



HAL
open science

Foldamères d'oligoamides aromatiques pour le développement de structures secondaires bio-inspirées

Arthur Lamouroux

► **To cite this version:**

Arthur Lamouroux. Foldamères d'oligoamides aromatiques pour le développement de structures secondaires bio-inspirées. Chimie organique. Université de Bordeaux, 2018. Français. NNT : 2018BORD0421 . tel-02125302

HAL Id: tel-02125302

<https://theses.hal.science/tel-02125302>

Submitted on 10 May 2019

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 Arthur LAMOUREUX

**Foldamères d'oligoamides aromatiques pour le
développement de structures secondaires bio-inspirées**

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

Soutenue le 19 décembre 2018

Membres du jury :

Mme JAMART, Brigitte	Professeur de l'Université de Lorraine	Rapporteur
M. ULRICH, Sébastien	Chargé de recherche CNRS, Université de Montpellier	Rapporteur
M. FERRAND, Yann	Chargé de recherche CNRS, Université de Bordeaux	Examineur
M. HUC, Ivan	Directeur de recherche CNRS, Université de Bordeaux	Examineur

Fin du deuxième acte

Remerciements

Ce travail de thèse a été réalisé au sein de l'Institut Européen de Chimie et Biologie (IECB) de Pessac dans le laboratoire de Chimie et Biologie des Membranes et Nanoobjets (CBMN – UMR 5248).

Je tiens à remercier, en premier lieu, les co-directeurs de l'IECB, le **Dr. Jean-Louis Mergny** et le **Dr. Gilles Guichard** ainsi que l'ancien co-directeur de l'IECB, le **Prof. Ivan Huc**. Je remercie également le **Dr. Sophie Lecompte** et le **Dr. Erick Dufourc**, actuelle et ancien directeur du CBMN ainsi que le **Dr. Thierry Toupance**, directeur de l'École Doctorale des Sciences Chimiques de l'Université Bordeaux, pour m'avoir permis de travailler dans les meilleures conditions.

J'adresse mes remerciements les plus sincères au **Prof. Brigitte Jamart** et au **Dr. Sébastien Ulrich** pour m'avoir fait l'honneur d'évaluer mon travail en tant que rapporteurs.

Je tiens à remercier le **Prof. Ivan Huc** pour m'avoir accueilli dans son équipe et m'avoir accordé sa confiance pendant ces trois années. Merci pour toutes ses discussions enrichissantes et vos précieux conseils qui m'ont permis de comprendre autant que faire se peut la chimie des foldamères.

Un grand merci au **Dr. Yann Ferrand** qui a codirigé cette thèse. Tu as toujours été présent pour moi, chaque jour de cette thèse. Grâce à toi, j'ai appris ce qu'était la rigueur scientifique que ça soit d'un point de vue expérimental que rédactionnel, et pour cela, je t'en suis extrêmement reconnaissant. De même, un grand merci au **Dr. Victor Maurizot** sans qui tout ceci n'aurait pas été possible. Ta patience et ta pédagogie ont été bénéfique à bien des égards. Je remercie aussi **Eric Merlet** avec qui j'ai partagé de très bons moments. Merci également au **Dr. Lucile Fischer** pour ta gentillesse et tous ces bons gâteaux !

Je remercie les personnes des plateaux techniques de l'IECB pour leurs aides précieuses. Merci, à **Axelle Grélard** et **Estelle Morvan** pour leur gentillesse et pour m'avoir appris tant de choses sur la RMN. Merci à **Brice Kauffmann**, **Stéphane Massip** et **Barbara Witcher** pour les analyses cristallographiques dont les structures cristallines sont présentées dans ce manuscrit. Merci à **Frédéric Rosu** et **Loïc Klinger** pour les expériences de masse.

Le plus grand privilège qu'il m'a été donné est celui d'avoir pu travailler dans un environnement intellectuel où les origines et les cultures se mélangent et collaborent harmonieusement entre elles. Car avant tout, une thèse c'est des rencontres et des échanges aussi inoubliables les uns que les autres. On apprend tellement des autres et cette ambiance de travail m'a permis d'en sortir grandi au niveau relationnel. J'aimerais remercier d'une manière générale toutes les personnes qui ont été impliquées notamment dans cette vie laborantine. Ça a été un véritable privilège de vous rencontrer et j'espère encore une fois vous revoir.

Je tiens à remercier particulièrement les français du laboratoire : **Antoine J.** pour ta bonne humeur quotidienne, en toute circonstance, que ce soit au laboratoire mais aussi lors de nos activités « extra-scolaires » ; **Antoine M.** pour toutes ses blagues souvent imitées mais jamais égalées et **Maëlle** ça a été réel plaisir de te rencontrer. Vous m'avez accueilli chaleureusement dans l'équipe et ça a été une joie de vous retrouver chaque matin.

De même, je remercie **Camille** de Toulouse pour avoir toujours été là, ton accent toulousain de plus en plus prononcé me manquera (un peu). **Léonie**, merci pour tout, tu as été une vraie maman pour moi, je suis content que l'on ait surmonté cette épreuve ensemble. **Camille** de la Rochelle (plus belle ville du monde ?), tes visites ont rendu mon quotidien moins pénible : les récits de tes « boulettes », les découvertes musicales, nos fous rires et pour tous ces moments ensemble, merci. Merci à vous trois d'avoir été là pendant ces derniers mois, votre aide et votre soutien m'ont permis d'avancer.

Je souhaite une bonne chance pour la suite à **Alice** et à **Victor**. J'espère que vous passerez autant de bons moments que j'en ai passés dans ce laboratoire.

Pedro, tu me devais une coupe de football mais tu peux la garder, j'en ai une plus jolie. **Albano**, muchas pipas ! Merci à **Daniela** et à **Joan**, on se reverra les amis ! Un merci des plus chaleureux à **Sunbun**, **Valentina**, **Siyuang**, **Xiaobo**, **Xuesong**, **Xiang**, **Jinhua**, **Chen Hao**, **Ko**, **Lianjing**, **Soumen**, **Mark**, **Sai Reddy** et **Subrata**, **Michal**, **Christos**, **Daniel**, **Florianne** and to whom I have forgotten !

Je remercie aussi l'équipe du prof. Quideau avec **Simon**, **Rémi**, **Antoine** et bien sûr **Richard** qui a « en revanche une moustache de belle taille » !

Ces travaux de thèse ont été possibles grâce au soutien sans faille d'une personne en particulier : **Léa**. Tu as été merveilleuse pendant toutes ces années. Tu as toujours cru en moi et si j'ai réussi c'est grâce à toi. Merci du fond du cœur.

Je remercie mes amis dont je tairai les prénoms pour ne pas leur donner trop d'importance (après ils vont avoir la grosse tête). Ils ont été et seront toujours là pour moi, peu importe les événements et les circonstances.

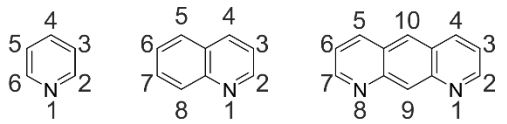
Merci tout le monde !

Sommaire

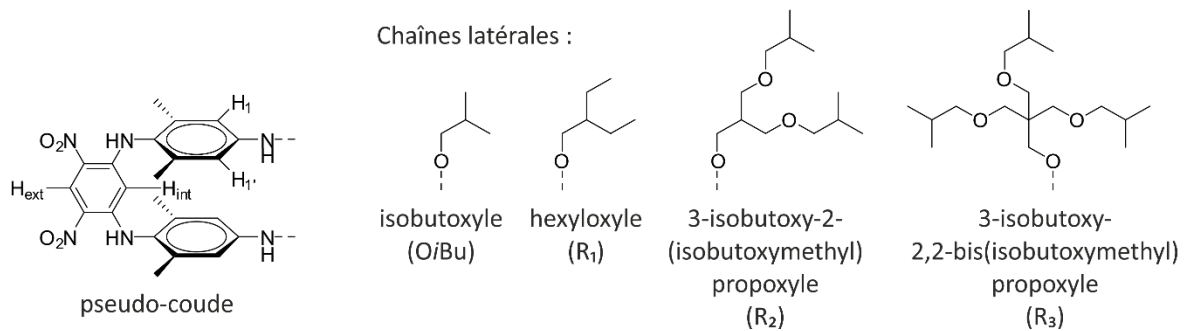
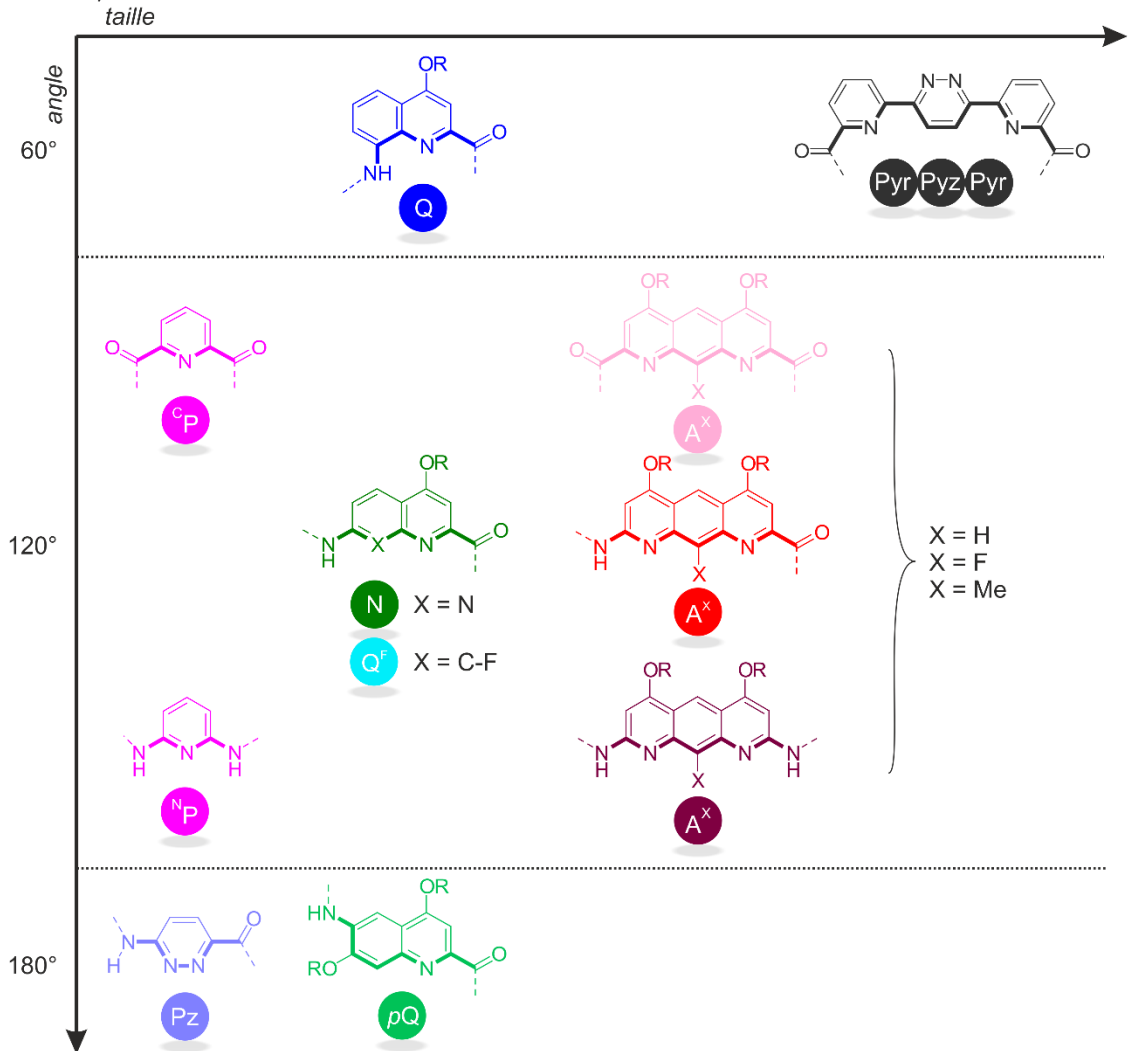
Nomenclature et liste des abréviations	1
Introduction générale	7
Chapitre I. Architectures de type « hélice-feuillet-hélice » de foldamères d'oligoamides aromatiques	15
Introduction et objectifs	17
1. Mimes de structures hélice-coude-hélice biotiques	17
2. Mime de structures hélice-coude-hélice abiotiques.....	20
3. Combinaison de structures secondaires distinctes.....	22
Conception.....	27
1. Foldamères d'oligoamides aromatiques repliés en feuillets β courbés.....	27
2. Foldamères d'oligoamides aromatiques hélicoïdaux.....	30
Synthèse.....	33
Résultats et discussion.....	37
1. Étude à l'état solide des architectures hélice-feuillet-hélice	37
2. Étude en solution des architectures hélice-feuillet-hélice.....	44
3. Encapsulation d'une molécule invitée au sein de la structure « en panier »	47
Conclusion et perspectives	51
Partie expérimentale	53
Chapitre II. Doubles hélices d'oligoamides aromatiques possédant une cavité de l'ordre du nanomètre	67
Introduction et objectifs	69
1. Structures hélicoïdales naturelles auto-assemblées.....	69
2. Structures hélicoïdales artificielles auto-assemblées	70
Conception.....	79
1. Conception d'hélices à larges diamètres : choix des monomères	79
2. Stratégie d'élongation des brins.....	81
3. Variation des chaînes latérales solubilisantes.....	83
Synthèse.....	85
1. Synthèse des monomères de pyridazine et de diaza-anthracène	86
2. Synthèse des oligomères $(A^{R^n}Pz)_n$	91
3. Synthèses des cibles moléculaires $9^{mer}(R_1R_2)$, $9^{mer}(R_1R_3)$ et $13^{mer}(R_2)$	94
Résultats et discussion.....	97
1. Analyse en solution et à l'état solide des monomères de pyridazine et de diaza-anthracène. 97	
2. Analyse en solution des cibles moléculaires sous leur forme protégée	99

3. Analyse des cibles moléculaires	102
Conclusion et perspectives	115
Partie expérimentale	117
Chapitre III. Élongation d'un feuillet β courbé artificiel pour la création d'une structure en tonneau β	149
Introduction et objectifs	151
1. Les tonneaux β	151
2. Structures artificielles s'inspirant de l'architecture des tonneaux β	152
Conception.....	161
1. Développement d'un tonneau β par auto-assemblage : objectif à long terme.....	161
2. Conception de feuillets β artificiels.....	162
Synthèse.....	165
1. Synthèses des feuillets β courbés possédant les chaînes latérales R_1	165
2. Synthèses des feuillets β courbés possédant les chaînes latérales R_2	166
Résultats et discussion.....	167
1. Analyse préliminaire de la solubilité de l'oligomère $9^{mer}(R_1)$	167
2. Analyse en solution des oligomères possédant les amides tertiaires.....	168
3. Analyses en solution et études des modèles des oligomères déprotégés.....	169
Conclusion et perspectives	177
Partie expérimentale	179
Conclusion générale et perspectives	187
Productions scientifiques.....	193

Nomenclature et liste des abréviations

- Numérotation des carbones des hétérocycles aza-aromatiques :
 

- Liste des monomère d'oligoamides aromatiques en fonction de leur taille et de leur courbure (*i.e.* angle entre les fonctions) :



○ Nom des monomères

A	Diaza-anthracène	Acide 2-amino-pyrido[3,2-g]quinoléine-8-carboxylique
N	Naphtyridine	Acide 7-amino-1,8-naphthyridine-2-carboxylique
^NP	Pyridine diamine	2,6-diaminopyridine
^CP	Acide dipicolinique	Acide pyridine-2,6-dicarboxylique
Q	Quinoléine	Acide 8-aminoquinoléine-2-carboxylique
pQ	<i>para</i> -quinoléine	Acide 6-amino-7-métoxy-2-quinoléine carboxylique
Q^F	Fluoro-quinoléine	Acide 7-amino-8-fluoro-2-quinoléinecarboxylique
Pyr-Pyz-Pyr	Pyridine-Pyridazine-Pyrdine	Acide 6,6'-(pyridazine-3,6-diyl)dipicolinique
Pz	Pyridazine	Acide 6-aminopyridazine-3-carboxylique
Pseudo-coude β artificiel		Dinitro-di(xylylamino)-phényle

○ Liste des abréviations

Aib	Acide 2-aminoisobutyrique	A
AcOEt	Acétate d'éthyle	
ADN	Acide Désoxyribonucléique	
Bn	Benzyle	B
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle	
Brine	Saumure	
COSY	<i>Correlation spectroscopy</i>	C
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène	D
DCE	1,2-Dichloroéthane	
DIAD	Diisopropyl azodicarboxylate	
DIPEA ou DIEA	Diisopropyléthylamine	
DMB	Diméthoxybenzyle	
DMSO (-d₆)	Diméthylsulfoxyde (deutééré)	
Équiv.	Équivalent	E
ESI	Electrospray ionisation	
Fmoc	Fluorénylméthoxycarbonyle	F
Fmoc-OSu	N-(9-fluorénylméthoxycarboxyloxy)-succinimide	
GPC	Chromatographie sur gel perméable	G
H	Hydrogène	H
HMBC	<i>Heteronuclear multiple bond correlation</i>	
HRMS	<i>High resolution mass spectrometry</i>	
HSQC	<i>Heteronuclear single quantum coherence</i>	
J	Constant de couplage	J
K_a	Constante d'association	K
K_{dim}	Constante de dimérisation	
MeOH	Méthanol	M
Me ou CH₃	Méthyle	
MMFFs	<i>Molecular mechanical force field</i>	
NOESY	<i>Nuclear overhauser effect Spectroscopy</i>	N

OiBu	Isobutoxyle	O
PDB	<i>Protein data bank</i>	P
PET	Éther de pétrole	
pH	Potentiel hydrogène	
Piv-Cl	Chlorure de pivaloyle	
PyBOP	Hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphonium	
RMN	Résonnance magnétique nucléaire	R
ROESY	Rotating-frame-overhauser spectroscopy	
RX	Rayons X	
SIDA	Syndrome de l'immunodéficience acquise	S
TBAB	Bromure de tétra-n-butylammonium	T
TFA	Acide trifluoroacétique	
THF	Tétrahydrofurane	
TMSI	Iodure de triméthylsilyle	
TMSN₃	Azoture de triméthylsilyle	
TsOH	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique	
<i>t</i>-BuOH	<i>tert</i> -butanol	
UV	Ultra-violet	U
Vol	Volume	V

- Liste des formules chimiques utilisées

CDCl₃	Chloroforme deutéré	C
CD₂Cl₂	Dichlorométhane deutéré	
CHCl₃	Chloroforme	
CH₂Cl₂	Dichlorométhane	
HCl	Acide chlorhydrique	H
H₂O	Eau	
H₂SO₄	Acide Sulfurique	
KOH	Hydroxyde de potassium	K
LiI	Iodure de lithium	L
LiOH	Hydroxyde de lithium	
MgSO₄	Sulfate de magnésium	M
NaBH(OAc)₃	Triacéto-borohydrure de sodium	N
NaH	Hydrure de sodium	
NaHCO₃	Bicarbonate de sodium	
NaOH	Hydroxyde de sodium	
Pd/C	Palladium sur charbon	P
Pd(PPh₃)₄	Palladium (0) tétrakis(triphénylphosphine)	
PPh₃	Triphényle phosphine	
SiPh₃	Phénylsilane	S
(CH₃O)₂C(CH₃)₂	2,2-Diméthoxypropane	...
(COCl)₂	Chlorure d'oxalyle	
(CH₃)₂CHCH₂Br	1-Bromo-2-méthylpropane	

- Nomenclature des acides aminés

Ala	Alanine	A	Leu	Leucine	L
Arg	Arginine	R	Lys	Lysine	K
Asn	Asparagine	N	Met	Méthionine	M
Asp	Aspartate	D	Phe	Phénylalanine	P
Cys	Cystéine	C	Pro	Proline	P
Glu	Glutamate	E	Ser	Sérine	S
Gly	Glycine	G	Thr	Thréonine	T
His	Histidine	H	Tyr	Tyrosine	Y
Ile	Isoleucine	I	Val	Valine	V

- Unités

cm	centimètre	M	molaire
nm	nanomètre	mol	mole
Å	angström	mmol	milimole
°	degrés (angle)	μmol	micromole
°C	degrés Celsius	mL	millilitre
K	kelvin	μL	microlitre
kDa	kilodalton	Hz	hertz
g	gramme	h	heure
mg	milligramme	min	minute
δ	déplacement chimique	ppm	partie par million

- Logiciels

Les figures ont été réalisées avec Chemdraw ultra 10 (CambridgeSoft®), Coreldraw 7 (Corel®), Blender (<http://www.blender.org>) et Discovery Studio Visualizer 4.1 (Accelrys®).

Introduction générale

La diversité structurelle des biomolécules est possible à partir d'un nombre limité de monomères – vingt acides aminés pour les protéines et quatre nucléotides pour les acides nucléiques – arrangés en une séquence linéaire. Le repliement et l'auto-assemblage de ces biomolécules en des conformations spécifiques, compactes et stabilisées par des interactions intra- et intermoléculaires donnent naissance à des fonctions chimiques sophistiquées.

Dans le cas des protéines, l'enchaînement linéaire des acides aminés induit un repliement local de la séquence peptidique pouvant adopter des structures secondaires particulières telles que des hélices, des feuillets ou encore des coudes (Figure 1A). L'association dans l'espace de ces éléments secondaires conduit à la formation d'une structure tridimensionnelle (Figure 1B) stabilisée par un ensemble de liaisons faibles (liaisons hydrogène, empilement aromatique, effets hydrophobes, liaisons ioniques, liaisons de Van der Waals). L'agencement de plusieurs peptides en un complexe multimérique forme la structure quaternaire des protéines (Figure 1C). Ces deux derniers niveaux d'organisation supérieurs sont responsables de la fonction de la protéine.

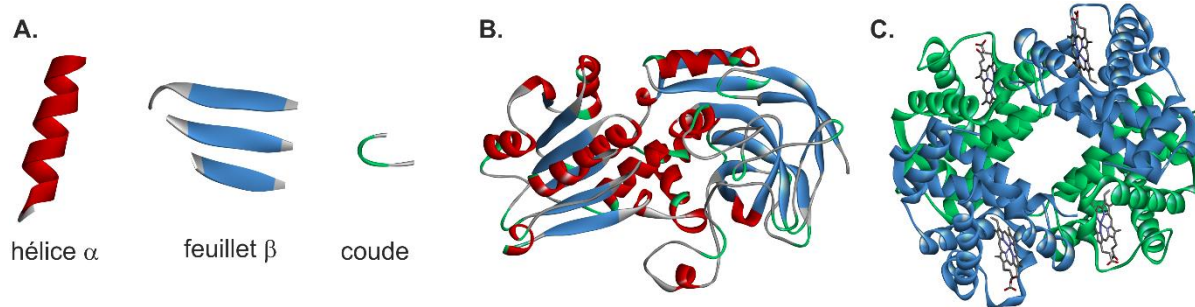


Figure 1. Représentation schématique de structures secondaires de protéine (A) donnant naissance à une structure tertiaire (B) d'une protéine (alcool déshydrogénase, PDB : 4RQT). Les hélices α , les feuillets β et les coudes sont représentés en rouge, en bleu et en vert, respectivement. (C) Arrangement en structure quaternaire de l'hémoglobine humaine (PDB : 1A3N) sous une forme tétramérique $\alpha\alpha\beta\beta$. Les complexes sont en bleu et en vert. Dans (A–C), les structures ne sont pas à la même échelle.

Pour être à même de mimer et d'étendre les fonctions des biomolécules, les mécanismes régissant le repliement ainsi que des diverses interactions impliquées dans ce processus doivent être (mieux) compris. Pour ce faire, les chimistes ont développé des molécules artificielles capables d'adopter des conformations repliées stables : les foldamères.¹

Généralement inspirés des biomolécules, les foldamères sont constitués de briques moléculaires, biotiques ou abiotiques, qui une fois assemblées, vont se replier en architectures bien définies stabilisées par des interactions non covalentes. Depuis une vingtaine d'année, les foldamères ont réussi à reproduire un ensemble de structures secondaires artificielles à partir de squelettes

¹ Gellman, S. H. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173–180.

chimiquement variés. Cette complexité structurale a été étendue au développement d'architectures tertiaires voire quaternaires. Par-delà, le défi architectural que représente ces foldamères, il arrive qu'un ensemble de fonctions émergent de ces édifices moléculaires telle que la catalyse, la reconnaissance moléculaire, les interactions protéine-protéine, le transport...

La recherche sur les foldamères se fait selon deux approches. La première approche dite descendante (*top-down*, en anglais) consiste par exemple à modifier de manière contrôlée une séquence peptidique α déjà connue pour adopter une structure secondaire stable (Figure 2). Ces modifications du squelette peptidique doivent conserver autant que possible les interactions mises en jeu afin d'impacter dans une moindre mesure la structure secondaire résultante. Ainsi, les peptides aliphatiques biomimétiques (*i.e.* biotiques) qui en découlent sont à même de mimer le repliement particulier des peptides α .²

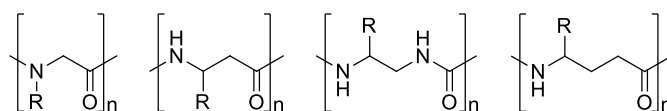


Figure 2. Exemples de foldamères issus d'une approche descendante : peptoïde,³ peptide- β ,⁴ oligourée⁵ et peptide- γ ⁶ (de gauche à droite).

La deuxième approche, qualifiée d'ascendante (*bottom-up*, en anglais), repose sur l'utilisation d'oligomères artificiels abiotiques (*i.e.* éloignés des peptides aliphatiques) afin de reproduire les structures secondaires, tertiaires voire quaternaires des biomolécules. Le repliement est basé sur la rigidification du squelette via l'emploi notamment d'unités aromatiques et l'établissement d'un jeu d'interactions faibles intra- et intermoléculaires (Figure 3).

² Martinek, T. A.; Fülöp, F. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 687–702.

³ (a) Simon, R. J.; Kania, R. S.; Zuckermann, R. N.; Huebner, V. D.; Jewell, D. A.; Banville, S.; Ng, S.; Wang, L.; Rosenberg, S.; Marlowe, C. K. *PNAS*. **1992**, *89*, 9367–9371. (b) Mándity, I. M.; Fülöp, F. *Expert Opin. Drug Discovery*. **2015**, *10*, 1163–1177.

⁴ (a) Appella, D. H.; Christianson, L. A.; Karle, I. L.; Powell, D. R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13071–13072. (b) Seebach, D.; Overhand, M.; Kühnle, F. N. M.; Martinoni, B.; Oberer, L.; Hommel, U.; Widmer, H. *Helv. Chim. Acta*. **1996**, *79*, 913–941. (c) Seebach, D.; Beck, A. K.; Bierbaum, D. J. *Chemistry & Biodiversity*. **2004**, *1*, 1111–1239.

⁵ Collie, G. W.; Bailly, R.; Pulka-Ziach, K.; Lombardo, C. M.; Mauran, L.; Taib-Maamar, L.; Dessolin, J.; Mackereth, C. D. Guichard. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6128–6137.

⁶ (a) Hintermann, T.; Gademann, K.; Jaun, B.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta*. **1998**, *81*, 983–1002. (b) Grison, C. M.; Robin, S.; Aitken, D. J. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 7802–7805.

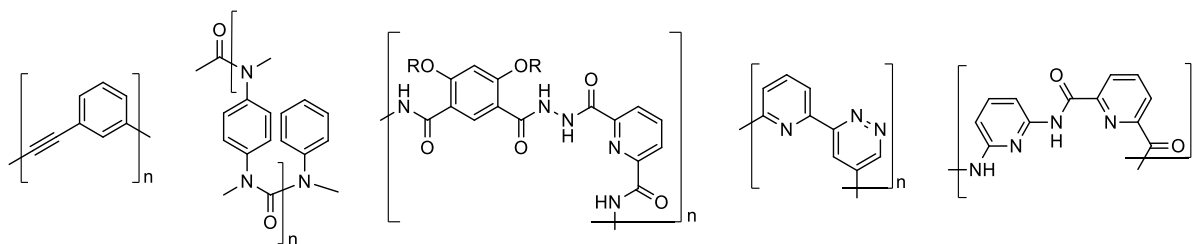


Figure 3. Exemples de foldamères issus d’une approche ascendante.⁷

Parmi la variété des séquences oligomériques capable de mimer les structures secondaires des biopolymères, les foldamères d’oligoamides aromatiques ont reçu une attention significative pour plusieurs raisons. Tout d’abord, leur facilité de synthèse, en solution ou sur support solide⁸, permet d’avoir accès à des oligomères de hauts poids moléculaires.⁹ Ensuite, la prédictibilité du repliement est contrôlée par divers facteurs.¹⁰ La conformation préférentielle locale de la liaison amide associée à l’effet de la conjugaison entre les fonctions amides et les cycles aryles permet à ces deux groupements d’être coplanaires (ou proches de l’être). L’établissement d’une liaison hydrogène intramoléculaire (Figure 4A, pointillés noirs) entre les protons des amides et les azotes endocycliques des cycles aza-aryles adjacents permet de restreindre la rotation autour de la liaison NHCO-aryle. Cette conformation est d’avantage favorisée par la présence des répulsions électrostatiques (Figure 4A, flèches rouges) entre l’atome d’oxygène de la fonction amide et l’azote endocyclique des cycles aryles.

L’association successive du même motif structural codant pour une courbure dans la séquence oligomérique donne naissance à un repliement hélicoïdal (Figure 4B). L’hélice qui en résulte est stabilisée par une force supplémentaire : l’empilement aromatique intramoléculaire. Pour ces raisons, ces hélices d’oligoamides aromatiques s’avèrent extrêmement stables en solution.¹¹ Par ailleurs, il est possible de contrôler la chiralité des hélices par l’insertion dans la séquence oligomérique d’un inducteur de chiralité.¹²

⁷ (a) D.-W., Zhang; Zhao, X.; Hou, J.-L.; Li, Z.-T. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5271–5316. (b) Guichard, G.; Huc, I. *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 5933–5941.

⁸ Baptiste, B.; Douat-Casassus, C.; Laxmi-Reddy, K.; Godde, F.; Huc, I. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7175–7185.

⁹ (a) Delsuc, N.; Léger, J.-M.; Massip, S.; Huc, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 214–217. (b) Delsuc, N.; Massip, S.; Léger, J.-M.; Kauffmann, B.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3165–3172.

¹⁰ Huc, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 17–29.

¹¹ Jiang, H.; Léger, J.-M.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3448–3449.

¹² Kendhale, A. M.; Poniman, L.; Dong, Z.; Laxmi-Reddy, K.; Kauffmann, B.; Ferrand, Y.; Huc, I. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 195–200.

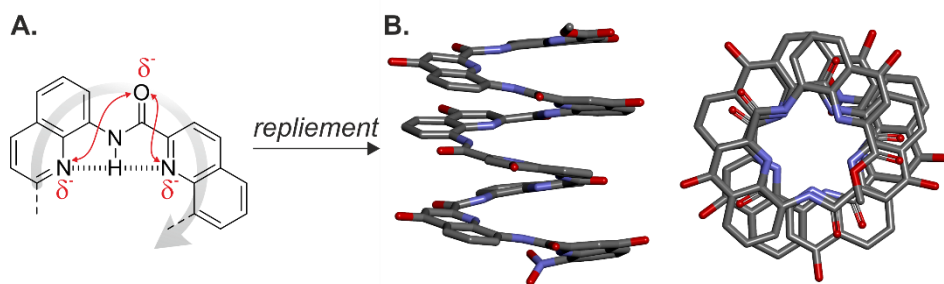


Figure 4. (A) Représentation schématique (à gauche) du repliement hélicoïdal d'un oligomère d'oligoamide. Les liaisons hydrogène et les répulsions électrostatiques sont représentées par des pointillés noirs et des flèches rouges. La flèche grise indique le repliement. (B) Structure cristalline d'une hélice d'oligo(quinoléines) vue de face et de haut en représentation tubulaire. Les atomes d'hydrogènes et les chaînes latérales ont été omis pour des raisons de clarté.

L'hélice est de loin le motif le plus représenté dans la littérature des foldamères en raison de son fort potentiel pour former des structures stables et discrètes. Ces dernières peuvent être monomériques, c'est-à-dire, constituées d'un seul segment hélicoïdal (Figure 5A), ou bien, elles peuvent résulter de l'auto-assemblage de plusieurs brins et former des complexes non covalents stabilisés par des interactions locales spécifiques (Figure 5B–D). Quant aux feuillets β , ils sont plus rares dans la littérature en raison de leur tendance à s'agréger et à précipiter. Le développement de ces molécules représente toutefois un défi attrayant pour comprendre et contrôler les interactions des feuillets β . Au-delà de ces structures secondaires prédominantes dans la littérature, on a pu constater l'émergence d'architectures plus complexes. Par exemples, ces dernières peuvent résulter de l'association non covalente de faisceaux hélicoïdaux (*bundles*, en anglais) (Figure 5F) ou bien de phénomène de complexation entre une molécule hôte et une molécule invitée (Figure 5G et H). La conception et le développement de tels objets moléculaires ouvrent l'accès vers de nouvelles fonctions par-delà celles des biomolécules.

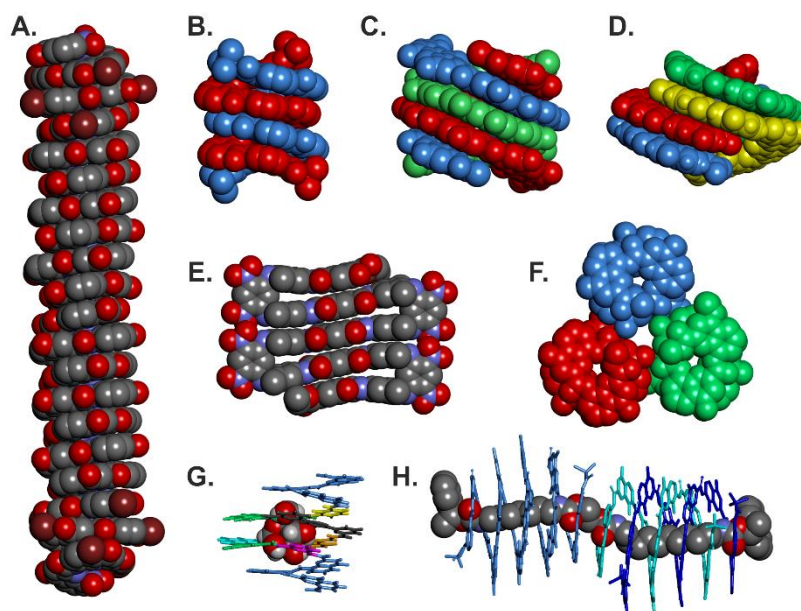


Figure 5. Structures cristallines de foldamères d'oligoamides aromatiques : (A) hélice simple nanométrique d'oligo(quinoléines)¹³ ; (B) hélice double d'oligo(pyridines)¹⁴ ; (C) hélice triple de diaza-anthracènes¹⁵ ; (D) hélice quadruple d'oligo(fluoro-quinoléines)¹⁶ ; (E) feuillet β artificiel¹⁷ ; (F) assemblage quaternaire d'hélices constituées de motifs de quinoléine et de méthyle-pyridine¹⁸ ; (G) hélice possédant un diamètre variable permettant l'encapsulation moléculaire sélective d'une molécule de fructose¹⁹ ; (H) Pseudo-rotaxane²⁰. Les monomères sont décrits dans la nomenclature. Toutes les structures cristallines sont à la même échelle.

Dans ce contexte, ce travail de thèse consistera à augmenter la diversité structurale des foldamères d'oligoamides aromatiques. Le premier chapitre aura pour objectif de combiner différentes structures secondaires distinctes, à savoir l'hélice et le feuillet. La formation d'architectures « hélice-feuillet-hélice » uniques permettra d'obtenir des objets en forme de panier possédant une ouverture modulable dans le squelette du foldamère. Les foldamères résultant de l'association de plusieurs sous-composants secondaires représentent un défi ambitieux envers la mise en œuvre de nouvelles fonctions sophistiquées. Le deuxième chapitre sera consacré à la conception et au développement d'hélices codant pour de larges diamètres. Cette approche permettra l'obtention de structures hélicoïdales auto-assemblées possédant un diamètre de l'ordre nanomètre. Le chapitre trois complètera le deuxième en développant des structures en feuillet β courbés. L'élongation des segments hélicoïdaux rattachés à des pseudo-coudes artificiels permettra de concevoir des

¹³ Li, X.; Qi, T.; Srinivas, K.; Massip, S.; Maurizot, V.; Huc, I. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1044–1047.

¹⁴ Berl, V.; Huc, I.; Khoury, R. G.; Krische, M. J.; Lehn. *Nature*. **2000**, *407*, 720–723.

¹⁵ Meunier, A. Les foldamères comme mimes de la seconde sphère de coordination des hydrogénases [Fe-Fe]. Thèse de doctorat en chimie organique, Université de Bordeaux, Décembre 2017.

¹⁶ Gan, Q.; Bao, C.; Kauffmann, B.; Grélard, A.; Xiang, J.; Liu, S.; Huc, I.; Jiang, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1715–1718.

¹⁷ Sebaoun, L.; Maurizot, V.; Granier, T.; Kauffmann, B.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2168–2174.

¹⁸ De, S.; Chi, B.; Granier, T.; Qi, T.; Maurizot, V.; Huc, I. *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 51–57.

¹⁹ Chandramouli, N.; Ferrand, Y.; Lautrette, G.; Kauffmann, B.; Mackereth, C. D.; Laguerre, M.; Dubreuil, D.; Huc, I. *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 334–341.

²⁰ Gan, Q.; Wang, X.; Kauffmann, B.; Rosu, F.; Ferrand, Y.; Huc, I. *Nat. Nanotechnol.* **2017**, *12*, 447–452.

architectures possédant une large cavité polaire s'inspirant des tonneaux β . Les structures résultantes ouvrent des perspectives intéressantes vers l'obtention d'architectures moléculaires toujours plus complexes.

Chapitre I. Architectures de type « hélice-feuillet-hélice » de
foldamères d'oligoamides aromatiques

Introduction et objectifs

L'architecture de la plupart des foldamères s'inspire du comportement de repliement des biomolécules et en particulier des acides nucléiques (ADN et ARN) et des protéines. Cette grande et complexe diversité structurale constitue une source d'inspiration pour les chimistes. Néanmoins, la variété des structures secondaires isolées que l'on rencontre au sein des foldamères n'équivaut pas encore celle des biomolécules. D'une manière générale, les foldamères sont formés d'un seul motif architectural : ils peuvent être hélicoïdaux ou bien linéaires. La combinaison de plusieurs éléments de design est rare dans la littérature et représente un défi important dans ce domaine. Concevoir des structures artificielles hautement organisées, semblables à des protéines, nécessite de développer des stratégies pour contrôler l'orientation relative des sous-éléments secondaires tout en conservant leurs caractéristiques structurales. Dans la volonté de créer des architectures toujours plus complexes, les mimes des structures super-secondaires, tertiaires et quaternaires ont commencé à apparaître ces dernières années.

1. Mimes de structures hélice-coude-hélice biotiques

Le motif hélice-coude-hélice est une structure super-secondaire composée de deux hélices reliées entre elles par un court segment. Il s'agit d'un des assemblages fonctionnels les plus simples trouvés dans la nature et d'un point de vue biologique, il est impliqué dans plusieurs fonctions importantes des protéines capables de se lier à l'ADN.¹ Parmi les oligomères non naturels possédant un squelette aliphatique biotique mimant cette structure super-secondaire, le Prof. DeGrado *et al.* ont conçu un peptide β résultant d'une combinaison d'acides β -aminés hydrophobes et chargés.² En solution aqueuse, ce foldamère adopte une structure repliée grâce à des interactions électrostatiques intermoléculaires à longues distances entre les chaînes latérales des deux hélices (Figure 1A). L'oxydation des résidus cystéine présents aux extrémités N-terminales permet la connectivité des deux hélices au moyen d'un pont disulfure. Peu de temps après, le Prof. Sharma *et al.* ont rapporté la conception et la synthèse d'un motif hybride hélice-coude-hélice composé de peptides β (Figure 1B).³ Le coude, quant à lui, est composé de dérivés d'acides α -aminés naturels qui induisent un changement de direction dans la chaîne polypeptidique. Grâce à une stabilisation par liaisons hydrogène, les hélices

¹ Brennan R.G.; Matthews B. W. *J Biol Chem.* **1989**, *264*, 1903–1906.

² Cheng, R. P.; DeGrado, W. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11564–11565.

³ (a) Sharma, G. V. M.; Subash, V.; Narsimulu, K.; Sankar, A. R.; Kunwar, A. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 8207–8210. (b) Sharma, G. V. M.; Thodupunuri, P.; Sirisha, K.; Basha, S. J.; Gurava Reddy, P.; Sarma, A. V. S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8614–8628.

se retrouvent presque orthogonales l'une par rapport à l'autre permettant ainsi de mimer le repliement de cette classe de structures super-secondaires.

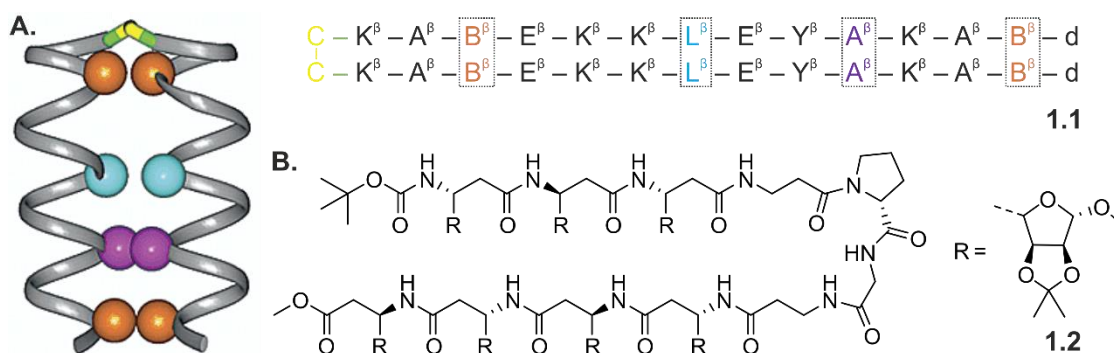


Figure 1. (A) Représentation schématique (à gauche) et séquence β -peptidique **1.1** (à droite) de deux hélices parallèles reliées entre elles par un pont disulfure. Les acides (L)- β -aminés sont dénommés par rapport à leur code international à une lettre avec le symbole « β » en exposant. « B » désigne l'acide S-3-amino-valérique, « C » la S-cystéine et « d » l'acide R-aspartique. Les hélices parallèles sont représentées en gris et les résidus ayant des interactions entre eux sont représentés par des boules oranges, bleues et violettes. Le pont disulfure est représenté en jaune. Image reproduite à partir de la référence 2. (B) Séquence β -oligomérique **1.2** d'un motif hybride hélice-coude-hélice composé de peptides β .

Utilisant un design élégant et rationnel, le Prof. Zuckermann *et al.* ont développé un assemblage covalent de trois hélices amphiphiles composées de peptoïdes (oligomères de glycine N-substituée) solubles dans l'eau (Figure 2).⁴ Une des faces des hélices est équipée de résidus hydrophobes, qui, en se repliant, vont créer une poche latérale hydrophobe stable similaire à celle que l'on retrouve dans les protéines. Les hélices sont reliées entre elles par des chaînes aliphatiques flexibles. Ces liens covalents entre structures secondaires permettent une stabilisation coopérative de la structure tertiaire résultante.⁵

⁴ Lee, B.-C.; Zuckermann, R. N.; Dill, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10999–11009.

⁵ Burkoth, T. S.; Beausoleil, E.; Kaur, S.; Tang, D.; Cohen, F. E.; Zuckermann, R. N. *Chem. Biol.* **2002**, *9*, 647–654.

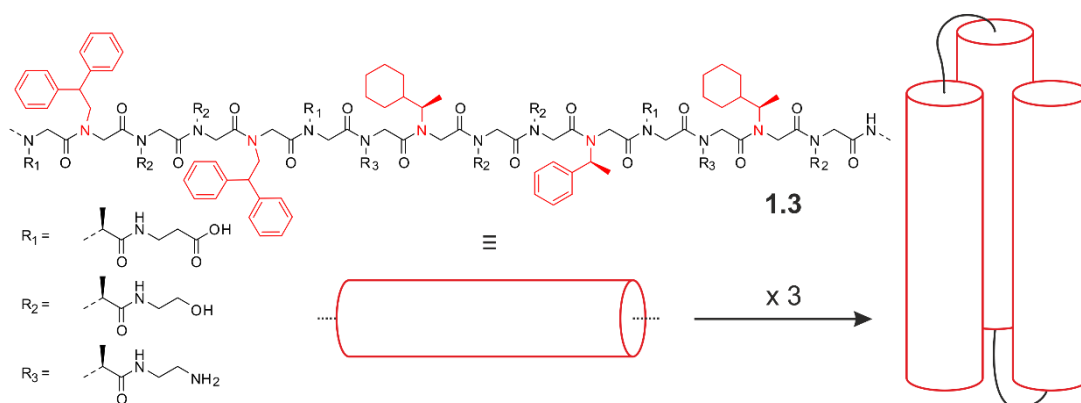


Figure 2. Structure chimiques et représentation schématique de la stratégie de synthèse pour la conception d'une structure composée de trois hélices reliées de manière covalente. Les hélices sont représentées par des cylindres rouges et les liens covalents par des fils noirs.

De manière générale, parmi les quelques exemples réussis mimant ce motif, l'emploi d'un lien rigide entre les deux hélices biotiques permet de définir spatialement l'orientation relative des éléments secondaires entre eux. Récemment, le Prof. Gopi *et al.* ont rattaché deux hélices bio-inspirées à un fragment central plan aromatique déficient en électron (type *n*).⁶ Dans un premier temps, les auteurs ont connectés deux motifs hélicoïdaux aliphatiques composés d'un tripeptide d'Aib achiral (Figure 3A, séquence **1.4**), et, dans un second temps, les deux motifs hélicoïdaux aliphatiques sont composés d'un tripeptide hybride $\alpha\alpha$ chiral (Figure 3B, séquence **1.5a**). Ces deux motifs sont connus pour adopter un modèle de liaisons hydrogène différents. Dans les deux cas, les orientations des hélices se fait de manière antiparallèle par rapport au plan du motif NDI mais avec un sens d'hélicité dépendant de la chiralité de l'hélice. Lorsqu'une des chaînes latérales des hélices est équipée d'un fragment riche en électron (type *p*), ce foldamère peptidique (Figure 3B, séquence **1.5b**) possède des propriétés conductrices par transfert de charge entre les fragments NDI-pyrène.

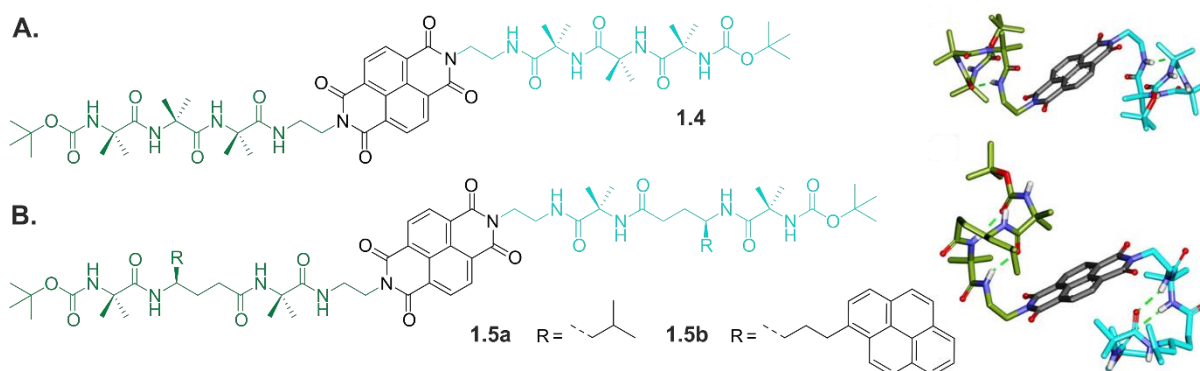


Figure 3. Structures chimiques de motifs peptidiques hélicoïdaux connectés à un lien central (à gauche) et leurs structures cristallines correspondantes (à droite). Le fragment NDI est en noir ; les

⁶ Reja, R. M.; Misra, R.; Gopi, H. N. *ChemNanoMat*. **2018**, *4*, 1–5.

hélices sont représentées en bleu et en vert. Les protons et les chaînes latérales ont été omis par soucis de clarté.

2. Mimes de structures hélice-coude-hélice abiotiques

L'autre approche pour mimer ces structures hélice-coude-hélice – ou plus généralement les structures des protéines – est d'utiliser des oligomères artificiels abiotiques (*i.e.* éloignés des peptides aliphatiques rencontrés jusqu'ici). La rigidification du squelette est induite par l'emploi d'unités aromatiques et le repliement hélicoïdal est basé sur l'établissement d'un jeu d'interactions intramoléculaires faibles (liaisons hydrogène, empilement aromatique...) ainsi que sur des préférences conformationnelles. L'utilisation de cette classe de molécules artificielles a permis l'obtention de structures abiotiques possédant une taille et une complexité structurale similaire aux structures des protéines. Par exemple, la connexion ramifiée de deux longues hélices d'oligo(quinoléines) au moyen d'une courte chaîne d'éthylène glycol a permis au Prof. Huc *et al.* la synthèse d'un foldamère protéomorphe dont la masse moléculaire (supérieure à 8 KDa) est comparable à celle d'une « petite » protéine (Figure 4A et B).⁷ La communication d'hélicité entre les deux hélices homomériques est dépendante à la fois de la composition du solvant ainsi qu'à la nature des chaînes latérales.

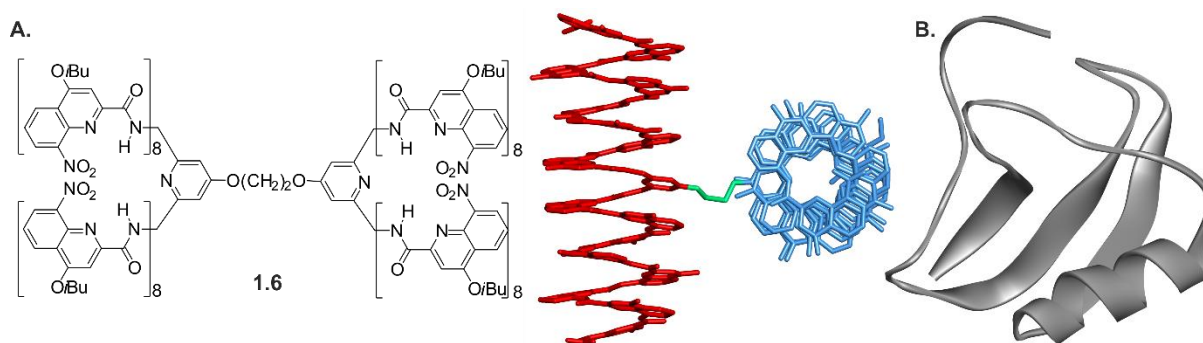


Figure 4. (A) Structure chimique et cristalline de l'oligomère **1.6**. Les hélices en bleu ont un sens d'hélicité dans le sens des aiguilles d'une montre (*P*) tandis que les hélices en rouge ont un sens d'hélicité inverse au sens des aiguilles d'une montre (*M*). Le lien éthylène glycol est représenté en vert. Pour des soucis de clarté, les protons et les chaînes latérales ont été omis. (B) Comparaison à la même échelle avec une protéine de toxine du scorpion (7.1 kDa, PDB : 1AHO).⁸

⁷ (a) Delsuc, N.; Léger, J.-M.; Massip, S.; Huc, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 214–217. (b) Delsuc, N.; Massip, S.; Léger, J.-M.; Kauffmann, B.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3165–3172.

⁸ Smith, G. D.; Blessing, R. H.; Ealick, S. E.; Fontecilla-Camps, J. C.; Hauptman, H.; Housset, D. H.; Langs, D. A.; Miller, R. *Acta Crystallogr., Sect. D: Biol. Crystallogr.* **1997**, *53*, 551–557.

La conception rationnelle autour des éléments constituant ces foldamères abiotiques permet de fournir des structures possédant un repliement élégant et contrôlé. Ainsi, quand deux hélices d'oligo(quinoléines) stables sont connectées en position *para* d'un lien aromatique plan, le Prof. Huc *et al.* ont observé une divergence des deux hélices par rapport au plan du motif aromatique central.⁹ Ces dernières se retrouvent de part et d'autre de cet espaceur avec un sens d'hélicité différent (Figure 5A). Peu de temps après, ce design a été étendu à la synthèse d'une architecture tertiaire où, lors d'une étape de déprotection des chaînes latérales, la rotation d'une hélice autour du coude permet aux deux hélices de former un complexe grâce à l'établissement de six liaisons hydrogène intermoléculaires (Figure 5B).¹⁰ Similairement, le Prof. Chen *et al.* ont utilisé un motif binaphtyldiamine qui renvoie les hélices dans la même direction par rapport à l'axe du coude mais avec un sens d'hélicité différent (Figure 5C).¹¹

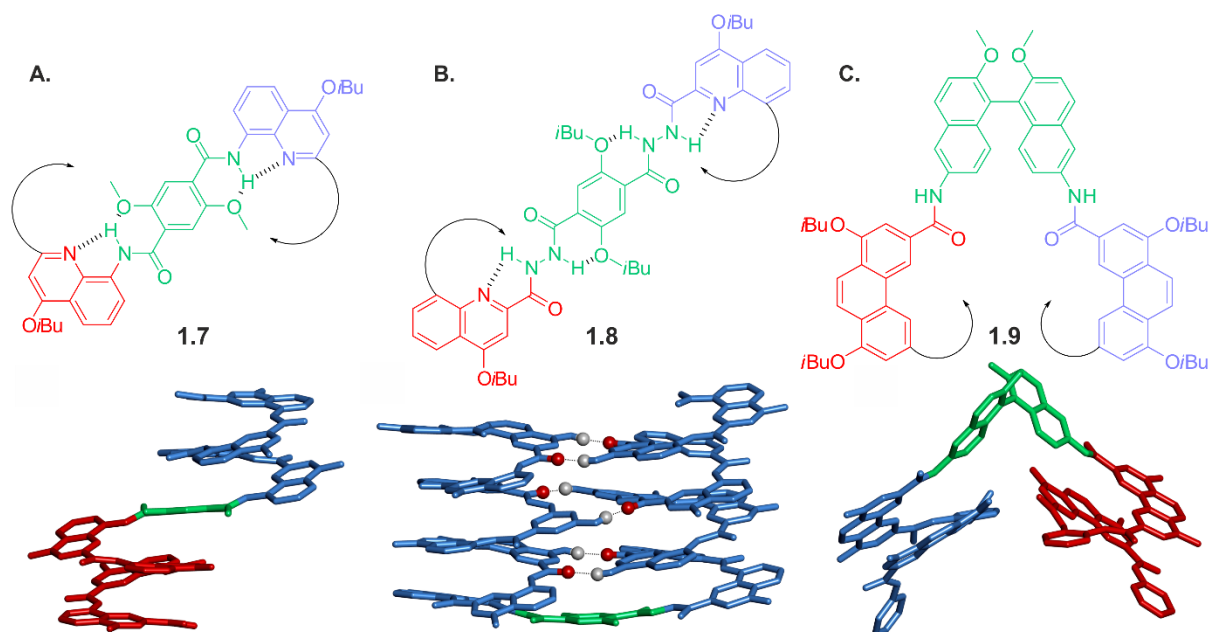


Figure 5. Structures chimiques et cristallines d'architectures artificielles hélice-coude-hélice. (A) Hélices d'oligo(quinoléines) reliées entre elles par un motif d'acide téréphtalique **1.7**. (B) Hélices composées de monomères de quinoléine et de monomères de méthyle-pyridine **1.8**. Le lien entre les deux hélices est un acide téréphtalique bis-hydrazide. Les pointillés indiquent les liaisons hydrogène établies entre les deux hélices ; les atomes d'hydrogène et les atomes d'oxygène impliqués dans ces liaisons sont représentés par des boules blanches et rouges, respectivement. (C) Hélices d'oligo(phénanthrolines) reliées entre elles par un motif binaphtyldiamine **1.9**. Dans (A–C), le coude est représenté en vert. Les hélices en bleu ont un sens d'hélicité dans le sens des aiguilles d'une montre (*P*) tandis que les hélices en rouge ont un sens d'hélicité inverse au sens des aiguilles d'une montre (*M*). Les atomes d'hydrogènes, les molécules de solvants, et les chaînes latérales ont été omis par soucis de clarté.

⁹ Maurizot, V.; Dolain, C.; Leydet, Y.; Léger, J.-M.; Guionneau, P.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10049–10052.

¹⁰ De, S.; Chi, B.; Granier, T.; Qi, T.; Maurizot, V.; Huc, I. *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 51–57.

¹¹ Hu, H.-Y.; Xiang, J.-F.; Yang, Y.; Chen, C.-F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 69–72.

La plupart des fonctions des biopolymères, et spécialement celles des protéines, émergent au niveau de leurs structures tertiaires voire même au niveau de leurs structures quaternaires. Au cours des vingt dernières années, on a pu constater l'émergence d'architectures quaternaires auto-assemblées en paquet (*bundles* en anglais) entre éléments secondaires de même nature. D'une manière succincte et non exhaustive, il est pertinent de citer les exemples d'amas hélicoïdaux composés d'acides β -aminés,¹² de β -peptides¹³ de γ -peptides,¹⁰ de β -urées¹⁴ mais aussi d'amas composés de feuilletts β .¹⁵ Étant donné que ces assemblages quaternaires se font d'une manière non covalente, ils ne seront pas traités dans ce chapitre.

3. Combinaison de structures secondaires distinctes

Combiner des structures secondaires non naturelles distinctes en un unique foldamère reste un défi majeur. Récemment, le Dr. Knipe *et al.* ont proposé une approche rationnelle basée sur la combinaison de codons possédant des propriétés de repliement préférentielles. En effet, en fonction des répulsions dipolaires entre deux unités monomériques adjacentes, les domaines auront tendance à préférer une structure linéaire ou bien courbée.¹⁶ La structure cristalline du fragment à trois cycles composé du motif pyrimidine (Figure 6, **1.10**) révèle en effet un angle de 86° traduisant bien une forme hélicoïdale. Quant à celle du fragment à trois cycles à base de pyridazine (Figure 6, **1.11**), elle révèle une forme étendue courbée avec un angle de 154°. Le dernier fragment possède une forme plus linéaire (Figure 6, **1.12**, angle de 139°) et le motif de pyrazine peut s'apparenter à un centre d'inversion similaire aux exemples précédents. L'association de ces différents domaines entre eux permettrait de générer un oligomère hétéromérique ayant une conformation contrôlée. La projection des chaînes latérales dans des directions particulières confèrerait à cet ensemble de foldamères des propriétés fortement attractives dans la reconnaissance de surface de protéines.

¹² (a) Reinert, Z. E.; Lengyel, G. A.; Horne, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12528–12531. (b) Tavenor, N. A.; Reinert, Z. E.; Lengyel, G. A.; Griffith, B. D.; Horne, W. S. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 3789–3792. (c) Horne, W. S.; Price, J. L.; Keck, J. L.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4178–4180.

¹³ (a) Daniels, D. S.; Petersson, E. J.; Qiu, J. X.; Schepartz, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1532–1533. (b) Petersson, E. J.; Craig, C. J.; Daniels, D. S.; Qiu, J. X.; Schepartz, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5344–5345.

¹⁴ Collie, G. W.; Pulka-Ziach, K.; Lombardo, C. M.; Frémaux, J.; Rosu, F.; Decossas, M.; Mauran, L.; Lambert, O.; Gabelica, V.; Mackereth, C. D.; Guichard, G. *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 871–878.

¹⁵ Kreuzer, A. G.; Nowick, J. S. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 706–718.

¹⁶ Lockhart, Z.; Knipe, P. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 8478–8482.

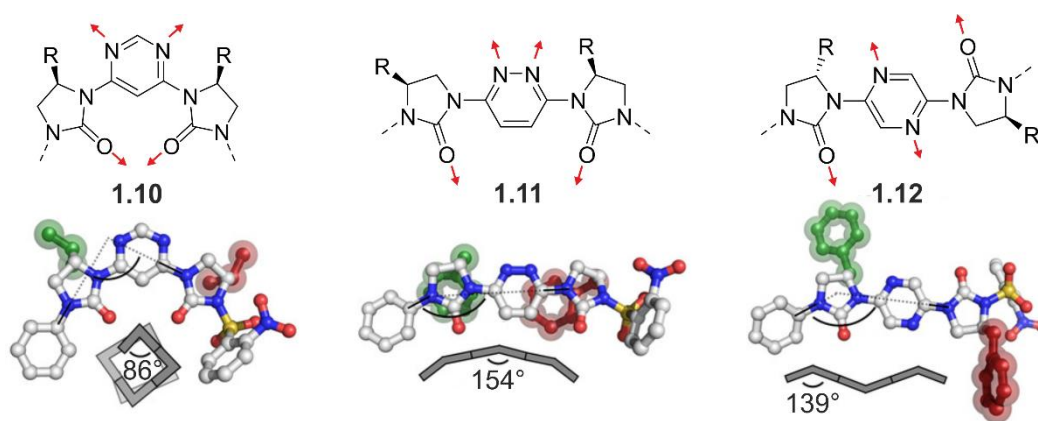


Figure 6. Structures chimiques et structures cristallines d'un fragment trimérique fait de pyrimidine **1.10** préférant une conformation hélicoïdale et des fragments trimériques faits de pyridazine **1.11** et de pyrazine **1.12** préférant une conformation linéaire. Les répulsions dipolaires sont représentées par des flèches rouges.

Contrôler la modularité d'une séquence oligomérique permet d'organiser spatialement les différents éléments la composant et de créer des objets moléculaires possédant des propriétés intéressantes. Ainsi, la combinaison de monomères d'oligoamides aromatiques qui encodent pour des caractéristiques structurales et/ou fonctionnelles différentes (courbure induite, habilité à donner/accepter des liaisons hydrogène) a permis à notre laboratoire de développer des récepteurs hélicoïdaux.¹⁷ Le diamètre d'hélice croissant des deux extrémités vers le centre créer une cavité en son centre dans laquelle une molécule invitée peut être entièrement isolée du milieu extérieur. Grâce à un contrôle sur cette modularité, il a été possible d'augmenter la taille de la cavité et d'augmenter l'affinité et la sélectivité pour les molécules invitées. Il a été ainsi possible d'encapsuler de petites molécules comme l'eau à des molécules plus complexes présentant un intérêt biologique comme un sucre (Figure 7).

¹⁷ Ferrand, Y.; Huc, I. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 970-977.

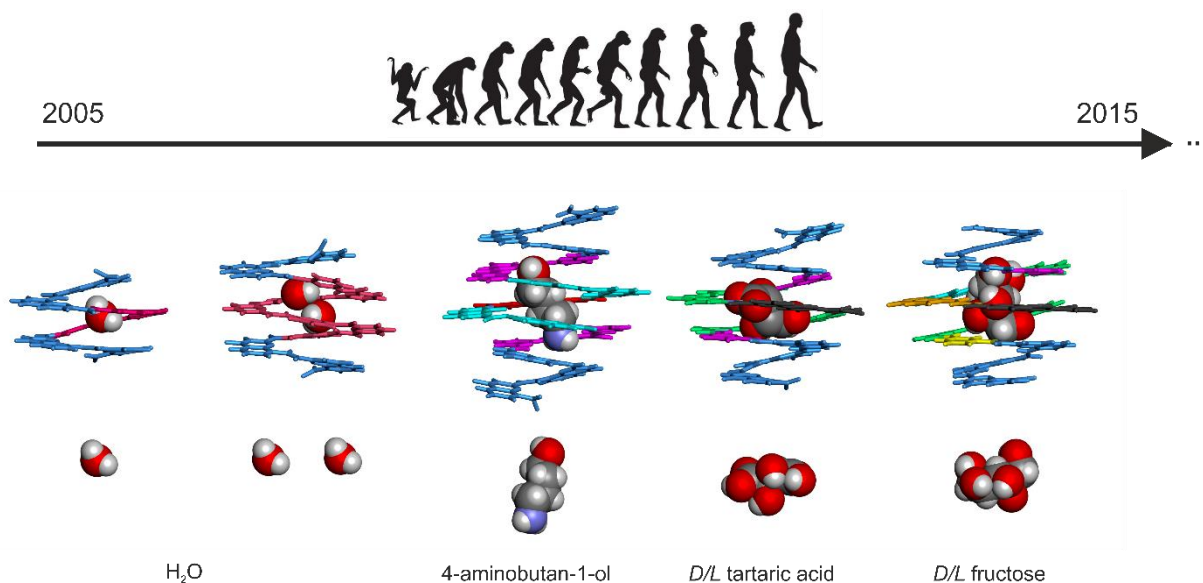


Figure 7. Chronologie des différents récepteurs hélicoïdaux développés par notre laboratoire. Structures cristallines des capsules en représentation tubulaire avec les molécules invitées en représentation CPK. Chaque monomère de la séquence oligomérique est représenté par une couleur.

L'objectif de ce travail de thèse est d'associer différentes séquences d'oligoamides aromatiques ayant des structures secondaires distinctes. Comme schématisé dans la Figure 8, l'idée est de prolonger le feuillet β aromatique courbé par l'ajout de deux segments hélicoïdaux coniques aux deux extrémités. Il en résulte une architecture « hélice-feuillet-hélice » bien définie dans laquelle les parties hélicoïdales (en bleu) et feuillet (en rouge) conservent leurs intégrités respectives. Ces objets uniques en forme de panier possèdent une fenêtre ouverte dans le squelette oligomérique du foldamère et où les unités de pseudo-coudes (en gris) jouent le rôle de portes d'entrée. De plus, en fonction de la courbure du feuillet β , la profondeur et la largeur de la cavité de ces édifices peuvent être modulées. L'introduction d'une fenêtre permanente dans le squelette du foldamère permet à une molécule invitée de venir et sortir par ce passage avec une cinétique d'encapsulation plus rapide que celle observée pour des capsules totalement closes (Figure 7).

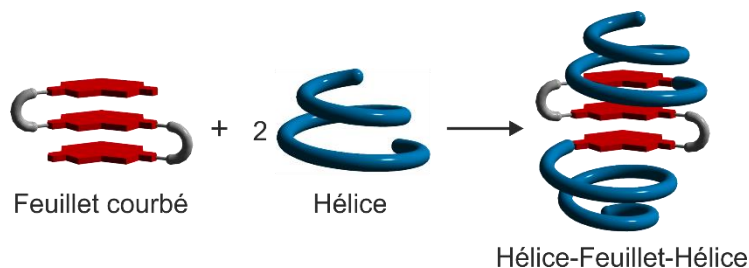


Figure 8. Représentation schématique des architectures « hélice-feuillet-hélice ». Les brins aromatiques et les pseudo-coudes β sont en rouges et en gris, respectivement, alors que les segments hélicoïdaux sont représentés en bleu.

Dans un premier temps, la conception rationnelle de chaque élément constituant ces hybrides structuraux sera discutée avant de procéder à la partie synthétique qui contiendra les voies de synthèse requises pour obtenir ces édifices. Une série de ces superstructures a été synthétisée et l'étude de leurs caractéristiques structurales a été obtenue à la fois à l'état solide et en solution. Ensuite, ces objets moléculaires ouverts seront comparés aux récepteurs d'oligoamides aromatiques de type « capsules » qui ont été précédemment développées par notre laboratoire. Comme preuve de concept, l'encapsulation d'une molécule invitée dans l'une de ces architectures hélice-feuillet-hélice est présentée ci-après.

Conception

Comme énoncé précédemment, la conception de cette première génération de foldamères d'oligoamides aromatiques de type hélice-feuillet-hélice repose sur deux éléments de design : le feuillet et l'hélice. Cette partie a pour but de faire état des progrès qui ont été fait par notre laboratoire vis-à-vis de ces deux structures tout en évoquant les stratégies qui ont été adoptées pour arriver à l'élaboration des cibles moléculaires finales.

1. Foldamères d'oligoamides aromatiques repliés en feuillets β courbés

Par comparaison avec les hélices, les feuillets β sont rares dans la littérature des foldamères en raison de leur capacité à s'agréger et à précipiter. Récemment, nous avons reporté le développement d'une première génération de feuillets β linéaires dans lequel les unités pseudo-coudes alignent les brins aromatiques artificiels dans une orientation face-à-face. L'empilement aromatique intramoléculaire est assez fort pour induire un repliement mais assez faible pour prévenir des agrégations.¹⁸ Lorsque des fragments aryles sont attachés aux cycles xylyles du pseudo-coude β , l'agencement face-à-face des cycles aryles est en équilibre entre une conformation où les dipôles locaux sont parallèles ou bien antiparallèles (Figure 9A). Il a récemment été démontré que dans le cas où les cycles aryles reproduisaient des brins linéaires, l'organisation antiparallèle était favorisée (Figure 9B). Cependant, lors de l'introduction de courbure dans les mimes de feuillets β (Figure 9C), le repliement surmonte les répulsions électrostatiques intramoléculaires et force les dipôles locaux des brins empilés à s'aligner parallèlement afin de maximiser l'empilement aromatique.¹⁹

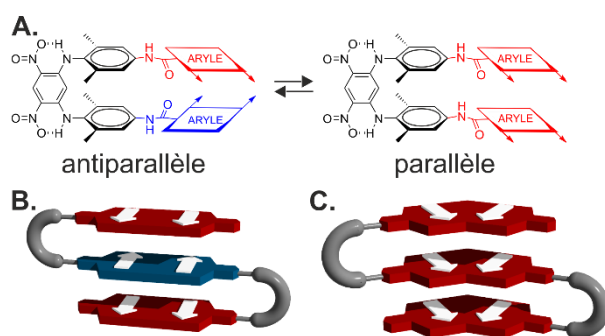


Figure 9. Mimes de feuillets β artificiels linéaires et courbés. (A) Structure des feuillets β aromatiques en équilibre entre un arrangement antiparallèle et parallèle. (B) Arrangement antiparallèle des brins des feuillets β aromatiques linéaires. (C) Arrangement parallèle des brins

¹⁸ (a) Sebaoun, L.; Maurizot, V.; Granier, T.; Kauffmann, B.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2168–2174. (b) Sebaoun, L.; Kauffmann, B.; Delclos, T.; Maurizot, V.; Huc, I. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2326–2329.

¹⁹ Lamouroux, A.; Sebaoun, L.; Wicher, B.; Kauffmann, B.; Ferrand, Y.; Maurizot, V.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 14668–14675.

des feuillets β aromatiques courbés. Les brins aromatiques sont représentés par des objets rectangulaires. Dans (B) et (C), les flèches blanches schématisent les orientations des dipôles locaux.

Dans l'esprit de synthétiser un foldamère de forme ovoïde possédant une cavité, les brins linéaires des mimes de feuillets β doivent être remplacés par des brins courbés où ces derniers se retrouveront sur la paroi intérieure de la cavité de l'édifice final. Par ailleurs, ils doivent présenter une courbure et une taille suffisamment grande pour être dans la continuité des deux fragments hélicoïdaux coniques qui vont venir se positionner de part et d'autre du feuillet β (Figure 8).

La synthèse et l'étude de foldamères repliés en feuillet β à brins courbés a été réalisée par Laure Sebaoun durant ses travaux de thèse au sein de notre équipe.²⁰ L'introduction de la courbure à travers les feuillets β aromatiques a été rendu possible en connectant le pseudo-coude β dinitro-di(xylylamino)-phényle (Figure 10) à des brins aromatiques dont les orientations entre les substituants définissent un angle différent de 180° .²¹ Pour cela, le monomère fonctionnalisé pyrido[3,2-*g*]quinolone nommé diaza-anthracène dans la suite de ce manuscrit s'est révélé être un excellent candidat puisqu'un angle de 120° est mesuré entre les positions 2 et 7.²² De plus, sa grande surface aromatique permet de générer un fort empilement aromatique pouvant ainsi rigidifier la structure en feuillet résultante.

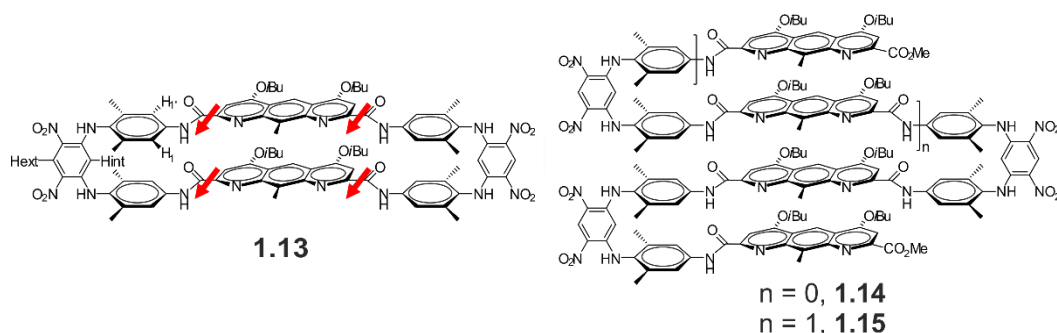


Figure 10. Feuillet β d'oligoamides aromatiques courbés macrocyclique (**1.13**) et multibrins (**1.14–1.15**).

L'oligomère **1.13** a été synthétisé lors d'une réaction de macrocyclisation de type 2+2 entre le monomère diacide diaza-anthracène dicarboxylique et le pseudo-coude β diamine. La structure cristalline du macrocycle **1.13** confirme bien l'arrangement parallèle des motifs diaza-anthracènes (Figure 11A et C). La vue du dessus montre un léger décalage des cycles aryles dû à l'encombrement

²⁰ Sebaoun, L. Conception, synthèse et études structurales de foldamères aromatiques repliés en feuillet. Thèse de doctorat en chimie organique, Université de Bordeaux, Septembre 2013.

²¹ Huc, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 17–29.

²² Berni, E.; Kauffmann, B.; Bao, C.; Lefevre, J.; Bassani, D. M.; Huc, I. *Chem.—Eur. J.* **2007**, *13*, 8463–8469.

stérique des chaînes latérales ainsi qu'aux répulsions électrostatiques, cependant, les dipôles locaux se retrouvent strictement parallèles entre eux. La structure résultante offre une cavité en forme de « C » d'un diamètre d'environ 16 Å (distance mesurée entre les deux groupements xylyles) et une distance inter-brin de 3.7 Å est mesurée. Les études en solution du macrocycle **1.13** par RMN ^1H ont montré la formation d'un seul conformère qui possède une dynamique intramoléculaire remarquablement lente.

Dans un second temps, la synthèse de feuillets β courbés à plusieurs coudes a permis l'obtention du feuillet à trois brins **1.14** et du feuillet à quatre brins **1.15** (Figure 10). La structure cristalline de **1.15** (Figure 11B et D) confirme les caractéristiques courbées révélées précédemment dans la structure du macrocycle **1.13**. La structure montre bien un empilement de quatre diaza-anthracènes où tous les dipôles locaux sont alignés parallèlement et où les $-\text{CH}_3$ des unités diaza-anthracènes (sphères noires) pointent vers l'intérieur de la cavité. La nature non cyclique du foldamère **1.15** offre cependant des degrés de liberté conformationnels supplémentaires. En solution, l'évidence du repliement dans les conformations des feuillets courbés multibrins vient de la corrélation entre les différents protons des méthyles des diaza-anthracènes observée par effet Overhauser nucléaire (NOE). La proximité entre les groupements méthyles, à la fois dans la séquence **1.14** et dans la séquence **1.15**, est uniquement possible dans un arrangement parallèle des unités diaza-anthracènes. La RMN ^1H indique une dynamique des structures non cycliques plus rapide que dans le cas du macrocycle **1.13** et la stabilité des feuillets augmente à mesure que la longueur des brins augmente suggérant un effet coopératif.

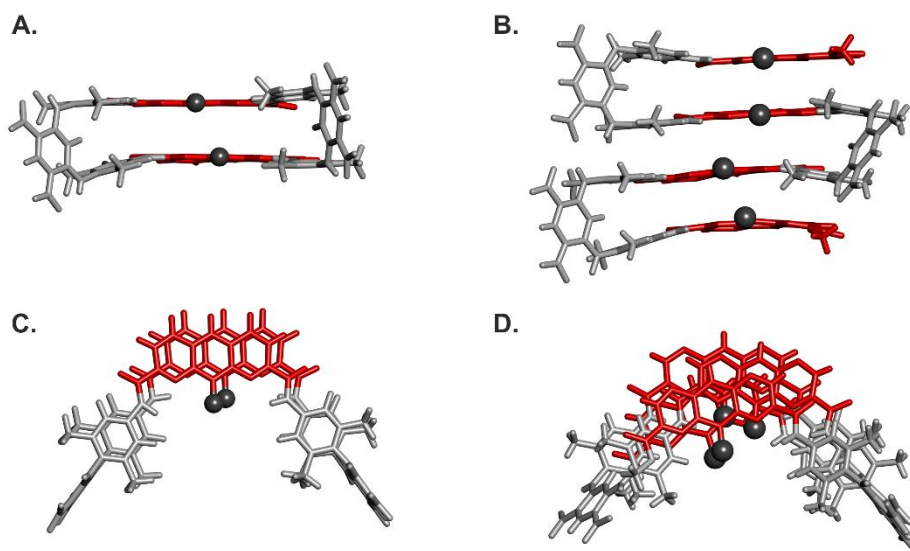


Figure 11. Structures cristallines du macrocycle **1.13** et du feuillet β courbés à quatre brins **1.15** : (A) et (B) montrent une vue de face en représentation tubulaire, respectivement. (C) et (D) montrent une vue de haut en représentation tubulaire. Dans toutes les représentations, les motifs diaza-anthracènes sont représentés en rouge tandis que les pseudo-coudes sont représentés en gris. Les méthyles des diaza-anthracènes sont représentés par des sphères noires. Les molécules de solvant et les chaînes latérales ont été omises pour des raisons de clarté.

La courbure induite par les mimes de brins β ainsi que la large surface aromatique des noyaux diaza-anthracènes permet de rigidifier l'ensemble de la structure et de privilégier une conformation où les dipôles locaux de chaque couche sont alignés parallèlement entre eux. Cette conformation est pourtant défavorable du point de vue de l'encombrement stérique des groupements méthyles et des chaînes latérales ainsi que des répulsions électrostatiques intramoléculaires. Pourtant, le repliement particulier de ces structures permet de s'affranchir de ces contraintes et de présenter des mimes de feuillets β artificiels stabilisés sous l'effet de l'empilement aromatique. Il en résulte une architecture en forme de « C » où l'intérieur du feuillet peut être assimilé à une cavité. Pour la synthèse d'architectures de type hélice-feuillet-hélice, le choix initial d'un feuillet β à trois brins reliés entre eux par deux pseudo-coudes (similaire au foldamère **1.14**) est envisagé. Après addition des séquences hélicoïdales de part et d'autre de ce dernier, la molécule résultante devrait posséder un axe de symétrie rendant moins complexe les analyses structurales. Ce choix devrait aussi simplifier les étapes de synthèse pour la mise en place d'une série de structures hybrides où le brin central du feuillet β sera différent.

2. Foldamères d'oligoamides aromatiques hélicoïdaux

Nous avons supposé qu'une hélice aromatique ajoutée à la fin du feuillet β courbé devait simplement s'empiler dessus sans provoquer d'interférence négative. Dans le but d'obtenir une séquence oligomérique finale dont le diamètre aux extrémités est plus étroit qu'en son centre, un segment hélicoïdal ayant une forme conique a été choisi. Le fragment oligomérique « Q₃PN₂ » (Schéma 1) adopte un repliement conique²³ où son extrémité la plus courbée est constituée de trois motifs de quinoléine qui jouent le rôle de « bouchon » fermant la cavité à une extrémité de l'hélice et empêchant également des phénomènes d'agrégations intermoléculaires.²⁴ Le diamètre de l'hélice augmente avec l'introduction d'une unité de pyridine et de deux unités de naphtyridine.²⁵ Développé précédemment dans notre laboratoire, la synthèse de cet hexamère (Schéma 1) montre le fort potentiel de la chimie des oligoamides aromatiques : une stratégie de synthèse convergente permet d'obtenir des oligomères à hauts poids moléculaires à l'échelle de la dizaine de grammes. D'un point de vue synthétique, le dimère de naphtyridine est couplé à une diamino-pyridine grâce à l'agent de couplage PyBOP [hexafluorophosphate de (1H-benzotriazol-1-yloxy)(tri-1-pyrrolidinyl)phosphonium²⁶]. L'amine

²³ Ferrand, Y.; Kendhale, A. M.; Kauffmann, B.; Grélard, A.; Marie, C.; Blot, V.; Pipelier, M.; Dubreuil, D.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7858–7859

²⁴ (a) Jiang, H.; Léger, J.-M.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3448–3449. (b) Jiang, H.; Léger, J.-M.; Dolain, C.; Guionneau, P.; Huc, I. *Tetrahedron*. **2003**, *59*, 8365–8374.

²⁵ Ferrand, Y.; Kendhale, A. M.; Garric, J.; Kauffmann, B.; Huc, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1778–1781.

²⁶ Coste, J.; Le-Nguyen, D.; Castro, B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 205–208.

de ce trimère peut alors réagir avec un trimère de quinoléine en présence de PyBOP. Après l'obtention du produit désiré, le groupement protecteur carbamate de *tert*-butyle (Boc) de l'amine est clivé en milieu acide à l'aide d'acide trifluoroacétique (TFA) pour donner l'amine correspondante **1**.

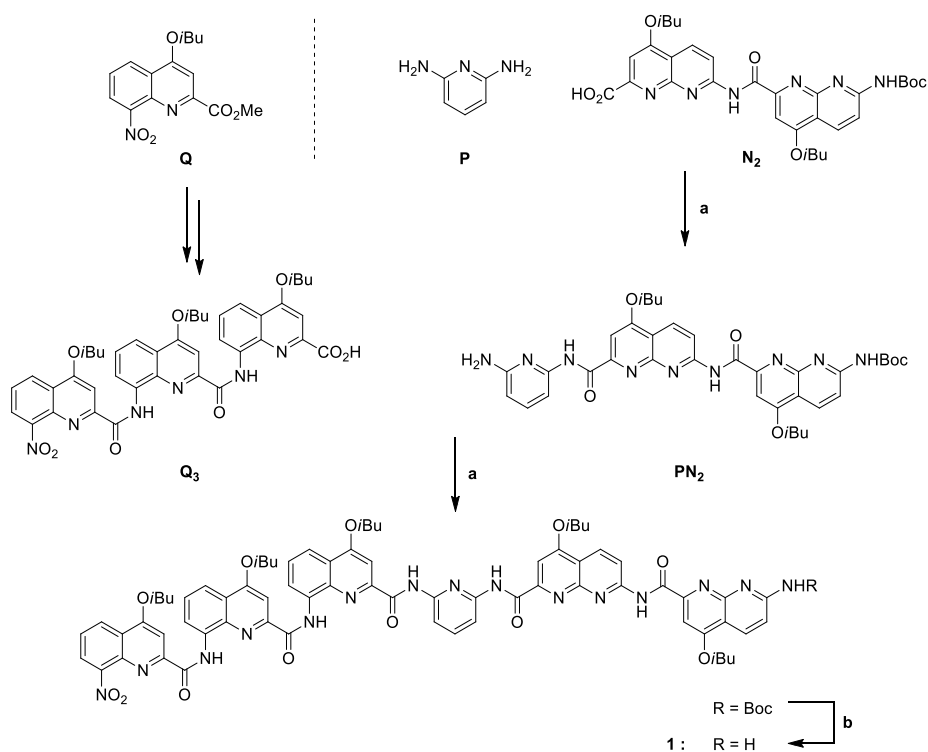


Schéma 1. Synthèse de l'oligomère **1** : (a) PyBOP, DIPEA, CHCl₃ ; (b) TFA, CH₂Cl₂.

Ce segment hélicoïdal à diamètre variable est un élément clé des capsules qui ont été développé précédemment dans le laboratoire. Ces containers moléculaires peuvent reconnaître des molécules invitées dans leur cavité avec une grande sélectivité et une grande affinité en les isolant complètement du milieu extérieur^{27,28} comme en témoigne la structure cristalline du complexe **1.16**-**acide (L)-tartrique**²³ (Figure 12). Cette capsule est composée de deux segments Q₂PN₂ connectés entre eux par un motif constitué d'un enchaînement pyridine-pyridazine-pyridine. L'établissement d'un réseau de liaisons hydrogène entre le site de reconnaissance de la molécule hôte et le substrat permet d'observer un phénomène de complexation entre les deux éléments. Cependant, pour que le substrat entre et sorte de la capsule, l'hélice doit partiellement se déplier. Au niveau de la séquence oligomérique, une

²⁷ (a) Garric, J.; Léger, J.-M.; Huc, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1954–1958. (b) Garric, J.; Léger, J.-M.; Huc, I. *Chem.—Eur. J.* **2007**, *13*, 8454–8462 (c) Bao, C.; Kauffmann, B.; Gan, Q.; Srinivas, K.; Jiang, H.; Huc, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4153–4146.

²⁸ (a) Chandramouli, N.; Ferrand, Y.; Lautrette, G.; Kauffmann, B.; Mackereth, C. D.; Laguerre, M.; Dubreuil, D.; Huc, I. *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 334–341. (b) Lautrette, G.; Wicher, B.; Kauffmann, B.; Ferrand, Y.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10314–10322.

unité (e.g. la pyridine) joue le rôle de charnière pour ouvrir temporairement²⁹ un passage. Par conséquent, les cinétiques de capture et de libération sont lentes à l'échelle de la RMN ¹H.

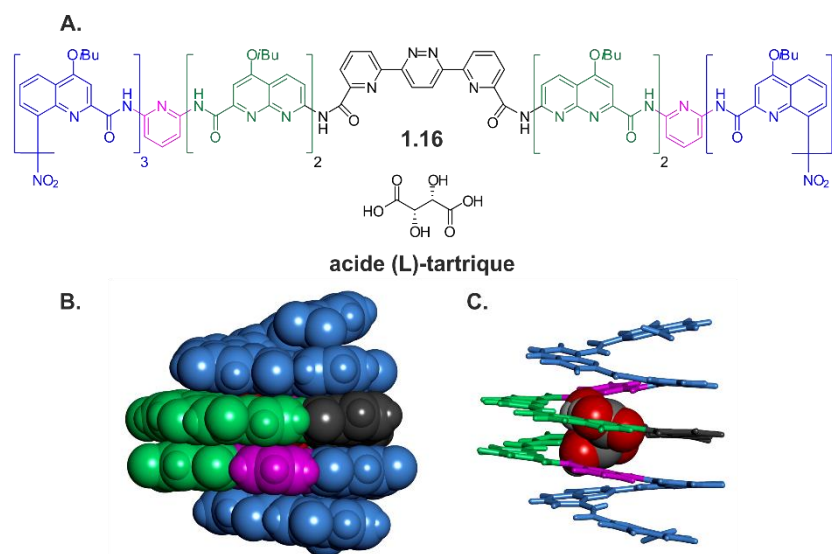


Figure 12. Exemple de capsule d'oligoamides aromatiques développée par le laboratoire. (A) Séquence de la capsule **1.16** (en haut) spécifique à l'acide (L)-tartrique (en bas). Chaque monomère est décrit par un code couleur. (B) et (C) montrent une structure cristalline vue de face du complexe **1.16**→acide (L)-tartrique en représentation CPK et en représentation tubulaire, respectivement. Dans (C), l'acide tartrique est représenté en CPK. Dans (B) et (C), le code couleur des monomères décrit dans (A) est appliqué. Les chaînes latérales et les molécules de solvant ont été omises pour plus de clarté.

Les deux unités de naphtyridine présentent à la fin de cette séquence hexamérique codent pour un large diamètre hélicoïdal : l'angle entre les fonctions des positions 2 et 7 des motifs de naphtyridine est de 120°. L'angle de courbure d'un diaza-anthracène est similaire à celui d'une naphtyridine mais, en raison de son cycle phényle supplémentaire, il code pour un diamètre d'hélice plus grand. Pour être dans la continuité d'une hélice dont le diamètre augmente, le choix d'un motif diaza-anthracène provenant de la partie périphérique du feuillet β coïncide donc avec la stratégie de synthèse discutée précédemment.

²⁹ (a) Ferrand, Y.; Chandramouli, N.; Kendhale, A. M.; Aube, C.; Kauffmann, B.; Grélard, A.; Laguerre, M.; Dubreuil, D.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11282–11288. (b) Abramyan, A. M.; Liu, Z.; Pophristic, V. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 20406–20410.

Synthèse

La synthèse des foldamères **2** à **4** (Figure 13) a été réalisée selon une approche convergente. Le pseudo-coude β est tout d'abord couplé à un monomère de diaza-anthracène. La partie hélicoïdale décrite plus haut est ajoutée au précédent fragment au niveau du motif de diaza-anthracène pour former une hélice avec un seul pseudo-coude. Ensuite, les deux séquences précédentes (ou « hémicapsule ») sont connectées ensemble par l'intermédiaire d'une unité centrale au niveau des unités de pseudo-coude. Les molécules résultantes **2**, **3** et **4** possèdent donc deux segments hélicoïdaux et deux unités de pseudo-coude. En ce qui concerne la molécule **5** (Figure 13), un seul motif diaza-anthracène est connecté à la séquence hémicapsule. Elle ne comporte qu'une seule hélice et une unité de pseudo-coude.

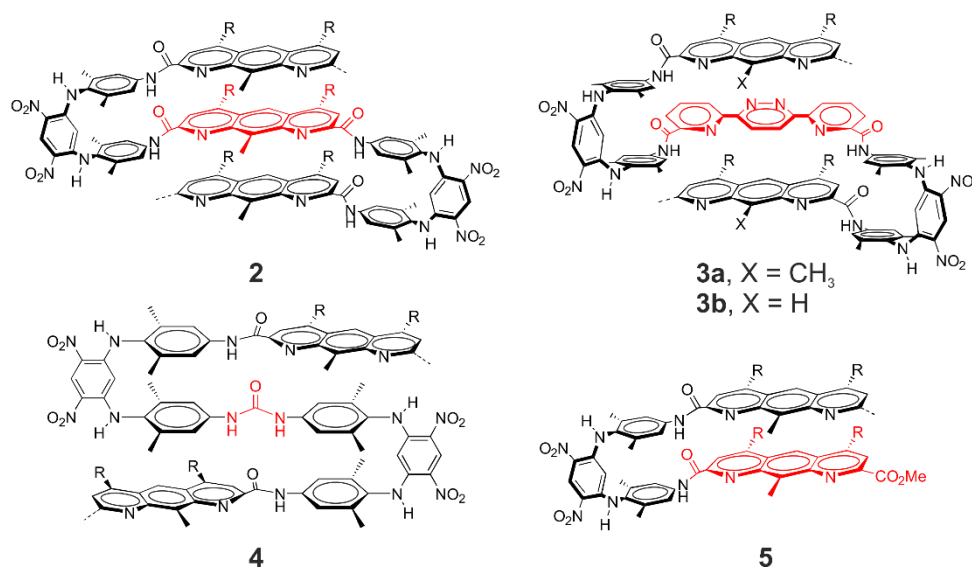


Figure 13. Formules chimiques des oligomères d'oligoamides de type hélice-feuillet-hélice **2–5**. La partie centrale est colorée en rouge. Les pointillés indiquent la séquence hélicoïdale « $-N_2PQ_3$ » décrite plus tôt dans ce manuscrit. Les groupements « R » indiquent les chaînes latérales isobutoxy.

La synthèse des foldamères de type hélice-feuillet-hélice commence tout d'abord par la désymétrisation du pseudo-coude β^{18a} en clivant l'un des deux groupements protecteurs Boc (Schéma 2). L'exposition du composé **6** au iodure de triméthylsilyle (TMSI) suivit d'une hydrolyse dans le méthanol³⁰ permet l'obtention du coude monoamine **7** avec un rendement de 34 %.

³⁰ (a) Berl, V.; Huc, I.; Khoury, R. G.; Lehn, J.-M. *Chem.—Eur. J.* **2001**, *7*, 2798–2809. (b) Jung, M. E.; Lyster, M. A. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1978**, *0*, 315–316.

(GPC) avec du chloroforme stabilisé par de l'éthanol (1 %) comme phase mobile a révélé l'obtention d'un composé de poids moléculaire plus élevé (Figure 14). L'analyse par spectroscopie de masse ainsi que l'obtention d'une structure cristalline ont permis d'identifier ce composé comme étant la molécule **4** : deux héli-capsules connectées entre elles par l'intermédiaire d'une fonction urée.

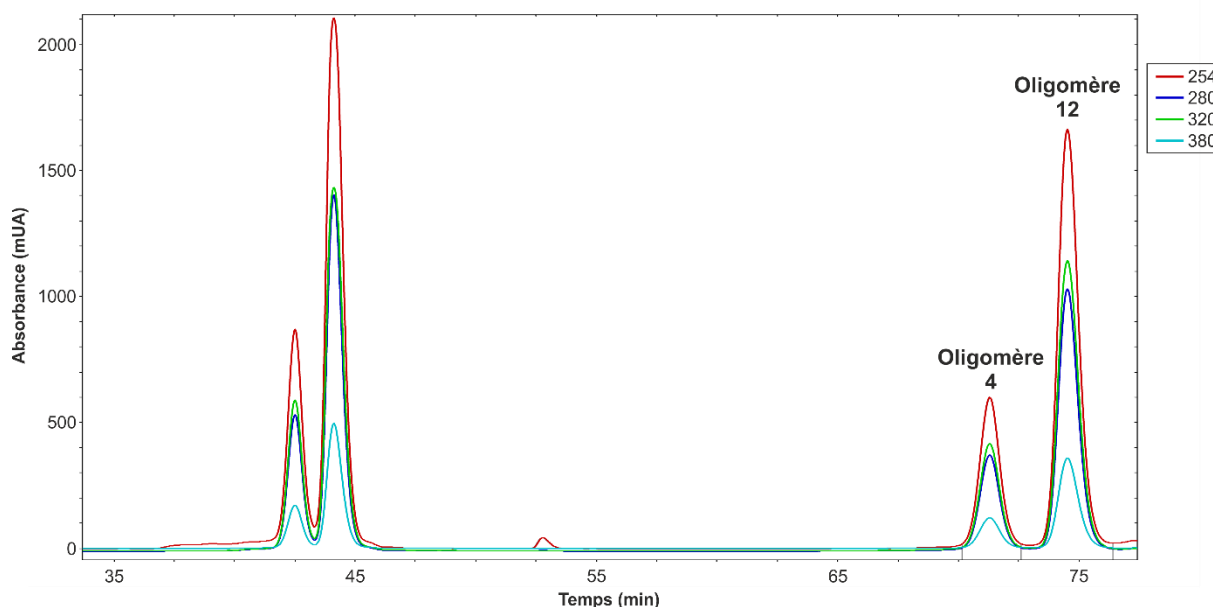


Figure 14. Profil de la GPC (2 cycles) lors de la déprotection au TFA du composé **11**.

D'une manière générale, deux fragments oligomériques **12** sont engagés dans une réaction de couplage avec une partie centrale possédant deux fonctions acides carboxyliques à ses extrémités. Le premier élément central envisagé est un motif de diacide carboxylique 1,8-diaza-2,7-anthracène³⁴ **13b** qui a été au préalable activé sous la forme d'un dichlorure d'acyle par traitement avec du chlorure d'oxalyle (Schéma 4). Après purification par Chromatotron^{®35} et par GPC, l'oligomère **2** est obtenu avec un rendement de 45 %. En ce qui concerne la séquence de l'oligomère **3a**, le couplage a été effectué en présence du diacide **14** et de PyBOP et le produit **3a** est obtenu avec un rendement de 44 % après une purification par GPC.

³⁴ Berni, E.; Kauffmann, B.; Bao, C.; Lefevre, J.; Bassani, D. M.; Huc, I. *Chem.—Eur. J.* **2007**, *13*, 8463–8469.

³⁵ Radial centrifugally accelerated chromatography. Lepoivre, A. *Bull. Soc. Chim. Belges.* **1972**, *81*, 213–219.

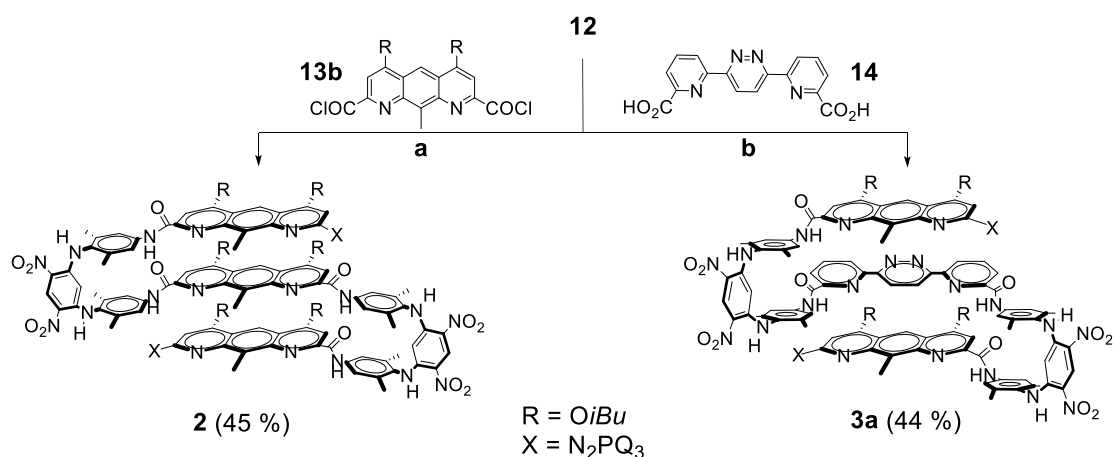


Schéma 4. Synthèse des oligomères **2** et **3a** : (a) DIPEA, CHCl₃, 12 heures, 0 °C puis température ambiante ; (b) PyBOP, DIPEA, CHCl₃, 2 jours, 45 °C.

La molécule **5** a été obtenue par couplage entre l'amine de l'oligomère **12** et le motif de diaza-anthracène **8a**, monomère possédant une fonction acide carboxylique de part et une fonction ester de méthyle d'autre part (Schéma 5). Ce dernier a été au préalable converti en chlorure d'acyle par réaction avec le chlorure d'oxalyle dans le chloroforme. Après purification par Chromatotron®, le produit **5** a ainsi été obtenu avec un rendement de 64 %.

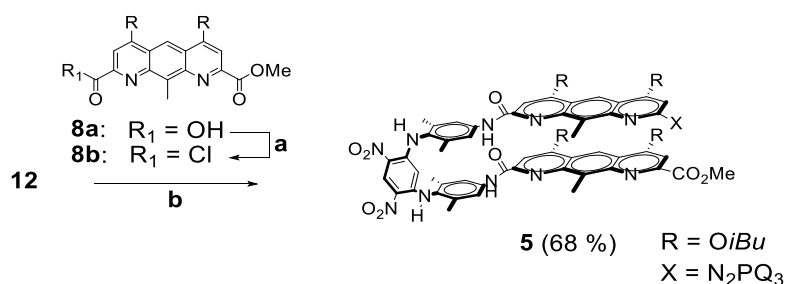


Schéma 5. Synthèse de l'oligomère **5** : (a) (COCl)₂, CHCl₃, 3 heures ; (b) PyBOP, DIPEA, CHCl₃, 2 jours, 45 °C.

La synthèse d'oligomères aromatiques n'est pas chose aisée à mesure que la longueur de la séquence oligomérique augmente, et, en particulier pour les structures adoptant un repliement hélicoïdal stable. En effet, la dynamique de repliement dans le milieu réactionnel entraîne une gêne stérique menant à une diminution de la réactivité et généralement à des rendements plus faibles. Cette diminution de rendement est observable dans le dernier couplage qui mène aux oligomères **2** et **3a** quand deux longues séquences sont couplées entre elles par l'intermédiaire d'un élément central. Cependant, nos cibles moléculaires bien qu'obtenues avec des rendements modestes ont été obtenues avec une grande pureté.

Résultats et discussion

1. Étude à l'état solide des architectures hélice-feuillet-hélice

Les structures obtenues par cristallographie des rayons X des composés **3a**, **4** et **5** confirment la formation des architectures de type hélice-feuillet-hélice anticipées (Figure 15–18). Dans toutes les structures, le feuillet β central est bordé de deux hélices coniques donnant naissance à des objets ayant une forme de panier dont l'ouverture au niveau des pseudo-coudes dépend du degré de courbure des feuillets. Ainsi, l'oligomère **3a** est pourvue de la cavité la plus étroite et la plus profonde tandis que l'oligomère **4** possède l'ouverture la plus large ; la structure de l'oligomère **2** montre une situation intermédiaire.

○ Oligomère **3a**

Des monocristaux de l'oligomère **3a** (Figure 15) ont été obtenus à partir d'une diffusion lente d'hexane dans une solution du foldamère dissout dans le chloroforme. Leurs diffractions ont été mesurées par le Dr. Brice Kauffmann et les données ont été affinées par le Dr. Barbara Wicher. L'oligomère **3a** cristallise dans le groupe d'espace $P-1$. Le motif central pyridine-pyridazine-pyridine³⁶ est légèrement plus long qu'un motif diaza-anthracène mais confère une courbure plus élevée en raison de l'angle plus étroit entre ses fonctions en position *ortho* des motifs pyridines. Les pseudo-coudes se retrouvent alors presque parallèles et séparés d'une distance de 3 Å. Les deux diaza-anthracènes de part et d'autre du pseudo-coude sont décalés d'un angle de 40° par rapport au plan du motif central pyridine-pyridazine-pyridine. Ce léger écart ne nuit pas à l'empilement aromatique entre les plans du feuillet β ($d_{\text{plan-plan}} = 3.4$ Å). Dans cette structure, le motif central pyridine-pyridazine-pyridine adopte une conformation préférentielle de type *transoid* en raison des répulsions électrostatiques entre les atomes d'azotes endocycliques adjacents. Les atomes d'hydrogène de la pyridazine sont orientés dans la cavité du foldamère (Figure 15C).

³⁶ Lautrette, G.; Wicher, B.; Kauffmann, B.; Ferrand, Y.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10314–10322.

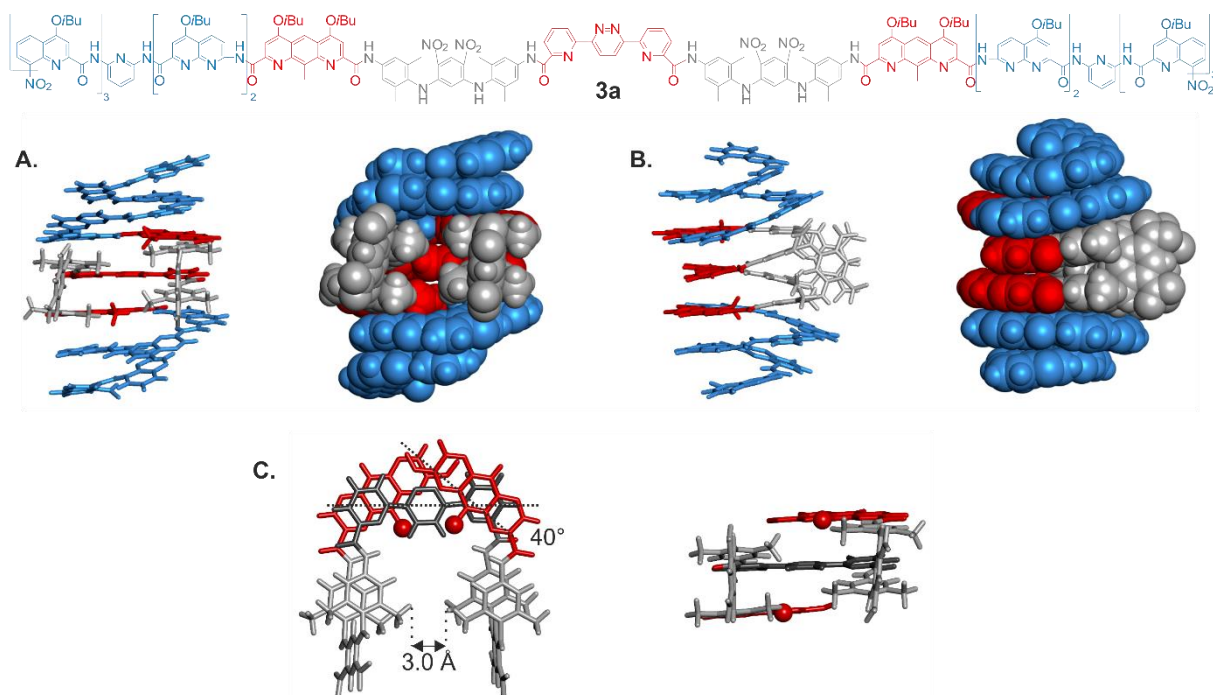


Figure 15. Structure chimique et cristalline de l'oligomère **3a**. Dans (A–C), le cône hélicoïdal, les diaza-anthracènes, les pseudo-coudes sont représentés en bleu, en rouge et en gris, respectivement. (A) et (B) montrent une vue de face et de côté, respectivement, en représentation tubulaire et CPK. (C) montre une vue de haut et de face de l'orientation des pseudo-coudes où les motifs hélicoïdaux ont été omis pour des raisons de clarté. Le motif central est représenté en noir et les groupements méthyles sont représentés par des boules. Les chaînes latérales ont été omises. Seules les hélices *P* sont représentées.

○ Oligomère 4

Des monocristaux de l'oligomère **4** (Figure 16) ont été obtenus par diffusion lente de méthanol dans une solution du foldamère dissout dans le chloroforme. L'oligomère **4** cristallise dans le groupe d'espace *P*-1. Dans cette architecture, deux pseudo-coudes sont reliés ensemble par l'intermédiaire d'une fonction urée où l'oxygène de l'urée carbonyle pointe en-dedans de la cavité. La fonction urée est une liaison courte codant pour une faible courbure. L'angle d'ouverture de la « porte » est le plus large rencontré de cette série de foldamères où il atteint 136° (Figure 16C). Il convient de noter que, quelle que soit la courbure du feuillet, les segments hélicoïdaux en surplomb ne s'affaissent pas dans la cavité : tous les motifs secondaires repliés conservent leurs intégrités dans ces structures.

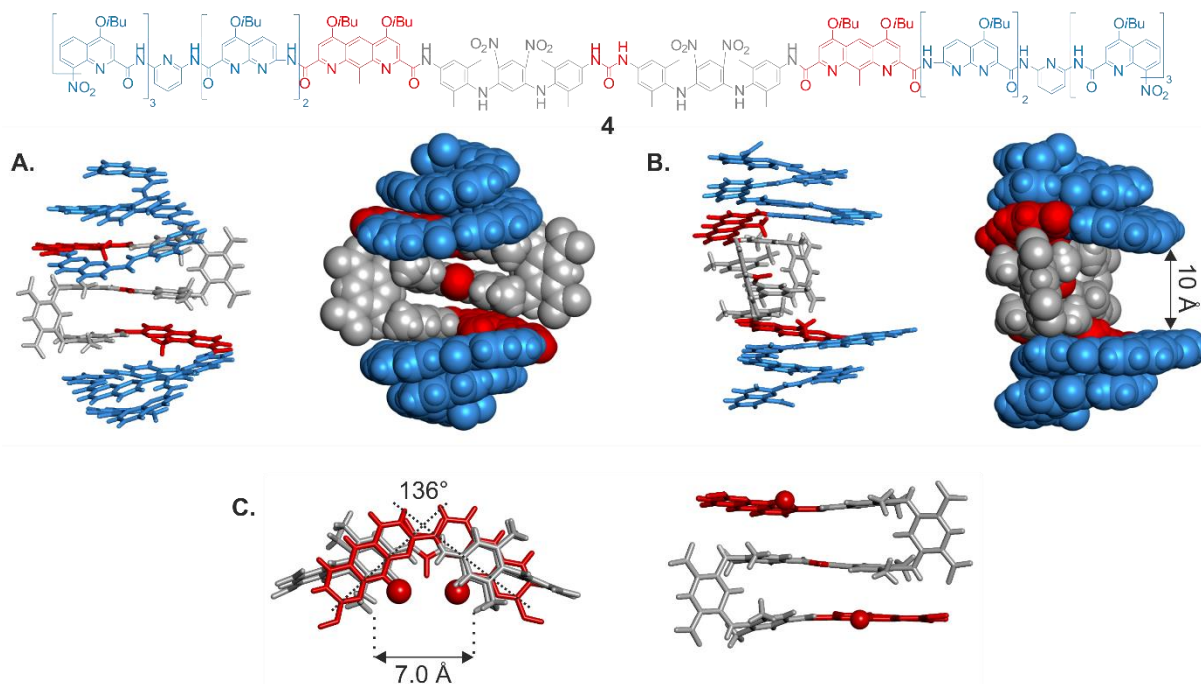


Figure 16. Structure chimique et cristalline de l'oligomère **4**. Dans (A–C), le cône hélicoïdal, les diaza-anthracènes, les pseudo-coudes sont représentés en bleu, en rouge et en gris, respectivement. (A) et (B) montrent une vue de face et de côté, respectivement, en représentation tubulaire et CPK. (C) montre une vue de haut et de face de l'orientation des pseudo-coudes où les motifs hélicoïdaux ont été omis pour des raisons de clarté. Le motif central est représenté en noir et les groupements méthyles sont représentés par des boules. Les chaînes latérales ont été omises. Seules les hélices *P* sont représentées.

Deux conformères distincts peuvent être attendus en fonction du sens de l'alignement de l'urée par rapport aux motifs diaza-anthracènes au-dessus et au-dessous. Dans la structure à l'état solide (Figure 16 et Figure 17A–C), le groupement carbonyle de l'urée pointe vers l'intérieur de la cavité de la molécule tandis que les NH sont dirigés vers l'extérieur. Des études de modélisation montrent que l'inversion de cette fonction peut entraîner une structure ayant une conformation bien distincte (Figure 17D–F). En basculant la fonction urée, les deux carbonyles des fonctions amides entre les diaza-anthracènes et les cycles xylyles ainsi que le carbonyle de l'urée sont alignés par rapport à l'axe de la molécule. Cependant, en raison des répulsions électrostatiques entre les carbonyles, le C=O de l'urée est légèrement en retrait dans la cavité de la structure. Les cycles xylyles se retrouvent alors propulsés vers l'arrière de la structure provoquant un effondrement des hélices dans la cavité. Bien qu'il ne soit pas possible d'attribuer le spectre RMN ^1H de **4** (Figure 20 et 21) à l'un ou à l'autre conformère, ce dernier suggère qu'une conformation prévaut ou que les conformères s'échangent rapidement malgré des réarrangements structurels importants.

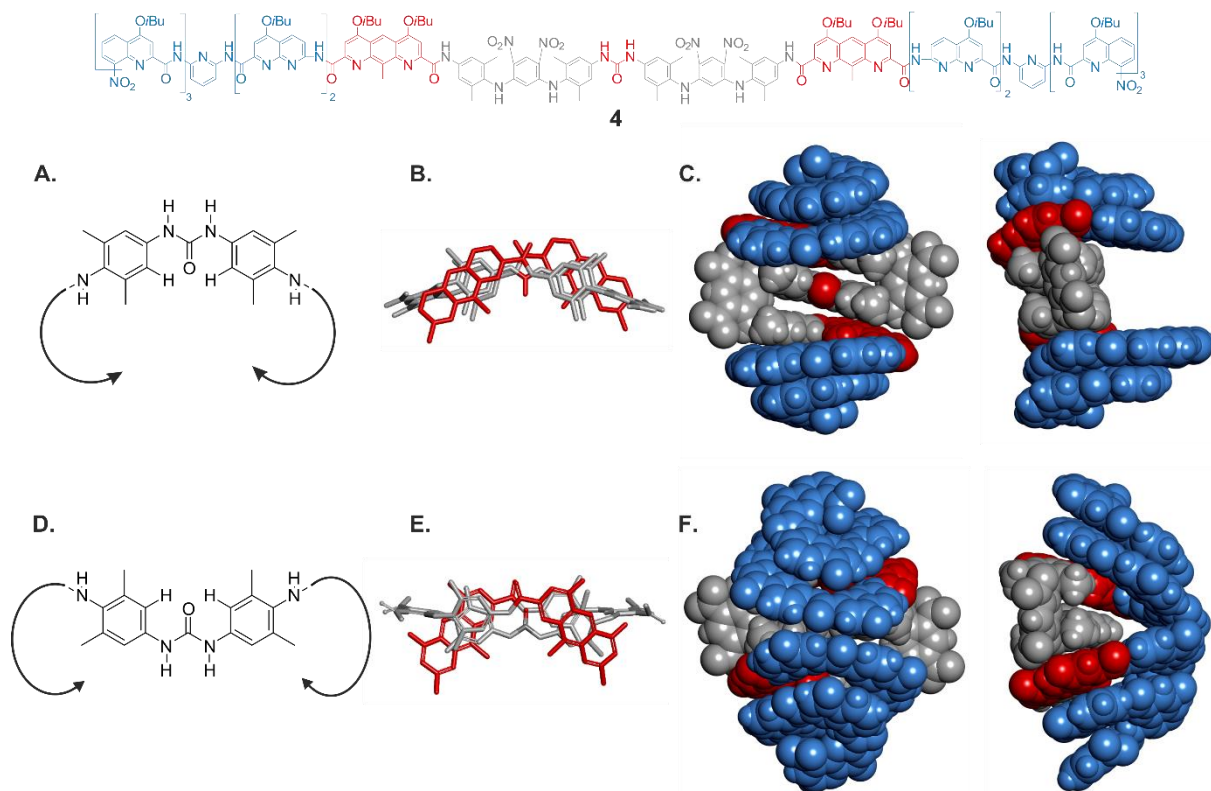


Figure 17. Représentations des deux conformations de l'oligomère **4** en fonction de la position relative de la fonction urée dans la cavité. Dans (A–C), l'oxygène de la fonction urée pointe vers l'intérieur de la cavité du foldamère tandis que dans (D–F) l'oxygène de la fonction urée pointe vers l'extérieur de la cavité. (A) et (D) sont deux représentations schématiques des deux conformères où les flèches représentent la direction des segments hélicoïdaux. (B) et (E) sont des vues de haut en représentation tubulaire où les parties hélicoïdales et les protons ont été omis. (C) est issue de la structure cristalline ; (F) est issue de modélisation moléculaire utilisant le champ de force moléculaire statique Merck (MMFFs). Dans toutes les représentations, le cône hélicoïdal, les diaza-anthracènes et les pseudo-coudes sont représentés en bleu, en rouge et en gris, respectivement.

○ Oligomère **2**

Des cristaux de l'oligomère **2** (Figure 18) ont été obtenus mais la résolution s'est révélée trop faible pour résoudre la structure. En revanche, le Dr. Bappaditya Gole, post-doctorant au sein du groupe a récemment été amené à synthétiser une séquence oligomérique similaire à **2** où les méthyles des diaza-anthracènes en position 9 ont été remplacés par des atomes d'hydrogène. La comparaison entre le modèle moléculaire de **2** et la structure cristalline révèle une similitude de repliement. Les trois méthyles des diaza-anthracènes se trouvant dans la cavité du foldamère ne perturbent pas la forme globale du squelette oligomérique. La modélisation moléculaire est un excellent outil pour prédire les conformations des foldamères d'oligoamides aromatiques. Les modèles qui en sont extraits correspondent remarquablement bien aux structures observées à l'état solide montrant le caractère prévisible du repliement de cette classe particulière de foldamères.

Les trois motifs diaza-anthracènes du foldamère **2** sont parallèles les uns par rapport aux autres avec une distance inter-brins de 3.4 Å mais sont légèrement décalés en raison des répulsions électrostatiques et de l'encombrement stérique provoqués par les méthyles des diaza-anthracènes et les chaînes latérales. Il en résulte une inclinaison des pseudo-coudes de 70° par rapport au plan des brins β. La taille de l'ouverture de la cavité est de 8.2 Å (distance mesurée entre les deux groupements méthyles des cycles xylyles) (Figure 18C).

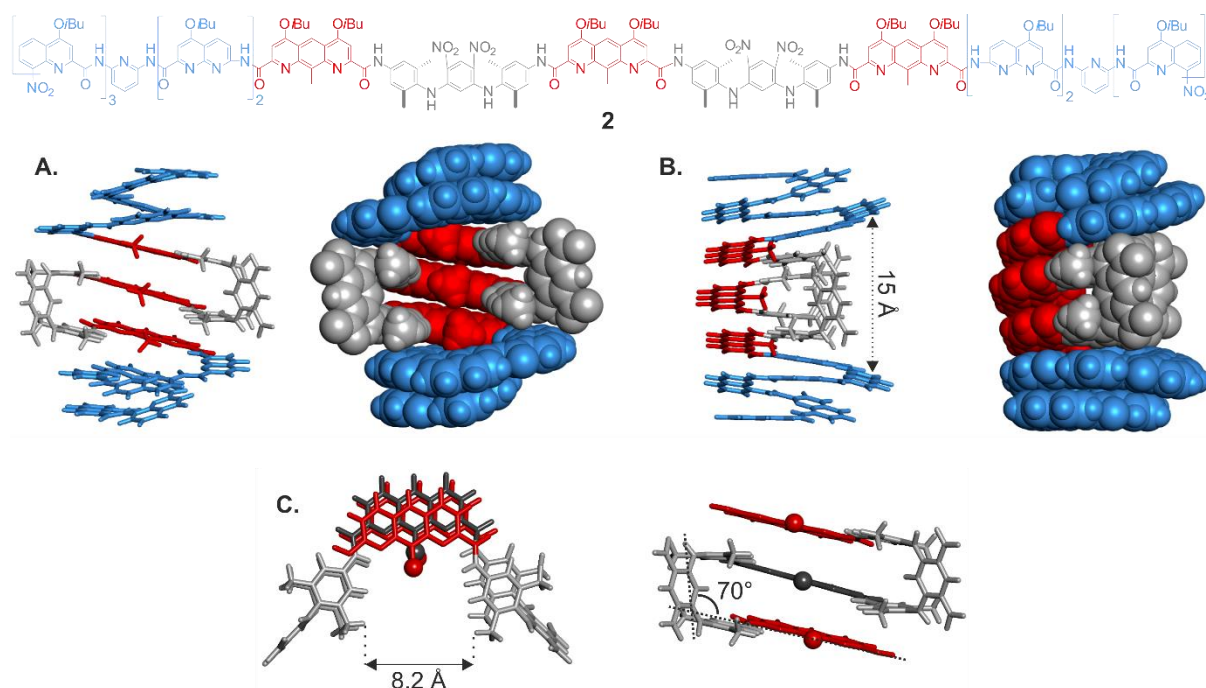


Figure 18. Structure chimique et modèle à énergie minimisée utilisant le champ de force moléculaire statique Merck (MMFFs) de l'oligomère **2**. Dans (A–C), le cône hélicoïdal, les diaza-anthracènes, les pseudo-coudes sont représentés en bleu, en rouge et en gris, respectivement. (A) et (B) montrent une vue de face et de côté, respectivement, en représentation tubulaire et CPK. (C) montre une vue de haut et de face de l'orientation des pseudo-coudes où les motifs hélicoïdaux ont été omis pour des raisons de clarté. Le motif central est représenté en noir et les groupements méthyles sont représentés par des boules. Les chaînes latérales ont été omises. Seules les hélices *P* sont représentées.

○ Oligomère **5**

Des monocristaux de l'oligomère **5** ont été obtenus à partir d'une évaporation lente d'un mélange chloroforme : hexane (Figure 19). L'oligomère cristallise dans le groupe d'espace *P*-1. Les données cristallines obtenues ont révélé un résultat quelque peu inattendu. En effet, cet oligomère se présente sous la forme d'une espèce dimérique dans laquelle les brins périphériques de deux feuillets β s'intercalent l'un dans l'autre. Il en résulte une ouverture similaire à celle des oligomères **2–4**. Dans le cas des feuillets β courbés décrits précédemment, sous l'effet de l'empilement aromatique, la distance inter-brin devient minimale au niveau des diaza-anthracènes : la distance entre les cycles

xylyles des pseudo-coudes est de 4.6 Å contre 3.7 Å au niveau des motifs diaza-anthracènes (Figure 11). Dans la forme dimérique (**5**)₂, les brins du même feuillet β divergent l'un de l'autre provoquant un écartement des cycles xylyles du pseudo-coude ($d_{\text{plan-plan}} = 4.9 \text{ \AA}$). Cette augmentation de distance permet au brin situé à l'extrémité de la séquence oligomérique de l'autre feuillet β de s'y intercaler. Il en résulte une structure où quatre motifs diaza-anthracènes sont parallèles entre eux, écartés d'une distance de 3.4 Å (Figure 19). Pendant le processus de dimérisation, l'empilement aromatique intramoléculaire dans la forme monomérique est remplacée par un empilement aromatique intermoléculaire entre les quatre brins du duplex. Par ailleurs, l'ajout d'un motif diaza-anthracène supplémentaire par rapport à l'oligomère **2**, induit une courbure dans la structure ; les hélices viennent s'écraser vers l'avant réduisant ainsi la taille de cette porte d'entrée : la distance verticale entre les deux hélices de part et d'autre de cette dernière est de 10 Å dans le cas de (**5**)₂ contre 15 Å dans le cas de **5**. De plus, sous l'effet des répulsions électrostatiques et de l'encombrement stérique provoqués par les chaînes latérales et les méthyles des diaza-anthracènes, deux brins du même feuillet sont alignés dans le même axe mais sont légèrement décalés par rapport à l'autre feuillet. Il en résulte un angle d'ouverture au niveau des pseudo-coudes qui est plus restreint dans la structure (**5**)₂ ($d = 5.2 \text{ \AA}$) que dans le cas de l'oligomère **2** ($d = 8.2 \text{ \AA}$) (Figure 18).

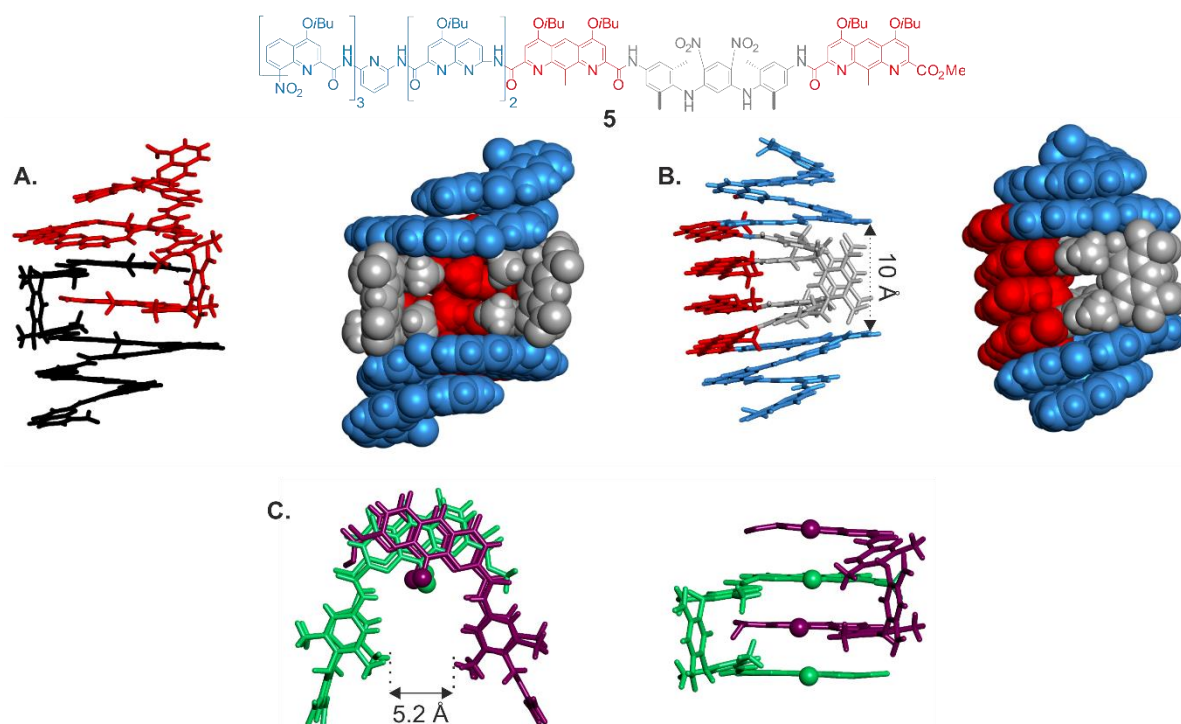


Figure 19. Structure chimique et cristalline de l'oligomère **5**. (A) et (B) montrent une vue de face et de côté, respectivement, en représentation tubulaire et CPK. (C) montre une vue de haut et de face de l'orientation des pseudo-coudes où les motifs hélicoïdaux ont été omis pour des raisons de clarté. Les brins intercalés du duplex (**8**)₂ sont représentés en vert et violet et les groupements méthyles sont représentés par des boules. Dans la forme dimérique (A), les brins du duplex (**5**)₂ sont représentés en rouge et noir (à gauche) sinon le cône hélicoïdal, les diaza-anthracènes, les

pseudo-coudes sont représentés en bleu, en rouge et en gris, respectivement. Les chaînes latérales ont été omises. Seules les hélices *P* sont représentées.

Les architectures hélice-feuillet-hélice décrites plus haut sont composées d'un feuillet β à deux pseudo-coudes. Toutes les structures possèdent un axe de symétrie de type C_2 perpendiculaire à l'axe des hélices. Par conséquent, deux hélices d'une séquence donnée possèdent le même sens d'hélicité. En revanche, on peut prédire que des feuillets ayant un nombre impair de pseudo-coude seront flanqués avec des hélices ayant un sens d'hélicité opposé, le pseudo-coude jouant le rôle de centre d'inversion.⁹ Les structures résultantes seront symétriques par rapport au plan du pseudo-coude.

Pour répondre à cette interrogation, la molécule **1.17** a été synthétisée par le Dr. Bappaditya Gole (Figure 20).³⁷ Sa structure est composée d'un feuillet β où deux motifs diaza-anthracènes sont reliés entre eux par un seul pseudo-coude. À chaque extrémité des brins sont connectées deux hélices coniques identiques à celles utilisées précédemment. Un résultat inattendu provient de la structure cristalline de cet oligomère. La première hélice possède un sens d'hélice de type *P*. Cependant, au niveau de la première unité de naphtyridine de la seconde hélice, une rotation de la liaison aryles-CO (flèche rouge) provoque une rotation de la seconde unité de naphtyridine. Le reste de l'hélice est alors dans la même direction que la première mais avec un sens d'hélicité différent (*M*). Bien que cette conformation soit défavorable en raison de la répulsion électrostatique entre l'azote endocyclique de la naphtyridine et l'oxygène du carbonyle, il semblerait que cette conformation soit préférée à l'état solide. L'étude en solution (RMN ¹H) a révélé que ce conformère est en équilibre avec une forme où les deux hélices sont de part et d'autre du feuillet β . L'étude de telles architectures est toujours en cours.

³⁷ Résultats non publiés

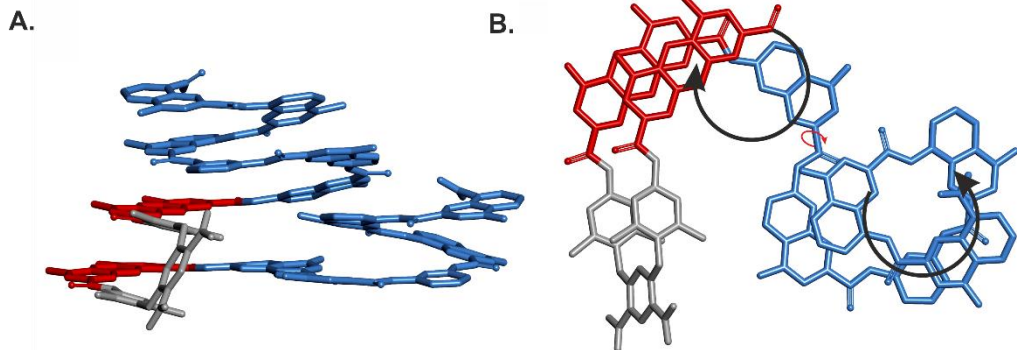
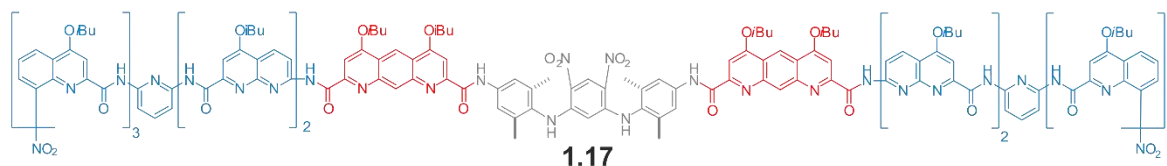


Figure 20. Structure cristalline de l'oligomère **1.17**. (A) et (B) représentent une vue de face et de haut, respectivement, en représentation tubulaire. Dans (B), les flèches en noir indiquent le sens de l'hélice. L'hélice en haut a été omise pour plus de clarté. La flèche rouge indique la rotation autour de la liaison naphtyridine-CO qui a lieu dans ce conformère. Dans (A) et (B), le cône hélicoïdal, les unités diaza-anthracènes et les pseudo-coudes sont représentés en bleu, en rouge et en gris, respectivement. Les chaînes latérales isobutoxyles et les molécules de solvants ont été omises par soucis de clarté.

2. Étude en solution des architectures hélice-feuillet-hélice

En solution, les signaux des spectres RMN ^1H sont fins et bien résolus suggérant que **2-5** adoptent des conformations bien définies (Figure 21). La résonance des protons des amides ainsi que celle des aromatiques est étalée sur une large gamme de déplacements chimiques. Les protons des amides sont impliqués dans les liaisons hydrogène ce qui provoque un déblindage de leurs résonances tandis que les protons aromatiques sont engagés dans les effets de courant de cycle associés à l'empilement aromatique provoquant un blindage de leurs résonances. Cette combinaison d'effets est caractéristique des foldamères d'oligoamides aromatiques.

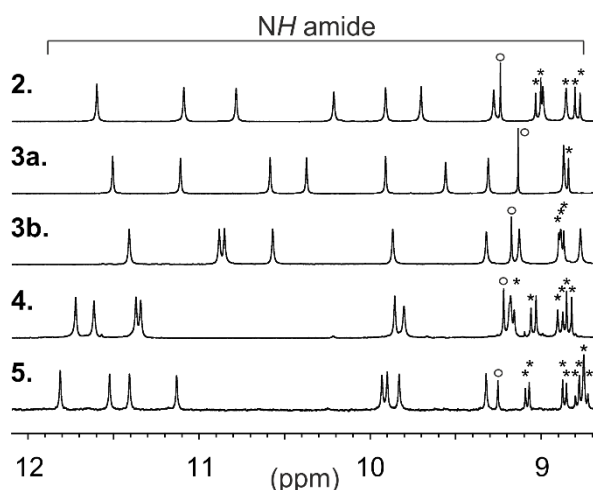


Figure 21. Extraits des spectres RMN ^1H (400 MHz) de **2** (1mm), **3a** (1mm), **3b** (1 mm), **4** (1 mm), **5** (0.5 mm) à 298K dans le CDCl_3 . Le symbole « étoile » dénote les protons aromatiques.

Les groupements méthyles des cycles xylyles s'échangent rapidement à température ambiante indiquant une dynamique conformationnelle rapide (Figure 22, losange). Pourtant, leurs résonnances se trouvent en-deçà de 2 ppm, une valeur de déplacements chimiques qui est plus blindée que dans le macrocycle **1.13** (Figure 11). L'empilement des segments hélicoïdaux a pour conséquence le blindage de ces signaux. De manière similaire, les protons H_{int} des pseudo-coudes dans **2-5** sont encore plus blindés (signaux en-dessous de 4.5 ppm) que dans les feuillets β courbés **1.13-1.15**.

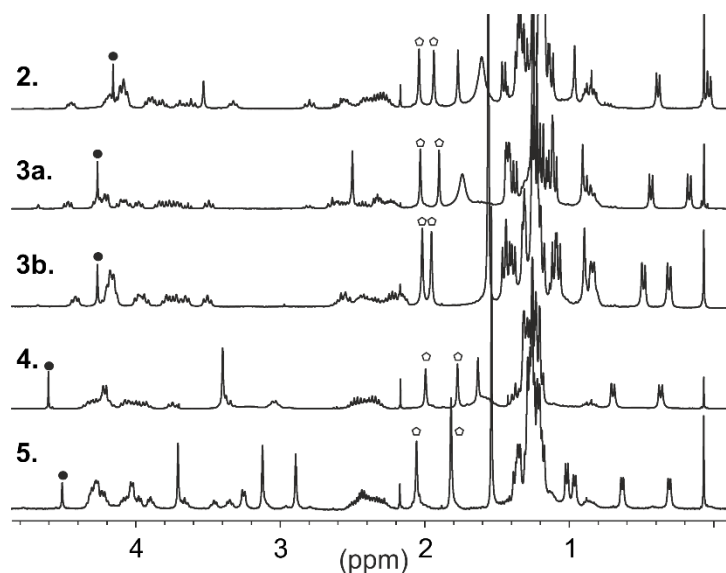


Figure 22. Extraits des spectres RMN ^1H (400 MHz) de **2** (1mm), **3a** (1mm), **3b** (1 mm), **4** (1 mm), **5** (0.5 mm) à 298K dans le CDCl_3 . Les signaux des H_{int} sont marqués avec des cercles noirs. Les losanges désignent les méthyles des cycles xylyles.

Des études en solution de l'oligomère **5** réalisées dans le CDCl_3 à 298 K montrent l'existence en solution d'un équilibre entre la forme dimérique de **5** observée à l'état solide présentée précédemment et la forme monomérique (Figure 19). À mesure que l'on augmente la concentration du foldamère, un nouveau jeu de signaux émerge s'apparentant à la formation du duplex (**5**)₂ (Figure 23A–E, en rouge). Ces deux formes sont en échange lent à l'échelle de la RMN ¹H. Notons que la forme monomérique de **5** prévaut à une concentration de 0.5 mol.L⁻¹ dans le CDCl_3 . Des expériences de DOSY ont permis de calculer le coefficient de diffusion du monomère ($4.84 \cdot 10^{-10}$ m²/s) et du dimère ($4.73 \cdot 10^{-10}$ m²/s) (Figure 24). Les protons des amides du duplex sont blindés comparés à ceux de la forme monomérique du fait des effets de courant de cycles et de l'empilement aromatique qui s'additionnent dans l'auto-assemblage de l'architecture hélice-feuillet-hélice (**5**)₂. L'intégration des signaux permet de calculer la constante de dimérisation telle que $K_{\text{dim}} = 47 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$ dans le CDCl_3 .

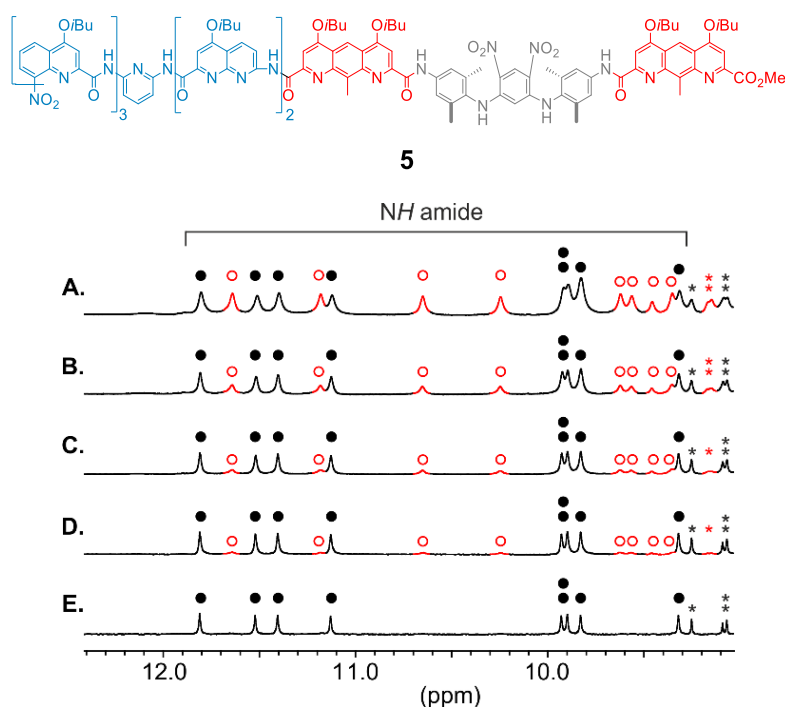


Figure 23. Extraits du spectre RMN ¹H (400 MHz) dans le CDCl_3 à 298K de l'oligomère **5** à : (A) 10 mM ; (B) 5 mM ; (C) 2 mM ; (D) 1 mM ; et (E) 0.5 mM. Les signaux des protons des amides appartenant à l'espèce monomérique sont marqués par des cercles noirs remplis et ceux appartenant à l'espèce dimérique sont marqués avec des cercles rouges vides.

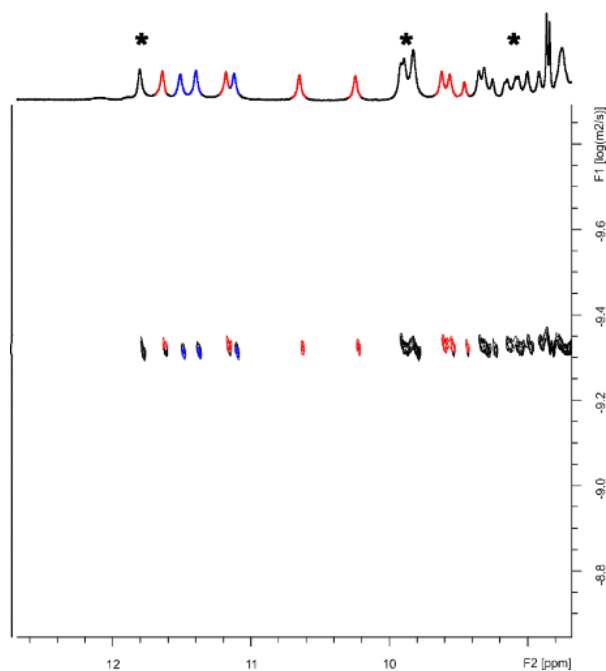


Figure 24. RMN ^1H DOSY (400 MHz) de **5** à 10 mm dans le CDCl_3 . Les signaux appartenant à la forme monomérique sont surlignés en bleu et ceux appartenant à la forme dimérique sont surlignés en rouge. Le symbole « étoile » dénote des pics qui sont difficiles à attribuer en raison d'un chevauchement.

3. Encapsulation d'une molécule invitée au sein de la structure « en panier »

Les séquences **2–5** n'étaient pas initialement conçues pour se lier à une molécule invitée. Néanmoins, comme il a été décrit plus tôt, leurs segments hélicoïdaux quinoléine-pyridine-naphtyridine ont montrés auparavant l'établissement de liaisons hydrogène avec les acides α -hydroxylés²³ tels que l'acide tartrique ou malique (Figure 12). Des expériences de titrage ont été réalisées en utilisant l'acide glycolique comme invité. Cependant, aucune liaison évidente n'a été détectée dans le cas des oligomères **2**, **3a** et **4**. Ceci a été attribué aux groupements méthyles en position 9 des unités diaza-anthracènes qui dépassent à l'entrée du site où les acides hydroxyles sont supposés se lier. La séquence **3b**, dépourvue de ces groupements méthyles, a ainsi été synthétisée (Cf. Partie expérimentale, Schéma S1 et S2). Des expériences de titrage avec l'acide glycolique dans un mélange CDCl_3 : acétone- d_6 (9 : 1, vol/vol) ont entraîné des variations de déplacements chimiques compatibles avec une encapsulation et une libération rapide à l'échelle du temps de la RMN ^1H (Figure 25). En utilisant le logiciel HypNmr³⁸ (2008, version 4.0.71), les valeurs de déplacements chimiques peuvent être corrélées à une encapsulation isotherme de type 1 : 2 (hôte : invité), cohérente avec les

³⁸ (a) Frassinetti, C.; Ghelli, S.; Gans, P.; Sabatini, A.; Moruzzi, M. S.; Vacca, A. *Anal. Biochem.* **1995**, *231*, 374–382. (b) Frassinetti, C.; Alderighi, L.; Gans, P.; Sabatini, A.; Vacca, A.; Ghelli, S. *Anal. Bioanal. Chem.* **2003**, *376*, 1041–1052.

deux sites de liaison de **3b**. Les constantes d'association correspondantes, $K_1 = 121 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$ et $K_2 = 162 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$, bien que relativement faibles, ont révélé une coopérativité positive ($\alpha = 5$).³⁹

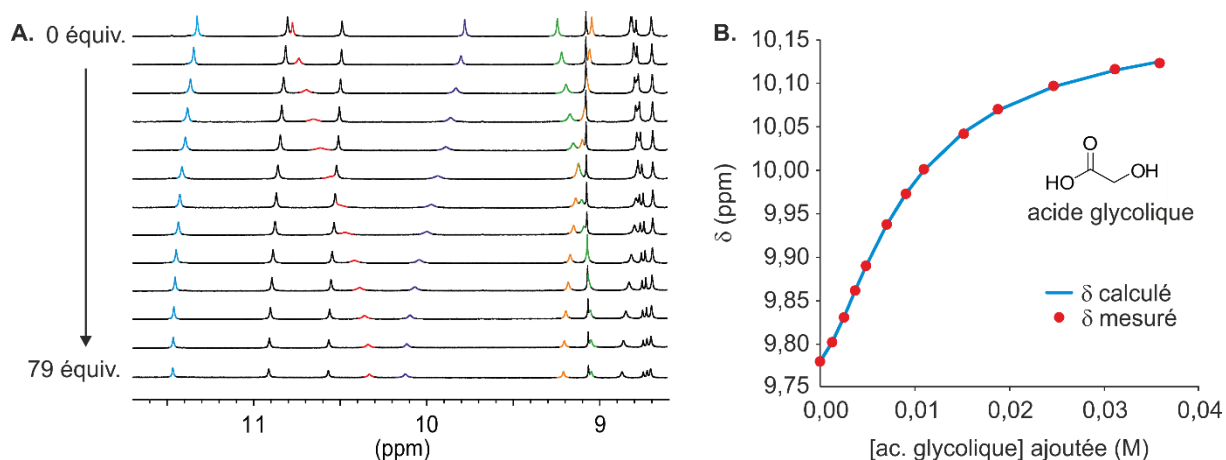


Figure 25. (A) Expériences de titrages suivit par RMN ¹H (400 MHz, 298K) dans le CDCl₃ : acétone-*d*₆ (9 : 1, vol/vol) de **3b** (1mM) en présence de 0, 1.3, 2.6, 3.9, 5.3, 7.9, 10.5, 13.1, 19.7, 26.3, 39.4, 59.2, et 78.9 équivalents d'acide glycolique. (B) Valeurs expérimentales et calculées utilisant un modèle d'association hôte : invité de type 1 : 2 pour l'étude de titrage entre **3b** et l'acide glycolique dans le CDCl₃ : acétone-*d*₆ (9 : 1, vol/vol). Le signal ayant une résonance à 9.78 ppm a été utilisé pour l'analyse.

Ces récepteurs ouverts encapsulent et relarguent rapidement à l'échelle de la RMN ¹H une molécule invitée contrairement aux récepteurs hélicoïdaux fermée où l'échange s'est révélé être lent (Figure 26). Ceci suggère que la molécule invitée se lie par le côté ouvert du foldamère où les pseudo-coudes β jouent le rôle de portes d'entrée. Le processus d'encapsulation et celui de libération provoque une perturbation minimale de la structure de l'oligomère.

³⁹ (a) Thordarson, P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1305–1323. (b) Hunter, C. A.; Anderson, H. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 7488–7499.

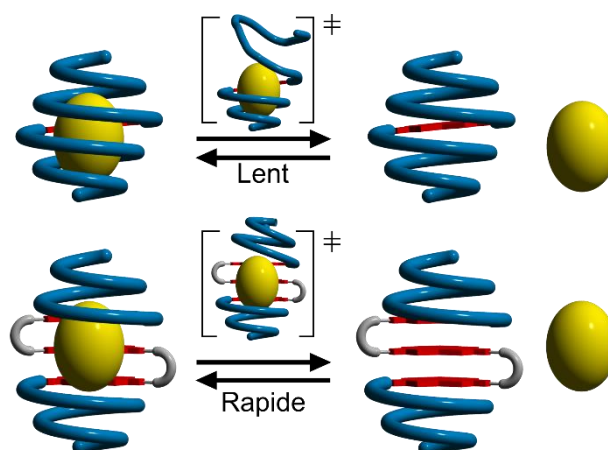


Figure 26. Cinétique d'encapsulation moléculaire des capsules d'oligoamides aromatiques. (A) Représentation schématique des capsules hélicoïdales closes qui doivent se déplier pour se lier et relâcher la molécule invitée. (B) Représentation schématique des architectures hélice-feuillet-hélice qui peuvent lier et relâcher une molécule invitée avec une perturbation minimale de leurs structures. Les brins aromatiques sont représentés par des objets rectangulaires rouges alors que les pseudo-coudes et les hélices sont représentés par des tubes gris et bleus, respectivement. La molécule invitée est représentée par une sphère jaune.

Conclusion et perspectives

Les foldamères d'oligoamides aromatiques composés de plusieurs structures secondaires robustes et distinctes décrits dans ce chapitre se sont avérés former des architectures originales bien définies, et ce de manière cohérente. Ces hybrides structuraux possèdent une grande stabilité et chaque sous-composant secondaire conserve son intégrité respective. Ils constituent, à notre connaissance, le premier exemple de foldamères aromatiques composés de plus d'un type de motif secondaire et possèdent, de manière significative, une architecture sans précédent. En effet, l'introduction d'un feuillet β courbé dans la paroi d'une capsule hélicoïdale permet de créer un objet en forme de panier ayant une ouverture de taille bien définie et ajustable en fonction de la courbure du feuillet β central. Cette possibilité d'incorporer une ouverture de taille prévisible à l'intérieur de la paroi d'un récepteur hélicoïdal représente un nouveau moyen pour contrôler la cinétique d'encapsulation et de relargage des molécules invitées au sein de la cavité. Comme preuve de concept, des expériences de titrage avec un acide hydroxylé ont été réalisées et ont en effet montrées une cinétique d'échange rapide à l'échelle de la RMN ^1H . La fenêtre latérale permet à la molécule invitée de venir et sortir dans la cavité avec une perturbation minimale de la structure repliée de l'oligomère. Ce degré de contrôle sur la cinétique de liaison et de libération des molécules invitées marque une étape importante dans les processus de reconnaissance moléculaire.

Dans la volonté de concevoir des objets toujours plus complexes, l'emploi de structures ouvertes de type « hélice-coude-hélice » pour former un complexe avec une molécule invitée linéaire peut être envisagé. Lorsqu'une hélice à extrémités ouvertes s'enroule autour d'un substrat en forme d'haltère (*i.e.* une tige moléculaire possédant deux fonctions encombrantes aux extrémités), l'assemblage dynamique hélice-tige qui en résulte forme ce que l'on appelle un foldaxane⁴⁰ (Figure 27A). Notre laboratoire a produit par le passé des foldaxanes en utilisant des molécules invitées en forme de bâtonnet et des hôtes hélicoïdaux à hélice simple ou hélices doubles. En utilisant des motifs hélice-coude-hélice comme molécules hôtes, la formation de foldaxane peut se faire selon les voies originales (Figure 27B, à gauche) tout en étant compatible avec des invités en forme de T (Figure 27B, à droite) ou même en forme de X à partir de l'association non covalente de deux architectures de ce type (Figure 27C).

⁴⁰ (a) Gan, Q.; Ferrand, Y.; Bao, C.; Kauffmann, B.; Grélard, A.; Jiang, H.; Huc, I. *Science*. **2011**, *331*, 1172–1175. (b) Wang, X.; Wicher, B.; Ferrand, Y.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9350–9358. (c) Gan, Q.; Wang, X.; Kauffmann, B.; Rosu, F.; Ferrand, Y.; Huc, I. *Nat. Nanotechnol.* **2017**, *12*, 447–452.

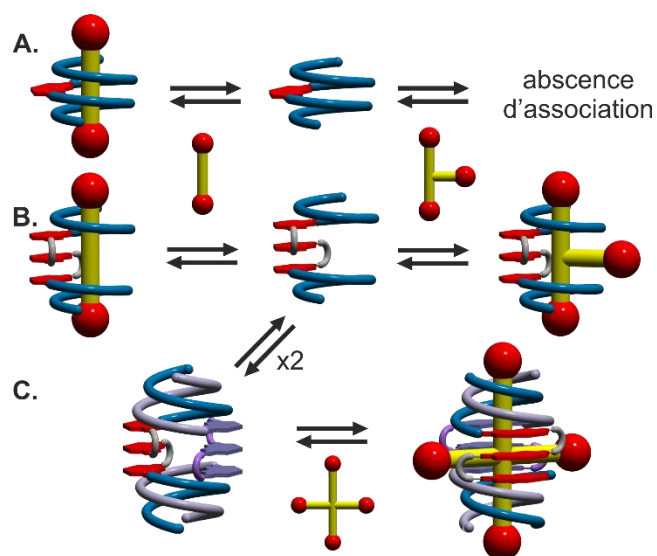


Figure 27. Topologie des différents complexes hôte-substrat envisageables. (A) Association d'une hélice à extrémités ouvertes et d'une molécule invitée en forme d'haltère. (B) Association d'une architecture hélice-coude-hélice avec une molécule invitée en forme d'haltère (à gauche) et en forme de T (à droite). (C) Association d'un duplex formé de deux structures hélice-coude-hélice auto-assemblées avec un substrat en forme de X.

Pour conclure, les structures de foldamères d'oligoamides aromatiques composées de plusieurs structures secondaires distinctes représentent un objectif important et stimulant pour la mise en œuvre de fonctions sophistiquées. Les architectures hélice-feuillet-hélice décrites ici constituent un développement original à cet égard et complètent les objets produits uniquement à partir d'hélices.

Experimental part

1. Methods for NMR and X-ray crystallography

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

Crystallography. The diffraction data for **3a**, **4** and **5** were collected at the IECB X-ray facility (UMS 3033 – UMS001) with a Rigaku FR-X. Data collected at the synchrotron were processed with the XDS package.ⁱ Structures of **3a** and **5** were solved using charge-flipping algorithm implemented in Superflip.ⁱⁱ Remaining structures were solved with Shelxt.ⁱ Refinements were performed by full-matrix least-squares method on F^2 with Shelxl-2014.ⁱ

Due to very low data quality in **3a** and **5** structures, all atoms but chlorine were refined with isotropic displacement parameters. For these two structures, no H atoms were added into refinement.

SQUEEZEⁱ procedure was used to remove severely disordered solvent molecules in all structures. Search and analysis of solvent accessible voids was performed with grid 0.20 Å and probe radius 1.2 Å. Calculated total potential solvent accessible void volumes and electron counts per unit cell are: 8371.0 Å³ and 3056 for **4**, 4885.7 Å³ and 902 for **3a**, and 9391.4 and 2911 for **5**.

The final cif files were checked using IUCR's checkcif algorithm. Due to the characteristics of the crystals, *i.e.* large volume fractions of disordered solvent molecules, weak diffraction intensity, incompleteness of the data and moderate resolution, a number of A - level and B - level alerts remain in the check cif file. These alerts are inherent to the data and refinement procedures and do not reflect errors.

1.1. X-Ray crystallographic data for **3a**

Table 1. Crystal data and refinement details for **3a**.

Identification code	3a
Chemical formula	$C_{250}H_{243}N_{52}O_{42} \cdot 2(CH_2Cl_2)^*$
Formula weight	4817.80 g/mol
Temperature	150 (2) K
Wavelength	Cu $K\alpha$
Crystal system	Triclinic
Space group	$P-1$
Unit cell dimensions	$a = 22.929 (4) \text{ \AA}$, $\alpha = 78.56 (3)^\circ$ $b = 24.789 (9) \text{ \AA}$, $\beta = 70.79 (2)^\circ$ $c = 30.006 (9) \text{ \AA}$, $\gamma = 73.22 (3)^\circ$
Volume	15319 (8) \AA^3
Z	2, ($Z' = 1$)
Density (calculated)	1.044 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.91 mm^{-1}
Absorption correction	Multi-scan
Crystal size	0.09 × 0.05 × 0.02 mm^3
Index ranges	$h = -18 \rightarrow 19$, $k = -21 \rightarrow 21$, $l = -26 \rightarrow 26$
Completeness to $\Theta = 42.09^\circ$	96.4 %
Reflections collected	71405
Reflections observed [$I > 2\sigma(I)$]	6232
R_{int}	0.302
Data/parameters/restrains	20343/957/94
Goodness-of-fit on F^2	1.23
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.2311$, $wR_2 = 0.5022$
R indices (all data)	$R_1 = 0.3161$, $wR_2 = 0.5724$
Largest diff. peak and hole	1.06 and -0.61 $e \text{ \AA}^{-3}$

*SQUEEZE procedure was used to remove severely disordered solvent molecules

1.2. X-Ray crystallographic data for **4**

Table 3. Crystal data and refinement details for **4**.

Identification code	4
Chemical formula	C ₁₄₁ H ₁₄₂ N ₂₆ O ₂₅ ·CHCl ₃ *
Formula weight	2720.17 g/mol
Temperature	100 (2) K
Wavelength	Cu K α
Crystal system	Monoclinic
Space group	<i>P</i> -1
Unit cell dimensions	$a = 19.710 (5) \text{ \AA}$, $\alpha = 79.047 (10)^\circ$ $b = 37.726 (8) \text{ \AA}$, $\beta = 88.988 (13)^\circ$ $c = 47.105 (10) \text{ \AA}$, $\gamma = 83.752 (8)^\circ$
Volume	34183 (13) \AA^3
Z	8, (Z'=4)
Density (calculated)	1.057 Mg/m ³
Absorption coefficient	1.02 mm ⁻¹
Absorption correction	Multi-scan
Crystal size	0.30 × 0.03 × 0.02 mm ³
Index ranges	$h = -17 \rightarrow 16$, $k = -32 \rightarrow 32$, $l = -40 \rightarrow 40$
Completeness to $\Theta = 42.09^\circ$	99.0 %
Reflections collected	197444
Reflections observed [$I > 2\sigma(I)$]	14423
R_{int}	0.134
Data/parameters/restrains	46607/2245/257
Goodness-of-fit on F^2	1.65
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.1849$, $wR_2 = 0.4168$
R indices (all data)	$R_1 = 0.3103$, $wR_2 = 0.4541$
Largest diff. peak and hole	0.78 and -0.47 e \AA^{-3}

*SQUEEZE procedure was used to remove severely disordered solvent molecules

1.3. X-Ray crystallographic data for 5

Table 3. Crystal data and refinement details for 5.

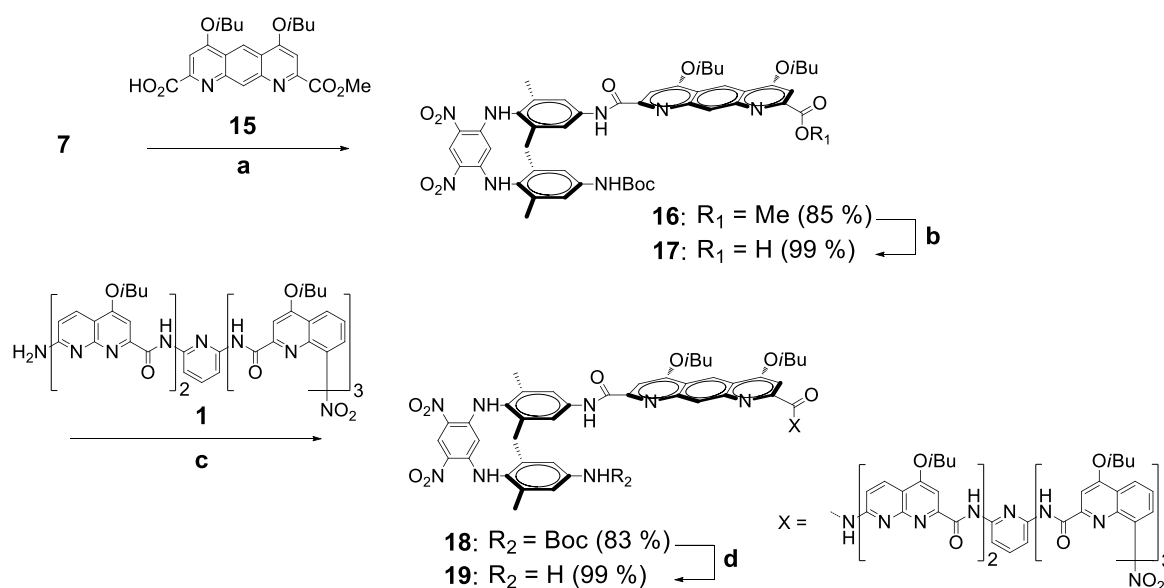
Identification code	5
Chemical formula	$C_{141}H_{142}N_{26}O_{25} \cdot CHCl_3^*$
Formula weight	2720.17 g/mol
Temperature	100 (2) K
Wavelength	Cu $K\alpha$
Crystal system	Triclinic
Space group	$P-1$
Unit cell dimensions	$a = 19.710 (5) \text{ \AA}$, $\alpha = 79.047 (10)^\circ$ $b = 37.726 (8) \text{ \AA}$, $\beta = 88.988 (13)^\circ$ $c = 47.105 (10) \text{ \AA}$, $\gamma = 83.752 (8)^\circ$
Volume	34183 (13) \AA^3
Z	8, ($Z'=4$)
Density (calculated)	1.057 Mg/m^3
Absorption coefficient	1.02 mm^{-1}
Absorption correction	Multi-scan
Crystal size	0.30 × 0.03 × 0.02 mm^3
Index ranges	$h = -17 \rightarrow 16$, $k = -32 \rightarrow 32$, $l = -40 \rightarrow 40$
Completeness to $\Theta = 42.09^\circ$	99.0 %
Reflections collected	197444
Reflections observed [$I > 2\sigma(I)$]	14423
R_{int}	0.134
Data/parameters/restrains	46607/2245/257
Goodness-of-fit on F^2	1.65
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.1849$, $wR_2 = 0.4168$
R indices (all data)	$R_1 = 0.3103$, $wR_2 = 0.4541$
Largest diff. peak and hole	0.78 and -0.47 $e \text{ \AA}^{-3}$

*SQUEEZE procedure was used to remove severely disordered solvent molecules

2. Materials and methods for chemical synthesis

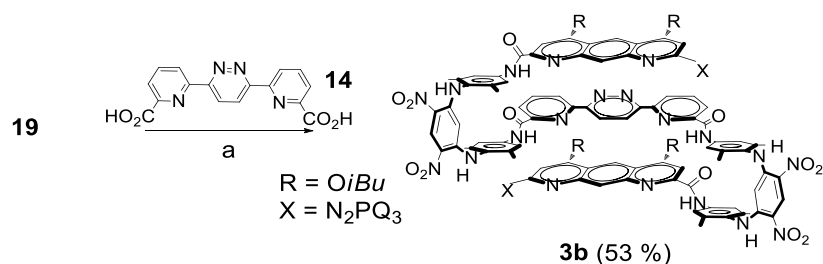
All reactions were carried out under a dry nitrogen atmosphere. Commercial reagents were purchased from Sigma-Aldrich, TCI Chemicals or Alfa-Aesar and were used without further purification. Tetrahydrofuran (THF) and dichloromethane (CH_2Cl_2) were dried over alumina columns (MBRAUN SPS-800 solvent purification system); chloroform (CHCl_3) and diisopropylethylamine (DIEA) were distilled over calcium hydride (CaH_2) prior to use. Reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) on Merck silica gel 60-F254 plates and observed under UV light. Column chromatography purifications were carried out on Merck GEDURAN Si60 (40-63 μm). Radial centrifugally accelerated chromatography purifications were carried out on Chromatotron[®] with silica gel, Merck grade 7749, TLC grade with binder and fluorescent indicator. Preparative recycling GPC (gel permeation chromatography) were performed on JAIGEL 20*600 mm columns (Japan Analytical Industry) at a flow rate of 7 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ with a mobile phase composed of 1 % (vol/vol) NEt_3 in chloroform. Monitoring by UV detection was carried out at 254 nm, 280 nm, 300 nm and 360 nm. ESI mass spectra were obtained from the Mass Spectrometry Laboratory at the European Institute of Chemistry and Biology (UMS 3033 & US01 - IECB), Pessac, France.

2.1. Synthesis of **19**



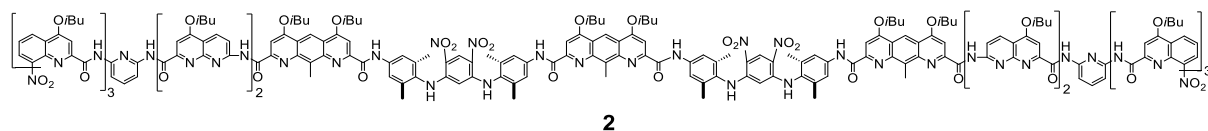
Scheme S1. (a) PyBOP, DIEA, CHCl_3 , 3 days, 45 °C; (b) LiOH, THF:H₂O, 5 hours; (c) PyBOP, DIEA, CHCl_3 , 4 days, 45 °C; (d) HCl:dioxane (4 M), 7 hours.

2.1. Synthesis of **3b**



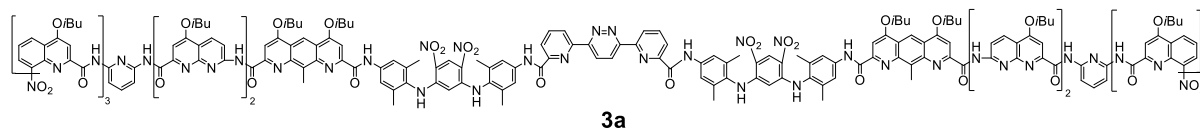
Scheme S2. (a) PyBOP, DIEA, CHCl_3 , 2 days, 45°C .

2.3. Experimental procedures

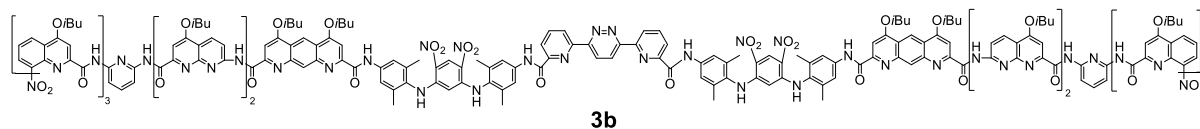


Oligomer 2. 1,8-diaza-4,5-diisobutoxy-9-methyl-2,7-anthracene dicarboxylate **13a** (3 mg, $7\ \mu\text{mol}$) was suspended in anhydrous CHCl_3 (1 mL), then oxalyl chloride (6 μL , $70\ \mu\text{mol}$) was added and the reaction was allowed to stir at room temperature for 4 hours. The solvent and excess reagents were removed under reduced pressure and the residue was dried under high vacuum for at least 2 hours to yield the corresponding acid chloride **13b** as a white solid. To a solution of the oligomer amine **12** (30 mg, $14\ \mu\text{mol}$) and distilled DIEA (6 μL , $34\ \mu\text{mol}$) in anhydrous CHCl_3 (0.5 mL) was added dropwise via a syringe a solution of the freshly prepared **13b** dissolved in anhydrous CHCl_3 (1 mL). The reaction was allowed to proceed at room temperature for 12 hours. After evaporation of the solvents, the crude product was purified by radial centrifugally accelerated chromatography (SiO_2) eluting with CH_2Cl_2 : C_6H_{12} :EtOAc (5:4:1, vol/vol). Product **2** was further purified by GPC and was obtained as a pure product (15 mg, 45 % yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 11.60 (s, 2H), 11.09 (s, 2H), 10.78 (s, 2H), 10.21 (s, 2H), 9.91 (s, 2H), 9.70 (s, 2H), 9.28 (s, 2H), 9.24 (s, 2H), 9.03 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 8.85 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.57 (m, 2H), 8.56 (d, $J = 8.8\ \text{Hz}$, 2H), 8.50 (d, $J = 8.8\ \text{Hz}$, 2H), 8.34 (s, 2H), 8.29 (d, $J = 2.7\ \text{Hz}$, 1H), 8.27 (d, $J = 2.7\ \text{Hz}$, 1H), 8.20 (dd, $J = 1.2, 6.4\ \text{Hz}$, 2H), 8.17 (d, $J = 7.9\ \text{Hz}$, 2H), 7.90 (m, 2H), 7.80 (s, 2H), 7.45 (t, $J = 7.9\ \text{Hz}$, 2H), 7.35–7.08 (m, 13H), 6.90 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.78–6.71 (m, 6H), 6.55 (s, 2H), 6.26 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 6.06–5.96 (m, 4H), 5.76 (s, 2H), 5.59 (m, 2H), 4.46 (d, $J = 5.3\ \text{Hz}$, 1H), 4.43 (d, $J = 5.3\ \text{Hz}$, 1H), 4.21–4.05 (m, 16H), 3.93–3.79 (m, 7H), 3.72–3.59 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 3.34–3.30 (m, 2H), 2.83–2.77 (m, 2H), 2.63–2.49 (m, 6H), 2.47–2.17 (m, 16H), 2.04 (s, 6H), 1.94 (s, 6H), 1.77 (s, 6H), 1.46–1.11 (m, 96H), 0.39 (d, $J = 6.5\ \text{Hz}$, 6H), 0.04 (d, $J = 6.5\ \text{Hz}$, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 163.88, 163.82, 163.55, 163.39, 163.12, 162.80, 162.69, 162.12, 161.80, 161.18, 160.38, 160.03, 159.41, 154.87, 154.15, 153.93, 153.57, 151.15, 150.43, 149.68, 149.43, 148.74, 148.38, 148.11, 147.29, 144.62, 143.00, 142.77, 142.09, 138.83, 138.73, 138.28, 137.78, 137.39, 137.20, 136.88, 136.73, 136.69, 136.11, 136.03, 135.47, 135.15, 134.65, 134.36, 133.81, 129.68, 129.56, 129.02, 128.14, 126.16, 125.76, 125.50, 124.97, 124.62, 124.03, 123.47, 122.44, 120.61, 120.34, 119.44, 118.98, 118.08, 117.32, 116.70, 115.78, 115.50, 114.93, 114.39, 114.00, 112.40, 110.25, 109.73, 108.42, 100.56, 99.26, 99.11, 97.92, 97.78, 95.65, 95.56, 94.94, 92.90, 75.96, 75.84, 75.52, 75.17, 73.43, 29.86, 28.77, 28.62, 28.49, 28.42, 28.36, 28.53, 28.19, 27.34, 19.88, 19.81.

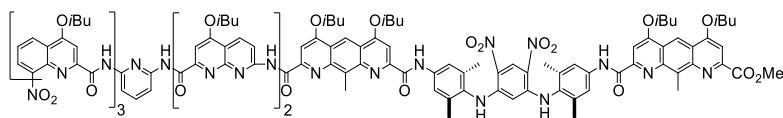
19.70, 19.52, 19.45, 19.41, 19.36, 19.32, 19.07, 18.17, 18.05, 17.94, 17.34, 16.18, 14.26, 13.98, 12.26.
HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₂₅₂H₂₄₄N₅₀O₄₂ [M+2H]²⁺: 2373.9856 found 2373.9947.



Oligomer 3a. In round-bottom flask under inert atmosphere, oligomer **12** (30 mg, 14 μmol), diacid **14**ⁱⁱⁱ (2.4 mg, 7 μmol), PyBOP (28.6 mg, 55 μmol) and DIEA (5 μL, 55 μmol) were dissolved in dry CHCl₃ (2 mL). The solution was stirred during 2 days at 45 °C. Solvents were removed and the residue was dissolved in CH₂Cl₂, the organic solution was washed with water, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude product was then directly purified by GPC yielding **3a** as a yellow solid (14 mg, 44 % yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 11.50 (s, 2H), 11.11 (s, 2H), 10.58 (s, 2H), 10.37 (s, 2H), 9.91 (s, 2H), 9.56 (s, 2H), 9.30 (s, 2H), 9.13 (s, 1H), 8.87 (s, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.63 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.47 (s, 2H), 8.28 (s, 2H), 8.23 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.14–8.11 (m, 4H), 8.03 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (dd, *J* = 1.1, 6.6 Hz, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.53 (s, 2H), 7.29 (d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 7.10–7.02 (m, 8H), 6.86–6.78 (m, 8H), 6.56 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.42 (dd, *J* = 1.2, 7.1 Hz, 2H), 6.33–6.26 (m, 4H), 6.18 (s, 2H), 6.14 (m, 2H), 5.97 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.48 (m, 2H), 4.48 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.29–4.19 (m, 10H), 4.13–3.95 (m, 7H), 3.86–3.62 (m, 7H), 3.52–3.46 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.67–2.53 (m, 6H), 2.45–2.16 (m, 14H), 2.03 (s, 6H), 1.90 (s, 6H), 1.73 (s, 6H), 1.44–1.09 (m, 84H), 0.44 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 0.16 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 164.24, 163.73, 163.45, 163.35, 163.23, 162.83, 162.71, 162.39, 162.19, 162.14, 161.58, 161.12, 160.42, 159.67, 158.87, 155.23, 154.56, 154.24, 153.91, 153.74, 153.52, 153.42, 151.84, 150.37, 149.96, 149.83, 149.25, 149.12, 147.89, 147.68, 147.51, 146.71, 146.44, 144.29, 143.05, 141.76, 138.82, 138.75, 138.59, 137.50, 137.26, 136.80, 136.21, 136.03, 135.82, 134.72, 133.81, 133.20, 129.55, 129.16, 128.83, 128.22, 125.77, 125.56, 124.64, 124.62, 123.87, 123.61, 123.30, 122.39, 121.11, 121.01, 120.27, 120.21, 118.67, 117.92, 117.51, 117.33, 116.47, 114.86, 114.61, 114.08, 113.66, 113.54, 112.95, 109.29, 108.23, 100.90, 99.06, 98.94, 98.19, 96.38, 96.10, 95.76, 94.58, 76.10, 75.50, 75.28, 74.78, 45.96, 32.06, 29.83, 29.50, 29.40, 29.25, 28.58, 28.49, 28.31, 28.14, 27.41, 24.92, 22.83, 19.60, 19.56, 19.48, 19.45, 19.42, 19.40, 19.34, 19.31, 19.09, 18.15, 17.88, 17.83, 16.93, 16.62, 14.26, 13.77, 12.41, 8.74. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₂₅₂H₂₄₄N₅₀O₄₂ [M+2H]²⁺: 2321.9251 found 2321.9401.

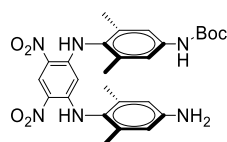


Oligomer 3b. In round-bottom flask under inert atmosphere, oligomer **19** (90 mg, 42 μmol), diacid **14** (6.7 mg, 21 μmol), PyBOP (87 mg, 0.17 mmol) and DIEA (29 μL, 0.17 mmol) were dissolved in dry CHCl₃ (4.5 mL). The solution was stirred during 2 days at 45 °C. Solvents were removed and the residue was dissolved in CH₂Cl₂, the organic solution was washed with water, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude product was then directly purified by GPC yielding **3b** as a yellow solid (51 mg, 53 % yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 11.41 (s, 2H), 10.88 (s, 2H), 10.85 (s, 2H), 10.57 (s, 2H), 9.87 (s, 2H), 9.32 (s, 2H), 9.17 (s, 2H), 9.13 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.89 (s, 2H), 8.87 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.28 (s, 2H), 8.19 (m, 2H), 8.14 (s, 2H), 8.08–8.06 (m, 4H), 7.98–7.94 (m, 4H), 7.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.67 (s, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.47 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H),



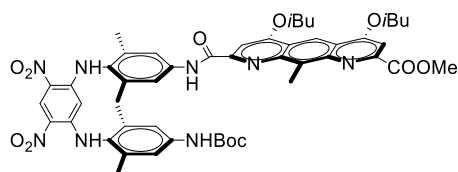
5

Oligomer 5. Methyl-1,8-diaza-4,5-diisobutoxy-9-methyl-2,7-anthracene carboxylate **8a** (5.5 mg, 12 μmol) was dissolved in anhydrous CHCl_3 (1 mL), then oxalyl chloride (4 μL , 48 μmol) was added and the reaction was allowed to stir at room temperature for 3 hours. The solvent and excess reagents were removed under reduced pressure and the residue was dried under high vacuum for at least 2 hours to yield the corresponding acid chloride **8b** as a white solid. To a solution of the oligomer amine **12** (24 mg, 12 μmol) and distilled DIEA (4 μL , 24 μmol) in anhydrous CHCl_3 (0.5 mL) was added dropwise via a syringe a solution of the freshly prepared **8b** dissolved in anhydrous CHCl_3 (0.5 mL). The reaction was allowed to proceed at room temperature for 12 hours. Solvents were removed under reduced pressure and the residue was dissolved in CH_2Cl_2 before being washed with an aqueous saturated solution of NH_4Cl , water and brine. The organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and evaporated. The crude product was purified by radial centrifugally accelerated chromatography eluting with $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{C}_6\text{H}_{12}:\text{EtOAc}$ (5:4:1, vol/vol). Product **5** was further purified by GPC and was obtained as a yellow product (19 mg, 68 % yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 11.81 (s, 1H), 11.52 (s, 1H), 11.41 (s, 1H), 11.29 (s, 1H), 9.92 (m, 2H), 9.83 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.08 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.86 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.79–8.73 (m, 3H), 8.64 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.24–7.16 (m, 2H), 7.08–7.02 (m, 3H), 6.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.32–6.20 (m, 3H), 6.03 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.34–4.19 (m, 4H), 4.10–3.88 (m, 4H), 3.70–3.64 (m, 2H), 3.48–3.24 (m, 3H), 3.12 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.54–2.25 (m, 5H), 2.06 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.38–1.14 (m, 18H), 1.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.64 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.31 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{142}\text{H}_{146}\text{N}_{25}\text{O}_{25}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 2601.0916 found 2601.0939.



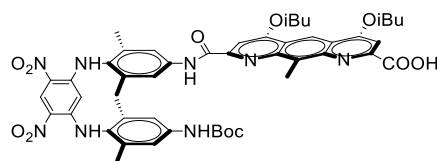
7

Compound 7. In round-bottom flask, compound **6^{iv}** (7.57 g, 11.9 mmol) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (50 mL) under inert atmosphere. Then, TMSI (1.35 mL, 9.5 mmol) was added dropwise and the reaction mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. Solvents were removed under reduced pressure and the residue was dissolved in MeOH (50 mL). Then the crude solution was refluxed during 45 minutes. After evaporation of the methanol, the crude product was purified by flash chromatography (SiO_2) eluting with $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$ (97:3, vol/vol) to give compound **7** as an orange powder (2.14 g, 34 % yield). ^1H NMR (300 MHz, CHCl_3 , δ in ppm): 9.31 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.28 (s, 2H), 4.82 (s, 1H), 3.59 (bs, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.90 (s, 6H), 1.55 (s, 9H). ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 152.82, 149.01, 148.25, 146.24, 137.82, 136.90, 136.87, 129.55, 129.44, 125.38, 124.99, 124.85, 118.45, 115.05, 94.11, 80.81, 28.51, 18.01, 17.87. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_6$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 537.2456 found 537.2457.



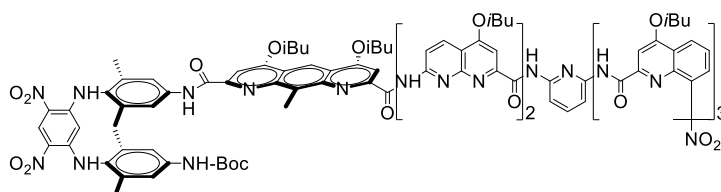
9

Compound 9. In a round-bottom flask, compounds **7** (0.25 g, 0.47 mmol) and **8a** (0.246 g, 0.56 mmol) were dissolved in dry CHCl_3 (15 mL). Then PyBOP (0.727 g, 1.4 mmol) and distilled DIEA (0.24 mL, 1.4 mmol) were added. The solution was stirred at 45 °C for 2 days. Solvents were removed under reduced pressure and the residue was dissolved in CH_2Cl_2 , washed with distilled water and brine. The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by precipitation from a minimum amount of MeOH to obtain **9** as a yellow compound. (0.423 g, 95 % yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 10.31 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.04 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.16 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.39 (m, 2H), 2.10 (s, 6H), 2.02 (s, 6H), 1.22 (d, $J = 6.6$ Hz, 12H), 1.14 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 166.45, 164.28, 163.58, 162.70, 152.84, 151.54, 150.16, 148.48, 148.18, 146.00, 144.78, 138.09, 137.48, 137.08, 136.86, 138.58, 130.74, 129.53, 129.20, 125.04, 124.96, 121.64, 121.54, 120.18, 118.94, 113.91, 98.90, 96.51, 94.02, 80.11, 75.41, 75.28, 53.38, 28.44, 28.43, 28.04, 19.27, 18.15, 18.05, 13.11. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{51}\text{H}_{59}\text{N}_8\text{O}_{11}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 959.4297 found 959.4298.



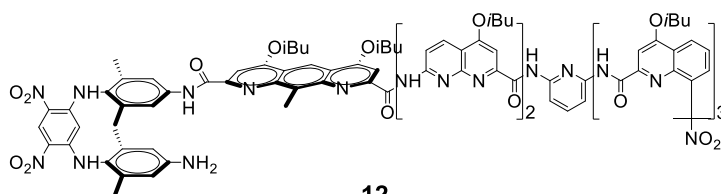
10

Compound 10. Compound **9** (0.2 g, 0.209 mmol) was dissolved in THF (7 mL) and sodium hydroxyde (1.04 mmol, 0.042 g) dissolved in MeOH (2 mL) was slowly added to the solution. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. Then, a solution of citric acid (5 % in water) was poured into the reaction mixture inducing the precipitation of the product. The reddish compound **10** was obtained after a filtration using a sintered glass filter (0.185 g, 94 % yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 10.16 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.37 (s, 2H), 6.93 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.31 (m, 2H), 2.01 (s, 6H), 1.92 (s, 6H), 1.12 (dd, $J = 1.8, 5.5$ Hz, 12 H), 1.06 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 165.22, 164.44, 164.34, 162.43, 152.87, 152.24, 148.60, 148.49, 148.17, 144.95, 138.06, 137.19, 136.78, 136.63, 135.80, 130.89, 129.56, 129.25, 125.07, 124.98, 121.96, 121.51, 120.14, 118.92, 114.73, 96.91, 96.73, 93.99, 75.87, 75.59, 28.43, 28.38, 28.08, 19.26, 19.22, 18.19, 18.08, 12.97. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{50}\text{H}_{57}\text{N}_8\text{O}_{11}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 945.4141 found 945.4144.



11

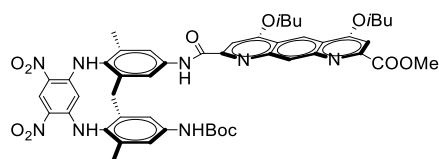
Oligomer 11. In a round-bottomed flask under inert atmosphere, compound **10** (0.071 g, 0.075 mmol), amino hexamer **1ⁱⁱⁱ** (0.092 g, 0.068 mmol), PyBOP (0.106 g, 0.24 mmol) and DIEA (47 μ L, 0.27 mmol) were dissolved in dry CHCl_3 (2 mL). The solution was stirred at 45 $^\circ\text{C}$ for 2 days. Solvents were removed by evaporation and the residue was dissolved in CH_2Cl_2 , washed with distilled water, dried over MgSO_4 and evaporated. The crude product was purified by GPC to yield **11** as an orange powder (0.112 g, 72 % yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 11.89 (s, 2H), 11.66 (s, 1H), 11.44 (s, 1H), 9.95 (s, 2H), 9.49 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.03 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.99 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.95 (m, 1H), 8.84 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.81 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.45 (dd, $J = 1.2, 7.7$ Hz, 1H), 8.41 (dd, $J = 1.7, 8.1$ Hz, 1H), 8.30–8.28 (m, 1H), 8.12 (dd, $J = 1.2, 7.8$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.56 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.32–7.21 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 7.05–6.97 (m, 3H), 6.76 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.43 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.31 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.41–4.18 (m, 7H), 4.10–3.94 (m, 3H), 3.78–3.73 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.58–2.28 (m, 7H), 1.97 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.35–1.19 (m, 42H), 1.04 (s, 9H), 0.69 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.36 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 164.45, 164.30, 163.96, 163.92, 163.88, 163.83, 162.93, 162.81, 162.58, 162.16, 161.28, 161.10, 160.16, 155.07, 154.99, 154.97, 154.12, 152.78, 152.69, 151.00, 150.23, 149.76, 149.65, 148.34, 148.27, 148.02, 147.38, 144.84, 144.25, 143.29, 139.01, 138.57, 138.32, 137.78, 137.73, 136.30, 134.59, 134.51, 134.44, 134.37, 129.53, 129.46, 129.16, 128.21, 126.12, 125.82, 124.90, 124.87, 124.12, 123.58, 122.70, 121.59, 121.17, 120.94, 115.19, 115.09, 114.77, 113.33, 99.43, 99.28, 98.48, 97.52, 93.85, 79.94, 77.36, 75.97, 75.61, 75.49, 75.19, 28.48, 28.31, 28.25, 28.02, 27.75, 19.41. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{123}\text{H}_{128}\text{N}_{23}\text{O}_{22}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 2278.9598 found 2278.9599.



12

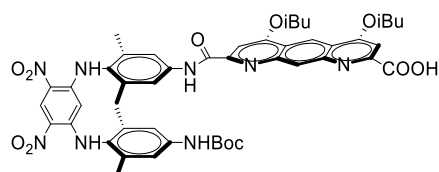
Oligomer 12. In a round-bottom flask, compound **11** (50 mg, 22 μ mol) was dissolved in HCl :dioxane (4M, 5mL) and was allowed to stir for 2 hours at room temperature. The advancement of the reaction was followed by TLC, then after completion an aqueous saturated solution of NaHCO_3 was added to quench the excess acid. Then, the solution was extracted three times with CH_2Cl_2 , washed with water, dried over MgSO_4 and evaporated. Product **12** was obtained without any further purification as an orange solid (43 mg, 90 % yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 11.90 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 11.65 (s, 1H), 11.46 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.86–8.76 (m, 4H), 8.45 (dd, $J = 1.2$ & 6.6 Hz, 1H), 8.40 (dd, $J = 1.6$ & 6.4 Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J = 1.2$ & 6.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90–7.88 (m, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.51 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.32–7.21 (m, 5H), 7.08–6.96 (m, 4H), 6.71 (s, 1H), 6.47 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.30 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.12 (m, 1H), 6.02 (m, 1H), 5.96 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.36–4.19 (m, 7H), 4.10–3.91 (m, 3H), 3.77–3.72 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.55–2.28 (m, 7H), 1.99 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.32–1.18 (m, 42H), 0.70 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.38 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 164.49, 164.30, 164.11, 163.94, 163.83, 162.97, 162.84, 162.57, 162.18, 161.36, 161.13, 160.19, 155.02, 154.21, 154.15, 152.74, 151.02, 150.33, 149.88, 149.75, 148.94, 148.42, 147.93, 146.17, 144.87, 144.28, 139.06, 138.35, 136.53, 134.64, 134.57, 134.47, 134.39, 129.77, 128.25, 126.14, 125.86, 125.03, 124.94, 124.80, 124.14, 123.60, 122.73, 121.59, 121.15, 120.98, 115.67, 115.20, 115.12,

114.74, 108.34, 101.23, 99.39, 98.45, 96.06, 95.17, 76.06, 76.00, 75.64, 75.48, 75.36, 75.21, 29.84, 28.50, 28.39, 28.35, 28.27, 27.80, 19.75, 19.44, 19.36, 18.36, 17.77, 17.69, 16.88. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₁₁₈H₁₂₀N₂₃O₂₀ [M+H]⁺ 2178.9074 found 2178.9038.



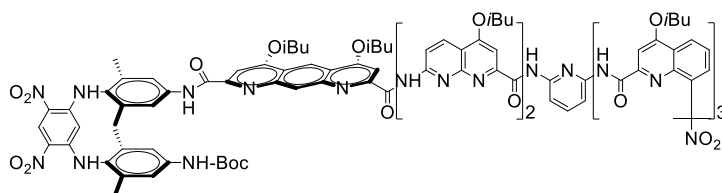
16

Compound 16. In a round-bottom flask, compounds **7** (0.40 g, 0.75 mmol) and **15^v** (0.381 g, 0.90 mmol) were dissolved in dry CHCl₃ (15 mL). Then PyBOP (1.16 g, 2.24 mmol) and distilled DIEA (0.39 mL, 2.24 mmol) were added. The solution was stirred at 45 °C for 3 days. Solvents were removed under reduced pressure and the residue was dissolved in CH₂Cl₂, washed with distilled water and brine. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by GPC following by a purification by flash chromatography (SiO₂) eluting with C₆H₁₂:EtOAc (3:2, vol/vol) and product **16** was obtained as a yellowish solid (0.597 g, 85 % yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 10.19 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.04 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.23 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.18 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 2.48–2.33 (m, 2H), 2.10 (s, 6H), 2.01 (s, 6H), 1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H), 1.14 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 166.17, 164.01, 163.54, 162.46, 153.50, 152.84, 151.80, 148.49, 148.19, 147.83, 146.79, 138.10, 137.08, 136.83, 136.60, 130.88, 129.76, 129.51, 129.26, 125.06, 124.98, 122.18, 121.92, 120.44, 119.03, 117.28, 99.26, 96.99, 94.09, 80.12, 75.52, 75.45, 53.62, 28.42, 28.40, 28.09, 19.28, 19.26, 18.13, 18.04. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₅₀H₅₆N₈O₁₁ [M+H]⁺ 945.4141 found 945.4156.



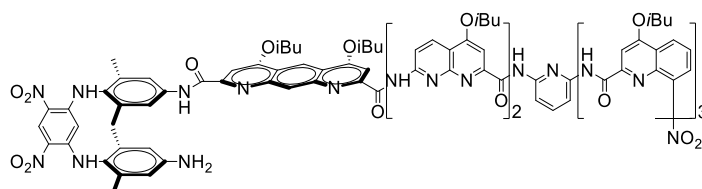
17

Compound 17. Compound **16** (0.36 g, 0.38 mmol) was dissolved in THF (9 mL) and lithium hydroxyde (1.90 mmol, 0.046 g) dissolved in H₂O (1 mL) was slowly added to the solution. The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 hours. Then, a solution of citric acid (5 % in water) was poured into the reaction mixture inducing the precipitation of the product. The brownish compound **17** was obtained after a filtration using a sintered glass filter (0.352 g, 99% yield). HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₄₉H₅₄N₈O₁₁ [M+H]⁺ 931.3984 found 931.3998.



18

Oligomer 18. In a round-bottomed flask under inert atmosphere, compound **17** (0.1 g, 0.11 mmol), amino hexamer **1** (0.120 g, 0.089 mmol), PyBOP (0.185 g, 0.36 mmol) and DIEA (77 μ L, 0.44 mmol) were dissolved in dry CHCl_3 (2 mL). The solution was stirred at 45 $^\circ\text{C}$ for 4 days. Solvents were removed by evaporation and the residue was dissolved in CH_2Cl_2 , washed with distilled water, dried over MgSO_4 and evaporated. The crude product was purified by precipitation from a mixture of CH_2Cl_2 :MeOH to obtain **18** as a yellow powder (0.167 g, 83 % yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 11.91 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 11.61 (s, 1H), 11.59 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.99–8.79 (m, 7H), 8.63 (s, 1H), 8.47 (dd, $J = 1.0, 7.8$ Hz, 1H), 8.39 (m, 2H), 8.08 (m, 1H), 7.98 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.33–7.18 (m, 4H), 7.11 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.99 (dd, $J = 1.0, 8.3$ Hz, 1H), 6.79–6.70 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 6.40–6.34 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.39–4.19 (m, 7H), 4.04–3.86 (m, 4H), 3.71–3.66 (m, 1H), 3.32–3.28 (m, 2H), 2.57–2.26 (m, 6H), 1.98 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.34–1.18 (m, 40H), 1.00 (s, 9H), 0.75 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.51 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 165.54, 165.50, 164.67, 164.12, 164.00, 163.69, 163.40, 163.32, 163.22, 162.85, 162.60, 162.50, 162.41, 162.26, 161.92, 161.40, 161.01, 160.83, 160.66, 160.50, 160.16, 154.75, 154.71, 154.69, 154.20, 154.12, 153.99, 153.74, 153.68, 153.41, 153.17, 153.08, 152.69, 152.66, 152.48, 151.92, 151.81, 151.78, 151.60, 151.25, 149.25, 148.78, 148.62, 148.48, 148.35, 148.27, 148.21, 148.07, 146.93, 146.60, 145.74, 145.36, 145.19, 144.68, 144.42, 144.07, 138.96, 138.87, 138.71, 138.50, 138.04, 137.94, 137.71, 137.62, 136.73, 136.61, 136.52, 136.34, 135.92, 135.68, 135.44, 135.31, 135.28, 134.64, 134.51, 134.32, 134.22, 133.78, 133.37, 132.95, 129.44, 129.12, 128.85, 128.61, 128.15, 127.67, 127.34, 127.04, 126.45, 126.21, 125.82, 125.51, 124.90, 124.84, 124.66, 124.63, 124.06, 123.39, 123.23, 122.75, 121.89, 121.64, 121.52, 120.99, 120.77, 120.34, 120.11, 119.63, 119.19, 118.71, 117.73, 117.09, 116.17, 115.95, 115.70, 115.25, 115.06, 114.73, 114.57, 114.36, 113.85, 113.34, 113.12, 109.06, 108.47, 107.85, 107.38, 101.34, 99.80, 99.72, 99.36, 98.86, 98.28, 98.13, 97.10, 96.90, 96.20, 95.39, 95.05, 93.89, 93.38, 79.89, 79.14, 76.14, 75.93, 75.51, 75.32, 75.21, 74.96, 74.70, 74.62, 73.95, 63.12, 29.79, 28.69, 28.52, 28.46, 28.31, 28.04, 27.94, 37.76, 27.14, 19.64, 19.61, 19.52, 19.41, 19.36, 19.22, 19.13, 18.84, 18.56, 18.43, 18.27, 17.79, 17.52. HRMS (ES $^+$): m/z calcd for $\text{C}_{122}\text{H}_{125}\text{N}_{23}\text{O}_{22}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 2264.9442 found 2264.9492.



19

Oligomer 19. In a round-bottom flask, compound **18** (116 mg, 51 μ mol) was dissolved in HCl:dioxane (4 M, 5 mL) and was allowed to stir for 7 hours at room temperature. The advancement of the reaction was followed by TLC, then after completion of the reaction, an aqueous saturated solution of NaHCO_3

was used to quench the acid. The solution was extracted three times with CH₂Cl₂, washed with water, dried over MgSO₄ and evaporated. Product **19** was obtained without any further purification as an orange compound (110 mg, 99 % yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 11.92 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 11.64 (s, 1H), 11.60 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.94–8.75 (m, 7H), 8.62 (s, 1H), 8.49–8.35 (m, 3H), 8.08 (m, 1H), 7.93–7.84 (m, 5H), 7.70 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.28–7.17 (m, 6H), 7.04 (s, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.77 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.95–5.90 (m, 2H), 4.68 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.43–4.21 (m, 7H), 4.04–3.86 (m, 4H), 3.78–3.65 (m, 3H), 3.31–3.26 (m, 4H), 2.52–2.28 (m, 6H), 1.99 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.34–1.18 (m, 40H), 1.00 (s, 9H), 0.77 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.51 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 165.55, 164.70, 164.04, 163.66, 163.35, 162.87, 162.19, 161.91, 161.47, 160.96, 160.11, 154.65, 154.25, 153.99, 153.74, 152.58, 152.18, 151.96, 151.26, 149.26, 148.84, 148.25, 147.98, 146.87, 146.12, 145.74, 145.38, 144.70, 139.13, 139.00, 138.90, 138.02, 136.82, 136.38, 136.25, 134.66, 134.58, 134.25, 129.97, 129.84, 129.26, 128.77, 128.17, 126.46, 126.18, 125.83, 124.84, 124.06, 123.45, 1222.78, 121.54, 120.90, 120.74, 118.56, 118.34, 117.82, 117.09, 116.47, 115.63, 115.08, 114.47, 109.18, 108.52, 101.42, 99.28, 98.84, 98.05, 96.77, 96.28, 95.91, 94.21, 77.37, 76.06, 75.94, 75.53, 74.96, 30.17, 29.82, 28.47, 28.40, 28.33, 28.22, 27.87, 19.85, 19.37, 19.22, 18.58, 18.25, 14.25. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₁₁₇H₁₁₇N₂₃O₂₀ [M+H]⁺ 2164.8918 found 2164.8971.

3. Methods for molecular modeling

Molecular Models calculation were done using MacroModel version 8.6 (Schrödinger Inc.) with the modified MMFFs force-field as implemented in this software. Energy minimized structures were obtained using 500 steps of Truncated Newton Conjugate Gradient (TNCG), chloroform as implicit solvent and the extended Cutoff option.

4. References

ⁱ Sheldrick, G. M. *Acta Cryst.* **2008**, *A64*, 112–122.

ⁱⁱ Palatinus, L.; Chapuis, G. *J. Appl. Cryst.* **2007**, *786*, 786–790.

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

^{iv} Sebaoun, L.; Maurizot, V.; Granier, T.; Kauffmann, B.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2168–2174.

^v Singleton, M. L.; Castellucci, N.; Massip, S.; Kauffmann, B.; Ferrand, Y.; Huc, I. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2115–2122.

Chapitre II. Doubles hélices d'oligoamides aromatiques possédant une cavité de l'ordre du nanomètre

Introduction et objectifs

1. Structures hélicoïdales naturelles auto-assemblées

Les structures hélicoïdales auto-assemblées résultent de l'association non covalente, spontanée et autonome suite à des interactions spécifiques et locales entre au minimum deux brins hélicoïdaux.¹ Elles sont omniprésentes dans la nature et interviennent dans de nombreux processus biologiques élaborés. L'exemple le plus populaire est sûrement la double hélice de l'ADN dont le rôle est essentiel dans le stockage, la transmission et la traduction de l'information génétique. Depuis la première image par diffraction des rayons-X proposée par Franklin en 1952,² et dont la découverte a permis à Watson et Crick en 1953 d'en proposer un modèle, cette structure a sans cesse été une source d'inspiration dans bien des domaines (Figure 1A). Elle se présente sous la forme d'une double hélice torsadée dont l'hybridation entre brins non équivalents est assurée de manière non covalente par complémentarité entre les paires de bases azotées.³

Outre les acides nucléiques, les protéines peuvent également s'auto-assembler en doubles hélices. Il est pertinent de citer, entre autres, l'exemple de la gramicidine A qui s'auto-assemble en double hélice antiparallèle et conduit à la formation de canaux ioniques membranaires (Figure 1B).⁴ Ce pentadodécapeptide de 31 Å de long possède une cavité d'un diamètre de 4.8 Å de large et représente l'une des molécules les plus simples formant des canaux ioniques à travers la membrane lipidique. La feglymycine est un tridécapeptide présentant quelques similitudes morphologiques avec la gramicidine : elle s'arrange sous la forme d'un dimère large où les brins sont dans une conformation antiparallèle (Figure 1C).⁵ Elle s'est avérée être un fort inhibiteur de la formation de VIH syncytia (cellules multinucléées générées par la fusion des cellules infectées avec les cellules non infectées) *in vitro*. Enfin, certaines protéines peuvent former des structures auto-assemblées possédant un degré d'organisation plus haut. Par exemple, le processus d'auto-assemblage en triple hélice du collagène donne naissance à des fibrilles et il confère aux fibres polymériques résultantes leur rigidité et leurs propriétés mécaniques (Figure 1D).⁶

¹ Lehn, J.-M. From Supermolecules to Supramolecular Assemblies. Dans *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*. VCH, 2006, 81–87.

² (a) Everson, T. The Switch to DNA. Dans *The Gene: A Historical Perspective*, Greenwood Press, Londres, 2007, 83–95. (b) *Secret of photo 51*. En ligne dans NOVA: Science programming on air and online. Avril 2003. Consulté Août 2018. (c) *Franklin and her work*. En ligne dans King College London. Avril 2011. Consulté Août 2018.

³ Watson, J. D.; Crick, F. H. C. *Nature*. **1953**, *171*, 737–738.

⁴ Langs, D. A. *Science*. **1988**, *241*, 188–191.

⁵ Bunkóczi, G.; Vértesy, L.; Sheldrick, G. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1340–1342.

⁶ Bella, J.; Eaton, M.; Brodsky, B.; Berman, H. M. *Science*. **1994**, *266*, 75–81.

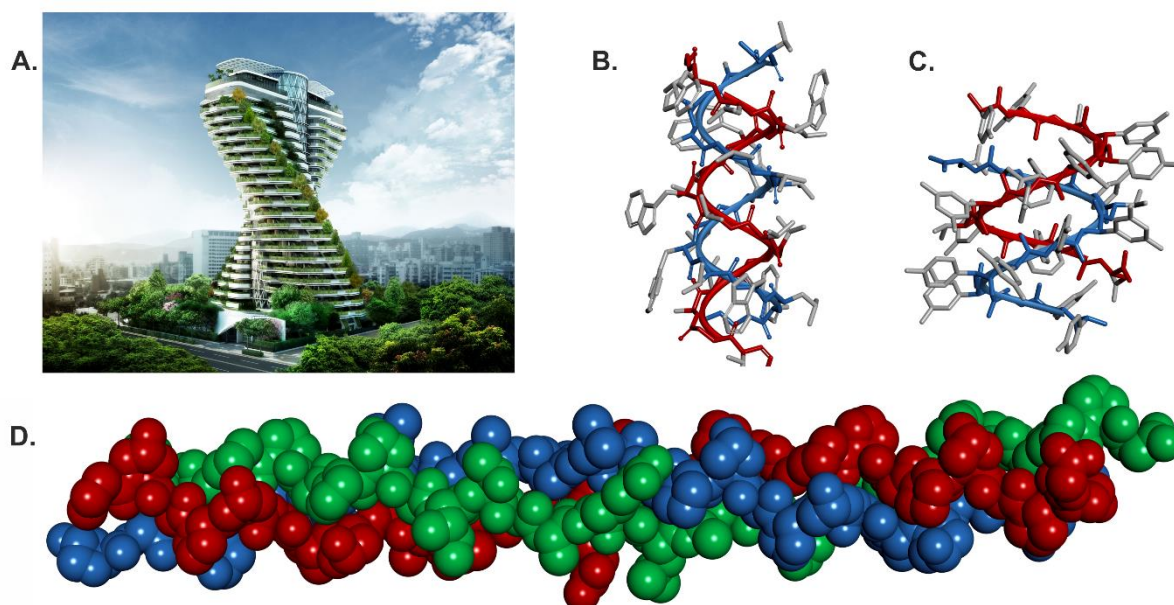


Figure 1. (A) Tour de Tao Zhu Yin Yuan conçue par l'architecte Callebaut à Taïwan dont la forme ne peut que rappeler la structure de la double hélice de l'ADN. Structures cristallines de protéines biologiques auto-assemblées : (B) gramidicine A (PDB : 1C4D) ; (C) feglymycine (PDB : 1W7R) et (D) collagène (PDB : 1BKV). Dans (B–D), les brins sont représentés en bleu, en rouge et en vert ; les atomes d'hydrogènes ont été omis pour des raisons de clarté. Dans (B) et (C), les chaînes latérales sont en gris.

2. Structures hélicoïdales artificielles auto-assemblées

L'hybridation particulière de la molécule d'ADN et cette complémentarité si spéciale que l'on retrouve au niveau de ses brins est à l'origine du stockage de l'information génétique. De fait, la molécule d'ADN est sûrement l'exemple le plus probant de la relation qu'il existe entre le repliement d'une molécule et sa fonction, et, c'est pourquoi la chimie des foldamères tente de reproduire et de mimer cette architecture unique.⁷

Les analogues structuraux des mimes biotiques de l'ADN (*i.e.* acides nucléiques peptidiques⁸) ainsi que les auto-assemblages réalisés au travers de complexes de coordination via des métaux (*i.e.* hélicates⁹) sont autant de moyens possibles pour la mise en œuvre d'architectures moléculaires multibrins mais leurs cas ne seront pas discutés dans ce chapitre.

⁷ Voir revue : Yashima, E.; Ousaka, N.; Taura, D.; Shimomura, K.; Ikai, T.; Maeda, K. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 13752–13990.

⁸ Voir revue : Nielsen, P. E. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 624–630.

⁹ Voir revue : Albrecht, M. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3457–3497.

a. Auto-assemblages artificiels possédant un squelette aliphatique

Les hélices doubles artificielles possédant un squelette biotique sont rares dans la littérature. Quelques exemples d'hélices doubles composées d'une succession d'acides α aminés D et L s'inspirant de la gramidicine A (Figure 1B) ont été recensés.¹⁰ Dans ce contexte, le Prof. Gopi *et al.* ont récemment observé la première double hélice β (Figure 2) construite à partir de peptides γ α,β -insaturés **2.1**.¹¹ La structure cristalline résultante révèle une stabilisation par huit liaisons hydrogène intermoléculaires entre brins parallèles. Le repliement en double hélice de ce type de foldamère peptidique peut conduire à la conception de canaux ioniques artificiels transmembranaires.

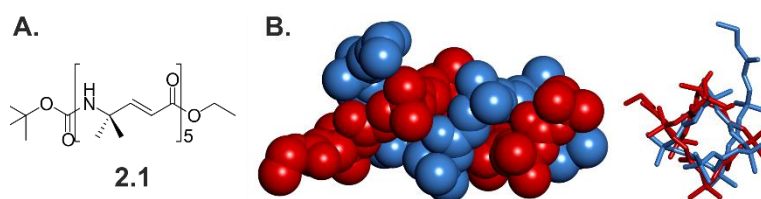


Figure 2. Structure chimique (A) d'un peptide γ α,β -insaturés **2.1** menant à la formation d'une double hélice β (B) adoptant une conformation parallèle. Dans la structure cristalline (B), les brins sont colorés en rouge et en bleu. Les atomes d'hydrogènes ont été omis.

b. Auto-assemblages basées sur l'établissement de liaisons hydrogène

Chez les composés abiotiques, le repliement en double hélice peut être basé sur la formation d'un réseau de liaisons hydrogène de type accepteur : donneur établies entre les brins. En 2007, le Prof. Wisner *et al.* ont synthétisé et caractérisé une unité pentamérique **2.2** constituée de cycles dérivés de motifs pyridines. Ces brins identiques s'entrelacent deux à deux et la structure cristalline hélicoïdale résultante laisse apparaître quatre liaisons hydrogène le long de la partie centrale de la double hélice (Figure 3A).¹² La reconnaissance moléculaire entre ces brins dépend du caractère électronique des substituants des hétérocycles ainsi qu'à la pré-organisation spatiale du réseau de liaisons hydrogène.¹³ Dans une approche similaire, le Prof. Chen *et al.* ont élaboré un duplex homomérique entre brins moléculaires porteurs de fonctions hydrazides **2.3** dont la stabilité augmente avec la taille (Figure 3B).¹⁴

¹⁰ (a) Benedetti, E.; Di Blasio, B.; Pedone, C.; Lorenzi, G. P.; Tomasic, L.; Gramlich, V. *Nature*. **1979**, *282*, 630. (b) Sastry, M.; Brown, C.; Wagner, G.; Clark, T. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10650–1065. (c) Jadhav, K. B.; Lichtenecker, R. J.; Bullach, A.; Mandal, B.; Arndt, H.-D. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 5898–5908.

¹¹ Misra, R.; Dey, S.; Reja, R. M.; Gopi, H. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 1057–1061.

¹² Li, J. X.; Wisner, J. A.; Jennings, M. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3267–3269.

¹³ Mudraboyina, B. P.; Wisner, J. A. *Chem.—Eur. J.* **2012**, *18*, 14157–14164.

¹⁴ Yang, Y.; Yang, Z.-Y.; Yi, Y.-P.; Xiang, J.-F.; Chen, C.-F.; Wan, L.-J.; Shuai, Z.-G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4936–4946.

Le Prof. Kwong *et al.* ont récemment démontré qu'un stimulus chimique pouvait être à l'origine d'une structure auto-assemblée.¹⁵ En effet, la monoprotonation de la partie terminale bis(2,2'-bipyridine) chirale des brins **2.4** donne naissance à une double hélice homomérique stabilisée à la fois par des liaisons hydrogène intramoléculaires intérieures et par des liaisons hydrogène de type C–H...Cl extérieures (Figure 3C).

Un autre exemple de structures hélicoïdales auto-assemblées basées sur l'établissement de liaisons hydrogène intra- et intermoléculaires a été reporté par le Prof. Osuka *et al.*¹⁶ Des dérivés π -conjugués tripyrrin (*i.e.* trois cycles pyrroliques conjugués via deux liaisons méthines pontées) dont les positions α des pyrroles ont été substituées par des dérivés d'anilines s'avèrent former des hélices homomériques doubles.

Il est à noter que, parmi l'ensemble des assemblages supramoléculaires guidés par établissement de liaisons hydrogène, la plupart possèdent des structures en forme d'« échelle » ou des structures en forme de « fermetures éclair » non hélicoïdales.^{17,18}

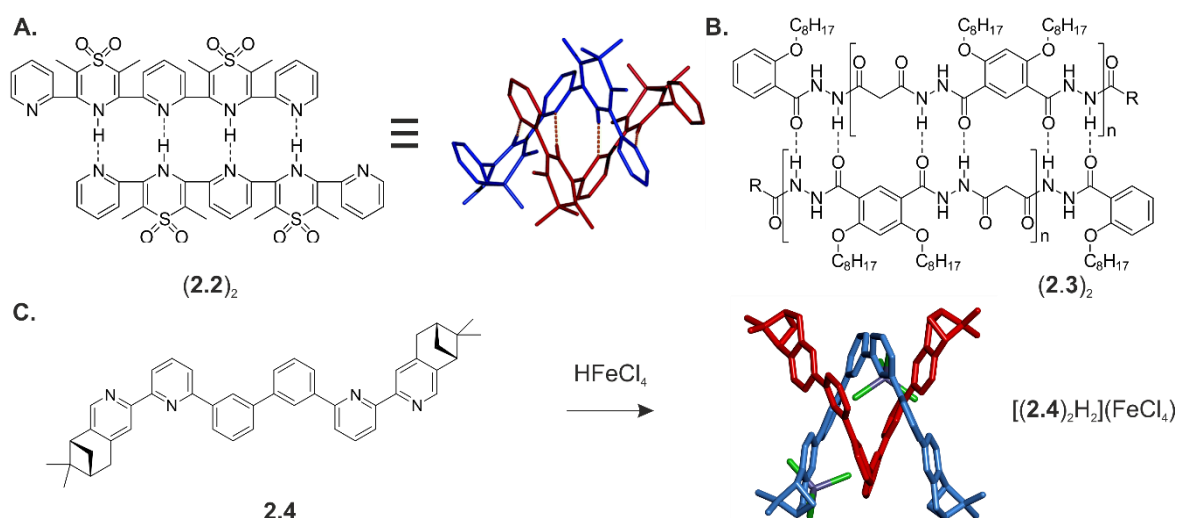


Figure 3. Exemples de doubles hélices artificielles homomériques basées sur l'établissement d'un réseau de liaisons hydrogène entre les brins. Dans les structures cristallines (A) et (C), les brins sont colorés en rouge et en bleu. Par souci de clarté, les atomes d'hydrogènes ont été omis.

¹⁵ Sham, K.-C.; Yee, C.-C.; Pan, Y.; Lau, K.-C.; Yiu, S.-M.; Kwong, H.-L. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 14513–14526.

¹⁶ Umetani, M.; Tanaka, T.; Osuka, A. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 6853–6859.

¹⁷ (a) Lighthart, G. B. W. L.; Ohkawa, H.; Sijbesma, R. P.; Meijer, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 810–811. (b) Corbin, P. S.; Zimmerman, S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9710–9711. (c) Blight, B. A.; Hunter, C. A.; Leigh, D. A.; McNab, H.; Thomson, P. I. T. *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 244–248.

¹⁸ (a) Sanford, A. R.; Yamato, K.; Yang, X.; Yuan, L.; Han Y.; Gong, B. *Eur. J. Biochem.* **2004**, *271*, 1416–1425. (b) Gong, B. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 2077–2087.

c. Auto-assemblages basés sur l'établissement d'interactions électrostatiques

En 2005, le Prof. Yashima *et al.* ont développé la première double hélice obtenue par complémentarité de séquences qui repose sur la formation d'interactions électrostatiques entre deux brins moléculaires dérivés d'unité *m*-terphényles (Figure 4).¹⁹ Les brins sont liés entre eux par l'intermédiaire de ponts salins entre un groupement amidinium présent sur un brin (*R*)-**2.5** et un groupement carboxylate présent sur l'autre **2.6**. Chaque brin possède une forme de croissant et adopte en solution plusieurs conformations. Cependant, une fois ces deux brins mélangés en solution, ils s'enroulent autour des ponts salins menant à la formation d'un complexe supramoléculaire hétéromérique. La présence d'un groupement chiral au niveau de l'amidine permet d'induire une chiralité à la double hélice. Les liaisons électrostatiques entre les deux groupements sont si fortes, et ce, même dans les solvants polaires, qu'elles permettent de générer des doubles hélices possédant des constantes de dimérisation très élevées ($> 10^6 \text{ M}^{-1}$). Cette complémentarité de brin est si efficace que les brins sont capables de discriminer les informations structurales présentes sur les autres brins moléculaires afin de former des complexes hétéromériques entre brins de séquence complémentaire de même longueur.²⁰ De plus, ces interactions électrostatiques ont permis l'obtention d'un complexe cylindrique à trois brins torsadés avec une hélicité contrôlée au travers d'un auto-assemblage multi-composants.²¹

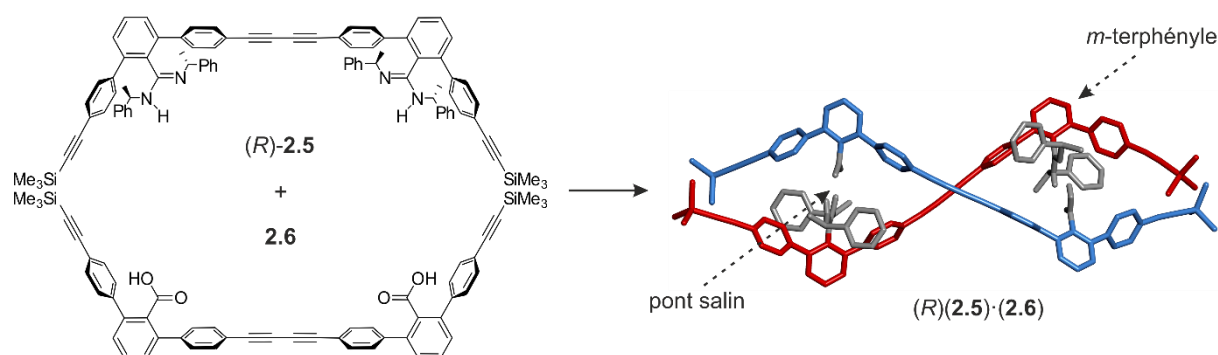


Figure 4. Exemple de double hélice artificielle hétéromérique basée sur l'établissement d'interactions électrostatiques. Dans la structure cristalline, chaque brin est coloré en rouge et en bleu tandis que les groupements responsables du pont salin sont colorés en gris. Par soucis de clarté, les atomes d'hydrogènes ont été omis.

d. Auto-assemblages formés par effet hydrophobe

Une autre approche pour former des hélices multiples consiste à utiliser l'effet hydrophobe. Par exemple, les composés polymériques fait de poly(*m*-phénylène) **2.7** adoptent une structure en

¹⁹ Tanaka, Y.; Katagiri, H.; Furusho, Y.; Yashima, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3867–3870.

²⁰ Ito, H.; Furusho, Y.; Hasegawa, T.; Yashima, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14008–14015.

²¹ Katagiri, H.; Tanaka, Y.; Furusho, Y.; Yashima, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2435–2439.

pelote aléatoire dans le chloroforme mais se replie en hélice simple dans le méthanol et en hélice double dans l'eau (Figure 5A).²² De même, les oligorésorcinolins **2.8** sont des oligomères π -conjugués qui sont sous une forme désordonnée dans les solvants organiques mais qui s'auto-assemblent dans l'eau pour former des hélices doubles par effet hydrophobe (Figure 5B).²³ L'empilement aromatique intermoléculaire stabilise ces doubles hélices homomériques et, comme précédemment, l'incorporation de substituants chiraux permet de contrôler la stéréochimie du duplex ainsi formé. Au cours de ce phénomène d'auto-assemblage, les brins s'intercalent l'un dans l'autre sans aucune augmentation du pas de l'hélice.

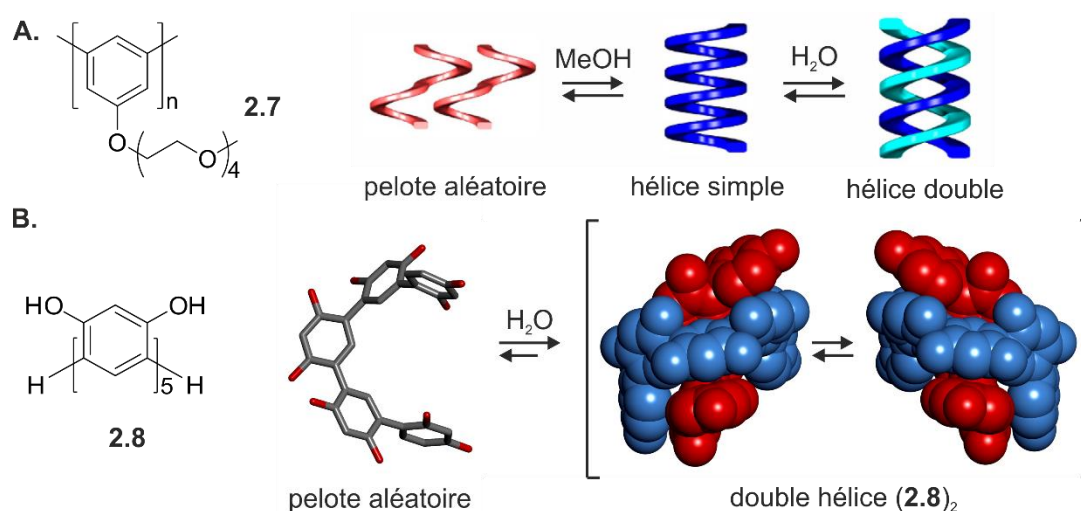


Figure 5. Exemples d'auto-assemblages formés par effet hydrophobe. (A) Illustration schématique de la formation d'une simple et double hélice de poly(*m*-phénylène) **2.7** dans le méthanol et l'eau, respectivement. (B) Structure chimique et cristalline d'un pentamère d'oligorésorcinol **2.8** achiral formant une double hélice racémique dans l'eau. Les atomes d'hydrogènes ont été omis pour des raisons de clarté.

e. Auto-assemblages basés sur l'empilement aromatique

En 2000, le Prof. Lehn et le Prof. Huc ont développé une série d'hélices doubles brins constituant les premiers duplex issus d'un auto-assemblage spontanés non assistés par un métal.²⁴ Dans ce cas, l'heptamère d'oligopyridines dicarboxamides **2.9** (formule chimique montrée en Figure 7A) se caractérise par un échange dynamique entre une hélice monomérique (Figure 6A) et une hélice dimérique (Figure 6B) en solution. Des conditions de cristallisation différentes ont permis l'obtention des structures à l'état solide des deux formes. Pour résumer ce phénomène d'auto-assemblage, il s'agit d'un processus séquentiel et hiérarchisé où, à mesure qu'un brin s'insère dans un autre selon un

²² (a) Ben, T.; Goto, H.; Miwa, K.; Goto, H.; Morino, K.; Furusho, Y.; Yashima, E. *Macromolecules*. **2008**, *41*, 4506–4509. (b) Ben, T.; Furusho, Y.; Goto, H.; Miwa, K.; Yashima, E. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2509–2512.

²³ (a) Goto, H.; Katagiri, H.; Furusho, Y.; Yashima, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7176–7178. (b) Goto, H.; Furusho, Y.; Miwa, K.; Yashima, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4710–4719.

²⁴ Berl, V.; Huc, I.; Khoury, R. G.; Krische, M. J.; Lehn. *Nature*. **2000**, *407*, 720–723.

mouvement de vissage, on observe une extension des deux brins hélicoïdaux. Ainsi, le pas de l'hélice double $(2.9)_2$ se retrouve deux fois plus grand que celui de la simple hélice (7 Å contre 3.5 Å, pour la double et la simple hélice, respectivement).

D'un point de vue thermodynamique, l'auto-assemblage des hélices d'oligoamides aromatiques est un phénomène dirigé par un facteur enthalpique. Lors de ce processus, un équilibre se crée entre, d'une part, une augmentation favorable de l'empilement aromatique intermoléculaire, et d'autre part, une augmentation défavorable des angles dièdres au niveau des liaisons aryles-amides d'une hélice simple pour accommoder l'autre brin.²⁵

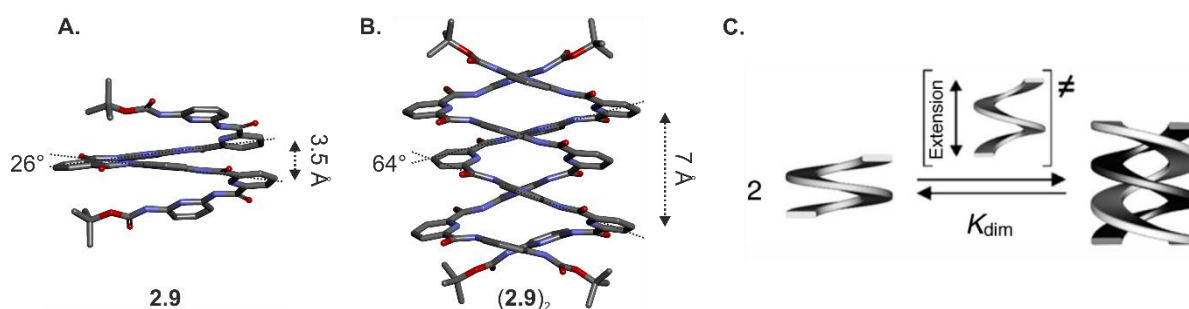


Figure 6. Structures cristallines en représentation tubulaire d'un heptamère d'oligo(pyridines) **2.9** dicarboxamide sous forme d'une simple hélice (A) et d'une double hélice (B). Dans (A) et (B), les atomes d'hydrogènes ont été omis. (C) Équilibre entre la structure simple hélice et la structure double hélice.

Les foldamères d'oligoamides aromatiques développés dans notre laboratoire ont conduit à la formation d'un ensemble d'hélices ayant des multiplicités différentes. Si l'on compare un brin moléculaire hélicoïdal à un ressort, la résistance d'élongation de ce dernier est inversement proportionnelle à son diamètre. Ainsi, les hélices ayant un diamètre large auront tendance à s'étendre plus facilement favorisant par conséquent l'insertion d'un autre brin moléculaire. Le motif de naphtyridine code pour un diamètre d'hélice plus grand que celui de la pyridine étant donné qu'il est composé d'un cycle aryle supplémentaire. L'auto-assemblage résultant d'un tétramère de 1,8 naphtyridine **2.10** représente la première triple hélice artificielle non dérivée d'analogues d'acides nucléiques (Figure 7B).²⁶ Deux conformations ont été obtenues en fonction de l'orientation des brins les uns par rapport aux autres : antiparallèle et parallèle. De même, un tétramère de 8-fluoroquinoléine **2.11** a donné naissance à une hélice quadruple (Figure 7C).²⁷ Notons qu'en augmentant la taille de la séquence oligomérique jusqu'à l'octamère, il n'a pas été possible de reproduire une telle multiplicité.

²⁵ (a) Berl, V.; Huc, I.; Khoury, R. G.; Lehn, J.-M. *Chem.—Eur. J.* **2001**, *7*, 2810–2820. (b) Acocella, A.; Venturini, A.; Zerbetto, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2362–2367. (c) Berni, E.; Kauffmann, B.; Bao, C.; Lefevre, J.; Bassani, D. M.; Huc, I. *Chem.—Eur. J.* **2007**, *13*, 8463–8469.

²⁶ Ferrand, Y.; Kendhale, A. M.; Garric, J.; Kauffmann, B.; Huc, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1778–1781.

²⁷ Gan, Q.; Bao, C.; Kauffmann, B.; Grélard, A.; Xiang, J.; Liu, S.; Huc, I.; Jiang, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1715–1718.

Ceci peut s'expliquer par la courte taille du tétramère : une première association a lieu entre deux brins pour former une double hélice, suivie de l'enchevêtrement des deux duplex l'un dans l'autre pour former l'hélice quadruple.

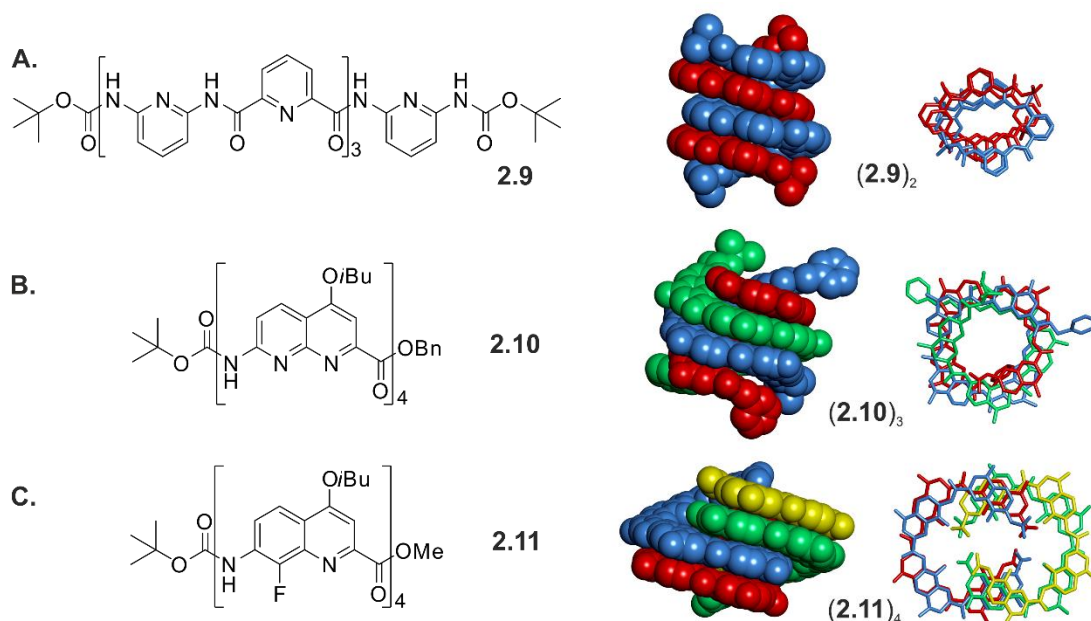


Figure 7. Exemples d'hélices de foldamères d'oligoamides aromatiques multi-brins. (A) structure chimique et cristalline d'un heptamère d'oligo(pyridines) **2.9** s'auto-assemblant en double hélice ; (B) structure chimique et cristalline d'un tétramère d'oligo(naphtyridines) **2.10** s'auto-assemblant en triple hélice antiparallèle ; (C) structure chimique et cristalline d'un tétramère d'oligo(fluoroquinolines) **2.11** s'auto-assemblant en quadruple hélice. Les brins sont colorés en bleu, en rouge, en vert et en jaune. Les atomes d'hydrogènes ainsi que les chaînes latérales ont été omis pour des raisons de clarté.

Précédemment le Dr. Singleton, post-doctorant au sein du groupe, a développé une séquence pentamérique de diaza-anthracènes (Figure 8A, séquence **2.12** où $R_1 = R_2 = R_3 = \text{CH}_3$) qui a conduit à la formation majoritaire d'un duplex homomérique.²⁸ La structure cristalline d'une telle structure révèle deux brins orientés approximativement à 180° l'un de l'autre autour de l'axe hélicoïdal du duplex menant à une symétrie C_2 presque parfaite. Un brin pentamérique forme un tour de 1.25 unités. Le diamètre interne de l'hélice mesuré au niveau des atomes de carbones des méthyles des diaza-anthracènes centraux est de 7.3 Å. Notons qu'à faible concentration (0.5 mM dans le CDCl_3), l'absence de signaux provenant de la forme monomérique se traduit par une constante de dimérisation considérablement haute (10^7 M^{-1}). Une analyse des données par spectrométrie de masse de la séquence **2.12** ainsi que des études en solution ont révélé la formation d'un triplex mais aucune structure cristalline n'a pu être obtenue. Au cours de sa thèse,²⁹ Antoine Meunier a synthétisé une

²⁸ Singleton, M. L.; Pirotte, G.; Kauffmann, B.; Ferrand, Y.; Huc, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 13140–13144.

²⁹ Meunier, A. Les foldamères comme mimes de la seconde sphère de coordination des hydrogénases [Fe-Fe]. Thèse de doctorat en chimie organique, Université de Bordeaux, Décembre 2017.

séquence pentamérique analogue à la séquence **2.12** dont les positions 9 des diaza-anthracènes ont été modifiées (Figure 8A, séquence **2.13** où $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$ et $R_3 = \text{F}$). Ce foldamère s'est avéré capable de s'auto-assembler différemment selon les conditions de cristallisation utilisées. Ainsi, une structure cristalline issue d'un mélange chloroforme : pyridine révèle la formation d'une double hélice similaire à la structure cristalline **2.12** précédente (Figure 8B). En revanche, à partir d'une diffusion lente d'hexane dans un mélange du foldamère dissout dans du chloroforme, une hélice triple avec une symétrie de type C_3 a été obtenue (Figure 8C). Par analogie avec l'image du ressort discutée plus tôt dans ce chapitre, le pas de l'hélice augmente considérablement lorsque la multiplicité des brins augmente (11.7 Å pour la triple hélice contre 7.1 Å pour la double hélice). Par ailleurs, l'insertion d'un brin moléculaire supplémentaire provoque une diminution du diamètre de l'hélice (13.3 Å pour la triple hélice et 15.5 Å pour la double hélice). Ces hélices possèdent à ce jour le diamètre le plus large synthétisé au sein de notre laboratoire.

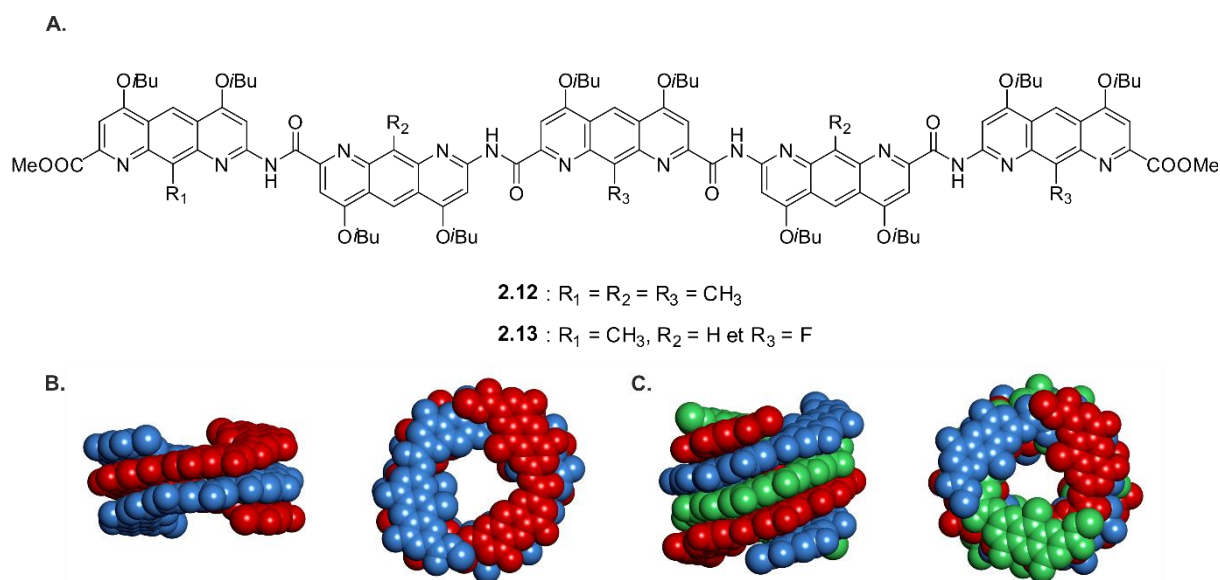


Figure 8. Structures auto-assemblées d'un pentamère de diaza-anthracènes. (A) Détail de la séquence **2.12** et **2.13** ; (B) représente la structure cristalline en représentation CPK de la double hélice du pentamère **2.13** vue de face et d'en haut ; (C) représente la structure cristalline en représentation CPK de la triple hélice du pentamère **2.13** vue de côté et d'en haut.

Dans ce contexte, ces travaux de thèse ont pour objectif de créer une hélice d'oligoamides aromatiques possédant un diamètre nanométrique. Pour ce faire, les brins moléculaires envisagés résulteront de l'association de monomères codant pour un rayon de courbure plus faible que ceux utilisés jusqu'à présent. Comme évoqué précédemment, une telle approche permettrait l'élaboration d'architectures supramoléculaires à brins multiples stabilisées par empilement aromatique. Ces foldamères hélicoïdaux auto-assemblés posséderont une surface extérieure hydrophobe et une cavité polaire. Dans un premier temps, la conception rationnelle des éléments constituant ces oligomères

sera discutée, à savoir les monomères principaux composant les brins d'oligoamides aromatiques. Ensuite, afin de contrôler et de limiter les phénomènes d'auto-assemblage pouvant perturber les étapes de synthèse, des stratégies novatrices seront employées. Pour pallier aux problèmes de solubilité éventuels survenus lors de tels phénomènes, un travail de conception sur les chaînes latérales sera développé. Après obtention des cibles oligomériques désirées, nous procéderons à leur analyse structurelle.

Conception

Dans la littérature des foldamères, l'hélice est de loin le motif le plus étudié en raison de son potentiel élevé pour former des interactions intramoléculaires non covalentes donnant lieu à des structures discrètes et solubles. Cependant, à mesure que le diamètre des hélices s'élargit, leur capacité à interagir et à s'enrouler entre elles pour former des complexes multibrins plus ou moins bien définis augmentent fortement. L'observation de ces auto-assemblages provient parfois plus d'une découverte aléatoire que d'une approche rationnelle, à l'exception des structures directement inspirées de la nature. À l'instar de la séquence primaire des protéines qui code les informations nécessaires à leur repliement et leur assemblage, la séquence monomérique primaire constituant les foldamères définit leur organisation spatiale. Ainsi, grâce à un choix rationnel des monomères composant la séquence oligomérique, il est possible de prédire le repliement secondaire des foldamères et ainsi d'anticiper la structure supra-secondaire résultante.

1. Conception d'hélices à larges diamètres : choix des monomères

Dans le but d'obtenir des hélices d'oligoamides aromatiques possédant une faible courbure,³⁰ deux monomères codant pour un large diamètre ont été sélectionnés. Parmi le catalogue des monomères d'oligoamides aromatiques (Cf. Nomenclature), le motif diaza-anthracène et le motif pyridazine ont été choisis dans le cadre de ce projet (Figure 9).

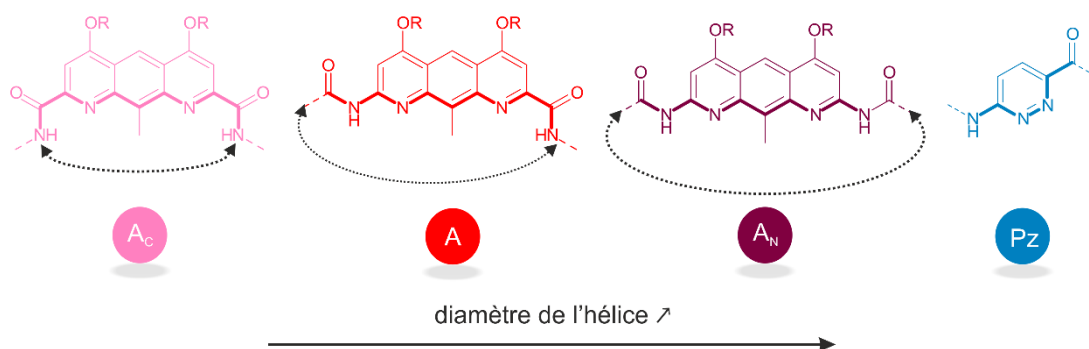


Figure 9. Présentation des monomères utilisés pour la synthèse d'hélices à large diamètre. Les monomères diaza-anthracènes sous sa forme diacide « Ac », acide aminé « A » et diamine « AN » sont représentés en rose, en rouge et en violet, respectivement. Le monomère pyridazine sous sa forme acide aminée est représenté en bleu. Chaque monomère est associé à une lettre et à un

³⁰ (a) Gong, B.; Zeng, H.; Zhu, J.; Yuan, L.; Han, L.; Cheng, S.; Furukawa, M.; Parra, R. D.; Kovalevsky, A. Y.; Mills, J. L.; Skrzypczak-Jankun, E.; Martinovic, S.; Smith, R. D.; Zheng, C.; Szyperski, T.; Zeng, X. C. *PNAS*. **2002**, *99*, 11583–11588. (b) Gong, B. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1376–1386.

code couleur. Les groupements « R » indiquent les chaînes latérales. Les flèches représentent la courbure induite par les monomères de diaza-anthracène.

Le motif diaza-anthracène (Figure 9), dont les caractéristiques structurales ont été évoquées plus tôt dans ce manuscrit, possède une large surface aromatique favorable à l'établissement d'un empilement aromatique. En effet, son incorporation dans une séquence hélicoïdale permet d'augmenter le diamètre de l'hélice due à sa largeur importante (distance mesurée entre les carbones 2 et 7 = 9 Å) et du grand angle (120°) entre ses fonctions acide et amine de part et d'autre du monomère. De plus, en fonction des groupements en position 2 et 7, il induit une courbure différente. Lorsque les deux fonctions sont des groupements diacides (Figure 9, en rose), il induit une courbure moindre que dans le cas où les deux fonctions sont des groupements diamines (Figure 9, en violet) ; la situation intermédiaire étant le cas où le monomère est sous sa forme acide aminé (Figure 9, en rouge). Notons que le monomère sous sa forme diacide a été utilisé lors de la synthèse des pentamères de diaza-anthracènes présentés plus tôt (Figure 8).

Le motif pyridazine (Figure 9, en bleu) est un hétérocycle aza-aromatique à six chaînons possédant ses substituants en position *para*. Par conséquent, ce monomère n'induit pas (ou peu) de courbure et contribue à coder pour un diamètre large.

L'utilisation du monomère de diaza-anthracène et du monomère de pyridazine se révèle donc attrayante car leur combinaison permettrait l'obtention d'une structure hélicoïdale possédant un grand diamètre (Figure 10). Selon des études préliminaires de modélisation, en combinant ces monomères les uns à la suite des autres, six résidus correspondent à une structure hélicoïdale d'un tour présentant une cavité de l'ordre du nanomètre.

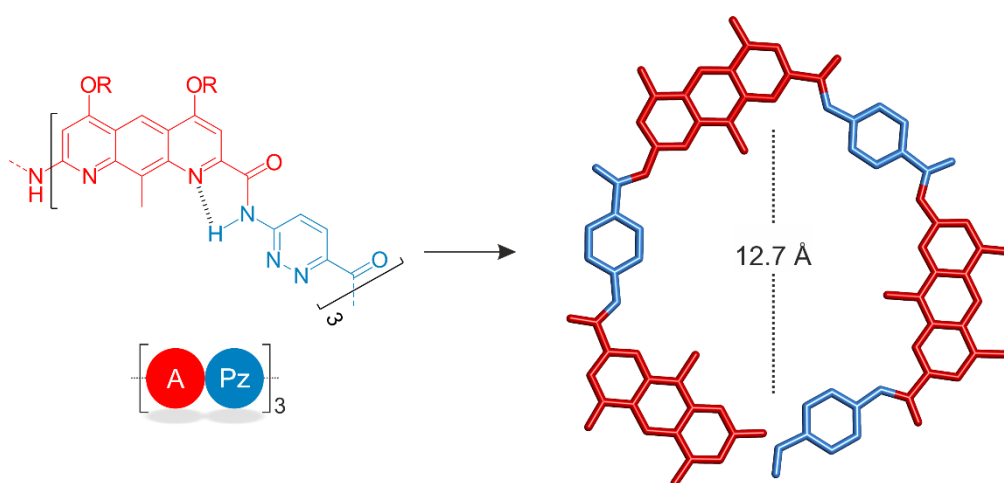


Figure 10. Association successive de monomères de diaza-anthracène (en rouge) et de pyridazine (en bleu) menant à la formation d'un hexamère représenté par modélisation moléculaire (à droite). Les atomes d'hydrogènes et les chaînes latérales ont été omis. Dans la structure chimique (à gauche), les pointillés représentent la liaison hydrogène intramoléculaire.

Par analogie avec l'image du ressort moléculaire discutée plus haut, ces hélices sont ensuite susceptibles de former des complexes multimériques de haut poids moléculaire (Figure 11).

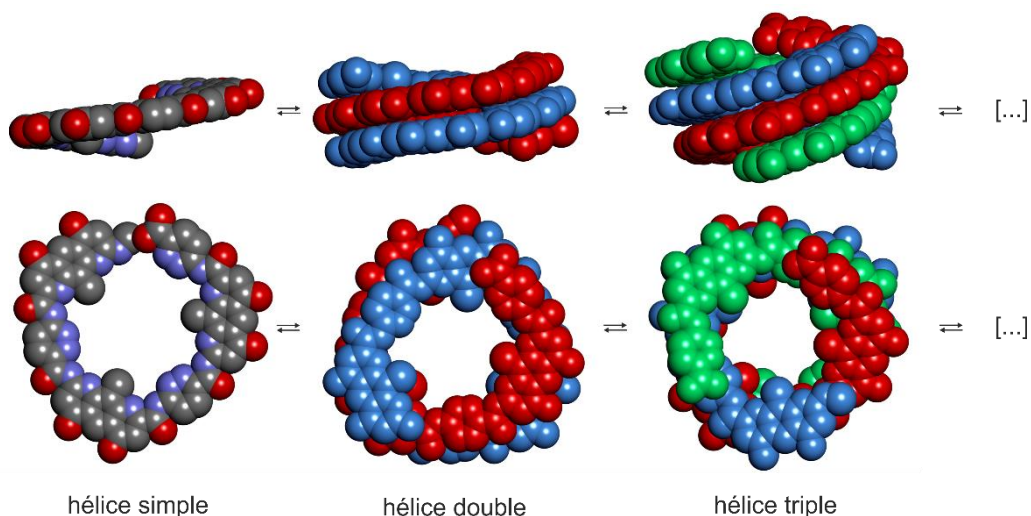


Figure 11. Modélisation à énergie minimisée d'un hexamère de diaza-anthracène et de pyridazine sous une forme monomérique, dimérique et trimérique. La structure chimique est représentée dans la figure précédente.

2. Stratégie d'élongation des brins

À mesure que la taille de la séquence oligomérique augmente, un phénomène d'auto-assemblage apparaît et rend la synthèse difficile et aléatoire. Ces phénomènes sont d'autant plus importants que le diamètre des hélices est grand. La dynamique de repliement ainsi que le phénomène d'auto-assemblage contribuent à rendre les fonctions terminales (et en particulier la fonction amine), impliquées dans les réactions de couplage, difficilement accessibles provoquant une diminution de la réactivité. Pour pallier ce problème, il suffit de perturber de manière temporaire la conformation hélicoïdale de l'oligomère (Figure 12).

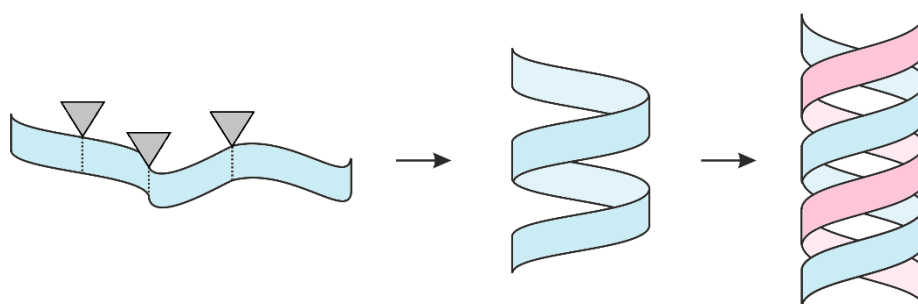


Figure 12. Principe de perturbation transitoire du repliement hélicoïdal. Les triangles gris indiquent une fonction capable de perturber transitoirement le repliement hélicoïdal (e.g. amide tertiaire).

Pour ce faire, une stratégie consiste à convertir temporairement une fonction amide sous la forme d'un amide tertiaire. La liaison hydrogène intramoléculaire responsable du repliement hélicoïdal n'existe plus provoquant ainsi une perturbation de l'hélicité du squelette de l'oligomère.

Cette stratégie d'altération de la conformation des amides a permis au Prof. Gong *et al.* en 2006, de synthétiser une série d'oligomères aromatiques qui adoptent un repliement d'environ deux tours d'hélice une fois les amides tertiaires clivés en milieu acide (Figure 13A).³¹ Le clivage du groupement diméthoxybenzyle (DMB, en rose) permet à l'atome d'hydrogène de la fonction amide d'être impliqué dans la liaison hydrogène avec les atomes d'oxygène des fonctions éthers adjacentes. Cette liaison intramoléculaire associée aux répulsions électrostatiques entre l'oxygène de la fonction amide et ceux des fonctions éthers adjacentes assurent le repliement hélicoïdal du foldamère. Les auteurs ont montré à l'aide d'une structure cristalline que cet amide tertiaire adopte une conformation *cis*. En effet, il a souvent été montré que les amides tertiaires de type aryles-alkyles ont tendance à préférer la conformation *cis*.³² Cette préférence conformationnelle se retrouve la plupart du temps dans le cas des peptoides.³³

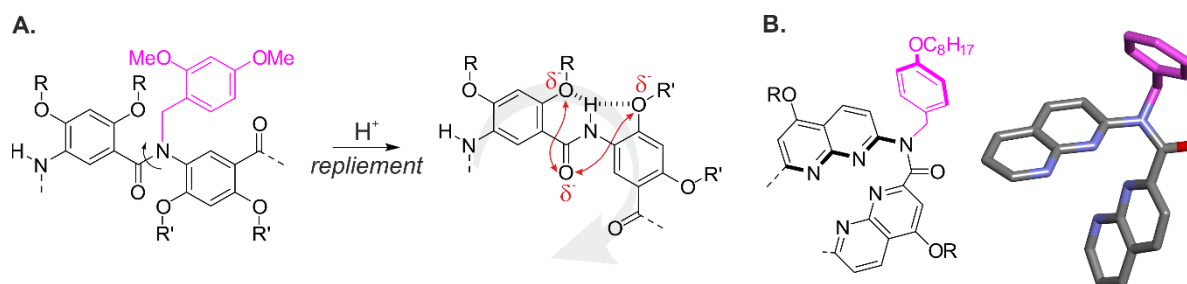


Figure 13. (A) Principe de perturbation du repliement hélicoïdal des oligoamides aromatiques du Prof. Gong par un amide tertiaire (DMB, en rose). Les liaisons hydrogène sont représentées par des pointillés noirs. Les répulsions électrostatiques impliquées dans le mode de repliement hélicoïdal de l'oligoamide aromatique sont représentées par des flèches rouges. Les groupements « R » désignent les chaînes latérales. (B) Structure chimique et cristalline d'un dimère de naphtyridine protégé sous forme d'amide tertiaire montrant la conformation *cis* de l'amide. Les atomes d'hydrogènes et les chaînes latérales ont été omis par souci de clarté.

Dans la littérature, l'utilisation d'amides tertiaires a permis d'empêcher l'agrégation des oligomères d'amides aromatiques en forme de corde. Entre autres, le Prof. Kilbinger *et al.* ont utilisé cette stratégie combinée à des méthodes de synthèse peptidique sur support solide standard pour obtenir ces molécules à l'architecture linéaire particulière.³⁴ En couplant cette partie corde à un polymère

³¹ Zhang, A.; Ferguson, J. S.; Yamato, K.; Zheng, C.; Gong, B. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5117–5120.

³² (a) Okamoto, I.; Nabeta, M.; Hayakawa, Y.; Morita, N.; Takeya, T.; Masu, H.; Azumaya I.; Tamura, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1892–1893. (b) Tojo, Y.; Urushibara, K.; Yamamoto, S.; Mori, H.; Masu, H.; Kudo, M.; Hirano, T.; Azumaya, I.; Kagechika, H.; Tanatani, A. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4606–4617.

³³ Sui, Q.; Borhardt, D.; Rabenstein, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12042–12048.

³⁴ König, H. M.; Gorelik, T.; Kolb, U.; Kilbinger, A. F. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 704–708.

polydispersé, il a été possible d'obtenir sur support solide des copolymères à bloc de type tige-bobine. Ces nano-objets auto-assemblés ont une forte propension à l'agrégation.³⁵

Prenant exemple sur cette élégante stratégie, notre groupe a utilisé récemment cette méthode afin de préparer des oligomères de naphtyridines qui auraient eu tendance à former des hélices multiples (Figure 13B). Ces dernières sont connues pour former des hélices triples, et ce au niveau même du tétramère.²⁶ L'utilisation d'amides tertiaires a permis de contrôler la réactivité des oligomères et ainsi d'obtenir des séquences oligomériques plus longues sans phénomène d'auto-assemblage.³⁶ Dans un tout autre projet, l'utilisation transitoire d'amides tertiaires a permis récemment de créer des macrocycles frustrés de quinoléines.³⁷ L'amide tertiaire a su perturber l'hélicité dite canonique des oligo(quinoléines), et, après une réaction de macrocyclisation défavorable suivit d'une réaction de déprotection, il en résulte un macrocycle possédant une hélicité « tendue » en forme de 8.

Afin d'empêcher le phénomène d'auto-assemblage représentant un obstacle à l'élongation des séquences, nous utiliserons des amides tertiaires benzyliques en tant que perturbateurs transitoires de l'hélicité.

3. Variation des chaînes latérales solubilisantes

Le développement d'hélices possédant un large diamètre conduit parfois à des comportements d'agrégations non spécifiques complexes et peut avoir des conséquences non négligeables voir défavorables quant à la solubilité de telles structures. Les oligomères dont le repliement hélicoïdal a été temporairement perturbé grâce aux amides tertiaires benzyliques sont généralement solubles. En revanche, une fois ces groupements « protecteurs » clivés, on assiste à une diminution considérable de la solubilité des espèces pour les raisons évoquées précédemment. Pour pallier ce problème, les chaînes latérales présentes sur les monomères doivent avoir un caractère solubilisant fort. Pour ce faire, il est possible d'augmenter la longueur des chaînes alkyles mais aussi d'y introduire des groupements solubilisants. Il est important de noter qu'une chaîne latérale trop volumineuse conduit certes à une augmentation de solubilité, mais, en contrepartie, provoque une diminution de la cristallinité. Dans le cas contraire, elle conduit à des problèmes de solubilité rendant

³⁵ Voir revue : Olsen, B. D.; Segalman, R. S. *Mater. Sci. Eng., R.* **2008**, *62*, 37–66.

³⁶ Pour un autre exemple sur l'élongation des séquences oligomériques sans phénomène d'auto-assemblage voir : Saha, S.; Kauffmann, B.; Ferrand, Y.; Huc, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 1–6.

³⁷ Urushibara, K.; Ferrand Y.; Liu, Z.; Masu, H.; Pophristic, V.; Tanatani, A.; Huc, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 7888–7892.

difficiles les analyses physico-chimiques. La difficulté de ce projet consiste donc à trouver un équilibre entre solubilité et cristallinité.

Les chaînes latérales isobutoxyyles (-OC₄H₉) se sont révélées extrêmement utiles pour promouvoir une grande solubilité et une grande cristallinité dans les solvants organiques des foldamères.^{26,27,38} Cependant, nous avons anticipé que les cibles moléculaires envisagées possèderaient une forte propension à s'agréger et à précipiter en raison de l'empilement intermoléculaire non spécifique (larges surfaces aromatiques). De plus, le motif pyridazine ne possédant pas de chaîne latérale, il est donc nécessaire d'accroître la solubilité des monomères diaza-anthracènes. C'est pourquoi, les chaînes latérales isobutoxyyles ont été remplacées tout d'abord par des chaînes hexyloxyyles R₁ (-OC₆H₁₃) puis par des chaînes alkyles plus longues R₂ (-O₃C₁₂H₂₅) et R₃ (-O₄C₁₇H₃₅) possédant respectivement deux et trois groupements isobutoxyyles en bout de chaîne (Figure 14).

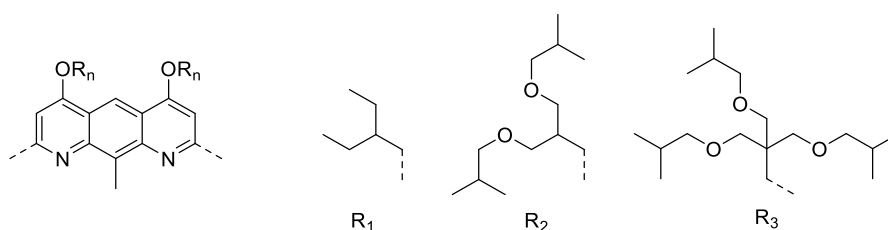


Figure 14. Monomère de diaza-anthracène avec les différentes chaînes latérales utilisées pour ce projet. « R₁ » désigne les chaînes hexyloxyyles, « R₂ » désignent les chaînes 3-isobutoxy-2-(isobutoxyméthyl)propoxyyles et « R₃ » désignent les chaînes latérales 3-isobutoxy-2,2-bis(isobutoxyméthyl)propoxyyles.

³⁸ (a) Jiang, H.; Léger, J.-M.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3448–3449. (b) Hu, Z.-Q.; Hu, H.-Y.; Chen, C.-F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1131–1138. (c) Baptiste, B.; Zhu, J.; Haldar, D.; Kauffmann, B.; Léger, J.-M.; Huc, I. *Chem.–Asian J.* **2010**, *5*, 1364–1375. (d) Jiang, H.; Léger, J.-M.; Guionneau, P.; Huc, I. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2985–2988. (e) Sebaoun, L.; Maurizot, V.; Granier, T.; Kauffmann, B.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2168–2174. (f) Delsuc, N.; Godde, F.; Kauffmann, B.; Léger, J.-M.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11348–11349. (g) Delsuc, N.; Massip, S.; Léger, J.-M.; Kauffmann, B.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3165–3172. (h) Chandramouli, N.; Ferrand, Y.; Lautrette, G.; Kauffmann, B.; Mackereth, C. D.; Laguerre, M.; Dubreuil, D.; Huc, I. *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 334–341.

Synthèse

Les cibles moléculaires envisagées dans ce projet étant susceptibles de former des structures auto-assemblées sont représentées dans la figure suivante (Figure 15) :

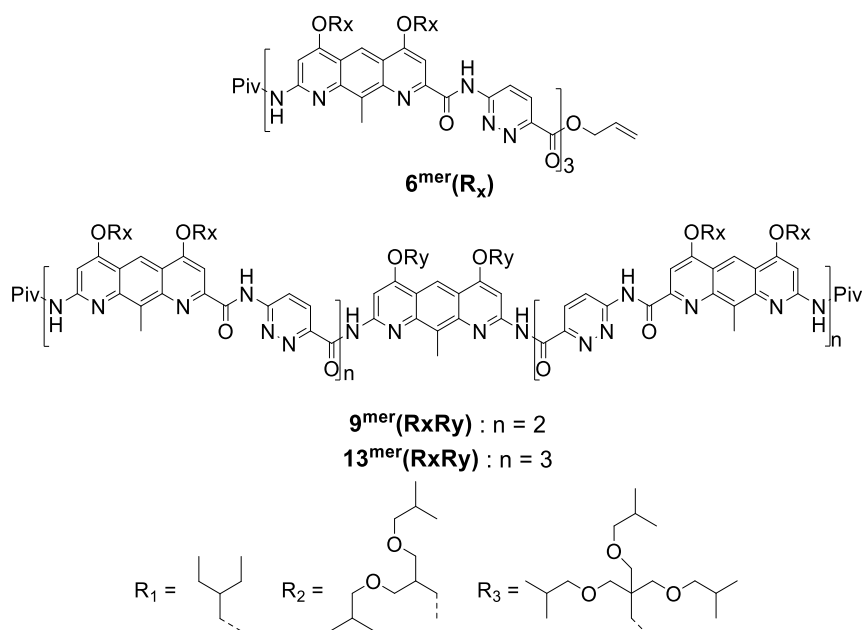


Figure 15. Cibles moléculaires envisagées : l'hexamère $6^{\text{mer}}(\text{R}_x)$, le nonamère $9^{\text{mer}}(\text{R}_x\text{R}_y)$ et le tridécamère $13^{\text{mer}}(\text{R}_x\text{R}_y)$. R_x et R_y correspondent aux chaînes latérales représentées en bas de la figure.³⁹

Tout d'abord, la séquence hexamérique $6^{\text{mer}}(\text{R}_x)$ codant pour un oligomère hélicoïdal d'un tour permettra de juger des propriétés comportementales en solution du foldamère issu de l'association d'unités de diaza-anthracène et de pyridazine. Ensuite, afin d'obtenir des structures hélicoïdales plus longues, deux parties tétramériques ($n = 2$) et hexamériques ($n = 3$) possédant les chaînes latérales R_x seront couplées à un monomère de diaza-anthracène R_y diamine pour former respectivement le nonamère $9^{\text{mer}}(\text{R}_x\text{R}_y)$ et le tridécamère⁴⁰ $13^{\text{mer}}(\text{R}_x\text{R}_y)$ correspondant.

³⁹ Les précurseurs des cibles moléculaires (*i.e.* protégés sous leurs formes amides tertiaires) ont leurs noms soulignés.

⁴⁰ Pour le tridécamère $13^{\text{mer}}(\text{R}_x\text{R}_y)$, $\text{R}_x = \text{R}_y$.

1. Synthèse des monomères de pyridazine et de diaza-anthracène

a. Synthèse de la pyridazine

Le motif pyridazine sous sa forme acide aminé n'a jamais encore été utilisé dans notre laboratoire, il a donc été nécessaire de développer de nouvelles voies de synthèse. La synthèse commence au niveau de l'acide aminé **20**, le 6-aminopyridazine-3-acide carboxylique, produit commercialement disponible (Schéma 1). La première étape consiste en une estérification de Fisher à l'aide d'un appareil de Dean-Stark en présence d'alcool allylique et d'acide sulfurique.⁴¹ Pour déplacer l'équilibre de la réaction, le benzène a pour but de former un azéotrope avec l'eau à ébullition. Le produit désiré **21** est obtenu avec un rendement de 60 % après cristallisation par évaporation lente d'une solution de dichlorométhane : éther diéthylique. Ensuite, l'amine primaire de ce composé subit une amination réductrice en présence de l'aldéhyde, le 2,4-diméthoxybenzaldéhyde, et d'un hydrure de bore, le triacéto-borohydrure de sodium.⁴² Après cristallisation par évaporation lente d'une solution de dichlorométhane : éther diéthylique, le monomère final **22** est obtenu avec un rendement de 55 %. Cette synthèse peut être appliquée à l'échelle de la dizaine de grammes et ne nécessite aucune purification par chromatographie sur gel de silice (SiO₂).

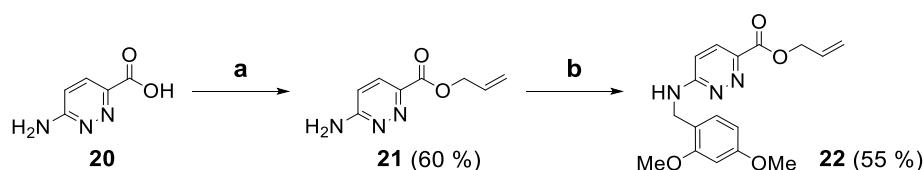


Schéma 1. Voie de synthèse du monomère pyridazine : (a) alcool allylique, benzène, H₂SO₄, reflux, 2 jours ; (b) 2,4-diméthoxybenzaldéhyde, NaBH(OAc)₃, DCE, 30 °C, 3 jours.

b. Synthèses des diaza-anthracènes

La figure suivante rappelle les différentes chaînes latérales qui seront introduites au niveau du monomère de diaza-anthracène :

⁴¹ (a) Mourad, A. E.; Wise, D. S.; Townsend, L. B. *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 1583–1592. (b) McNamara, C. W.; Lee, M. C. S.; Diagana, T. T.; Winzeler, E. A. *Nature*. **2012**, *504*, 248–253.

⁴² Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849–3862.

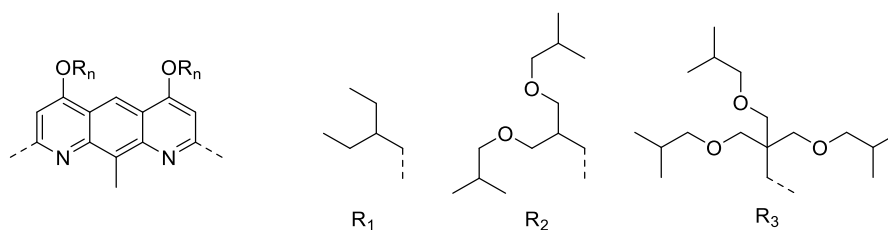


Figure 16. Monomère de diaza-anthracène avec les différentes chaînes latérales utilisées pour ce projet (R_1 , R_2 et R_3).

- Synthèses des diaza-anthracènes possédant les chaînes latérales R_1

L'installation des chaînes hexyloxyes R_1 (Figure 16) sur le monomère de diaza-anthracène se fait au cours de la réaction de Mitsunobu où le précurseur 4,5-dihydroxy-1,8-diaza-anthracène **23** est mélangé avec de la triphénylphosphine, de l'azodicarboxylate de diisopropyle (DIAD) ainsi qu'avec l'alcool 2-éthylbutanol dans le but de générer le produit **24** avec un rendement de 83 % (Schéma 2).⁴³ La désymétrisation de **24** est effectuée par monosaponification à l'aide d'hydroxyde de sodium dans un mélange THF : méthanol. Après précipitation du produit du milieu réactionnel, le monoacide **25** est ensuite converti en acide aminé protégé par un groupement protecteur *tert*-butyle carbamate (Boc) **26** via un réarrangement de Curtius avec un rendement de 65 %. Le groupement Boc est ensuite clivé en milieu acide afin d'obtenir l'amine aromatique libre **27**. L'extrémité N-terminale du monomère **27** est protégée par deux groupements protecteurs : un Fmoc⁴⁴ et un pivaloyl⁴⁵. Pour l'obtention du premier cité, le composé est mis en présence de *N*-(9-fluorénylméthoxycarbonyloxy)-succinimide (ou Fmoc-OSu) à chaud dans le 1,4-dioxane, tandis que le second est obtenu en présence de chlorure de pivaloyl et de base (DIPEA). Les deux produits désirés, **28** et **30**, sont obtenus avec de bons rendements, 99 % et 96 %, respectivement. Enfin, les fonctions esters de méthyle de **28** et de **30** sont clivées en présence d'iodure de lithium dans de l'acétate d'éthyle, préalablement dégazé, à reflux et à l'abri de la lumière.⁴⁶ Le produit **29** est isolé par précipitation à partir d'une solution de dichlorométhane : méthanol avec un rendement de 79 % tandis que le produit **31** est obtenu après purification par chromatographie sur gel de silice avec un rendement de 53 %.

⁴³ (a) Berni, E.; Dolain, C.; Kauffmann, B.; Léger, J.-M.; Zhan, C.; Huc, I. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2687–2694. (b) Singleton, M. L.; Castellucci, N.; Massip, S.; Kauffmann, B.; Ferrand, Y.; Huc, I. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2115–2122.

⁴⁴ Green, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*. Wiley-Interscience, New York, **1999**, 503–507, 736–739.

⁴⁵ Green, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*. Wiley-Interscience, New York, **1999**, 170–173, 712–715.

⁴⁶ Charette, A. B.; Barbay, J. K.; He, W. Lithium Iodide. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Wiley & Sons, Publié en Mars 2006. (accédé Août 2018).

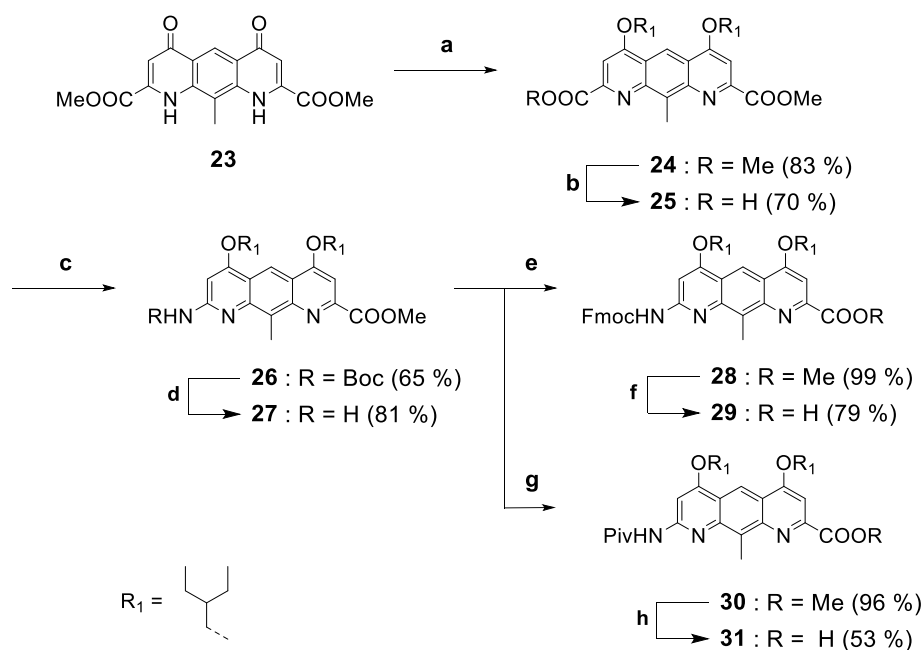


Schéma 2. Voie de synthèse du monomère diaza-anthracène avec les chaînes latérales hexyloxyes R_1 : (a) DIAD, PPH_3 , 2-éthylbutanol, THF, 0 °C pendant 30 minutes puis température ambiante pendant 48 heures ; (b) NaOH, THF : MeOH, 24 heures ; (c) i. $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 , 0 °C puis température ambiante, 4 heures ; ii. TMSN_3 , CH_2Cl_2 , 20 heures ; iii. *t*-BuOH, reflux, 12 heures ; (d) TFA, CH_2Cl_2 , 6 heures ; (e) Fmoc-OSu, 1,4-dioxane, 80 °C, 12 heures ; (f) Lil, EtOAc, 80 °C, 2 heures ; (g) Piv-Cl, DIPEA, 12 heures ; (h) Lil, EtOAc, 80 °C, 5 heures.

○ Synthèses des diaza-anthracènes possédant les chaînes latérales R_2

La voie de synthèse menant au précurseur de la chaîne latérale R_2 (Figure 16) a été décrite dans la littérature par l'équipe du Dr. Kang.⁴⁷ La synthèse commence par une protection de deux des trois fonctions alcools du composé commercialement disponible **32** par le 2,2-diméthoxypropane (Schéma 3).⁴⁸ Le cétal cyclique **33** est obtenu avec un rendement de 96 %. Le composé **33** est mis en présence d'hydrure de sodium et de bromure de benzyle dans le but d'introduire au niveau de l'alcool primaire libre la fonction benzylique. Le produit **34** est formé avec un rendement de 95 %.⁴⁹ Ensuite, une hydrolyse acide génère le diol **35**. L'introduction des fonctions isobutoxyes n'a pas pu être réalisée grâce à une réaction de Williamson en utilisant une base comme précédemment. Une méthode alternative a été d'utiliser une réaction par transfert de phase catalytique. Cette réaction sera décrite plus tard dans ce manuscrit. Après purification par chromatographie sur gel de silice, le produit **36** a

⁴⁷ Kang, K.-T.; Kim, J.-T.; Hwang, R.-Y.; Park, S.-J.; Lee, S.-K.; Lee, J.-G.; Kim, Y.-B. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 1939–1944.

⁴⁸ Green, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, **1999**, 207-215, 716-719.

⁴⁹ Green, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, **1999**, 76-86, 708-711.

été obtenu avec un rendement de 67 %. Enfin, le benzyle a été réduit par hydrogénation catalytique au palladium sur charbon afin de produire l'alcool **37**.

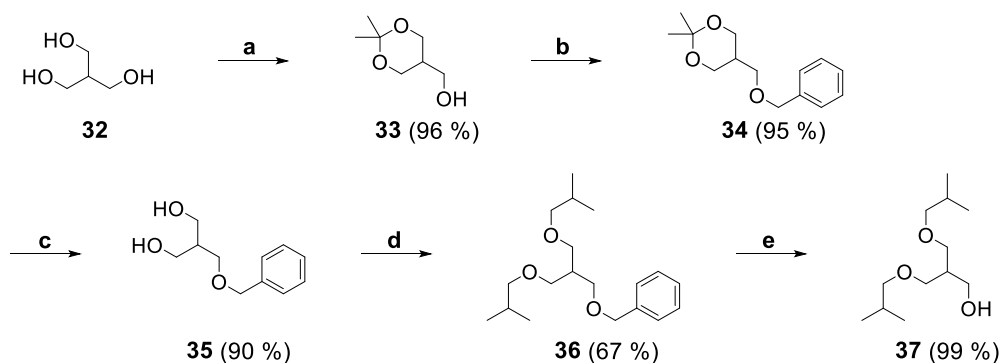
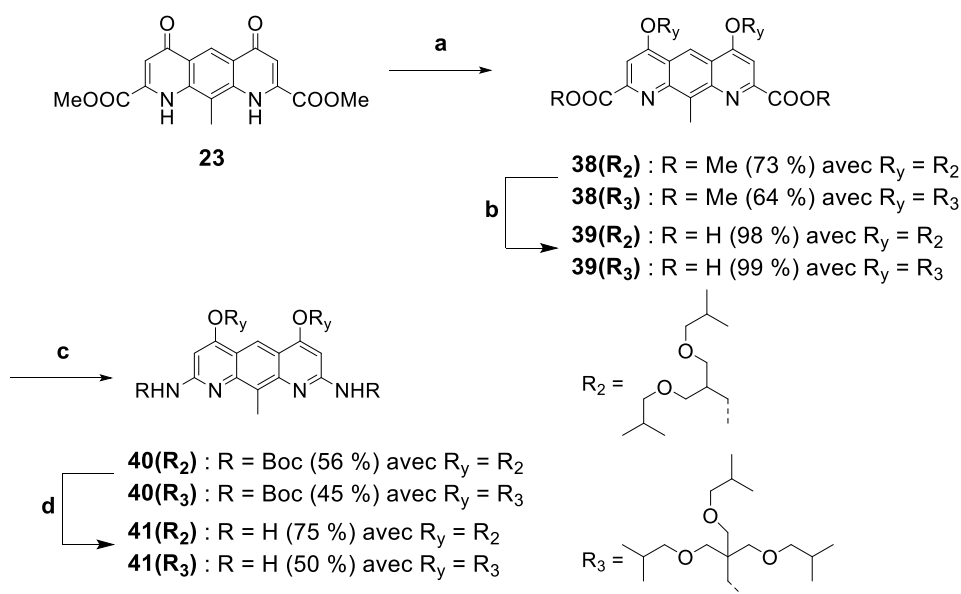


Schéma 3. Synthèse de l'alcool **37** : (a) $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$, TsOH, THF, 7 heures ; (b) i. NaH, THF, 1 heure, 0 °C ; ii. PhCH_2Br , 50 °C, 3 heures ; (c) HCl, EtOH, 2 heures ; (d) i. NaOH, H_2O , 80 °C, 1 heure ; ii. $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{Br}$, 2 jours, 50 °C ; (e) H_2 , Pd/C, EtOAc, 4 heures.

Le monoalcool **37** (Schéma 3) précurseur de la chaîne latérale R_2 est introduit au cours de la réaction de Mitsunobu, au niveau du composé 4,5-dihydroxy-1,8-diaza-anthracène **23**. Le composé diester **38**(R_2) a été obtenu après une purification par chromatographie sur gel de silice avec un rendement de 73 % (Schéma 4). La double saponification a été réalisée en présence d'hydroxyde de potassium dans une solution de dichlorométhane : méthanol permettant la formation du diacides **39**(R_2) sans purification supplémentaire. L'étape suivante consiste en un double réarrangement de Curtius où le produit désiré possédant deux groupements Boc **40**(R_2) est purifié par cristallisation à partir d'une solution de dichlorométhane : méthanol. Les deux fonctions protectrices du composé **40**(R_2) sont clivées en milieu acide afin de former la diamine correspondante **41**(R_2).



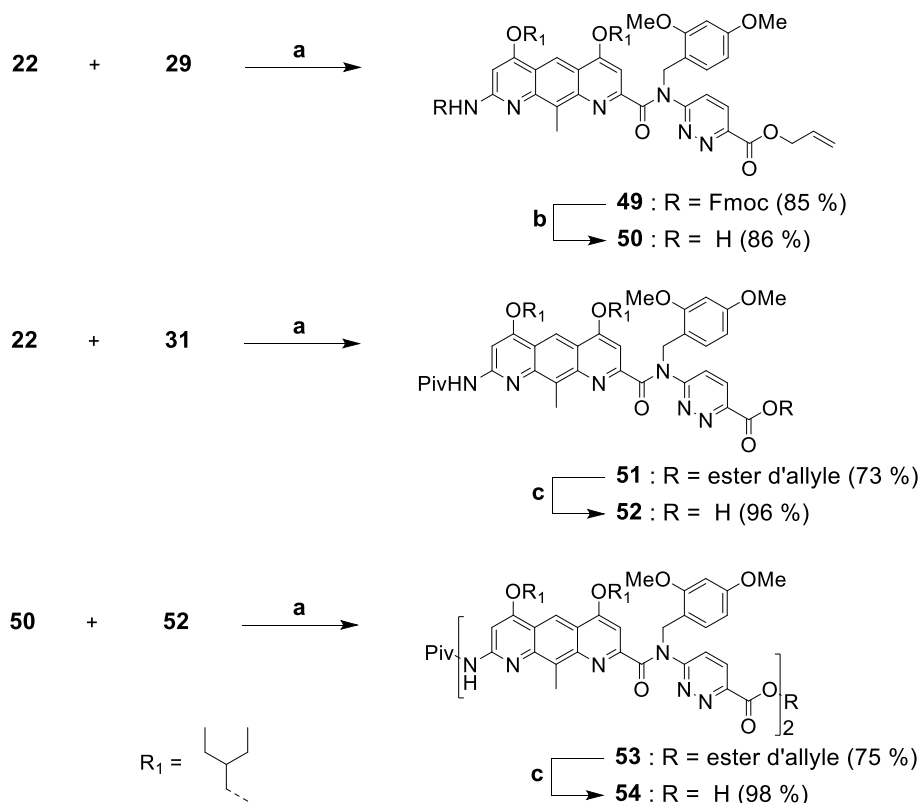


Schéma 7. Synthèse des oligomères ($A^{R_1}Pz$) : (a) PyBOP, DIPEA, $CHCl_3$, 12–24 heures, température ambiante–25 °C ; (b) DBU, CH_2Cl_2 , 1 heure ; (c) $Pd(PPh_3)_4$, $SiPh_3H$, CH_2Cl_2 , 30–45 minutes.

Le tétramère acide **54** (Schéma 7) est engagé dans une réaction de couplage avec le dimère possédant l'extrémité amine libre **50**. L'hexamère **6^{mer}(R₁)** (Schéma 8) a été obtenu avec un rendement de 56 % après une purification par GPC. En raison de problème de solubilité, l'isolation de l'hexamère déprotégé **6^{mer}(R₁)** (*i.e.* amides secondaires) n'a pas été possible.

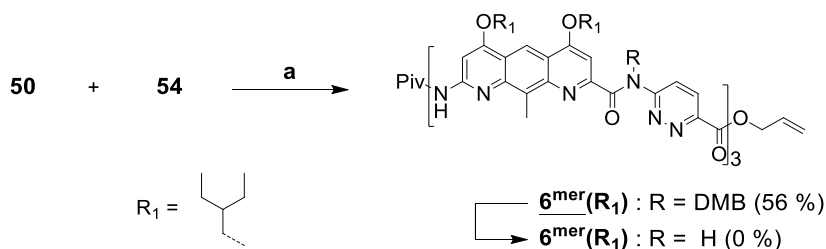


Schéma 8. Synthèse de l'hexamère **6^{mer}(R₁)** : (a) PyBOP, DIPEA, $CHCl_3$, 12 heures, 35 °C.

b. Synthèse des oligomères ($A^{R_2}Pz$)_n

Le dimère **55** (Schéma 9) est formé via un couplage du monomère de pyridazine **22** (Schéma 1) et du monomère de diaza-anthracène **46** (chaînes latérales R_2) (Schéma 5). Après purification par chromatographie sur gel de silice, le composé **55** est obtenu avec un rendement de 69 %. Son extrémité

N-terminale est ensuite clivée en présence de DBU pour former l'amine libre **56**. Contrairement aux oligomères précédents, le groupement pivaloyle s'intègre directement au niveau du dimère. Pour cela, le composé **56** est mis en présence de DIPEA et de chlorure de pivaloyle formant ainsi le dimère **57** avec un excellent rendement, et ce, sans aucune purification supplémentaire. Le groupement ester d'allyle de **57** est clivé en présence de palladium (0) et de phényle silane pour donner le dimère acide **58**. La fonction amine du dimère **56** et la fonction acide du dimère **58** sont alors couplés à l'aide de PyBOP et de DIPEA formant le tétramère **59** (rendement 54 %). Enfin, la fonction ester d'allyle du tétramère **59** est clivée au palladium (0) pour former l'acide carboxylique correspondant **60**.

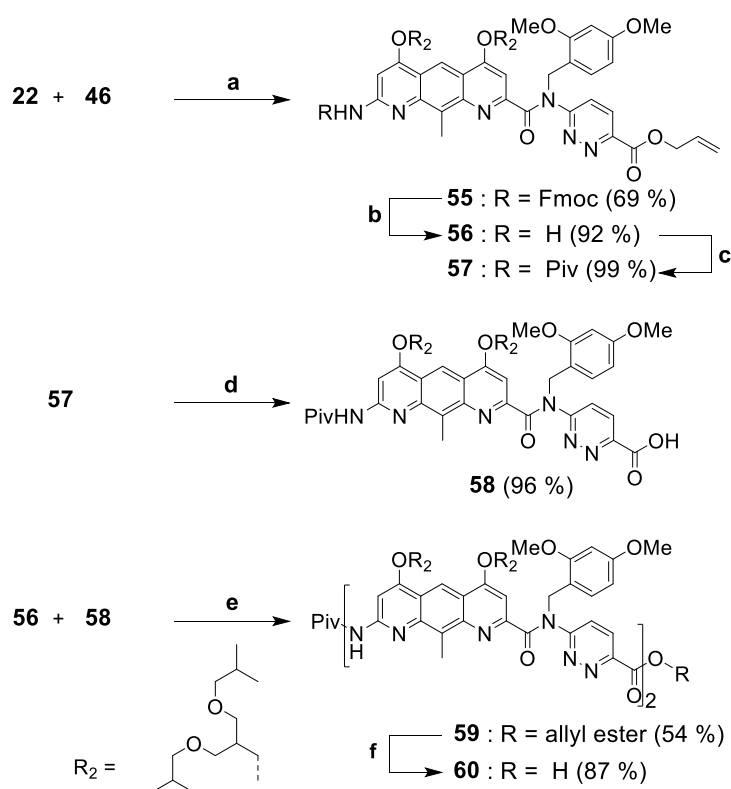


Schéma 9. Synthèse des oligomères (AR^2Pz) : (a) PyBOP, DIPEA, $CHCl_3$, 12 heures ; (b) DBU, CH_2Cl_2 , 1 heure ; (c) Piv-Cl, DIPEA, $CHCl_3$, 0 °C puis température ambiante, 12 heures ; (d) $Pd(PPh_3)_4$, $SiPh_3H$, CH_2Cl_2 , 45 minutes ; (e) PyBOP, DIPEA, $CHCl_3$, 12 heures ; (f) $Pd(PPh_3)_4$, $SiPh_3H$, CH_2Cl_2 , 1 heure.

En couplant l'amine du dimère **57** à l'acide du tétramère **60** (Schéma 9), l'hexamère protégé **6^{mer}(R₂)** (*i.e.* amides tertiaires) est obtenu avec un rendement de 70 % après purification sur gel de silice (Schéma 10). Le clivage des trois amides tertiaires de l'hexamère **6^{mer}(R₂)** s'est fait à partir d'un mélange dichlorométhane : TFA (1 : 1, vol/vol), à 0 °C tout d'abord puis à température ambiante pendant 2 heures. Après purification par chromatographie sur gel de silice et par GPC, le composé **6^{mer}(R₂)** a été obtenu avec un rendement de 83 %. L'ester allylique de l'hexamère **6^{mer}(R₂)** est clivé à

l'aide de palladium-(0) tétrakis(triphénylphosphine) et de phényle silane pour former l'acide **61** avec un rendement de 81 %.

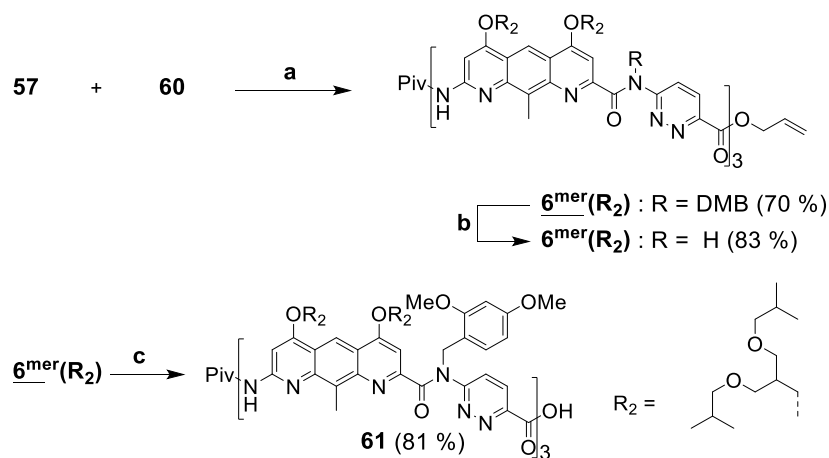


Schéma 10. Synthèse de l'hexamère sous sa forme protégée $6^{\text{mer}}(\text{R}_2)$, sous sa forme acide **61** et sous sa forme déprotégée $6^{\text{mer}}(\text{R}_2)$: (a) PyBOP, DIPEA, CHCl_3 , 12 heures, 35°C ; (b) TFA, CH_2Cl_2 , 2 heures ; (c) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, SiPhH_3 , CH_2Cl_2 , 1 heure.

3. Synthèses des cibles moléculaires $9^{\text{mer}}(\text{R}_1\text{R}_2)$, $9^{\text{mer}}(\text{R}_1\text{R}_3)$ et $13^{\text{mer}}(\text{R}_2)$

Pour obtenir les nonamères protégés désirés (Schéma 11), deux séquences tétramériques acides **54** possédant des chaînes hexyloxyes R_1 (Schéma 7) sont couplées à un motif de diaza-anthracène diamine possédant les chaînes latérales R_2 et R_3 , **41**(R_2) et **41**(R_3) (Schéma 4), respectivement. Le couplage entre ces composés s'est fait à l'aide de PyBOP en présence de DIPEA. Les oligomères $9^{\text{mer}}(\text{R}_1\text{R}_2)$ et $9^{\text{mer}}(\text{R}_1\text{R}_3)$ tous deux possédant quatre amines tertiaires ont été obtenus et purifiés par GPC avec un rendement de 42 % et 47 %, respectivement. Le clivage des amides tertiaires a été réalisé dans des conditions acides issues d'un mélange dichlorométhane : TFA (1 : 1, vol/vol). Le nonamère $9^{\text{mer}}(\text{R}_1\text{R}_2)$ et le nonamère $9^{\text{mer}}(\text{R}_1\text{R}_3)$ ont été purifiés par chromatographie sur gel de silice et par GPC et obtenus avec un rendement de 80 % et 76 %, respectivement.

Dans un deuxième temps, l'hexamère acide **61** porteur des chaînes latérales R_2 (Schéma 10) est engagé dans une double réaction de couplage avec le monomère de diaza-anthracène diamine possédant les chaînes latérales R_2 **41**(R_3) (Schéma 4) afin de produire l'oligomère protégé $13^{\text{mer}}(\text{R}_2)$ (Schéma 11). Ce dernier a été obtenu avec un rendement de 45 % après une purification par GPC. Le clivage des amides tertiaires benzyliques du tridécamère $13^{\text{mer}}(\text{R}_2)$ a été réalisé à partir d'une solution de dichlorométhane : TFA (1 : 1, vol/ vol) pour donner l'oligomère correspondant $13^{\text{mer}}(\text{R}_2)$.

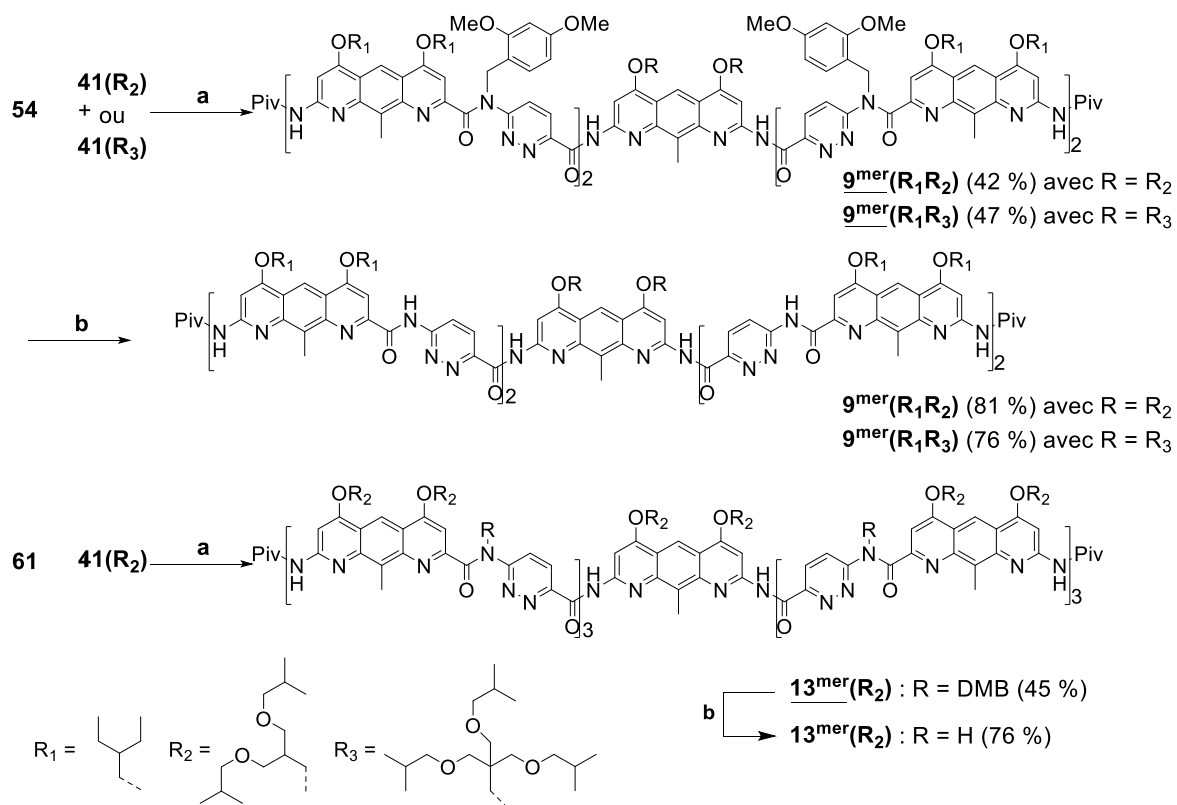


Schéma 11. Synthèse des oligomères $9^{\text{mer}}(R_1R_2)$, $9^{\text{mer}}(R_1R_3)$ et $13^{\text{mer}}(R_2)$: (a) PyBOP, DIPEA, 12 heures, 25–35 °C ; (b) TFA, CH₂Cl₂, 4–5 heures.

Résultats et discussion

1. Analyse en solution et à l'état solide des monomères de pyridazine et de diaza-anthracène

En RMN ^1H , les protons aromatiques H₄ et H₅ de la pyridazine apparaissent chacun sous la forme d'un doublet (Figure 17C et D). La distance entre ces deux signaux est relativement grande en raison de la nature de ces substituants ($\Delta\delta = 1.14$ ppm dans **21** et 1.21 ppm dans **22** dans le CDCl_3). En particulier, le proton aromatique H₅, proche de la fonction amine, se retrouve fortement blindé (6.78 ppm pour **21** et 6.63 ppm pour **22**) et l'ajout du groupement DMB accentue cet effet champ fort au niveau de ces signaux aromatiques.

Les structures cristallines des monomères de pyridazine **21** et **22** ont été obtenues après cristallisation du milieu réactionnel à partir d'une évaporation lente d'une solution de dichlorométhane : éther diéthylique (Figure 17A et B). Les données cristallographiques ont été collectées par le Dr. Brice Kauffmann. Le monomère **21** ainsi que le monomère **22** cristallisent dans le groupe d'espace C2/c. Dans les deux structures cristallines, l'oxygène de la fonction carbonyle est éloigné des azotes endocycliques par effet des répulsions électrostatiques.

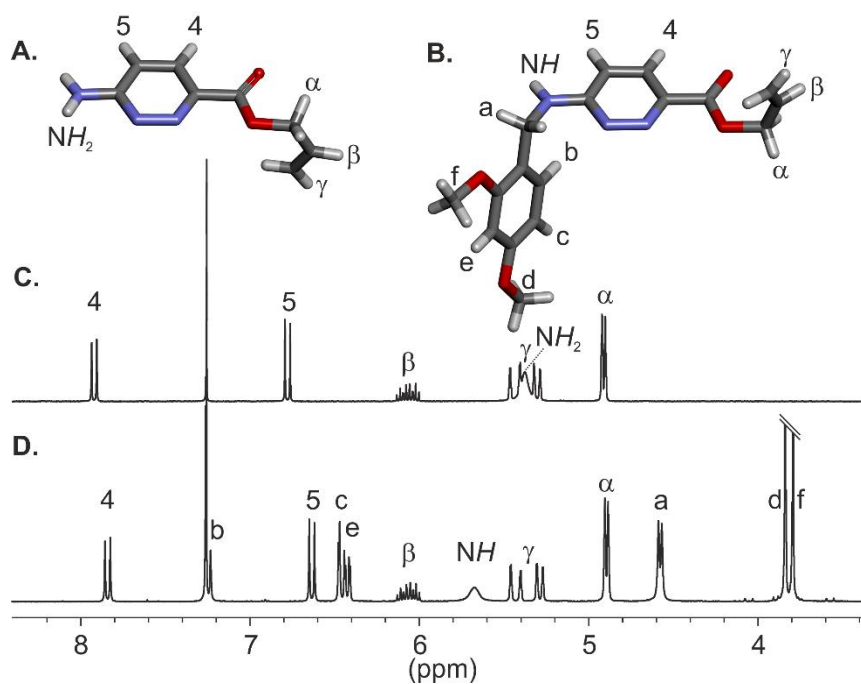


Figure 17. Structures cristallines des monomères de pyridazine **21** (A) et **22** (B) en représentation tubulaire. Les atomes de carbones, d'hydrogènes, d'oxygènes et d'azotes sont représentés en gris, en blanc, en rouge et en bleu, respectivement. Extraits des spectres RMN ^1H (300 MHz) de **21** (C) et **22** (D) dans le CDCl_3 à 298K avec l'attribution des protons correspondants.

Des monocristaux des monomères de diaza-anthracène possédant les chaînes latérales R_1 , R_2 et R_3 ont été obtenus (Figure 18). Le monomère **28** (Schéma 2) a été cristallisé par une évaporation lente d'un mélange 1,4-dioxane : méthanol tandis que les monomères **46** et **38**(R_3) (Schéma 5 et 4, respectivement) ont été cristallisés par évaporation lente de méthanol. Ces trois molécules cristallisent dans le groupe d'espace $P-1$.

De toute évidence, la chaîne latérale hexyloxyyle R_1 (Figure 18A) est la plus courte et contrairement à la chaîne isobutoxyyle, les $-CH_2$ confèrent un certain degré de liberté à la fois à la chaîne alkyle entière mais aussi aux groupements méthyles aux extrémités. Concernant la chaîne R_2 (Figure 18B), elle possède une ramification de moins que R_3 et la présence de cet atome d'hydrogène à l'embranchement de ces deux ramifications induit un degré de liberté supplémentaire par rapport à son homologue R_3 : elles se positionnent vers le haut et vers l'arrière par rapport au plan de la molécule. Quant à la chaînes latérale R_3 (Figure 18C), elle se retrouve dans les trois directions de l'espace : en avant, en arrière et sur les côtés par rapport au plan du motif diaza-anthracène.

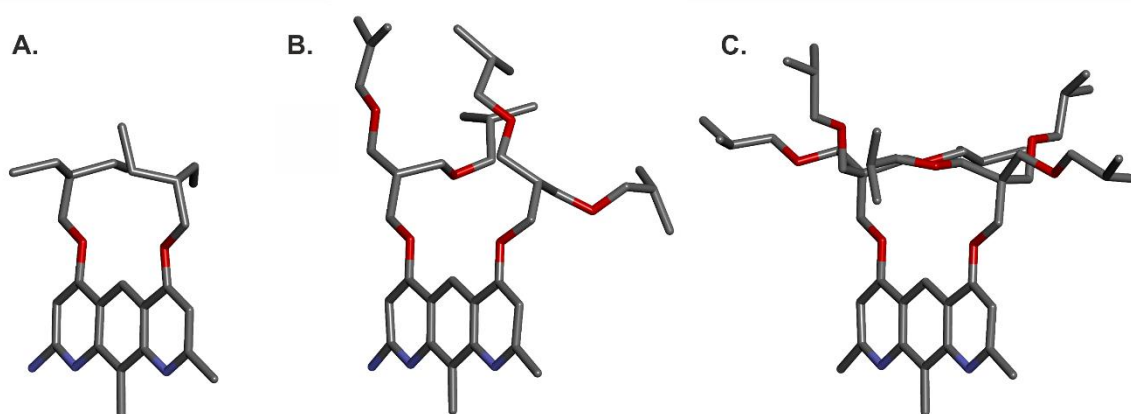


Figure 18. Structures cristallines des monomères de diaza-anthracène **28** (A), **46** (B) et **38**(R_3) (C) en représentation tubulaire (vue de trois quarts) portant les chaînes latérales R_1 , R_2 et R_3 , respectivement. Les atomes de carbones, d'oxygènes et d'azotes sont représentés en gris, en rouge et bleu, respectivement. Les substituants en position 2 et 7 des molécules de diaza-anthracène ainsi que les atomes d'hydrogène ont été omis par soucis de clarté.

L'empilement cristallin dans le cas des molécules possédant les chaînes latérales R_2 est intéressant : deux molécules de diaza-anthracènes sont empilées selon une conformation antiparallèle ou « tête-à-queue » (Cf Chapitre I). La distance les séparant est de 3.54 Å, une distance où l'empilement aromatique est favorable. De plus, en raison des répulsions électrostatiques, un léger décalage d'un motif par rapport à l'autre est observable (Figure 19). Comme décrit précédemment, les chaînes latérales d'une molécule basculent vers l'arrière au niveau de la deuxième molécule : les deux monomères semblent s'emboîter alors par complémentarité. Ces observations ont pu aussi être constatées sur différents composés arborant ces chaînes latérales R_2 .

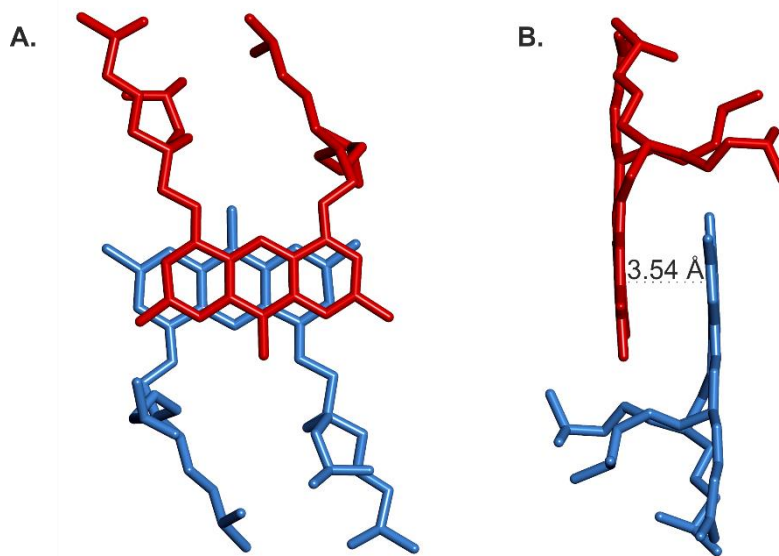


Figure 19. Empilement cristallin du monomère **46**. Chaque molécule de diaza-anthracène dans cet empilement est représentée par une couleur. Les fonctions en position 2 et 7 ainsi que les atomes d'hydrogènes ont été omis par soucis de clarté.

2. Analyse en solution des cibles moléculaires sous leur forme protégée

Le dimère **51** (Figure 20A) a été choisi pour étudier la conformation en solution de l'amide tertiaire possédant le groupement 2,4-diméthoxybenzyle. Son spectre RMN ^1H montre la présence d'un seul conformère. Les protons benzyliques H_a de l'amide tertiaire apparaissent isochrones, leur résonance correspondant au singulet à 5.25 ppm. L'expérience NOESY ^1H - ^1H montre une interaction entre les protons H_5 de la pyridazine et les protons $-\text{CH}_2$ du DMB. Une telle interaction suggère une proximité spatiale impliquant une conformation de type *cis* de l'amide tertiaire. (Figure 20B).

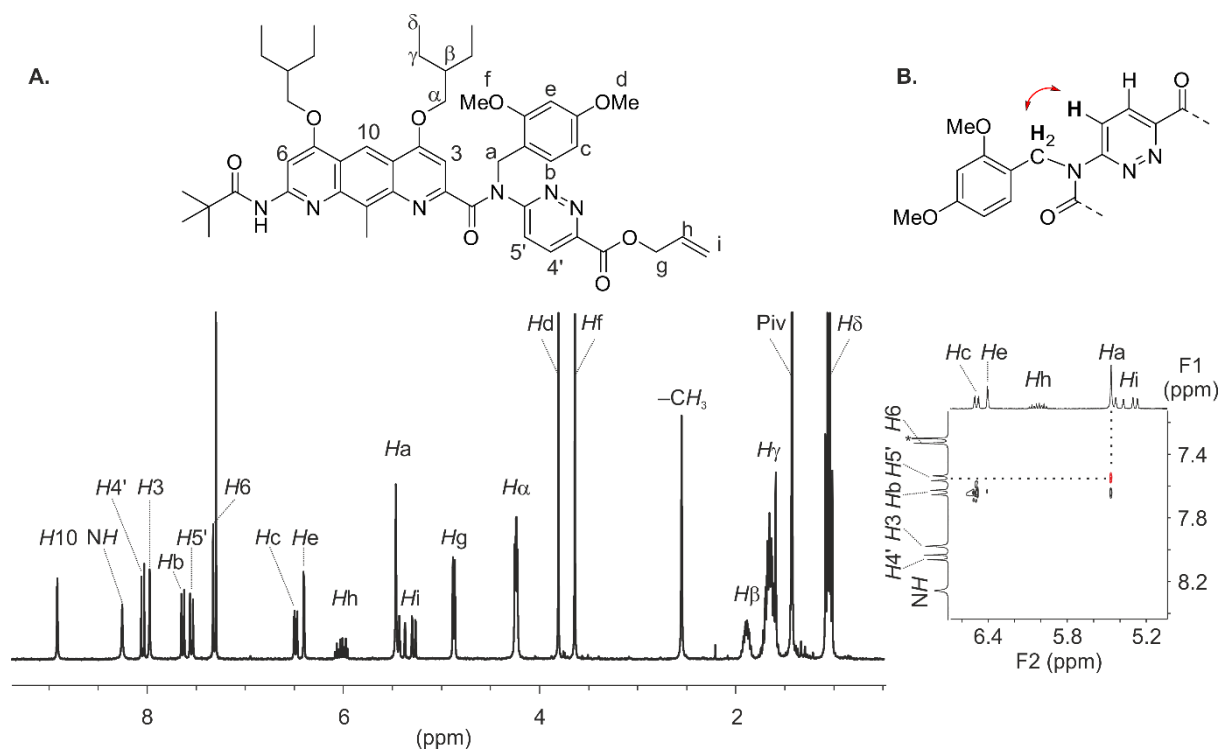


Figure 20. (A) Attribution du spectre RMN ¹H (400 MHz) dans le CDCl₃ à 298K du dimère **51**. (B) Extrait du spectre NOESY ¹H-¹H (400 MHz, τ = 300 ms) dans le CDCl₃ à 298K du dimère **51** montrant la corrélation due à la conformation *cis*, en rouge.

Similairement au dimère **51**, le spectre RMN ¹H du tétramère **53** ainsi que celui de l'hexamère **6^{mer}(R₁)** (Schéma 7) montrent pour chaque cas une espèce bien définie dans le CDCl₃ (Figure 21B et C). La variation de leur concentration ne montre pas de phénomène d'auto-assemblage. Les protons benzyliques des amides tertiaires pour ces oligomères apparaissent aussi sous la forme de singulets (δ = 5.47 et 5.40 ppm pour le tétramère **53** ; δ = 5.46, 5.44 et 5.40 ppm pour l'hexamère **6^{mer}(R₁)**, Figure 21B et C, cercles blancs). Ces données indiquent un échange rapide de ces protons à l'échelle de temps de la RMN ¹H traduisant une flexibilité de la chaîne oligomérique. Il est important de noter que l'on retrouve cette perturbation du repliement pour les oligomères possédant les chaînes latérales R₂.

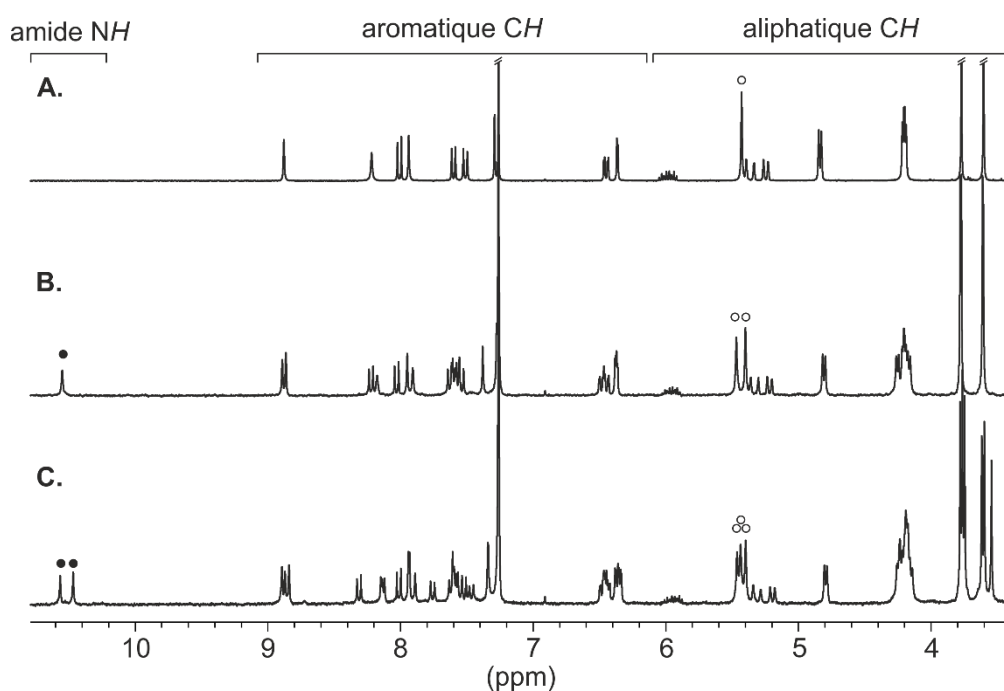


Figure 21. Extraits des spectres RMN ^1H (300 MHz) dans le CDCl_3 à 298K : (A) du dimère **51** ; (B) du tétramère **53** et (C) de l'hexamère **6^{mer}(R₁)**. Les cercles noirs et blancs indiquent les signaux des protons des amides (hormis celui du groupement pivaloyle) et les signaux des protons benzyliques des amides tertiaires, respectivement.

Les spectres RMN ^1H des oligomères **9^{mer}(R₁R₂)**, **9^{mer}(R₁R₃)** et **13^{mer}(R₂)** (Schéma 11) possédant les groupements amides tertiaires benzyliques correspondent à ceux d'espèce symétriques avec des signaux intégrant pour deux hydrogènes hormis le proton en position 10 de l'unité central diaza-anthracène ($\delta = 8.75, 8.72$ et 8.73 ppm, respectivement. Figure 22B–D, triangles noirs). Les signaux des résonances des protons sont fins et bien définis sur l'ensemble du spectre traduisant une absence de phénomène d'agrégation dans le CDCl_3 . Les signaux des amides à champs faible⁵⁴ [au nombre de deux pour les oligomères **6^{mer}(R₂)**, **9^{mer}(R₁R₂)** et **9^{mer}(R₁R₃)** et trois pour l'oligomères **13^{mer}(R₂)**] révèlent la présence d'une seule espèce en solution (Figure 22A–D, ronds noirs). En ce qui concerne les oligomères **9^{mer}(R₁R₂)** et **9^{mer}(R₁R₃)**, l'absence d'une chaîne alkyle au niveau des chaînes latérales du monomère de diaza-anthracène diamine n'influence pas le comportement de l'oligomère en solution (Figure 22B et C).

⁵⁴ Seuls les signaux des protons des amides entre les cycles aryles sont dénombrés, celui de la fonction terminale pivaloyle n'est pas pris en compte.

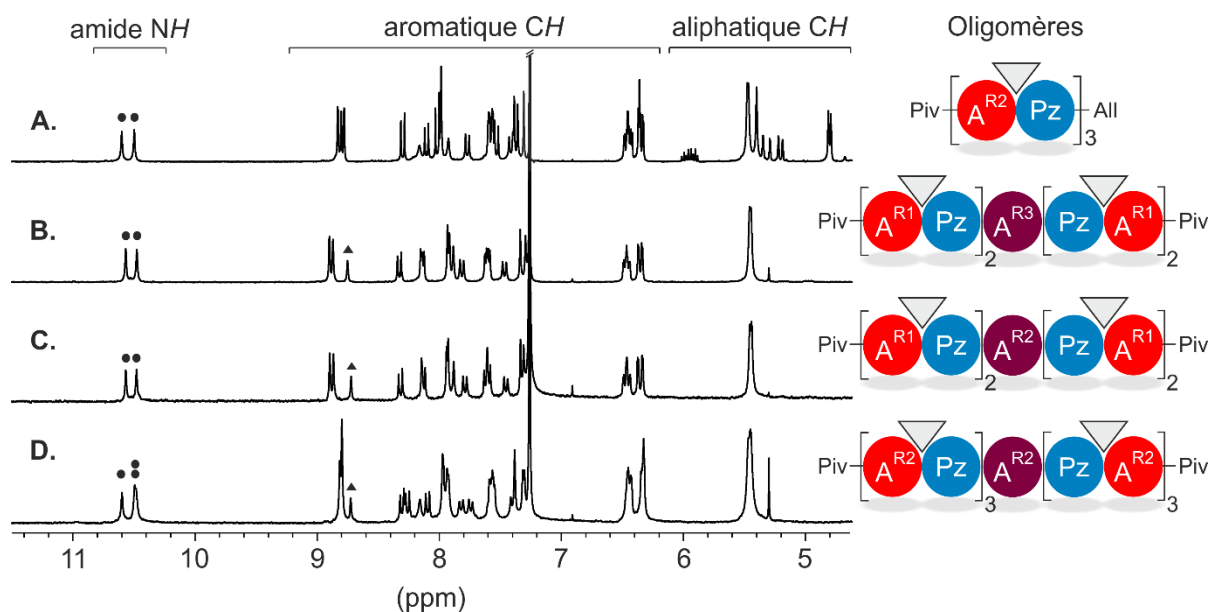


Figure 22. Extraits des spectres RMN ^1H (300 MHz) dans le CDCl_3 à 298K de l'oligomère : (A) $\underline{6}^{\text{mer}}(\text{R}_2)$; (B) $\underline{9}^{\text{mer}}(\text{R}_1\text{R}_3)$; (C) $\underline{9}^{\text{mer}}(\text{R}_1\text{R}_2)$ et (D) $\underline{13}^{\text{mer}}(\text{R}_2)$. Les cercles noirs et blancs indiquent les protons des amides et les protons benzyliques des amides tertiaires, respectivement. Les triangles indiquent les signaux des protons H_{10} des diaza-anthracènes diamines. La séquence oligomérique des composés est sur le côté des spectres. Les boules rouges et violettes représentent les diaza-anthracènes sous leurs formes acides aminées et sous leurs formes diamines, respectivement. Les exposants « R_n » représentent les chaînes latérales. Les boules bleues représentent les pyridazines. Les triangles gris indiquent les groupements DMB.

3. Analyse des cibles moléculaires

a. Analyse en solution des oligomère $\underline{6}^{\text{mer}}(\text{R}_2)$, $\underline{9}^{\text{mer}}(\text{R}_1\text{R}_2)$, $\underline{9}^{\text{mer}}(\text{R}_1\text{R}_3)$ et $\underline{13}^{\text{mer}}(\text{R}_2)$

Une fois les espèces $\underline{6}^{\text{mer}}(\text{R}_2)$, $\underline{9}^{\text{mer}}(\text{R}_1\text{R}_2)$, $\underline{9}^{\text{mer}}(\text{R}_1\text{R}_3)$ et $\underline{13}^{\text{mer}}(\text{R}_2)$ déprotégées (*i.e.* après clivage des DMB), les chaînes latérales R_2 et R_3 ont permis d'augmenter efficacement la solubilité. Par exemple, le composé hexamérique $\underline{6}^{\text{mer}}(\text{R}_2)$, porteur des chaînes R_2 , s'est révélé être bien plus soluble que sa version antérieure $\underline{6}^{\text{mer}}(\text{R}_1)$ puisqu'il a été possible d'obtenir une solution atteignant la dizaine de mM (dans le chloroforme) sans parvenir à un état de précipitation.

Les études en solution de l'oligomère $\underline{6}^{\text{mer}}(\text{R}_2)$ dans les solvants chlorés (CDCl_3 , CD_2Cl_2 et $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) ont révélé une région amide et aromatique relativement large et mal définie (Figure 23A) tandis que dans les solvants aromatiques tels que le toluène- d_8 et le benzène- d_6 , ce phénomène d'agrégation non spécifique est moins important (Figure 23B). Pour les composés nonamériques, les spectres RMN ^1H montrent des comportements différents en solution. Tandis que l'oligomère $\underline{9}^{\text{mer}}(\text{R}_1\text{R}_3)$ exprime des signaux relativement fins dans le CDCl_3 (Figure 23C) et le toluène- d_8 (Figure 23D), les signaux des résonances de l'oligomère $\underline{9}^{\text{mer}}(\text{R}_1\text{R}_2)$ sont larges et mal définis dans ces solvants organiques qui sont

connus pour promouvoir l'auto-assemblage des oligoamides aromatiques. En ce qui concerne l'oligomère **13^{mer}(R₂)**, seul des spectres d'acquisition dans les solvants chlorés CDCl₃ (Figure 23F) et C₂D₂Cl₄ (Figure 23G) permettent de distinguer la présence de six larges signaux d'intensité égale dans le CDCl₃ à température ambiante, malgré le profil large du spectre RMN ¹H.

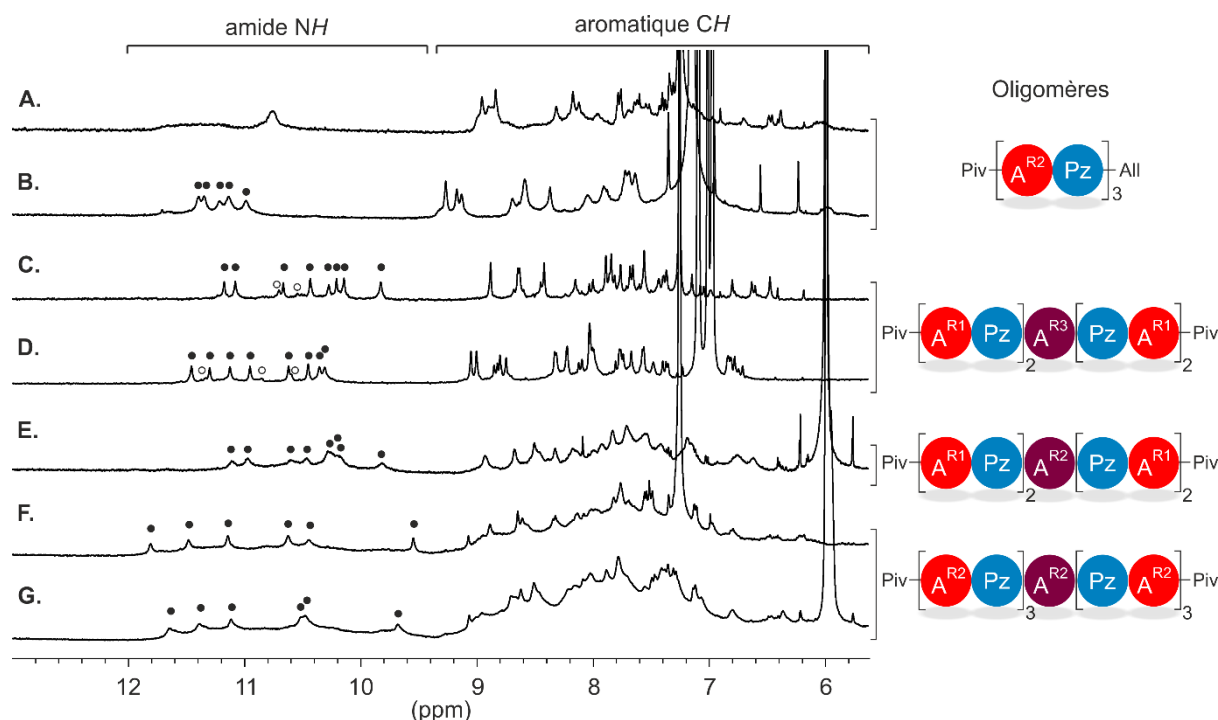


Figure 23. Extraits des spectres RMN ¹H (400 MHz) à 298K de l'oligomère **6^{mer}(R₂)** (2 mM) dans le CDCl₃ (A) et dans le toluène-*d*₈ (B) ; de l'oligomère **9^{mer}(R₁R₃)** (2 mM) dans le CDCl₃ (C) et dans le toluène-*d*₈ (D) ; de l'oligomère **9^{mer}(R₁R₂)** (2 mM) dans le C₂D₂Cl₄ (E) et de l'oligomère **13^{mer}(R₂)** (1.5 mM) dans le C₂D₂Cl₄ (F) et dans le CDCl₃ (G). Les ronds noirs indiquent les protons des amides dont l'intensité est égale. La séquence oligomérique des composés est sur le côté des spectres. Les boules rouges et violettes représentent les diaza-anthracènes sous leurs formes acides aminées et sous leurs formes diamines, respectivement. Les exposants « R_n » représentent les chaînes latérales. Les boules bleues représentent les pyridazines.

Les données spectroscopiques du foldamère **9^{mer}(R₁R₃)** indiquent la formation d'un complexe dissymétrique multibrins. En effet, dans la région des amides, huit signaux distincts d'intensité égale peuvent être dénombrés⁵⁴ (Figure 23C et D). Dans le cas d'une hélice monomérique, la molécule étant symétrique, quatre signaux serait attendus. Une dissymétrisation peut se concevoir lors de la formation d'un composé auto-assemblé. Notons qu'il ne s'agit pas de la seule espèce en solution, des signaux de plus faible intensité sont présents et observables en particulier au niveau de la région des protons des amides. Ces observations sont aussi valables pour le foldamère **9^{mer}(R₁R₃)** qui exprime huit signaux⁵⁴ bien que ce dernier ait une tendance à l'agrégation non spécifique plus marquée.

Des études en concentration des oligomères **6^{mer}(R₂)**, **9^{mer}(R₁R₂)**, **9^{mer}(R₁R₃)** et **13^{mer}(R₂)** ont montré une augmentation des phénomènes d'interactions intermoléculaires à mesure que la concentration des

foldamères augmente. À titre d'exemple, la variation de concentration dans le toluène- d_8 de l'oligomère $9^{\text{mer}}(\mathbf{R}_1\mathbf{R}_3)$ (Figure 24) montrent que certaines résonnances des protons des amides et des aromatiques sont influencées par cet effet de concentration mais aucune apparition d'un nouveau jeu de signaux en échange lent à l'échelle de temps de la RMN ^1H n'a été observé. Une variation des déplacements chimiques sans l'apparition d'un nouveau jeu de signaux peut être expliquée par un empilement intermoléculaire non spécifique croissant au sein de ces structures. En effet, les molécules interagissent entre elles sans provoquer une augmentation de l'hybridation des brins moléculaires. Il est à noter que, même en deçà d'une concentration de 0.5 mM, le spectre RMN ^1H de $9^{\text{mer}}(\mathbf{R}_1\mathbf{R}_3)$ (et des autres) possède(nt) le même profil.

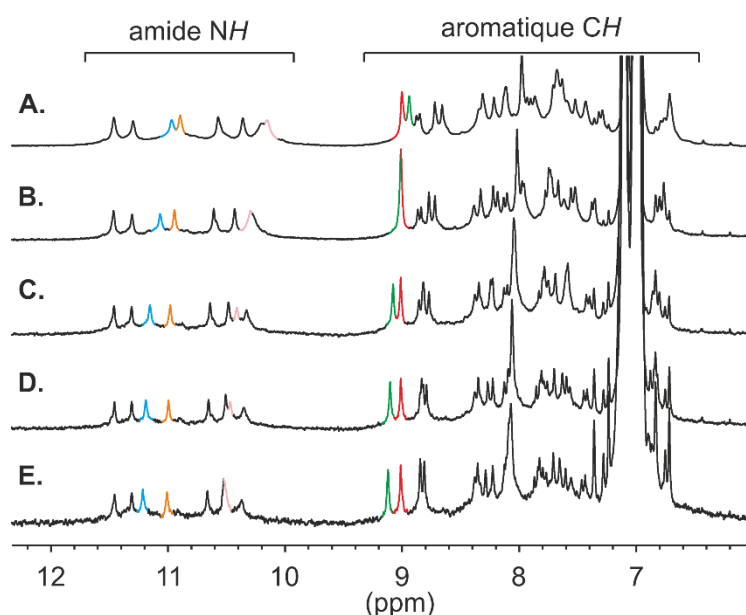


Figure 24. Extraits des spectres RMN ^1H (300 MHz) de l'oligomère $9^{\text{mer}}(\mathbf{R}_1\mathbf{R}_3)$ à 298K dans le tol- d_8 pour une concentration de : (A) 7.4 mM ; (B) 3.7 mM ; (C) 2 mM ; (D) 1 mM et (E) 0.5 mM. Certains signaux ont été colorés afin de montrer la variation des déplacements chimiques en fonction de la concentration.

- Variation de la température

L'augmentation de la température d'acquisition en RMN ^1H pour l'hexamère $6^{\text{mer}}(\mathbf{R}_2)$ dans le benzène- d_6 montre un affinement des signaux des protons des amides et de certains protons des aromatiques pour une température de 343K (Figure 25A). L'intégration des signaux correspondant aux protons des amides sont au nombre de cinq⁵⁴ à cette température au niveau de la région des protons aromatiques, il est possible de distinguer les trois protons H_{10} des diaza-anthracènes ($\delta = 9.24, 9.16$ et 9.13 ppm). La variation de la température ne laisse pas apparaître un deuxième jeu de signaux en échange lent à l'échelle de temps de la RMN ^1H . Ces données suggèrent soit la présence d'une forme monomérique ou bien la présence d'un complexe multimérique possédant un axe de symétrie.

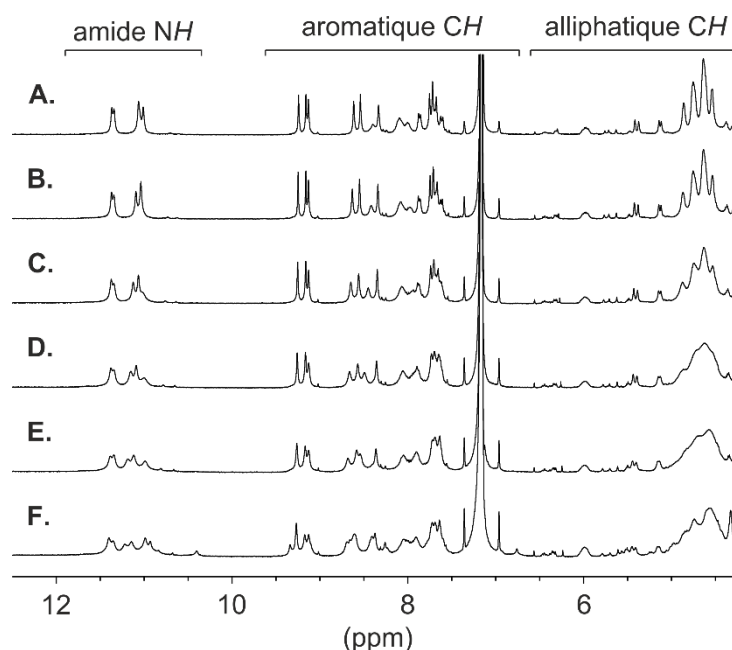


Figure 25. Extraits des spectres RMN ^1H (400 MHz) de l'oligomère $6^{\text{mer}}(\text{R}_2)$ (1 mM) dans le benzène- d_6 à : (A) 343K ; (B) 333K ; (C) 323K ; (D) 313K ; (E) 303K et (F) 298K.

La variation de températures d'acquisition sur les oligomères $9^{\text{mer}}(\text{R}_1\text{R}_2)$ et $9^{\text{mer}}(\text{R}_1\text{R}_3)$ montrent des comportements différents (Figure 26A et B). En diminuant la température d'acquisition du composé $9^{\text{mer}}(\text{R}_1\text{R}_3)$ dans le CDCl_3 , une espèce majoritaire se forme à 273K (Figure 26A). À 243K, quatre signaux d'intensité égale provenant des signaux des amides sont majoritaires. La résonance des amides étant blindée, il est possible d'attribuer cette espèce à la formation d'une espèce multimérique possédant un axe de symétrie dont l'effet de l'empilement aromatique provoque un blindage des signaux de ces protons. Cependant, la région des chaînes latérales étant assez larges, il est difficile d'y voir l'influence des variations de température sur ce composé. Pour le composé $9^{\text{mer}}(\text{R}_1\text{R}_2)$ dans le $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, à mesure que la température diminue (Figure 26B), on observe une superposition des signaux des protons des amides jusqu'à former quatre signaux larges pour une température donnée de 243K. Pour cette température, les signaux ne sont pas aussi bien définis que dans le cas de l'oligomère $9^{\text{mer}}(\text{R}_1\text{R}_3)$ révélant une structure bien plus dynamique en solution. Le retrait d'une ramification au niveau de la chaîne latérale centrale pourrait provoquer un glissement plus rapide d'un brin par rapport à l'autre en raison de la diminution de la gêne stérique induit par ces dernières.

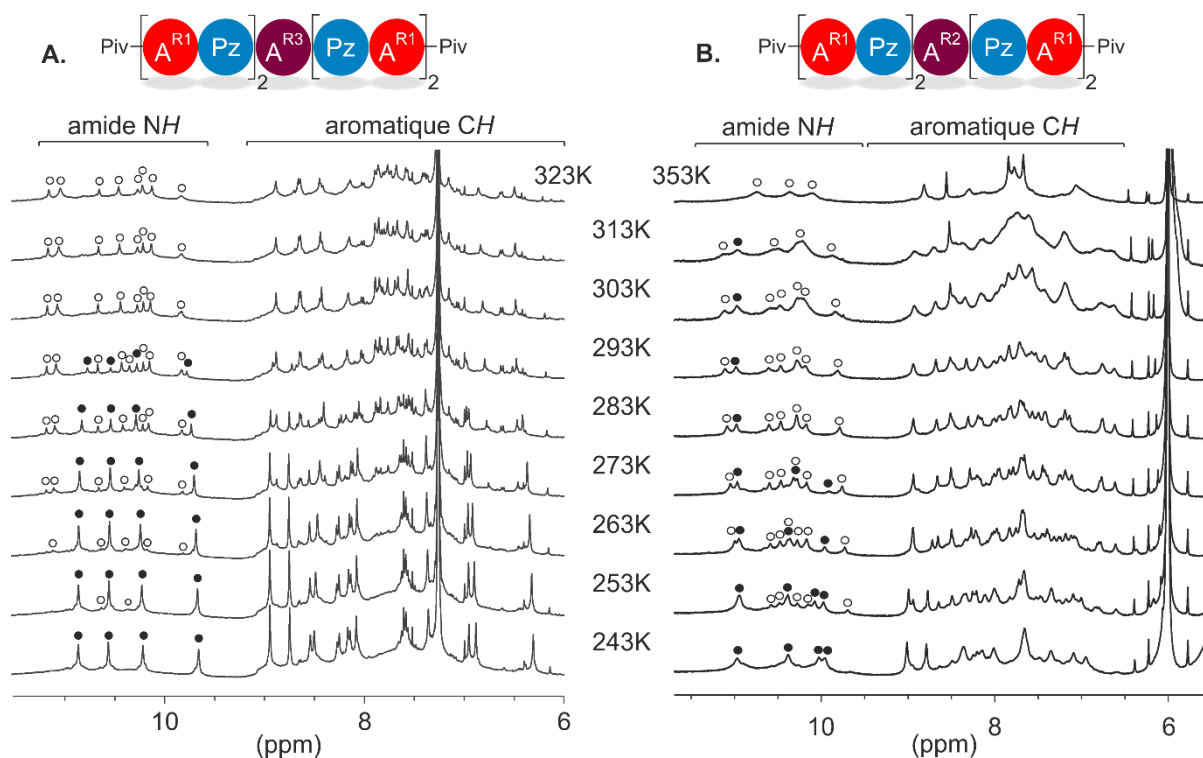


Figure 26. Extraits des spectres RMN ^1H (400 MHz) de l'oligomère : (A) $9^{\text{mer}}(\text{R}_1\text{R}_3)$ (2mm) dans le CDCl_3 et (B) de l'oligomère $9^{\text{mer}}(\text{R}_1\text{R}_2)$ (1 mm) dans le $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$. Les températures sont indiquées au milieu des deux spectres. Les ronds noirs indiquent les protons des amides dont l'intensité est égale. La séquence oligomérique des composés est au-dessus de chaque spectre. Les boules rouges et violettes représentent les diaza-anthracènes sous leurs formes acides aminées et sous leurs formes diamines, respectivement. Les exposants représentent les chaînes latérales. Les boules bleues représentent les pyridazines.

La diminution de la température d'acquisition du spectre RMN ^1H du tridécamère $13^{\text{mer}}(\text{R}_2)$ dans le CDCl_3 montre un élargissement des signaux des amides et des aromatiques (Figure 27H). En augmentant la température jusqu'à 323K dans le CDCl_3 (Figure 27B) et jusqu'à 353K dans le $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ (Figure 27A), six signaux d'intensité égale⁵⁴ nous indiquent que nous sommes en présence majoritaire d'une hélice simple ou bien en présence d'une forme multimérique possédant un axe de symétrie. Au vue de la courbure de la ligne de base des spectres RMN ^1H de cet oligomère, les phénomènes d'interaction intermoléculaires non spécifiques sont présents.

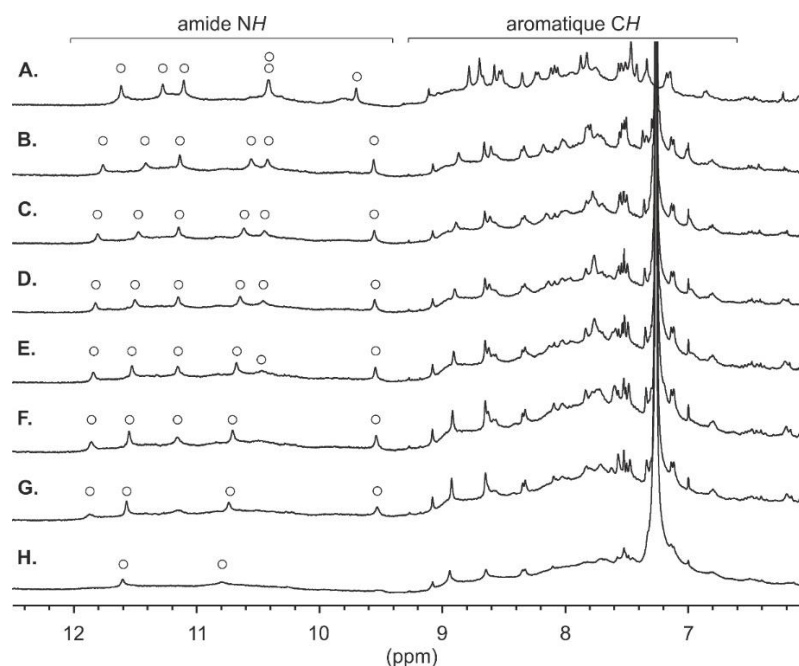


Figure 27. Extraits des spectres RMN ^1H (400 MHz) de l'oligomère $13^{\text{mer}}(\text{R}_2)$ dans le $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ à 353K (A) et dans le CDCl_3 à : (B) 323K ; (C) 303K ; (D) 293K ; (E) 283K ; (F) 273K ; (G) 263K et (H) 243K. Les cercles blancs désignent les protons des amides.

○ Analyse par spectrométrie de masse

La spectrométrie de masse du foldamère $6^{\text{mer}}(\text{R}_2)$ a révélé la présence de la simple hélice ainsi que celle de la double hélice. Le spectre de masse à mobilité ionique (SM-MI)⁵⁵ réalisé par le Dr. Frédéric Rosu du dimère à l'état de charge (+4) révèle que la section efficace de collision de particule du monomère dans l'hélium en tube de dérive est de 516 \AA^2 tandis que celle du dimère est de 947 \AA^2 (Cf. Partie expérimentale, Figure S2).

L'analyse du composé $9^{\text{mer}}(\text{R}_1\text{R}_3)$ par spectrométrie de masse a confirmé la formation des espèces monomériques et dimériques (Cf. Partie expérimentale, Figure S5). En revanche, pour le composé $9^{\text{mer}}(\text{R}_1\text{R}_2)$ seul le massif $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ correspondant à l'oligomère sous sa forme monomérique a été détecté. La faible résolution des données de masse pour cette échantillon rend difficile l'extraction des données. À mesure que l'on se déplace vers des rapports masse/charge élevés, le rapport signal/bruit devient de plus en plus faible et il est difficile de voir la formation d'espèces multimériques supérieures. Les deux oligomères possèdent une similitude structurale très proche, il semble peu probable que leurs modes d'auto-assemblage soit différents surtout au vue des données en solution (RMN ^1H).

⁵⁵ (a) Uetrecht, C.; Rose, R. J.; van Duijn, E.; Lorenzen, K.; Heck, A. J. R. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1633–1655. (b) Gabelica, V.; Marklund, E. *Curr. Op. Chem. Biol.* **2018**, 51–59.

La spectrométrie de masse de l'oligomère **13^{mer}(R₂)** n'a pas permis de détecter le produit en raison de la faible résolution des données. La faible ionisation de la molécule peut expliquer l'absence de signal. De plus, le poids moléculaire de cet oligomère est de 5.5 kDa, la formation d'hélices multiples conduit à des architectures ayant des poids moléculaires supérieurs à 10 kDa. La forte propension de cet oligomère à s'agréger conduit à un spectre de masse dont le signal est masqué par la présence de multimères non solvatés et de nombreux adduits. Le spectre de masse du précurseur [oligomère **13^{mer}(R₂)**] dont le repliement hélicoïdal a été perturbé, ne révèle pas un tel comportement. Les foldamères d'oligoamides aromatiques que nous développons au sein de notre laboratoire sont stables aux conditions acides. Il semble peu probable que les conditions de déprotection intervenant dans la dernière étape puissent avoir dégradé le composé. Une solution serait d'analyser cette molécule sous une forme purifiée et hautement ordonnée (*i.e.* un cristal).

b. Analyse des modèles des oligomère **6^{mer}(R₂)**, **9^{mer}(R₁R₂)**, **9^{mer}(R₁R₃)** et **13^{mer}(R₂)**

o Oligomère **6^{mer}(R₂)**



La modélisation moléculaire semi-empirique (PM7) de la double hélice de l'oligomère **6^{mer}(R₂)** réalisée par le Dr. Frédéric Rosu est en adéquation avec la section efficace de collision de particule dans l'hélium par tube de dérive (^{DT}CSS_{He}) (Figure 28). Les brins ont été positionnés d'une façon antiparallèle mais rien ne certifie qu'il s'agit de la conformation préférentielle adoptée par cette double hélice. Dans cette modélisation, un brin hexamérique code pour un oligomère hélicoïdal d'un tour dans lequel vient s'intercaler un autre brin. Il en résulte une hélice double dont le pas d'hélice est de 7 Å. L'angle au niveau des liaisons aryles-amides est de 30° (Figure 28C), une valeur d'angle inférieure à celle de la double hélice d'oligopyridine dicarboxamide introduite plus tôt dans ce chapitre (64°, Figure 5). L'augmentation du diamètre d'une hélice provoque une diminution de l'angle d'inclinaison au niveau des liaisons aryles-amides. Les motifs diaza-anthracènes sont empilés entre eux deux à deux mais avec un léger décalage en raison de la gêne stérique provoquée par les chaînes latérales. Ces dernières se comportent comme trois amas de chaînes alkyles hydrophobes qui interagissent entre elles quatre à quatre. La distance de part et d'autre de la cavité est de 12.3 Å.

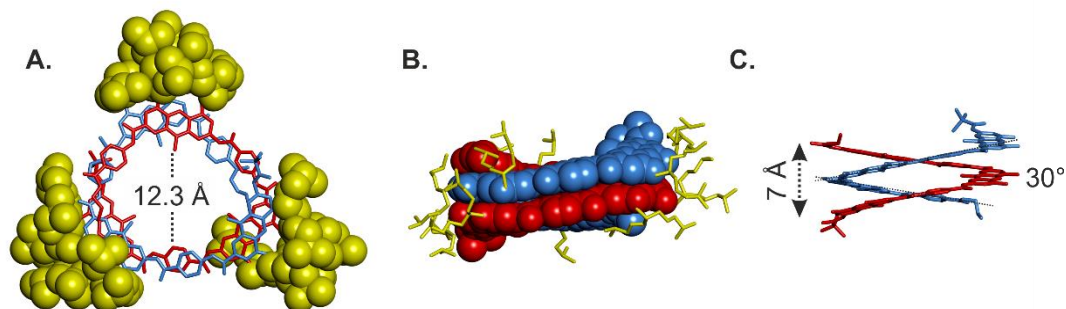
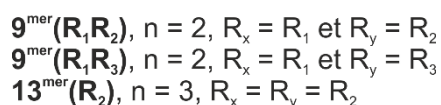


Figure 28. Modélisation moléculaire semi-empirique (PM7) de l'oligomère $6^{\text{mer}}(\mathbf{R}_2)$ vue de haut (A) et de face (B–C). Dans (A) et (B), les brins sont en représentation tubulaire et en représentation CPK, respectivement, colorés en bleu et en rouge ; les chaînes latérales \mathbf{R}_2 , colorés en jaune, sont représentés en représentation CPK et en représentation tubulaire, respectivement. Dans (C), les chaînes latérales ont été omises. Les atomes d'hydrogènes ont été omis pour des raisons de clarté.

- Oligomères $9^{\text{mer}}(\mathbf{R}_1\mathbf{R}_2)$, $9^{\text{mer}}(\mathbf{R}_1\mathbf{R}_3)$ et $13^{\text{mer}}(\mathbf{R}_2)$ sous leur forme simple hélice



Les modélisations moléculaires des nonamères $9^{\text{mer}}(\mathbf{R}_1\mathbf{R}_2)$ et $9^{\text{mer}}(\mathbf{R}_1\mathbf{R}_3)$ ainsi que celle du tridécamère $13^{\text{mer}}(\mathbf{R}_2)$ sous leurs formes monomériques sont représentées dans la Figure 29. Elles révèlent un tour d'hélice d'un tour et demi pour les nonamères et de deux tours pour le tridécamère. Pour les oligomères nonamériques $9^{\text{mer}}(\mathbf{R}_1\mathbf{R}_2)$ et $9^{\text{mer}}(\mathbf{R}_1\mathbf{R}_3)$, les motifs diaza-anthracènes possédant les chaînes hexyloxyles \mathbf{R}_1 sont empilés deux à deux. Les structures résultantes offrent une cavité d'environ 12.5 Å (Figure 29A et B) tandis que l'hélice du tridécamère $13^{\text{mer}}(\mathbf{R}_2)$ sous sa forme monomérique offre une cavité de 13.6 Å (Figure 29C et D). L'ajout de quatre unités aux séquences oligomériques précédentes provoque cette légère augmentation du diamètre. L'angle qu'induit l'unité centrale diaza-anthracène (en violet) est pourtant le même que celui des structures précédentes. Néanmoins, en augmentant la longueur des brins, la surface de l'empilement aromatique intramoléculaire augmente. Pour réduire son coût énergétique et maximiser cette interaction, la structure résultante de l'oligomère $13^{\text{mer}}(\mathbf{R}_2)$ augmente légèrement son diamètre.

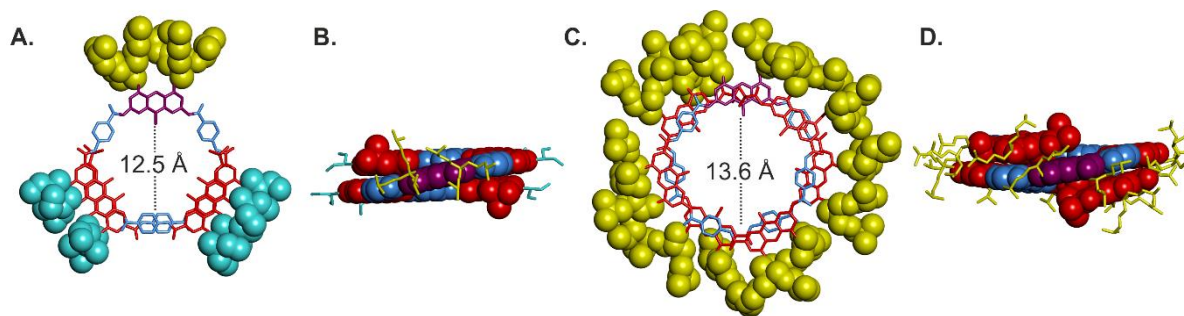


Figure 29. Modélisations à énergie minimisée utilisant le champ de force moléculaire statique Merck (MMFFs) de l'oligomère $9^{\text{mer}}(\mathbf{R}_1\mathbf{R}_3)$ et $13^{\text{mer}}(\mathbf{R}_2)$ sous leur forme monomérique. (A) et (C) montrent une vue de haut où les brins sont représentés en tube tandis que les chaînes latérales sont en représentation CPK. (B) et (C) montrent une vue de face où les brins sont en représentation CPK et les chaînes latérales sont en représentation tubulaire. Dans toutes les représentations, les chaînes latérales R_1 et R_3 sont en bleu et en jaune, respectivement. Les diaza-anthracènes sous leurs formes acides aminées et sous leurs formes diamines sont colorés en rouge et en violet, respectivement. Les pyridazines sont colorés en bleu. En raison des similarités structurales entre $9^{\text{mer}}(\mathbf{R}_1\mathbf{R}_2)$ et $9^{\text{mer}}(\mathbf{R}_1\mathbf{R}_3)$, seul l'oligomère $9^{\text{mer}}(\mathbf{R}_1\mathbf{R}_3)$ a été représenté. Les atomes d'hydrogènes ont été omis pour des raisons de clarté.

- Oligomères $9^{\text{mer}}(\mathbf{R}_1\mathbf{R}_2)$, $9^{\text{mer}}(\mathbf{R}_1\mathbf{R}_3)$ et $13^{\text{mer}}(\mathbf{R}_2)$ sous leur forme double hélice

Lors de la modélisation moléculaire des nonamères $9^{\text{mer}}(\mathbf{R}_1\mathbf{R}_2)$ et $9^{\text{mer}}(\mathbf{R}_1\mathbf{R}_3)$ et du tridécamère $13^{\text{mer}}(\mathbf{R}_2)$ sous leur forme dimérique, plusieurs conformations sont alors envisageables en fonction de la position relative d'un brin par rapport à l'autre. Les modèles des hélices doubles présentés dans ce paragraphe sont ceux où les diaza-anthracènes centraux diamines sont en face de l'autre, la structure résultante possédant une symétrie C_2 . Dans la forme dimérique des oligomères $9^{\text{mer}}(\mathbf{R}_1\mathbf{R}_2)$ et $9^{\text{mer}}(\mathbf{R}_1\mathbf{R}_3)$ (Figure 30A et B), la distance entre les deux groupements $-\text{CH}_3$ des diaza-anthracènes diamine est d'environ 12.3 Å pour les composés $9^{\text{mer}}(\mathbf{R}_1\mathbf{R}_2)$ et $9^{\text{mer}}(\mathbf{R}_1\mathbf{R}_3)$, une distance plus courte que dans les formes monomériques. Le diaza-anthracène diamine (chaînes latérales volumineuses R_2 ou R_3) d'un brin est pris en sandwich entre les deux motifs diaza-anthracènes (chaînes hexyloxy R_1) des extrémités de l'autre brin. Cependant, étant donné la taille conséquente des chaînes latérales R_2 ou R_3 , les unités diaza-anthracènes en bout de chaînes sont poussées vers l'intérieur de la cavité. Pour l'oligomère $13^{\text{mer}}(\mathbf{R}_2)$, le diamètre des hélices n'est pas le même le long de la séquence oligomérique : il est plus large en son centre qu'aux extrémités (Figure 30C et D). Ainsi, les deux éléments centraux diaza-anthracènes diamines sont séparés d'une distance de 14.8 Å tandis que les deux unités diaza-anthracènes en fin de séquence sont séparées d'une distance 10.4 Å. En raison de cette diminution de diamètre, les quatre brins empilés sont positionnés en terrasse jusqu'à obtenir une légère forme ovale. Les vingt-huit chaînes latérales sont réparties équitablement sur l'ensemble de cette double hélice constituant un amas hydrophobe similaire aux structures vésiculaires.

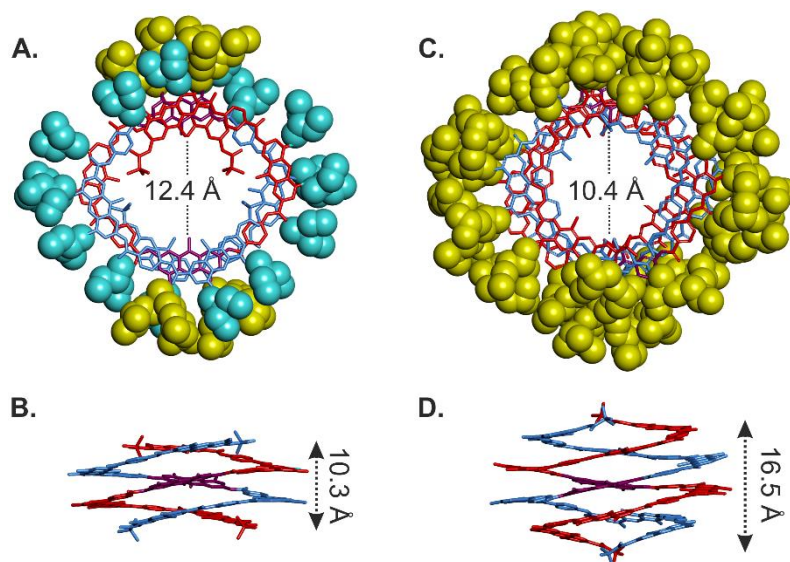


Figure 30. Modélisations à énergie minimisée utilisant le champ de force moléculaire statique Merck (MMFFs) de l'oligomère $9^{\text{mer}}(\mathbf{R}_1\mathbf{R}_3)$ (A–B) et $13^{\text{mer}}(\mathbf{R}_2)$ (C–D) sous leur forme dimérique. Dans (A) et (C), les brins sont représentés en tube tandis que les chaînes latérales sont en représentation CPK. Dans (B) et (D), le brin est représenté en tube ; les chaînes latérales ont été omises. Les chaînes latérales \mathbf{R}_1 sont en bleu tandis que les chaînes latérales \mathbf{R}_2 pour l'oligomère $13^{\text{mer}}(\mathbf{R}_2)$ et \mathbf{R}_3 pour l'oligomère $9^{\text{mer}}(\mathbf{R}_1\mathbf{R}_3)$ sont en jaune. En raison des similarités structurales entre $9^{\text{mer}}(\mathbf{R}_1\mathbf{R}_2)$ et $9^{\text{mer}}(\mathbf{R}_1\mathbf{R}_3)$, seul l'oligomère $9^{\text{mer}}(\mathbf{R}_1\mathbf{R}_3)$ a été représenté. Les atomes d'hydrogènes ont été omis pour des raisons de clarté.

- Mécanique moléculaire

Dans le cas de l'oligomère $9^{\text{mer}}(\mathbf{R}_1\mathbf{R}_3)$, nous avons vu que l'on était en présence d'une hélice double désymétrique. Lorsque l'on passe d'une hélice simple à une hélice double, il a été observé qu'après l'extension d'un premier brin et l'insertion du deuxième brin dans le premier, un mouvement de vissage est responsable de la formation de l'espèce dimérique. Ce glissement d'un brin par rapport à l'autre sans dissociation pourrait être à l'origine de la perte de symétrie du profil RMN ^1H . En effet, dans une structure double hélice dissymétrique, les différents segments d'un brin se retrouvent dans des environnements locaux différents et ne sont plus équivalents. Par exemple, une conformation possible serait celle où, après la formation du duplex, un brin se positionnerait juste en dessous de l'autre par translation selon l'axe z, créant ainsi une structure ayant une symétrie de type C_2 (Figure 31A). Dans cette représentation, l'empilement aromatique est maximal, bien que la taille conséquente des chaînes latérales \mathbf{R}_2 ou \mathbf{R}_3 et des répulsions électrostatiques, ne favorise pas un empilement parfait. Les motifs diaza-anthracènes diamines centraux sont exposés sur une face du duplex. À leur opposé, les deux brins s'enroulent et forment un empilement parallèle de quatre brins séparés d'une distance inter-brin de 3.6 Å. Cependant, cette conformation apporte beaucoup de tension au niveau des angles diédraux contribuant pour un coût énergétique conséquent. Ensuite, le mouvement de vissage d'un brin par rapport à un autre conduirait à la forme dimérique, décrite dans le paragraphe précédent, où

les motifs diaza-anthracènes centraux diamines sont situés l'un en face de l'autre (Figure 31B). Finalement, toutes structures se trouvant entre les états intermédiaires de ce mouvement de vissage contribuent à la désymétrisation de ce complexe auto-assemblé et restent cohérentes avec l'espèce majoritaire que l'on retrouve sur le spectre RMN ^1H de $9^{\text{mer}}(\text{R}_1\text{R}_3)$ (Figure 23C et D). Étant donné qu'il est difficile d'attribuer quelle conformation prévaut sur les autres, il semble aussi probable que l'on soit en présence d'un équilibre entre toutes ces conformations.

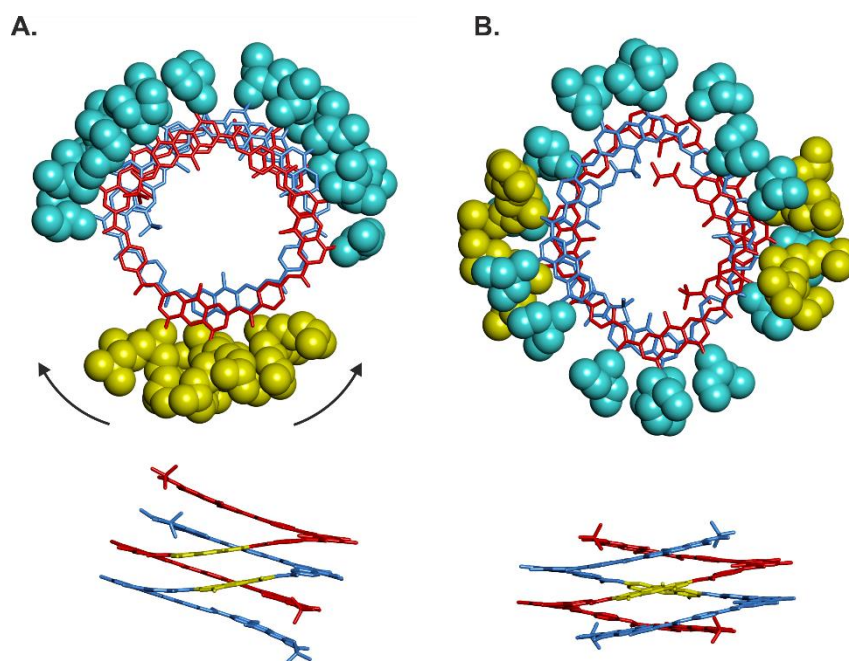


Figure 31. Modélisations à énergie minimisée utilisant le champ de force moléculaire statique Merck (MMFFs) de l'oligomère $9^{\text{mer}}(\text{R}_1\text{R}_3)$ sous sa forme dimérique sous deux conformères. Les brins sont représentés en tube de couleurs bleu et rouge tandis que les chaînes latérales R_1 et R_3 sont représentées en CPK en bleu et en jaune, respectivement. Les atomes d'hydrogènes ont été omis pour des raisons de clarté. Les flèches indiquent le mouvement des brins.

Pour conclure, les données obtenues par RMN ^1H sur l'ensemble de ces cibles moléculaires révèlent la présence d'une multitude de conformations dynamiques rendant complexe la caractérisation des espèces en solution. Ces foldamères d'oligoamides aromatiques ont la capacité à former des interactions intermoléculaires d'hélices simples ou multiples indépendantes donnant naissance à un mélange d'oligomères variés non spécifiques. Des hélices possédant le même sens d'hélicité vont former des empilements cylindriques menant à la création de longs canaux dont la cavité est remplie de molécules de solvant.

Lorsque les hélices d'oligoamides aromatiques décrites dans la première partie de ce chapitre (Cf. Introduction, Section 2e, page 74) possèdent une longueur de brin plus grande, cela conduit à la formation de structures auto-assemblées plus stables. En effet, l'empilement aromatique

intermoléculaire agit comme une force stabilisatrice.⁵⁶ Or, dans notre cas, en raison du grand diamètre de ces foldamères, des phénomènes d'agrégation non spécifique interviennent.

Une amélioration possible serait d'introduire dans la séquence oligomérique une sonde permettant le suivi par RMN (e.g. le fluor). Cette sonde permettrait d'observer les différents types d'auto-assemblages formés malgré la présence de ces agrégats. En ce qui concerne l'analyse par spectrométrie de masse, les données obtenues pour les cibles moléculaires possèdent une faible résolution en raison de la présence d'un ensemble de multimères non solvatés. L'introduction au niveau des chaînes latérales de groupements permettant une meilleure ionisation permettrait éventuellement d'améliorer le signal de ces foldamères.

Généralement, obtenir des données structurales de haute-résolution devient de plus en plus difficile à mesure que la taille des oligomères augmente. De plus, ces structures présentent une dynamique de repliement trop importante et la flexibilité apportée par les chaînes latérales semble créer une barrière entropique défavorable quant à la formation de cristaux exploitables. Malheureusement, aucune structure cristalline n'a permis de nous renseigner sur les différentes conformations qu'adoptent les oligomères en solution. Comme il a été dit précédemment, la modélisation moléculaire est un excellent outil pour prédire les conformations des foldamères d'oligoamides aromatiques. Les modèles qui en sont extraits sont souvent similaires aux structures cristallines mais parfois, des phénomènes plus complexes interviennent et rendent difficiles l'extrapolation des résultats.

⁵⁶ Jiang, H.; Maurizot, V.; Huc, I. *Tetrahedron*. **2004**, *60*, 10029–10038.

Conclusion et perspectives

L'association de deux monomères codant pour un large diamètre a permis le développement d'architectures hélicoïdales auto-assemblées uniques possédant une cavité de l'ordre du nanomètre. Les stratégies de synthèse visant à perturber temporairement le repliement naturel des liaisons amides en empêchant les liaisons hydrogène intramoléculaires de se former a rendu possible l'obtention de longs oligomères à haut poids moléculaires de manière fiable et reproductible. Par ailleurs, l'augmentation de la solubilité par l'introduction de nouvelles chaînes latérales a permis d'éviter les phénomènes de précipitation indésirable en solution qui sont communs chez les structures hélicoïdales ayant un tel diamètre. Ces foldamères d'oligoamides aromatiques possèdent une dynamique conformationnelle rapide ainsi qu'une propension à former des agrégats non définis. Ces phénomènes de repliement divers associés à la flexibilité relative des chaînes latérales peuvent expliquer la faible cristallinité de ces architectures supramoléculaires. Trouver un équilibre entre solubilité et cristallinité s'avère un défi particulièrement utile pour élucider les structures des foldamères.

L'auto-assemblage de ces oligomères permet la génération d'une nano-cavité polaire qui se révèle potentiellement attractive. En modulant la séquence oligomérique du foldamère, il est possible de modifier l'intérieur de ces architectures multibrins. Par exemple, le remplacement des groupements méthyle des motifs diaza-anthracènes par une fonction ou un atome favorable à l'établissement de liaisons hydrogène ou bien par un atome d'hydrogène afin de réduire la taille cette dernière, permettrait de conférer à cette structure le rôle de container supramoléculaire. Récemment, l'auto-assemblage de deux hélices antiparallèles (Figure 32A) composées de monomères codant pour des informations structurelles différentes (taille de la cavité et habilité à donner/accepter des liaisons hydrogène) a permis la formation d'une cavité polaire dans laquelle des molécules invitées telles que le 1,10-décanediol⁵⁷ ou bien l'acide citrique⁵⁸ ont pu être liées. Les hélices synthétisées dans ce projet possèdent une cavité nanométrique unique pouvant être adaptées comme une surface de reconnaissance moléculaire vis-à-vis de molécules spécifiques encore plus grandes. En 2016, le Prof. Yashima *et al.* ont réalisé l'encapsulation d'une hélice hexamérique 3_{10} chirale possédant un groupement fullerène C_{60} à son extrémité C-terminale à l'intérieur de la cavité d'un polymère hélicoïdal

⁵⁷ Bao, C.; Gan, Q.; Kauffmann, B.; Jiang, H.; Huc, I. *Chem.—Eur. J.* **2009**, *15*, 11530–11536.

⁵⁸ Chandramouli, N.; Ferrand, Y.; Kauffmann, B.; Huc, I. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 3939–3942.

de poly(méthacrylate de méthyle) syndiotactique.⁵⁹ Cette dernière approche, « une hélice dans une hélice », nous remplit d'optimisme quant à la suite de ce projet (Figure 32B).

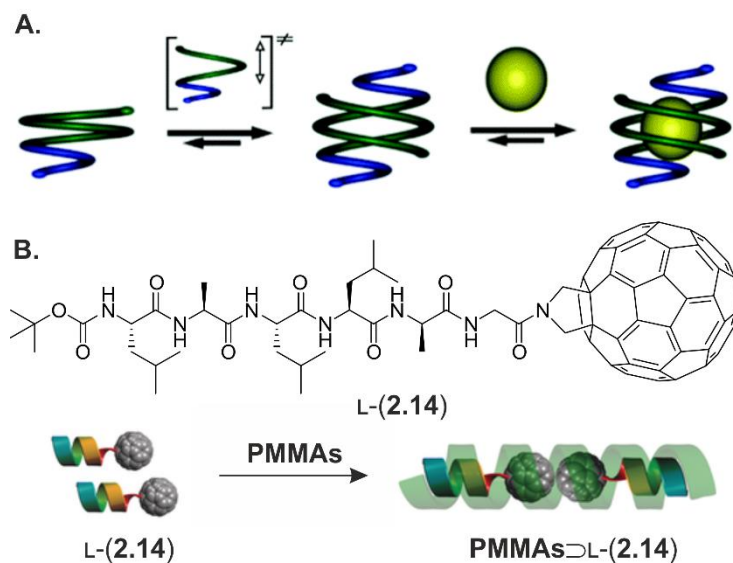


Figure 32. (A) Représentation schématique d'un équilibre entre une hélice simple et une hélice double (à gauche) et l'encapsulation d'une molécule invitée (sphère jaune) à l'intérieur de la cavité de la capsule double hélice. Le brin hélicoïdal est composé d'un diamètre variable favorisant uniquement un seul type d'auto-assemblage. (B) Structure chimique de l'hexapeptide Boc-L-Leu-Aib-L-Leu₂-Aib-Gly-C₆₀ **2.14** hélicoïdal et son encapsulation à travers une hélice de poly(méthacrylate de méthyle) syndiotactique.

Malgré nos progrès, des défis supplémentaires demeurent, mais il est indéniable que le phénomène d'hybridation est un moyen de construire des architectures toujours plus complexes qui, un jour, pourraient imiter les structures et les fonctions des biomolécules.

⁵⁹ Ousaka, N.; Mamiya, F.; Iwata, Y.; Nishimura, K.; Yashima, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 791–795.

Experimental part

1. Methods for NMR and X-ray crystallography

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

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 suiteⁱ 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 F2 with Shelxl-2016.ⁱⁱ

1.1. X-Ray crystallographic data for **21**

Table 1. Crystal data and refinement details for **21**.

Identification code	21
Chemical formula	C ₈ H ₉ N ₃ O ₂ *
Formula weight	179.1760 g/mol
Temperature	293 (2) K
Wavelength	Cu K α
Crystal system	Monoclinic
Space group	C2/c
Unit cell dimensions	$a = 20.394 (2) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$ $b = 10.667 (10) \text{ \AA}$, $\beta = 93.67 (10)^\circ$ $c = 15.910 (2) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$
Volume	3454.13 (6) \AA^3
Z	4
Density (calculated)	1.378 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.858 mm ⁻¹
Absorption correction	Multi-scan
Index ranges	$h = -25 \rightarrow 25$, $k = -13 \rightarrow 13$, $l = -18 \rightarrow 19$
Completeness to $\theta = 67.68^\circ$	98.5 %
Reflections collected	13353
Reflections observed [$I > 2\sigma(I)$]	3193
R_{int}	0.0149
Data/parameters/restraints	3419/244/15
Goodness-of-fit on F^2	1.093
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0452$, $wR_2 = 0.1229$
R indices (all data)	$R_1 = 0.04741$, $wR_2 = 0.1251$
Largest diff. peak and hole	1.13 and -0.34 e \AA^{-3}

*SQUEEZE procedure was used to remove severely disordered solvent molecules

1.2. X-Ray crystallographic data for **22**

Table 2. Crystal data and refinement details for **22**.

Identification code	22
Chemical formula	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₄ *
Formula weight	329.35 g/mol
Temperature	150 (2) K
Wavelength	Cu K α
Crystal system	Monoclinic
Space group	C2/c
Unit cell dimensions	$a = 14.212 (3) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$ $b = 10.383 (2) \text{ \AA}$, $\beta = 96.476 (2)^\circ$ $c = 22.294 (5) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$
Volume	3268.67 (12) \AA^3
Z	8
Density (calculated)	1.339 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.802 mm ⁻¹
Absorption correction	Multi-scan
Index ranges	$h = -17 \rightarrow 17$, $k = -12 \rightarrow 12$, $l = -27 \rightarrow 27$
Completeness to $\Theta = 42.09^\circ$	96.4%
Reflections collected	12525
Reflections observed [$I > 2\sigma(I)$]	3245
R_{int}	0.0204
Data/parameters/restrains	3245/24/220
Goodness-of-fit on F^2	1.080
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0768$, $wR_2 = 0.1859$
R indices (all data)	$R_1 = 0.0842$, $wR_2 = 0.1921$
Largest diff. peak and hole	1.33 and -1.08 e \AA^{-3}

*SQUEEZE procedure was used to remove severely disordered solvent molecules

1.3. X-Ray crystallographic data for **28**

Table 3. Crystal data and refinement details for **28**.

Identification code	28
Chemical formula	C ₄₂ H ₄₇ N ₃ O ₆ *
Formula weight	689.84 g/mol
Temperature	203(2) K
Wavelength	Cu K α
Crystal system	Triclinic
Space group	<i>P</i> -1
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 10.98170(10) Å, α = 87.783(6)° <i>b</i> = 13.9516(2) Å, β = 75.677(5)° <i>c</i> = 15.3301(10) Å, γ = 79.251(6)°
Volume	2235.75(15) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.221 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.681 mm ⁻¹
Absorption correction	Multi-scan
Index ranges	<i>h</i> = -13→13, <i>k</i> = -16→15, <i>l</i> = -18→18
Completeness to Θ = 68.24°	98.1 %
Reflections collected	25788
Reflections observed [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	6232
<i>R</i>_{int}	0.0021(2)
Data/parameters/restrains	8025 / 0 / 552
Goodness-of-fit on F²	1.011
Final R indices [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	R1 = 0.0560, wR2 = 0.1352
R indices (all data)	R1 = 0.0864, wR2 = 0.1687
Largest diff. peak and hole	0.281 and -0.314 e Å ⁻³

*SQUEEZE procedure was used to remove severely disordered solvent molecules

1.4. X-Ray crystallographic data for **46**

Table 4. Crystal data and refinement details for **46**.

Identification code	46
Chemical formula	C ₅₃ H ₆₉ N ₃ O ₁₀ *
Formula weight	908.15 g/mol
Temperature	293 (2) K
Wavelength	Cu K α
Crystal system	Triclinic
Space group	<i>P</i> -1
Unit cell dimensions	$a = 9.144 (3) \text{ \AA}$, $\alpha = 90.78 (2)^\circ$ $b = 16.071 (3) \text{ \AA}$, $\beta = 100.46 (3)^\circ$ $c = 17.311 (7) \text{ \AA}$, $\gamma = 90.98 (2)^\circ$
Volume	2501.29 (14) \AA^3
Z	4
Density (calculated)	1.204 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.67 mm ⁻¹
Absorption correction	Multi-scan
Index ranges	$h = -9 \rightarrow 10$, $k = -19 \rightarrow 19$, $l = -21 \rightarrow 21$
Completeness to $\Theta = 67.68^\circ$	99 %
Reflections collected	36241
Reflections observed [$I > 2\sigma(I)$]	6716
R_{int}	0.038
Data/parameters/restrains	9737/608/44
Goodness-of-fit on F^2	1.04
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.1103$, $wR_2 = 0.2773$
R indices (all data)	$R_1 = 0.0845$, $wR_2 = 0.2493$
Largest diff. peak and hole	0.85 and $-0.57e \text{ \AA}^{-3}$

*SQUEEZE procedure was used to remove severely disordered solvent molecules

1.5. X-Ray crystallographic data for **38(R₃)**

Table 5. Crystal data and refinement details for **38(R₃)**.

Identification code	38(R₃)
Chemical formula	C ₅₇ H ₉₆ N ₄ O ₁₂ *
Formula weight	1029,39 g/mol
Temperature	150 (2) K
Wavelength	Cu K α
Crystal system	Triclinic
Space group	<i>P</i> -1
Unit cell dimensions	$a = 12.047 (3) \text{ \AA}$, $\alpha = 91.606 (7)^\circ$ $b = 16.145 (5) \text{ \AA}$, $\beta = 94.516(7)^\circ$ $c = 16.165 (3) \text{ \AA}$, $\gamma = 103.145(12)^\circ$
Volume	3048.8 (13) \AA^3
Z	2
Density (calculated)	1.121 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.625 mm ⁻¹
Absorption correction	Multi-scan
Index ranges	$h = -12 \rightarrow 14$, $k = -20 \rightarrow 19$, $l = -19 \rightarrow 20$
Completeness to $\Theta = 42.09^\circ$	96.4%
Reflections collected	45303
Reflections observed [$I > 2\sigma(I)$]	11825
R_{int}	0.0463
Data/parameters/restraints	11825/64/678
Goodness-of-fit on F^2	1.369
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0899$, $wR_2 = 0.3037$
R indices (all data)	$R_1 = 0.1002$, $wR_2 = 0.3194$
Largest diff. peak and hole	0.69 and -0.40 e \AA^{-3}

*SQUEEZE procedure was used to remove severely disordered solvent molecules

2. Materials and methods for chemical synthesis

All reactions were carried out under a dry nitrogen atmosphere. Commercial reagents were purchased from Sigma-Aldrich, TCI Chemicals or Alfa-Aesar and were used without further purification. Tetrahydrofuran (THF) and dichloromethane (CH_2Cl_2) were dried over alumina columns (MBRAUN SPS-800 solvent purification system); chloroform (CHCl_3) and diisopropylethylamine (DIEA) were distilled over calcium hydride (CaH_2) and phosphorus pentoxide (P_2O_5), respectively, 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). Preparative recycling GPC (gel permeation chromatography) were performed on JAIGEL 20*600 mm columns (Japan Analytical Industry) at a flow rate of $7 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ with a mobile phase composed of NEt_3 and EtOH in chloroform (1 % and 2.5 %, vol/vol, respectively). Monitoring by UV detection was carried out at 254 nm, 280 nm, 300 nm and 360 nm. ESI mass spectra were obtained from the Mass Spectrometry Laboratory at the European Institute of Chemistry and Biology (UMS 3033 & US01 - IECB), Pessac, France.

2.1. Reminder of side chains used in this project

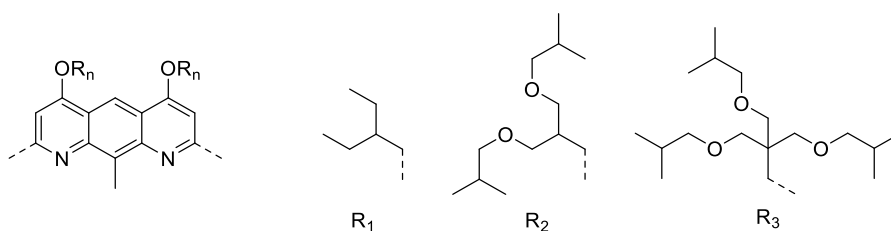
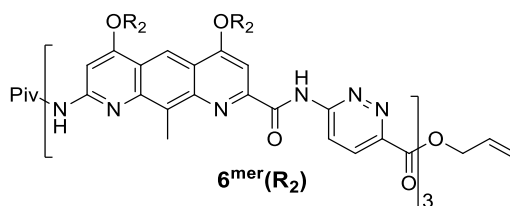


Figure S1. Side chains bearing by the diaza-anthracene motif.

2.2. Synthesis of target oligomers



Oligomer 6^{mer}(R₂). In a 5 mL round-bottom flask, compound **6^{mer}(R₂)** (15 mg, 5.07 μmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (0.5 mL). The flask was poured into an ice bath and trifluoroacetic acid (0.5 mL) was added. The solution was stirred during 2 hours at room temperature. Then solvents were removed using rotary evaporator. The crude residue was dissolved in CH_2Cl_2 and was washed with an aqueous saturated solution of NaHCO_3 and with distilled water. The organic layers were collected, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated. The crude residue was purified by GPC. Compound **6^{mer}(R₂)** was obtained as a yellow solid (10 mg, 83 % yield).

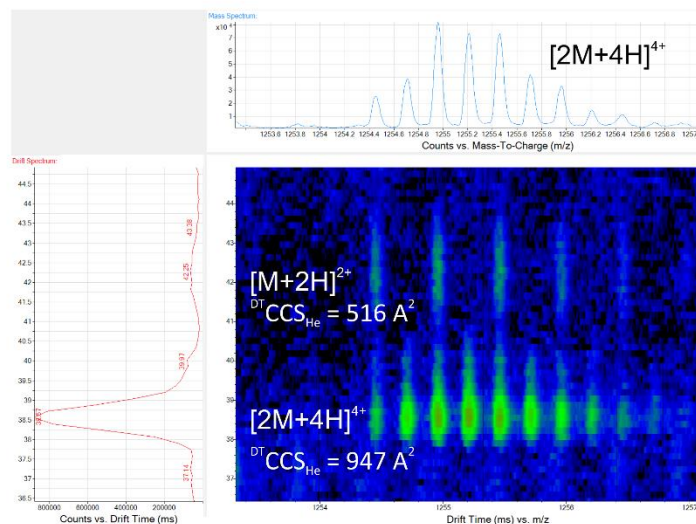


Figure S2. Ion mobility mass spectrum of oligomer $6^{\text{mer}}(\text{R}_2)$.

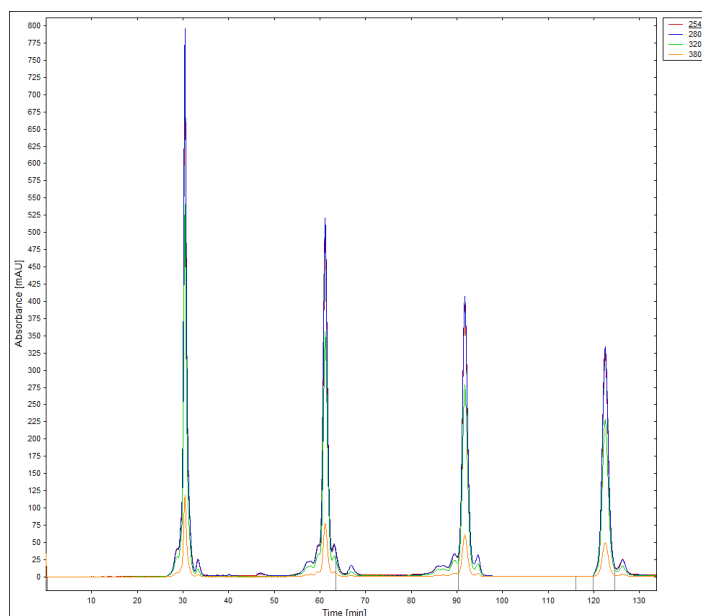
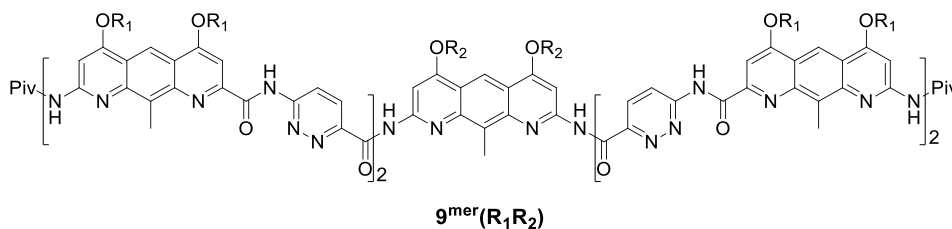


Figure S3. GPC profile of oligomer $6^{\text{mer}}(\text{R}_2)$



Oligomer $9^{\text{mer}}(\text{R}_1\text{R}_2)$. In a 5 mL round-bottom flask, compound $9^{\text{mer}}(\text{R}_1\text{R}_2)$ (30 mg, 8.2 μmol) was dissolved in CH_2Cl_2 . The flask was poured into an ice bath and trifluoroacetic acid (0.5 mL) was added. The solution was stirred during 2 hours at room temperature. Then solvents were removed using rotary evaporator. The crude residue was dissolved in CH_2Cl_2 and was washed with an aqueous saturated solution of NaHCO_3 and with distilled water. The organic layers were collected, dried over MgSO_4 ,

filtered and evaporated. The crude residue was purified by column chromatography (SiO_2) eluting with CH_2Cl_2 :MeOH (9:1, vol/vol) before being purified by GPC. The oligomer $\mathbf{9}^{\text{mer}}(\mathbf{R}_1\mathbf{R}_2)$ was obtained as a yellow solid (20 mg, 80 % yield). $\text{C}_{171}\text{H}_{222}\text{N}_{28}\text{O}_{24}$ $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ 1525.8500 found 1525.9870.

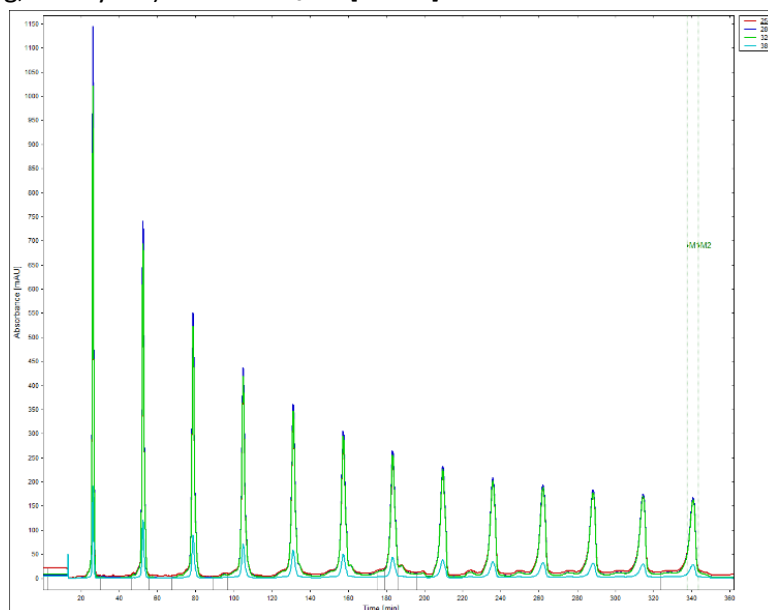
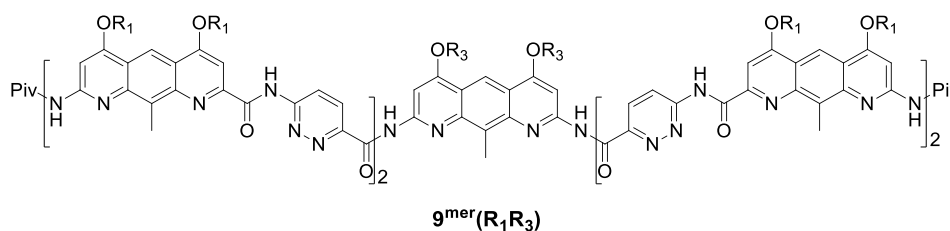


Figure S4. GPC profile of oligomer $\mathbf{9}^{\text{mer}}(\mathbf{R}_1\mathbf{R}_2)$.



Oligomer $\mathbf{9}^{\text{mer}}(\mathbf{R}_1\mathbf{R}_3)$. In a 5 mL round-bottom flask, compound $\mathbf{9}^{\text{mer}}(\mathbf{R}_1\mathbf{R}_3)$ (25 mg, 6.5 μmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (1 mL). The flask was poured into an ice bath and trifluoroacetic acid (0.25 mL) was added. The solution was stirred during 2 hours at room temperature. Then solvents were removed using rotary evaporator. The crude residue was dissolved in CH_2Cl_2 and was washed with an aqueous saturated solution of NaHCO_3 and with distilled water. The organic layers were collected, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated. The crude residue was purified by column chromatography (SiO_2) eluting with C_6H_{12} :AcOEt (3:2, vol/vol) before being purified by GPC. Oligomer $\mathbf{9}^{\text{mer}}(\mathbf{R}_1\mathbf{R}_3)$ was obtained as a yellow solid (16 mg, 76 % yield).

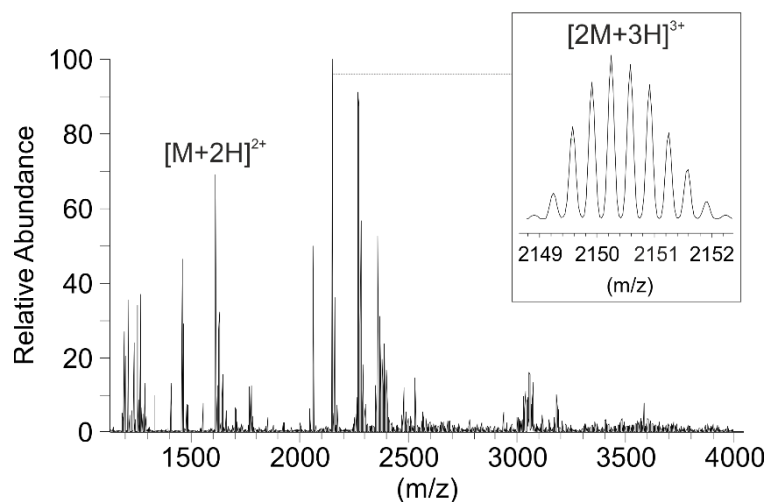


Figure S5. Mass spectrum of $9^{\text{mer}}(\text{R}_1\text{R}_3)$.

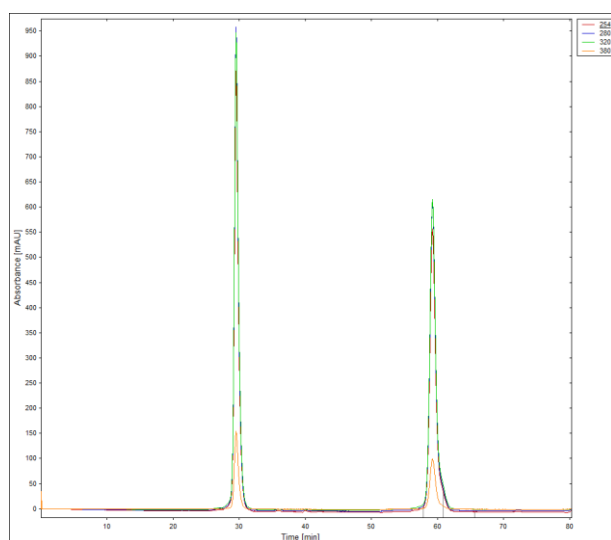
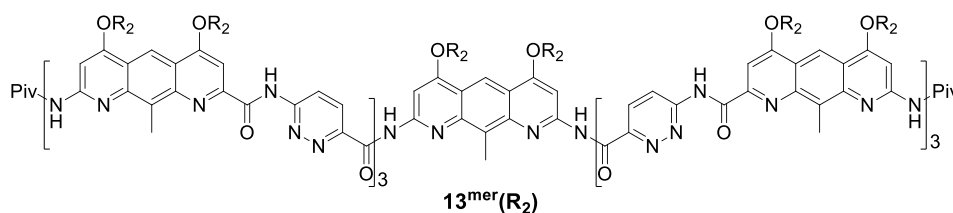


Figure S6. GPC profile of oligomer $9^{\text{mer}}(\text{R}_1\text{R}_3)$.



Oligomer $13^{\text{mer}}(\text{R}_2)$. In a 5 mL round-bottom flask, compound $13^{\text{mer}}(\text{R}_2)$ (25 mg, 3.9 μmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (0.5 mL). The flask was poured into an ice bath and trifluoroacetic acid (0.5 mL) was added. The solution was stirred during 4 hours at room temperature. Then solvents were removed using rotary evaporator. The crude residue was dissolved in CH_2Cl_2 and was washed with an aqueous saturated solution of NaHCO_3 and with distilled water. The organic layers were collected, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated. The crude residue was purified by GPC two times. Oligomer $9^{\text{mer}}(\text{R}_1\text{R}_3)$ was obtained as a yellow solid (16 mg, 76 % yield).

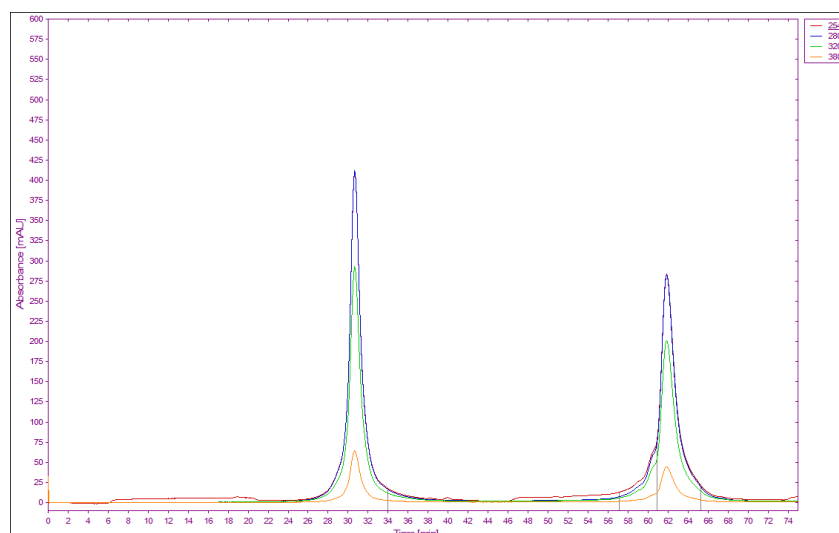
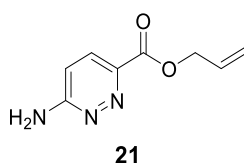
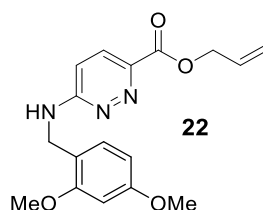


Figure S7. GPC profil of Oligomer $13^{\text{mer}}(R_2)$.

2.3. Synthesis of pyridazine compounds (Pz)



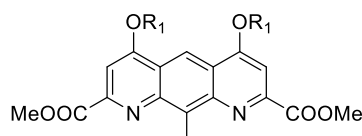
Pyridazine 21. In a 1 L round-bottom flask equipped with a Dean-Stark apparatus (15 mL of capacity), 6-aminopyridazine-3-carboxylic acid **20** (5 g, 36 mmol) was slurred in a mixture of allyl alcohol/benzene (400 mL, 1/1, v/v). Sulfuric acid (3.8 mL, 72 mmol) was added and the reaction mixture was heated up to 98 °C under agitation for 48 hours. The initial mixture began to be more soluble as the compound formation was observed. Solvents were removed under reduced pressure. The crude residue was dissolved in CH_2Cl_2 and then washed with an aqueous saturated solution of NaHCO_3 and with distilled water. The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered, and then solvent was removed via rotary evaporation. The crude solid was recrystallized from a solution of CH_2Cl_2 :Et₂O to give compound **21** as a white solid (3.8 g, 60 % yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 7.93 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.14–6.01 (m, 1H), 5.48–5.28 (m, 2H), 5.26 (bs, 2H), 4.93–4.90 (m, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 164.13, 161.14, 144.06, 131.91, 129.60, 199.22, 113.56, 64.47. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 180.0768 found 180.0764.



Pyridazine 22. In a 250 mL round-bottom flask, compound **21** (2.8 g, 15.6 mmol) was dissolved in DCE (30 mL). DMB (7.7 g, 46.8 mmol) and $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (9.9 g, 46.8 mmol) were added and the reaction was heated up to 40 °C during 12 hours. Solvent were removed and the residue was dissolved in CH_2Cl_2 and washed with distilled water and brine. The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered, and then

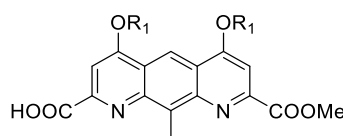
solvent was removed via rotovap. The reaction was re-reached again in the same conditions for 12 hours. In the same way than previously, solvent was removed and the residue was washed with distilled water and brine. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered, and then solvent was removed via rotovap. The crude solid was recrystallized from a solution of CH₂Cl₂:Et₂O to give compound **22** as a white solid (2.8 g, 55 % yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.84 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.63 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.48–6.41 (m, 2H), 6.13–6.00 (m, 1H), 5.68 (bs, 1H), 5.46–5.27 (m, 2H), 4.90–4.56 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 164.49, 160.81, 160.12, 158.67, 143.52, 132.09, 130.40, 128.94, 118.86, 118.16, 111.40, 104.05, 98.82, 66.23, 55.51, 55.49, 41.31. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₁₇H₂₀N₃O₄ [M+H]⁺ 330.1448 found 330.1440.

2.4. Synthesis of diaza-anthracenes compounds with R₁ side chains (A^{R1})



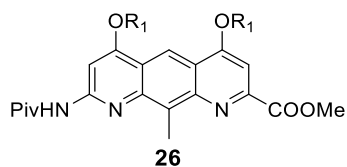
25

Diaza-anthracene monomer 24. In a dry 500 mL round-bottom flask, a mixture of 4,5-dihydroxy-1,8-diaza-anthraceneⁱⁱⁱ **23** (20 g, 58.4 mmol), 2-ethyl-1-butanol (17 mL, 0.13 mol) and triphenylphosphine (13.7 g, 0.13 mol) was suspended in anhydrous THF (250 mL). The flask was maintained under protecting gas during all reaction time. The reaction mixture was cooled down to 0 °C in an ice bath and DIAD (26.5 mL, 0.13 mol) was added dropwise to this mixture. The resulting mixture was stirred at 0 °C during 30 minutes and then during 48 hours at room temperature. Solvents were rotary evaporated and the crude residue was precipitated from a mixture of CH₂Cl₂:MeOH (1:1, v/v) by slow evaporation of CH₂Cl₂ to yield compound **24** as a bright yellow solid (24 g, 83 % yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 9.10 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 4.27 (d, *J* = 5.2 Hz, 4H), 4.10 (s, 6H), 3.50 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.66 (m, 8H), 1.04 (m, 12H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 66.49, 166.53, 149.76, 145.84, 139.10, 121.62, 113.50, 98.67, 71.08, 53.25, 41.12, 23.83, 13.10, 11.48. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₂₉H₃₉N₂O₆ [M+H]⁺ 511.2803 found 511.2807.

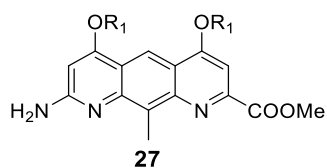


25

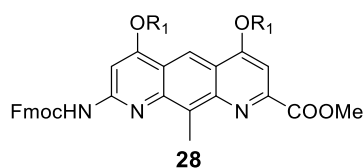
Diaza-anthracene monomer 25. Compound **24** (10 g, 19.6 mmol) was placed in a 1000 mL round-bottom flask and dissolved in a mixture of THF:MeOH (650 mL, 3:1, v/v). Sodium hydroxide (0.9 g, 22.5 mmol) dissolved in MeOH (15 mL) was slowly added to this mixture. The reaction was then stirred for 24 hours at room temperature, during which time the product precipitated from solution. The white/yellow solid was collected by filtration and washed with cold MeOH (200 mL) and Et₂O (100 mL). The solid was dried under vacuum line yielding compound **25** as a light yellow solid (7.03 g, 70 % yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 9.15 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.31 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.28 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 1.91 (m, 2H), 1.66 (m, 8H), 1.04 (m, 12 H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 166.20, 165.11, 163.48, 163.42, 150.36, 148.09, 145.73, 143.32, 137.07, 121.73, 121.29, 114.18, 99.09, 96.47, 71.80, 71.38, 53.32, 41.11, 41.03, 29.77, 23.84, 23.75, 12.73, 11.51, 11.43. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₂₈H₃₇N₂O₆ [M+H]⁺ 497.2646 found 497.2645.



Diaza-anthracene monomer 26. In a nitrogen flushed 250 mL round-bottom flask poured into an ice bath equipped with a septum and stir bar, compound **25** (7 g, 13.5 mmol) was slurried in dry CH₂Cl₂ (50 mL). A needle was inserted into the septa to act as a gas vent whilst oxalyl chloride (8.1 mL, 94.5 mmol) was added dropwise to the mixture. After 4 hours of stirring at room temperature, solvent was removed under vacuum line. Once the yellow-orange solid has been dried on a vacuum line for 3 hours, it was redissolved in dry CH₂Cl₂ (50 mL) and then trimethylsilyl azide (5.4 mL, 40.5 mmol) was added. The resulting mixture was stirred for 20 hours at room temperature. Solvent was removed under rotary evaporator. Then, anhydrous *t*-BuOH (50 mL) was added. The resulting yellow slurry was refluxed for 12 hours. Solvent was evaporated with rotary evaporator. The crude solid was then dissolved in CH₂Cl₂ and filtered through celite. After removal of solvent, the mixture was recrystallized by slow evaporation of CH₂Cl₂ from a mixture of CH₂Cl₂:MeOH (2:1, v/v) to give compound **26** as an orange solid (5.55 g, 65 % yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 8.99 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.27 (d, *J* = 5.4 Hz, 4H), 4.11 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 1.92–1.82 (m, 2H), 1.70–1.61 (m, 8H), 1.57 (s, 9H), 1.06–1.00 (m, 12H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 166.64, 163.67, 163.54, 152.86, 152.56, 149.16, 146.02, 145.07, 133.51, 119.81, 118.86, 113.29, 97.51, 91.72, 81.05, 70.79, 70.55, 53.01, 41.14, 28.22, 23.79, 23.75, 12.41, 11.46. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₃₂H₄₆N₃O₆ [M+H]⁺ 568.3381 found 568.3377.

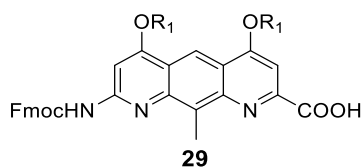


Diaza-anthracene monomer 27. In a round-bottom flask under nitrogen atmosphere in an ice bath, trifluoroacetic acid (9 mL) was added dropwise to a solution of **26** (2 g, 3.52 mmol) dissolved in CH₂Cl₂ (9 mL). Then, the resulting mixture was stirred for 6 hours at room temperature. Solvents were removed under reduced pressure to give a solid which was dissolved in CH₂Cl₂, washed with an aqueous saturated solution of NaHCO₃ and then with distilled water. The organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by precipitation from a mixture of CH₂Cl₂:MeOH to give product **27** as a yellow solid (1.3 g, 81 % yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 8.86 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.22 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 4.09 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.63 (m, 8H), 1.02 (m, 12H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 166.93, 163.85, 163.38, 158.26, 149.26, 146.85, 145.73, 130.64, 118.99, 117.96, 113.51, 97.60, 90.60, 70.83, 70.52, 53.22, 41.19, 41.10, 23.87, 23.85, 12.59, 11.53, 11.50. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₂₇H₃₈N₃O₄ [M+H]⁺ 468.2857 found 468.2858.

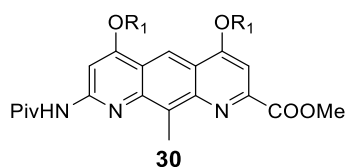


Diaza-anthracene monomer 28. In a 100 mL round-bottom flask, 9-fluorenylmethyl N-succinimidyl

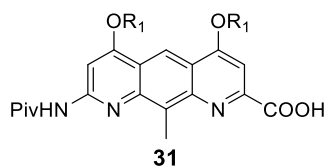
carbonate (1.62 g, 4.81 mmol) was added to a mixture of compound **27** (1.5 g, 3.21 mmol) dissolved in dioxane (30 mL). The resulting mixture was heated to 80 °C for 12 hours. Solvent was removed under reduced pressure and the crude residue was dissolved in CH₂Cl₂, washed with distilled water and brine. The organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by precipitation from a mixture of CH₂Cl₂:MeOH to give product **28** as a yellow solid (2.2 g, 99 % yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 8.96 (s, 1H), 7.81–7.68 (m, 5H), 7.46–7.33 (m, 6H), 4.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.34 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.25 (m, 4H), 4.08 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 1.93–1.83 (m, 2H), 1.64–1.58 (m, 8H), 1.06–1.00 (m, 12H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 166.62, 163.96, 163.62, 153.42, 152.63, 149.42, 146.22, 144.99, 143.54, 141.24, 133.74, 127.76, 127.12, 124.99, 119.99, 119.12, 113.62, 97.80, 91.72, 70.87, 67.38, 53.12, 46.87, 41.04, 23.76. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₄₂H₄₈N₃O₆ [M+H]⁺ 690.3537 found 690.3553.



Diaza-anthracene monomer 29. In a 100 mL round-bottom flask equipped with a reflux apparatus, compound **28** (2.2 g, 3.19 mmol) was dissolved in degassed EtOAc (32 mL). Then, lithium iodide (1.28 g, 9.6 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 2 hours at 80°C. The crude mixture was washed with an aqueous solution of citric acid (5 %) and with distilled water. The organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by precipitation from a mixture of CH₂Cl₂:MeOH to give product **29** as a yellow solid (1.7 g, 79 % yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 9.02 (s, 1H), 7.82–7.67 (m, 5H), 7.57 (s, 1H), 7.47–7.34 (m, 5H), 4.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.37–4.29 (m, 3H), 4.24 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 1.95–1.84 (m, 2H), 1.69–1.59 (m, 8H), 1.06–1.00 (m, 12H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 166.13, 164.34, 166.22, 153.38, 148.64, 143.60, 141.51, 143.60, 141.51, 128.07, 127.35, 125.11, 120.28, 119.18, 114.83, 96.03, 92.15, 71.93, 71.15, 67.62, 47.06, 41.15, 41.08, 23.91, 23.83, 12.23, 11.55, 11.47. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₄₁H₄₆N₃O₆ [M+H]⁺ 676.3381 found 676.3399.

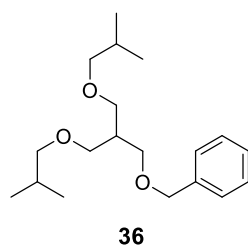


Diaza-anthracene monomer 30. In a 250 mL round-bottom flask, **27** (4.15 g, 8.9 mmol) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (120 mL). DIEA (3 mL, 17.8 mmol) was added and the flask was poured into an ice bath. Then, pivaloyl chloride (2.19 mL, 17.8 mmol) was added and the reaction was stirred for 12 hours at room temperature. The reaction mixture was washed with an aqueous saturated solution of NH₄Cl and with distilled water. The organic layers were dried over MgSO₄, filtered and solvents were removed under reduced pressure to give **30** as a yellow compound without any further purification (4.73 g, 96 % yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 8.98 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.25–4.22 (m, 4H), 4.08 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 1.92–1.83 (m, 2H), 1.73–1.62 (m, 8H), 1.41 (s, 9H), 1.28–1.23 (m, 12H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 178.04, 166.68, 163.98, 163.73, 152.88, 149.40, 146.12, 144.93, 134.04, 120.30, 119.33, 113.56, 97.78, 93.31, 70.89, 70.83, 53.17, 41.15, 41.11, 40.23, 27.59, 23.81, 12.86. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₃₂H₄₆N₃O₅ [M+H]⁺ 552.3432 found 552.3426.

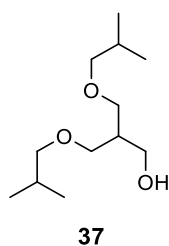


Diaza-anthracene monomer 31. In a 100 mL round-bottom flask equipped with a reflux apparatus, to a solution of **30** (0.9 g, 1.63 mmol) dissolved in degassed EtOAc (20 mL), lithium iodide (655 mg, 4.9 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 80 °C for 5 hours. Then, the reaction was washed with an aqueous solution of citric acid (5 %) and with distilled water. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and solvents were removed under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography (SiO₂) eluting with a mixture of C₆H₁₂:EtOAc (3:2, vol/vol) to give compound **31** (465 mg, 53 % yield) as a yellow compound. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 9.04 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.31 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.26 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.95–1.84 (m, 2H), 1.67–1.58 (m, 8H), 1.43 (s, 9H), 1.06–1.00 (m, 12H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 166.15, 164.34, 153.76, 148.63, 143.13, 131.37, 120.77, 119.27, 114.80, 95.99, 93.75, 71.93, 71.31, 41.22, 41.10, 40.41, 27.65, 23.90, 23.84, 12.31, 11.54, 11.49. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₃₁H₄₄N₃O₅ [M+H]⁺ 538.3276 found 538.3268.

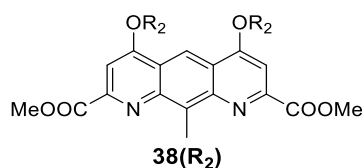
2.3. Synthesis of diaza-anthracenes compounds with R₂ side chains (A^{R₂})



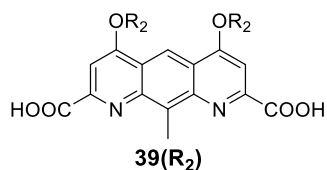
Compound 36. In a 500 mL round-bottom flask, to a solution of sodium hydroxide (76.7 g, 1.92 mol) dissolved in water (110 mL), compound **35**^{iv} (9.41 g, 48.0 mmol) was poured and the reaction mixture was heated at 80 °C for 1 hour. Then, 1-bromo-2-methylpropane (41.7 mL, 0.38 mol) and tetra-*n*-butylammonium bromide (6.2 g, 19.2 mol) were added to the mixture. The reaction mixture was stirred for 48 hours at 80 °C. The reaction was cooled down, diluted with CH₂Cl₂ and then an aqueous saturated solution of NH₄Cl (200 mL) was added. The organic layers were extracted with CH₂Cl₂, collected, dried over MgSO₄ and filtered. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂) eluting with PET:AcOEt (4:1, vol/vol) to obtain the desired compound **36** as a colourless oil (10.27 g, 69 % yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 7.37–7.31 (m, 5H), 4.53 (s, 2H), 3.57 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.50 (d, *J* = 5.9 Hz, 4H), 3.18 (d, *J* = 6.5 Hz, 4H), 2.28–2.20 (m, 1H), 1.93–1.80 (m, 2H), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 138.79, 128.32, 127.53, 127.44, 78.12, 73.15, 69.31, 68.99, 40.56, 28.46, 19.42. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₁₉H₃₃O₃ [M+H]⁺ 309.2424 found 309.2424.



Compound 37. In a 500 mL round-bottom flask, compound **36** (14.32 g, 46.4 mmol) was dissolved in EtOAc (200 mL). A catalytic amount of palladium catalyst (1.43 g, 10 % weight) was poured into the flask and the mixture was then placed under a hydrogen atmosphere (pressure provided by 3 hydrogen balloons). The reaction was vigorously stirred for 4 hours. The reaction mixture was filtered through celite. The solvent was rotary evaporated and the residue dried under reduced pressure to yield compound **37** as an oil (10.13 g, 99 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 3.77 (t, $J = 5.6, 10.7$ Hz, 2H), 3.58–3.48 (m, 4H), 3.19 (d, $J = 6.5$ Hz, 4H), 2.90 (t, $J = 5.7, 11.4$ Hz, 1H), 2.17–2.04 (m, 1H), 1.92–1.79 (m, 2H), 0.89 (d, $J = 6.7$ Hz, 12H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 129.18, 128.37, 125.44, 78.56, 71.37, 65.15, 41.37, 28.51, 21.60, 19.46. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 219.1955 found 219.1955.

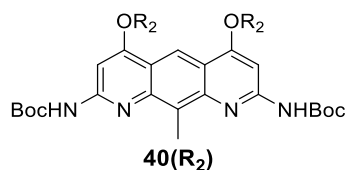


Diaza-anthracene monomer 38(R₂). In a dry 250 mL round-bottom flask, a mixture of 4,5-dihydroxy-1,8-diaza-anthracene **23** (2.72 g, 7.95 mmol), **37** (4.51 g, 20.7 mmol) and triphenylphosphine (5.42 g, 20.7 mmol) was suspended in anhydrous THF (12 mL). The flask was maintained under protecting gas during all reaction time. The reaction mixture was cooled down to 0 °C and DIAD (4.07 mL, 20.7 mmol) was dropwise added to this mixture. The resulting mixture was stirred at 0 °C during 30 minutes and then during 48 hours at room temperature. Solvents were rotary evaporated and the crude residue was dissolved in CH_2Cl_2 before being washed with distilled water and brine. The organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (SiO_2 , solid loading) eluting with $\text{C}_6\text{H}_{12}:\text{EtOAc}$ (4:1, vol/vol) giving compound **38(R₂)** as a yellow compound (4.31 g, 73 % yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 9.02 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 4.47 (d, $J = 5.8$ Hz, 4H), 4.09 (s, 6H), 3.69 (d, $J = 6.0$ Hz, 8H), 3.50 (s, 3H), 3.21 (d, $J = 6.7$ Hz, 8H), 2.67–2.59 (m, 2H), 1.93–1.79 (m, 4H), 0.87 (d, $J = 6.7$ Hz, 24H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 166.44, 163.36, 149.89, 145.95, 139.39, 121.63, 113.17, 99.04, 78.47, 68.90, 67.39, 53.27, 40.27, 28.52, 19.42, 13.21. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{64}\text{N}_2\text{O}_{10}$ $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ 743.4477 found 743.4471.

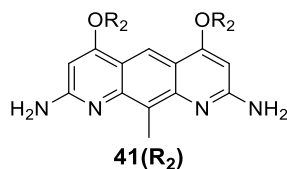


Diaza-anthracene monomer 39(R₂). Compound **38(R₂)** (0.5 g, 0.67 mmol) was placed in a 50 mL round-bottom flask and dissolved in a mixture of $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (1:1, v/v, 10 mL). Potassium hydroxide (115 mg, 2.02 mmol) dissolved in MeOH (2 mL) was slowly added to this mixture. The reaction was then stirred for 12 hours at room temperature. Then, solvents were removed under reduced pressure. The crude residue was dissolved in CH_2Cl_2 and washed with an aqueous solution of HCl (1M) and with distilled water. The organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude mixture was purified by a slow evaporation of CH_2Cl_2 from a mixture of $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ to give compound **39(R₂)** as a yellow solid (470 mg, 98 % yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 9.12 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 4.53 (d, $J = 5.80$ Hz, 4H), 3.69–3.67 (m, 8H), 3.37 (s, 3H), 3.21 (d, $J = 6.7$ Hz, 8H), 2.69–2.61 (m, 2H), 1.93–1.80 (m, 4H), 0.87 (d, $J = 6.7$ Hz, 24H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 ,

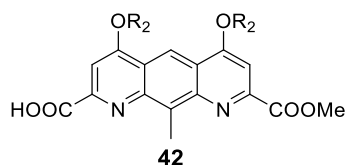
δ in ppm): 165.04, 164.31, 148.86, 144.20, 136.36, 121.99, 114.75, 97.27, 78.56, 68.81, 68.23, 40.25, 28.55, 19.46. HRMS (ES⁺): m/z calcd for C₃₉H₆₀N₂O₁₀ [M+2H]²⁺ 715.4164 found 715.4158.



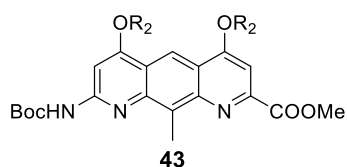
Diaza-anthracene monomer 40(R₂). In a nitrogen flushed 10 mL round-bottom flask equipped with a septum and stir bar, compound **39(R₂)** (300 mg, 0.42 mmol) was slurried in dry CHCl₃ (1.5 mL). The flask was poured into an ice bath. Oxalyl chloride (0.29 mL, 3.4 mmol) was dropwise added to the mixture via syringe. After 3 hours of stirring at room temperature, solvents were removed under vacuum line. Once the yellow-orange solid has been dried on a vacuum line for 3 hours, it was redissolved in dry CHCl₃ (2.5 mL) and then trimethylsilyl azide (0.33 mL, 2.5 mmol) was added. The resulting mixture was allowed to stir for 12 hours at room temperature. Solvents was evaporated with a rotary evaporator and anhydrous *t*-BuOH (3 mL) was then added. The resulting yellow slurry was refluxed for 48 hours. Solvent was evaporated under reduced pressure. The crude solid was then dissolved in CH₂Cl₂ and washed with distilled water and brine. After removal of solvent, the mixture was recrystallized by slow evaporation of CH₂Cl₂ from a mixture of CH₂Cl₂:MeOH to give **40(R₂)** as a yellow solid (200 mg, 56 % yield). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ in ppm): 9.94 (s, 2H), 8.68 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 4.36 (d, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.70 (d, *J* = 5.7 Hz, 8H), 3.24 (d, *J* = 6.7 Hz, 8H), 2.98 (s, 3H), 1.90–1.82 (m, 6H), 0.88 (d, *J* = 6.7 Hz, 24H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 163.82, 163.51, 153.28, 152.74, 145.28, 145.14, 128.59, 118.79, 116.61, 112.93, 90.73, 80.75, 78.44, 68.96, 66.61, 40.31, 28.49, 28.34, 19.47. HRMS (ES⁺): m/z calcd for C₄₇H₇₈N₄O₁₀ [M+2H]²⁺ 857.5634 found 857.5633.



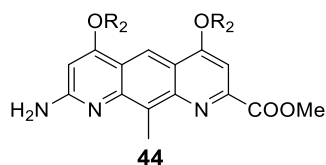
Diaza-anthracene monomer 41(R₂). In a 100 mL round-bottom flask, **40(R₂)** (115 mg, 0.13 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (0.5 mL). The flask was poured into an ice bath. Then, trifluoroacetic acid (0.5 mL) was added dropwise to the previous solution. The resulting mixture was stirred during 12 hours at room temperature. Solvents were removed under reduced pressure to give a solid which was dissolved in CH₂Cl₂, washed with an aqueous saturated solution of NaHCO₃ and then with distilled water. The organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The desired compound **41(R₂)** (66 g, 75 % yield) was obtained without any further purification as a yellow solid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 8.40 (s, 1H), 6.27 (s, 2H), 4.34 (d, *J* = 4.9 Hz, 4H), 3.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 8H), 3.22 (d, *J* = 6.6 Hz, 8H), 2.92 (s, 3H), 2.63–2.55 (m, 2H), 1.94–1.81 (m, 4H), 0.89 (d, *J* = 6.7 Hz, 24H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 164.23, 158.61, 118.88, 114.85, 89.15, 78.42, 68.79, 67.38, 40.18, 28.51, 19.46, 11.98. HRMS (ES⁺): m/z calcd for C₃₇H₆₁N₄O₆ [M+H]⁺ 657.4586 found 657.4570.



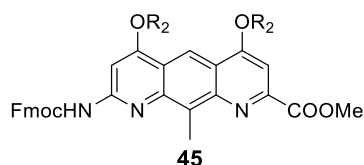
Diaza-anthracene monomer 42. In a 250 mL round-bottom flask, compound **38(R₂)** (3.76 g, 5.1 mmol) was dissolved in a solution of CH₂Cl₂:MeOH (1,1, vol/vol, 98 mL). Then, potassium hydroxide (284 mg, 5.1 mmol) dissolved in a mixture of CH₂Cl₂:MeOH (1:1, vol/vol, 2 mL) was dropwise added. The reaction was followed for 5 hours. Once the integration signals on the NMR ¹H between the monoacid and the diester compounds were about 1:1 ratio, the reaction was stopped by adding an aqueous saturated solution of NaHCO₃. The organic phase was washed with distilled water and brine. The organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, solid loading) eluting with a mixture of CH₂Cl₂:acetone (95:5, vol/vol) to obtain the diester compound **38(R₂)** (1.48 g, 45 % yield). Then, with a mixture of CH₂Cl₂:MeOH (95:5, vol/vol) to obtain the desired monoacid **42** compound (1.61 g, 44 % yield). The diacid compound was obtained by increasing the polarity of the eluent. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 9.07 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.51 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.48 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.73–3.64 (m, 8H), 3.43 (s, 3H), 3.21 (d, *J* = 6.5 Hz, 8H), 2.68–2.61 (m, 2H), 1.93–1.80 (m, 4H), 0.88 (d, *J* = 6.7 Hz, 24H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 166.26, 165.04, 164.46, 163.45, 150.52, 148.33, 146.06, 143.85, 137.68, 121.95, 121.60, 114.00, 99.40, 96.88, 78.52, 68.91, 68.83, 68.09, 67.60, 53.36, 40.27, 28.55, 19.45. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₄₀H₆₁N₂O₁₀ [M+H]⁺ 729.4321 found 729.4310.



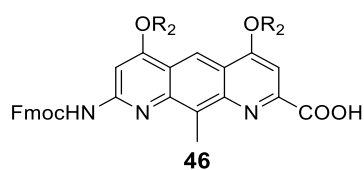
Diaza-anthracene monomer 43. In a nitrogen flushed 250 mL round-bottom flask equipped with a septum and stir bar, compound **42** (3.21 g, 4.41 mmol) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (15 mL). The flask was poured into an ice bath. A needle was inserted into the septa to act as a gas vent whilst oxalyl chloride (2.64 mL, 31 mmol) was dropwise added to the mixture via syringe. After 3 hours of stirring at room temperature, solvent was removed under vacuum line. Once the yellow-orange solid has been dried on a vacuum line for 3 hours, it was redissolved in dry CH₂Cl₂ (15 mL) and then trimethylsilyl azide (22 mL, 17.6 mmol) was added. The resulting mixture was allowed to stir for 12 hours at room temperature. Solvents was evaporated with a rotary evaporator and anhydrous *t*-BuOH (50 mL) was then added. The resulting yellow slurry was refluxed for 48 hours. Solvent was evaporated under reduced pressure. The crude solid was then dissolved in CH₂Cl₂ and washed with distilled water and brine. After removal of solvent, the mixture was recrystallized by slow evaporation of CH₂Cl₂ from a mixture of CH₂Cl₂:MeOH to give **43** as a yellow solid. Note that a column on the filtrate eluting with PET:EtOAc (80:20, vol/vol) has allowed to enhance the yield (2.64 g, 75 % yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 8.88 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.45–4.41 (m, 4H), 4.08 (s, 3H), 3.68 (d, *J* = 5.5 Hz, 8H), 3.22–3.19 (m, 11H), 2.65–2.56 (m, 2H), 1.92–1.79 (m, 4H), 1.57 (s, 9H), 0.87 (d, *J* = 6.7 Hz, 24H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 166.55, 163.13, 163.01, 152.68, 152.52, 149.11, 145.74, 144.88, 133.39, 119.29, 118.44, 112.68, 97.63, 91.82, 80.99, 78.48, 78.42, 68.90, 66.81, 66.69, 52.98, 40.29, 28.48, 28.39, 19.45. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₄₄H₇₀N₃O₁₀ [M+H]⁺ 800.5056 found 800.5057.



Diaza-anthracene monomer 44. In a 100 mL round-bottom flask, **43** (2.64 g, 3.3 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (6 mL). The flask was poured into an ice bath. Then, trifluoroacetic acid (6 mL) was added dropwise to the previous solution. The resulting mixture was stirred during 6 hours at room temperature. Solvents were removed under reduced pressure to give a solid which was dissolved in CH₂Cl₂, washed with an aqueous saturated solution of NaHCO₃ and then with distilled water. The organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The desired compound **44** (2.28 g, 99 % yield) was obtained without any further purification as a yellow solid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 8.78 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.91 (bs, 2H), 4.42 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.30 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.68–3.68 (m, 8H), 3.21–3.19 (m, 12H), 2.64–2.54 (m, 2H), 1.92–1.79 (m, 4H), 0.88 (d, *J* = 2.7 Hz, 12H), 0.86 (d, *J* = 2.7 Hz, 12H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 166.88, 163.60, 163.03, 158.08, 149.20, 146.83, 131.47, 119.10, 117.81, 112.91, 97.74, 90.93, 78.48, 78.47, 69.00, 67.08, 66.72, 53.21, 40.33, 40.22, 28.57, 19.48. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₃₉H₆₂N₃O₁₀ [M+H]⁺ 700.4531 found 700.4537.



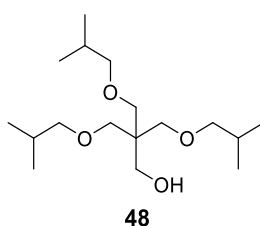
Diaza-anthracene monomer 45. In a 250 mL round-bottom flask, compound **44** (2.26 g, 3.23 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (35 mL) and 9-fluorenylmethyl N-succinimidyl carbonate (1.63 g, 4.84 mmol) was added to the previous solution. The resulting mixture was heated up to 80 °C for 24 hours. Solvent was removed by rotary evaporator. The crude residue was purified by a slow evaporation of CH₂Cl₂ from a mixture of CH₂Cl₂:MeOH. Note that the filtrate was passed through a chromatography column (SiO₂) eluted with a mixture of PET:EtOAc (4:1, vol/vol) in order to increase the yield. The desired compound **45** (2.74 g, 92 % yield) was obtained as a yellow solid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 8.89 (s, 1H), 7.82–7.62 (m, 6H), 7.51 (s, 1H), 7.46–7.33 (m, 4H), 4.59–4.56 (m, 2H), 4.45–4.40 (m, 4H), 4.59–4.56 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.69–3.67 (m, 8H), 3.24–3.19 (m, 8H), 2.83 (s, 3H), 2.63–2.60 (m, 2H), 1.92–1.79 (m, 4H), 0.88–0.86 (m, 24H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 166.43, 163.06, 162.98, 153.37, 152.29, 149.10, 145.68, 144.60, 143.68, 141.28, 133.46, 127.75, 127.16, 124.92, 119.98, 119.09, 118.48, 112.64, 97.71, 91.67, 78.34, 78.33, 68.79, 66.94, 66.53, 52.91, 47.02, 40.16, 40.11, 28.43, 28.39, 19.39, 19.36. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₅₄H₇₂N₃O₁₀ [M+H]⁺ 922.5212 found 922.5210.



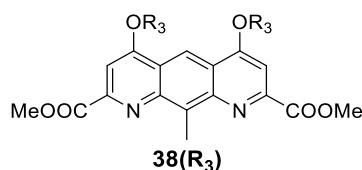
Diaza-anthracene monomer 46. In a 100 mL round-bottom flask equipped with a reflux apparatus, compound **45** (1.87 g, 2.03 mmol) was dissolved in degassed EtOAc (20 mL) and lithium iodide (1.28 g, 9.6 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 3 hours at 77 °C. The crude mixture was

washed with an aqueous saturated solution of NH_4Cl , with distilled water and brine. The organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography column (SiO_2 , solid loading) eluted with CH_2Cl_2 : MeOH (95:5, vol/vol) to give product **46** as a yellow solid (1.7 g, 92 % yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 8.94 (s, 1H), 7.82–7.80 (m, 3H), 7.69–7.67 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.47–7.34 (m, 4H), 4.60 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.49 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.42 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.36–4.32 (m, 1H), 3.68–3.66 (m, 8H), 3.32–3.19 (m, 8H), 3.16 (s, 3H), 2.67–2.58 (m, 2H), 1.90–1.79 (m, 4H), 0.88–0.86 (m, 24H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 165.15, 164.31, 163.29, 153.34, 153.00, 148.14, 145.08, 143.68, 143.10, 141.42, 131.34, 127.92, 127.32, 125.01, 120.13, 118.58, 113.73, 95.87, 92.15, 78.47, 68.83, 68.72, 67.50, 67.14, 47.10, 40.24, 40.16, 28.51, 28.49. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{53}\text{H}_{70}\text{N}_3\text{O}_{10}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 908.5756 found 908.5062.

2.4. Synthesis of diaza-anthracenes compounds with R_3 side chains (A^{R_3})

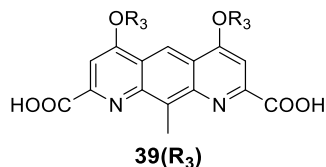


Compound 48. In a 500 mL round-bottom flask, pentaerythritol **47** (10 g, 73 mmol) and NaOH (117 g, 2.93 mol) were suspended in water (167 ml) and the reaction mixture was heated at 80°C for 1 hour. 1-Bromo-2-methylpropane (32 mL, 0.29 mol) and tetra-*n*-butylammonium bromide (9.5 g, 29.4 mmol) were added to the mixture. The reaction mixture was stirred for 4 hours. The reaction was cooled down and then an aqueous saturated solution of NH_4Cl (200 mL) was added. The organic layers were extracted with CH_2Cl_2 , collected, dried over MgSO_4 and filtered. After evaporation of solvent, the crude product was purified by flash chromatography (SiO_2) eluting with C_6H_{12} : AcOEt (98:2, vol/vol) to obtain the desired compound **48** as a colourless oil (3.2 g, 14 % yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 3.72 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.45 (s, 6H), 3.16 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 1.93–1.76 (m, 3H), 0.88 (d, $J = 6.7$ Hz, 18H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 78.50, 71.58, 66.50, 45.06, 28.39, 19.32. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{37}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 305.2686 found 305.2691.

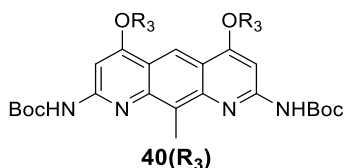


Diaza-anthracene monomer 38(R₃). In a dry 50 mL round-bottom flask, a mixture of 4,5-dihydroxy-1,8-diaza-anthracene **23** (1.56 g, 4.55 mmol), **48** (3.2 g, 0.5 mmol) and triphenylphosphine (2.75 g, 10.5 mmol) were suspended in anhydrous THF (5 mL). The flask was maintained under protecting gas during all reaction time. The reaction mixture was cooled down to 0°C in an ice bath and DIAD (2.1 mL, 10.5 mmol) was dropwise added to this mixture. The resulting mixture was stirred at 0°C during 30 minutes and then, over 48 hours at 35°C . Solvents were rotary evaporated and the residue was dissolved in CH_2Cl_2 and washed with distilled water and brine. The organic layers were collected, dried over MgSO_4 , filtered and rotary evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (SiO_2) eluting with C_6H_{12} : EtOAc (8:2, vol/vol) to afford compound **38(R₃)** as a bright yellow solid (2.65 g, 64 % yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 9.04 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 4.37 (s, 4H), 4.10 (s, 6H), 3.65 (s, 12H),

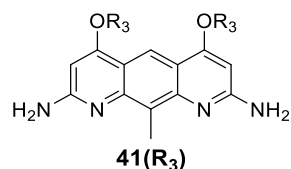
3.50 (s, 3H), 3.17 (d, $J = 6.3$ Hz, 12H), 1.87–1.78 (m, 6H), 0.83 (d, $J = 6.7$ Hz, 36H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 166.54, 163.49, 149.98, 145.96, 139.41, 121.77, 113.06, 99.06, 78.60, 69.46, 68.23, 53.31, 45.95, 28.54, 19.43, 13.23. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{51}\text{H}_{83}\text{N}_2\text{O}_{12}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 915.5941 found 915.5951.



Diaza-anthracene monomer 39(R₃). Compound **38(R₃)** (0.88 g, 0.96 mmol) was placed in a 100 mL round-bottom flask and dissolved in a mixture of CH_2Cl_2 :MeOH (1:1, v/v) (20 mL). Potassium hydroxide (0.16 g, 2.88 mmol) dissolved in MeOH (1 mL) was slowly added to this mixture. The reaction was then stirred for 12 hours at room temperature. Then, solvents were removed under reduced pressure. The crude residue was dissolved in CH_2Cl_2 and washed with an aqueous solution of citric acid (5 %) and with distilled water. The organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure to give compound **39(R₃)** as a yellow solid (0.85 g, 99 % yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 9.14 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 4.43 (s, 4H), 3.64 (s, 12H), 3.36 (s, 3H), 3.17 (d, $J = 6.6$ Hz, 12H), 1.87–1.78 (m, 6H), 0.83 (d, $J = 6.7$ Hz, 36H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 165.12, 164.37, 148.89, 144.18, 136.36, 122.09, 114.55, 97.24, 78.64, 69.33, 69.04, 45.93, 28.54, 19.52, 19.42, 12.91. HRMS (ES^-): m/z calcd for $\text{C}_{49}\text{H}_{77}\text{N}_2\text{O}_{12}$ $[\text{M}+\text{H}]^-$ 885.5471 found 885.5489.

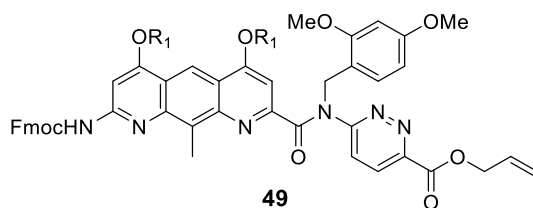


Diaza-anthracene monomer 40(R₃). In a nitrogen flushed 100 mL round-bottom flask equipped with a septum and stir bar, compound **39(R₃)** (300 mg, 0.34 mmol) was slurried in dry CHCl_3 (1.5 mL). A needle was inserted into the septa to act as a gas vent whilst oxalyl chloride (0.23 mL, 2.7 mmol) was added dropwise to the mixture via syringe. After 4 hours of stirring at room temperature, solvent was removed under vacuum line for 2 hours. Then, the crude residue was dissolved in dry CHCl_3 (1.5 mL) and then trimethylsilyl azide (0.27 mL, 2.03 mmol) was added. The resulting mixture was stirred for 12 hours at room temperature. Solvent was removed under reduced pressure using a rotary evaporator and anhydrous *t*-BuOH (3 mL) was then added. The resulting yellow slurry was refluxed for 72 hours. Solvent was evaporated with rotary evaporator. The crude solid was then dissolved in CH_2Cl_2 and washed with distilled water and brine. The organic phases were collected, dried over MgSO_4 and filtered. After evaporation of solvent, the mixture was purified by GPC and then recrystallized in MeOH to give **40(R₃)** as a bright yellow solid (158 mg, 45 % yield). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ in ppm): 9.96 (s, 2H), 8.71 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 4.25 (s, 4H), 3.65 (s, 12H), 3.21 (d, $J = 6.3$ Hz, 12H), 2.98 (s, 3H), 1.88–1.80 (m, 6H), 1.58 (s, 18H), 0.86–0.84 (m, 36H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 163.92, 152.61, 145.43, 128.70, 117.32, 113.22, 90.82, 78.58, 69.24, 67.28, 46.00, 25.56, 28.47, 19.49. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{57}\text{H}_{96}\text{N}_4\text{O}_{12}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1029.7098 found 1029.7093.

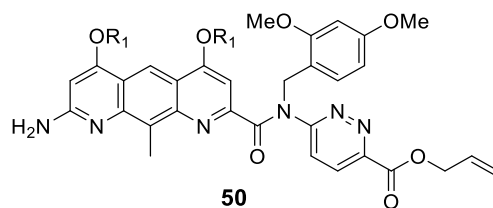


Diaza-anthracene monomer 41(R₃). In a round-bottom flask under nitrogen in an ice bath, trifluoroacetic acid (0.25 mL) was added dropwise to a solution of **40(R₃)** (50 mg, 48.6 μmol) dissolved in CH₂Cl₂ (1 mL). Then, the resulting mixture was stirred during 4 hours at room temperature. Solvents were removed under reduced pressure to give the crude residue which was dissolved in CH₂Cl₂, washed with an aqueous saturated solution of NaHCO₃ and then with distilled water. The organic layers were collected, dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by crystallisation from MeOH to give product **41(R₃)** as a bright yellow solid (20 mg, 50 % yield). ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂:CD₃OD (9:1, vol/vol), δ in ppm): 8.61 (s, 1H), 6.13 (s, 2H), 4.24 (s, 4H), 3.65 (s, 12H), 3.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 12H), 2.88 (s, 3H), 1.91–1.82 (m, 6H), 0.90–0.88 (m, 36H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 165.71, 164.03, 163.12, 162.66, 158.16, 154.01, 153.04, 147.29, 135.12, 120.67, 119.01, 116.96, 115.30, 115.12, 113.66, 91.72, 89.16, 78.64, 78.61, 69.64, 69.23, 69.19, 67.71, 45.96, 45.85, 28.56, 28.54, 22.17, 19.47. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₄₇H₈₀N₄O₈ [M+H]⁺ 829.6049 found 829.6080.

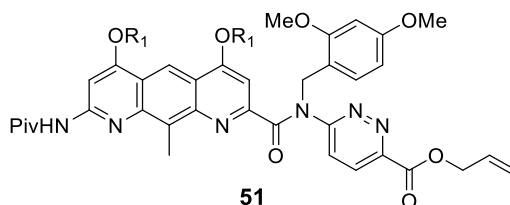
2.5. Synthesis of oligomers (A^{R1}Pz)



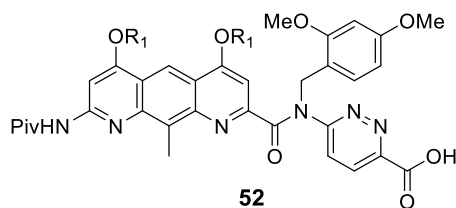
Dimer 49. In a 50 mL round-bottom flask, compound **22** (456 mg, 1.38 mmol), compound **29** (850 mg, 1.26 mmol), PyBOP (1.96 g, 3.78 mmol) and DIEA (0.44 mL, 2.52 mmol) were dissolved in dry CHCl₃ (6 mL). The solution was stirred at room temperature for 12 hours. Solvent was removed by rotary evaporation and the crude residue was dissolved in CH₂Cl₂, washed with distilled water and brine, dried over MgSO₄, filtered and rotary evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂) eluting with C₆H₁₂:EtOAc (4:1, vol/vol). The desired **49** was obtained as a yellow solid (1.06 mg, 85 % yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 8.86 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.68–7.66 (m, 3H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.45–7.41 (m, 2H), 7.37–7.32 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 6.47–6.36 (m, 2H), 6.05–5.92 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.40–5.23 (m, 2H), 4.85–4.82 (m, 2H), 4.55 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.33 (t, *J* = 7.1, 14.0 Hz, 1H), 4.22–4.18 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.90–1.81 (m, 2H), 1.68–1.58 (m, 8H), 1.05–0.98 (m, 12H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 170.26, 164.09, 163.38, 163.45, 161.98, 160.55, 158.20, 153.52, 152.29, 148.42, 145.03, 143.64, 141.36, 132.32, 131.44, 130.45, 128.41, 127.87, 127.21, 125.10, 124.82, 123.47, 120.10, 119.55, 118.75, 117.17, 113.79, 104.30, 98.40, 91.38, 70.97, 67.42, 66.84, 55.39, 55.15, 47.58, 46.99, 41.09, 23.83. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₅₈H₆₃N₆O₉ [M+H]⁺ 987.4651 found 987.4650.



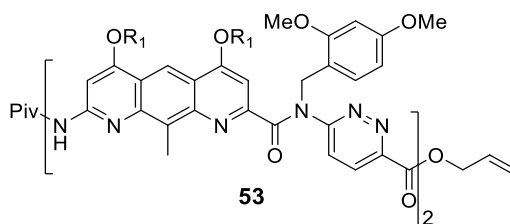
Dimer 50. In a 25 mL round-bottom flask, compound **49** (1.05 g, 1.06 mmol) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (10 mL). DBU (0.32 mL, 2.13 mmol) was added dropwise and the reaction was stirred at room temperature for one hour. The solution was quenched with an aqueous solution of citric acid (5 %) and poured into a separating funnel. The organic layer was washed with distilled water and brine before being dried over MgSO_4 . After filtration, solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (SiO_2) eluting first with $\text{C}_6\text{H}_{12}:\text{EtOAc}$ (3:2, vol/vol) then with $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (95:5, vol/vol) to obtain the desired compound **50** as a yellow solid (0.7 g, 86 % yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 8.75 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.46–6.36 (m, 2H), 6.06–5.93 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 5.40–5.23 (m, 2H), 4.85–4.82 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.06 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.86–1.81 (m, 2H), 1.65–1.58 (m, 8H), 1.04–0.98 (m, 12H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 170.32, 164.24, 163.78, 163.30, 161.98, 160.63, 158.23, 158.19, 154.22, 148.46, 145.88, 131.46, 130.45, 128.71, 126.59, 123.31, 119.56, 117.94, 117.45, 117.02, 114.60, 104.36, 98.90, 98.50, 90.20, 71.32, 71.04, 66.96, 55.46, 55.22, 47.56, 41.11, 40.97, 23.83, 23.77, 12.02. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{53}\text{N}_6\text{O}_7$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 765.3970 found 765.3977.



Dimer 51. In a 25 mL round-bottom flask, compound **22** (245 mg, 0.7 mmol), compound **31** (400 mg, 0.7 mmol), PyBOP (1.16 g, 2.2 mmol) and DIEA (0.26 mL, 1.5 mmol) were dissolved in dry CHCl_3 (5 mL). The solution was stirred at room temperature for 12 hours. Solvent was removed by rotary evaporation and the residue was dissolved in CH_2Cl_2 , washed with distilled water and brine. The organic layers were collected, dried over MgSO_4 and evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (SiO_2) eluting with $\text{C}_6\text{H}_{12}:\text{EtOAc}$ (7:3, vol/vol). The desired compound **51** was obtained as a yellow solid (457 mg, 73 % yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 8.88 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.47–6.36 (m, 2H), 6.05–5.92 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.39–5.22 (m, 2H), 4.85–4.83 (m, 2H), 4.22–4.19 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.90–1.81 (m, 2H), 1.66–1.55 (m, 8H), 1.39 (s, 9H), 1.05–0.98 (m, 12H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 178.07, 170.17, 163.97, 163.59, 163.42, 161.95, 160.45, 158.11, 153.32, 152.84, 148.30, 144.76, 144.48, 132.31, 131.34, 130.42, 128.29, 123.60, 119.76, 119.26, 118.77, 117.07, 113.59, 104.21, 98.26, 92.99, 70.83, 66.76, 55.28, 55.06, 47.51, 41.22, 41.19, 40.29, 27.48, 23.75, 11.39. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{48}\text{H}_{61}\text{N}_6\text{O}_8$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 849.4545 found 849.4538.

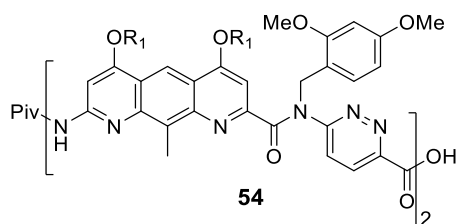


Dimer 52. In a 25 mL round-bottom flask under an argon atmosphere, to a solution of compound **51** (497 mg, 0.59 mmol) dissolved in degassed CH₂Cl₂ (12 mL), palladium tetrakis triphenylphosphine (13.5 mg, 11.7 μmol) and phenylsilane (0.14 mL, 1.17 mmol) were added. The reaction was stirred at room temperature for 30 minutes. Solvent was removed at reduced pressure and the crude residue was dissolved in CH₂Cl₂ and washed with an aqueous saturated solution of NH₄Cl and with distilled water. The organic layers were collected, dried over MgSO₄, filtered and evaporated by rotary evaporation. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂) eluting first with C₆H₁₂:EtOAc (3:2, vol/vol) then with CH₂Cl₂:MeOH (95:5, vol/vol) to obtain compound **52** as a bright yellow compound (456 mg, 96 % yield). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ in ppm): 9.91(s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.58–6.55 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.37 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.24 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.90–1.81 (m, 2H), 1.69–1.60 (m, 8H), 1.35 (s, 9H), 1.08–1.00 (m, 12H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 178.95, 164.03, 160.64, 158.45, 154.12, 144.63, 134.30, 132.79, 130.77, 127.82, 119.94, 118.57, 117.65, 113.51, 104.16, 98.15, 93.44, 71.09, 70.98, 55.41, 54.97, 45.39, 41.18, 41.11, 40.41, 40.15, 32.04, 29.85, 29.62, 29.49, 29.27, 27.51, 23.85, 22.81, 14.24, 12.13, 11.51, 11.48, 8.29. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₄₅H₅₇N₆O₈ [M+H]⁺ 809.4243 found 809.4246.

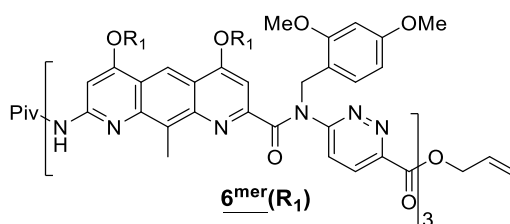


Tetramer 53. In a 10 mL round-bottom flask, compound **50** (520 mg, 0.68 mmol), compound **52** (550 mg, 0.68 mmol), PyBOP (1.41 g, 2.7 mmol), DIEA (0.36 mL, 2.04 mmol) were dissolved in dry CHCl₃ (5 mL). The reaction was stirred at 25°C for 24 hours. The reaction was diluted with CHCl₃ and washed with distilled water and brine. The organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography (SiO₂) eluting with C₆H₁₂:EtOAc (9:1, vol/vol) to obtain the desired compound **53** as a yellow solid (796 mg, 75 % yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 10.55 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.64–7.52 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.50–6.43 (m, 2H), 6.38–6.36 (m, 2H), 6.00–5.89 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 5.36–5.20 (m, 2H), 4.82–4.80 (m, 2H), 4.26–4.16 (m, 8H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.61 (s, 6H), 2.47 (s, 6H), 1.92–1.78 (m, 4H), 1.69–1.56 (m, 16H), 1.33 (s, 9H), 1.07–0.96 (m, 24H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 179.90, 170.26, 169.92, 169.83, 164.07, 164.02, 163.94, 163.79, 163.54, 163.26, 162.70, 161.91, 161.09, 160.58, 160.48, 158.17, 158.11, 153.51, 152.83, 151.41, 149.17, 148.36, 144.81, 144.74, 144.67, 134.11, 133.20, 132.50, 131.38, 130.53, 130.46, 130.32, 128.43, 126.48, 125.27, 123.36, 119.98, 119.76, 119.31, 119.06, 118.73, 118.52, 117.08, 117.01, 113.66, 113.51, 104.34, 104.26, 98.33, 98.20, 93.01, 92.72, 70.96, 70.86, 70.79, 66.74, 55.31, 55.09, 47.88, 47.46, 41.07, 41.04, 40.09, 27.47, 23.80,

23.78, 23.74, 12.03, 11.93, 11.44, 11.40. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₈₈H₁₀₈N₁₂O₁₄ [M+2H]²⁺ 1555.8024 found 1555.8106.



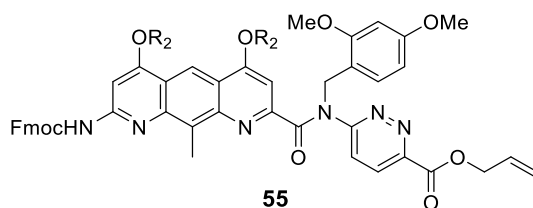
Tetramer 54. In a 25 mL round-bottom flask under an argon atmosphere, to a solution of compound **53** (500 mg, 0.32 mmol) dissolved in degassed CH₂Cl₂ (8 mL), palladium tetrakis triphenylphosphine (7.4 mg, 6.4 μmol) and phenylsilane (79 μL, 0.64 mmol) were added. The reaction was stirred at room temperature for 45 minutes. Solvent was removed at reduced pressure and the crude residue was dissolved in CH₂Cl₂ and washed with an aqueous saturated solution of NH₄Cl and with distilled water. The organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂) eluting first with C₆H₁₂:EtOAc (3:2, vol/vol) then with CH₂Cl₂:MeOH (95:5, vol/vol) to obtain compound **54** as a bright yellow compound (450 mg, 98 % yield). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ in ppm): 10.64 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.01–7.93 (m, 4H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.59–6.53 (m, 4H), 5.42 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.36–4.19 (m, 8H), 3.79–3.76 (m, 6H), 3.64 (m, 6H), 2.45 (m, 6H), 1.90–1.78 (m, 4H), 1.58–1.54 (m, 16H), 1.27 (s, 9H), 1.08–0.98 (m, 24H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 177.99, 171.68, 169.85, 164.06, 163.89, 163.53, 162.62, 161.92, 161.54, 161.28, 160.64, 160.20, 159.76, 159.15, 158.32, 157.81, 157.32, 152.81, 151.52, 149.44, 149.34, 145.10, 144.79, 132.76, 132.30, 132.17, 132.07, 130.69, 130.59, 130.52, 128.71, 128.55, 126.47, 126.15, 120.12, 119.69, 119.47, 118.83, 117.33, 117.24, 113.74, 113.50, 104.42, 104.39, 98.39, 98.25, 93.10, 71.09, 70.97, 70.89, 55.24, 55.24, 41.17, 27.59, 23.86, 11.49. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₈₅H₁₀₄N₁₂O₁₄ [M+2H]²⁺ 1516.7711 found 1516.7774.



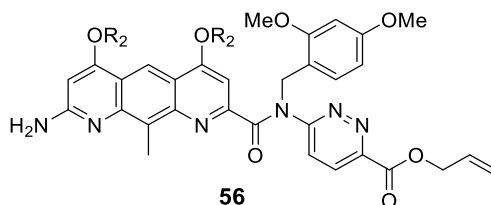
Hexamer 6^{mer}(R₁). In a 5 mL round-bottom flask, compound **54** (127 mg, 83.7 μmol), compound **50** (70 mg, 92.2 μmol), PyBOP (174 mg, 0.34 mmol) and DIEA (29 μL, 0.17 mmol) were dissolved in dry CHCl₃ (1 mL). The reaction was stirred at 35 °C for 12 hours. The reaction was diluted with CHCl₃ and washed with distilled water and brine. The organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by GPC to obtain the desired compound **6^{mer}(R₁)** as a yellow solid (105 mg, 56 % yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 10.56 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.15–8.12 (m, 2H), 8.01 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.63–7.45 (m, 6H), 7.34 (m, 2H), 6.50–6.42 (m, 3H), 6.38–6.33 (m, 3H), 6.01–5.88 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 5.34–5.18 (m, 2H), 4.80–4.78 (m, 2H), 4.26–4.14 (m, 12H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.44 (m, 6H), 1.90–1.79 (m, 6H), 1.72–1.57 (m, 24H), 1.26 (s, 9H), 1.07–0.95 (m, 36H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 177.95, 170.46, 170.38, 170.04, 169.69,

164.19, 164.09, 164.05, 163.91, 163.90, 163.65, 163.40, 162.77, 162.48, 161.98, 161.19, 161.02, 160.68, 160.65, 160.56, 158.29, 158.22, 153.51, 153.47, 152.77, 151.57, 151.52, 149.29, 148.47, 144.97, 144.90, 144.87, 144.72, 133.42, 133.35, 132.77, 131.48, 130.70, 130.45, 130.37, 128.48, 126.92, 126.29, 125.70, 124.78, 123.50, 120.12, 120.03, 119.92, 119.44, 119.11, 118.83, 117.25, 117.06, 113.74, 113.57, 104.42, 104.34, 98.51, 98.46, 98.41, 98.22, 92.97, 92.86, 71.05, 70.85, 66.87, 55.46, 55.42, 55.21, 53.91, 48.16, 47.74, 47.59, 45.94, 41.16, 41.13, 40.15, 29.81, 29.39, 27.50, 23.87, 23.63, 22.05, 12.13, 12.02, 11.56, 11.51, 11.37. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₁₂₈H₁₅₄N₁₈O₂₀ [M+2H]²⁺ 1132.5788 found 1132.5817.

2.6. Synthesis of oligomers (A^{R2}Pz)

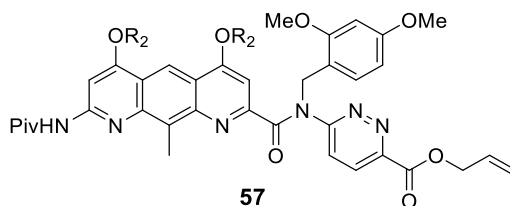


Dimer 55. In a 100 mL round-bottom flask, compound **22** (0.88 g, 2.7 mmol), compound **46** (2.04 g, 2.3 mmol), PyBOP (3.5 g, 6.7 mmol) and DIEA (0.78 mL, 4.5 mmol) were dissolved in dry CHCl₃ (12 mL). The solution was stirred at 35 °C for 12 hours. The solution was diluted with CH₂Cl₂, washed with distilled water and brine. Organic phases were collected, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude residue was purified by flash chromatography (SiO₂) eluting with PET:EtOAc (7:3, vol/vol). The desired compound **55** was obtained as a yellow solid (1.89 g, 69 % yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 8.78 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.68–7.66 (m, 3H), 7.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.45–7.40 (m, 2H), 7.36–7.32 (4H), 6.47–6.36 (m, 2H), 6.04–5.91 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.39–5.22 (m, 2H), 4.84–4.82 (m, 2H), 4.54 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.41–4.36 (m, 4H), 4.35–4.30 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67–3.64 (m, 8H), 3.61 (s, 3H), 3.21 (d, *J* = 6.6 Hz, 4H), 3.19 (d, *J* = 6.6 Hz, 4H), 2.61–2.58 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 1.91–1.79 (m, 4H), 0.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 171.19, 170.13, 163.79, 163.45, 163.43, 161.97, 160.54, 158.19, 153.54, 152.36, 148.38, 145.03, 143.65, 141.37, 132.45, 131.42, 130.46, 128.42, 127.88, 127.22, 125.10, 123.39, 120.10, 119.40, 118.66, 117.13, 113.39, 104.28, 98.67, 98.41, 91.68, 78.42, 78.39, 68.92, 68.80, 67.40, 67.30, 67.09, 66.87, 60.44, 53.39, 55.16, 47.59, 47.00, 40.23, 40.16, 28.50, 28.47, 19.46, 19.41. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₇₀H₈₇N₆O₁₃ [M+H]⁺ 1219.6326 found 1219.2350.

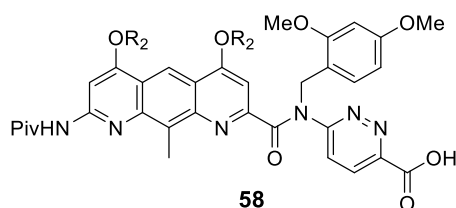


Dimer 56. In a 100 mL round-bottom flask, compound **55** (0.8 g, 0.66 mmol) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (16 mL). Then, DBU (0.32 mL, 2.13 mmol) was added dropwise and the reaction was stirred at room temperature for 2 hours. The solution was quenched with an aqueous solution of citric acid (5 %) and transferred to a separating funnel. The organic layer was washed with distilled water and brine before being dried over MgSO₄. After filtration, solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂) eluting first with C₆H₁₂:EtOAc (3:2, vol/vol) then with CH₂Cl₂:MeOH (95:5, vol/vol) to obtain the desired compound **56** as a yellow solid (0.6 g, 92 %

yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 8.69 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.46–6.38 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 6.05–5.92 (m, 1H), 5.39–5.23 (m, 4H), 4.84–4.82 (m, 2H), 4.39 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.34 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.66–3.61 (m, 11H), 3.22–3.18 (m, 8H), 2.60–2.56 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.92–1.80 (m, 4H), 0.90–0.86 (m, 24H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 170.02, 163.87, 163.39, 163.10, 161.82, 160.49, 158.10, 158.06, 154.25, 148.30, 145.77, 131.30, 130.27, 128.66, 123.09, 119.43, 117.74, 116.99, 116.77, 114.24, 104.21, 99.15, 98.32, 90.46, 78.30, 78.26, 68.76, 68.54, 67.45, 67.29, 66.82, 55.28, 55.06, 47.42, 40.12, 39.91, 28.39, 28.32, 19.35, 19.28. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{55}\text{H}_{77}\text{N}_6\text{O}_{11}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 997.5645 found 997.5648.

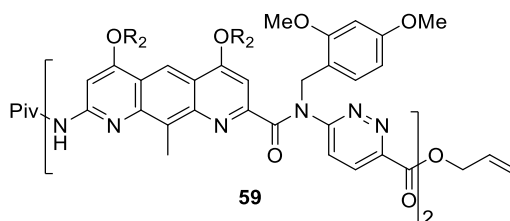


Dimer 57. In a 10 mL round-bottom flask, compound **57** (300 mg, 0.3 mmol) was dissolved in dry CHCl_3 (5 mL) and DIEA (314 μL , 1.8 mmol) was added. The flask was poured into an ice bath. Then, pivaloyl chloride (74 μL , 0.6 mmol) was added dropwise. The reaction was stirred for 12 hours at room temperature. The solution was diluted with CH_2Cl_2 , washed with distilled water and brine. Organic phases were collected, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated. The desired compound **57** was obtained as a yellow compound without further purification (325 mg, 99 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 8.80 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.47–6.36 (m, 2H), 6.05–5.92 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.40–5.22 (m, 2H), 4.85–4.82 (m, 2H), 4.41–4.37 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.68–3.64 (m, 8H), 3.61 (s, 3H), 3.21 (d, $J = 6.8$ Hz, 4H), 3.19 (d, $J = 6.6$ Hz, 4H), 2.63–2.54 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.94–1.77 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 0.88 (d, $J = 6.7$ Hz, 12H), 0.86 (d, $J = 6.7$ Hz, 12H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 177.83, 173.97, 170.07, 163.70, 163.45, 163.38, 161.95, 160.47, 158.14, 153.35, 152.78, 148.30, 144.78, 144.55, 132.58, 131.36, 130.43, 128.29, 123.47, 119.71, 119.28, 118.74, 117.09, 113.23, 104.24, 98.54, 98.31, 93.28, 78.35, 78.32, 68.87, 67.21, 67.03, 66.78, 55.30, 55.09, 47.53, 40.17, 40.14, 28.44, 28.40, 27.50, 26.50, 19.39, 19.36. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{60}\text{H}_{84}\text{N}_6\text{O}_{12}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 1081.6220 found 1081.6242.

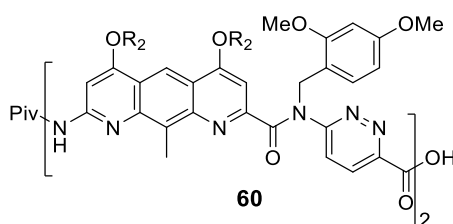


Dimer 58. In a 25 mL round-bottom flask under an argon atmosphere, to a solution of compound **57** (340 mg, 0.31 mmol) dissolved in degassed CH_2Cl_2 (6.3 mL), palladium tetrakis triphenylphosphine (7.3 mg, 6.3 μmol) and phenylsilane (78 μL , 0.63 mmol) were added. The reaction was stirred at room temperature for 2 hours. Solvent was removed using a rotary evaporator. Then, the crude residue was dissolved in CH_2Cl_2 and washed with an aqueous saturated solution of NH_4Cl and with distilled water. The organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (SiO_2) eluting first with $\text{C}_6\text{H}_{12}:\text{EtOAc}$ (3:2, vol/vol) then with $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (95:5, vol/vol) to obtain compound **58** as a bright yellow compound (456 mg, 96 % yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 8.81 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 8.93$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.61–7.49 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.48–6.37 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 4.43–4.36 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.68–3.63 (m, 8H), 3.60 (s, 3H),

3.22–3.17 (m, 8H), 2.60 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.91–1.79 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 0.89–0.85 (m, 24H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 179.49, 174.04, 169.38, 165.76, 165.52, 163.39, 161.71, 160.57, 158.57, 154.36, 153.56, 150.63, 145.23, 132.23, 132.09, 131.23, 131.23, 130.67, 128.66, 128.50, 124.50, 119.18, 118.59, 117.00, 114.15, 104.29, 99.41, 98.34, 93.20, 78.40, 78.36, 68.84, 68.64, 68.03, 67.52, 55.33, 55.08, 47.87, 40.56, 40.17, 40.10, 28.46, 28.41, 27.08, 26.54, 19.47, 19.38. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₅₇H₈₁N₆O₁₂ [M+H]⁺ 1041.5907 found 1041.5910.

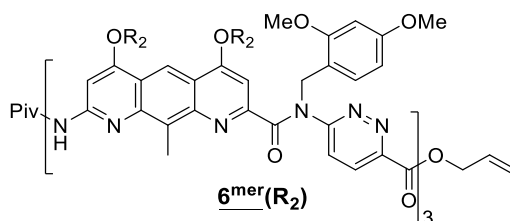


Tetramer 59. In a 10 mL round-bottom flask, compound **56** (277 mg, 0.28 mmol), compound **58** (290 mg, 0.28 mmol), PyBOP (578 mg, 1.11 mol) and DIEA (145 μL, 0.83 mmol) were dissolved in dry CHCl₃ (2 mL). The solution was stirred at 35 °C for 12 hours. The solution was diluted with CH₂Cl₂, washed with distilled water and brine. Organic phases were collected, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude residue was purified by flash chromatography (SiO₂) eluting with C₆H₁₂:EtOAc (3:2, vol/vol). The desired compound **59** was obtained as a yellow solid (304 mg, 54 % yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 10.58 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.63–7.50 (m, 4H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.50–6.36 (m, 4H), 6.03–5.90 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 5.37–5.20 (m, 2H), 4.82–4.80 (m, 2H), 4.45–4.34 (m, 8H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (m, 16H), 3.62 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.23–3.16 (m, 16H), 2.65–2.54 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.92–1.78 (m, 8H), 1.33 (s, 9H), 0.91–0.83 (m, 48H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 177.85, 170.32, 169.71, 163.90, 163.77, 163.68, 163.41, 162.79, 161.96, 161.13, 160.66, 160.59, 158.31, 158.23, 153.65, 152.79, 151.52, 149.29, 148.45, 144.93, 144.87, 144.74, 133.53, 132.90, 131.49, 130.71, 130.56, 130.46, 128.53, 126.44, 125.63, 123.36, 120.03, 119.79, 119.48, 119.10, 118.75, 117.22, 117.20, 113.38, 113.23, 104.39, 104.34, 98.73, 98.49, 93.44, 93.13, 78.48, 78.43, 68.99, 68.88, 68.85, 67.42, 67.33, 67.19, 67.10, 66.90, 55.47, 55.23, 48.17, 47.57, 40.28, 28.57, 28.55, 28.50, 27.59, 19.50, 19.46. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₁₁₂H₁₅₆N₁₂O₂₂ [M+2H]²⁺ 2021.1373 found 2021.1449.

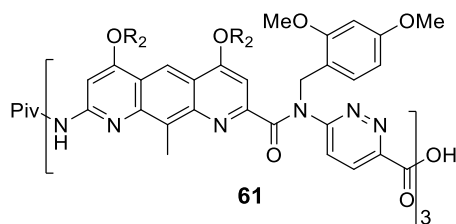


Tetramer 60. In a 25 mL round-bottom flask under an argon atmosphere, to a solution of compound **59** (305 mg, 0.15 mmol) dissolved in degassed CH₂Cl₂ (4 mL), palladium tetrakis triphenylphosphine (3.5 mg, 3.02 μmol) and phenylsilane (37 μL, 0.30 mmol) were added. The reaction was stirred at room temperature for 1 hour. Solvent was removed using a rotary evaporator. Then, the crude residue was dissolved in CH₂Cl₂ and washed with an aqueous saturated solution of NH₄Cl and with distilled water. The organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂) eluting first with C₆H₁₂:EtOAc (3:2, vol/vol) then with CH₂Cl₂:MeOH (95:5, vol/vol) to obtain compound **60** as a bright yellow compound (260 mg, 87 % yield). ¹H NMR (300 MHz,

CDCl₃, δ in ppm): 10.54 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.60–7.52 (m, 4H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.49–6.37 (m, 4H), 5.46 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.45–4.35 (m, 8H), 3.77 (m, 6H), 3.69–3.60 (m, 16H), 3.49 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.24–3.17 (m, 16H), 2.64–2.54 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.90–1.78 (m, 8H), 1.32 (s, 9H), 0.91–0.83 (m, 48H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 177.85, 169.77, 169.70, 163.86, 163.80, 163.71, 163.52, 163.37, 162.80, 131.21, 160.74, 160.69, 160.62, 158.38, 158.32, 154.22, 153.73, 152.84, 151.57, 149.30, 144.87, 144.85, 144.79, 133.44, 132.91, 130.78, 130.65, 128.12, 126.47, 125.60, 124.82, 120.06, 119.75, 118.92, 118.78, 117.33, 117.25, 113.40, 113.19, 104.43, 104.38, 98.98, 98.51, 98.48, 93.43, 93.18, 78.50, 78.45, 69.01, 68.90, 67.41, 67.23, 55.48, 55.24, 49.15, 48.15, 47.61, 47.18, 40.13, 29.83, 28.57, 28.52, 27.60, 26.38, 23.89, 19.50, 19.47, 12.12. HRMS (ES⁺): m/z calcd for C₁₀₉H₁₅₀N₁₂O₂₂ [M+2H]²⁺ 1981.1060 found 1981.1137.

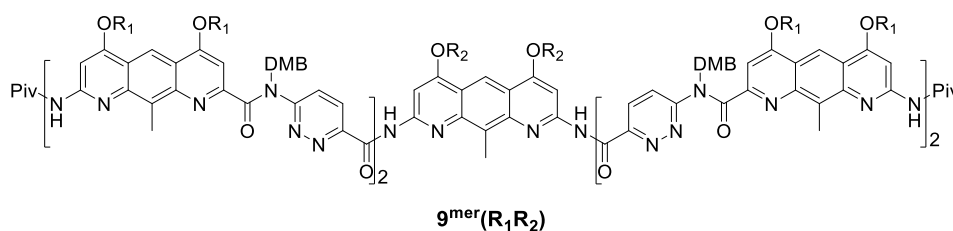


Hexamer 6mer(R₂). In a 25 mL round-bottom flask, compound **60** (260 mg, 0.13 mmol), compound **57** (157 mg, 0.16 mmol), PyBOP (273 mg, 0.53 mmol) and DIEA (91 μ L, 0.53 mmol) were dissolved in dry CHCl₃ (2 mL). The solution was stirred at 35 °C for 12 hours. The solution was diluted with CH₂Cl₂, washed with distilled water and an aqueous saturated solution of brine. Organic phases were collected, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude residue was purified by flash chromatography (SiO₂) eluting with C₆H₁₂:EtOAc (4:1, vol/vol). The desired compound 6mer(R₂) was obtained as a yellow solid (273 mg, 70 % yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 10.64 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.63–7.60 (m, 3H), 7.56 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.52–6.45 (m, 3H), 6.40–6.36 (m, 3H), 6.05–5.92 (m, 1H), 5.51–5.50 (m, 4H), 5.44 (s, 2H), 5.39–5.22 (m, 2H), 4.85–4.83 (2H), 4.47–4.36 (m, 12H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.73–3.67 (m, 24H), 3.64 (m, 6H), 3.57 (s, 3H), 3.27–3.19 (m, 24H), 2.62 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.94–1.80 (m, 12H), 1.75–1.60 (m, 6H), 1.30 (s, 9H), 0.95–0.84 (m, 72H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 177.84, 170.41, 170.32, 169.60, 163.89, 163.81, 163.74, 163.68, 163.56, 162.75, 162.30, 161.93, 161.17, 161.02, 160.63, 160.58, 158.31, 158.24, 153.56, 152.81, 152.70, 151.63, 151.55, 149.27, 148.47, 145.02, 144.88, 144.70, 133.74, 133.56, 133.03, 131.50, 130.70, 130.48, 130.38, 128.49, 126.86, 126.20, 125.85, 124.96, 123.42, 120.06, 119.96, 119.83, 119.47, 119.03, 118.73, 117.33, 117.25, 117.15, 113.32, 113.16, 104.40, 104.33, 98.50, 98.44, 93.25, 78.49, 78.42, 68.98, 68.87, 67.42, 67.17, 66.90, 55.48, 55.43, 55.22, 48.29, 47.82, 47.59, 45.88, 40.29, 29.83, 29.40, 28.57, 28.51, 27.52, 19.51, 19.46. HRMS (ES⁺): m/z calcd for C₁₆₄H₂₂₆N₁₈O₃₂ [M+2H]²⁺ 2060.6227 found 2960.6631.



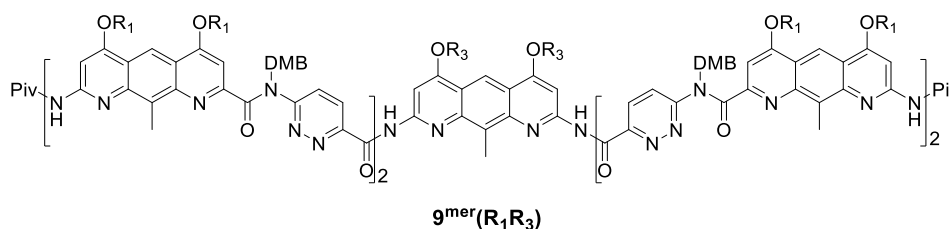
Hexamer 61. In a 10 mL round-bottom flask under an argon atmosphere, to a solution of **6^{mer}(R₂)** (250 mg, 84.5 μmol) dissolved in degassed CH₂Cl₂ (3 mL), palladium tetrakis(triphenylphosphine) (2.0 mg, 1.69 μmol) and phenylsilane (21 μL, 0.17 mmol) were added. The reaction was stirred at room temperature for 1 hour. Solvent was removed using a rotary evaporator. Then, the crude residue was dissolved in CH₂Cl₂ and washed with an aqueous saturated solution of NH₄Cl and with distilled water. The organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂) eluting first with C₆H₁₂:EtOAc (3:2, vol/vol) then with CH₂Cl₂:MeOH (95:5, vol/vol) to obtain compound **61** as a bright yellow compound (200 mg, 81 % yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 10.59 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13–8.10 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.59–7.56 (m, 3H), 7.32–7.30 (m, 5H), 6.48–6.43 (m, 3H), 6.35–6.33 (m, 3H), 5.47 (m, 4H), 5.36 (s, 2H), 4.43–4.33 (m, 12H), 3.77 (m, 6H), 3.74 (s, 3H), 3.69–3.61 (m, 24H), 3.59 (m, 3H), 3.54 (m, 6H), 3.27–3.19 (m, 24H), 2.58 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.92–1.77 (m, 18H), 1.27 (s, 9H), 0.95–0.84 (m, 72H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 176.98, 170.35, 169.59, 163.91, 163.70, 163.56, 163.22, 162.76, 162.29, 161.36, 161.11, 160.66, 160.60, 158.33, 158.25, 153.89, 151.61, 151.55, 149.32, 145.02, 144.86, 133.85, 133.75, 130.80, 130.45, 128.64, 126.79, 125.06, 124.47, 119.97, 119.81, 119.05, 118.81, 117.40, 117.34, 117.18, 113.31, 112.92, 104.47, 104.37, 98.65, 98.50, 93.32, 78.50, 78.43, 68.99, 68.90, 67.20, 55.47, 55.25, 55.20, 45.57, 40.30, 29.83, 28.58, 28.51, 27.51, 19.50, 19.46. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₁₆₁H₂₂₂N₁₈O₃₂ [M+2H]²⁺ 1460.8143 found 1460.3291.

2.6. Synthesis of precursor of target oligomers

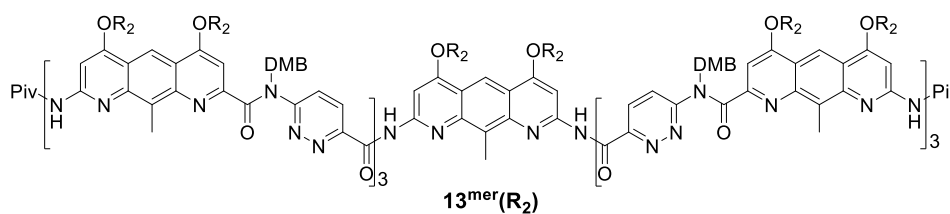


Oligomer 9^{mer}(R₁R₂). In a 10 mL round-bottom flask, compound **54** (107 mg, 70.6 μmol), compound **41(R₂)** (22 mg, 33.6 μmol), PyBOP (140 mg, 0.27 mmol) and DIEA (35 μL, 0.20 mmol) were dissolved in dry CHCl₃ (2 mL). The solution was stirred at 35 °C for 12 hours. The solution was diluted with CH₂Cl₂, washed with distilled water and with brine. Organic phases were collected, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude residue was purified by GPC to give compound **9^{mer}(R₁R₂)** as a yellow solid (51 mg, 42 % yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 10.57 (s, 2H), 10.48 (s, 2H), 8.90 (s, 2H), 8.87 (s, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 8.14–8.11 (m, 3H), 7.94 (s, 2H), 7.93 (s, 2H), 7.88 (s, 2H), 7.79 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.63–7.58 (m, 4H), 7.45 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7.337.31 (m, 5H), 6.49–6.43 (m, 4H), 6.37–6.33 (m, 4H), 5.45 (s, 4H), 5.44 (s, 4H), 4.37–4.35 (m, 4H), 4.25–4.13 (m, 16H), 3.77 (s, 6H), 3.74 (s, 6H), 3.63 (s, 8H), 3.61 (s, 6H), 3.55 (s, 6H), 3.15–3.13 (m, 8H), 2.88 (s, 3H), 2.58 (s, 6H), 2.43 (s, 6H), 1.88–1.77 (m, 14H), 1.67–1.58 (m, 32H), 1.25 (s, 18H), 1.06–0.94 (m, 48 H), 0.83–0.79 (24 H). ¹³C NMR

(100 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 177.93, 170.60, 169.76, 164.16, 164.00, 163.87, 163.77, 162.71, 162.28, 161.14, 160.92, 160.62, 158.24, 158.16, 153.63, 152.76, 151.51, 151.36, 149.37, 149.23, 145.28, 144.99, 144.95, 144.67, 133.38, 132.71, 131.16, 130.61, 130.49, 130.31, 126.91, 126.26, 125.57, 124.61, 120.07, 119.98, 119.11, 118.79, 118.00, 117.19, 117.05, 113.71, 113.04, 104.38, 104.32, 98.46, 98.37, 98.16, 93.03, 92.79, 92.46, 78.34, 70.01, 70.78, 68.85, 66.98, 55.42, 55.37, 55.19, 55.15, 48.09, 47.60, 45.86, 41.12, 40.23, 40.10, 28.45, 27.44, 23.86, 23.82, 19.40, 11.50, 11.46. HRMS (ES⁺): m/z calcd for C₂₀₇H₂₆₃N₂₈O₃₂ [M+3H]²⁺ 1220.6599 found 1220.9651.



Oligomer 9^{mer}(R₁R₃). In a 10 mL round-bottom flask, compound **54** (92 mg, 60.6 μ mol), compound **41(R₃)** (24 mg, 28.9 μ mol), PyBOP (60 mg, 0.12 mmol) and DIEA (15 μ L, 86.8 μ mol) were dissolved in dry CHCl₃ (1 mL). The solution was stirred at 25 °C for 12 hours. The solution was diluted with CH₂Cl₂, washed with distilled water and with brine. Organic phases were collected, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude residue was purified by GPC to give compound **9^{mer}(R₁R₃)** as a yellow solid (52 mg, 47 % yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 10.57 (s, 2H), 10.48 (s, 2H), 8.90 (s, 2H), 8.87 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.15 – 8.12 (m, 3H), 7.93 (s, 2H), 7.92 (s, 2H), 7.88 (s, 2H), 7.81 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.63 – 7.58 (m, 4H), 7.45 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.34 (s, 2H), 7.29–7.36 (m, 3H), 6.49–6.44 (m, 4H), 6.37–6.33 (m, 4H), 5.46 (s, 4H), 5.45 (s, 4H), 4.27–4.14 (m, 20H), 3.77 (s, 6H), 3.74 (s, 6H), 3.61 (s, 6H), 3.57 (m, 12H), 3.55 (s, 6H), 3.10 (d, $J = 6.5$ Hz, 12H), 2.88 (s, 3H), 2.60 (s, 6H), 2.44 (s, 6H), 1.90–1.72 (m, 14H), 1.68–1.57 (m, 32H), 1.26 (s, 18H), 1.06–0.94 (m, 48 H), 0.78–0.769 (36 H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 177.95, 170.77, 169.84, 164.21, 164.06, 164.00, 163.92, 163.81, 162.75, 162.22, 161.22, 160.96, 160.67, 158.30, 153.78, 152.84, 152.78, 151.56, 151.45, 149.46, 149.31, 145.27, 145.10, 145.02, 144.83, 144.75, 133.49, 132.81, 131.15, 130.67, 130.33, 129.94, 126.30, 125.58, 124.63, 120.14, 120.03, 119.17, 118.85, 118.16, 117.29, 117.16, 113.76, 112.98, 104.44, 104.39, 98.53, 98.45, 98.35, 98.22, 93.06, 92.86, 92.41, 78.51, 71.07, 70.85, 69.28, 67.52, 55.48, 55.42, 55.24, 55.20, 48.14, 47.59, 45.95, 45.90, 41.20, 40.15, 28.50, 27.53, 23.93, 23.88, 19.43, 12.17, 12.07, 11.55, 11.51. HRMS (ES⁺): m/z calcd for C₂₁₇H₂₈₀N₂₈O₃₄ [M+2H]²⁺ 1912.0594 found 1912.0420.



Oligomer 13^{mer}(R₂). In a 5 mL round-bottom flask, compound **61** (50 mg, 17.1 μ mol), compound **41(R₂)** (5.6 mg, 8.6 μ mol), PyBOP (36 mg, 69 μ mol) and DIEA (12 μ L, 69 μ mol) were dissolved in distilled CHCl₃ (1 mL). The reaction was heated up to 35 °C for 12 hours. Then, the solution was diluted with CH₂Cl₂ and washed with distilled water and brine. Organic phases were collected, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude residue was purified by GPC to give **13^{mer}(R₂)** as a yellow compound (25 mg, 45 % yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 10.60 (s, 2H), 10.49 (s, 2H), 10.48 (s, 2H), 8.81 (s,

2H), 8.80 (s, 4H), 8.73 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.26 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.16 (s, 2H), 8.09 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.97–7.93 (m, 8H), 7.82 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.59–7.54 (m, 6H), 7.41–7.38 (m, 4H), 7.32 (s, 2H), 7.30 (s, 2H), 6.45–6.42 (m, 6H), 6.35–6.33 (m, 6H), 5.47–5.45 (m, 12H), 4.41–4.36 (m, 28H), 3.76–3.53 (m, 92H), 3.22–3.12 (m, 56H), 2.87 (s, 3H), 2.61–2.53 (m, 12H), 2.43 (s, 6H), 1.91–1.73 (m, 42H), 1.26 (s, 18H), 0.89–0.77 (m, 168H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 176.70, 169.46, 169.25, 162.73, 162.64, 162.52, 162.36, 161.59, 161.59, 161.03, 160.93, 160.00, 159.86, 159.47, 157.14, 157.02, 152.51, 152.40, 151.64, 151.54, 150.45, 150.25, 148.32, 148.20, 144.18, 143.86, 143.66, 143.53, 132.59, 131.90, 130.06, 129.53, 129.17, 129.12, 125.70, 125.04, 124.69, 123.81, 118.78, 117.86, 117.58, 116.90, 116.17, 116.02, 112.15, 103.21, 97.33, 92.13, 91.39, 77.33, 77.26, 67.83, 67.72, 66.23, 66.00, 57.27, 54.03, 47.12, 46.65, 44.81, 39.13, 28.67, 28.33, 27.41, 27.35, 26.37, 18.36, 18.30, 11.05, 10.93. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{359}\text{H}_{499}\text{N}_{28}\text{O}_{34}$ $[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$ 2152.8934 found 2152.9219.

3. Methods for molecular modeling

Molecular Models calculation were done using MacroModel version 8.6 (Schrödinger Inc.) with the modified MMFFs force-field as implemented in this software. Energy minimized structures were obtained using 500 steps of Truncated Newton Conjugate Gradient (TNCG), chloroform as implicit solvent and the extended Cutoff option.

4. References

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

ⁱⁱ G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.* **2015**, C71, 3.

ⁱⁱⁱ Berni, E.; Dolain, C.; Kauffmann, B.; Léger, J.-M.; Zhan, C.; Huc, I. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2687–2694.

^{iv} Kang, K.-T.; Kim, J.-T.; Hwang, R.-Y.; Park, S.-J.; Lee, S.-K.; Lee, J.-G.; Kim, Y.-B. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, 28, 1939–1944.

Chapitre III. Élongation d'un feuillet β courbé artificiel pour la création d'une structure en tonneau β

Introduction et objectifs

1. Les tonneaux β

Le tonneau β est une structure protéique constituée d'un feuillet β s'enroulant sur lui-même pour former une structure cylindrique fermée grâce à l'établissement de liaisons hydrogène entre brins consécutifs.¹ Les brins, généralement arrangés de façon antiparallèle, forment des silos où la polarité de la surface extérieure est généralement opposée à la polarité de la surface intérieure. En fonction du nombre de brins impliqués dans le feuillet β , une cavité peut alors émerger au sein de cette structure et accueillir des molécules ou des ions. Ces architectures sont omniprésentes dans la nature, il s'agit de l'une des deux structures tertiaires les plus représentées avec les structures hélices-coudes-hélices (Cf. Chapitre I). Elles agissent à différents niveaux moléculaires comme enzymes, pores membranaires, protéines de liaison, transporteurs de protéines.

Les lipocalines sont une famille de protéines qui possèdent une architecture commune : huit brins β antiparallèles vont se replier et former un tonneau β ouvert dans lequel se situe un site de liaison au ligand. Elles peuvent ainsi se lier, stabiliser et transporter une grande variété de produits naturels hydrophobes tels que les stéroïdes, les lipides et les rétinoïdes. La protéine de liaison du rétinol (RPB pour *Retinol Binding Protein*, en anglais) est une protéine de transport plasmatique et cytosolique humaine appartenant à cette famille.² Cette chaîne polypeptidique de 21 kDa possède une cavité hydrophobe qui accueille en son sein une molécule de rétinol (ou vitamine A) et qui assure son transport dans le milieu extracellulaire (Figure 1A). Parmi les transporteurs de vitamines, il est pertinent de citer l'exemple de la streptavidine³ et de l'avidine⁴ qui possèdent pour la biotine (ou vitamine B₈) une affinité extrêmement forte de l'ordre de 10^{-14} et 10^{-15} M^{-1} (constante de dissociation des complexes streptavidine-biotine et avidine-biotine, respectivement). Ces deux protéines partagent une homologie structurelle élevée : il s'agit d'une structure tétramérique quaternaire où chaque sous-unité identique forme un tonneau β à huit brins. Le site de fixation de la biotine se situe dans une poche profonde de la cavité des tonneaux β .

Le passage et l'insertion d'une protéine à travers une membrane sont régis par la machinerie protéique. La protéine membranaire FhaC présente chez les bactéries Gram-négatives et chez les organelles des eucaryotes est un tonneau β d'une longueur de 35 Å composé de seize brins β

¹ Richardson, J. S. *Nature*. **1977**, 268, 495–500.

² Zanotti, G.; Ottonello, S.; Berni, R.; Monaco, H. L. *J. Mol. Biol.* **1993**, 230, 613–624.

³ Weber, P. C.; Ohlendorf, D. H.; Wendoloski, J. J.; Salemme, F. R. *Science*. **1989**, 243, 85–88.

⁴ Pugliese, L.; Coda, A.; Malcovati, M.; Bolognesi, M. *J. Mol. Biol.* **1993**, 231, 698–710.

antiparallèles.⁵ La cavité hydrophile est occupée par une hélice α appartenant à la partie N-terminale de la protéine (Figure 1B). Lorsque la protéine d'intérêt se présente devant la membrane extérieure, l'hélice se retire de la cavité de la protéine membranaire laissant passer sélectivement (à l'intérieur de la cellule) la protéine dépliée. Ainsi, ces protéines membranaires en tonneau β (*i.e.* les porines) sont essentielles à la survie cellulaire puisqu'elles permettent d'amener de l'extérieur les nutriments nécessaires aux besoins des cellules mais aussi elles vont détoxifier le cytoplasme par le rejet de certains déchets secondaires vers le milieu extérieur.

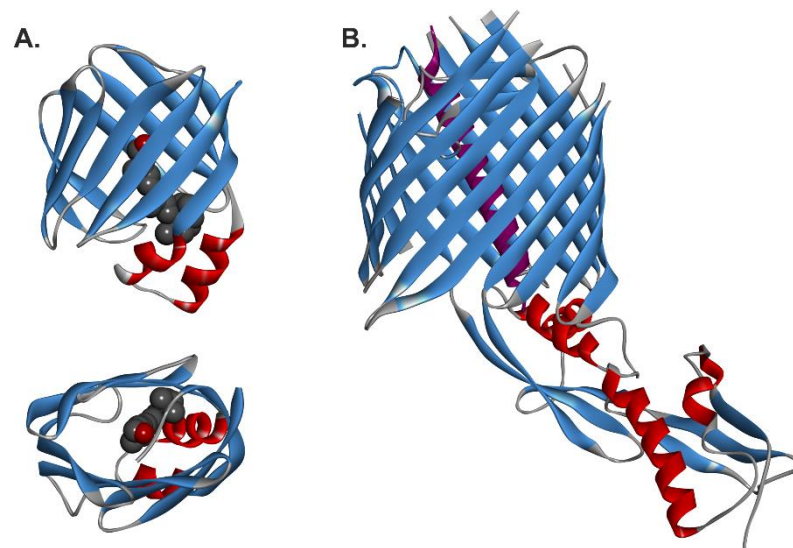


Figure 1. Structures cristallines de protéines se repliant en tonneau β . (A) Structure cristalline de la protéine RPB (PDB : 1RPB) vue de face et de haut. La molécule de rétinol est représentée en CPK. (B) Structure cristalline de la protéine FhaC (PDB : 4QKY). L'hélice dans la cavité est colorée en violet. Dans (A) et (B), les feuillets et les hélices sont représentés en bleu et en rouge, respectivement.

2. Structures artificielles s'inspirant de l'architecture des tonneaux β

L'agrégation des protéines au travers des interactions des feuillets β a suscité une vive attention de la part de la communauté scientifique en raison de son implication dans de nombreuses pathologies humaines dévastatrices telles que le virus du SIDA, le cancer, la maladie d'Alzheimer, les maladies à prion et liées à l'amyloïdes. Il faut dire que les structures β ont tendance à se replier en polymères insolubles plutôt que de s'assembler en structures discrètes, solubles et bien organisées. Pour ces raisons, la reproduction de tonneaux β artificiels représente un défi audacieux donnant accès à de nombreuses fonctions par-delà les limites de la chimie des peptides.

⁵ (a) Clantin, B.; Delattre, A.-S.; Rucktooa, P.; Saint, N.; Méli, A. C.; Loch, C.; Jacob-Dubuisson, F.; Villeret, V. *Science*. **2007**, *317*, 957–961. (b) Maier, T.; Clantin, B.; Gruss, F.; Dewitte, F.; Delattre, A.-S.; Jacob-Dubuisson, F.; Hiller, S.; Villeret, V. *Nat. Comm.* **2015**, *6*, 7452–7452.

a. Conception de tonneaux β selon une approche *de novo*

Les transformations moléculaires selon une approche *de novo* ont permis au Prof. Eisenberg *et al.* d'obtenir un tonneau β à partir d'un court fragment peptidique dérivés de composés d'amyloïdes (Figure 2).⁶ Ce tonneau cylindrique de 22 Å de long est constitué de six brins antiparallèles où chaque brin est connecté aux brins adjacents selon une interface forte et une interface faible de liaisons hydrogène (Figure 2A). Les résidus hydrophobes des brins β occupent la cavité de cette « *cylindrin* » (Figure 2C, en gris). Les auteurs ont révélé que cet oligomère était capable de se dissocier pour former des fibrilles cytotoxiques.⁷ Ces résultats mettent en avant le rôle clé qu'ont ces petits oligomères polymorphes et transitoires dans les maladies neurotoxiques de type amylose.

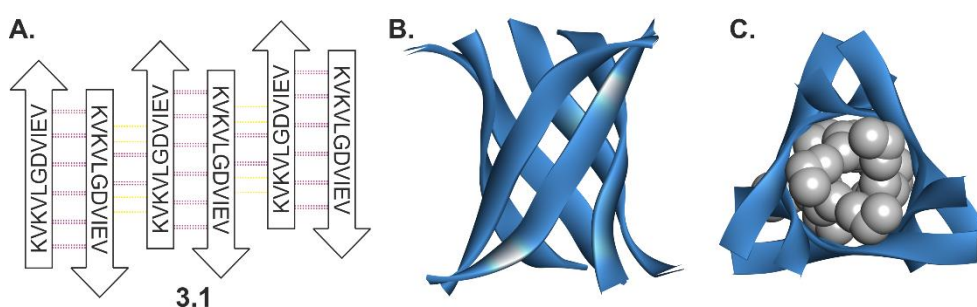


Figure 2. (A) Représentation schématique de la *cylindrin* dépliées. Les acides aminés sont représentés par leurs codes internationaux à une lettre. Les brins antiparallèles sont représentés par des flèches. Le premier brin est connecté au dernier. Les liaisons hydrogène inter-brins (interface forte) sont représentés par des pointillés violets tandis que les liaisons hydrogène inter-brins s'établissant par l'intermédiaire de molécules d'eau ou de chaînes latérales (interfaces faibles) sont représentées par des pointillés jaunes. (B) et (C) Structure cristalline de la *cylindrin* (PDB : 3SGO) vue de face et de haut, respectivement.

En raison de leurs implications dans différents processus biologiques d'intérêts, l'ingénierie des protéines a notamment permis d'obtenir des tonneaux β synthétiques dont la géométrie (*i.e.* taille et diamètre) a été contrôlée. Par exemple, l'augmentation du diamètre d'un tonneau β par l'ajout de brins supplémentaires par rapport à la structure protéique initiale a permis d'obtenir un pore membranaire plus important.⁸

Le dictionnaire Larousse définit un tonneau comme étant un récipient cylindrique formé de douelles en bois assemblées retenues par des cercles métalliques. La conception et le développement de ce type de container moléculaire pouvant présenter une cavité n'a de limite que dans l'imagination des chimistes et différentes approches permettent la reproduction de cette architecture. En général,

⁶ Laganowsky, A.; Liu, C.; Sawaya, M. R.; Whitelegge, J.P.; Park, J.; Zhao, M.; Pensalfini, A.; Soriaga, A. B.; Landau, M.; Teng, P. K.; Cascio, D.; Glabe, C.; Eisenberg, D. *Science*. **2012**, *335*, 1228–1231.

⁷ Liua, C.; Zhaoa, M.; Jianga, L.; Chengb, P.-N.; Parka, J.; Sawayaa, M. R.; Pensalfinic, A.; Goud, D.; Berkd, A. J.; Glabec, C. G.; Nowick, J.; Eisenberga, D. *PNAS*. **2012**, *51*, 20913–20918.

⁸ Pour exemples, voir : (a) Chaturvedi, D.; Mahalakshmi, R. *Biochemistry*. **2018**, *57*, 1987–1996. (b) Krewinkel, M.; Dworeck, M.; Fioroni, M. *J. Nanobiotechnology*. **2011**, *9*, 33–41.

comme pour sa version naturelle, ce type de structure cylindrique résulte d'un phénomène d'auto-assemblage entre les douelles moléculaires. Ces dernières peuvent être représentées par des cerceaux, des tiges raides ou bien des hélices d'ordre supérieur (Figure 3).

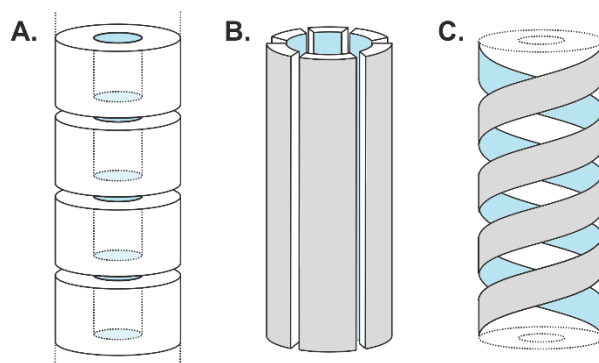


Figure 3. Assemblage de molécules dont la forme finale s'inspire d'un tonneau β . Les douelles du tonneau peuvent être représentées par : (A) des cerceaux ; (B) des tiges raides et (C) des hélices d'ordre supérieur (C).

b. Empilement de pseudo-peptides cycliques pour la formation de structures cylindriques

Pour commencer, les douelles des tonneaux β artificiels peuvent être représentées par des cerceaux au moyen de pseudo-peptides cycliques empilés les uns sur les autres grâce à l'établissement de liaisons hydrogène intermoléculaires entre disques adjacents. L'empilement cylindrique de ces assemblages supramoléculaires fournit des nanotubes dont la longueur peut atteindre le micromètre. Ces nanotubes poreux s'avèrent intéressants pour la catalyse, la reconnaissance moléculaire, le transport membranaire, *etc...* Les années 1990 ont marqué l'émergence de blocs de construction moléculaires s'assemblant de manière prévisible en structures colonnaires tridimensionnelles nanométriques. Le Prof. Ghadiri *et al.* ont développé des macrocycles peptidiques composés d'une alternance d'acides α -aminés D et L s'assemblant en tubes de plusieurs centaines de nanomètre de long (Figure 4).⁹ Cet empilement de disques plats génère une cavité d'environ 7-8 Å. Ces canaux ioniques artificiels transmembranaires se sont avérés rivaliser avec les performances de plusieurs biomolécules.¹⁰

⁹ Ghadiri, M. R.; Granja, J. R.; Milligan, R. A.; McRee, D. E.; Khazanovich, N. *Nature*. **1993**, *366*, 324–327.

¹⁰ Ghadiri, M. R.; Granja, J. R.; Buehler, L. K. *Nature*. **1994**, *369*, 301–304.

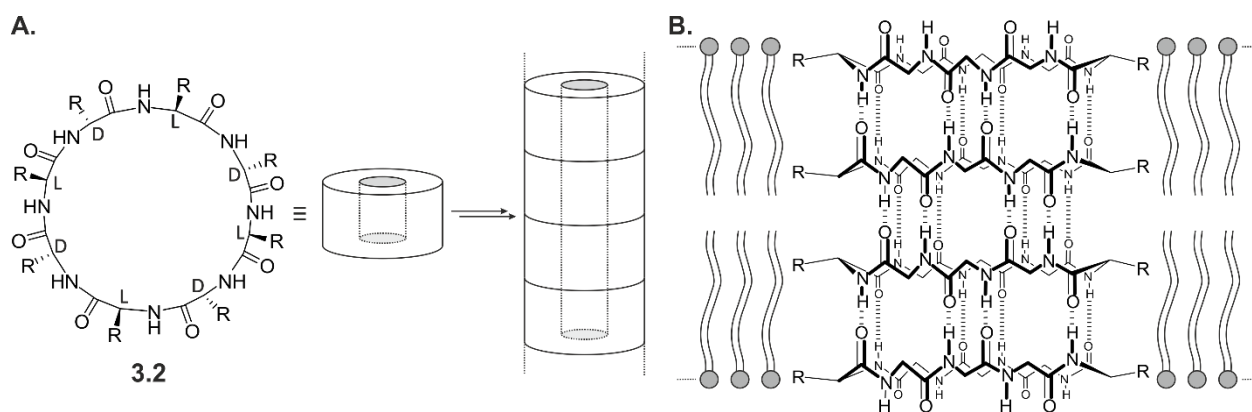


Figure 4. Exemple de nanotubes (A) composés de cycles peptidiques conduisant à la formation d'un canal auto-assemblé encré dans la bicouche membranaire peptidique (B). Les cycles peptidiques sont composés d'une alternance d'acides α -aminés D et L. Les groupements « R » représentent les chaînes latérales.

L'empilement de molécules cycliques génère des structures cylindriques et creuses possédant une cavité assez large pour y incarcérer des molécules organiques invitées. Enfermer une ou plusieurs molécules invitées dans un espace confiné a pour conséquence d'influencer la sélectivité d'une réaction en modifiant l'orientation relative et la mobilité des réactifs enfermées. Des macrocycles stables composés de fonctions bis-urées espacées par des liens flexibles¹¹ ou bien rigides¹² s'auto-assemblent en longs nanotubes ouverts, à l'intérieur desquels des molécules invitées peuvent y être enfermées (Figure 5A). Les fonctions urées forment un réseau de liaisons hydrogène à trois centres entre les deux protons des urées d'une molécule et le carbonyle de l'urée de la molécule adjacente. La distance séparant ces deux blocs est, comme dans l'exemple précédent, de 4.7 Å. L'encapsulation d'une coumarine au sein de ces nano-cavités suit d'une irradiation UV du complexe **3.3** coumarine facilite la conversion du dimère de coumarine sous sa forme *anti* tête-à-tête¹³ **3.4** (Figure 5B) avec une grande sélectivité et une conversion raisonnablement modeste.¹⁴

¹¹ Ranganathan, D.; Lakshmi, C.; Karle, I. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6103–6107.

¹² (a) Shimizu, L. S.; Smith, M. D.; Hughes, A. D.; Shimizu, K. D. *Chem. Commun.* **2001**, 1592–1593. (b) Shimizu, L. S.; Hughes, A. H.; Smith, M. D.; Davis, M. J.; Zhang, B. P.; zur Loye, H.-C.; Shimizu, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14972–14973.

¹³ (a) Dawn, S.; Dewal, M. B.; Sobransingh, M. B.; Paderes, M. C.; Wibowo, A. C.; Smith, M. D.; Krause, J. A.; Pellechia, P. J.; Shimizu, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7025–7032. (b) Dawn, S.; Salpage, S. R.; Koscher, B. A.; Bick, A.; Wibowo, A. C.; Pellechia, P. J.; Shimizu, L. S. *J. Phys. Chem. A.* **2014**, *118*, 10563–10574.

¹⁴ La photo-irradiation de la coumarine à l'état solide montre à la fois une très faible conversion et une très faible sélectivité en raison du caractère réversible de la réaction.

La stabilité de ces architectures supramoléculaires artificielles dépend de la longueur des tiges utilisées. Si elles sont trop courtes, les tonneaux β ne semblent pas se former en raison d'un profil énergétiquement trop instable. Dans le cas contraire, des problèmes de solubilité interviennent rendant difficile l'isolation du produit.¹⁵ De simples mutations de la séquence des brins peptidique ont conduit à la formation de tonneaux β structurellement similaires possédant un diamètre interne flexible dépendant du degré d'organisation de l'auto-assemblage. Cette flexibilité a permis l'introduction dans ces cavités fonctionnalisées de cations,¹⁶ de caroténoïdes¹⁷ et d'une double hélice d'ADN-B.¹⁸ Cette modularité fonctionnelle a atteint un degré de complexité avancé quand ces tonneaux β ont été utilisés comme capteurs multi-composants dans des matrices d'analytes complexes. Pour résumer, ces pores s'ouvrent et se ferment au sein de bicouches lipidiques suite à une stimulation chimique. Cette « langue artificielle » a détecté des composants issus des saveurs de base tels que le sucré, l'acide et l'*umami* (délicieux) dans divers échantillons alimentaires (Figure 7).¹⁹

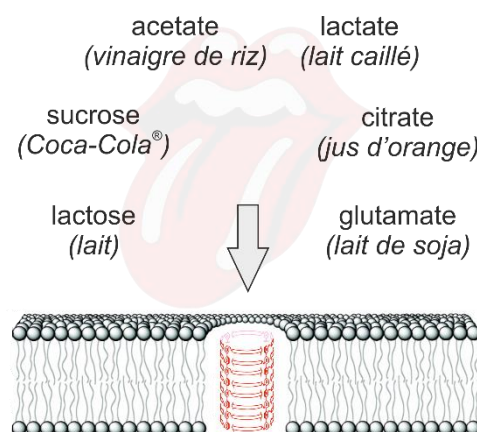


Figure 7. Représentation schématique d'une « langue artificielle » dans une matrice complexe pour la détection de molécules issues de produits alimentaires.

d. Repliement de brins peptidiques et coordination avec un centre métallique pour la création d'un tonneau β

Au-delà des liaisons hydrogène et des effets hydrophobes, le repliement peut être induit lors d'une coordination avec un centre métallique. Le Prof. Fujita *et al.* ont décrit la synthèse d'un tonneau β artificiel issu de l'auto-assemblage entre un peptide plié après coordination à des métaux (Figure 8).²⁰ Une partie du brin peptidique octaédrique **3.6** a tendance à former des feuillets β (en vert) tandis que l'autre partie adopte une structure plus lâche en forme de « S » (en bleu). L'ajout de sels de zinc

¹⁵ Das, G.; & Matile, S. *Chirality*. **2001**, *13*, 170–176.

¹⁶ Baumeister, B.; Sakai, N.; Matile, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 1955–1958.

¹⁷ Baumeister, B.; Matile, S. *Chem. — Eur. J.* **2001**, *6*, 1739–1749.

¹⁸ Sakai, N.; Baumeister, B.; Matile, S. *ChemBioChem*. **2000**, *1*, 123–125.

¹⁹ Sakai, N.; Maredda, J.; Matile, S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1354–1365.

²⁰ Yamagami, M.; Sawada, T.; Fujita, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 8644–8647.

forme un macrocycle reliant deux brins antiparallèles entre eux. Finalement, l'auto-assemblage intermoléculaire de six brins disposés antiparallèlement les uns par rapport aux autres forme un cylindre possédant une large cavité hydrophobe non remplie de plusieurs dizaines d'angström (≈ 30 Å).

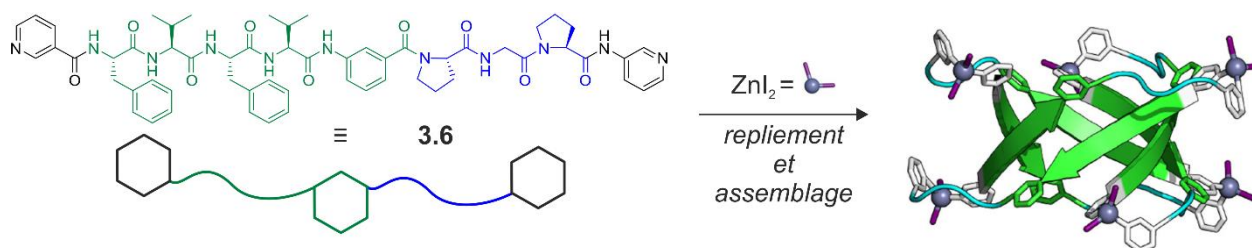


Figure 8. Structure chimique et sa représentation schématique d'un ligand peptidique octamérique **3.6**. Sa coordination avec un centre métallique de zinc (boule grise) produit la formation d'une structure en tonneau β . La partie en vert représente la partie feuillet tandis que la partie en bleu représente la partie en forme de S. L'image à droite est issue de la référence 20.

e. Hélices β

Parmi les éléments secondaires que l'on rencontre dans la nature, les hélices β sont des structures moins communes.²¹ Il s'agit de structures hélicoïdales à deux ou trois faces composées alternativement de brins β et de coudes qui s'empilent quasi-orthogonalement à l'axe de l'hélice. Les brins sont stabilisés grâce aux liaisons hydrogène établies entre les brins adjacents situés au-dessus et au-dessous. Comme les tonneaux β , une cavité elliptique ou triangulaire peut émerger de l'ensemble structural. Les hélices β constituées d'un seul²² ou plusieurs brins²³ (Figure 9A et B–C, respectivement) jouent un rôle majeur dans l'agrégation des fibres amyloïdes.²⁴

²¹ Jenkins, J.; Pickersgill, R. *Progress in Biophysics & Molecular Biology*. **2001**, *77*, 111–175.

²² Yoder, M. Y.; Keen, N. T.; Jurnak, F. *Science*. **1993**, *260*, 1503–1507.

²³ Kanamaru, S.; Leiman, P. G.; Kostyuchenko, V. G.; Chipman, P. R.; Mesyanzhinov, V. V.; Arisaka, F.; Rossmann, M. G. *Nature*. **2002**, *415*, 553–557.

²⁴ Cheng, P.-N.; Pham, J. D.; Nowick, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5477–549.

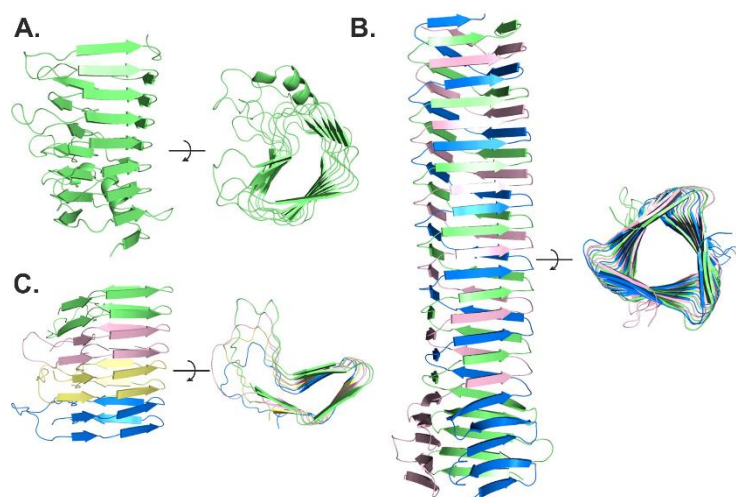


Figure 9. Hélices β naturelles. (A) Hélice β formée par la pectate lyase C (PDB : 2PEC) ; (B) Hélice β trimérique du trimère (gp27-gp5*-gp5C)₃ de perforation des membranes bactériennes du bactériophage T4 (PDB : 1K28) ; (C) Empilement d'hélices β de HET-s (PDB : 2RNM). Image issue de la référence 24.

Un exemple d'hélice β dimérique composée de foldamère γ aliphatique a été décrit dans le chapitre II (Cf. Chapitre II, Introduction, Section 2a, page 71). À l'instar des hélices β naturelles, les liaisons hydrogène intramoléculaires stabilisent cette structure auto-assemblée. En raison du motif hélicoïdal, ces hélices ne possèdent pas de cavité.

Nous avons vu dans le chapitre précédent que les auto-assemblages d'hélices d'oligoamides aromatiques conduisaient à la formation de structures cylindriques possédant une cavité intérieure lorsque les segments hélicoïdaux possédaient un diamètre suffisamment grand (Cf. Chapitre II, Introduction, Section 2e, page 74). La conception d'hélices artificielles auto-assemblées mène aussi à la formation d'architectures s'inspirant des tonneaux β .

Un exemple intéressant d'hélice β a récemment été décrit par le Prof. Nowick *et al.* Ces derniers ont étudié la structure cristalline d'un dérivé de l'antibiotique teixobactine qui révèle la formation d'un auto-assemblage hélicoïdal de feuilletts fibrillaires β (Figure 10).²⁵ La structure supramoléculaire est formée de deux fibrilles, chacune composée de seize brins peptidiques. Les deux fibrilles s'enroulent l'une autour de l'autre et forment une double hélice droite discrète et amphiphile : la surface extérieure est hydrophile tandis que la surface intérieure est hydrophobe. La longueur de cette double hélice β est de 9 nm et elle possède une cavité centrale d'environ 4 nm. Ces observations permettent la compréhension des mécanismes d'action de la teixobactine et ouvre la voie vers la conception de nouveaux antibiotiques visant à perturber la biosynthèse des parois cellulaires bactériennes.

²⁵ Yang, H.; Wierzbicki, M.; Du Bois, D. R.; Nowick, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, DOI : 10.1021/jacs.8b07709.

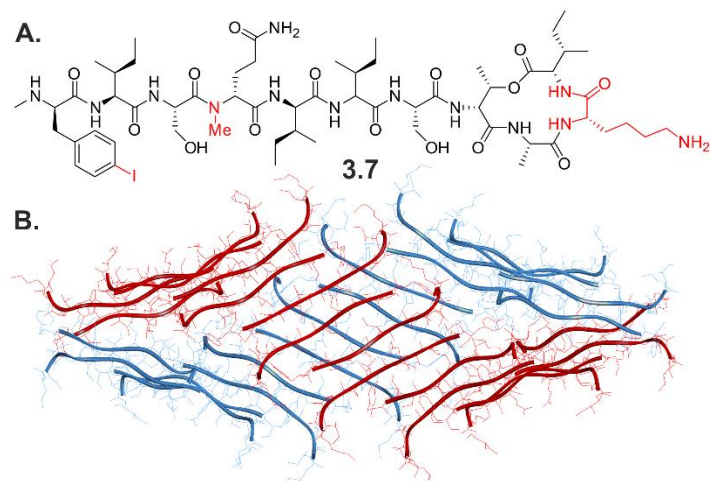


Figure 10. (A) Structure chimique d'un dérivé de l'antibiotique de la teixobactine **3.7**. Les modifications apportées au squelette peptidique original ont été colorés en rouge. (B) Structure cristalline d'un auto-assemblage hélicoïdal de deux feuillets fibrillaires β . Les fibrilles ont été colorées en bleu et en rouge. Les atomes d'hydrogènes, les molécules de solvants et les anions sulfates ont été omis pour plus de clarté.

Ces exemples tirés de la littérature montrent le caractère polyvalent et le fort potentiel que ces architectures cylindriques peuvent atteindre (catalyse, transport membranaire, canaux ioniques, récepteurs...). Dans ce contexte, ces travaux de thèse ont pour objectif de développer une architecture hélicoïdale dont la structure résultante peut être assimilée à un tonneau β artificiel. En effet, des segments hélicoïdaux codant pour un important diamètre seront couplés entre eux par l'intermédiaire d'un pseudo-coude β rigide. Il en résultera une double hélice creuse dont les brins seront disposés parallèlement l'un à l'autre formant une large cavité polaire. Pour commencer, la conception rationnelle des éléments constituant ces oligomères sera discutée. L'utilisation de brins d'oligoamides aromatiques développés dans le chapitre précédent permettra de créer une cavité de l'ordre du nanomètre. Les stratégies de synthèse visant à altérer temporairement le repliement de l'oligomère ainsi que l'utilisation de longues chaînes solubilisantes permettront d'obtenir les cibles envisagées. Enfin, nous procéderons à l'analyse en solution de ces foldamères et nous étudierons l'influence de la longueur des brins oligomériques sur les structures résultantes.

Conception

1. Développement d'un tonneau β par auto-assemblage : objectif à long terme

Lorsqu'un oligomère artificiel de petite taille exprime une courbure, la structure résultante est plane en forme de croissant. À mesure que sa longueur augmente, l'oligomère est dévié de sa planéité : une des extrémités passera en-dessous de l'autre jusqu'à la formation d'un motif hélicoïdal. Les feuillets β courbés artificiels que nous avons développé au sein de notre laboratoire (Cf. Chapitre I, Conception, Section 2, page 27) sont composés de deux brins oligomériques parallèles l'un à l'autre et sont connectés entre eux via un pseudo-coude artificiel. L'hélicité croissante transforme ces feuillets β courbés en des hélices creuses à deux brins d'ordre supérieur. Lorsque la longueur et le diamètre des brins hélicoïdaux sont suffisamment grands, une cavité au sein de ces architectures apparaît.

Une hélice d'oligoamide aromatique peut être comparée à un ressort moléculaire : plus son diamètre est large, plus la résistance à l'extension décroît. En d'autre terme, dans le cas d'une hélice possédant un large diamètre, la variation de l'angle d'inclinaison au niveau des liaisons aryles-amides se fait plus facilement. Cette augmentation du pas de l'hélice favorise donc la formation d'une structure multimérique. Deux hélices reliées entre elles par un pseudo-coude et possédant un large diamètre sont donc susceptibles de s'auto-assembler. Ces architectures cylindriques auto-assemblées dont la stabilisation se fait par empilement aromatique inter-brin s'inspirent des tonneaux β artificiels.

Des études préliminaires ont montré que la succession de monomères d'acide 6-amino-7-méthoxy-2-quinoléine carboxylique²⁶ (appelé par la suite *p*-quinoléine. Figure 11A, « *pQ* ») et de monomères d'acide 6-amino-3-pyridazine carboxylique (Figure 11A, « *Pz* ») conduit à la formation d'une structure hélicoïdale possédant un large diamètre (Figure 11B et C). En raison de la position à 180° des substituants en position 2 et 6 du squelette *p*-quinoléine, ce monomère n'induit pas de courbure. La liaison hydrogène intramoléculaire entre l'oxygène de la fonction éther en position 7 et l'hydrogène de la fonction amide adjacente permet de bloquer la rotation aryle-NH. Quant au motif pyridazine, il s'agit d'un hétérocycle aza-aromatique à six chaînons qui possède ses substituants en position *para*. Il contribue ainsi à coder pour un diamètre large. Deux séquences oligomériques parallèles constituées d'une succession de ces monomères reliées entre elles par un pseudo-coude β conduit à la formation d'une structure cylindrique possédant une cavité de plusieurs dizaines d'angström. Cette molécule est alors susceptible de s'auto-assembler en une espèce multimérique à $2n$ brins de plusieurs dizaines

²⁶ Sebaoun, L.; Kauffmann, B.; Delclos, T.; Maurizot, V.; Huc, I. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2326–2329.

d'angström de long (Figure 11D). Cette supra-structure à haut poids moléculaire possède une forme analogue à celle des architectures cylindriques présentées en début de chapitre.

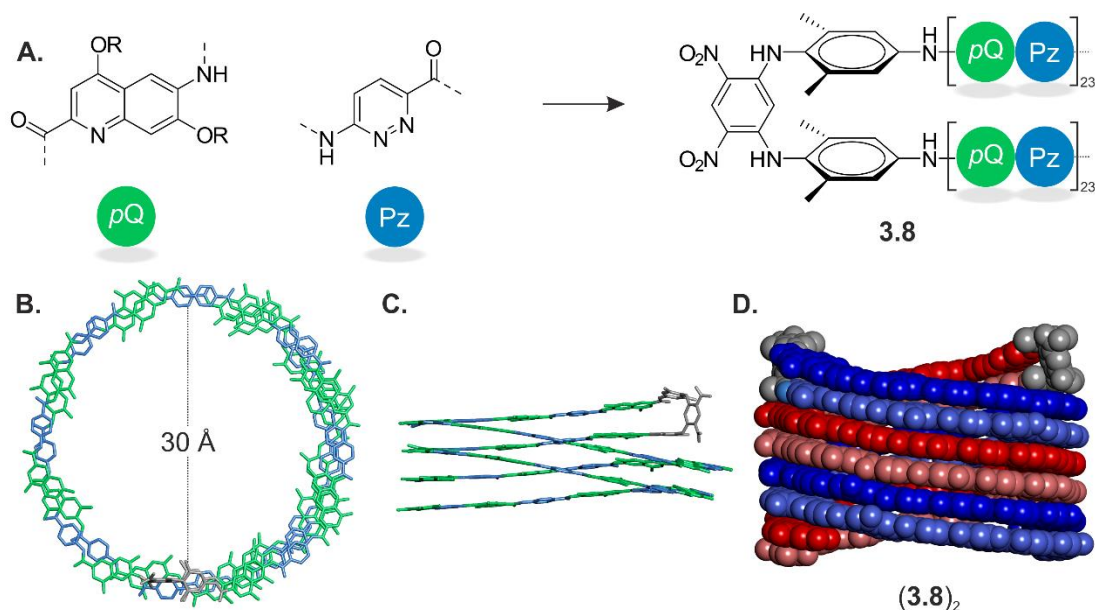


Figure 11. (A) Monomères de *p*-quinoléine « pQ » et de pyridazine « Pz » associés à un pseudo-coude artificiel menant à la formation d'un feuillet β **3.8** possédant des brins hélicoïdaux d'une longueur de vingt-trois monomères. Vue de haut (B) et de face (C) d'une modélisation moléculaire de la molécule **3.8**. Le code couleur entre les monomères a été conservé, le pseudo-coude dinitro-di(xylylamino)-phényle est coloré en gris. La modélisation (D) résulte de l'auto-assemblage parallèle de deux molécules **3.8**. Les brins issus du même feuillet sont en dégradé de bleu et en dégradé de rouge. Dans (B–D), les chaînes latérales et les hydrogènes ont été omis pour des raisons de clarté.

2. Conception de feuillets β artificiels

De toute évidence, la complexité de ce type d'architecture auto-assemblée constitue un défi structural et synthétique ambitieux. L'augmentation du diamètre des hélices conduit à la formation d'agrégats non spécifiques et des problèmes de solubilité pouvant nuire aux étapes de synthèses et aux analyses physico-chimiques apparaissent. Dans ce contexte, on se propose de synthétiser un feuillet β courbé présentant un diamètre plus modeste afin d'avoir un aperçu des phénomènes régissant le repliement de ces structures. Le chapitre précédent a mis en avant l'utilisation des brins d'oligoamides aromatiques composés d'unités de pyridazine et de diaza-anthracène (Figure 12A, en bleu et rouge, respectivement). Ces monomères codent pour un faible rayon de courbure et leur combinaison forme des hélices possédant une cavité nanométrique (Cf. Chapitre II, Conception, Section 1, page 79). En raison de ce grand diamètre, ces hélices se sont révélées capables de s'auto-assembler en complexes dimériques. Le pseudo-coude β dinitro-di(xylylamino)-phényle utilisé pour ce projet (Figure 12A) est le même que celui décrit plus tôt dans ce manuscrit. Il permet d'orienter

spatialement les brins à une distance et une orientation favorisant l'empilement aromatique intramoléculaire (Cf. Chapitre I, Conception, Section 1, page 27).^{26,27} Par conséquent, nous avons des raisons de penser que coupler ces segments hélicoïdaux codant pour de larges diamètres à des pseudo-coudes artificiels conduirait à la formation d'une structure auto-assemblée cylindrique (Figure 12B et C) similaire à la structure présentée en Figure 11.

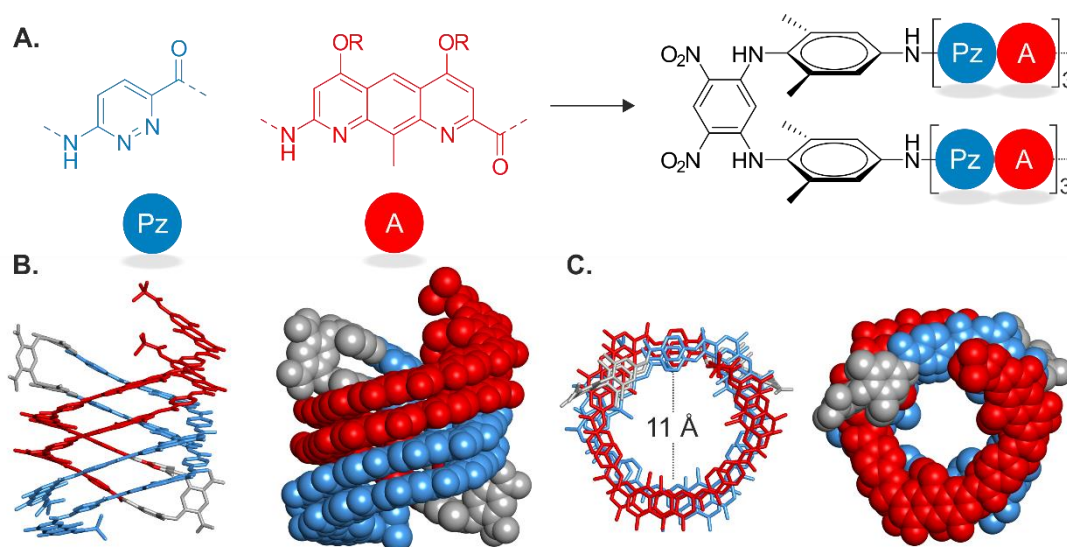


Figure 12. (A) Monomères utilisés dans ce projet menant à la formation d'un feuillet β . Le motif de pyridazine « Pz » et de diaza-anthracène « A » sont représentés en bleu et en rouge, respectivement. Modélisation moléculaire d'un tridécamère auto-assemblé sous une forme dimérique antiparallèle vue de face (B) et de haut (C), respectivement, en représentation tubulaire et CPK. Les feuillettes sont représentés en bleu et en rouge ; le pseudo-coude est représenté en gris.

De manière similaire au chapitre précédent, la stratégie d'altération transitoire de la conformation des amides au moyen d'amides tertiaires benzyles (DMB) a été utilisée pour empêcher les phénomènes d'auto-assemblage susceptibles de se produire lors du développement des cibles moléculaires désirées. Les segments hélicoïdaux rattachés au pseudo-coude β encodent pour un large diamètre et la formation de complexes multimériques plus ou moins bien définis risquent de parasiter les réactions de synthèse et les analyses physico-chimiques des produits intermédiaires. Par ailleurs, l'ajout de longues chaînes alkyles latérales a permis de lutter contre les phénomènes de précipitation non désirés. La surface aromatique étendue que ces feuillettes β possèdent contribue à la formation d'agrégats non spécifiques conduisant à la précipitation des oligomères d'intérêt. Dans un premier temps, un essai a été réalisé avec l'emploi des chaînes latérales hexyloxyles R_1 avant finalement de se concentrer sur des oligomères possédant les chaînes latérales R_2 (deux fonctions isobutoxy en bout de chaîne) (Figure 13).

²⁷ Sebaoun, L.; Maurizot, V.; Granier, T.; Kauffmann, B.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2168–2174.

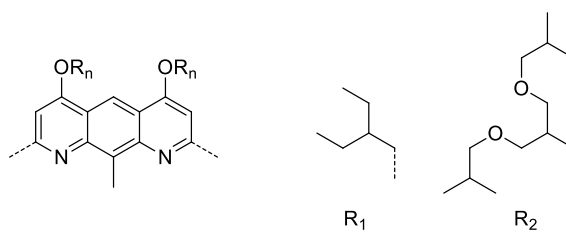


Figure 13. Monomère de diaza-anthracène avec les différentes chaînes latérales utilisées pour ce projet. « R₁ » désigne les chaînes hexyloxyes et « R₂ » désignent les chaînes 3-isobutoxy-2-(isobutoxyméthyl)propoxyes.

Bien que l'architecture des cibles moléculaires du chapitre précédent diffère de ce chapitre, l'approche synthétique est similaire. La synthèse des segments oligomériques utilisés dans ce chapitre a été décrite dans le chapitre précédent.

Synthèse

Les cibles moléculaires de ce projet sont présentées dans la figure suivante :

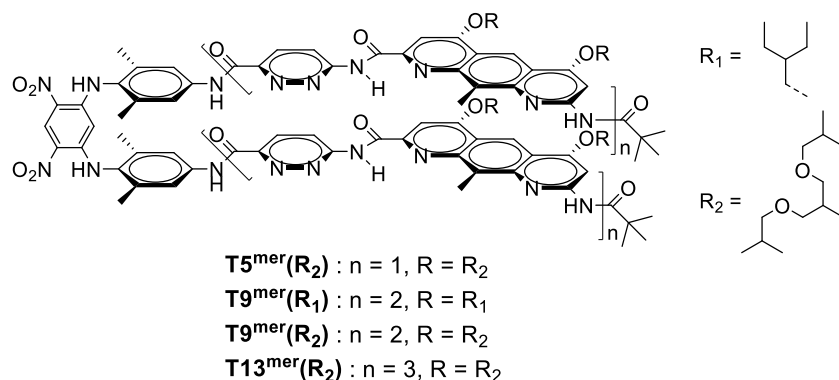


Figure 14. Cibles moléculaires développées dans ce projet.²⁸

1. Synthèses des feuillets β courbés possédant les chaînes latérales R_1 .

La synthèse du nonamère possédant les amides tertiaires $T9^{mer}(R_1)$ (Figure 14) commence par un double couplage entre le pseudo-coude β diamine **62**²⁷ et le tétramère acide **54**²⁹ possédant les chaînes latérales hexyloxyes (R_1) à l'aide de l'agent de couplage PyBOP et de DIPEA (Schéma 1). Le produit $T9^{mer}(R_1)$ a été obtenu avec un rendement assez modeste de 51 % après une purification par GPC. Les groupements benzyliques des amides tertiaires ont été clivés après un traitement acide issu d'un mélange TFA : dichlorométhane (1 : 1, vol/vol). Après une purification par chromatographie sur gel de silice, le produit $T9^{mer}(R_1)$ a été obtenu avec un rendement de 81 %.

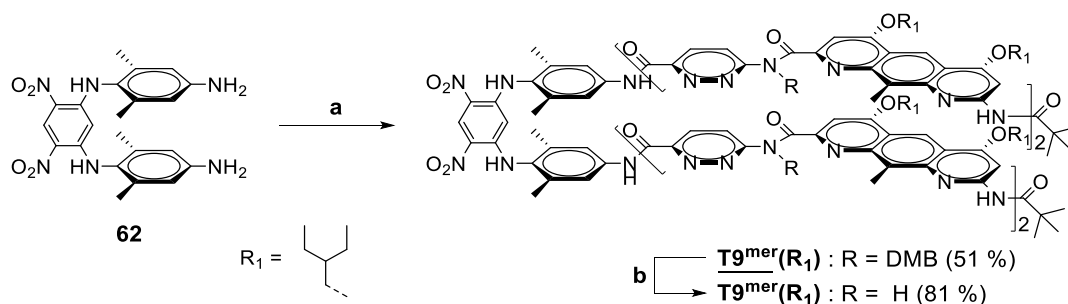


Schéma 1. Synthèse de l'oligomère $T9^{mer}(R_1)$: (a) **54**, PyBOP, DIPEA, $CHCl_3$, 12 heures, 30 °C ; (b) TFA, CH_2Cl_2 , 2 heures.

²⁸ Les précurseurs des cibles moléculaires (*i.e.* protégés sous leurs formes amides tertiaires) ont leurs noms soulignés.

²⁹ Chapitre II, Schéma 7.

2. Synthèses des feuillets β courbés possédant les chaînes latérales R_2 .

Les cibles moléculaires portant les chaînes latérales R_2 sont le pentamère $T5^{mer}(R_2)$, le nonamère $T9^{mer}(R_2)$ et le tridécamère $T13^{mer}(R_2)$ (Figure 14). La synthèse a été réalisée selon une double réaction de couplage, assistée par l'agent de couplage PyBOP et de DIPEA, entre le brin moléculaire acide carboxylique ayant la taille adéquate (respectivement, le dimère **58**, le tétramère **60** et l'hexamère **61**)³⁰ et le pseudo-coude β diamine **62**. Les produits possédant les groupements DMB $T5^{mer}(R_2)$, $T9^{mer}(R_2)$ et $T13^{mer}(R_2)$ ont été purifiés par GPC (Schéma 2).

Les rendements obtenus lors de la formation de ces oligomères traduisent la difficulté d'incorporer deux séquences oligomériques au motif dinitro-di(xylylamino)-phényle. Malgré la présence des groupements DMB qui altèrent la conformation hélicoïdale du segment, le couplage est de plus en plus difficile à mesure que la longueur des séquences oligomériques augmente. La gêne stérique induite par les chaînes latérales volumineuses complique d'autant plus les réactions de couplage.

Leurs formes déprotégées (*i.e.* amide secondaires) ont été obtenues après un traitement acide du précurseur à partir d'une solution de TFA dans le dichlorométhane (1 : 1, vol/vol). La purification a été réalisée par GPC (Cf. Partie expérimentale).

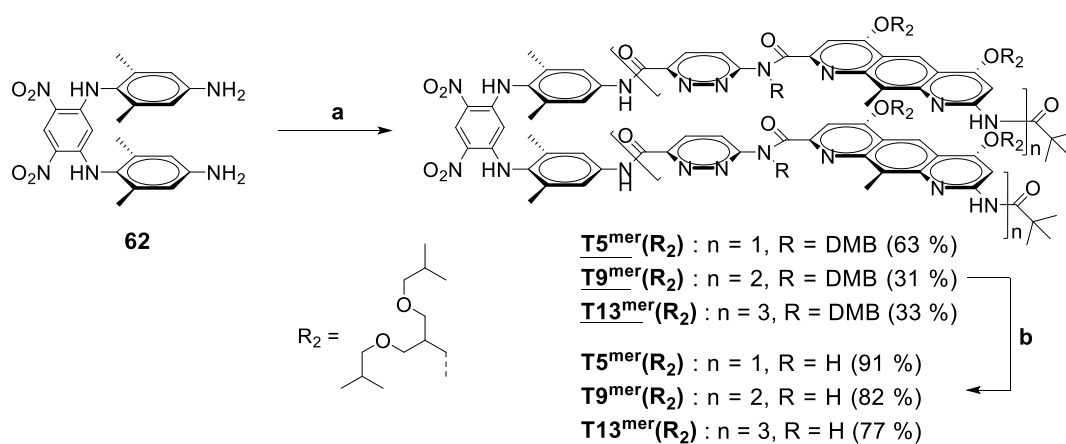


Schéma 2. Synthèses des oligomères $T5^{mer}(R_2)$, $T9^{mer}(R_2)$ et $T13^{mer}(R_2)$: (a) **58**, **60** ou **61**, PyBOP, DIPEA, CHCl_3 , 12 heures, 30–35 °C ; (b) TFA, CH_2Cl_2 , 2 heures.

³⁰ Chapitre II, Schéma 9 et 10.

Résultats et discussion

1. Analyse préliminaire de la solubilité de l'oligomère $9^{\text{mer}}(\mathbf{R}_1)$

Le spectre RMN ^1H de l'oligomère $\mathbf{T9}^{\text{mer}}(\mathbf{R}_1)$ dans le CDCl_3 possède une solubilité très faible malgré la présence des groupements DMB (Figure 15A). Son spectre RMN ^1H correspond à celui d'une espèce symétrique. Les signaux associés au squelette d'oligoamides aromatiques intègrent pour deux protons, à l'exception des protons H_{ext} et H_{int} qui résonnent respectivement comme des singulets à 9.28 et à 4.89 ppm (carrés blancs et noirs, respectivement), des valeurs en adéquation avec ce qui a été observé précédemment (Cf. Chapitre I). Après déprotection des amides tertiaires de l'oligomère $\mathbf{T9}^{\text{mer}}(\mathbf{R}_1)$, le composé $\mathbf{T9}^{\text{mer}}(\mathbf{R}_1)$ se révèle insoluble dans bien des solvants (benzène- d_6 , toluène- d_8 , acétone- d_8 , DMSO- d_6 , $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) et l'obtention d'un spectre RMN ^1H n'a été possible qu'à faible concentration (Figure 15B). Ces résultats préliminaires confirment la nécessité d'augmenter la solubilité de ces oligomères afin de lutter contre les phénomènes de précipitation.

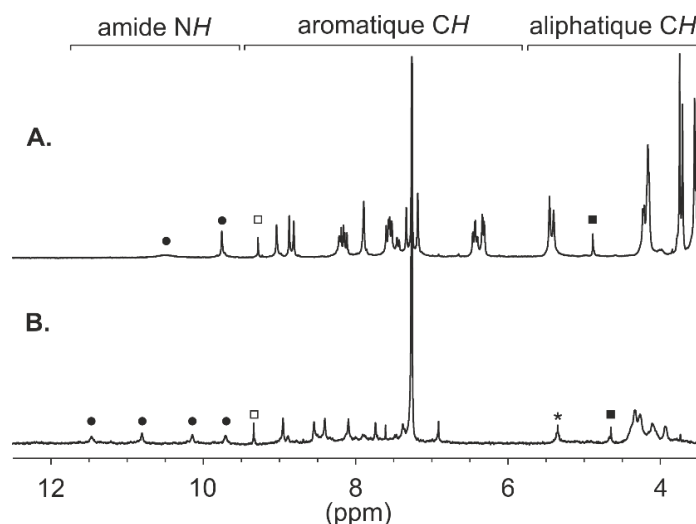
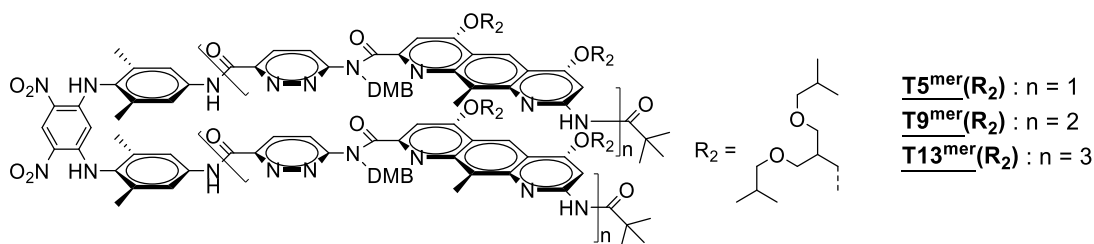


Figure 15. Extraits des spectres RMN ^1H (300 MHz) à 298K dans le CDCl_3 de l'oligomère : (A) $\mathbf{T9}^{\text{mer}}(\mathbf{R}_1)$ (1mM) et (B) $\mathbf{T9}^{\text{mer}}(\mathbf{R}_1)$ (0.35 mM). Les cercles noirs désignent les protons des amides. Les carrés blancs et noirs désignent respectivement les H_{ext} et H_{int} , respectivement. Le symbole « étoile » montre une trace de solvant.

2. Analyse en solution des oligomères possédant les amides tertiaires



Les spectres RMN ^1H des oligomères possédant les amides tertiaires benzyliques $\underline{\text{T5}}^{\text{mer}}(\text{R}_2)$, $\underline{\text{T9}}^{\text{mer}}(\text{R}_2)$ et $\underline{\text{T13}}^{\text{mer}}(\text{R}_2)$ révèlent la présence d'espèces symétriques où les signaux des protons intègrent pour deux hydrogènes sauf les protons H_{ext} et H_{int} (Figure 16, carrés blancs et noirs, respectivement). Les signaux deviennent relativement larges au fur et à mesure de l'élongation du brin traduisant une dynamique de plus en plus importante malgré la présence des amides tertiaires. Les signaux des protons benzyliques apparaissent tous isochrones sous la forme de singulets (ronds blancs) traduisant un échange rapide à l'échelle de la RMN ^1H . Plus la longueur des segments hélicoïdaux rattachés au pseudo-coude augmente, plus un blindage est observable sur certains des signaux des protons en raison de l'effet croissant de courant de cycles. Par exemple, le signal du proton de l'amide entre le cycle xyle et la première unité de pyridazine se retrouve graduellement blindé pour les oligomères $\underline{\text{T5}}^{\text{mer}}(\text{R}_2)$, $\underline{\text{T9}}^{\text{mer}}(\text{R}_2)$ et $\underline{\text{T13}}^{\text{mer}}(\text{R}_2)$ (9.89, 9.76 et 9.69 ppm, respectivement. Figure 16, flèches).

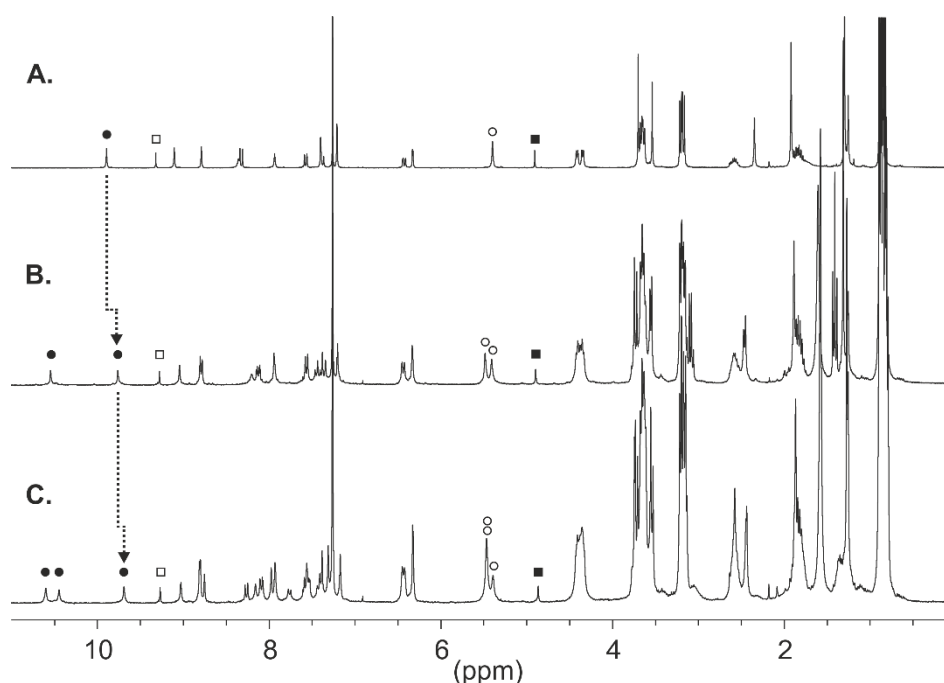
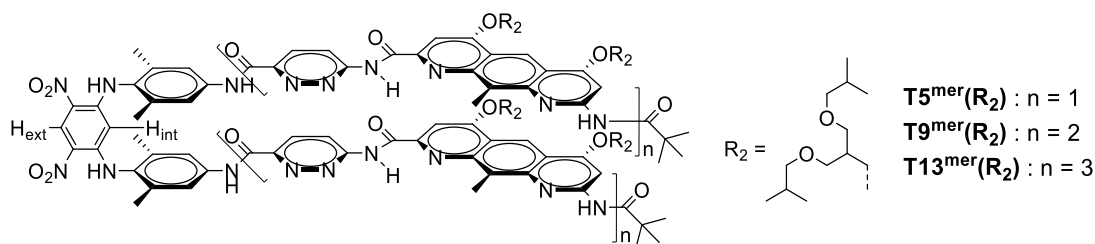


Figure 16. Spectres RMN ^1H (300 MHz) dans le CDCl_3 à 298K des oligomères (A) $\underline{\text{T5}}^{\text{mer}}(\text{R}_2)$; (B) $\underline{\text{T9}}^{\text{mer}}(\text{R}_2)$ et (C) $\underline{\text{T13}}^{\text{mer}}(\text{R}_2)$ dont le repliement hélicoïdal a été perturbé par la présence des amides tertiaires. Les cercles noirs indiquent les protons des amides ; les carrés blancs et noirs indiquent les H_{ext} et H_{int} , respectivement. Les cercles blancs indiquent les protons benzyliques des DMB.

3. Analyses en solution et études des modèles des oligomères déprotégés



a. Analyse en solution

À mesure que la longueur de la séquence hélicoïdale connectée aux pseudo-coudes β augmente, on observe une amplification des phénomènes d'agrégation non spécifiques (Figure 17 et Figure 18). Le spectre RMN 1H du pentamère $T5^{mer}(R_2)$ dans le $CDCl_3$ (Figure 17A) montre des signaux fins et bien définis sur l'ensemble du spectre suggérant l'absence d'interaction intermoléculaire. L'oligomère $T9^{mer}(R_2)$ (Figure 17B) possède des signaux fins au niveau de la région des amides et des aromatiques mais des signaux larges au niveau des protons aliphatiques. Quant à l'oligomère $T13^{mer}(R_2)$ dans le $CDCl_3$ (Figure 17C), son spectre RMN 1H révèle la présence d'une espèce majoritaire possédant des signaux relativement larges mais définis sur l'ensemble de la gamme spectrale.

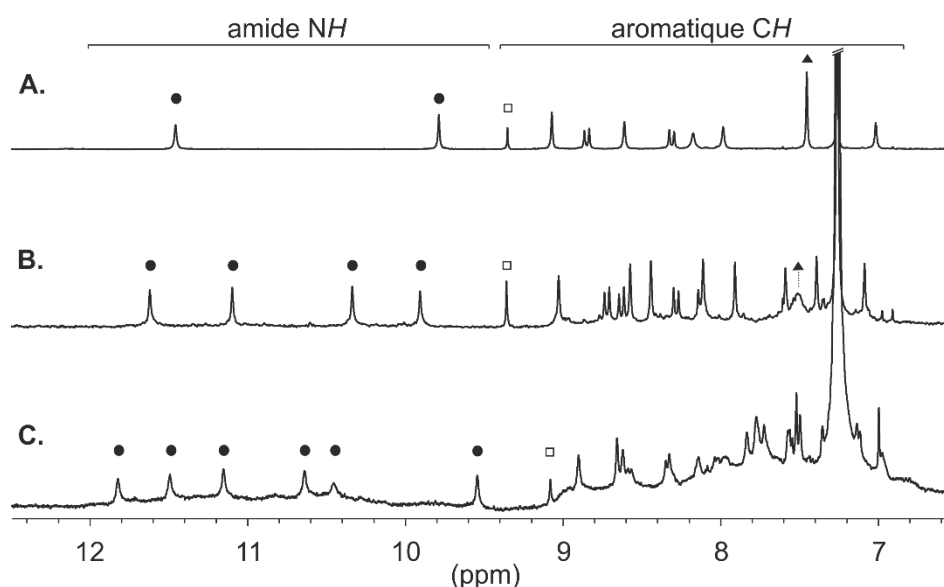


Figure 17. Extraits des spectres RMN 1H (400 MHz) dans le $CDCl_3$ à 298K des oligomères : (A) $T5^{mer}(R_2)$ (2mM), (B) $T9^{mer}(R_2)$ (1mM) et (C) $T13^{mer}(R_2)$ (1mM). Les ronds noirs, les carrés blancs et les triangles noirs indiquent les signaux des protons des amides, du H_{ext} et des protons des xylyles, respectivement.

Les spectres RMN ^1H de ces oligomères correspondent à des espèces symétriques avec des signaux intégrant pour deux hydrogènes hormis les signaux provenant des H_{ext} et H_{int} . Les signaux des amides des oligomères **T5^{mer}(R₂)**, **T9^{mer}(R₂)** et **T13^{mer}(R₂)**, respectivement au nombre de 2, 4 et 6, apparaissent à champs faible. Leur éclatement sur une large gamme de signaux (entre 9.5 et 11.5 ppm) traduit l'effet de l'empilement aromatique et des liaisons hydrogène intramoléculaires dans lesquelles ces protons sont engagés. Notons que le signal de résonance des protons de l'amide entre le motif pseudo-coude et les segments hélicoïdaux est le plus blindé de cette série (Figure 17).

Le signal du proton H_{ext} des oligomères **T5^{mer}(R₂)** et **T9^{mer}(R₂)** résonne comme un singulet à 9.35 ppm pour les deux composés. En revanche, il se retrouve blindé à 9.08 ppm dans le cas du **T13^{mer}(R₂)**. Cette variation du déplacement chimique peut s'expliquer par un changement d'environnement local. Cette différence de déplacements chimiques sera expliquée plus tard dans ce manuscrit à l'aide des modèles moléculaires.

Les protons des cycles xylyles pour les composés **T5^{mer}(R₂)** et **T9^{mer}(R₂)** apparaissent sous la forme d'un singulet (7.45 ppm et 7.51, respectivement. Figure 17, triangles noirs). Une diminution de la température d'acquisition du spectre RMN ^1H n'a pas permis une différenciation entre ces deux protons traduisant un échange rapide à l'échelle de la RMN ^1H . Ces observations sont aussi valables pour les groupements méthyles des cycles xylyles (2.09 et 2.10 ppm pour le **T5^{mer}(R₂)** et **T9^{mer}(R₂)**, respectivement. Figure 18, losanges blancs). Ces données suggèrent une rotation rapide autour des liaisons NH-aryles des unités de pseudo-coudes.

Les observations décrites plus tôt quant à l'augmentation du blindage sur le signal du proton H_{int} sont valables pour la série des oligomères déprotégés : ils résonnent à 4.79, 4.74 et inférieur à 4.70 ppm pour le penta-, le nona- et le tridécamère, respectivement (le dernier H_{int} n'est pas correctement identifiable en raison d'une superposition des signaux larges) (Figure 18, carré blanc).

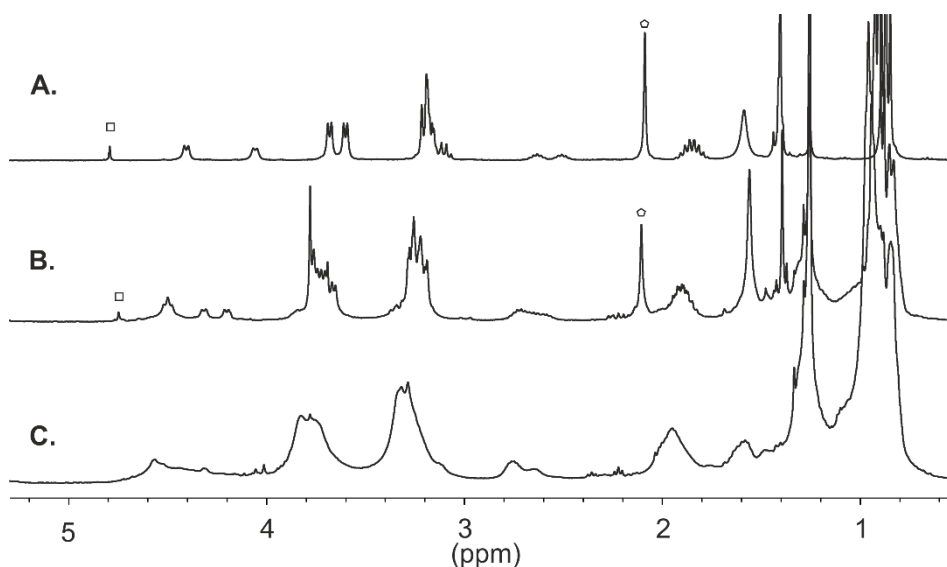


Figure 18. Extraits des spectres RMN ^1H (400 MHz) dans le CDCl_3 à 298K des oligomères : (A) **T5^{mer}(R₂)** (2mM), (B) **T9^{mer}(R₂)** (1mM) et (C) **T13^{mer}(R₂)** (1mM). Les carrés blancs et les losanges blancs indiquent les signaux du H_{int} et des protons des méthyles des cycles xylyles.

○ Étude en concentration

Alors que le spectre RMN ^1H du pentamère **T5^{mer}(R₂)** à différentes concentrations ne révèlent aucun phénomène d'interactions intermoléculaires, il en est différemment pour le nonamère **T9^{mer}(R₂)** et le tridécamère **T13^{mer}(R₂)**. L'augmentation de la concentration de l'oligomère **T9^{mer}(R₂)** dans le CDCl_3 à 298K révèle l'apparition d'un jeu de signaux en échange lent à l'échelle de la RMN ^1H (Figure 19C). Les signaux des protons des amides sont légèrement blindés mais sont plus nombreux que dans le cas de l'espèce majoritaire. À faible concentration, il est difficile d'observer cette espèce minoritaire, ses signaux étant probablement dans la ligne de base. De plus, les proportions de l'un par rapport à l'autre ne varient pas. Ne pouvant pas attribuer de manière certaine à la formation d'une espèce dimérique, il s'agirait plutôt d'interactions intermoléculaires non spécifiques. Pour le foldamère **T13^{mer}(R₂)**, l'augmentation de la concentration dans le CDCl_3 à 298K montre des signaux de plus en plus larges traduisant une augmentation des interactions intermoléculaires (Figure 19A). Malgré l'importante surface aromatique que possèdent ces oligomères, il est toutefois remarquable de les observer à cette concentration sans constater des phénomènes de précipitation notoires.

La variation de températures d'acquisition sur ces échantillons n'a pas apporté d'informations supplémentaires.

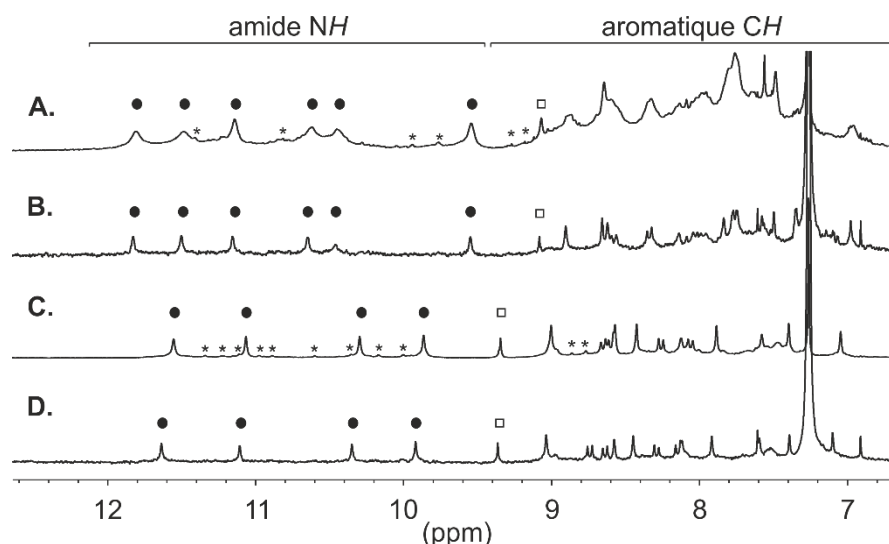


Figure 19. Extraits des spectres RMN ^1H (300 MHz) dans le CDCl_3 à 298K de l'oligomère **T13^{mer}(R₂)** pour une concentration de : (A) 0.25 mM et (B) 5 mM et de l'oligomère **T9^{mer}(R₂)** à : (C) 4 mM et (D) 0.25 mM. Les ronds noirs indiquent les signaux des amides ; le carré blanc le signaux du proton des H_{ext}. Les astérisques montrent l'apparition de signaux supplémentaires.

- Analyse par spectrométrie de masse

L'analyse des composés pentamérique **T5^{mer}(R₂)** et nonamérique **T9^{mer}(R₂)** par spectrométrie de masse n'a révélé que la formation des espèces monomériques. La spectrométrie de masse de l'oligomère **T13^{mer}(R₂)** n'a pas permis de détecter le produit désiré en raison de la faible résolution des données. La forte propension de cet oligomère à s'agréger conduit à un spectre de masse dont le signal est masqué par la présence de nombreux adduits et de multimères non solvatés dont le poids moléculaire est supérieur à 10 kDA. Pour améliorer le signal des molécules lors de l'analyse en spectrométrie de masse, une solution consisterait à intégrer dans la séquence oligomérique des groupements permettant de faciliter l'ionisation des molécules (Figure 20). Le développement de monomères possédant ce type de groupement (dans leurs chaînes latérales par exemple) est à l'étude.

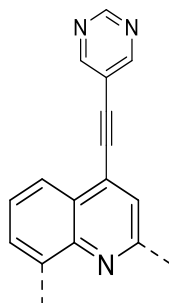


Figure 20. Exemple de groupement introduit dans le squelette du foldamère au niveau d'une unité de quinoléine afin de favoriser l'ionisation lors des analyses en masse.

Afin de valider cette hypothèse, une séquence oligomérique analogue à $T5^{mer}(R_2)$ a été synthétisée dans laquelle les extrémités N-terminales pivaloyles ont été remplacées par des groupements amines (Figure 21, oligomère **63**). Le spectre de masse d'un échantillon équimolaire des deux oligomères en solution (Figure 22A) révèle que le composé **63** aux extrémités amines possède une intensité relative trois fois supérieure (Figure 22B) à celle de l'oligomère $T5^{mer}(R_2)$. De plus, le signal de l'espèce dichargée de l'oligomère **63** (massif à $[63+2H]^{2+}$) est environ soixante fois plus intense que celui de l'espèce dichargée $T5^{mer}(R_2)$ (massif à $[T5^{mer}(R_2)+2H]^{2+}$). Ces données préliminaires confirment donc la nécessité d'incorporer à la séquence oligomérique un groupement chimique capable d'améliorer le signal lors des analyses spectrométriques.

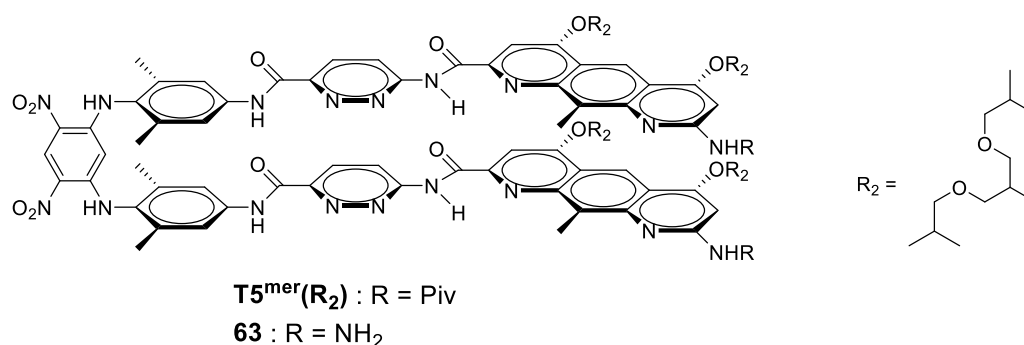


Figure 21. Structure chimique des pentamères $T5^{mer}(R_2)$ et **63**

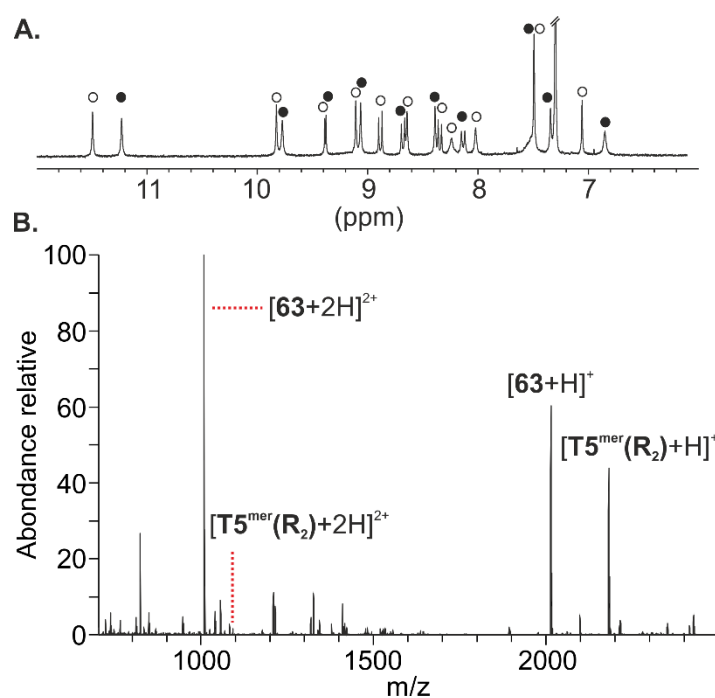


Figure 22. (A) Extraits des spectres RMN 1H (300 MHz) dans le $CDCl_3$ à 298K d'une solution équimolaire (1mM) d'un mélange de l'oligomère $T5^{mer}(R_2)$ (cercles blancs) et de l'oligomère **63** (cercles noirs). (B) Spectre de masse à haute définition d'une solution équimolaire de l'oligomère $T5^{mer}(R_2)$ et de l'oligomère **63**. Les intensités des massifs sont reportées dans la partie expérimentale.

b. Étude des modèles

La modélisation moléculaire de ces foldamères nous a permis de prédire la structure qu'ils adoptent lors de l'élongation du segment hélicoïdal. Tout d'abord, le pentamère **T5^{mer}(R₂)** adopte une forme de croissant (Figure 23A). Comme attendu, l'unité pyridazine induit une légère courbure s'en suit l'unité diaza-anthracène formant un angle de 120° avec la pyridazine. La modélisation du nonamère **T9^{mer}(R₂)** (Figure 23B) révèle une forme de croissant avec une distance séparant les deux extrémités d'environ 11.7 Å (distance mesurée entre les groupements méthyles des cycles xylyles des atomes de carbone quaternaire du groupement pivaloyle). Enfin, l'oligomère **T13^{mer}(R₂)** adopte un repliement hélicoïdal où les deux brins sont parallèles l'un à l'autre (Figure 23C). Étant donné que la longueur du brin est supérieure à un tour, les extrémités de l'hélice se retrouvent en dessous du motif du pseudo-coude β. Il en résulte une structure hélicoïdale possédant une cavité de 14.5 Å. Cette distance est plus grande que dans le cas des hélices multiples du chapitre précédent en raison de l'ajout du motif pseudo-coude. Le blindage du signal du proton H_{ext} en RMN ¹H pour le composé **T13^{mer}(R₂)** peut être expliqué par une différence de son environnement local comparé aux foldamères **T5^{mer}(R₂)** et **T9^{mer}(R₂)**. Ces derniers adoptent une conformation en forme de croissant. En revanche, le foldamère **T13^{mer}(R₂)** possède une hélicité supérieure à un tour. Les extrémités du brin se retrouvent alors en-dessous du pseudo-coude provoquant une modification de l'environnement local du proton H_{ext}.

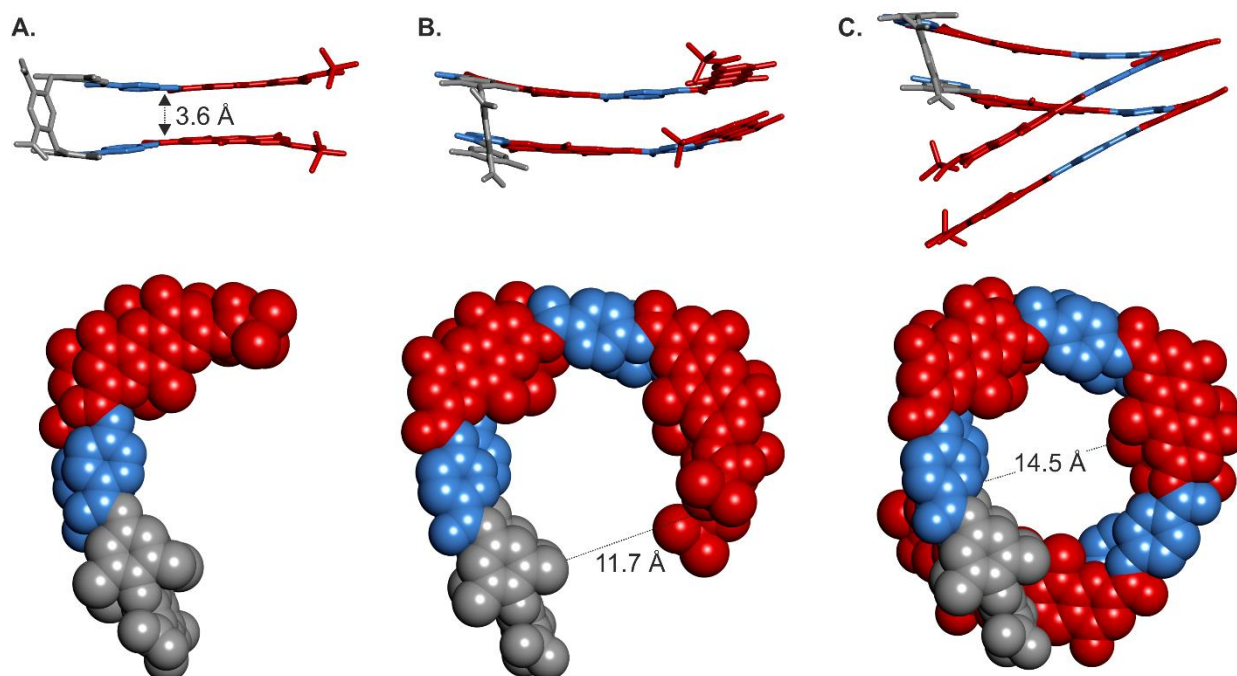


Figure 23. Modélisations à énergie minimisée utilisant le champ de force moléculaire statique Merck (MMFFs) des oligomères : (A) **T5^{mer}(R₂)** ; (B) **T9^{mer}(R₂)** et (C) **T13^{mer}(R₂)**. Chaque oligomère est vu de haut et de face en représentation tubulaire et CPK. Les diaza-anthracènes, les pyridazines et les pseudo-coudes sont en rouge, en bleu et en gris, respectivement. Les atomes d'hydrogènes et les chaînes latérales ont été omis pour des raisons de clarté.

Pour l'oligomère **T13^{mer}(R₂)**, deux conformations sont attendues en fonction du sens de l'hélice. Comme présenté dans le paragraphe précédent, un repliement hélicoïdal où les deux brins possèdent le même sens d'hélicité est attendu (Figure 24A). Les hélices sont parallèles l'une à l'autre et leurs extrémités terminales se retrouvent en dessous du motif du pseudo-coude β . La seconde conformation du tridécamère que l'on peut supposer est celle où les deux hélices ont un sens d'hélicité différent (Figure 24B). Dans le premier chapitre, nous avons vu que la présence du motif pseudo-coude dans la séquence oligomérique provoquait une inversion du sens de l'hélicité d'une hélice par rapport à l'autre. Dans le cas du tridécamère, l'existence de ce conformère est alors probable. En regardant la modélisation moléculaire à énergie minimisée de ce conformère, les deux brins oligomérique divergent l'un de l'autre et se retrouvent de part et d'autre du groupement dinitro-di(xylylamino)-phényle. Cette conformation semble moins stable en raison de la rupture de l'empilement aromatique inter-brin lors de ce phénomène de divergence et des gênes stériques entre le pseudo-coude et les extrémités des brins.

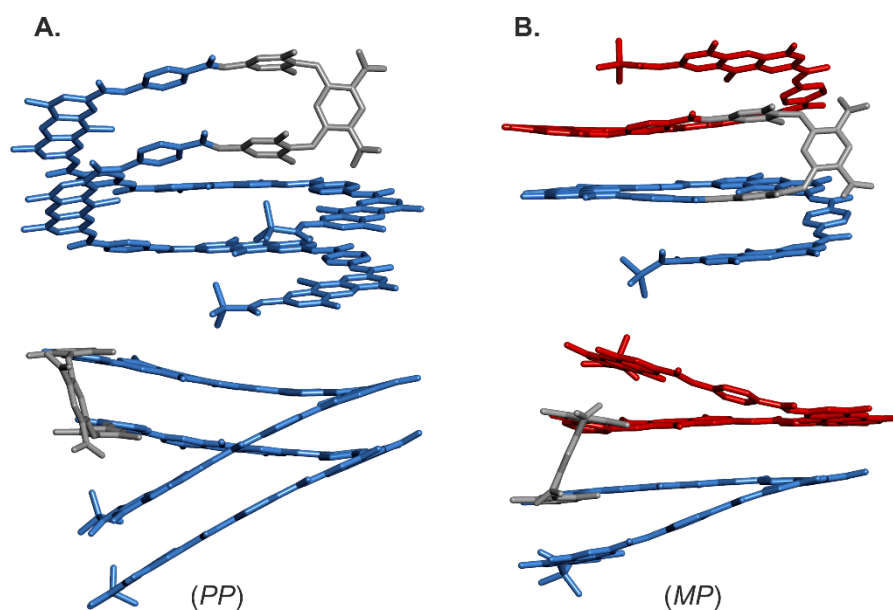


Figure 24. Modélisations à énergie minimisée utilisant le champ de force moléculaire statique Merck (MMFFs) des deux conformères possible de l'oligomère **T13^{mer}(R₂)**. L'hélice dont le sens d'hélicité est dans le sens des aiguilles d'une montre (*P*) est représentée en bleu tandis que l'hélice dont le sens d'hélicité est inverse au sens des aiguilles d'une montre (*M*) est représentée en rouge. Le pseudo-coude est représenté en gris. Les chaînes latérales et les atomes d'hydrogènes ont été omis pour des raisons de clarté.

Pour conclure, à mesure que la séquence hélicoïdale connectée aux pseudo-coudes β augmente, on observe une amplification des phénomènes d'agrégation. Ce comportement d'interactions intermoléculaires non spécifiques associé des chaînes latérales trop flexibles créent une barrière entropique défavorable quant à la formation de cristaux exploitables. Bien que les problèmes de solubilité aient été résolus par l'introduction des chaînes latérales, une amélioration possible

consisterait à introduire des groupements favorisant l'ionisation lors des analyses de spectrométrie de masse. De plus, comme il a été dit dans le chapitre précédent, l'introduction d'une sonde dans le squelette des foldamères permettrait d'observer la formation de ces structures auto-assemblées.

L'absence de preuve de structures auto-assemblées nous permet de penser que le rayon de ces hélices est trop étroit pour favoriser le phénomène d'auto-assemblage. L'augmentation du diamètre d'hélice permettrait de réduire l'angle d'inclinaison au niveau des liaisons aryles-amides diminuant ainsi le coût énergétique lors de l'extension de l'hélice.

Conclusion et perspectives

Dans ce chapitre, des segments hélicoïdaux d'oligoamides aromatiques codant pour un large diamètre ont été couplé à un motif pseudo-coude artificiel. L'hélicité croissante de ces oligomères permet de se rendre compte des difficultés que pose la synthèse de telles structures. Des phénomènes d'agrégaions apparaissent à mesure que la taille des oligomères augmente compliquant les analyses physico-chimiques. Cependant, grâce à une stratégie de synthèses visant à altérer temporairement le repliement des molécules, des oligomères de haut poids moléculaire ont pu être synthétisés, et ce, de manière fiable et reproductible. De plus, l'augmentation du caractère solubilisant des chaînes latérales s'est révélée efficace bien qu'un manque de cristallinité soit une fois de plus observable. L'absence de preuve de phénomène d'auto-assemblage menant à la formation d'architectures inspirées des tonneaux β nous laisse à penser que le diamètre des hélices est trop étroit pour former ce type d'édifice moléculaire.

Une autre approche pour reproduire ces architectures bio-inspirées serait de combiner des brins artificiels courbés à des pseudo-coudes induisant des espacements différents entre les brins : un pseudo-coude court (identique à celui utilisé dans ce projet) et un pseudo-coude étendu (Figure 25A). Le pseudo-coude étendu d'un feuillet (en rouge) permet l'intercalation du brin d'un autre feuillet β (en bleu) créant ainsi une structure dimérique. L'établissement d'une liaison non covalente entre le pseudo-coude étendu et le brin de l'autre feuillet β permet de stabilisée la structure auto-assemblée. Le Dr. Joan Atcher, post-doctorant au sein du groupe, a récemment obtenu la structure cristalline d'un feuillet β auto-assemblé dimérique à six couches possédant une cavité d'environ 10 Å (Figure 25B).³¹

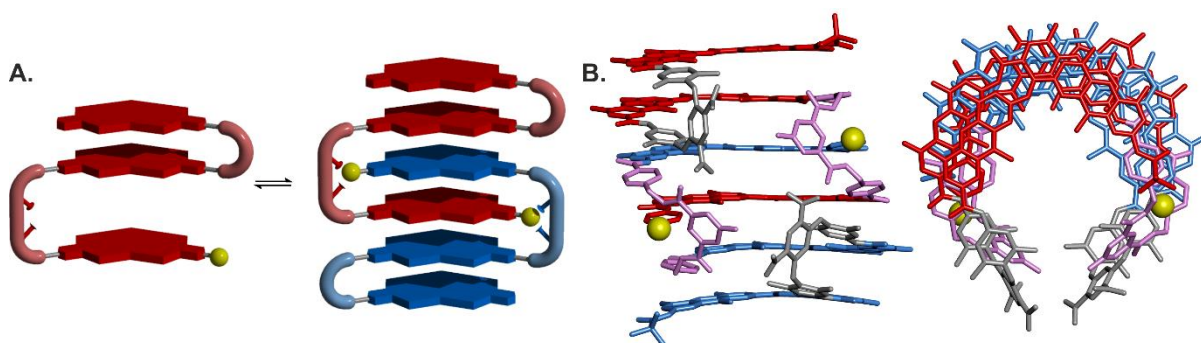


Figure 25. (A) Représentation schématique du repliement et de l'auto-assemblage de feuillet β d'oligoamides aromatiques. Les brins β artificiels sont représentés par des rectangles. Les deux pseudo-coudes sont présentés en rose. Le groupement chimique capable d'établir une liaison non covalente avec l'autre feuillet est représenté par une boule jaune. (B) Structure cristalline de la forme auto-assemblée à six couches. Les feuillets sont représentés en bleu et en rouge. Les pseudo-

³¹ Résultats non publiés

coudes courts et étendus sont représentés en gris et en rose, respectivement. Les chaînes latérales et les hydrogènes ont été omis.

Ces hélices creuses d'ordre supérieur possèdent un extérieur hydrophobe et une surface intérieure polaire. Ce caractère amphiphile inversé pourrait éventuellement conduire à la formation de canaux ioniques dans les bicouches membranaires lipidiques de manière similaires à certaines familles de protéines membranaires (e.g. lipocaline). L'autre aspect intéressant de ces molécules est la fonctionnalisation de leurs espaces intérieurs. La modulation de la séquence oligomérique du foldamère permettrait le développement de capteurs ou de vaisseaux synthétiques pouvant mener à de nouvelles fonctions par-delà les limites des biomolécules. Finalement, comme l'a dit le Prof. Matile, « la partie la plus intéressante des fûts moléculaires est leur contenu ou, plus précisément, la possibilité de remplir, de stocker, peut-être même de "fermenter" et de libérer un produit aussi savoureux qu'un bon vin rouge ».³²

³² Matile, S. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 158–167.

Experimental part

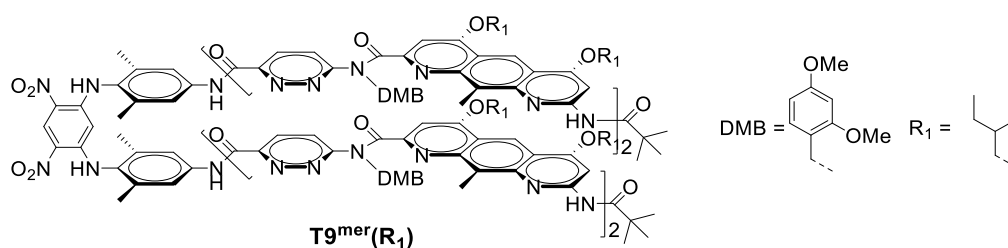
1. Methods for NMR and X-ray crystallography

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

2. Materials and methods for chemical synthesis

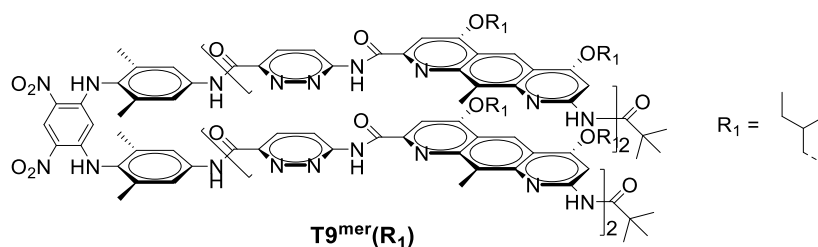
All reactions were carried out under a dry argon atmosphere. Commercial reagents were purchased from Sigma-Aldrich, TCI Chemicals or Alfa-Aesar and were used without further purification. Dichloromethane (CH_2Cl_2) were dried over alumina columns (MBRAUN SPS-800 solvent purification system); chloroform (CHCl_3) and diisopropylethylamine (DIEA) were distilled over calcium hydride (CaH_2) and phosphorus pentoxide (P_2O_5), respectively, 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). Preparative recycling GPC (gel permeation chromatography) were performed on JAIGEL 20*600 mm columns (Japan Analytical Industry) at a flow rate of 7 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ with a mobile phase composed of NEt_3 and EtOH in chloroform (1 % and 2.5 %, vol/vol, respectively). Monitoring by UV detection was carried out at 254 nm, 280 nm, 300 nm and 360 nm. ESI mass spectra were obtained from the Mass Spectrometry Laboratory at the European Institute of Chemistry and Biology (UMS 3033 & US01 - IECB), Pessac, France.

3. Experimental procedures



Oligomer $\text{T9}^{\text{mer}}(\text{R}_1)$. In a 5 mL round-bottom flask, compound **62** (5.3 mg, 12.0 μmol) and compound **54** (40 mg, 26.4 μmol) were dissolved in dry CHCl_3 (1 mL). Then PyBOP (36 mg, 68.7 μmol) and distilled DIEA (12 μL , 68.7 μmol) were added. The solution was stirred at 30 $^\circ\text{C}$ for 12 hours. Solvents were removed under reduced pressure and the residue was dissolved in CH_2Cl_2 , washed with distilled water and brine. The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure.

The crude product was purified by GPC to obtain compound **T9^{mer}(R₁)** (20 mg, 51 % yield) as a yellow solid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 10.51 (s, 2H), 9.75 (s, 2H), 9.28 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.87 (s, 2H), 8.81 (s, 2H), 8.21 (s, 2H), 8.17 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 8.12 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.89 (s, 4H), 7.60–7.53 (m, 8H), 7.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.18 (s, 4H), 6.46–6.40 (m, 4H), 6.34–6.31 (m, 4H), 5.45 (s, 4H), 5.40 (s, 4H), 4.88 (s, 1H), 4.23–4.15 (m, 16H), 3.74 (s, 6H), 3.71 (s, 6H), 3.55 (s, 6H), 3.53 (s, 6H), 2.45 (s, 12H), 1.88 (s, 12H), 1.87–1.77 (m, 8H), 1.65–1.55 (m, 32H), 1.31 (s, 18H), 1.08–0.98 (m, 48H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 177.95, 170.06, 169.84, 164.04, 163.98, 163.86, 163.63, 162.71, 161.91, 161.19, 160.59, 160.51, 160.15, 158.23, 158.08, 153.24, 152.83, 151.51, 149.69, 149.20, 147.98, 144.88, 144.82, 144.75, 136.66, 136.46, 133.60, 132.72, 130.89, 130.52, 129.88, 129.25, 126.97, 126.34, 125.56, 125.00, 120.64, 120.08, 119.92, 118.97, 118.83, 117.38, 117.25, 113.73, 113.42, 104.35, 98.35, 98.24, 93.04, 71.03, 70.86, 55.42, 55.16, 41.14, 32.02, 29.79, 29.46, 27.56, 23.82, 22.79, 17.94, 14.22, 11.49. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₁₉₂H₂₂₆N₃₀O₃₀ [M+2H]²⁺ 1715.8535 found 1715.8721



Oligomer T9^{mer}(R₁). In a 5 mL round-bottom flask, compound **T9^{mer}(R₁)** (20 mg, 5.8 μmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (0.5 mL). The flask was poured into an ice bath and trifluoroacetic acid (0.5 mL) was added. The solution was stirred during 2 hours at room temperature. Then solvents were removed using rotary evaporator. The crude residue was dissolved in CH₂Cl₂ and was washed with an aqueous saturated solution of NaHCO₃ and with distilled water. The organic layers were collected, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. After purification by GPC, oligomer **T9^{mer}(R₁)** was obtain as a yellow solid (13 mg, 81 % yield). HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₁₅₆H₁₈₆N₃₀O₂₂ [M+2H]²⁺ 1415.7174 found 1415.7235.

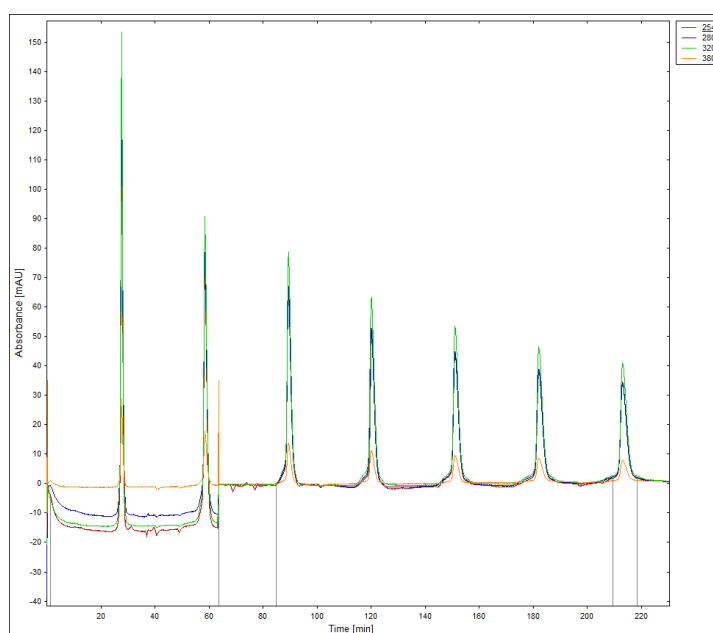
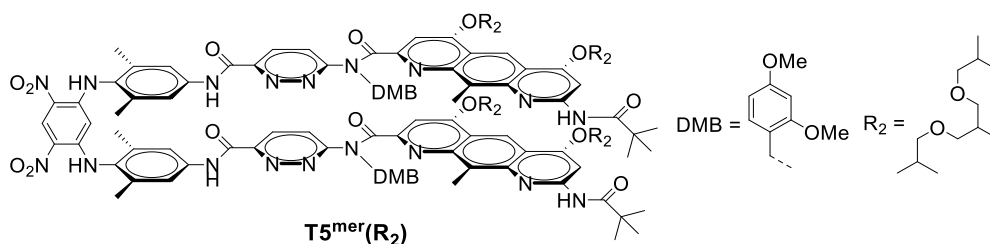
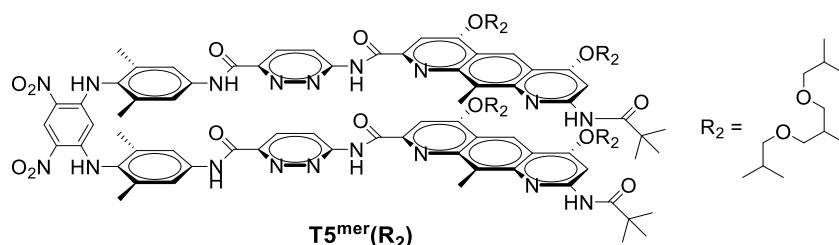


Figure S1. GPC profile of oligomer **T9^{mer}(R₁)**.



Oligomer T5^{mer}(R₂). In a 5 mL round-bottom flask, compound **62** (12 mg, 27.4 μmol) and compound **58** (63 mg, 60.5 μmol) were dissolved in dry CHCl_3 (1 mL). Then PyBOP (86 mg, 0.16 mmol) and distilled DIEA (29 μL , 0.16 mmol) were added. The solution was stirred at 30 $^\circ\text{C}$ for 12 hours. Solvents were removed under reduced pressure and the residue was dissolved in CH_2Cl_2 , washed with distilled water and brine. The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by GPC to obtain compound **T5^{mer}(R₂)** as a yellow solid (43 mg, 63 % yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 9.89 (s, 2H), 9.32 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 8.79 (s, 2H), 8.36 (s, 2H), 8.32 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.93 (s, 2H), 7.57 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.40–7.36 (m, 4H), 7.21 (s, 4H), 6.44–6.41 (m, 2H), 6.33–6.32 (m, 2H), 5.40 (s, 4H), 4.90 (s, 1H), 4.41 (d, $J = 5.4$ Hz, 4H), 4.35 (d, $J = 5.7$ Hz, 4H), 3.70 (s, 6H), 3.68–3.62 (m, 16H), 3.54 (s, 6H), 3.20 (d, $J = 6.6$ Hz, 8H), 3.17 (d, $J = 6.7$ Hz, 8H), 2.63–2.52 (m, 4H), 2.35 (s, 6H), 1.92 (s, 12H) 1.88–1.78 (m, 8H), 1.30 (s, 18H), 0.89–0.84 (m, 48H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 117.95, 169.79, 163.79, 163.52, 163.42, 160.86, 160.61, 158.35, 154.11, 153.59, 152.73, 144.85, 144.69, 132.71, 130.74, 128.41, 124.63, 119.78, 118.68, 117.28, 113.25, 104.37, 98.89, 98.46, 93.29, 78.49, 78.46, 69.01, 68.87, 67.37, 67.18, 55.49, 55.25, 49.33, 47.55, 47.29, 40.30, 30.07, 29.84, 29.80, 29.75, 29.51, 28.57, 28.54, 27.67, 26.44, 23.90, 23.83, 19.52, 19.48. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{136}\text{H}_{180}\text{N}_{18}\text{O}_{26}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 2482.3389 found 2482.3178.



Oligomer T5^{mer}(R₂). In a 5 mL round-bottom flask, compound **T5^{mer}(R₂)** (40 mg, 16.1 μmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (0.5 mL). The flask was poured into an ice bath and trifluoroacetic acid (0.5 mL) was added. The solution was stirred during 2 hours at room temperature. Then solvents were removed using rotary evaporator. The crude residue was dissolved in CH_2Cl_2 and was washed with an aqueous saturated solution of NaHCO_3 and with distilled water. The organic layers were collected, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated. After purification by GPC, oligomer **5^{mer}(R₂)** was obtain as a yellow solid (32 mg, 91 % yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 11.46 (s, 2H), 9.79 (s, 2H), 9.35 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.61 (s, 2H), 8.31 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 8.17 (s, 2H), 7.98 (s, 2H), 7.45 (s, 4H), 7.02 (s, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.40 (m, $J = 5.4$ Hz, 4H), 4.35 (d, $J = 5.7$ Hz, 4H), 3.68 (d, $J = 5.7$ Hz, 8H), 3.60 (d, $J = 5.7$ Hz, 8H), 3.21–3.12 (m, 16H), 2.67–2.61 (m, 2H), 2.52–2.49 (m, 2H), 2.09 (s, 12H), 1.91–1.79 (m, 8H), 1.40 (m, 21H), 1.25 (s, 3H), 0.89–0.85 (m, 48H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 177.74, 163.79, 163.54, 163.46, 159.96, 155.92, 152.99, 149.22, 149.13, 148.29, 144.90, 144.47, 137.35, 137.16, 133.30, 130.80, 129.42, 128.04, 125.04, 120.26, 119.59, 118.96, 118.38, 113.09, 94.79,

94.32, 93.75, 78.47, 68.66, 68.59, 67.60, 45.92, 40.38, 40.28, 40.18, 28.56, 28.53, 27.67, 19.52, 19.48.
 HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₁₁₈H₁₆₁N₁₈O₂₂ [M+H]⁺ 2182.2077 found 2182.2077.

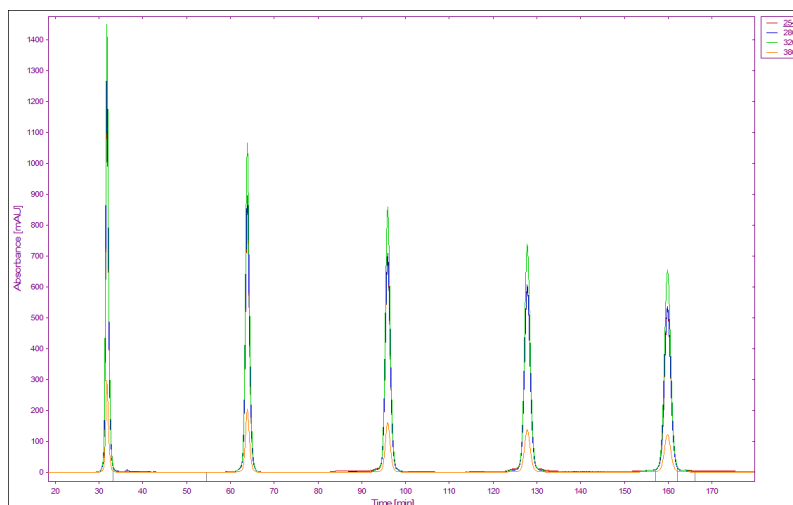
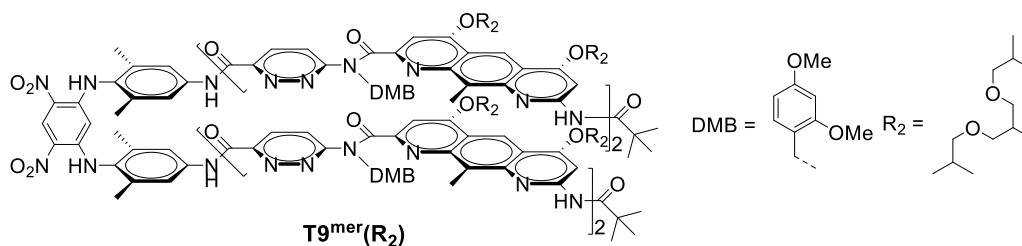
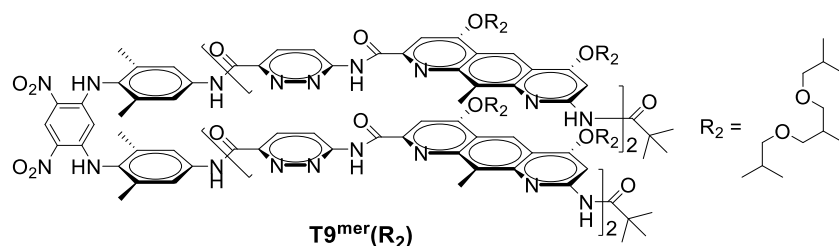


Figure S2. GPC profile of oligomer **T5^{mer}(R₂)**.



Oligomer T9^{mer}(R₂). In a 5 mL round-bottom flask, compounds **62** (6.5 mg, 14.9 μ mol) and **60** (62 mg, 31.3 μ mol) were dissolved in dry CHCl₃ (1 mL). Then PyBOP (47 mg, 90 μ mol) and distilled DIEA (10 μ L, 60 μ mol) were added. The solution was stirred at 35 °C for 12 hours. Solvents were removed under reduced pressure and the residue was dissolved in CH₂Cl₂, washed with distilled water and brine. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified two times by GPC to obtain **T9^{mer}(R₂)** as a yellow compound (20 mg, 31 % yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 10.54 (s, 2H), 9.76 (s, 2H), 9.28 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.80 (s, 2H), 8.78 (s, 2H), 8.28 (s, 2H), 8.13 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 8.12 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7.94 (m, 4H), 7.58 (s, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.46–7.34 (m, 8H), 7.20 (s, 4H), 6.45–6.33 (m, 8H), 5.48 (s, 4H), 5.41 (s, 4H), 4.89 (s, 1H), 4.20–4.33 (m, 16H), 3.74 (s, 6H), 3.72 (s, 6H), 3.67–3.61 (m, 32H), 3.56 (s, 6H), 3.54 (s, 6H), 3.22–3.15 (m, 32H), 2.59–2.53 (m, 8H), 2.47 (s, 6H), 2.45 (s, 6H), 1.89 (s, 12H), 1.86–1.77 (m, 16H), 1.31 (s, 18H), 0.89–0.82 (m, 96H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 169.95, 169.81, 169.77, 169.70, 163.86, 163.82, 163.71, 163.69, 163.57, 162.80, 162.69, 162.46, 161.17, 160.73, 160.67, 160.64, 159.95, 158.36, 158.30, 158.26, 154.22, 153.71, 153.36, 152.86, 151.80, 149.69, 149.67, 148.01, 148.25, 144.83, 144.78, 137.03, 136.69, 136.49, 133.39, 131.01, 130.78, 130.65, 130.40, 129.37, 128.13, 126.83, 126.49, 125.49, 124.99, 124.80, 120.03, 119.96, 119.79, 118.97, 118.79, 117.28, 117.23, 117.04, 114.53, 113.41, 104.46, 146.37, 98.56, 98.50, 98.45, 94.17, 93.47, 78.50, 78.45, 68.99, 68.86, 67.44, 67.24, 55.48, 55.30, 55.24, 40.30, 32.06, 29.85, 29.50, 28.58, 28.52, 27.59, 22.83, 19.52, 19.47, 18.01, 17.72, 14.26, 12.16. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₂₄₀H₃₂₂N₃₀O₄₄ [M+2H]²⁺ 2129.7972 found 2129.8535.



Oligomer T9^{mer}(R₂). In a 5 mL round-bottom flask, compound **T9^{mer}(R₂)** (20 mg, 4.5 μ mol) was dissolved in CH₂Cl₂ (0.5 mL). The flask was poured into an ice bath and trifluoroacetic acid (0.5 mL) was added. The solution was stirred during 2 hours at room temperature. Then solvents were removed using rotary evaporator. The crude residue was dissolved in CH₂Cl₂ and was washed with an aqueous saturated solution of NaHCO₃ and with distilled water. The organic layers were collected, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. After purification by GPC, oligomer **T9^{mer}(R₂)** was obtained as a yellow solid (14 mg, 82 % yield). HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₂₀₄H₂₈₂N₃₀O₃₈ [M+2H]²⁺ 1880.0523 found 1880.9772.

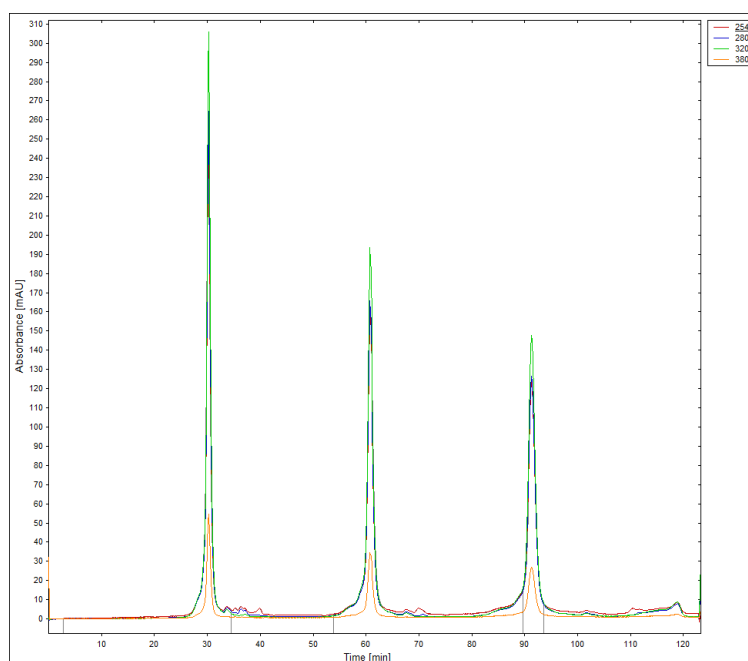
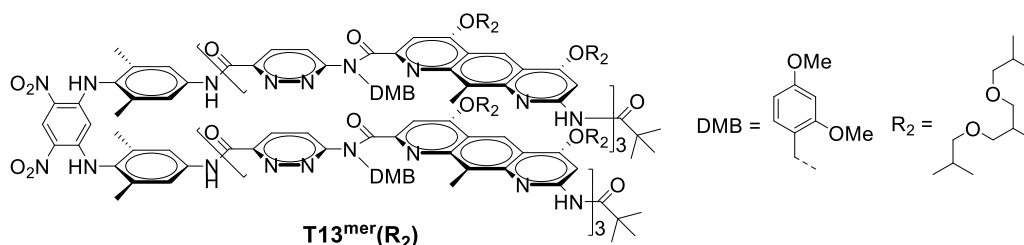
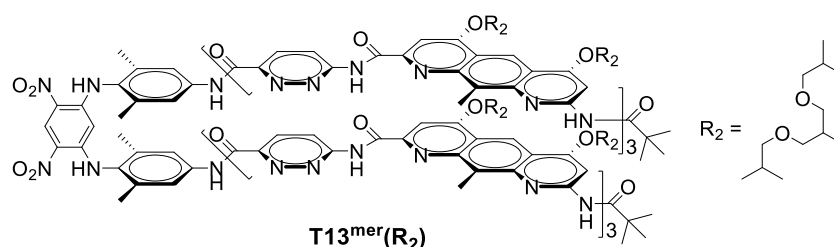


Figure S3. GPC profile of oligomer **T9^{mer}(R₂)**.



Oligomer T13^{mer}(R₂). In a 5 mL round-bottom flask, compounds **62** (3.7 mg, 8.5 μ mol) and **61** (50 mg, 17 μ mol) were dissolved in dry CHCl₃ (1 mL). Then PyBOP (35 mg, 68 μ mol) and distilled DIEA (12 μ L, 68 μ mol) were added. The solution was stirred at 35 °C for 12 hours. Solvents were removed under reduced pressure and the residue was dissolved in CH₂Cl₂, washed with distilled water and brine. The

organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified two times by GPC to obtain **T13^{mer}(R₂)** as a yellow solid (17 mg, 33 % yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 10.60 (s, 2H), 10.45 (s, 2H), 9.69 (s, 2H), 9.27 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.81–8.80 (m, 4H), 8.75 (s, 2H), 8.26 (d, $J = 9.11$ Hz, 2H), 8.16 (s, 2H), 8.11–8.08 (m, 4H), 7.97–7.93 (m, 8H), 7.76 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.61–7.52 (m, 6H), 7.44–7.38 (m, 4H), 7.31 (m, 4H), 7.17 (m, 4H), 6.45–6.32 (m, 12H), 5.47 (m, 12H), 4.96 (s, 1H), 4.41–4.35 (m, 24H), 3.74–3.71 (m, 18H), 3.67–3.61 (m, 60H), 3.53 (m, 6H), 3.22–3.15 (m, 48H), 2.63–2.53 (m, 18H), 2.45–2.44 (m, 12H), 1.91–1.80 (m, 36H), 1.26 (s, 18H), 0.89–0.79 (m, 144H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 170.41, 170.06, 169.60, 163.90, 163.70, 163.51, 163.44, 162.18, 162.08, 161.96, 161.21, 161.07, 160.63, 160.08, 160.03, 158.29, 158.17, 153.53, 153.27, 152.73, 151.65, 149.30, 145.01, 144.83, 136.53, 133.77, 130.94, 130.84, 130.65, 130.21, 129.92, 127.00, 125.01, 120.41, 119.94, 119.03, 118.89, 118.78, 117.35, 117.35, 113.61, 113.31, 104.40, 98.45, 93.42, 93.26, 78.49, 78.44, 68.98, 68.88, 67.42, 67.17, 55.43, 55.20, 45.93, 40.28, 30.07, 29.85, 29.51, 29.25, 29.13, 28.57, 28.51, 27.53, 26.54, 22.83, 19.51, 19.47, 14.26. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{344}\text{H}_{462}\text{N}_{42}\text{O}_{66}$ [$\text{M}+3\text{H}$]³⁺ 2079.4716 found 2080.7038



Oligomer T13^{mer}(R₂). In a 5 mL round-bottom flask, compound **T13^{mer}(R₂)** (15 mg, 2.4 μmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (0.5 mL). The flask was poured into an ice bath and trifluoroacetic acid (0.5 mL) was added. The solution was stirred during 2 hours at room temperature. Then solvents were removed using rotary evaporator. The crude residue was dissolved in CH_2Cl_2 and was washed with an aqueous saturated solution of NaHCO_3 and with distilled water. The organic layers were collected, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated. The crude residue was purified by GPC two times to give compound **T13^{mer}(R₂)** (10 mg, 77 % yield) as a yellow solid.

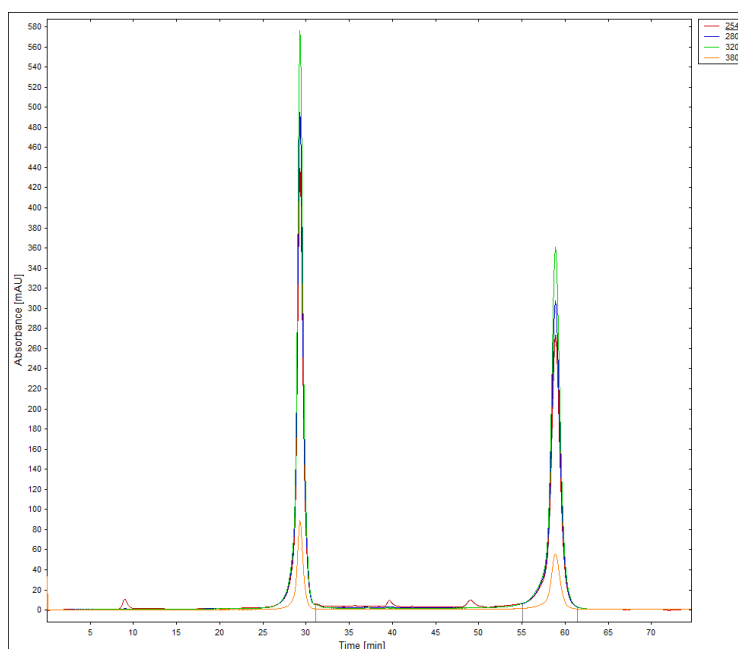


Figure S4. GPC profile of oligomer $T13^{mer}(R_2)$

4. Comparison of intensity between oligomers $T5^{mer}(R_2)$ and **63** during mass analysis.

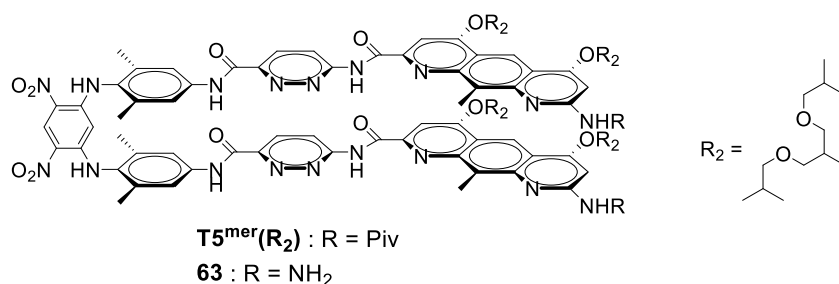


Figure S5. Chemical structures of compounds $T5^{mer}(R_2)$ and **63**

	Calculated	Found	Intensity
$[63+2H]^{2+}$	1007.5475	1007,5502	166865,5
$[T5^{mer}(R_2)+2H]^{2+}$	1091.6050	1091.6089	2159,9
$[63+H]^+$	2014.5475	2014.0933	101580,3
$[T5^{mer}(R_2)+H]^+$	2182.2027	2182.2076	54363,6

Table 1. Intensity of signals during mass analysis of an equimolar (1mM) solution of oligomer $T5^{mer}(R_2)$ and **63**.

Conclusion générale et perspectives

Ces travaux de thèse révèlent le fort potentiel des foldamères d'oligoamides aromatiques pour la conception et le développement de structures bio-inspirées.

Dans un premier temps, l'association de structures secondaires distinctes (e.g. hélice et feuillet) a permis la création d'architectures hybrides originales et uniques. L'ouverture centrale générée par le feuillet β courbé confère des propriétés attrayantes pour la reconnaissance moléculaire. En effet, la possibilité de contrôler la taille de l'ouverture dans le squelette d'un récepteur hélicoïdal représente un moyen efficace pour contrôler les cinétiques d'encapsulation et de relargage des molécules invitées. La morphologie particulière de ces édifices moléculaires nous permet d'envisager l'utilisation de molécules invitées linéaires afin de former des complexes similaires à ceux des foldaxanes (Figure 1A).

Les analyses à l'état solide et en solution de ces architectures hélice-feuillet-hélice ont confirmé que chaque sous-composant conservait son intégrité propre. Nous avons constaté que la courbure des brins β artificiel surpassait les répulsions électrostatiques et forçait les dipôles locaux de chaque brin à s'aligner parallèlement les uns aux autres afin de maximiser l'empilement intramoléculaire aromatique. De là, il devient alors possible d'augmenter la taille du feuillet β . L'édifice résultant posséderait une large cavité courbée dans laquelle les fonctions situées au milieu du brin courbé (e.g. la position 9 des diaza-anthracènes) seraient toutes dans la même direction (Figure 1B, boules jaunes). Cette caractéristique structurale se révèle fortement attractive dans le domaine de la catalyse ou bien des interactions protéine-protéine.

Par ailleurs, le caractère photosensible des diaza-anthracènes¹ peut être exploitable (Figure 1C). Leur incorporation dans une séquence oligomérique de type hélice-feuillet-hélice permettrait d'obtenir des architectures dont la forme serait modifiable réversiblement sous l'effet d'un stimulus extérieur (lumière ou température). Contrôler la dynamique structurale de ces systèmes représente un intérêt certain dans le domaine de la chimie supramoléculaire.

¹ (a) Payamyar, P.; Servalli, M.; Hungerland, T.; Schütz, A. P.; Zheng, Z.; Borgschulte, A.; Schlüter, A. D. *Macromol. Rapid Commun.* **2015**, *36*, 151–158. (b) Molard, Y.; Bassani, D. M.; Desvergne, J.-P.; Moran, N.; Tucker, J. H. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8523–8531.

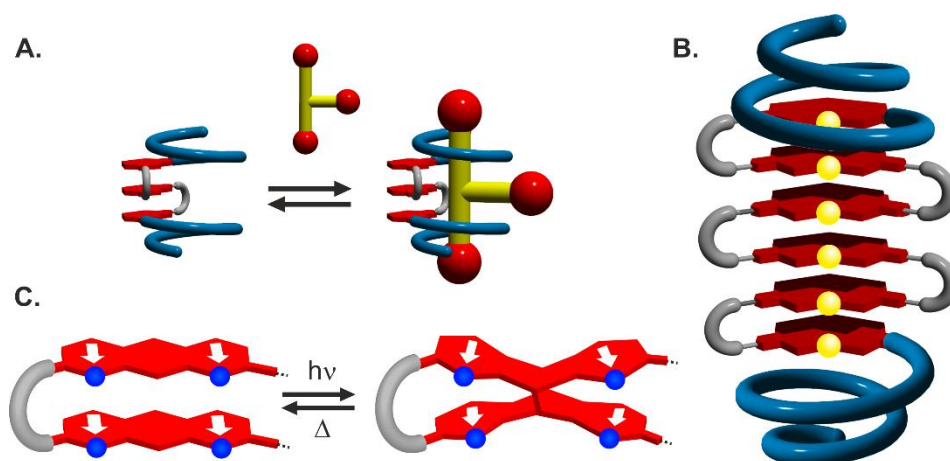


Figure 1. (A) Association d'une architecture hélice-feuillet-hélice avec une molécule invitée en forme de T. (B) Architecture hélice-feuillet-hélice possédant un feuillet β courbé à six brins. (C) Irradiation réversible d'un feuillet β à deux brins constitué de deux motifs diaza-anthracènes. Dans (A – C), le feuillet β , la partie hélicoïdale et le pseudo-coude sont représentés en rouge, en bleu et en gris, respectivement. Dans (B), les boules jaunes représentent les positions 9 des diaza-anthracènes. Dans (C), les pointillés indiquent la partie hélicoïdale ; les boules bleues et les flèches représentent les atomes d'azotes et les orientations des dipôles locaux.

Dans un deuxième temps, le chapitre deux et le chapitre trois ont initié un projet ambitieux basé sur la synthèse de segments hélicoïdaux possédant des diamètres nanométriques. Cette caractéristique structurale a pour but de favoriser la formation non covalente d'espèces multimériques. La difficulté de ce projet réside dans le degré de contrôle de ces phénomènes d'agréations. Les assemblages que nous souhaitons obtenir doivent être discrets et bien organisés. Pour ce faire, des stratégies de synthèses innovantes ont permis d'obtenir les cibles désirées tout en évitant les phénomènes d'interactions intermoléculaires non désirés.

Un travail sur les chaînes latérales a aussi permis de lutter contre les phénomènes de précipitation intervenant dans la synthèse de telles molécules. En revanche, la flexibilité relative des chaînes latérales associée à la forte tendance à l'agréation de ces oligomères crée une barrière entropique défavorable quant à la formation de cristaux exploitables. La prochaine étape consisterait à améliorer cet équilibre délicat entre cristallinité et solubilité.

Les hélices que nous avons synthétisées s'avèrent s'auto-assembler en complexe dimérique. Cependant, il semble très probable qu'en raison du large diamètre de ces segments hélicoïdaux, des phénomènes d'auto-assemblage d'ordre supérieur soient possibles. L'absence de preuve de ces espèces multimériques définis nous laisse à penser que nos foldamères doivent être mieux adaptés aux techniques d'analyses physico-chimiques. L'introduction dans la séquence oligomérique d'éléments chimiques permettant l'amélioration du signal lors des analyses en solution permettrait d'avoir un meilleur aperçu du comportement des oligomères. Ainsi, les prochains efforts sont tournés,

par exemple, vers le développement de chaînes latérales offrant une meilleure ionisation (spectrométrie de masse) ou bien l'incorporation d'atome possédant des propriétés magnétiques (RMN).

Le large diamètre des hélices rend le squelette des foldamères flexible (*i.e.* augmentation du pas de l'hélice). Cette flexibilité peut induire la formation d'interactions intermoléculaires non spécifiques mais peut aussi provoquer des défauts de repliement hélicoïdaux. Une solution serait d'avoir recours à des molécules ou entités jouant le rôle d' « échafaudages ». Cette rigidification du système permettrait de restreindre la mécanique moléculaire, de limiter les interactions intermoléculaires non désirées et enfin de contrôler le processus d'auto-assemblage.

Malgré nos progrès, des défis supplémentaires demeurent mais il est indéniable que ces hélices d'ordres supérieurs ouvrent la voie vers des architectures possédant un potentiel fonctionnel attrayant.

Productions scientifiques

- Publication

Lamouroux, A.; Sebaoun, L.; Wicher, B.; Kauffmann, B.; Ferrand, Y.; Maurizot, V.; Huc, I. **Controlling Dipole Orientation through Curvature: Aromatic Foldamer Bent β -Sheets and Helix-Sheet-Helix Architectures**, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 14668–14675

- Liste des communications

Lamouroux, A. **Aromatic Oligoamide Foldamers: Helix-Sheet-Helix Architectures**. Semaine d'Étude de Chimie Organique (SECO 55) – Mai 2018, Lacanau.

Lamouroux, A. **Aromatic Oligoamide Foldamers: Helix-Sheet-Helix Architectures**. Young Scientist Symposium (YSS 11) – Mai 2018, Bordeaux.

Lamouroux, A. **Aromatic Oligoamide Foldamers: Helix-Sheet-Helix Architectures**. Journée de l'Association Bordelaise de Cristallographie (JABC 11) – Juillet 2018, Bordeaux.

- Communication par voie d'affiches

Lamouroux, A. **Aromatic Oligoamide Foldamers: Bent β -Sheets and Helix-Sheet-Helix Architectures**. Journée de l'École Doctorale des Sciences Chimiques de l'Université de Bordeaux – Mai 2017, Bordeaux.

Lamouroux, A. **Aromatic Oligoamide Foldamers: Bent β -Sheets and Helix-Sheet-Helix Architectures**. Symposium on Foldamers – Septembre 2016, Bordeaux.

Foldamères d'oligoamides aromatiques pour le développement de structures secondaires bio-inspirées

Pour mimer le repliement des structures tridimensionnelles des biomolécules, les chimistes ont développé des oligomères artificiels capables d'adopter des formes repliées et bien définie en solution : les foldamères. Néanmoins, la variété des structures secondaires isolées que l'on rencontre au sein des foldamères n'atteint pas encore celle des biomolécules. La combinaison de différentes séquences d'oligoamides aromatiques ayant des structures secondaires distinctes a permis le développement d'architectures de type « hélice-feuillet-hélice » définie dans lesquelles chaque sous-composant secondaire conserve son intégrité respective. Ces objets uniques en forme de panier possèdent une fenêtre ouverte modulable inscrite dans le squelette du foldamère par laquelle une molécule invitée peut être accueillie. Comme preuve de concept, la liaison et le relargage d'une molécule invitée à l'une de ces structures se sont révélées rapides à l'échelle de la RMN ^1H . Ensuite, le développement de brins oligomériques composés de monomères codant pour de faibles rayons de courbure a permis l'obtention d'hélices doubles. Ces structures auto-assemblées de haut-poids moléculaires possèdent un diamètre de l'ordre du nanomètre. Enfin, des segments hélicoïdaux codant pour des diamètres larges ont été couplés à des pseudo-coudes artificiels dans le but d'obtenir des architectures possédant une large cavité polaire inspirés de la structure des tonneaux β . Ces approches ouvrent la voie vers la conception d'objets moléculaires toujours plus complexes au-delà la chimie des biomolécules.

Mots clés : foldamères d'oligoamides aromatiques, architectures hélice-feuillet-hélice, doubles hélices auto-assemblées, tonneaux β artificiels.

Aromatic oligoamide foldamers for the development of bio-inspired secondary structures

To mimic the particular folding of the biomolecules' three-dimensional structures, chemists have developed artificial oligomers that fold into a compact and well-defined structures in solution: foldamers. Nevertheless, the variety of isolated secondary structures of foldamers is not equal to those of biomolecules. The association of different sequences of aromatic oligoamide having distinct secondary structures allowed the development of well-defined helix-sheet-helix architectures in which subcomponents conserve their respective integrity. These unique basket-like objects possess an open-window within the foldamer backbone in which a molecular guest can be accommodate. As a proof of concept, guest binding to one of these structures was found to be fast on the NMR time scale. Then, the development of oligoamide aromatic strands made of monomer encoding for low curvature has allowed to obtain double helices structures. These self-assembled structures showing high molecular weights present a nanometer scale diameter. Eventually, these oligomeric strands were coupled to artificial turn units to obtain β -barrels-like architectures having a large polar cavity. These approaches open the access to the design of ever more complex molecular objects beyond the chemistry of biomolecules.

Key words: oligoamides aromatic foldamers, helix-sheet-helix architectures, self-assembled double helices, artificial β -barrels

Chimie et Biologie des Membranes et Nanoobjets (CBMN)

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