



Elaboration d'hélices chirales pour l'émission de lumière circulairement polarisée et l'optique non-linéaire

Kevin Moreno

► To cite this version:

Kevin Moreno. Elaboration d'hélices chirales pour l'émission de lumière circulairement polarisée et l'optique non-linéaire. Chimie organique. Université de Bordeaux, 2022. Français. <NNT : 2022BORD0344>. <tel-03945566>

HAL Id: tel-03945566

<https://theses.hal.science/tel-03945566v1>

Submitted on 18 Jan 2023

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.



HAL Authorization

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

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES
SPÉCIALITÉ CHIMIE ORGANIQUE

Par Kevin MORENO

**ELABORATION D'HELICES CHIRALES POUR L'EMISSION
DE LUMIERE CIRCULAIREMENT POLARISEE ET
L'OPTIQUE NON-LINEAIRE**

Sous la direction de : Dr. Céline OLIVIER

Soutenue le 2 décembre 2022

Membres du jury

Mme CRASSOUS Jeanne	Directrice de recherche CNRS	Université de Rennes	Rapportrice
M. CANEVET David	Professeur	Université d'Angers	Rapporteur
M. GUICHARD Gilles	Directeur de recherche CNRS	Université de Bordeaux	Président
Mme OLIVIER Céline	Chargée de recherche CNRS	Université de Bordeaux	Directrice de thèse

Remerciements

*« Les remerciements, c'est la seule chose que les gens lisent alors que c'est toujours ce qu'on écrit en dernier », inconnu**

Je tiens tout d'abord à remercier le Dr. Céline Olivier. En 2019, (encore un jeune M2 à l'époque) tu m'as offert la possibilité de réaliser un super stage de M2 où j'ai eu l'occasion d'apprendre énormément. Tu m'as manifesté ta confiance dès le début et je me suis toujours senti soutenu ce qui m'a ensuite permis de continuer en thèse où encore une fois, l'expérience a été riche en enseignement. J'ai pu mesurer la chance que j'avais d'avoir une encadrante investie pleinement dans ce projet et ce, pendant plus de 3 ans. Pour tout cela, merci.

Je tiens à remercier Madame Jeanne Crassous, directrice de recherche CNRS à l'Université de Rennes et Monsieur David Canevet, professeur à l'Université d'Angers pour avoir accepté d'être rapporteurs de cette thèse ainsi que Monsieur Gilles Guichard, directeur de recherche CNRS à l'Université de Bordeaux pour avoir accepté de juger ce travail de thèse.

Mes remerciements vont également à Madame Elisabeth Garanger, chercheuse CNRS au LCPO et Monsieur Fabien Durola, chargé de recherche CNRS à l'Université de Bordeaux pour avoir accepté de faire partie de mon comité de suivi de thèse.

Je souhaite remercier l'ensemble du groupe NEO, Dr. Dario Bassani, Pr. Brigitte Bibal, Dr. Anh Thy Bui, Mme Clotilde Davies, Mme Pascale Godard, Mr. Damien Jardel, Dr. Dominique Lastécouères, Pr. Jean-Luc Pozzo, Mr. Guillaume Raffy et Dr. Jean-Marc Vincent ainsi que l'ensemble du groupe C2M, Dr. Hervé Deleuze, Dr. Emilie Genin, Dr. Yohann Nicolas, Pr. Thierry Toupance, Dr. Anne Thienpont, Pr. Luc Vellutini, Dr. Karine Heuze, Dr. Svitlana Poix-Shinkaruk, Mme Marie-Anne Dourges et Mr. Laurent Thomas. Merci à tous pour votre accueil, votre gentillesse, et bien évidemment pour votre aide pendant toutes ces années !

Je souhaite également remercier l'ensemble du groupe du docteur Yann Ferrand, avec qui j'ai eu la chance de collaborer. Merci notamment à Eric pour tous les précieux conseils, les purifs, et les produits que tu m'as fournis. Grâce à toi j'ai pu gagner un temps précieux au cours de ma thèse (et aussi pendant mon stage de M2), donc un grand merci pour tout cela ! Merci à Vincent

*© Thèse de Christophe Mallet, *Adaptation morphologique des os longs à la graviportalité chez les Rhinocerotidae*.

pour ton travail et ton aide, grâce à tes synthèses la partie sur les foldamères dans l'eau a été possible et elle est top !

Un merci également pour le docteur Nathan McCleanaghan, merci pour ta formation et ton expérience en spectroscopie que tu m'as apporté, j'ai pu beaucoup apprendre à tes côtés et le tout dans la bonne humeur.

Je remercie également le docteur Vincent Rodriguez pour son aide et ses explications sur l'optique non-linéaire qui m'ont beaucoup aidé au cours de cette thèse.

Je tiens à remercier la plateforme du CESAMO de l'ISM, pour tous leurs conseils et leurs aides dans la caractérisation de mes composés pendant toutes années.

« Il y a une différence entre connaître le chemin et arpenter le chemin. » Matrix, Morpheus

Sur ces sages mots de notre cher Morpheus, je souhaite également remercier les personnes qui m'ont suivi, accompagné et soutenu sur ce chemin de la thèse et ceux qui me supportent depuis bien longtemps.

Un grand merci à la famille ISM, à tous les doctorants et postdocs que j'ai pu croiser pendant ces 3 années. Une grosse pensée bien sûr pour **QUENTIN**, (téma ce rose) le plus gros raturé de l'ISM. Merci pour tous les bons moments chez NEO et pour ton accueil alors que je n'étais qu'un réfugié. Merci à Victor le normand pour ta bonne humeur infinie, (balance ta recette sur le caramel au beurre salé) je te souhaite plein de courage pour compléter ta collection de même dans le futur. Merci au petit Mattéo, sans toi les rituels d'abatages de brownies ne seraient pas les mêmes, et essaye de pas escalader le A12 stp. Merci à Jorgé ? Euh Jougé ? Ah non, Jorgé ! Désolé d'avoir détruit ton prénom de nombreuses fois mais merci pour tout et surtout pour la flash qui a changé ma vie (tu m'as rendu encore plus feignant). Petite pensée également pour notre Jean Lassalle parti trop tôt.. Baptiste ! Merci pour ton accueil chez NEO en me balançant pour le groupe meeting que je n'oublierai pas. En tout cas, hâte de te retrouver sur les terrains, les défenseurs de ton niveau se font rares (RIP Tuchel) et bon courage au Canada ! Si je dis défenseur je pense bien sûr à notre meilleur attaquant.. Victor de Niort cette fois-ci. A la fois bon finisseur devant le but et bon tactiquement comme sur CIV 5, c'était un plaisir pour moi de jouer avec toi et de me faire juger tous les jours sur mon heure d'arrivée. J'espère assister à la création de ton labo un jour, avec des idées de génie qui en ressortent quotidiennement j'en suis sûr (main opposée richard). Si je dis Victor, je dis forcément Guillaume le neo diplômé !

Merci pour ta bonne humeur et toutes les pauses, tu étais un très bon élève, hâte de te voir attaquer le master ! J'ai gardé le meilleur footballeur pour la fin.. Le Z ! Je remercie Zizou (je n'aurais jamais cru écrire ça dans ma vie), ça a été super de partager le foot, canéj, les échecs et le ski avec toi, rendez-vous sur la pelouse d'Anfield capitaine ! J'ai une pensée pour Laura, la master des mots fléchés, merci pour ton apprentissage, le piano et ton organisation qui a sauvé l'ISM (et merci aussi pour toutes les alarmes incendies bien sûrs) ! Merci à Momo et Alex, les murs de l'ISM mais aussi du Carpe. Je n'oublie pas bien sûr Rita, Maria, Riva, Damien, Marine, Alex, Margaux, Jooo, Axelle, Marion et Chloé, merci pour les bons moments, votre bonne humeur, les crêpes et les soirées pendant toutes ces années ! There is the last one, Borja, thanks for you kindness, the football time, the insane defense and party in San Sebastian, it was really cool to meet you during my Phd, see you and Vamos Atletico !

Merci aux petits pioupious de l'ISM, Lucile merci à toi pour ton implication et ton aide pendant ton stage c'était top, je te souhaite plein de réussite pour plus tard ! La petite suivante, Lina, merci pour ton aide également, tu t'es bien débrouillée et j'espère que ce stage te servira pour la suite ! Et enfin les deux derniers, vous n'êtes pas vraiment mes pioupious mais c'est pareil... Chloé ! Si jamais tu as besoin d'aide pour la théorie des deux agitateurs je suis là, merci pour ta bonne humeur, je te souhaite plein de réussites pour ta thèse et fais attention dans ta twingo ! Et petit Louis, le petit prince de la chimie, merci pour ces 6 mois c'était top de partager le lab avec toi, garde ta motivation et deviens le boss de la chimie et du rap game !

J'ai une pensée également pour nos soldats de l'ISM partis trop tôt... Thomas, merci d'avoir été un super partenaire de thèse. Je n'oublierai jamais l'épisode du gaz de combat, on est prêt pour faire la guerre ensemble je pense. On pourra partir avec notre petit stagiaire Romain, merci pour tous les bons moments Romain et essaye de plus casser tous les cadeaux que tu reçois ! Et je finirais par les deux meilleurs postdocs de C2M, Juan, mon frère Moreno, merci pour ta gentillesse et ton aide ! And Petra, without you these words wouldn't be possible. Thanks for the gin, and everything! See you futur chess master.

Merci à la team master, j'ai une pensée pour la petite Stélina (maintenant devenue la chef du Rhum de Martinique) et l'alcool Antho, merci à vous pour tous les fous rires au Petit Q, les meilleurs moments de mon M2 sont ici. Je pense aussi au petit Vincent, l'addict du spectro chez NEO, merci pour les pauses et bon courage pour la suite à Marseille ! Merci aussi à la prodige Aline pour sa bonne humeur et ses accueils à l'IECB avec la runneuse Claire !

Je n'ai pas suivi la position des remerciements mais on va dire qu'ici c'est la 17^{ème} position... Et qui dit 17^{ème} position dit la place de la BroCorp dans mon cœur ! Merci aux membres essentiels de la BroCorp, Maël Fotchenikqujz (Annie mage ggwp) et Franck le parpaing (ou le stoppeur de tram également possible), merci à vous deux pour votre soutien et vos blagues de haut vol depuis des années. Tous ces zombies et Rocket league m'auront beaucoup servi au cours de cette thèse. Je pourrais écrire un bouquin mais je garde ça pour un autre manuscrit.

J'ai une pensée spéciale bien sûr pour mes fidèles artistes universitaires, Coco, Cyril et Val ! On a fait énormément de route ensemble et j'espère qu'elle va continuer. J'ai passé de super années à la fac avec vous et si j'ai apprécié toutes ces années et c'est en grande partie grâce à vous. Comment ne pas penser aux murs magnifiques de l'appartement de Coco, le ravage de Val par message et les histoires mémorables de Cyril ? Merci pour tous, je manque de place pour tout raconter mais toutes les soirées, le ski, le RU pendant toutes ces années sont gravés dans ma mémoire, à bientôt sur les pistes (noires ? en snow val ?) et sur Minecraft !

Un grand merci à Camilleeeeeeeee bien sûr, merci pour tout, pour les moments précieux avec toi, ton soutien, le canoë, de supporter mes blagues nulles, les pauses avec Quentin, tes explications ultra précises, la liste est encore très longue... Mais tout ça je ne l'oublierai pas. Merci à toi.

Pour conclure, mes remerciements vont à toute ma famille. Merci notamment à mes parents pour toute la liberté et la confiance que vous m'avez données. J'espère que toutes ces années et ce travail vous rendront fiers, que papa tu n'es pas trop déçu pour mon niveau nul en mécanique et que maman tu ne stresse pas trop pour la suite. J'ai une pensée aussi pour ma petite grande sœur Laetitia, qui m'a beaucoup aidé à travailler ma mémoire avec ses entraînements au jeu memory. Merci aussi à Dimitri, Muriel et Roland pour tous les weekends super en famille et votre soutien, c'était super, merci à vous. Je n'oublie pas mamie bien sûr, ce travail est aussi pour toi et j'espère que là où tu es, tu es fière. Merci à tous.

J'en oublie forcément car comme vous le savez ma mémoire n'est pas mon point fort. Donc encore une fois, un grand merci à tout le monde !

...

.....

.....

Il manque quelqu'un ?! Non... Comment aurais pu-oublier mes deux plus vieux camarades ? (Par ordre alphabétique pour éviter toute bagarre) Merci à Hugo. Depuis le judo à Saint-Macaire et le collège de Pian, l'histoire est longue. Que pourrais-je citer en seulement quelques phrases pour résumer toutes années ? Les cours d'allemand, les 360 no scope sur call of, les échecs, le camping, la rando en Espagne... Merci pour toutes années et ton soutien (même si tu as fracturé mon mental sur Genesis). Tout simplement fabuleux.

Merci à la deuxième vedette, Simon bien sûr. L'histoire a peut-être commencé un peu plus tard mais celle-ci est tout aussi riche. De paillet à Jonzac en passant par Bordeaux, on peut dire qu'on s'est vu aux quatre coins du monde. Qui l'aurait cru ? Après m'avoir fait exclure de cours dès notre première rencontre, tu as toujours été là pour me soutenir avec à chaque fois, de très bons conseils.

Merci sincèrement à vous deux et à la BroCorp à nouveaux, j'aimerais écrire les running gags infinis dédiés à chacun qui tournent dans ma tête mais la discussion du sel dans de l'eau doit commencer.

Abréviation

[α] : Pouvoir rotatoire	HROA : Activité optique hyper-Rayleigh
AcOEt : Acétate d'éthyle	HRS : Diffusion hyper-Rayleigh
ADN : Acide Désoxyribosenucléique	HPLC : Chromatographie en phase liquide à haute performance
AIC : Chiralité induite par agrégation	OiBu : Isobutoxy
AIE : Emission induite par agrégation	OLED : Diode électroluminescente organique
ARN : Acide Ribonucléique	ONL : Optique non-linéaire
aq. : Aqueux	MCPL : Luminescence circulairement polarisée magnétique
B_{CPL} : Brillance circulairement polarisée	MOF : Assemblage organométallique
BINAP : 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyl	MVCD : Dichroïsme circulaire vibrationnel magnétique
BINOL : 1,1'-bi-2-naphtol	PEG : Polyéthylène-glycol
Boc : ter-Butoxycarbonyle	pH : potentiel Hydrogène
CCM : Chromatographie sur Couche Mince	PPh₃ : Triphényl phosphine
CPL : Luminescence circulairement polarisée	Quant : Quantitatif
(L)-CPL : Luminescence circulairement polarisée gauche	Rdt : Rendement
(R)-CPL : Luminescence circulairement polarisée droite	RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
CP-OLED : Diode électroluminescente organique circulairement polarisée	SFG : Génération de fréquence somme
Cy : Cyclohexane	SHG : Génération de seconde harmonique
DCM : Dichlorométhane	SOMs : Petites molécules organiques
dppf : 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène	t.a : Température ambiante
DFA : N-(9,9-Diméthyl-9H-fluoren-3-yl)-9,9-diméthyl-9H-fluoren-3-amine	TEA : Triéthylamine
DIPEA : N,N-diisopropyléthynylamine	TFA : Acide trifluoroacétique
DMF : N-N-diméthylformamide	THF : Tetrahydrofurane
DRX : Diffraction des rayons-X	TMSE : Triméthylsilyléthyle
ECD : Dichroïsme circulaire électronique	UV : Ultra-Violets
e.e : Excès énantiomérique	VCD : Dichroïsme circulaire vibrationnel
EI : Ionisation par Impact Electronique	Vis : Visible
Equiv. : Equivalent	
Etc. : <i>et caetera</i>	
Et coll. : Et collaborateurs	
ETFMB : 1-éthynyl-3,5bis(trifluorométhyl)benzene	
EWG : Groupement électroattracteur	
Fmoc : Fluorénylméthoxycarbonyle	
FRET : Transfert d'énergie par résonnance de fluorescence	
g_{abs} : Facteur de dissymétrie d'absorption	
g_{lum} : Facteur de dissymétrie de luminescence	
g_{vib} : Facteur de dissymétrie vibrationnel	

Table des matières

Introduction	1
Chapitre 1 : Propriétés chiroptiques linéaires et non-linéaires des molécules organiques	4
1. 1. Propriétés optiques et chiroptiques linéaires.....	4
1. 1. 1. Interaction lumière-matière, concepts généraux	4
1. 1. 2. Propriétés optiques linéaires	6
1. 1. 3. Propriétés chiroptiques linéaires	9
1. 1. 4. Molécules organiques pour l'émission de lumière circulairement polarisée	14
1. 1. 5. Utilisation de molécules hélicoïdales et de systèmes supramoléculaires hélicoïdaux pour la CPL	20
1. 2. Propriétés optiques non-linéaires	24
1. 2. 1. Principes et principaux phénomènes.....	24
1. 2. 2. Génération de seconde harmonique et diffusion hyper-Rayleigh	28
1. 2. 3. Exemples de systèmes moléculaires actifs en HRS	30
1. 3. Modulation des propriétés optiques et chiroptiques de foldamères d'oligoamides aromatiques.....	35
1. 3. 1. Foldamères de quinolines hélicoïdaux.....	35
1. 3. 2. Induction de la chiralité hélicoïdale	38
1. 3. 3. Propriétés optiques et chiroptiques des foldamères oligoamides de quinoline ...	40
1. 4. Applications	45
1. 4. 1. Microscopie de fluorescence	46
1. 4. 2. Dispositifs optiques.....	48
1. 5. Conclusion & objectifs de ses travaux.....	50
Chapitre 2 : Influence de l'isomérisation de position sur les propriétés chiroptiques des foldamères d'oligoamides aromatiques fonctionnalisés	54
2. 1. Introduction.....	54
2. 2. Synthèses des hexamères.....	58
2. 3. Caractérisation des propriétés optiques.....	63
2. 4. Caractérisation des propriétés chiroptiques	66
2. 5. Conclusion & perspectives.....	74
Chapitre 3 : Impact sur les propriétés optiques et chiroptiques de la liaison entre les foldamères de quinolines et des groupements naphthalimides achiraux	76
3.1. Introduction.....	76

3. 2. Synthèse des foldamères naphthalimides	80
3. 3. Caractérisation des propriétés optiques.....	87
3. 4. Caractérisation des propriétés chiroptiques	90
3. 5. Conclusion & perspectives.....	94
Chapitre 4 : Etude des propriétés chiroptiques dans l'eau de foldamères d'oligoamides aromatiques fonctionnalisés soluble en milieu aqueux	
4. 1. Introduction.....	97
4. 2. Synthèses des monomères spécifiques et des hélices.....	102
4. 3. Caractérisation des propriétés optiques.....	109
4. 4. Caractérisation des propriétés chiroptiques	112
4. 5. Conclusion & perspectives.....	115
Chapitre 5 : Elaboration d'un nouveau système supramoléculaire : foldamères d'oligoamides aromatiques couplés à un hélicène	
5. 1. Introduction.....	118
5. 2. Synthèse du [4]hélicène fonctionnalisé et du système supramoléculaire foldamères/hélicène	121
5.3.1. Synthèse du [4]hélicène acide dicarboxylique <i>[4]Hel-2CO₂H</i>	121
5.3.2. Synthèse du système supramoléculaire foldamères/hélicène.....	125
5. 3. Caractérisation des propriétés optiques.....	132
5. 4. Caractérisation des propriétés chiroptiques	133
5. 5. Conclusion & perspectives.....	137
Chapitre 6 : La diffusion hyper-Rayleigh comme nouvelle approche pour l'étude de molécules chirales en solution.....	
6. 1. Introduction.....	140
6. 2. Montage HRS.....	142
6. 3. Foldamères étudiés en HRS.....	144
6. 4. Propriétés optiques non-linéaires des oligomères de quinolines	146
6. 5. Conclusion & perspectives.....	152
Conclusion générale & perspectives	
Conclusion générale	153
Perspectives	156
Partie expérimentale	
PE. 1. Méthodes générales et matériels	158
PE. 2. Annexe chapitre 2	160

PE. 3. Annexe chapitre 3	182
PE. 4. Annexe chapitre 4	207
PE. 5. Annexe chapitre 5	216
PE. 6 Annexe chapitre 6	228

Introduction

En 1894, Lord Kelvin est le premier à définir la chiralité « *J'appelle toute figure géométrique, ou groupe de points, chirale, et qu'il présente des propriétés de chiralité si son image dans un miroir, idéalement réalisé ne peut être amené à coïncider avec lui-même* ». ^{1,2} Cette définition décrit de nombreux objets et formes, chiraux, qui nous entourent ; et cette notion de chiralité peut se retrouver en mathématique, ³ biologie, ⁴ physique ⁵ et notamment en chimie (figure I.1).

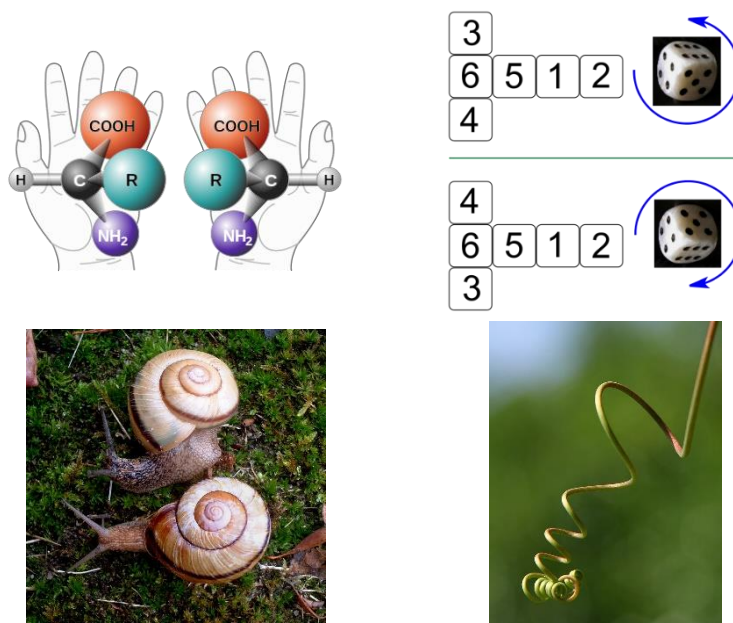


Figure I.1 : Motifs chiraux présents dans notre environnement avec les exemples des mains, des dés, des coquilles d'escargots et des plantes.

Dans le domaine de la chimie, depuis les découvertes de Pasteur sur le premier dédoublement d'un mélange racémique en 1848, ⁶ les recherches sur la chiralité structurale et les applications de celle-ci n'ont cessé de croître. Parmi ces recherches, de nombreuses études se sont intéressées au développement de molécules organiques chirales pour l'élaboration de systèmes photoluminescents innovants. Ceci est dû à la capacité des molécules chirales à

¹ "I call any geometrical figure, or group of points, chiral, and say that it has chirality if its image in a plane mirror, ideally realized, cannot be brought to coincide with itself", citation issue de : Kelvin, W.T.B. *The Molecular Tactics of a Crystal*; Clarendon Press, **1894**.

² Kelvin, W.T.B. *Baltimore Lectures on Molecular Dynamics and the Wave Theory of Light*; C.J. Clay and Sons, Cambridge University Press Warehouse, **1904**.

³ Petitjean, M. *Mathematics* **2021**, 9, 1521.

⁴ Schilthuizen, M.; Davison, A. *Naturwissenschaften* **2005**, 92, 504–515.

⁵ Bordács, S.; Kézsmárki, I.; Szaller, D.; Demkó, L.; Kida, N.; Murakawa, H.; Onose, Y.; Shimano, R.; Rőöm, T.; Nagel, U.; Miyahara, S.; Furukawa, N.; Tokura, Y. *Nature Phys* **2012**, 8, 734–738.

⁶ Pasteur, L. *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, **1848**.

posséder une interaction particulière avec la lumière. En effet, si la lumière traverse un milieu chiral, celui-ci peut à la fois impacter la polarisabilité de l'onde incidente et interagir avec le quantum d'énergie associé à cette même lumière. L'exemple le plus connu est sans doute la propriété des molécules chirales à dévier le plan de polarisation de la lumière (activité optique).^{7,8,9} L'ensemble des interactions entre un environnement chiral et la lumière est évalué par des techniques dites « chiroptiques » et parmi-elles, on peut citer notamment : le dichroïsme circulaire électronique et la luminescence circulairement polarisée. Ainsi, chaque énantiomère peut dévier, absorber ou encore émettre différemment une lumière polarisée et ces différences permettent l'utilisation de molécules chirales pour des applications en photonique (bio-imagerie, CP-OLEDs, etc.).

Motivé par la conception de systèmes chiraux photoluminescents, ce travail a été orienté autour de la synthèse et de l'étude des propriétés optiques et chiroptiques des foldamères de quinolines. Ces molécules organiques possèdent une architecture hélicoïdale et celles-ci sont chirales dues à leur hélicité. Ce manuscrit est divisé en six chapitres. Le premier définit les interactions lumière-matière ainsi que l'historique des molécules à activités chiroptiques. Les chapitres suivants sont consacrés aux différentes synthèses et études des propriétés optiques et chiroptiques des foldamères de quinolines. Le chapitre 2 est concentré autour de l'influence de l'isomérisation de position sur la photoluminescence. Le chapitre 3 détaille les différents modes de liaison pour fonctionnaliser les foldamères. Le chapitre 4 s'intéresse aux développements de foldamères hydrosolubles à activité CPL et le chapitre 5 s'attache à présenter un nouveau système supramoléculaire chiral foldamères/hélicène. Enfin, le chapitre 6 introduit l'étude des propriétés d'optique non-linéaire (ONL) des foldamères.

⁷ Arago, F. *Mémoires de la classe des sciences mathématiques et physiques de l'Institut Impérial de France*, **1811**, 93–134.

⁸ Biot, J. B. *Bulletin des Sciences, par la Société Philomatique de Paris*, **1815**, 190–192.

⁹ Biot, J. B. *Annales de Chimie et de Physique*, **1818**, 9, 372-389.

Chapitre 1 : Propriétés chiroptiques linéaires et non-linéaires des molécules organiques

Chapitre 1 : Propriétés chiroptiques linéaires et non-linéaires des molécules organiques

1. 1. Propriétés optiques et chiroptiques linéaires

1. 1. 1. Interaction lumière-matière, concepts généraux

L'interaction lumière-matière décrit les phénomènes au cours desquels une source d'énergie lumineuse rencontre un objet qui induit une modification de la lumière incidente.^{1,2,3} En fonction de ses propriétés, chaque objet peut absorber, dévier ou transmettre différemment la lumière pour conduire à de multiples applications. Par exemple, dans les plantes, les chlorophylles (*figure 1.1, 1.1*) vont absorber la lumière pour convertir l'énergie lumineuse en énergie chimique et ainsi permettre la photosynthèse.⁴ Un autre exemple chez l'Homme est à l'origine de la vision, en effet celle-ci résulte de la photo-isomérisation du 11-*cis*-rétinal (*figure 1.1, 1.2*) permise par la lumière qui pénètre dans la rétine.⁵

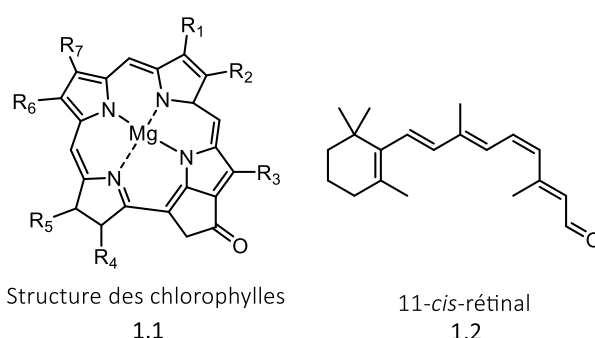


Figure 1.1 : Exemples de molécules naturelles capables d'interagir avec la lumière.

Ainsi, pour établir les principes des interactions lumière-matière, une définition de la lumière et des différents types de matières qui peuvent réagir avec celle-ci est nécessaire. D'un côté, la lumière est une onde électromagnétique mais également un corpuscule où celle-ci est décrite comme un quantum d'énergie appelé « photon » possédant une énergie E (équation 1). Chaque longueur d'onde correspond à une énergie précise et va se situer dans le spectre

¹ Klán, P.; Wirz, J. *Photochemistry of organic compounds*, John Wiley & Sons, Ltd. **2009**.

² Valeur, B. *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*, Wiley-vch. **2001**.

³ Turro, J. *C&EN*, **1967**, 84–96.

⁴ Wettstein, D.; Gough, S.; Kannangara, G. *The Plant Cell*. **1995**, 7, 1039–1057.

⁵ Sekharan, S.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 19052–19055.

électromagnétique UV-Vis-IR de la lumière illustré *figure 1.2*, allant des rayonnements UV (fortement énergétiques) aux rayonnements infra-rouges (faiblement énergétiques).

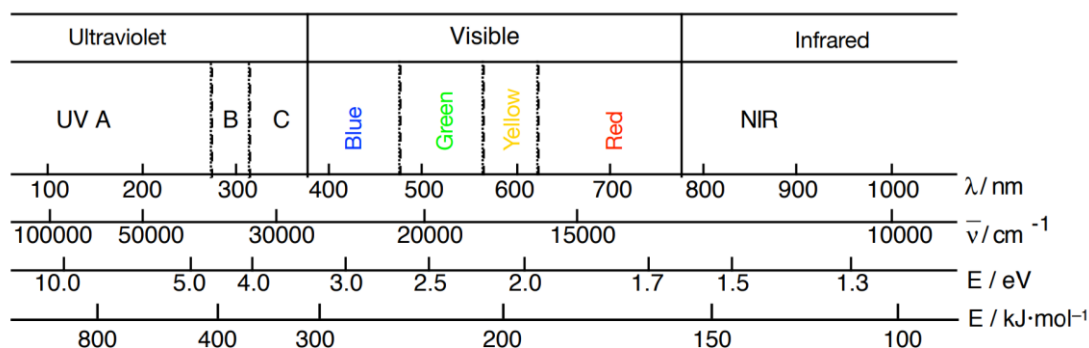


Figure 1.2 : Spectre électromagnétique de la lumière.

$$E = h \cdot \nu = \frac{h \cdot c}{\lambda} = h \cdot c \cdot \bar{\nu} \quad - \text{Équation 1}$$

h correspond à la constante de Planck (J.s), c à la célérité de la lumière ($m.s^{-1}$), $\bar{\nu}$ au nombre d'onde (m^{-1}) et λ , à la longueur d'onde (m).

La matière quant à elle, en fonction de sa nature, peut interagir avec la lumière de diverses façons, comme en déviant la lumière (réflexion, rotation, etc.) ou en absorbant un photon. Ce phénomène d'absorbance est l'interaction qui va être développée dans cette première partie. Dans ce cas, on définit un groupement d'atomes capable de capter un photon comme étant « un chromophore ». Ainsi, les molécules organiques sensibles à l'absorption d'un photon sont des molécules possédant un ou plusieurs chromophores dans leur structure moléculaire. Ces molécules vont être capables d'absorber un photon et de capter son énergie E . Ainsi un électron situé dans son état fondamental (S_0) va pouvoir atteindre un état excité de même multiplicité de spin (S_1 , S_2 , S_3 , etc.). Une seule et même molécule peut présenter une ou plusieurs bandes d'absorption et ces transitions sont des phénomènes extrêmement rapides (10^{-15} s). Par ailleurs, la génération de ces états excités nécessite de réunir plusieurs conditions. Premièrement, la différence d'énergie entre l'état fondamental et l'état excité (ΔE) doit correspondre à l'énergie du photon $h \cdot \nu$. Deuxièmement, la transition électronique pour avoir lieu, doit être autorisée par les règles de sélection :

- i. Le recouvrement des orbitales entre les deux états ne doit pas être dissociatif.
- ii. Le spin doit être conservé pendant la transition électronique ($\Delta S = 0$).

De plus, la position des noyaux ne varie pas au cours de l'absorption (principe de Franck-Condon).

Une fois la molécule excitée, de nombreux phénomènes de désexcitation sont possibles et une partie de ces phénomènes est présentée *figure 1.3*. Dans le cas de l'étude des propriétés optiques d'une molécule, la fluorescence caractérise généralement la photoluminescence des composés. Cependant, pour certains systèmes photoluminescents, des phénomènes tels que la phosphorescence (processus radiatif depuis un état triplet),⁶ la formation d'excimères (émission de luminescence d'un bichromophore),⁷ les transferts de charges (déplacements de charges électriques au sein des molécules),⁸ peuvent influencer la photoluminescence globale s'ils existent dans le milieu étudié.

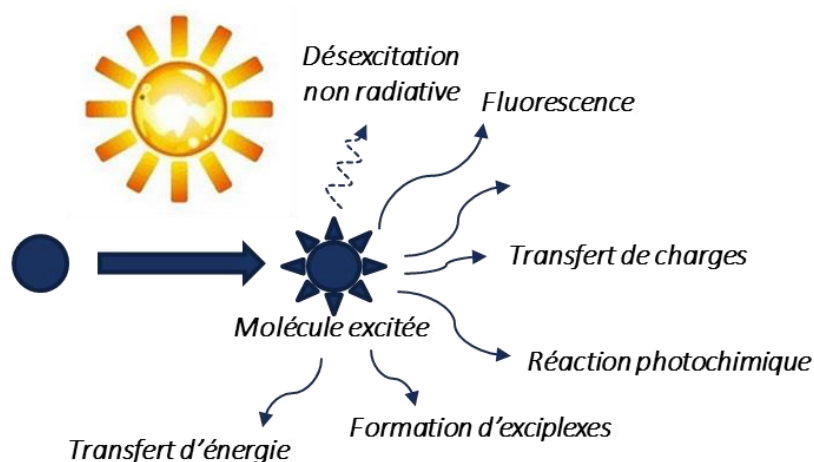


Figure 1.3 : Phénomènes de désexcitation possibles pour une molécule organique excitée.

1. 1. 2. Propriétés optiques linéaires

Dans le cadre de l'étude des propriétés optiques d'un composé, l'intérêt se porte donc principalement sur l'absorption et la photoluminescence totale afin d'évaluer le comportement du composé vis-à-vis de la lumière. Afin de quantifier l'absorption et l'émission, plusieurs

⁶ Baryshnikov, G.; Minaev, B.; Ågren, H. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 6500–6537.

⁷ Förster, Th. *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 364–374.

⁸ Wörner, H. J.; Arrell, C. A.; Banerji, N.; Cannizzo, A.; Chergui, M.; Das, A. K.; Hamm, P.; Keller, U.; Kraus, P. M.; Liberatore, E.; Lopez-Tarifa, P.; Lucchini, M.; Meuwly, M.; Milne, C.; Moser, J.-E.; Rothlisberger, U.; Smolentsev, G.; Teuscher, J.; van Bokhoven, J. A.; Wenger, O. *Structural Dynamics.* **2017**, *4*, 061508.

mesures et calculs sont nécessaires. Tout d'abord, il est essentiel de quantifier l'absorption pour évaluer la capacité d'une molécule organique à absorber un certain nombre de photons à une longueur d'onde donnée. Cette transition est caractérisé par l'absorbance $A(\lambda)$ et varie pour chaque longueur d'onde. La loi de Beer-Lambert (équation 2) décrit l'évolution de cette absorbance.^{9,10,11}

$$A(\lambda) = -\log(T) = -\log\left(\frac{I_t}{I_0}\right) = [c].l.\varepsilon(\lambda) \quad \text{- Équation 2}$$

T représente la transmittance, I_0 l'intensité lumineuse du rayon incident, I_t l'intensité lumineuse du rayon transmis par l'échantillon, $\varepsilon(\lambda)$ le coefficient d'extinction molaire ($L.mol^{-1}.cm^{-1}$), $[c]$ la concentration de l'échantillon ($mol.L^{-1}$) et l , la longueur du chemin optique (cm).

Une fois la molécule excitée par absorption d'un photon, celle-ci cherche une conformation plus stable afin de libérer son énergie. Dans un premier temps, la molécule va subir une première perte d'énergie due à une relaxation vibrationnelle (10^{-10} - 10^{-12} s) pour se situer sur l'état vibrationnel de plus basse énergie de l'état excité en question. Cette perte d'énergie est influencée à la flexibilité du système, plus un système sera rigide, plus celui-ci minimisera sa perte d'énergie sous forme de chaleur grâce à sa relaxation vibrationnelle (transition non-radiative). Après cette étape, plusieurs phénomènes sont possibles. En effet, pour une molécule simplement fluorescente, une désexcitation radiative de S_1 vers S_0 se produit rapidement (10^{-10} - 10^{-7} s) et va être responsable de la photoluminescence avec l'émission d'un photon d'énergie (E_{em}). Cette énergie est toujours plus faible que l'énergie nécessaire à l'absorption d'un photon du fait de la relaxation vibrationnelle et cette différence d'énergie est appelée le déplacement de Stokes. Le diagramme de Jablonski-Perrin illustré *figure 1.4* décrit les différents niveaux d'énergie et les transitions pour les nombreux phénomènes. Dans le cadre de ce manuscrit de thèse, c'est le phénomène de fluorescence qui sera principalement abordé.

Dans le cas des composés simplement fluorescents appelés « fluorophores », plusieurs paramètres sont utilisés afin d'évaluer leurs propriétés, tels que la longueur d'onde maximale

⁹ Bouger, P. *Claude Jombert*, **1729**.

¹⁰ Lambert, J. H. *Augustae Vindelicorum*, **1760**.

¹¹ Beer. *Ann. Phys. Chem.* **1852**, 162, 78–88.

d'émission (λ_{em}), le rendement quantique de fluorescence (ϕ_F) (équation 3) et la durée de vie de l'état excité (τ) mesurée à des longueurs d'ondes précises.

$$\phi_F = \frac{\text{Nombre de photons émis}}{\text{Nombre de photons absorbés}} \quad \text{Équation 3}$$

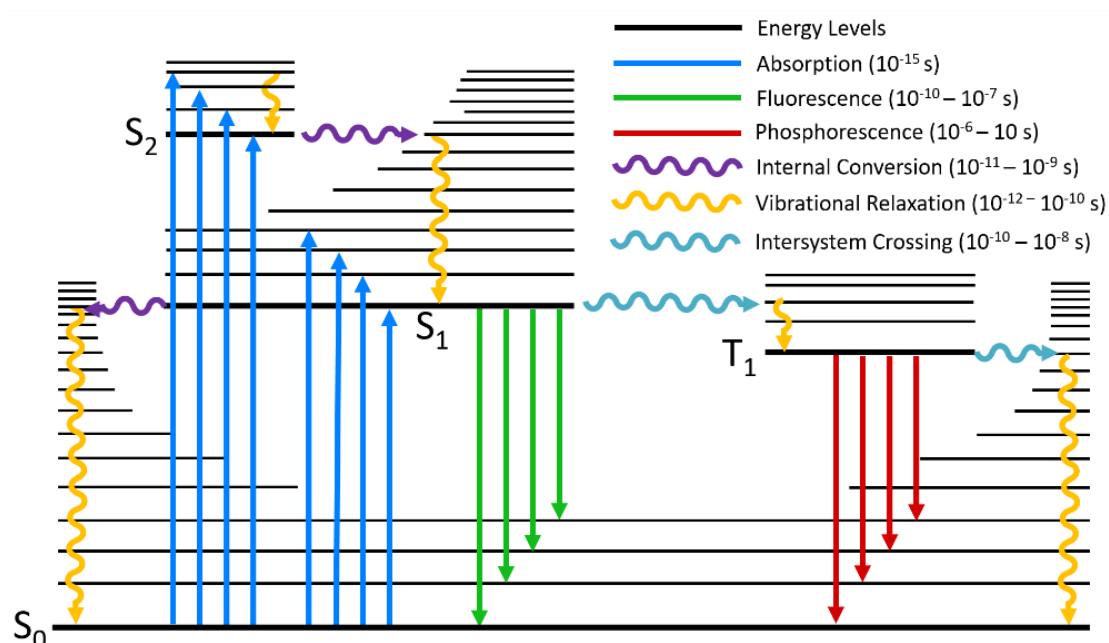


Figure 1.4 : Diagramme de Perrin-Jablonski, transitions radiatives (flèches pleines) et non-radiatives (flèches ondulées)

Le rendement quantique de fluorescence indique la capacité d'un chromophore à générer une quantité de photons après avoir absorbé lui-même un certain nombre de photons. Si ce rendement est important, cela indique que le fluorophore est capable de minimiser sa perte d'énergie sous forme de chaleur et d'optimiser sa photoluminescence. Par ailleurs, le temps de demi-vie de l'état excité est un excellent informateur sur les propriétés de l'état excité. Celui-ci permet d'interpréter les divers phénomènes de désexcitation possibles en apportant des données sur la stabilité de l'état excité du fluorophore mais également sur le comportement du fluorophore dans le milieu.

De manière générale, la structure moléculaire n'est pas le seul facteur influençant l'absorption et la fluorescence. L'environnement est aussi un facteur majeur à prendre en compte. Par exemple, Eastman et Rosa ont démontré l'impact de la température et du solvant qui influencent la fluorescence de l'adénine.¹² Kevan et Steen ont étudié l'influence de la longueur

¹² Eastman, J. W.; Rosa, E. J. *Photochem Photobiol.* **1968**, 7, 189–201.

d'onde d'excitation sur les différents processus de désexcitation de l'indole.¹³ Ando et coll. ont analysé l'effet de la variation pH sur la luciférine des lucioles, chromophore responsable de la bioluminescence de ces espèces.¹⁴ Melavanki et coll. se sont intéressés à l'influence du solvant et à la présence d'un inhibiteur de fluorescence (l'aniline dans leurs cas) sur la photoluminescence.¹⁵ Ainsi, ces diverses modifications de paramètres physiques et chimiques comme la température, la polarité du solvant, le pH, la présence d'un inhibiteur de fluorescence etc. peuvent faire varier les paramètres précédemment évoqués.

En conclusion, l'absorption apporte des informations sur l'état fondamental de la molécule tandis que la fluorescence fournit des éléments sur l'état excité. Les mesures d'absorbance $A(\lambda)$, de longueur d'onde d'émission λ_{em} , de rendement quantique de fluorescence ϕ_F et de demi-vie de l'état excité τ permettent de définir les propriétés optiques d'une molécule organique. Cependant, ces mesures ne permettent pas d'étudier les propriétés chiroptiques d'une molécule chirale.

1. 1. 3. Propriétés chiroptiques linéaires

Si un chromophore est chiral, chaque énantiomère possède un comportement différent lors d'une interaction avec une lumière polarisée. Ces comportements sont observés par l'intermédiaire de techniques chiroptiques qui vont être détaillées dans cette partie. Par exemple, le dichroïsme circulaire électronique (ECD, *Electronic Circular Dichroism*) mesure la différence de coefficient d'extinction molaire entre une lumière circulairement polarisée gauche (L-CPL, *Left-Circularly Polarized Light*) et une lumière circulairement polarisée droite (R-CPL, *Right-Circularly Polarized Light*) par un chromophore chiral énantio pur.^{16,17,18,19} Cette absorptivité est quantifiée par un paramètre similaire à l'absorption classique, $\Delta\epsilon$ (le dichroïsme circulaire molaire). Dans ce cas, c'est la différence d'absorption entre une lumière L-CPL et R-

¹³ Kevan, L.; Steen, H. *Chem. Phys. Lett.* **1975**, *34*, 184-188.

¹⁴ Ando, Y.; Niwa, K.; Yamada, N.; Enomoto, T.; Irie, T.; Kubota, H.; Ohmiya, Y.; Akiyama, H. *Nature Photon.* **2008**, *2*, 44-47.

¹⁵ Nagaraja, D.; Melavanki, R. M.; Patil, N. R.; Kusanur, R. A. *Spectrosc. Acta A.* **2014**, *130*, 122-128.

¹⁶ Woody, R. W. *Methods in Enzymology.* **1995**, *246*, 34-71.

¹⁷ Pescitelli, G.; Di Bari, L.; Berova, N. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 5211-5233.

¹⁸ Gottarelli, G.; Lena, S.; Masiero, S.; Pieraccini, S.; Spada, G. P. *Chirality.* **2008**, *20*, 471-485.

¹⁹ Berova, N.; Bari, L. D.; Pescitelli, G. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 914.

CPL qui est mesurée et ces absorptions sont respectivement définies par les termes $\epsilon_L(\lambda)$ et $\epsilon_R(\lambda)$ (équation 4).

$$\Delta\epsilon(\lambda) = \epsilon_L(\lambda) - \epsilon_R(\lambda) = \frac{A_L(\lambda) - A_R(\lambda)}{[c].l} \quad \text{- Équation 4}$$

Cependant, il faut noter que les spectromètres ECD (modèle « CPL-300 Jasco ») utilisés pour les mesures sont généralement calibrés en ellipticité molaire $[\theta]$ ($\text{deg.cm}^2.\text{dmol}^{-1}$) et ce paramètre est relié à $\Delta\epsilon$ (équation 5 et équation 6).

$$\text{ellipticité } \theta = \frac{2,303.\Delta A}{4\pi} = 32,982.\Delta A \text{ (deg)} \quad \text{- Équation 5}$$

$$[\theta] = \theta * \frac{100}{[c].l} = 3\,298,2.\Delta\epsilon \quad \text{- Équation 6}$$

Pour compléter cette mesure de $\Delta\epsilon$, on utilise également « le facteur de dissymétrie d'absorption » (g_{abs}) (équation 7). Ce facteur correspond au rapport entre le dichroïsme circulaire molaire et le coefficient d'extinction molaire. Le facteur g_{abs} permet une comparaison directe entre les systèmes ayant une activité ECD, afin de mesurer les propriétés chiroptiques à l'état fondamental des transitions électroniques au sein de molécules ou de systèmes chiraux.

$$g_{\text{abs}} = \frac{\Delta\epsilon(\lambda)}{\epsilon(\lambda)} \quad \text{- Équation 7}$$

De plus, pour permettre une meilleure interprétation de la relation structure-propriétés chiroptiques d'une molécule, il est possible de réaliser des mesures chiroptiques portant sur les transitions vibrationnelles. En effet, le dichroïsme circulaire vibrationnel (VCD, *vibrational circular dichroism*) permet d'apporter des informations conformationnelles sur les molécules et les transferts de chiralité dans divers systèmes.²⁰

Dans le cas des composés photoluminescents, l'intérêt se porte également sur les propriétés chiroptiques du système dans son état excité.^{21,22} Pour ce faire, la spectroscopie de luminescence circulairement polarisée (CPL, *Circularly Polarized Luminescence*) est utilisée. Celle-ci consiste à quantifier l'émission de lumière circulairement polarisée gauche $[I_L(\lambda)]$ et l'émission de lumière circulairement polarisée droite $[I_R(\lambda)]$ d'un système photoluminescent.

²⁰ Sadlej, J.; Dobrowolski, J. Cz.; Rode, J. E. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1478–1488.

²¹ Riehl, J. P. *Chem. Rev.* **1986**, 86, 1–16.

²² Meskers, S. C. J. *ChemPhotoChem* **2022**, 6, e20210015.

De façon similaire au calcul de g_{abs} , un facteur de « dissymétrie de luminescence » (g_{lum}) est calculé (équation 8) et ce facteur est compris entre -2 et +2. La CPL apparaît donc comme ayant les mêmes principes généraux que le dichroïsme circulaire mais cette technique reflète les propriétés structurales des états excités et non de l'état fondamental. La condition nécessaire pour observer ce phénomène est une transition électronique dans un milieu chiral pour permettre une différence ΔI plus importante.

$$g_{\text{lum}} = \frac{2\Delta I(\lambda)}{I(\lambda)} \quad \text{- Équation 8}$$

$$\Delta I(\lambda) = I_L(\lambda) - I_R(\lambda)$$

$$I(\lambda) = I_L(\lambda) + I_R(\lambda)$$

Dans le cadre de ce travail de thèse, l'intérêt se porte exclusivement sur la chiralité apportée par le biais de la structure du composé pour émettre une luminescence circulairement polarisée. Cependant, il existe d'autres moyens pour obtenir une telle lumière.²³ Une lumière circulairement polarisée est généralement produite à partir d'un montage spécifique (détaillé *figure 1.5*) composé d'un polariseur et d'une lame quart d'onde (*Quarter Wave Plate*). Il est également possible d'observer une luminescence circulairement polarisée avec des chromophores achiraux par application d'un champ magnétique. Dans ce cas, des luminophores achiraux sous l'effet d'un champ magnétique extérieur peuvent montrer une activité CPL induite comme illustrée *figure 1.6*.²⁴

²³ Deng, Y.; Wang, M.; Zhuang, Y.; Liu, S.; Huang, W.; Zhao, Q. *Light Sci Appl*, **2021**, 10, 76.

²⁴ Imai, Y. *ChemPhotoChem* **2021**, 5, 969–973.

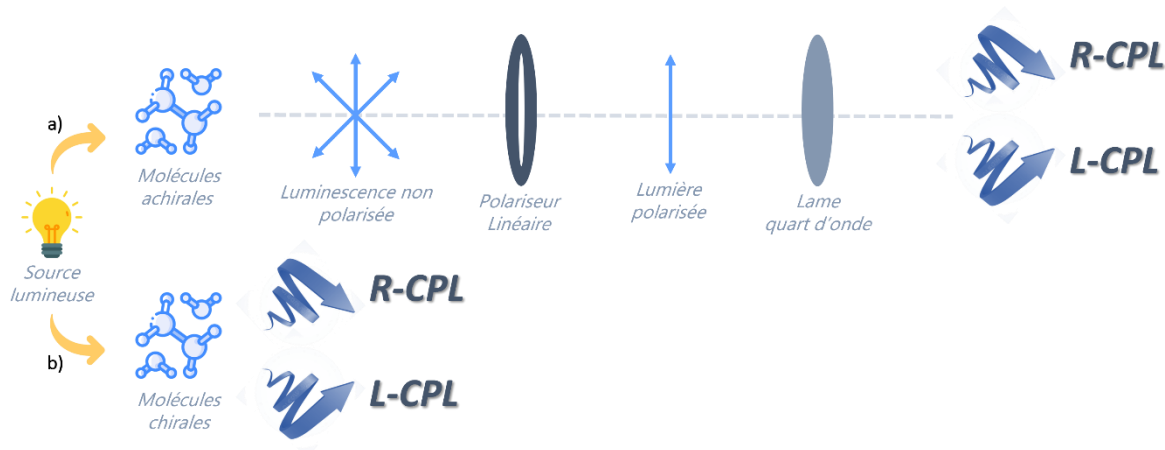


Figure 1.5 : Méthodes pour générer de la lumière circulairement polarisée. (a) Méthode physique par montage optique avec une lame quart d'onde et un polariseur ; (b) luminescence circulairement polarisée.

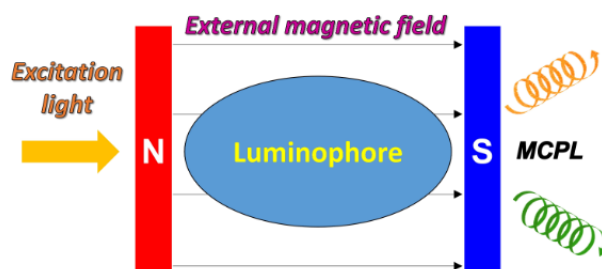


Figure 1.6 : Emission de lumière circulairement polarisée induite par un champ magnétique extérieur (MCPL, Magnetic Circularly Polarized Luminescence).²⁴

Ainsi, la CPL apporte de nouvelles informations et complète les facteurs présentés précédemment sur les propriétés chiroptiques linéaires des systèmes photoluminescents. Parmi les paramètres optiques et chiroptiques discutés jusqu'ici trois d'entre eux se dégagent : le coefficient d'absorption molaire $\epsilon(\lambda)$, le rendement quantique de fluorescence ϕ_f et le facteur de dissymétrie de luminescence g_{lum} . C'est pourquoi, afin de concevoir les systèmes CPL les plus performants, un nouveau paramètre qui inclut ces trois valeurs a été introduit. Il s'agit du facteur de « brillance circulairement polarisée » (*Brightness*, B_{CPL}).²⁵ Très récemment défini, ce facteur de brillance permet d'évaluer le nombre de photons polarisés émis et une meilleure comparaison entre des systèmes CPL (équation 9). Dans le but de concevoir des molécules pour des applications en photonique (OLEDs, microscopie, etc.), il est intéressant de comparer tous ces paramètres afin d'optimiser le choix du système utilisé.

²⁵ Arrico, L.; Di Bari, L.; Zinna, F. *Chem. Eur. J.* **2021**, 27, 2920–2934.

$$B_{CPL} = \varepsilon(\lambda) \cdot \frac{|g_{lum}|}{2} \cdot \phi_F \quad - \text{Équation 9}$$

L'ensemble de toutes les techniques chiroptiques n'a pas été détaillé ici. Néanmoins d'autres méthodes de caractérisation existent, comme la polarimétrie, qui permet de mesurer le pouvoir rotatoire des molécules,²⁶ ou encore l'activité optique Raman²⁷ pour étudier les états vibrationnels, etc. Ces techniques peuvent également être utilisées si celles-ci sont adaptées aux systèmes étudiés. Parmi les techniques moins couramment employées, on retrouve également la mesure d'activité VCD de molécules sous l'effet d'un champ magnétique (MVCD, *Magnetic Vibrational Circular Dichroism*).^{28,29} Un spectromètre ECD pour analyser des échantillons en phase gazeuse mis au point par Meinert et Meierhenrich, et notamment utilisé pour l'étude d'acides aminés.³⁰ En conclusion, il existe de nombreuses techniques chiroptiques permettant d'analyser les transitions électroniques et vibrationnelles. Dans un article publié en 2020, Bour et coll. résument la plupart de ces techniques chiroptiques tel que reporté dans le *tableau 1.1*.³¹

	<i>Transitions électroniques</i>	<i>Transitions vibrationnelles</i>
Chiralité naturelle	ECD CPL Pouvoir rotatoire	Activité optique Raman VCD
Chiralité induite par un champ magnétique	MCD MCPL	MCVD

Tableau 1.1 : Techniques chiroptiques.

²⁶ Deutsche, C. W.; Lightner, D. A.; Woody, R. W.; Moscovitz, A. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1969**, 42, 407-448.

²⁷ Barron, L. D.; Hecht, L.; McColl, I. H.; Blanch, E. W. *Mol. Phys.* **2004**, 102, 731-744.

²⁸ Stephens, P. J. *Adv. Chem. Phys.* **1976**, 35, 197.

²⁹ Laux, L.; Pultz, V.; Marcott, C.; Overend, J.; Moscovitz, A. *J. Chem. Phys.* **1983**, 78, 4096-4102.

³⁰ Meinert, C.; Garcia, A. D.; Topin, J.; Jones, N. C.; Diekmann, M.; Berger, R.; Nahon, L.; Hoffmann, S. V.; Meierhenrich, U. J. *Nat Commun* **2022**, 13, 502.

³¹ Krupová, M.; Kessler, J.; Bouř, P. *ChemPlusChem* **2020**, 85, 561-575.

1. 1. 4. Molécules organiques pour l'émission de lumière circulairement polarisée

L'une des motivations pour la conception de systèmes photoluminescents présentant des propriétés chiroptiques est d'obtenir des valeurs élevées de Φ_F et de g_{lum} , associant ainsi une émission importante de photons avec une intensité de lumière circulairement polarisée conséquente. Cependant, bien que de nombreux systèmes soient actifs en luminescence circulairement polarisée, peu de composés allient une valeur de $|g_{lum}|$ élevée et une émission de fluorescence intense.

Par exemple, des valeurs élevées de $|g_{lum}|$ de l'ordre de 0,1 à 1 ont été atteintes avec des complexes de lanthanides (*figure 1.7*, **1.3** et **1.4**),^{32,33} avec un record à 1.45, mais ces complexes sont généralement caractérisés par un faible rendement quantique d'émission.

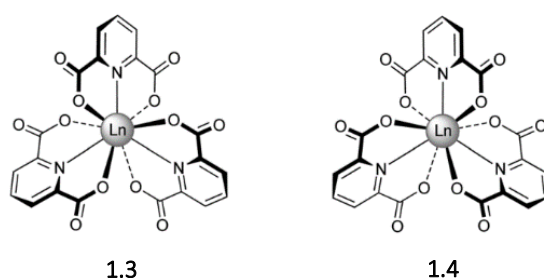


Figure 1.7 : Représentation structurale des deux énantiomères **1.3** et **1.4** d'un complexe de lanthanide.³²

Des polymères conjugués,³⁴ ainsi que des nanosystèmes sont également des outils intéressants pour la CPL avec des valeurs de $|g_{lum}|$ de l'ordre de (10^{-3} - 10^{-1}).³⁶ Par exemple, Oda, Ihara et coll. ont élaboré un système à base de fluorophores achiraux en interaction avec des agrégats nanofibrillaires hélicoïdaux (*figure 1.8*).^{36,37} Récemment, Liu et coll. ont également développé des nanohélices composées de groupements électrodonneurs et électroattracteurs pour favoriser des transferts de charges conduisant à une augmentation de l'intensité CPL.³⁸

³² Carr, R.; Evans, N. H.; Parker, D. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 7673-7686.

³³ Kumar, J.; Marydasan, B.; Nakashima, T.; Kawai, T.; Yuasa, J. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 9885-9888.

³⁴ Haraguchi, S.; Numata, M.; Li, C.; Nakano, Y.; Fujiki, M.; Shinkai, S. *Chem. Lett.* **2009**, 38, 254-255.

³⁶ Roose, J.; Tang, B. Z.; Wong, K. S. *Small.* **2016**, 12, 6495-6512.

³⁶ Okazaki, Y.; Goto, T.; Sakaguchi, R.; Kuwahara, Y.; Takafuji, M.; Oda, R.; Ihara, H. *Chem. Lett.* **2016**, 45, 448-450.

³⁷ Goto, T.; Okazaki, Y.; Ueki, M.; Kuwahara, Y.; Takafuji, M.; Oda, R.; Ihara, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 2989-2993.

³⁸ Yang, D.; Duan, P.; Zhang, L.; Liu, M. *Nat Commun.* **2017**, 8, 15727.

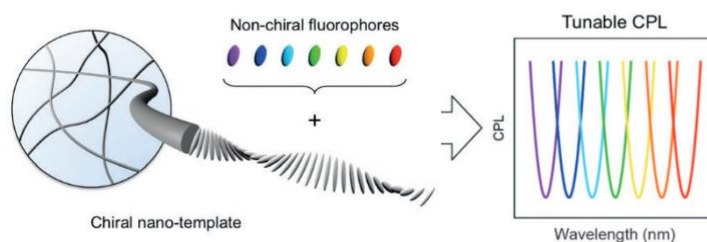


Figure 1.8 : Représentation de l'induction de chiralité de fluorophores achiraux par assemblage avec des nanotemplates chiraux.³⁷

D'autre part, les quantum dots sont aussi apparus comme des systèmes capables d'émettre une émission CPL. Notamment, dans un exemple rapporté par Muller, Balaz et coll.,³⁹ des quantum dots fonctionnalisés avec des motifs cystéine ont permis d'obtenir une activité CPL avec un g_{lum} de $4 \cdot 10^{-3}$ (figure 1.10). Plus récemment, Imai et coll. ont quant à eux étudié les quantum dots pour leurs activités MCPL.⁴⁰

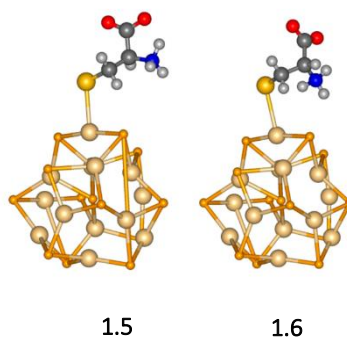


Figure 1.9 : Géométries de nano clusters de (CdSe) fonctionnalisés avec une L-Cystéine (1.5) et une D-Cystéine (1.6).³⁹

D'autres exemples pour la CPL existent tels que les dendrimères élaborés par Hao et Xang.⁴¹ Certains assemblages organométalliques tels que les MOFs (*Metal Organic Frameworks*) chiraux sont également étudiés pour leur activité CPL.^{42,43} Ces systèmes sont des matériaux cristallins poreux composés de molécules organiques avec un arrangement ordonné autour

³⁹ Tohgha, U.; Deol, K. K.; Porter, A. G.; Bartko, S. G.; Choi, J. K.; Leonard, B. M.; Varga, K.; Kubelka, J.; Muller, G.; Balaz, M. *ACS Nano*. **2013**, 7, 11094–11102.

⁴⁰ Amasaki, R.; Kitahara, M.; Kimoto, T.; Fujiki, M.; Imai, Y. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2022**, e202101066.

⁴¹ Cheng, Q.; Dai, C.; Hao, A.; Xing, P. *J. Phys. Chem. C* **2021**, 125, 14141–14148.

⁴² Gong, W.; Chen, Z.; Dong, J.; Liu, Y.; Cui, Y. *Chem. Rev.* **2022**, 122, 9078–9144.

⁴³ Wang, X. Sun, M.; Huang, Z.; Xie, M.; Huang, R.; Lu, H.; Zhao, Z.; Zhou, X.; Li, D. *Adv. Optical Mater.* **2021**, 9, 2002096.

d'ions métalliques (*figure 1.11*). L'utilisation de différents ligands organiques chiraux permet d'introduire la chiralité dans ces systèmes.

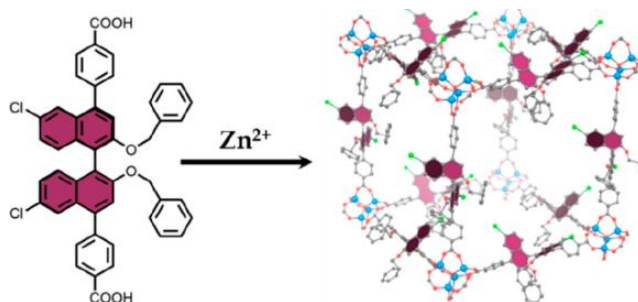


Figure 1.10 : Association d'un BINOL fonctionnalisé chiral avec des ions Zn^{2+} pour former un assemblage organométallique chiral.⁴²

Une autre catégorie de composés pouvant présenter une activité CPL est celle des petites molécules organiques (SOMs, *Small Organic Molecules*),⁴⁴ et ce sont principalement des composés appartenant à cette famille qui ont fait l'objet du travail de thèse présenté dans ce manuscrit. Les SOMs se différencient des autres systèmes et offrent plusieurs avantages tels que :

- i. Des rendements quantiques de fluorescence élevés peuvent être atteints.
- ii. La longueur d'onde d'émission peut être modulée au moyen de transformations structurales pour offrir une grande diversité de chromophores et de fluorophores.
- iii. Une bonne solubilité dans les solvants organiques classiques est généralement observée ce qui permet d'éviter les phénomènes d'inhibition de fluorescence et de faciliter les études spectroscopiques.
- iv. Les molécules possèdent une taille appropriée pour être utilisée dans diverses applications telle que la conception de sondes intracellulaires pour d'éventuelles applications biologiques.
- v. L'absence de métal permet d'éviter les risques de toxicité ou environnementaux pour de futures applications.

Le premier exemple de cette famille est rapporté en 1967 par Emeis and Oosterhoff avec l'utilisation de cétones comme chromophores.⁴⁴ D'autres composés similaires sont également

⁴⁴ Sánchez-Carnerero, E. M.; Agarrabeitia, A. R.; Moreno, F.; Maroto, B. L.; Muller, G.; Ortiz, M. J.; de la Moya, S. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 13488–13500.

⁴⁴ Emeis, C.; Oosterhoff, L., *Chem. Phys. Lett.* **1967**, 129–132.

décrits pour l'activité CPL des carbonyles par le biais de leurs transitions $n \rightarrow \pi^*$ (absorption) et $\pi^* \rightarrow n$ (émission) (*figure 1.11*).^{45,46,47} Néanmoins, ces composés sont caractérisés par de faible rendement quantique de fluorescence (inférieur à 1%) ainsi que des émissions à de faibles longueurs d'ondes (UV) et des valeurs de $|g_{lum}|$ de l'ordre de 10^{-2} - 10^{-3} .

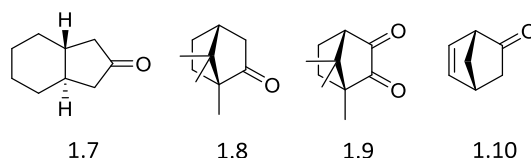


Figure 1.11 : Exemples de carbonyles à activité CPL.

Afin de développer des composés avec de meilleurs rendements quantiques de fluorescence, de nouveaux systèmes ont été étudiés, les SOMs π -conjuguées. Ce type de molécules permet d'obtenir des rendements de fluorescence plus élevés grâce aux transitions électroniques $\pi \rightarrow \pi^*$ (absorption) et $\pi^* \rightarrow \pi$ (émission). C'est en 1979 que le premier exemple de cette catégorie a été rapporté avec la calycanthine (*figure 1.12, 1.11*).⁴⁸ Un $|g_{lum}|$ de $8 \cdot 10^{-3}$ à 350 nm a été obtenu pour cette molécule. Par la suite, une extension de ces systèmes π -conjugués a permis d'observer un déplacement de la CPL dans le domaine du visible et divers motifs conjugués ont été développés avec notamment le difluoroborate urobiline (*figure 1.13, 1.12*).⁴⁹ Cette molécule possède un rendement quantique de 48% couplé à un $|g_{lum}|$ égal à $9 \cdot 10^{-4}$ à 546 nm.

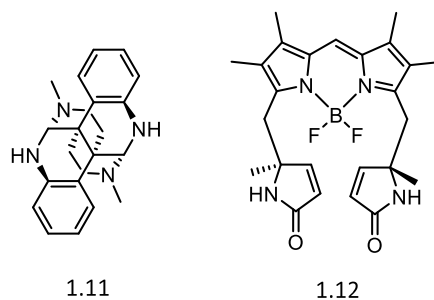


Figure 1.12 : Exemples de CPL-SOMs π -conjuguées : calycanthine⁴⁸ (**1.11**) et urobiline difluoroborate (**1.12**).⁴⁹

Avec l'extension des systèmes π -conjugués, les hélicènes sont naturellement apparus comme d'excellents candidats pour le développement de SOMs CPL et ce depuis 2001 grâce aux

⁴⁵ Dekkers, H. P. J. M.; Closs, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2210–2219.

⁴⁶ Steinberg, N.; Gafni, A.; Steinberg, I. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1636–1640.

⁴⁷ Schippers, P. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 84–89.

⁴⁸ Barnett, C. J.; Drake, A. F.; Mason, S. F. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1979**, *88*, 853–862

⁴⁹ Gossauer, A.; Fehr, F.; Nydegger, F.; Stöckli-Evans, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1599–1608.

travaux de Katz et coll. (*figure 1.14*, **1.13**).⁵⁰ Depuis, de nombreux motifs d'hélicènes pour la CPL sont apparus. Par exemple, Venkataraman et coll. ont mis au point des hélicènes avec un motif triarylamine.⁵¹ Plus récemment, Tanaka et coll. ont synthétisé des azahélicènes (*figure 1.13*, **1.14**)⁵² et Audisio et coll. se sont intéressés aux hétérohélicènes.⁵³ Un autre exemple est celui de Yashima et coll. qui ont augmenté la taille des systèmes polyaromatiques pour former des hélicènes étendus possédant des structures en forme de M et de S.⁵⁴ De manière générale, des valeurs de $|\mathbf{g}_{lum}|$ de l'ordre de $10^{-3} - 10^{-2}$ sont mesurées avec des émissions dans l'UV-visible pour ce type de composés. Ces molécules représentent une part importante des SOMs et la liste des divers hélicènes présentés n'est pas exhaustive. Dans la suite du manuscrit (cf. *chapitre 5*), un historique sur les hélicènes plus important sera développé pour intégrer des travaux réalisés sur un dérivé d'hélicène au cours de cette thèse.

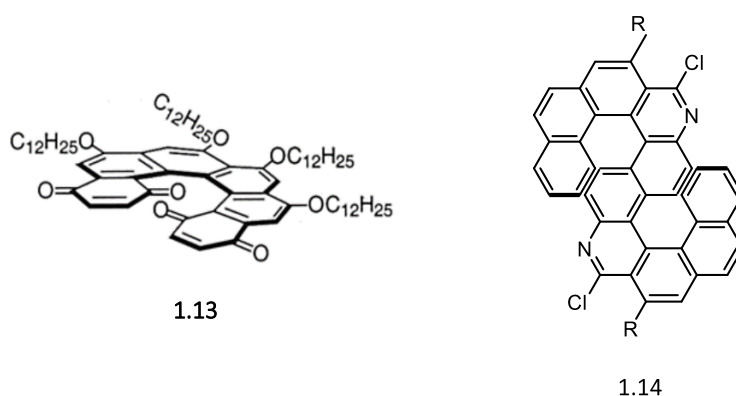


*Figure 1.13 : Exemples de CPL-SOMs basées sur des hélicènes (**1.13**)⁵⁰ et (**1.14**)⁵²*

Plus récemment, de nouveaux composés à base de BINAP ont été conçus et constituent une importante sous-famille au sein des SOMs pour l'émission circulairement polarisée. Par exemple, de la Moya et coll. ont développé un système où un BODIPY achiral est lié à un BINAP (*figure 1.14*, **1.15** et **1.16**). Ainsi, le BINAP peut induire la chiralité sans affecter le phénomène

⁵⁰ Phillips, K.; Katz, T.; Jockusch, S.; Lovinger, A.; Turro, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11899–11907.

⁵¹ Field, J. E.; Muller, G.; Riehl, J. P.; Venkataraman, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11808–11809.

⁵² Nakamura, K.; Furumi, S.; Takeuchi, M.; Shibuya, T.; Tanaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5555–5558.

⁵³ Yen-Pon, E.; Buttard, F.; Frédéric, L.; Thuéry, P.; Taran, F.; Pieters, G.; Champagne, P. A.; Audisio, D. *JACS Au*. **2021**, *1*, 807–818.

⁵⁴ Zheng, W.; Ikai, T.; Oki, K.; Yashima, E. *Nat Sci.* **2022**, *2*, e20210047.

d'absorption et d'émission du BODIPY, un $|g_{lum}|$ de $8 \cdot 10^{-4}$ à 550 nm est mesuré dans cet exemple.⁵⁵

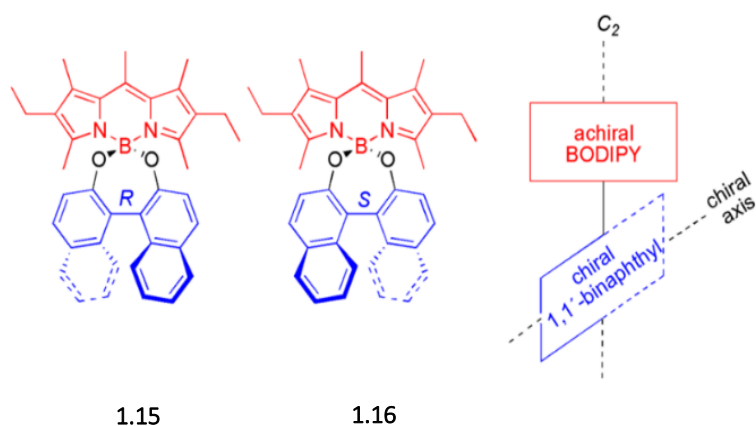


Figure 1.14 : Structures chimiques d'un BODIPY achiral lié à un 1,1'-binaphthyl chiral pour induire une activité CPL (**1.15**) et (**1.16**).⁵⁵

Des systèmes ont également été développés afin de privilégier des rendements quantiques très élevés, c'est le cas notamment des dimères de binaphtylène–pérylenebiscarboxydiimides chiraux (figure 1.15, **1.17**).⁵⁶ Ces molécules présentent des rendements quantiques de fluorescence atteignant jusqu'à 88% et une valeur de $|g_{lum}|$ à $3 \cdot 10^{-3}$ (555 nm).

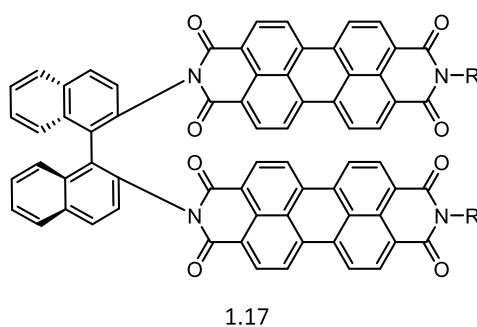


Figure 1.15 : Nouveaux exemples de SOMs à base d'un 1,1'-binaphthyl chiral couplé à deux chromophores de type pérylènediimide (**1.17**).⁵⁶

Afin de concevoir des CPL-SOMs efficaces, certaines structures moléculaires se démarquent clairement. L'hélicité et la chiralité axiale se sont notamment distinguées, permettant à la fois

⁵⁵ Sánchez-Carnerero, E. M.; Moreno, F.; Maroto, B. L.; Agarrabeitia, A. R.; Ortiz, M. J.; Vo, B. G.; Muller, G.; Moya, S. de la. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 3346–3349.

⁵⁶ Kawai, T.; Kawamura, K.; Tsumatori, H.; Ishikawa, M.; Naito, M.; Fujiki, M.; Nakashima, T. *ChemPhysChem*, **2007**, 8, 1465–1468.

des rendements quantiques de fluorescence bien plus élevés et offrant plus d'intérêt dans le développement de systèmes CPL.

1. 1. 5. Utilisation de molécules hélicoïdales et de systèmes supramoléculaires hélicoïdaux pour la CPL

Parmi les SOMs, plusieurs structures moléculaires offrent un grand degré de fonctionnalisation. Par exemple, il est possible pour certains composés d'augmenter le nombre de motifs moléculaires au sein de la structure. Ainsi, des composés similaires aux SOMs existent avec des masses molaires plus élevées pour former des systèmes hélicoïdaux avec une activité CPL.

L'hélicité des systèmes hélicoïdaux est une forme de chiralité, celle-ci permet d'induire la chiralité dans de nombreux systèmes (protéines, ADN, etc.) et le sens de rotation de l'hélice va définir la nomenclature de l'énantiomère. Pour déterminer le sens de l'hélicité, il faut se placer selon l'axe de l'hélice et regarder dans quel sens on tourne en allant du plus proche au plus loin (*figure 1.16*). Le sens de rotation horaire détermine la configuration **P** et le sens anti-horaire la configuration **M**.

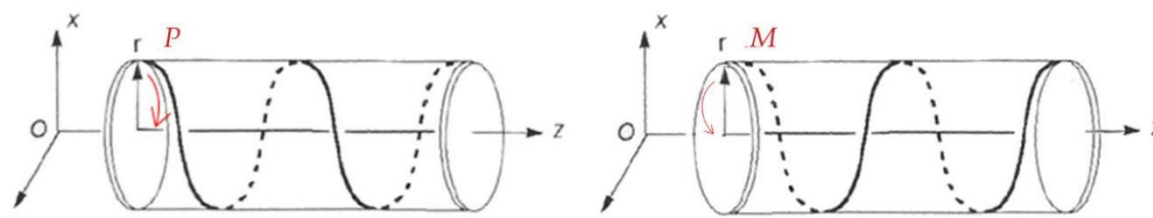


Figure 1.16 : Détermination de la configuration **P** ou **M** d'une hélice.

Parmi les systèmes supramoléculaires hélicoïdaux il existe des exemples de petites molécules hélicoïdales, tel que l'exemple rapporté par de la Moya et coll. basé sur un système à deux BODIPY (*figure 1.17*, **1.18** et **1.19**).⁵⁷ En effet une structure hélicoïdale est obtenue à partir d'un 1,2-diphényléthane relié à deux BODIPY pour fournir des valeurs de $|g_{lum}|$ de $1 \cdot 10^{-3}$ à 550 nm, avec un rendement quantique de 17% et 30% pour les molécules **1.18** et **1.19**.

⁵⁷ Ray, C.; Sánchez-Carnerero, E. M.; Moreno, F.; Maroto, B. L.; Agarrabeitia, A. R.; Ortiz, M. J.; López-Arbeloa, Í.; Bañuelos, J.; Cohovi, K. D.; Lunkley, J. L.; Muller, G.; de la Moya, S. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 8805–8808.

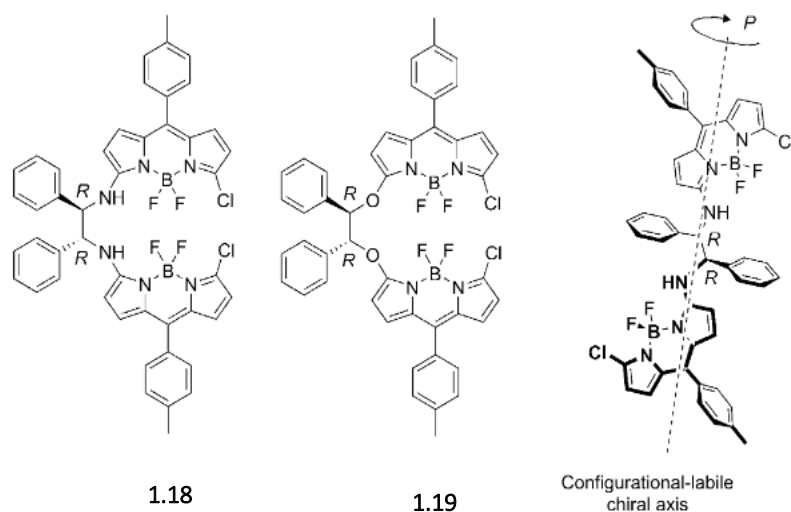


Figure 1.17 : Exemples de CPL-SOMs avec l'utilisation de BODIPY et d'un 1,2-diphenylethane (**1.18**) et (**1.19**).⁵⁷

Un autre exemple de petite molécule hélicoïdale est le système de Uchiyama et coll. à base d'hémioporphyrine (*figure 1.18*).⁵⁸ Le composé **1.20** possède des valeurs de $|g_{lum}|$ de $2 \cdot 10^{-3}$ à 535 nm avec un rendement quantique de 10%.

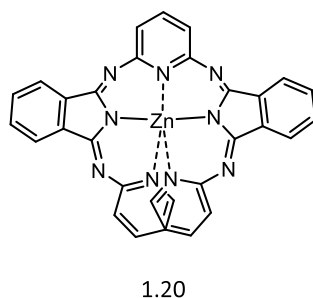
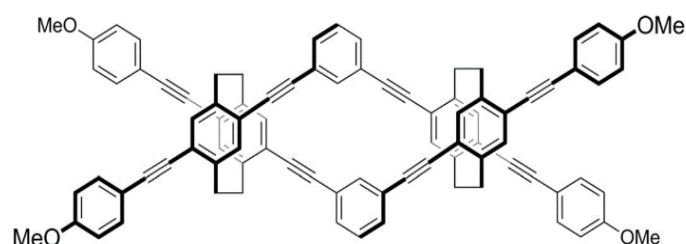


Figure 1.18 : Hélice d'hémioporphyrine (**1.20**) pour la CPL.⁵⁸

Des systèmes hélicoïdaux de masses molaires plus élevées existent également. Un exemple est le système à base de [2.2]paracyclophanes développé par Chujo et coll. (*figure 1.19, 1.21*).⁵⁹ Ces motifs présentent une chiralité planaire et sont conçus pour permettre la formation d'une double hélice. Dans cet exemple, une émission à 419 nm et un rendement quantique de 62% sont mesurés, ainsi que des valeurs de $|g_{lum}|$ de $2 \cdot 10^{-3}$.

⁵⁸ Tanaka, Y.; Murayama, T.; Muranaka, A.; Imai, E.; Uchiyama, M. *Chem. Eur. J.* **2020**, 26, 1768–1771.

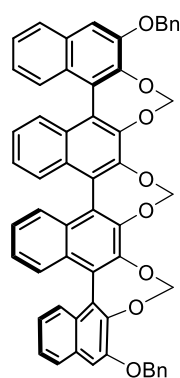
⁵⁹ Morisaki, Y.; Sawada, R.; Gon, M.; Chujo, Y. *Chem. Asian J.* **2016**, 11, 2524–2527.



1.21

Figure 1.19 : Exemple de CPL-SOMs basées sur les [2.2]paracyclophanes (**1.21**).⁵⁹

Un autre exemple de système est celui développé par Ema et coll. Il s'agit de tétramères et d'octamères d'oligonaphtodioxépines (figure 1.20, **1.22**).⁶⁰ La chiralité du système est basée cette fois sur la chiralité axiale induite entre les groupements binaphtyles, un motif très développé et rencontré dans certains des exemples précédents. Les composés similaires à **1.22** ont été étudiés en solution mais également à l'état solide et possèdent des propriétés chiroptiques avec un $|g_{lum}|$ compris entre $0.3 \cdot 10^{-3}$ et $2 \cdot 10^{-3}$.



1.22

Figure 1.20 : Tétramères d'oligonaphtodioxépines (**1.22**) pour la CPL.⁶⁰

Cette stratégie d'augmentation de taille et de répétition de motifs peut se retrouver dans diverses familles et notamment dans la famille des hélicènes. Par exemple, dans une étude rapportée par Crassous, Di Bari et coll., plusieurs motifs hélicènes couplés à des dicétopyrrolopyrroles ont permis d'observer une activité CPL dans le rouge et le proche infra-rouge, avec un $|g_{lum}|$ de $9 \cdot 10^{-4}$ et un rendement quantique de fluorescence de 35%, pour le composé **1.23** (figure 1.21).⁶¹

⁶⁰ Takaishi, K.; Yamamoto, T.; Hinoide, S.; Ema, T. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 9249–9252.

⁶¹ Dhbaibi, K.; Favereau, L.; Srebro-Hooper, M.; Jean, M.; Vanthuyne, N.; Zinna, F.; Jamoussi, B.; Di Bari, L.; Autschbach, J.; Crassous, J. *Chem. Sci.* **2018**, 9, 735–742.

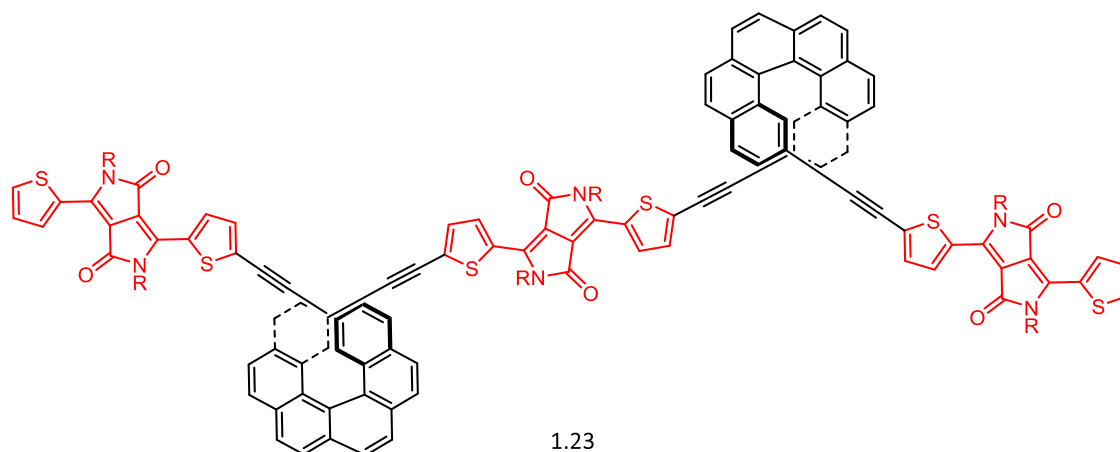


Figure 1.21 : CPL-SOM constituée de trois dicétopyrrolopyrroles reliés par deux diéthynyl[6]hélécènes (**1.23**).⁶¹

Pour certains des systèmes précédents, il est possible d'augmenter le nombre de monomères afin d'obtenir des systèmes de plus grande dimension. Ainsi, ces systèmes peuvent s'éloigner davantage de la frontière des simples molécules organiques pour se rapprocher des nano-systèmes. Par exemple, plusieurs structures ont été développées par auto-assemblage de molécules grâce à des phénomènes d'agrégaions,⁶² de mimes de brins d'ADN,^{63,64} ou de systèmes à bases d'acides aminés.⁶⁵ Dans ces exemples, l'activité CPL dépend de l'auto-organisation du système. Ainsi, le contrôle de la formation d'agrégats peut permettre de modifier les propriétés CPL. Par exemple, la nature du solvant, la température, le pH, la concentration, etc. peuvent permettre de contrôler l'auto-assemblage.⁶⁶ On nomme ces phénomènes d'émission induite par agrégation AIE (*Aggregation Induced-Emission*) et de chiralité induite par agrégation AIC (*Aggregation Induced-Chirality*).⁶⁷

En conclusion, une vision d'ensemble non exhaustive des propriétés optiques et chiroptiques linéaires de molécules et systèmes supramoléculaires chiraux a été présentée. Afin d'obtenir des propriétés CPL intéressantes, de nombreux systèmes existent et les molécules organiques sont des acteurs majeurs de ces recherches. Parmi les molécules développées, les valeurs de g_{lum} obtenues sont majoritairement comprises entre 10^{-3} et 10^{-5} comme illustré figure 1.22.

⁶² Keda, T.; Masuda, T.; Hirao, T.; Yuasa, J.; Tsumatori, H.; Kawai, T.; Haino, T. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 6025.

⁶³ Nakamura, M.; Suzuki, J.; Ota, F.; Takada, T.; Akagi, K.; Yamana, K. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 9121–9124.

⁶⁴ Wang, Y.; Niu, D.; Ouyang, G.; Liu, M. *Nat Commun* **2022**, 13, 1710.

⁶⁵ Li, H.; Cheng, J.; Deng, H.; Zhao, E.; Shen, B.; Lam, J. W. Y.; Wong, K. S.; Wu, H.; Li, B. S.; Tang, B. Z. *J. Mater. Chem. C* **2015**, 3, 2399–2404.

⁶⁶ Chen, X.; Zhang, S.; Chen, X.; Li, Q. *ChemPhotoChem* **2022**, 6, e20210025.

⁶⁷ He, Y.; Lin, S.; Guo, J.; Li, Q. *Aggregate*. **2021**, 2, e141.

Pour tenter d'améliorer ces performances, des systèmes hélicoïdaux ont été développés et divers motifs sont apparus.

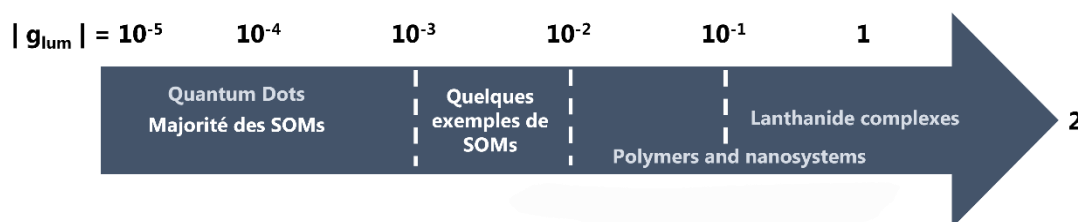


Figure 1.22 : Echelle de valeurs de g_{lum} des systèmes actifs en CPL.

1. 2. Propriétés optiques non-linéaires

1. 2. 1. Principes et principaux phénomènes

Dans l'approche ondulatoire de la lumière, celle-ci est décrite comme une onde électromagnétique composée un champ électrique $\vec{E}$ qui est associé perpendiculairement à un champ magnétique $\vec{B}$.⁶⁸ Ces deux vecteurs se propagent orthogonalement et le champ électrique caractérise la polarisation de la lumière. Par exemple, pour une lumière non polarisée, la direction du vecteur du champ électrique ne possède pas un unique sens. À l'inverse, une lumière polarisée va posséder une unique direction pour son champ électrique comme illustré *figure 1.23* où l'onde est polarisée suivant l'axe z. Dans le cas de la lumière circulairement polarisée, l'onde du champ électrique se propage en décrivant un cercle. Ainsi, si l'onde décrit une ondulation rotative dans le sens horaire, la lumière est polarisée circulairement à droite et inversement dans le sens antihoraire.

⁶⁸ Chapter 1: The Nonlinear Optical Susceptibility in Boyd, R. W. *Nonlinear Optics 3rd Edition*, Academic Press, 2008.

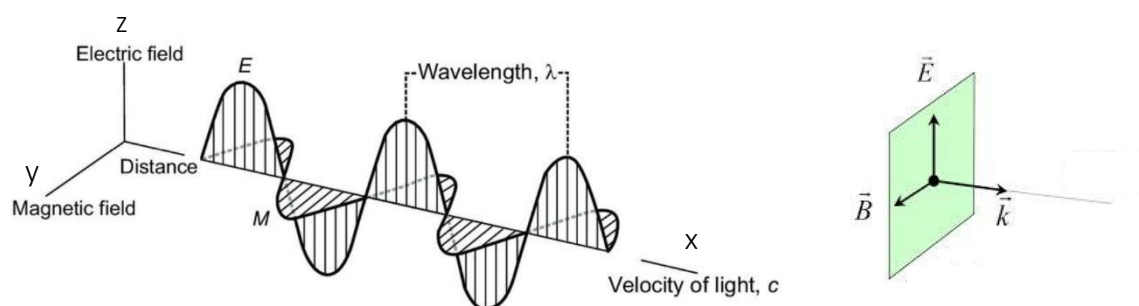


Figure 1.23 : La lumière, une onde électromagnétique.⁶⁹

De manière générale, l'optique linéaire représente les phénomènes d'interactions entre la lumière et des composés capables d'interagir avec son champ électrique en provoquant une polarisation $\vec{P}$. Dans l'équation 10, $\vec{P}$ est donc la polarisation induite par l'onde incidente et cette polarisation est proportionnelle au champ électrique $\vec{E}$. Par ailleurs, certains systèmes peuvent conduire à une réponse non proportionnelle, ce sont les phénomènes dits d'optique non-linéaire. Ici, $\vec{P}$ est également fonction de $\vec{E}$ (équation 11) mais l'équation peut être de différent ordre, en fonction du nombre d'ondes mises en jeu dans le phénomène en question.

$$\vec{P} = \epsilon_0 \chi \cdot \vec{E} \quad \text{Équation 10}$$

ϵ_0 représente la permittivité du vide et χ la susceptibilité électrique du composé (réponse linéaire).

$$\vec{P} = \epsilon_0 [\chi^1 \cdot \vec{E} + \chi^2 \cdot \vec{E}^2 + \chi^3 \cdot \vec{E}^3 + \text{etc.}] \quad \text{Équation 11}$$

Afin d'observer ces phénomènes d'optique non-linéaire, une lumière intense est nécessaire, soit un champ électrique $\vec{E}$ élevé. Ainsi, l'essor des lasers dans les années 1960 a permis la réalisation des premières études sur les propriétés optiques non-linéaires.⁷⁰ C'est en 1961 que le phénomène est rapporté pour la première fois par Weinreich et coll. avec l'observation de génération de seconde harmonique (*Second Harmonic Generation*, SHG) avec un cristal de quartz.⁷¹ D'autres phénomènes d'optique non-linéaire existent également, dont certains exemples et concepts sont décrits ci-après.

⁶⁹ Woldai, T. Chapter 2: Electromagnetic energy and remote sensing in Kerle, N.; Janssen, L.; Huurneman, G. *Principles of Remotes Sensing*, ITC: Enschede, **2004**.

⁷⁰ Mainan, T. *Nature*, **1960** 187, 493–494.

⁷¹ Franken, P. A.; Hill, A. E.; Peters, C. W.; Weinreich, G. *Phys. Rev. Lett.* **1961**, 7, 118–119.

Génération de fréquence somme : Le phénomène de génération de fréquence somme (*Sum Frequency Generation, SFG*) est représenté *figure 1.24*. Ce phénomène d'ordre deux consiste en l'utilisation de deux rayons incidents ayant des fréquences différentes dans le but de générer une émission accordable, c'est-à-dire à une longueur d'onde choisie, et dont la fréquence est la somme des fréquences des deux rayons incidents ($\omega_3 = \omega_1 + \omega_2$).⁷²

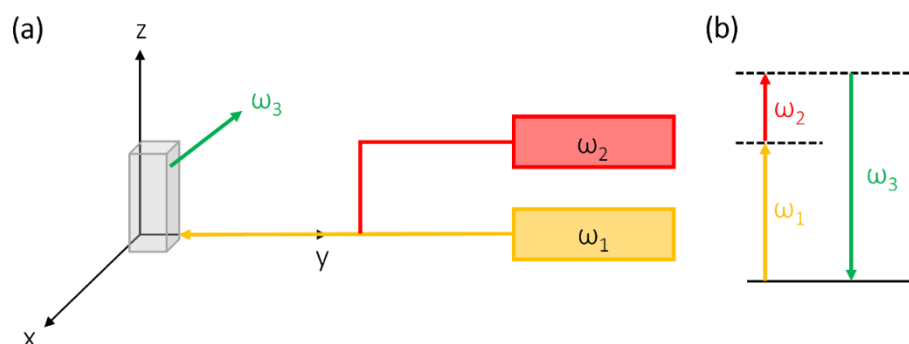


Figure 1.24 : (a) Représentation schématique de la SFG et (b) diagramme d'énergie correspondant.

Génération de seconde harmonique et diffusion hyper-Rayleigh : Le phénomène de génération de seconde harmonique et la diffusion hyper-Rayleigh (*Hyper Rayleigh Scattering, HRS*) sont des processus de second ordre illustrés *figure 1.25*. Une lumière incidente de fréquence ω est convertie en une radiation de seconde harmonique de fréquence 2ω . Ce phénomène est similaire à la SFG et est un cas particulier de celui-ci.

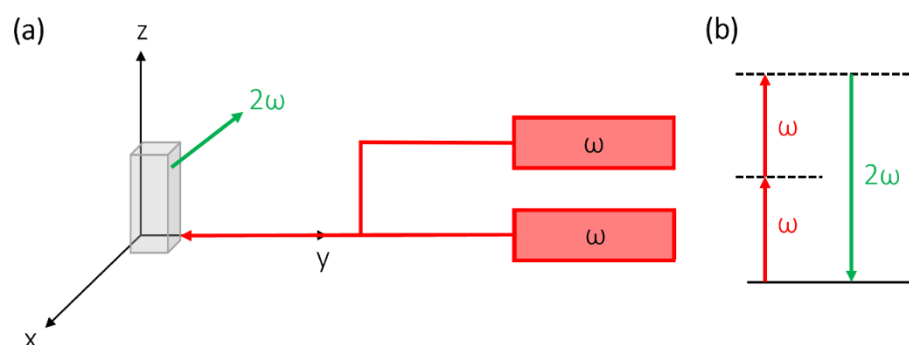


Figure 1.25 : (a) Représentation schématique de la SHG et (b) diagramme d'énergie correspondant.

L'émission par absorption à deux photons : Ce processus représente le passage d'un électron depuis son état fondamental vers un état excité par l'absorption simultanée de deux

⁷² Chapter 1: Introduction in Morita, A. *Theory of Sum Frequency Generation Spectroscopy*. Lecture Notes in Chemistry, **2018**, 97.

photons provenant d'un laser. Ce phénomène d'ordre trois illustré *figure 1.26* est très utile en spectroscopie pour déterminer les positions des niveaux d'énergies d'une molécule mais également pour exciter un fluorophore en milieu biologique.⁷³

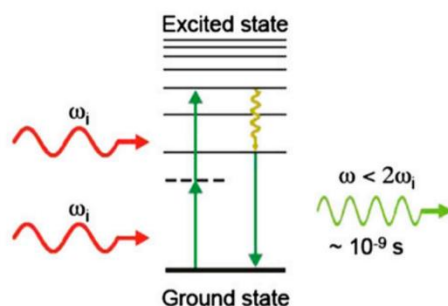


Figure 1.26 : Schéma de la fluorescence par absorption à deux photons.⁷³

D'autres phénomènes d'optique non-linéaire existent tels que la polarisation de troisième ordre,⁷⁴ la génération de fréquence différente,⁷⁵ ou la génération de troisième harmonique,⁷⁶ etc. mais ces phénomènes ne seront pas détaillés ici. La *figure 1.27* résume les divers phénomènes d'optique linéaire et non-linéaire pouvant se produire avec des molécules organiques.

Dans le cadre de ce travail de thèse, notre intérêt s'est porté plus particulièrement sur la génération de seconde harmonique et la diffusion hyper-Rayleigh. Ces phénomènes sont décrits plus précisément dans la suite de ce chapitre

⁷³ Rumi, M.; Perry, J. W. *Adv. Opt. Photon.* **2010**, 2, 451-518.

⁷⁴ Rustagi, K.; Ducuing, J. *Opt. Commun.* **1974**, 10, 258-261.

⁷⁵ Belkin, M. A.; Capasso, F.; Xie, F.; Belyanin, A.; Fischer, M.; Wittmann, A.; Faist, J. *Appl. Phys. Lett.* **2008**, 92, 201101.

⁷⁶ Kajzar, F.; Messier, J. *Phys. Rev. A* **1985**, 32, 2352-2363.

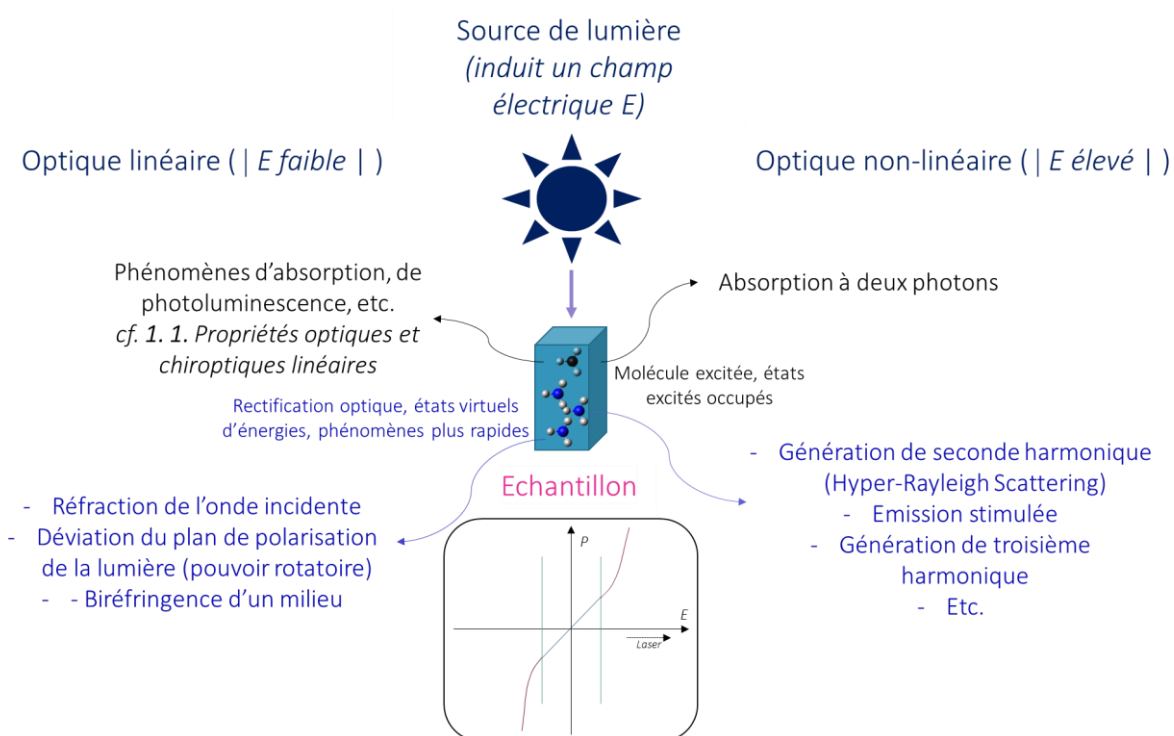


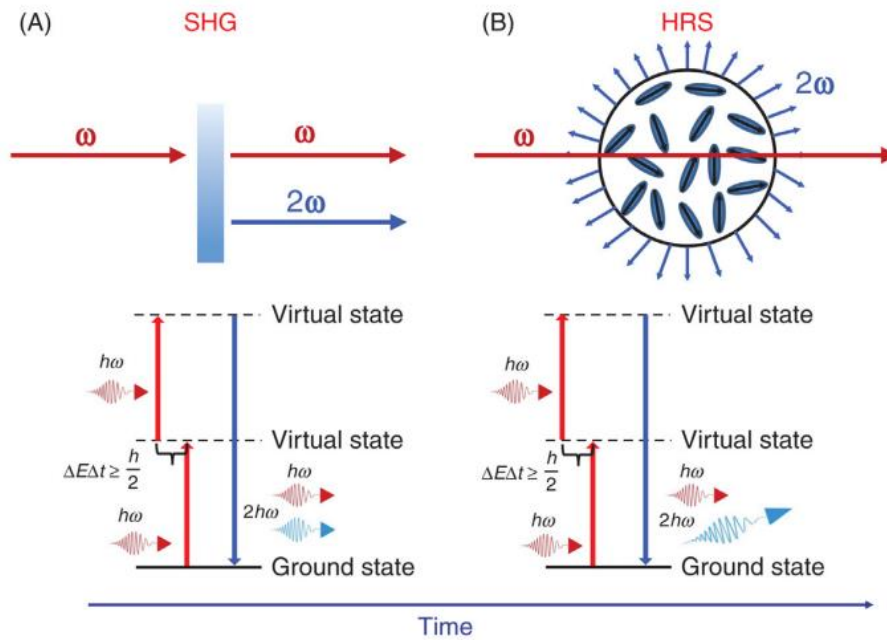
Figure 1.27 : Représentation schématique des phénomènes d'optique linéaire et non-linéaire.

1. 2. 2. Génération de seconde harmonique et diffusion hyper-Rayleigh

La génération de seconde harmonique et la diffusion hyper Rayleigh sont des processus de second d'ordre au cours desquels deux photons de fréquence ω sont convertis en un photon de fréquence 2ω .^{77,78} La génération de seconde harmonique est essentiellement générée à partir de matériaux ou cristaux non centrosymétriques, La diffusion hyper-Rayleigh est un phénomène équivalent mais qui est observé pour des systèmes en solution, permettant ainsi le phénomène de diffusion de la lumière (figure 1.28). Néanmoins il existe des différences entre la SHG et la HRS. En effet dans le cas de la SHG, le signal est anisotrope, cohérent et en phase avec l'onde incidente, tandis que dans le cas de la HRS, le signal est isotrope, incohérent et déphasé.

⁷⁷ Yamada, T.; Otomo, A. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **2021**, 1–10.

⁷⁸ Vivas, M.; Silva, D.; Mendonca, C.; De Boni, L. *First-order hyperpolarizability of organic molecules: hyper-Rayleigh scattering and applications*. Molecular and Laser Spectroscopy, **2020**.


 Figure 1.28 : (a) Schéma de la SHG. (b) Schéma de la HRS.⁷⁷

Ces processus correspondent à une lumière incidente avec un champ électrique de fréquence ω $\vec{E}_{(\omega)}$ qui rencontre un composé avec une susceptibilité de second ordre $2\chi^{(2)}$ différent de zéro. Ainsi, la polarisation qui résulte de ce système est donnée par l'équation 12 suivante :

$$\vec{P}^2(2\omega) = \varepsilon_0 \chi^2 \cdot \vec{E}^2(2\omega) = \varepsilon_0 \chi^2 \cdot \vec{E}(\omega) \cdot \vec{E}(\omega) \quad \text{Équation 12}$$

De plus, à l'inverse des phénomènes d'absorption et d'émission, la génération de seconde harmonique est une rectification optique dans lequel le champ électrique est créé dans le milieu. Dans le cadre de ce travail de thèse, l'intérêt se portera uniquement sur les systèmes en solution et donc sur les molécules capables de générer de la diffusion hyper-Rayleigh. Pour décrire cette diffusion, le terme d'hyperpolarisabilité (β_{HRS}) est utilisé, celui-ci correspond à la susceptibilité électrique d'ordre deux par unité de volume d'une molécule. Ce paramètre est relié à l'intensité de la diffusion avec la relation suivante (équation 13) et va permettre la comparaison entre les différents systèmes :

$$I(2\omega) \propto \chi^2 \propto \beta_{HRS}^2 \quad \text{Équation 13}$$

La première mesure HRS sur une molécule en solution a été réalisée en 1991 par Clays et Persoons.^{79,80} Par la suite, sur la base des études sur les différents montages HRS et de la théorie^{81,82} plusieurs paramètres influençant l'intensité HRS ont été définis :

- i. L'hyperpolarisabilité du système étudié.
- ii. La concentration de la solution.
- iii. L'intensité du laser et la longueur d'onde sélectionnée.
- iv. La nature du solvant, qui peut également produire un signal HRS (bien que généralement faible).

Notons également que ces phénomènes ne sont pas seulement utiles pour émettre un photon avec une fréquence doublée. En effet, la mesure de l'activité en SHG ou HRS et son intensité, grâce au calcul du paramètre d'hyperpolarisabilité, fournissent également des informations sur la distribution électronique au sein des systèmes étudiés et sur leur géométrie (Donneur–Accepteur, octupolaire, etc.).

De plus, aucun paramètre n'a été utilisé jusqu'à présent pour relier l'activité HRS et la chiralité d'un système. Ainsi, une étude sur l'impact de la chiralité sur la génération de seconde harmonique s'inscrit dans ce projet de thèse. Le but étant de concevoir des molécules chirales avec des propriétés optiques non-linéaires et permettant d'étudier ce type de phénomène associé à la chiralité (supra)moléculaire.

Dans le cadre de ce manuscrit, la théorie fondamentale sur la SHG et la HRS ne sera pas abordée, mais un bref aperçu des molécules déjà étudiées en HRS est donné dans la partie suivante.

1. 2. 3. Exemples de systèmes moléculaires actifs en HRS

Afin d'établir des liens structure-intensité HRS, les premiers systèmes développés ont été des molécules de type donneur-accepteur avec un espaceur conjugué court entre les parties

⁷⁹ K. Clays and A. Persoons, *Phys. Rev. Lett.* **1991**, *66*, 2980.

⁸⁰ K. Clays and A. Persoons, *Rev. Sci. Instrum.* **1992**, *63*, 3285.

⁸¹ Terhune, R. W.; Maker, P. D.; Savage, C. M. *Phys. Rev. Lett.* **1965**, *14*, 681–684.

⁸² Bersohn, R.; Pao, Y.; Frisch, H. L. *J. Chem. Phys.* **1966**, *45*, 3184–3198.

donneuse (D) et acceptrice (A) d'électrons. Ces systèmes « D-A » sont de type dipolaire et plusieurs exemples sont présentés *figure 1.29*.^{83,84}

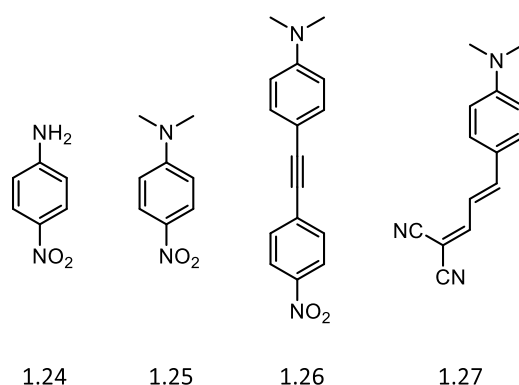


Figure 1.29 : Molécules types D-A pour la HRS (**1.24**, **1.25**)⁸³ et (**1.26**, **1.27**).⁸⁴

Des valeurs de β_{HRS} ont été obtenues dans différents solvants pour la *p*-nitroaniline (**1.24**) et la diméthyl-*p*-nitroaniline (**1.25**) afin d'étudier l'impact des liaisons hydrogène sur l'activité HRS. Ainsi, des valeurs de 17.5×10^{-30} esu et 39.38×10^{-30} esu ont été respectivement obtenues dans le chloroforme pour les composés **1.24** et **1.25**, en utilisant un laser à 1064 nm. Flipse et coll. ont également décrit ce phénomène pour les deux composés de structure « D-A », **1.26** et **1.27**. Des valeurs supérieures de β_{HRS} (775×10^{-30} esu (**1.26**) et $9\,956 \times 10^{-30}$ esu (**1.27**)) ont été obtenues, également avec un laser à 1064 nm. L'augmentation de l'intensité HRS entre ces deux systèmes D-A indique que les groupements accepteurs et la longueur du lien conjugué impactent ce phénomène. Par ailleurs, il est à noter que le facteur β_{HRS} peut être exprimé en unité atomique (*atomic unit, a.u.*) ou en unité de charge électrostatique (*electrostatic unit, esu*) et ces deux unités sont reliées par l'équation 14.

$$1 \text{ a.u.} = 3.2063 \times 10^{-53} \text{ C}^3 \cdot \text{m}^3 \cdot \text{J}^{-2} = 8.641 \times 10^{-33} \text{ esu} \quad \text{- Équation 14}$$

Divers systèmes D-A ont ainsi été développés par la suite mais présentant une augmentation de la conjugaison entre la partie donneuse et acceptrice. Des intensités HRS supérieures ont été mesurées pour ces molécules et ces résultats ont été accompagnés d'études sur la longueur ainsi que sur la modification structurale de ces liens. Par exemple, Jen et coll. ont synthétisé

⁸³ Huyskens, F. L.; Huyskens, P. L.; Persoons, A. P. J. *Chem. Phys.* **1998**, *108*, 8161–8171.

⁸⁴ Flipse, M. C. *Chem. Phys. Lett.* **1995**, *7*, 297–303.

des systèmes D- π -A avec différents espaceurs π -conjugués.⁸⁵ Deux exemples **1.28** et **1.29** sont présentés *figure 1.30*. Dans le chloroforme et avec un laser de 1064 nm, **1.28** et **1.29** possèdent respectivement des valeurs de β_{HRS} de $1\,770 \times 10^{-30}$ esu et $3\,395 \times 10^{-30}$ esu.

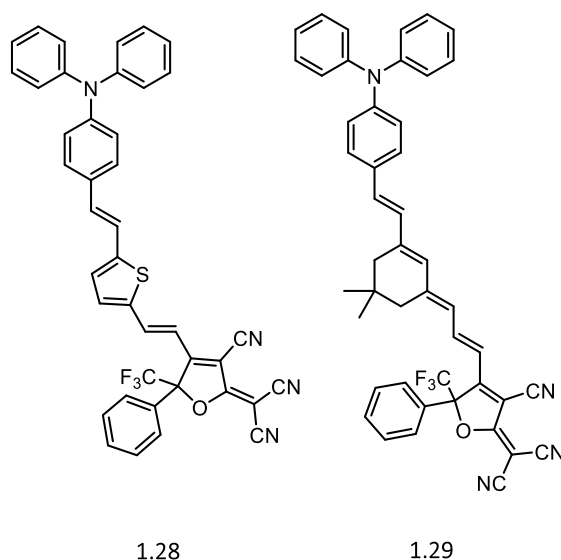


Figure 1.30 : Molécules types D- π -A pour la HRS.

Un autre exemple est celui de Dalton et coll. qui ont développé plusieurs molécules D- π -A actives en HRS comme illustré *figure 1.31*.⁸⁶ Des valeurs de β_{HRS} de $1\,129 \times 10^{-30}$ esu (**1.30**) et $2\,654 \times 10^{-30}$ esu (**1.31**) ont été mesurées, également avec un laser à 1064 nm.

⁸⁵ Cheng, Y.-J.; Luo, J.; Hau, S.; Bale, D. H.; Kim, T.-D.; Shi, Z.; Lao, D. B.; Tucker, N. M.; Tian, Y.; Dalton, L. R.; Reid, P. J.; Jen, A. K.-Y. *Chem. Mater.* **2007**, *19*, 1154–1163.

⁸⁶ Davies, J. A.; Elangovan, A.; Sullivan, P. A.; Olbricht, B. C.; Bale, D. H.; Ewy, T. R.; Isborn, C. M.; Eichinger, B. E.; Robinson, B. H.; Reid, P. J.; Li, X.; Dalton, L. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10565–10575.

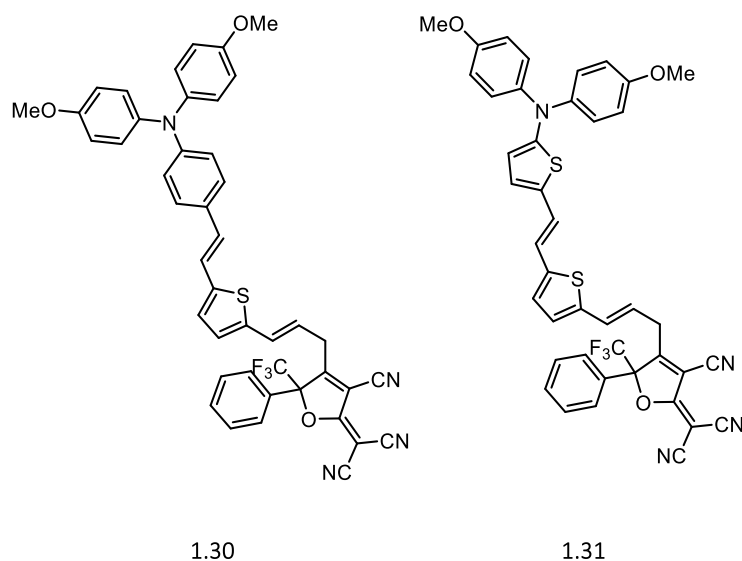


Figure 1.31 : Molécules types D- π -A pour la HRS.

Un autre paramètre important est la nature des groupements donneurs et accepteurs. Dans le but d'identifier les groupements les plus efficaces, diverses comparaisons ont été réalisées à la fois sur les groupements accepteurs et donneurs. Ces études sur les systèmes HRS moléculaires ont pour objectif d'optimiser les structures étudiées et d'établir des corrélations structures-propriétés ONL. Par exemple, Jen et coll. ont étudié l'impact de la substitution de groupements éthyles par des groupements phényles sur des amines utilisées comme groupements électrodonneurs.⁸⁷ Zhang et coll. ont quant à eux étudié le passage de dialkylamines à des dianisylamines comme groupements électrodonneurs.⁸⁸ Plus récemment, Singh et coll. ont utilisé des ferrocènes comme alternative aux amines en tant que groupements donneurs d'électron.^{89,90}

Par ailleurs, d'autres types de systèmes actifs en ONL existent, c'est le cas des systèmes octupolaires (molécules ramifiées, en forme de Y par exemple) qui permettent également d'observer une activité en HRS. L'exemple représenté *figure 1.32* avec la molécule **1.32** a été rapporté par De Boni et coll.^{91,92} Celui-ci démontre l'importance de la force du transfert de

⁸⁷ Pauley, M. A.; Wang, C. H.; Jen, A. K. -Y. *J. Chem. Phys.* **1995**, *102*, 6400–6405.

⁸⁸ Ma, X.; Ma, F.; Zhao, Z.; Song, N.; Zhang, J. *J. Mater. Chem.* **2010**, *20*, 2369.

⁸⁹ Kaur, S.; Kaur, M.; Kaur, P.; Clays, K.; Singh, K. *Coord. Chem. Rev.* **2017**, *343*, 185–219.

⁹⁰ Kaur, P.; Singh, K. *Chem. Rec.* **2022**, e202200024.

⁹¹ Vivas, M. G.; Silva, D. L.; Rodriguez, R. D. F.; Canuto, S.; Malinge, J.; Ishow, E.; Mendonca, C. R.; De Boni, L. *J. Phys. Chem. C* **2015**, *119*, 12589–12597.

⁹² Silva, D. L.; Fonseca, R. D.; Vivas, M. G.; Ishow, E.; Canuto, S.; Mendonca, C. R.; De Boni, L. *J. Chem. Phys.* **2015**, *142*, 064312.

charge au sein d'un système push-pull. Ici, une augmentation de 56.10^{-30} à 770.10^{-30} esu est observée quand le groupement électroattracteur (*Electron Withdrawing Group, EWG*) passe d'une simple fonction nitrile à un groupement dicyano-vinyle $[\text{CHC}(\text{CN})_2]$. L'augmentation de β_{HRS} est directement liée au transfert de charge.

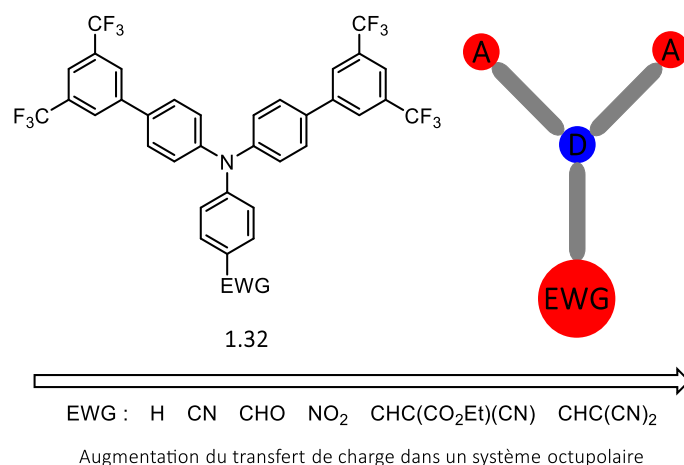


Figure 1.32 : Structure moléculaire de la triarylamine utilisée comme système octupolaire.⁹¹

Par ailleurs, il est intéressant de noter que des études HRS ont également été réalisées sur divers systèmes autres que les simples molécules organiques. Par exemple, avec les polymères, Persoons et coll. ont mesuré une valeur de β_{HRS} de plus de $5\,150 \times 10^{-30}$ esu pour un poly(isocyanure) fonctionnalisé avec des chromophores conçus pour la HRS (petits systèmes D-A).⁹² Les mêmes auteurs ont également étudié des dendrimères de poly(propylène imine)⁹³ ainsi que des protéines⁹⁴ possédant des chromophores similaires. Dans ces deux cas, une activité HRS a également été observée, avec des variations d'intensités dues à la structure du système.

En conclusion, plusieurs paramètres clés ont été identifiés pour influencer et tenter d'augmenter l'hyperpolarisabilité des molécules. Notamment, afin d'observer une forte intensité en HRS, l'utilisation de systèmes « push-pull » avec des espaceurs π -conjugués relativement longs est privilégiée. Ainsi, un système fonctionnalisable possédant ces

⁹² Kauranen, M.; Boutton, C.; Verbiest, T.; Teerenstra, M. N.; Clays, K.; Schouten, A. J.; Nolte, R. J. M.; Persoons, A. *Science* **1995**, 270, 966–969.

⁹³ Put, E. J. H.; Clays, K.; Persoons, A.; Biemans, H. A. M.; Lujckx, C. P. M.; Meijer, E. W. *Chem. Phys. Lett.* **1996**, 260, 136–141.

⁹⁴ Clays, K.; Hendrickx, E.; Triest, M.; Verbiest, T.; Persoons, A.; Dehu, C.; Bredas, J.-L. *Science* **1993**, 262, 1419–1422.

caractéristiques et associé à une source de chiralité, pourrait permettre l'étude de l'impact de la chiralité sur le phénomène HRS.

1. 3. Modulation des propriétés optiques et chiroptiques de foldamères d'oligoamides aromatiques

1. 3. 1. Foldamères de quinolines hélicoïdaux

Afin d'obtenir des systèmes actifs en optique linéaire et non-linéaire, plusieurs caractéristiques moléculaires ont été identifiées, telles que la conjugaison électronique, la fonctionnalisation accessible, etc. Par ailleurs, la chiralité moléculaire ou supramoléculaire permet l'activité chiroptique. Les foldamères⁹⁵, définis par Gellman comme des « *polymères avec une importante capacité à adopter une conformation spécifique dans l'espace* » sont des structures pouvant présenter ces propriétés. Les foldamères sont décrits comme des polymères au sein desquels des motifs répétitifs sont assemblés de façon à permettre un repliement spécifique dans l'espace.^{96,97,98} Une grande variété de repliements existe et de nombreuses similitudes se retrouvent avec les structures secondaires présentes dans la nature (hélices, feuillet- β , ADN, ARN).

Le repliement dans une conformation spécifique de ces structures est permis par la formation d'interactions électrostatiques faibles telles que :

- i. La formation de liaisons hydrogène
- ii. L'empilement de structures aromatiques
- iii. Les interactions de van der Waals.

Grâce à l'ensemble de ces interactions spécifiques, une multitude d'architectures moléculaires est accessible. Parmi celles-ci, il existe notamment des structures supramoléculaires hélicoïdales de type foldamère. Une grande variété de ces structures hélicoïdales est détaillée par Huc en 2004, tels que les systèmes **1.33**, **1.34**, **1.35** et **1.36** (*figure 1.33*).⁹⁷

⁹⁵ Gellman, S. H. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31 (4), 173–180.

⁹⁶ Hill, D. J.; Mio, M. J.; Prince, R. B.; Hughes, T. S.; Moore, J. S. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 3893–4012.

⁹⁷ Huc, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2004, 17–29.

⁹⁸ Guichard, G.; Huc, I. *Chem. Commun.* **2011**, 47 (21), 5933.

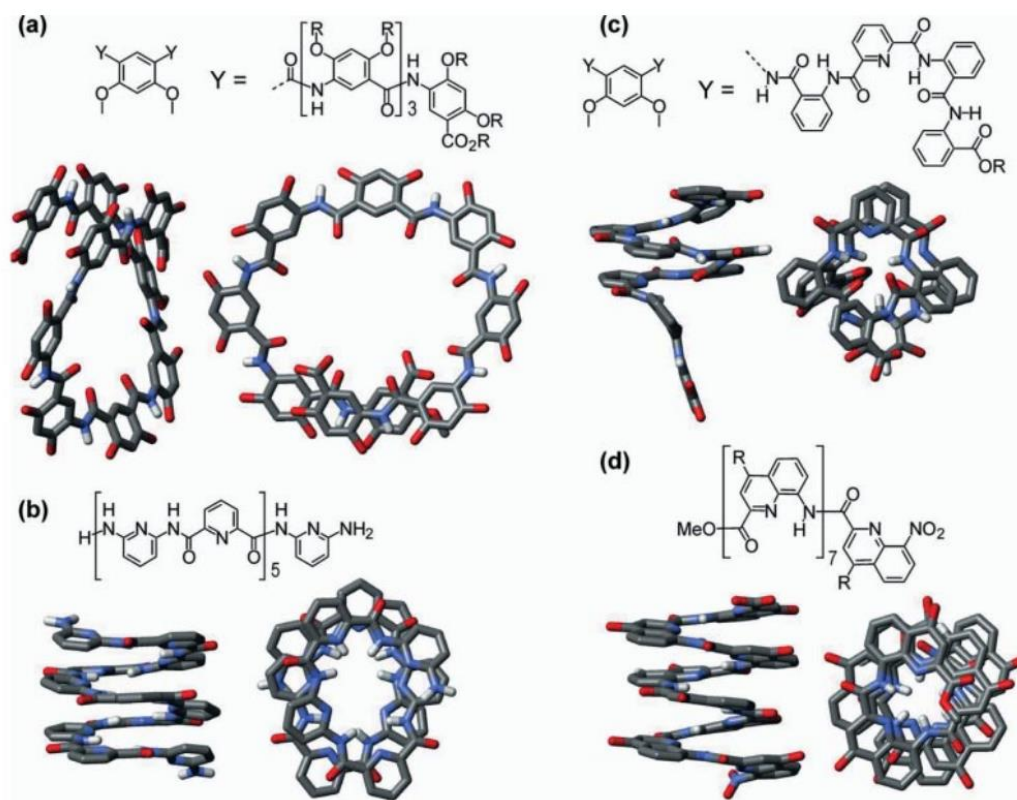


Figure 1.33 : Structures à l'état solide de quatre différents foldamères d'oligoamides aromatiques : (a) **1.33**, (b) **1.34**, (c) **1.35** et (d) **1.36**.

Dans le but de développer un système supramoléculaire hélicoïdal, les foldamères aromatiques de quinolines (tel que dans l'exemple **1.36**) ont été sélectionnés. Ce système développé par Huc et coll.^{99,100,101} permet le repliement en hélices des quinolines grâce à plusieurs interactions illustrées figure 1.34 :

- i. La formation de liaisons hydrogène entre le proton de la fonction amide et l'azote endocyclique de la quinoline adjacente.
- ii. La répulsion électrostatique entre les atomes d'azotes et d'oxygène de la fonction amide
- iii. L'empilement aromatique.

⁹⁹ Gillies, E. R.; Dolain, C.; Léger, J.-M.; Huc, I. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7931–7939.

¹⁰⁰ Delsuc, N.; Kawanami, T.; Lefeuvre, J.; Shundo, A.; Ihara, H.; Takafuji, M.; Huc, I. *ChemPhysChem* **2008**, 9, 1882–1890.

¹⁰¹ Jiang, H.; Léger, J.-M.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3448–3449.

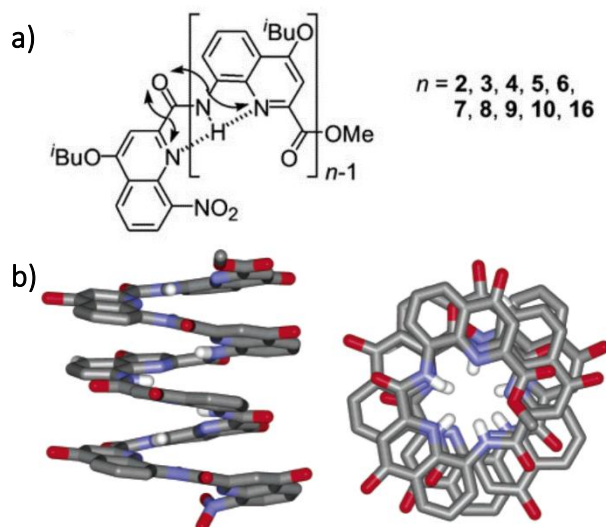


Figure 1.34 : **(a)** Structure des foldamères oligoamides de quinolines et illustration du repliement. **(b)** Structure RX d'un octamère ($n = 8$) **1.36**.

Cette architecture hélicoïdale présente plusieurs avantages, notamment une grande diversité de fonctionnalisations possibles, une stabilité importante et des synthèses accessibles. Par exemple, Huc et coll. ont montré que les oligoamides de quinolines conservent leur repliement spécifique en hélice dans plusieurs solvants et ce même dans des solvants polaires protiques tels qu'un mélange eau-méthanol.¹⁰² Ils ont également développé une méthode de synthèse rapide, à grande échelle et sans chromatographie sur gel de silice, pour obtenir des hélices de taille octamérique.¹⁰³

Cependant, dans le but d'étudier les propriétés chiroptiques de ces systèmes supramoléculaires, les mélanges racémiques d'hélices *P* et *M* ne peuvent convenir. Il est donc impératif de séparer les deux énantiomères ou de contrôler spécifiquement l'hélicité.

¹⁰² Qi, T.; Maurizot, V.; Noguchi, H.; Charoenraks, T.; Kauffmann, B.; Takafuji, M.; Ihara, H.; Huc, I. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 6337.

¹⁰³ Qi, T.; Deschrijver, T.; Huc, I. *Nat Protoc* **2013**, 8, 693–708.

1. 3. 2. Induction de la chiralité hélicoïdale

Dans le but d'obtenir des composés chiraux non-racémiques, plusieurs méthodes sont utilisées telles que la synthèse asymétrique, le dédoublement d'un racémique^{104,105} ou encore la synthèse à partir de molécules chirales naturelles.^{106,107}

Dans le cas des foldamères de quinoline, la séparation des hélices *P* (droite) et *M* (gauche) a été réalisée dans un premier temps par HPLC chirale.¹⁰⁰ Le temps de demi-vie de racémisation était alors de 37h à 10°C et 2h à 30°C pour l'octamère **1.36**. Ce temps de demi-vie augmente avec le nombre de monomères de quinolines présents, et inversement. Ainsi, afin d'obtenir des hélices énantiomériquement pures pour des analyses chiroptiques, une autre stratégie a dû être envisagée.

Le choix s'est donc porté sur l'introduction d'un groupement chiral capable de contrôler l'hélicité des foldamères de quinolines. En effet, Huc et coll. ont montré qu'un inducteur chiral de type camphanique (*figure 1.35*, **1.37**) placé en position N-terminale permet de contrôler l'hélicité.^{108,109} L'hélicité dépend ici de l'énantiomère choisi pour l'inducteur chiral. En effet celui-ci va induire le sens de l'hélice en adoptant une conformation préférentielle vis-à-vis de la première quinoline de la séquence :

- i. Le groupement volumineux *gem*-diméthyle va s'écarter au maximum du squelette de l'hélice.
- ii. La lactone endo-cyclique va s'orienter de manière à minimiser les répulsions électroniques avec la fonction amide voisine
- iii. La lactone endo-cyclique va former une liaison hydrogène avec la première quinoline adjacente.

Ainsi, l'énantiomère R de l'inducteur chiral camphanique va induire une hélicité *M* tandis que l'énantiomère S va induire une hélicité *P*.

¹⁰⁴ Gal, J. Louis Pasteur. *Chirality* **2011**, 23, 1–16.

¹⁰⁵ Vantomme, G.; Crassous, J. *Chirality* **2021**, 33, 597–601.

¹⁰⁶ Brill, Z. G.; Condakes, M. L.; Ting, C. P.; Maimone, T. J. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 11753–11795.

¹⁰⁷ Blaser, H. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 935–952.

¹⁰⁸ Kendhale, A. M.; Poniman, L.; Dong, Z.; Laxmi-Reddy, K.; Kauffmann, B.; Ferrand, Y.; Huc, I. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 195–200.

¹⁰⁹ Dolain, C.; Jiang, H.; Léger, J.-M.; Guionneau, P.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12943–12951.

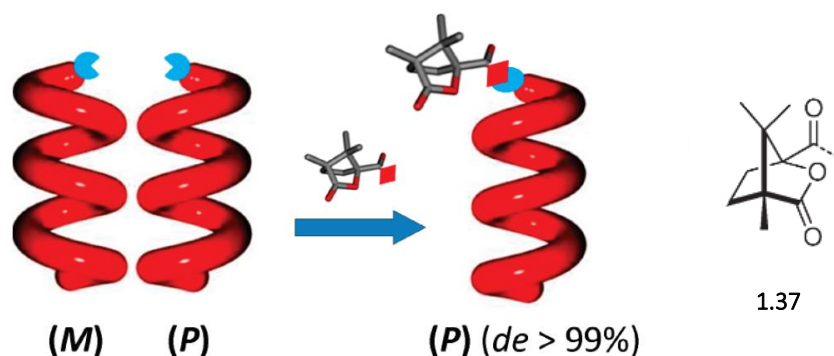


Figure 1.35 : Représentation schématique de l'induction de chiralité d'hélices d'oligoamides aromatiques par un motif (1S)-(-)camphanique (**1.37**).

De plus, des études de ECD¹⁰⁸ et de VCD¹¹⁰ ont également été réalisées sur des oligomères de petite taille (dimère à tétramère). Ces études ont démontré que la sélectivité du sens de l'hélice était totale (> 99%) dans des solvants protiques et aprotiques.

Plus récemment, des variants d'inducteurs chiraux pour fonctionnaliser la position N-terminale et la position C-terminale ont également été développés dans le groupe de H. Jiang (figure 1.36, **1.38** et **1.39**).¹¹¹

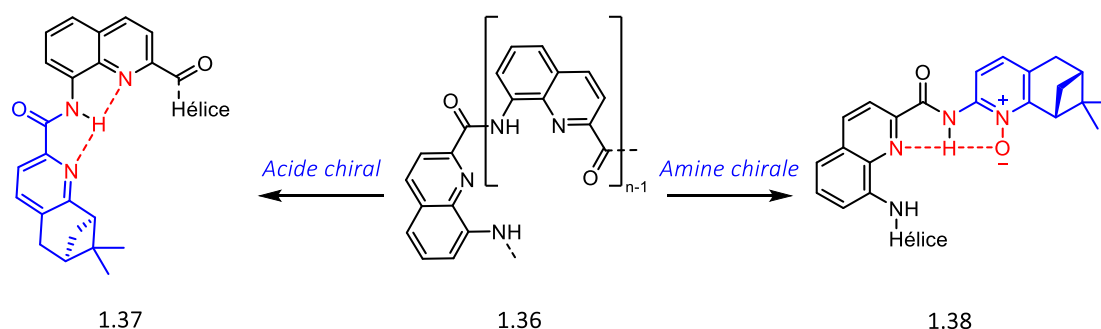


Figure 1.36 : Contrôle du sens de l'hélicité des foldamères aromatiques de quinolines avec un inducteur chiral en position N-terminale (**1.38**) ou C-terminale (**1.39**).

En conclusion, l'utilisation d'un inducteur chiral permet d'obtenir sélectivement des hélices chirales *M* ou *P*, évitant ainsi les mélanges racémiques, et permettant l'étude des propriétés chiroptiques des foldamères aromatiques de quinolines.

¹¹⁰ Ducasse, L.; Castet, F.; Fritsch, A.; Huc, I.; Buffeteau, T. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 5092–5098.

¹¹¹ Zheng, L.; Zhan, Y.; Yu, C.; Huang, F.; Wang, Y.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1482–1485.

1. 3. 3. Propriétés optiques et chiroptiques des foldamères oligoamides de quinoline

Le projet de développer des foldamères de quinolines dans le but d'étudier leurs propriétés chiroptiques a débuté récemment. En 2019, Ferrand, Olivier et coll. décrivent les propriétés CPL de foldamères d'oligoamides aromatiques.¹¹² Pour cette étude, quatre tétramères différents ont été conçus et préparés dans leurs deux formes énantiomériques, grâce à des méthodes de synthèses convergentes basées sur des techniques précédemment décrites (*figure 1.37*).^{103,108}

Le tétramère **P/M-1**, non fonctionnalisé, est utilisé comme référence. La présence des groupements isobutoxy favorise la solubilité dans les solvants organiques et facilite les études spectroscopiques. Les tétramères **P/M-2**, **P/M-3** et **P/M-4** possèdent, en position 2 de l'hélice, un monomère de quinoline fonctionnalisé par différents chromophores achiraux, eux-mêmes introduits en position 4 de la quinoline (*figure 1.37* et *figure 1.38*). Les chromophores 4,4'-diméthoxy-diphénylamine, bis(9,9-diméthyl-9H-fluorèn-2-yl)amine et phénylcarbazole ont été sélectionnés pour donner respectivement les monomères **Q^{DP}**, **Q^{DF}** and **Q^{Cz}**.

¹¹² Merlet, E.; Moreno, K.; Tron, A.; McClenaghan, N.; Kauffmann, B.; Ferrand, Y.; Olivier, C. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 9825–9828.

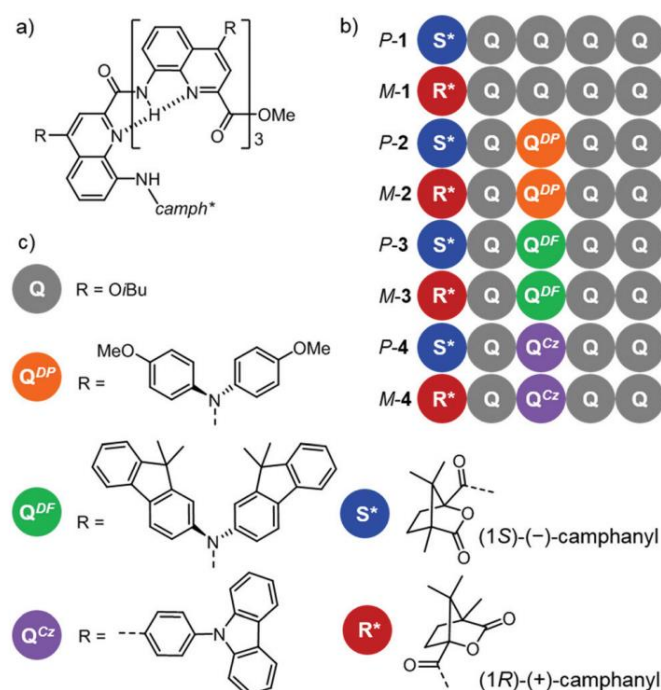


Figure 1.37 : (a) Structures des tétramères d'oligoamides de quinoline avec l'inducteur chiral camphanique en position N-terminal. (b) Représentation schématique des tétramères d'oligoamides de quinolines **1**, **2**, **3** et **4** préparés pour cette étude. (c) Structures chimiques de l'inducteur chiral (camph*) et des substituants (R) des différents monomères.¹¹²

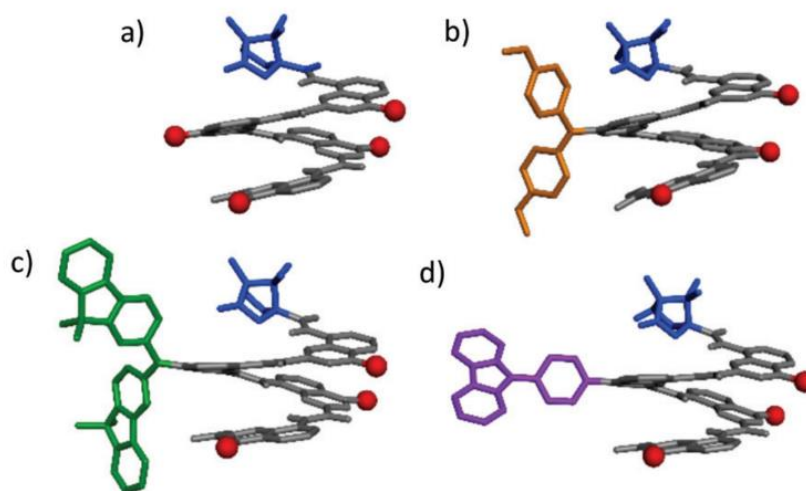


Figure 1.38 : Modélisation des structures de (a) P-1. (b) P-2. (c) P-3. (d) P-4. Les groupements isobutoxy ont été retirés pour plus de clarté.¹¹²

Les données spectroscopiques d'absorption UV-Visible, de fluorescence, de dichroïsme circulaire électronique et de luminescence circulairement polarisée enregistrées pour les tétramères P/M-1, P/M-2, P/M-3 et P/M-4 sont reportées Tableau 1.2.

	λ_{abs}^a (nm) - ϵ ($M^{-1}.cm^{-1}$)	λ_{em}^b (nm)	ϕ_F^c (%)	$g_{lum}^d \times 10^{-3}$ P-Helix (nm)	$g_{lum}^d \times 10^{-3}$ M-Helix (nm)
1	323 – 32 600	479	1.4	+11.3 (424)	-12.2 (424)
	350 – 28 700			+7.2 (445)	-7.3 (445)
2	325 – 27 500	630	1.2	-1.3 (583)	+1.3 (583)
	349 – 24 000				
3	430 – 8 700	594	16.4	-1.2 (550)	+1.2 (550)
	344 – 56 300				
4	440 – 12 900	471	1.0	+4.7 (438)	-4.6 (438)
	328 – 25 800			+3.9 (455)	-3.7 (455)
	343 – 26 400				
	360 – 24 700				

Tableau 1.2 : **(a)** Longueur d'onde du maximum d'absorption dans $CHCl_3$ ($[c] = 25 \mu M$). **(b)** Longueur d'onde du maximum d'émission dans CH_2Cl_2 (**1** et **4** : $\lambda_{exc} = 370$ nm ; **2** et **3** : $\lambda_{exc} = 370$ nm). **(c)** Rendement quantique de fluorescence dans CH_2Cl_2 . **(d)** Facteur de dissymétrie de luminescence dans CH_2Cl_2 ($[c] = 100 \mu M$).

Cette série de huit tétramères de quinolines a permis de mettre en évidence des propriétés optiques et chiroptiques modulables, comme le démontrent les valeurs reportées dans le Tableau 1.2 et les spectres ECD et CPL (figure 1.39 et figure 1.40). Le tétramère **P/M-1**, choisi comme référence, présente une forte activité ECD et un facteur de dissymétrie de luminescence élevé ($|g_{lum}| = 1.2 \times 10^{-2}$) par rapport aux petites molécules organiques et systèmes supramoléculaires hélicoïdaux décrits précédemment. Cependant, une faible émission à 479 nm ($\phi_f = 1.4\%$) caractérise ces hélices.

Ces hélices, une fois fonctionnalisées, ont montré la possibilité de moduler l'émission CPL, correspondant à la longueur d'onde d'émission du fluorophore greffé. Ces émissions gardent des intensités CPL assez élevées malgré une diminution d'un ordre de grandeur comparé au tétramère de référence. En revanche, le tétramère **P/M-3** portant un fluorophore bis(9,9-diméthyl-9H-fluorèn-2-yl)amine, compense cette perte d'intensité CPL par une augmentation du rendement quantique de fluorescence (1% à 16%). Cet exemple démontre que les propriétés optiques et chiroptiques de ces oligomères de quinoline sont facilement modulables par ingénierie moléculaire.

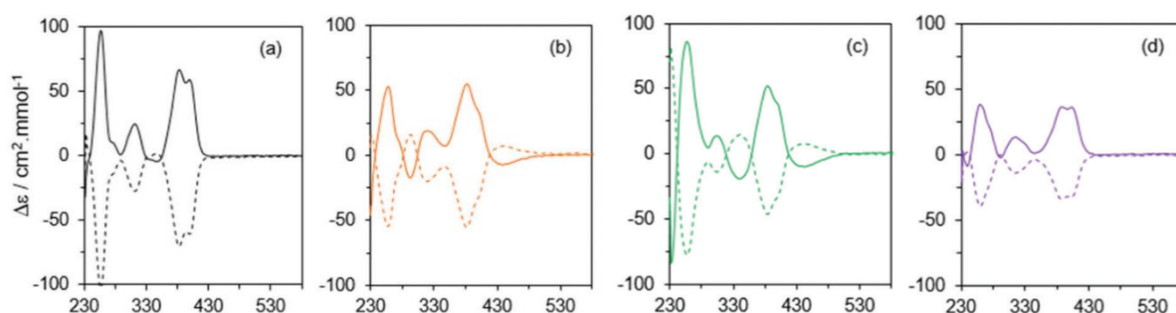


Figure 1.39 : Spectres ECD mesurés dans CHCl_3 ($[c] = 100 \mu\text{M}$). **P-1** (noir), **M-1** (pointillé noir), **P-2** (orange), **M-2** (pointillé orange), **P-3** (vert), **M-3** (pointillé vert), **P-4** (bleu) et **M-1** (pointillé bleu).¹¹²

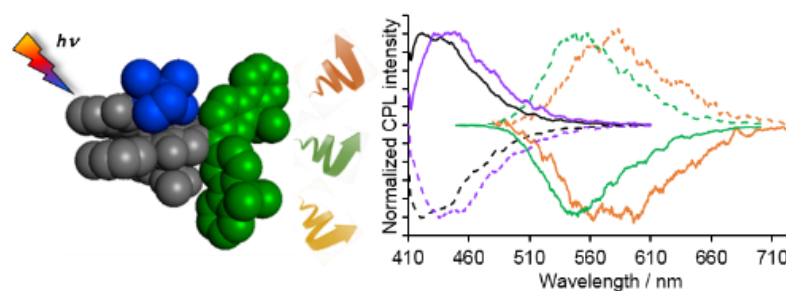


Figure 1.40 : Modélisation du tétramère **P-3** et spectres CPL normalisés (CHCl_3 , $[c] = 100 \mu\text{M}$). **P-1** (noir), **M-1** (pointillé noir), **P-2** (orange), **M-2** (pointillé orange), **P-3** (vert), **M-3** (pointillé vert), **P-4** (bleu) et **M-1** (pointillé bleu).¹¹²

Des études de propriétés d'émission CPL de foldamères aromatiques de quinolines ont également été réalisées par le groupe de Jiang en 2019. Ces hélices sont fonctionnalisées par un motif oxazolyaniline en position C-terminale (figure 1.41, **1.40**).¹¹³ Dans cette étude, l'impact de l'augmentation de la longueur de l'hélice sur les propriétés optiques et chiroptiques a été analysé. Pour cela, des foldamères allant de tétramères à des hexadécamères ont été synthétisés. Les résultats obtenus sont détaillés *Tableau 1.3*.

¹¹³ Zheng, D.; Zheng, L.; Yu, C.; Zhan, Y.; Wang, Y.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2019**, 21, 2555–2559.

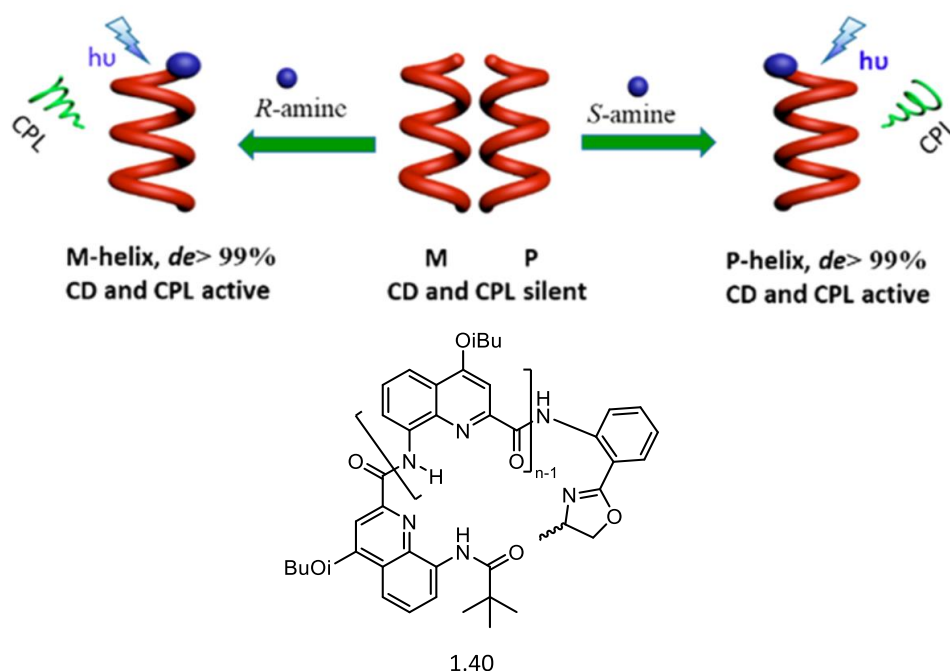


Figure 1.41 : Représentation schématique de l'induction des propriétés chiroptiques grâce à l'inducteur chiral oxazolyaniline et structure chimique (**1.40**) des hélices ($n = 4, 8$ et 16).¹¹³

	g_{abs}^a (nm)	τ (ns)	ϕ_F^b (%)	$g_{lum}^c \times 10^{-2}$ P-Helix (nm)
$n = 4$	0.019 (388)	0.70	1.6	1.5 (450)
$n = 8$	0.031 (388)	1.18	8.9	2.5 (450)
$n = 16$	0.036 (388)	1.63	10.2	2.9 (450)

Tableau 1.3 : (a) Facteur de dissymétrie d'absorption dans CH_2Cl_2 ($[c] = 10 \mu M$). (b) Rendement quantique de fluorescence dans CH_2Cl_2 ($\lambda_{exc} = 310 \text{ nm}$). (d) Facteur de dissymétrie de luminescence dans CH_2Cl_2 ($[c] = 50 \mu M$).¹¹³

Grâce à ces résultats il a été démontré qu'augmenter la taille de l'hélice permet d'amplifier les propriétés optiques et chiroptiques. Le passage d'un tétramère à un hexadécamère permet de multiplier par six le rendement quantique de fluorescence et par deux le facteur de dissymétrie de luminescence.

Plus récemment, le groupe de Jiang a cette fois utilisé les hélices d'oligoamides aromatiques comme plateforme pour la formation d'excimères par fonctionnalisation avec des pyrènes (figure 1.42).¹¹⁴ Grâce à cette émission d'excimères, une longueur d'onde d'émission maximale

¹¹⁴ Zheng, D.; Guo, S.; Zheng, L.; Xu, Q.; Wang, Y.; Jiang, H. *Chem. Commun.* **2021**, 57, 12016–12019.

à 600 nm a été mesurée dans le dichlorométhane avec un rendement quantique de fluorescence de 45% et un $|g_{lum}|$ de $5 \cdot 10^{-3}$.

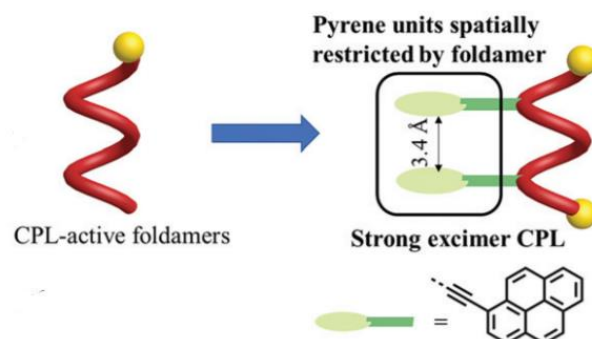


Figure 1.42 : Représentation schématique de la formation d'excimères avec des hélices d'oligoamides aromatiques.¹¹⁴

En conclusion, ces différentes études ont mis en évidence la possibilité d'observer des propriétés optiques et chiroptiques intenses ($g_{lum} \sim 10^{-2}$) par fonctionnalisation des foldamères oligoamides de quinoline. Cette plateforme chirale versatile trouve donc sa place dans le contexte précédemment décrit des systèmes photoluminescents pour la CPL. La maîtrise de ce type de système pourrait ainsi mener au contrôle et à l'optimisation de la photoluminescence pour de nombreuses applications.

1. 4. Applications

La photoluminescence chirale est un domaine plutôt récent et sa compréhension et son utilisation ont récemment fait l'objet d'un très grand nombre de publications comme l'illustre la *figure 1.43*. Effectivement, la thématique de la CPL et ses applications n'en sont encore qu'à leurs prémices. Dans ce chapitre bibliographique, un aperçu des dispositifs photoniques chiraux existants ou en cours de développement sera décrit, notamment la microscopie de fluorescence, ainsi que les nouvelles technologies OLEDs (*Organic Light Emitting Diode*). Ces domaines d'application représentent des défis potentiels pour les foldamères d'oligoamides aromatiques et les petites molécules organiques en général.

De nombreuses autres études liées à luminescence circulairement polarisée sont également développées, telles que les recherches sur l'origine de l'homochiralité,^{115,116} les dispositifs spintronics,¹¹⁷ les interrupteurs moléculaires,¹¹⁸ les encres de sécurité,¹¹⁹ l'électrocatalyse,¹²⁰ etc.¹²¹ mais ces domaines ne seront pas abordés dans ce manuscrit.

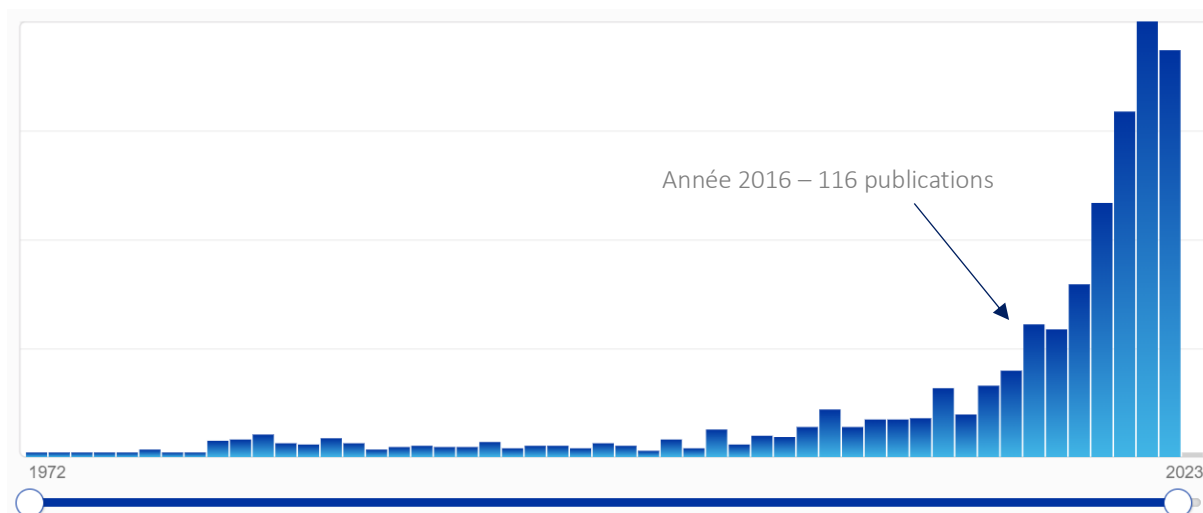


Figure 1.43 : Evolution du nombre d'articles parus dans le domaine de la CPL de 1972 à 2022.¹²²

1. 4. 1. Microscopie de fluorescence

De nombreuses méthodes de microscopie basées sur la fluorescence existent comme la microscopie confocale de fluorescence,¹²³ la microscopie de fluorescence à excitation à deux photons,¹²⁴ la microscopie de fluorescence résolue en temps,¹²⁵ etc. Toutes ces technologies apportent différentes informations et peuvent être utilisées pour étudier et analyser des colloïdes, des polymères ou encore divers systèmes chimiques. Cependant, ces techniques sont

¹¹⁵ Sallembien, Q.; Bouteiller, L.; Crassous, J.; Raynal, M. *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 3436–3476.

¹¹⁶ Feringa, B. L.; van Delden, R. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3418–3438.

¹¹⁷ Hirohata, A.; Takanashi, K. *J. Phys. D: Appl. Phys.* **2014**, *47*, 193001.

¹¹⁸ Zhang, L.; Wang, H.-X.; Li, S.; Liu, M. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 9095–9120.

¹¹⁹ MacKenzie, L. E.; Pal, R. *Nat Rev Chem* **2021**, *5*, 109–124.

¹²⁰ Liang, Y.; Banjac, K.; Martin, K.; Zigon, N.; Lee, S.; Vanthuyne, N.; Garcés-Pineda, F. A.; Galán-Mascarós, J. R.; Hu, X.; Avarvari, N.; Lingenfelder, M. *Nat Commun* **2022**, *13*, 3356.

¹²¹ Brandt, J. R.; Salerno, F.; Fuchter, M. J. *Nat Rev Chem* **2017**, *1*, 0045.

¹²² *scifinder-n.cas.org*

¹²³ Lichtman, J. W.; Conchello, J.-A. *Nat Methods* **2005**, *2*, 910–919.

¹²⁴ So, P. T. C.; Dong, C. Y.; Masters, B. R.; Berland, K. M. **2000**, *42*, *Ann. Rev. Biomedical Eng.* **2000**, *2*, 399-429.

¹²⁵ Suhling, K.; French, P. M. W.; Phillips, D. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2005**, *4*, 13.

le plus souvent utilisées dans le domaine de la biologie afin d'étudier des cellules et autres organismes vivants pour faciliter des études de diagnostic et de traitement.

La fluorescence utilisée pour ce type d'analyses permet généralement d'obtenir des images microscopiques avec un meilleur contraste. L'observateur obtient ainsi des images avec un plus grand niveau de précision et d'éventuelles informations sur les propriétés chimiques ou physiques locales (pH, viscosité, etc.) du milieu. Par exemple, la microscopie de fluorescence résolue en temps¹²⁶ fournit un contraste supplémentaire grâce à l'étude du temps de demi-vie des états excités, sources d'informations sur l'environnement des fluorophores.

Ainsi, en s'inspirant de ces recherches, il est envisageable de voir émerger dans un futur plus ou moins proche, une méthode capable de coupler :

- i. L'image obtenue par le microscope.
- ii. La fluorescence d'une sonde
- iii. L'information apportée par une sonde fluorescente chirale dans un milieu chiral tel qu'une cellule.

Sachant que la chiralité est omniprésente dans le domaine du vivant, notamment avec les briques d'acides aminés, d'acides nucléiques et les sucres chiraux, l'introduction d'une lumière circulairement polarisée dans ce milieu pourrait apporter de nouvelles informations et faciliter les études de diagnostic en milieu biologique. En effet, les chromophores chiraux, tels que ceux présents dans les protéines, absorbent différemment la lumière polarisée droite ou gauche et cette différence peut générer un nouveau contraste en microscopie. Actuellement, un premier montage très récent composé d'un microscope confocal couplé à l'information CPL a été mis au point par Pal et coll.¹²⁷ afin d'étudier des interactions chirales au sein de cellules avec l'utilisation de complexes d'euprium.

¹²⁶ Provenzano, P. P.; Eliceiri, K. W.; Keely, P. J. *Clin. Exp. Metastasis*. **2009**, *26*, 357–370.

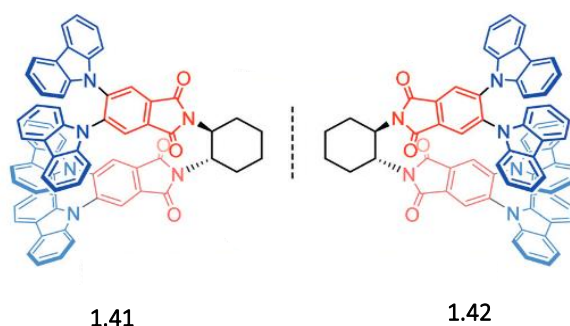
¹²⁷ Stachelek, P.; MacKenzie, L.; Parker, D.; Pal, R. *Nat Commun* **2022**, *13*, 553.

1. 4. 2. Dispositifs optiques

La conception de dispositifs optiques constitue un des grands centres d'intérêt pour les molécules organiques possédant des propriétés optiques et chiroptiques. Les recherches pour les diverses technologies d'écran ont connu un essor très important ces dernières années du fait de l'omniprésence des écrans dans notre vie quotidienne. Ainsi, les molécules organiques se sont distinguées comme étant une ressource importante pour le développement de ces technologies avec notamment la création d'écrans OLEDs qui ont permis l'obtention de téléphones pliables et de télévisions enroulables.^{128,129}

Le principe de cette technologie est d'utiliser des semi-conducteurs organiques entre deux électrodes pour émettre par électroluminescence. Ce montage offre de nombreux avantages tels que la possibilité de miniaturiser les diodes, une importante flexibilité de forme, une économie d'énergie ou encore des écrans noirs de meilleure qualité. Ainsi, depuis plus de vingt ans de nombreuses molécules organiques ont vu le jour afin d'optimiser la luminescence à des longueurs d'ondes variées.

Récemment, une nouvelle classe de technologie OLED a été développée, ce sont les CP-OLEDs (*Circularly Polarized Organic Light Emitting Diode*),¹³⁰ basées sur des composés électroluminescents présentant une activité CPL. En 2019, le groupe de Feng et Cheng ont mis au point le premier système CP-OLED avec les composés **1.41** et **1.42** (figure 1.44).¹³¹ Des valeurs de g_{lum} de l'ordre de 10^{-3} ont été mesurées pour leurs systèmes.



¹²⁸ Huang, Y.; Hsiang, E.-L.; Deng, M.-Y.; Wu, S.-T. *Light Sci Appl* **2020**, 9, 105.

¹²⁹ Shinar, J.; Shinar, R. *J. Phys. D: Appl. Phys.* **2008**, 41, 133001.

¹³⁰ Zhang, D.-W.; Li, M.; Chen, C.-F. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, 49, 1331–1343.

¹³¹ Li, M.; Li, S.-H.; Zhang, D.; Cai, M.; Duan, L.; Fung, M.-K.; Chen, C.-F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 2889–2893.

Figure 1.44 : Exemples de molécules CP-OLEDs avec l'utilisation de carbazoles et d'un inducteur chiral de type 1,2-diaminocyclohexane.¹³¹

Dans les années suivantes, plusieurs exemples ont été développés. Colman et coll. ont synthétisé des CP-OLEDs à bases de carbazolophanes et de triazines (figure 1.45). Des valeurs de g_{lum} de l'ordre de 10^{-3} ont également été obtenus pour les molécules **1.43** et **1.44**.¹³²

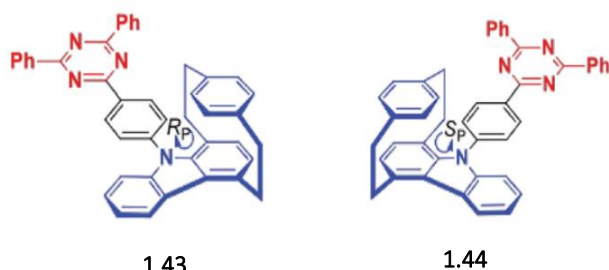


Figure 1.45 : CP-OLEDs composés de triazines et de carbazolophanes.¹³²

Crassous, Favereau et coll. ont étudié les hélicènes (carbo[6]hélicènes) comme nouvelle architecture moléculaire pour la technologie CP-OLED avec des exemples de molécules atteignant des valeurs de g_{lum} de $3 \cdot 10^{-2}$.¹³³ Un autre exemple est celui de Pieters et coll. qui se sont intéressés à des systèmes D/A couplés à un BINOL avec une étude des isomères de position (figure 1.46).¹³⁴ La plus haute valeur de g_{lum} obtenue pour cette série est de $3 \cdot 10^{-3}$ pour la molécule **1.46**.

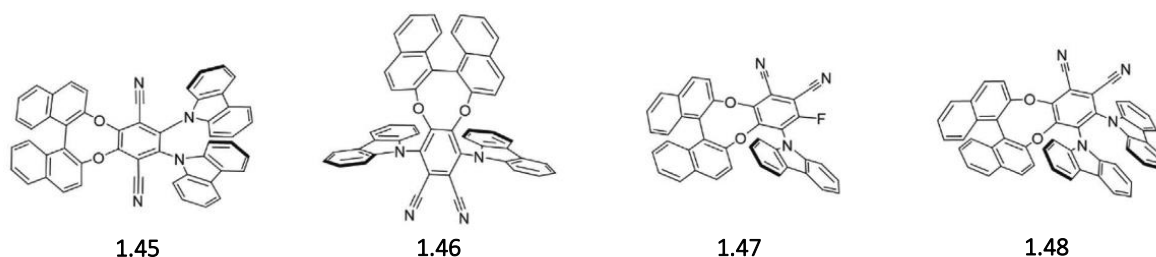


Figure 1.46 : Exemples de molécules CP-OLEDs basés sur les systèmes BINOL-D/A.¹³⁰

¹³² Sharma, N.; Spuling, E.; Mattern, C. M.; Li, W.; Fuhr, O.; Tsuchiya, Y.; Adachi, C.; Bräse, S.; Samuel, I. D. W.; Zysman-Colman, E. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 6689–6696.

¹³³ Dhbaibi, K.; Abella, L.; Meunier-Della-Gatta, S.; Roisnel, T.; Vanthuyne, N.; Jamoussi, B.; Pieters, G.; Racine, B.; Quesnel, E.; Autschbach, J.; Crassous, J.; Favereau, L. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 5522–5533.

¹³⁴ Frédéric, L.; Desmarchelier, A.; Plais, R.; Lavnevich, L.; Muller, G.; Villafuerte, C.; Clavier, G.; Quesnel, E.; Racine, B.; Meunier-Della-Gatta, S.; Dognon, J.; Thuéry, P.; Crassous, J.; Favereau, L.; Pieters, G. *Adv. Funct. Mater.* **2020**, *30*, 2004838.

De plus, des recherches pour les dispositifs OLED et la CPL sont également menées avec l'utilisation de polymères,¹³⁵ de molécules phosphorescentes (les CP-PHOLED [*Circularly Polarized Phosphorescent Organic Light Emitting Diode*])¹³⁶ et des complexes de lanthanides.¹³⁷

Cette nouvelle classe de CP-OLEDs offre de larges perspectives pour de futures applications en photonique afin d'augmenter la résolution de nombreux appareils électroniques. Cependant, la conception d'OLEDs chirales est difficile et développer un dispositif OLED possédant une activité CPL intense reste un réel défi.

1. 5. Conclusion & objectifs de ses travaux

En résumé, dans ce chapitre bibliographique, une introduction générale sur la caractérisation et les méthodes de mesure des interactions lumière-matière a été réalisée. Un regard sur l'évolution des systèmes CPL et HRS a permis de positionner les foldamères d'oligoamides aromatiques par rapport aux différentes familles de composés à activité CPL.

Dans cette partie, une description des modifications structurelles possibles est détaillée afin d'exploiter la versatilité de ces hélices. Parmi les modifications possibles, plusieurs seront développées dans la suite de ce manuscrit et chacune sera repositionnée plus précisément par rapport à l'état de l'art au début de chaque chapitre.

La modélisation d'un octamère de quinolines est représentée *figure 1.47* afin de visualiser les fonctionnalisations et modifications structurelles envisagées par la suite.

¹³⁵ Wang, Y.; Li, M.; Teng, J.; Zhou, H.; Zhao, W.; Chen, C. *Angew. Chem.* **2021**, 133, 23811–23816

¹³⁶ Brandt, J. R.; Wang, X.; Yang, Y.; Campbell, A. J.; Fuchter, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 9743–9746.

¹³⁷ Zinna, F.; Pasini, M.; Galeotti, F.; Botta, C.; Di Bari, L.; Giovannella, U. *Adv. Funct. Mater.* **2017**, 27, 1603719.

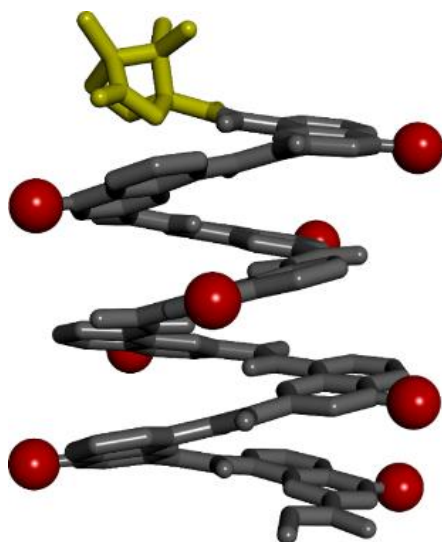


Figure 1.47 : Modélisation d'un octamère oligoamide de quinolines.

Trois variations structurelles ont déjà été décrites dans la *partie 1. 3 de ce manuscrit* :

- i. L'insertion de chromophores achiraux en position 2 de tétramères de quinolines pour induire une émission CPL à des longueurs d'ondes variables.
- ii. L'augmentation de la taille des hélices afin d'obtenir des propriétés optiques et chiroptiques plus intenses.
- iii. La formation d'excimères intramoléculaires avec des pyrènes pour l'émission CPL.

Pour aller plus loin dans ces recherches, de nouvelles variations sont envisageables afin d'étudier et moduler les propriétés chiroptiques linéaires et non-linéaires des hélices de quinoline. Ainsi il est envisageable de :

- iv. Évaluer l'impact de la position des substituants sur l'hélice ainsi que leur nombre.
- v. Faire varier la nature des groupements fonctionnels (électrodonneur, électroattracteur, solubilisant, sensible au pH, etc.)
- vi. Modifier le mode de liaison entre l'hélice et les substituants (longueur, nature, etc.)
- vii. Favoriser des interactions intra- ou intermoléculaires entre groupements substituants (structure push-pull, mécanisme FRET [transfert d'énergie par résonance, *Förster resonance energy transfer*], etc.).
- viii. Modifier les chaînes et les groupements solubilisants pour étudier les propriétés optiques et chiroptiques dans différents solvants.

ix. Faire varier l'inducteur chiral.

Cette liste non exhaustive des variations structurales et des fonctionnalisations possibles constitue un point de départ pour la suite de nos travaux sur les foldamères conçus pour la CPL. De plus, ces études permettront également de développer des systèmes supramoléculaires chiraux avec des activités efficaces en optique non-linéaire, domaine de recherche très peu exploré jusqu'à présent.

Dans le cadre de cette thèse plusieurs modifications ont été réalisées afin d'établir des relations structures/propriétés optiques (*figure 1.48*) : L'influence de l'isomérisation de position sur les propriétés optiques et chiroptiques a d'abord été explorée (Chapitre 2) suivi de l'étude des différents types de liaisons permettant de fonctionnaliser les hélices de quinolines (Chapitre 3). Par la suite, un intérêt s'est porté sur la conception d'hélices solubles dans l'eau (Chapitre 4) et d'un nouveau système supramoléculaire de type foldamères-hélicène (Chapitre 5). Pour conclure, différentes hélices conçues pour l'optique non-linéaire ont été étudiées en solution pour leur activité HRS (Chapitre 6).

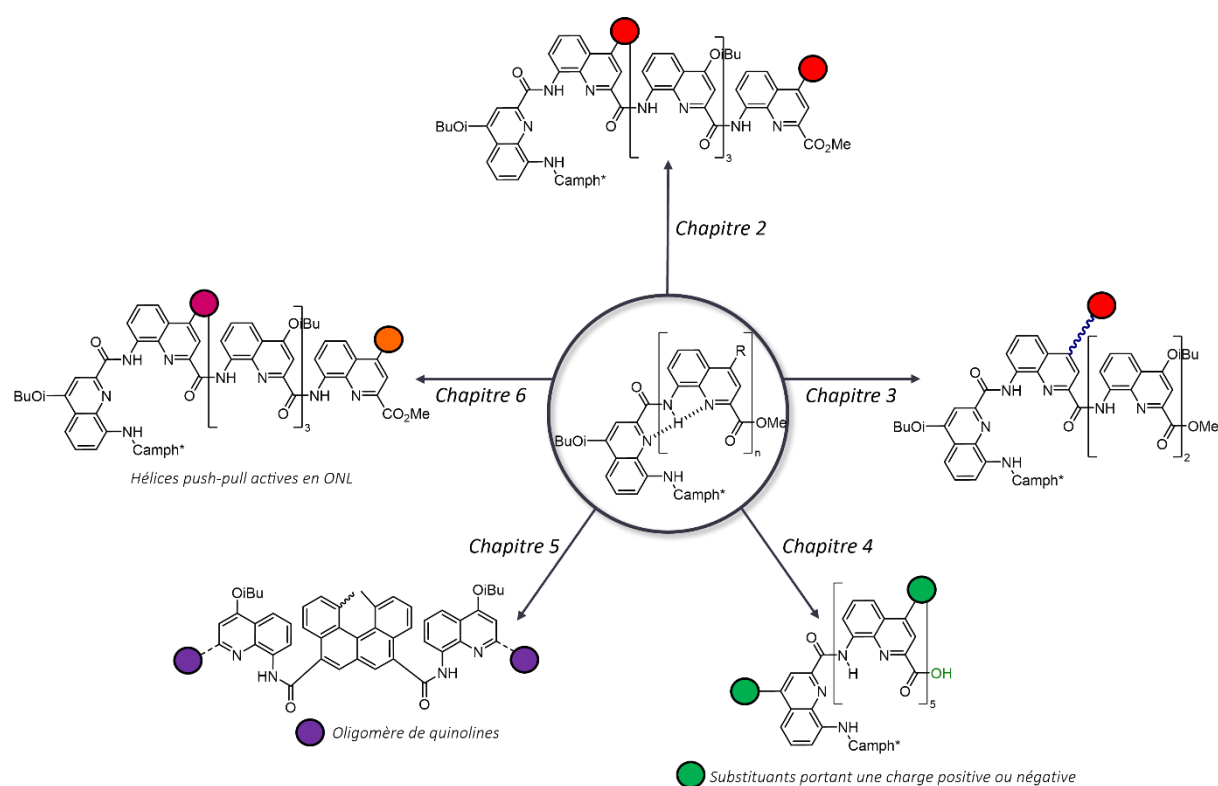


Figure 1.48 : Représentation schématique des modifications structurales réalisées pour les différents chapitres.

Chapitre 2 : Influence de l'isomérisie de position sur les propriétés chiroptiques des foldamères d'oligoamides aromatiques fonctionnalisés

Chapitre 2 : Influence de l'isomérisation de position sur les propriétés chiroptiques des foldamères d'oligoamides aromatiques fonctionnalisés

2. 1. Introduction

Dans ce chapitre, notre intérêt s'est porté sur l'étude de régio-isomères pour explorer les propriétés optiques et chiroptiques linéaires des hélices d'oligoamides aromatiques avec l'utilisation d'un ou plusieurs groupements fonctionnels de type donneur et/ou accepteur sur des hélices de taille hexamérique.¹

Les isomères de position présentent généralement des propriétés physico-chimiques différentes et permettent de diversifier les applications de molécules similaires. Plusieurs applications des isomères de positions sont détaillées ci-dessous.

Par exemple, Poriel et Rault-Berthelot ont mis en évidence l'importance de la position de fonctionnalisation sur des dihydroindénofluorène pour influencer les propriétés optiques (*figure 2.1*).² Dans cette étude, chaque molécule possède des propriétés optiques uniques dépendant de la disposition des motifs fluorènes. Par exemple, parmi la série d'isomères présentés, l'isomère **2.4** est le seul isomère pour lequel il est possible d'observer la formation d'un excimère grâce à la proximité et à l'orientation favorables des motifs fluorènes dans l'espace.

Dans un autre exemple, des isomères de position de naphthalènemaléonitrile conçus pour leurs activités antibactériennes ont également montré des propriétés bactéricides différentes selon l'isomère utilisé.³

Khene et coll. ont réalisé des études sur les isomères de position pour observer cet effet sur les propriétés linéaires et non-linéaires de 4 α -(4-tertbutylphenoxy)phthalocyanine.⁴

¹ Moreno, K.; Merlet, E.; McClenaghan, N.; Buffeteau, T.; Ferrand, Y.; Olivier, C. *ChemPlusChem* **2021**, *86*, 496–503.

² Poriel, C.; Rault-Berthelot, J. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1818–1830.

³ Monika; Verma, A.; Verma, S.; Pandey, N.; Tilak, R.; Saha, S. *New J. Chem.* **2020**, *44*, 14116–14128.

⁴ Ngubeni, G. N.; Britton, J.; Mack, J.; New, E.; Hancox, I.; Walker, M.; Nyokong, T.; Jones, T. S.; Khene, S. *J. Mater. Chem. C* **2015**, *3*, 10705–10714.

Des études sur les anthracènes fonctionnalisés avec des groupements thiophosphoranyl de Stalk et coll. ont aussi montré que des interactions inter et intramoléculaires peuvent être favorisées en variant la position des substituants.⁵ L'ensemble de ces travaux permet d'envisager l'isomérisation de position comme un outil potentiel pour moduler les propriétés optiques et chiroptiques de systèmes photoluminescents.

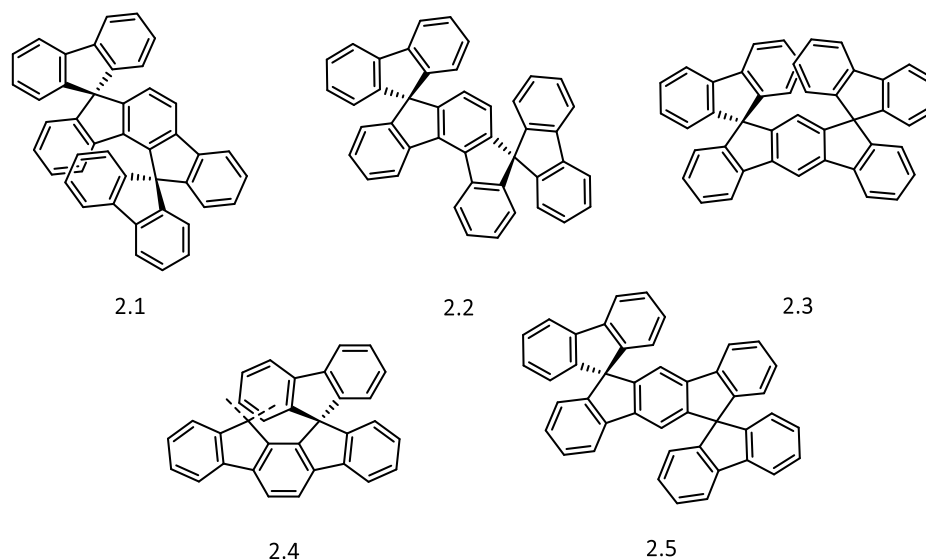


Figure 2.1 : Isomères de position de dihydroindenofluorene.²

De plus, dans le cas des hélices de quinolines, un groupement électrodonneur et un groupement électroattracteur ont été utilisés afin de mettre au point un système « push-pull ».⁶ Cette conception a pour but de promouvoir des transferts de charge intramoléculaires au sein des hélices afin d'étudier l'effet de ce phénomène sur les propriétés chiroptiques d'un système « Donneur – système π -conjugué en hélice – Accepteur ». Les phénomènes de transferts de charges au sein des foldamères de quinolines ont été mis en évidence par I. Huc et coll. avec des hélices couplées à des groupements de type phénylène-vinylènes (OPV) et perylènes (PB) comme groupements respectivement donneur et accepteur (figure 2.2, 2.6 et 2.7).^{7,8,9} Mateo-Alonso et coll. ont également décrit ce phénomène avec des foldamères à base

⁵ Schillmöller, T.; Ruth, P. N.; Herbst-Irmer, R.; Stalke, D. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 7479–7482.

⁶ Bureš, F. *RSC Adv.* **2014**, 4, 58826–58851.

⁷ Wolffs, M.; Delsuc, N.; Veldman, D.; Anh, N. V.; Williams, R. M.; Meskers, S. C. J.; Janssen, R. A. J.; Huc, I.; Schenning, A. P. H. J. r. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 4819–4829.

⁸ Méndez-Ardoy, A.; Markandeya, N.; Li, X.; Tsai, Y.-T.; Pecastaings, G.; Buffeteau, T.; Maurizot, V.; Muccioli, L.; Castet, F.; Huc, I.; Bassani, D. M. *Chem. Sci.* **2017**, 8, 7251–7257.

⁹ Li, X.; Markandeya, N.; Jonusauskas, G.; McClenaghan, N. D.; Maurizot, V.; Denisov, S. A.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 13568–13578.

de 2,6-pyridinedicarboxamides fonctionnalisées avec des anthracènes conçus exclusivement pour le transfert de charges.¹⁰

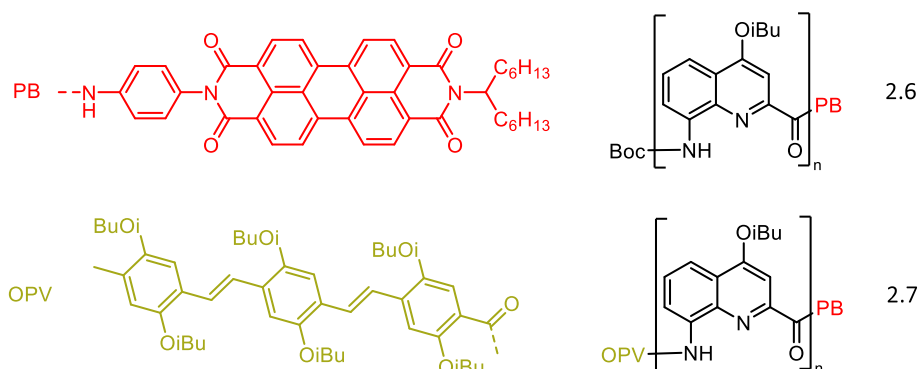


Figure 2.2 : Foldamères **2.6** et **2.7** conçus pour l'étude de transfert de charge au sein d'hélices de quinolines aromatiques fonctionnalisées avec les groupements perylène (**PB**) et phenylène-vinylène (**OPV**).

Dans le cadre de cette thèse, afin d'étudier l'influence de l'isomérisie de position et des transferts de charges sur les propriétés optiques et chiroptiques des foldamères de quinolines, une série de douze hexamères énantiomériquement purs a été préparée (figure 2.3), incluant les deux hexamères de référence non fonctionnalisés, **P-Q₆** et **M-Q₆**. Dans ces hexamères, les quinolines non fonctionnalisées (**Q**) possèdent des chaînes solubilisantes isobutoxy (OiBu). Par ailleurs, sur la base des études précédentes réalisées sur les tétramères fonctionnalisés,¹¹ le groupement bis(9,9-diméthyl-9H-fluorèn-2-yl)amine a été retenu comme fluorophore et également comme groupement électrodonneur. Le monomère de quinoline portant ce groupement est nommé **Q^{DFA}**. Le tétramère équipé de ce monomère avait permis de mettre en évidence une activité CPL efficace ($g_{lum} \sim 10^{-3}$) ainsi que le meilleur rendement quantique de fluorescence de la série (16%). Ainsi, deux premiers hexamères ont été fonctionnalisés en position 2 de l'hélice de façon similaire aux premiers tétramères : **P-Q₆DFA⁽²⁾** et **M-Q₆DFA⁽²⁾**. Deux régio-isomères fonctionnalisés en position 6 ont également été développés **P-Q₆DFA⁽⁶⁾** et **M-Q₆DFA⁽⁶⁾** ainsi que deux autres hexamères possédant deux fluorophores en position 2 et 6 **P-Q₆DFA^(2,6)** et **M-Q₆DFA^(2,6)**. Il est à noter que les positions 2 et 6 ont été choisies pour minimiser les éventuelles interactions stériques dues à l'important volume occupé dans l'espace par les groupements bis(9,9-diméthyl-9H-fluorèn-2-yl)amine. Enfin, un groupement éthynyl-bis-trifluorométhyl-

¹⁰ Carini, M.; Ruiz, M. P.; Usabiaga, I.; Fernández, J. A.; Cocinero, E. J.; Melle-Franco, M.; Diez-Perez, I.; Mateo-Alonso, A. *Nat Commun* **2017**, 8, 15195.

¹¹ Merlet, E.; Moreno, K.; Tron, A.; McClenaghan, N.; Kauffmann, B.; Ferrand, Y.; Olivier, C. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 9825–9828.

benzène a été utilisé comme groupement électroattracteur. Le monomère de quinoline fonctionnalisé par ce groupement est ici nommé Q^{CF_3} , et a été associé au monomère Q^{DFA} afin d'obtenir quatre hexamères de type « push-pull » $P-Q_6DFA^{(2)}CF_3^{(6)}$, $M-Q_6DFA^{(2)}CF_3^{(6)}$ et les deux régio-isomères $P-Q_6CF_3^{(2)}DFA^{(6)}$, $M-Q_6CF_3^{(2)}DFA^{(6)}$.

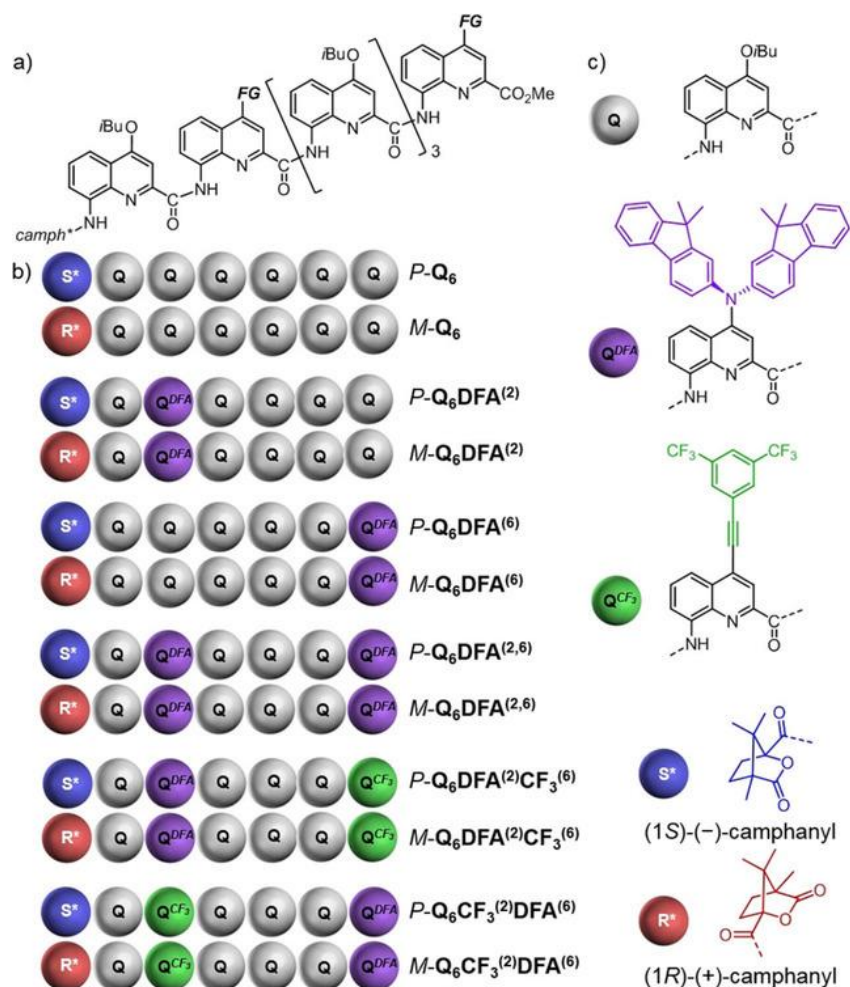


Figure 2.3 : (a) Structure des hexamères de quinolines fonctionnalisés en position 2 et 6 (FG) et avec un groupement camphanyl en position N-terminale. (b) Séquences des douze hexamères synthétisés représentant la position des groupements fonctionnels. (c) Structure des monomères de quinoline utilisés dans cette étude : Q^{DFA} , Q^{CF_3} , et des inducteurs chiraux camphaniques S^* et R^* .

Dans ce chapitre, la caractérisation des propriétés optiques et chiroptiques de ces nouveaux foldamères aromatiques de quinolines a été réalisée avec notamment l'étude de l'absorption, de l'émission de fluorescence, du dichroïsme circulaire électronique, du dichroïsme circulaire vibrationnel et de l'émission de lumière circulairement polarisée. Ces mesures ont pour but de démontrer l'effet de l'isomérisie de position et du transfert de charge sur les propriétés chiroptiques.

2. 2. Synthèses des hexamères

Le détail des synthèses des foldamères et des intermédiaires est donné dans la partie expérimentale (cf. **PE. 2. Annexe chapitre 2**). Seule la synthèse des hélices *P* est décrite car celle des énantiomères *M* est identique. Les monomères de quinoline bromé (**2.11**) ainsi que les monomères fonctionnalisés par des groupements isobutoxy (**2.10**) nous ont été fournis par l'équipe du Dr. Yann Ferrand de l'IECB.^{12,13} Ces monomères sont obtenus à partir de la 2-nitrophénylamine et les synthèses sont décrites *figure 2.4*. La 2-nitrophénylamine est additionnée sur l'alcyne (2-butynedioate de diméthyle) pour ensuite permettre la cyclisation de l'intermédiaire **2.8** grâce à un chauffage à reflux. Par la suite, la quinoline isobutoxy **2.10** est obtenue à partir de l'intermédiaire quinolinone **2.9** en présence d'isobutanol dans des conditions de réaction de type Mitsunobu. La quinoline bromée **2.11** est quant à elle obtenue à partir du même intermédiaire quinolinone **2.9** mis en réaction avec POBr₃.

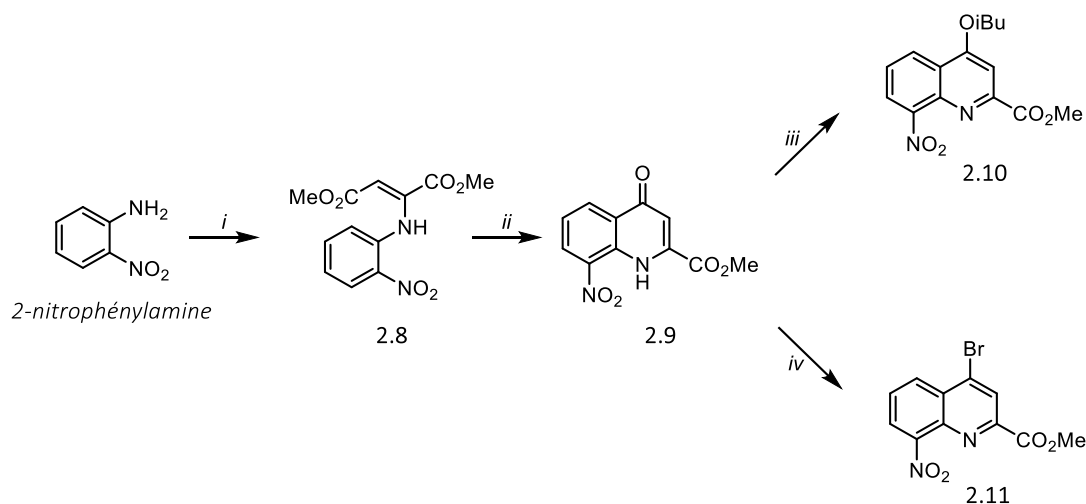


Figure 2.4 : Synthèse des monomères **2.10** et **2.11** : i) 2-Butynedioate de diméthyle, MeOH, t.a ; ii) diphenyléther, reflux ; iii) iBuOH, DIAD, PPh₃, THF, t.a ; iv) POBr₃, DMF, 80 °C.

La stratégie de synthèse de l'hexamère **P-Q₆** qui nous servira de référence est décrite *figure 2.5*. Cette voie de synthèse détaille la stratégie adoptée pour l'ensemble des hexamères avec une synthèse de type [1+1], [2+2] et [4+2]. La synthèse débute à partir du monomère 4-isobutoxy-8-nitroquinoline-2-carboxylate de méthyle (**2.10**) qui est soit réduit sur Pd/C en

¹² Buratto, J.; Colombo, C.; Stupfel, M.; Dawson, S. J.; Dolain, C.; Langlois d'Estaintot, B.; Fischer, L.; Granier, T.; Laguerre, M.; Gallois, B.; Huc, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 883–887.

¹³ Jiang, H.; Léger, J.-M.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 3448–3449.

présence de dihydrogène, soit mis en présence de KOH afin de permettre une réaction de saponification. Les monomères amine et acide (**2.12** et **2.13**) ainsi obtenus sont couplés en appliquant une méthode de couplage de type peptidique. Dans cette synthèse, une activation des acides carboxyliques avec $(\text{COCl})_2$ est utilisée afin d'obtenir le chlorure d'acyle correspondant. Le chlorure d'acyle en présence du monomère amine **2.12** et de DIPEA va permettre la formation de la liaison amide permettant ainsi d'obtenir le dimère **2.14**. Ces réactions sont efficaces, quantitatives et les protocoles ont été répétés sur le dimère afin d'obtenir le tétramère **2.17**. L'ajout de l'inducteur chiral a été réalisé sur le dimère amine **2.15** pour obtenir le dimère **2.18** qui est à son tour hydrolysé en condition basique pour former l'intermédiaire **2.19** dimère acide/camphanique. Il est à noter que le (1*S*)-(–)-chlorure d'acide camphanique est disponible dans le commerce (*Sigma Aldrich*) mais que son énantiomère est obtenu *in situ* à partir du (1*R*)-(+)-acide camphanique activé en présence de SOCl_2 . Par la suite, la réduction du tétramère **2.17** est réalisée en présence de Pd/C, formiate d'ammonium et vanadate d'ammonium à reflux afin d'obtenir le tétramère amine **2.20**. Celui-ci est finalement couplé avec le dimère acide **2.19** pour former l'hexamère **P-Q₆**.

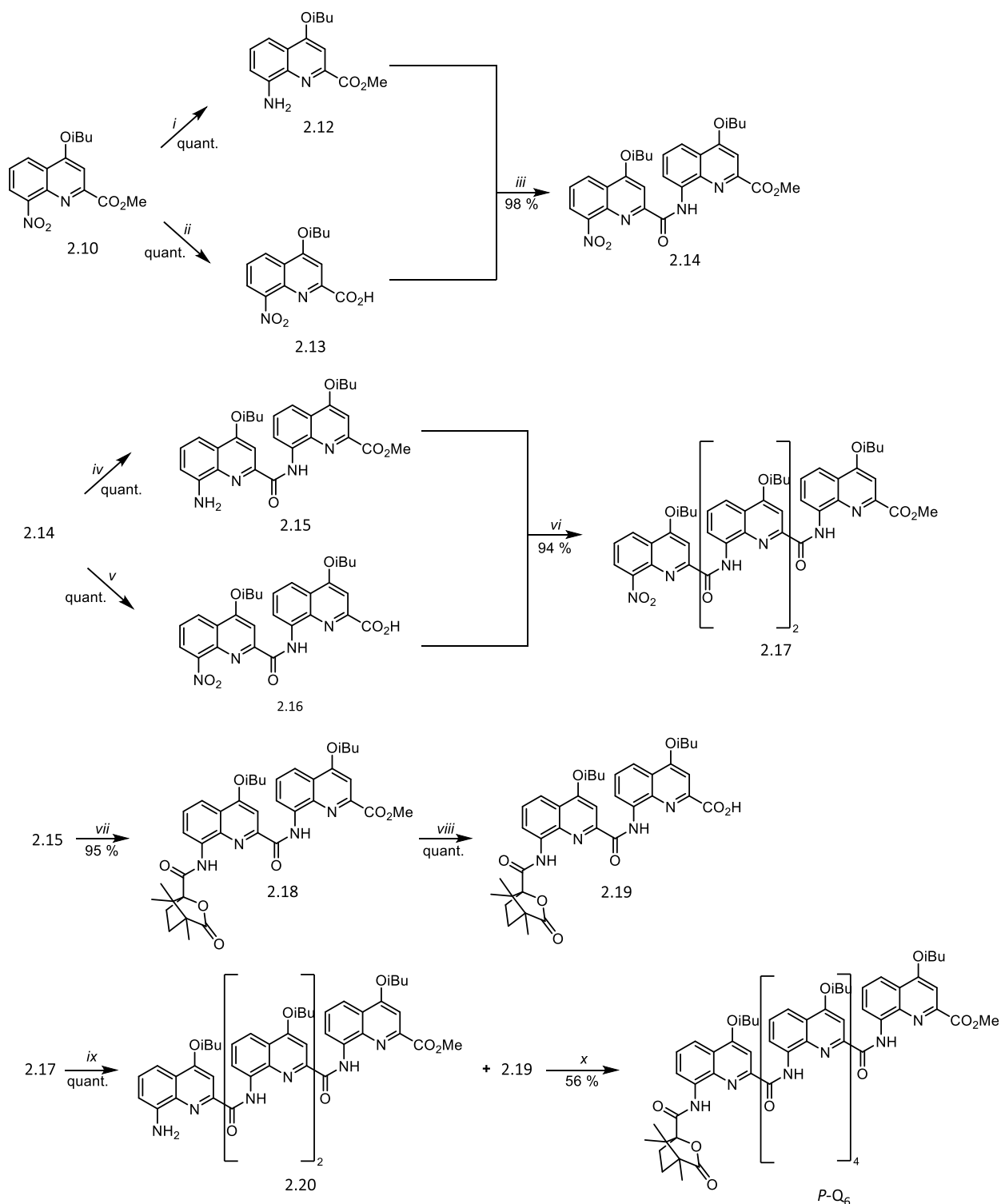


Figure 2.5 : Synthèse de **P-Q₆** : *i*) H₂, Pd/C, AcOEt, t.a, 16h ; *ii*) KOH, MeOH, t.a, 16h ; *iii*) **2.10**, (COCl)₂, DIPEA, CHCl₃, 0 °C puis t.a, 24h ; *iv*) H₂, Pd/C, AcOEt, t.a, 16h ; *v*) KOH, MeOH, t.a, 16h ; *vi*) **2.13**, (COCl)₂, DIPEA, CHCl₃, 0 °C puis t.a, 24h ; *vii*) (1S)-(-)-chlorure d'acide camphanique, DIPEA, CHCl₃, 0 °C puis t.a, 24h ; *viii*) KOH, MeOH, t.a, 24h ; *ix*) Pd/C, NH₄HCO₂, NH₄VO₃, AcOEt, reflux, 16h ; *x*) (COCl)₂, DIPEA, CHCl₃, 0 °C puis t.a, 24h.

Dans le but d'obtenir les hexamères substitués avec un DFA, une stratégie de synthèse identique a été utilisée. Dans un premier temps, le monomère **Q^{DFA}** est obtenu par un couplage

de Buchwald-Hartwig entre la quinoline bromée (**2.11**) et le chromophore commercial bis(9,9-diméthyl-9H-fluorèn-2-yl)amine (*figure 2.6*). Le couplage est efficace et le monomère **Q^{DFA}** est obtenu avec un rendement de 98%. Les intermédiaires réactionnels pour ces séries d'hexamères sont hydrolysés en condition basique et réduits dans les conditions décrites précédemment. La réactivité de ces composés reste sensiblement la même.

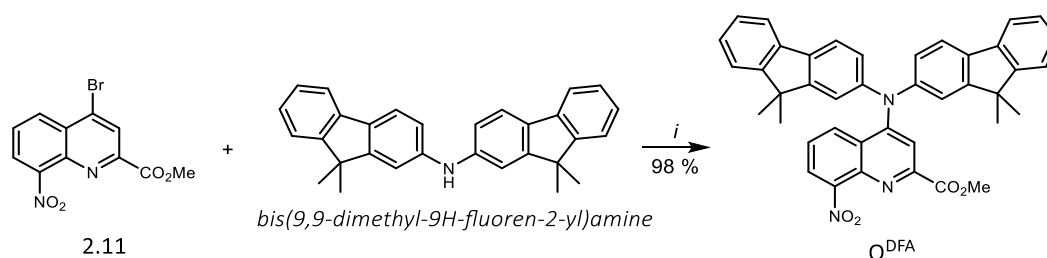


Figure 2.6 : Synthèse de **Q^{DFA}** : i) $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, Cs_2CO_3 , toluène, 80 °C, 20h.

Les hélices push-pull ont, elles aussi, été obtenues selon une stratégie de synthèse similaire. Plusieurs groupements électroattracteurs ont tout d'abord été envisagés (*figure 2.7*, **2.21**, **2.22** et **2.23**). Dans un premier temps, des groupements électroattracteurs possédant des fonctions cyano ont été choisis (**2.21** et **2.22**). En effet, ces fonctions sont généralement les plus efficaces et les plus décrites dans la littérature (cf. *partie 1. 2. 3. Exemples de systèmes moléculaires actifs en HRS*). Le premier de cette liste (**2.21**) a été mis de côté après de nombreuses difficultés rencontrées lors de la synthèse du monomère. Le couplage de Sonogashira entre la quinoline bromée et l'alcyne présent sur **2.21** n'a montré que des produits de dégradation. La préparation du monomère **2.22** a quant à elle été réussie, mais des difficultés lors des couplages menant à la formation de l'hexamère n'ont pas permis d'obtenir les hélices voulues. En effet, le monomère et le dimère obtenus ont montré des difficultés de solubilisation ainsi que de faibles réactivités. Notre choix s'est donc finalement porté sur le groupement éthynyl-bis-trifluorométhylbenzène **2.23**. Ce groupement est inséré sur la quinoline bromée (**2.25**) par l'intermédiaire d'un couplage de Sonogashira. Le monomère **Q^{CF3}** possédant une fonction acétylénique implique une stratégie de protection-déprotection des groupements amines. Dans cette voie de synthèse, l'utilisation de groupements protecteurs Boc (*tert-butoxycarbonyl*) ou Fmoc (*fluorénylméthoxycarbonyl*) permet d'obtenir les fonctions amines après déprotection en conditions acides (TFA, acide trifluoroacétique) ou basiques (DBU, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène). L'utilisation d'amines protégées pour remplacer les groupements nitro présente plusieurs avantages. Les réactions de déprotection sont

généralement plus rapides et plus efficaces, en comparaison à des réactions de réduction avec H_2 , Pd/C qui nécessitent plus de temps et doivent parfois être relancées dans le cas de ces foldamères.

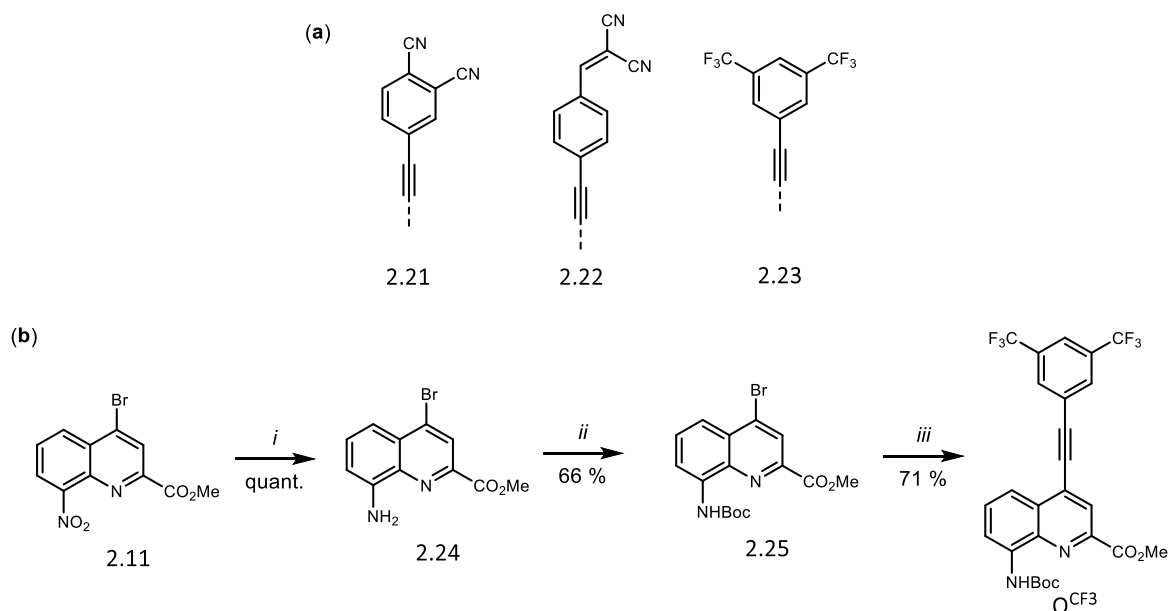


Figure 2.7 : (a) Présentation des groupements électroattracteurs cibles et (b) Synthèse de Q^{CF_3} : i) Fe, AcOH, MeOH, 65 °C, 45min ; ii) Boc_2O , DIPEA, dioxane, 80 °C, 5j ; iii) $PdCl_2(PPh_3)_2$, CuI, PPh_3 , Et_3N , THF, t.a, 4h.

Des modélisations ont été réalisées sur les énantiomères *P* des hexamères $Q_6DFA^{(6)}$, $Q_6DFA^{(2,6)}$, $Q_6DFA^{(2)}CF_3^{(6)}$ et $Q_6CF_3^{(2)}DFA^{(6)}$. Celles-ci illustrent le repliement en hélice des oligomères et permettent de visualiser l'orientation spatiale de chaque groupement fonctionnalisant (figure 2.8). Les différents groupements bis(9,9-diméthyl-9H-fluorèn-2-yl)amine et éthyryl-bis-trifluorométhylbenzène pointent chacun dans des directions opposées, ce qui confirme le faible risque de répulsion stérique.

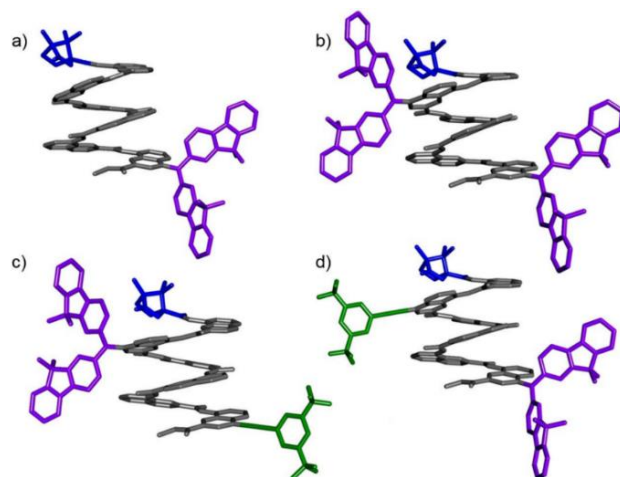


Figure 2.8 : Modélisation des structures de (a) $P-Q_6DFA^{(6)}$, (b) $P-Q_6DFA^{(2,6)}$, (c) $P-Q_6DFA^{(2)}CF_3^{(6)}$ et (d) $P-Q_6CF_3^{(2)}DFA^{(6)}$ (réalisé avec le logiciel Maestro version 6.5 utilisant le champ de force MMFFs).

2. 3. Caractérisation des propriétés optiques

Les propriétés optiques ont été mesurées dans le chloroforme et les spectres d'absorption et d'émission normalisés sont présentés *figure 2.9*. Les valeurs des différents paramètres optiques obtenus sont quant à eux reportés dans le *Tableau 2.1*. Les conditions de mesure et les appareillages utilisés pour l'ensemble des études spectroscopiques sont détaillés en annexe (cf. *PE. 1. Méthodes générales et matériels*).

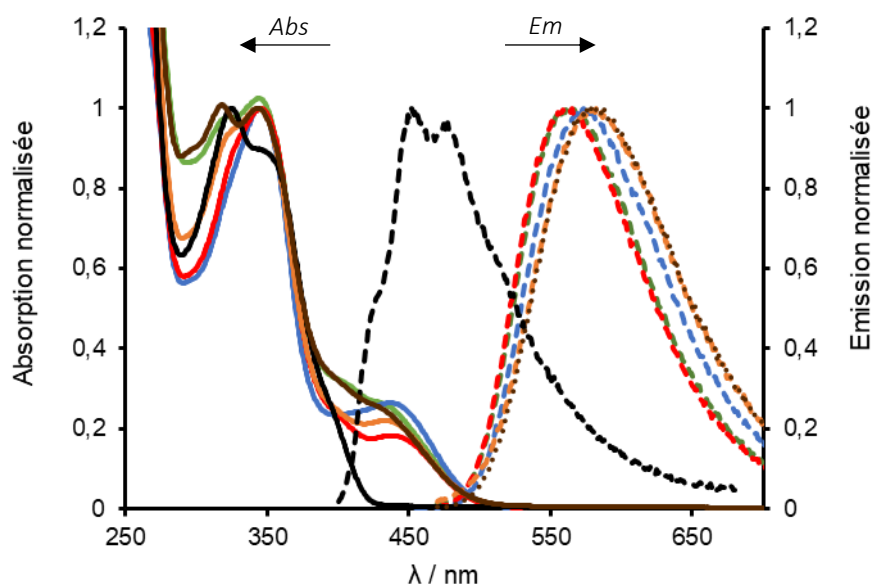


Figure 2.9 : Spectres d'absorption (lignes pleines) et d'émission normalisés (lignes pointillées) des hexamères $P-Q_6$ (noir), $P-Q_6DFA^{(2)}$ (rouge), $P-Q_6DFA^{(6)}$ (orange), (b) $P-Q_6DFA^{(2,6)}$ (bleu), (c) $P-Q_6DFA^{(2)}CF_3^{(6)}$ (vert) et (d) $P-Q_6CF_3^{(2)}DFA^{(6)}$ (marron) dans le chloroforme ($\lambda_{exc} = 370$ nm).

Le spectre d'absorption de l'hexamère **Q₆** présente deux bandes d'absorption intenses à 325 et 350 nm ($\epsilon \sim 40\,000\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) caractéristiques des quinolines. Elles sont dues aux transitions $n \rightarrow \pi^*$ et $\pi \rightarrow \pi^*$ du squelette aromatique. Les hexamères équipés d'un DFA montrent quant à eux une nouvelle bande moins intense à 440 nm associée à un transfert de charge intramoléculaire entre l'hélice et le fluorophore. Pour cette bande, un coefficient d'extinction molaire $\epsilon \sim 12\,000\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ est mesuré pour les hexamères possédant un motif DFA et cette valeur est doublée quand deux DFA sont présents sur la même hélice ($\epsilon = 23\,500\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$). Pour les hélices de type « push-pull », l'insertion d'un groupement électroattracteur a pour effet d'augmenter légèrement cette intensité ($\epsilon \sim 15\,000\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$).

	$\lambda_{abs}^a\text{ (nm)}$	$\epsilon\text{ (M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}\text{)}$	$\lambda_{em}^b\text{ (nm)}$	$\phi_F^c\text{ (\%)}$	$\tau\text{ (ns)}$
Q₆	325	42 900	452	6	1.2 ^d
	350	38 200			
Q₆DFA⁽²⁾	346	59 700	565	30	10.9 ^e
	438	10 900			
Q₆DFA⁽⁶⁾	344	60 900	583	16	9.4 (0.45)
	434	13 400			6.26 (0.55) ^e
Q₆DFA^(2,6)	343	88 600	573	30	8.5 (0.90)
	436	23 500			3.8 (0.10) ^e
Q₆DFA⁽²⁾CF₃⁽⁶⁾	344	64 150	561	39	12.1 ^e
	438	15 700			
Q₆CF₃⁽²⁾DFA⁽⁶⁾	343	60 300	582	19	9.7 (0.4)
	438	14 000			6.26 (0.6) ^e

Tableau 2.1 : **(a)** Longueurs d'ondes d'absorptions dans CHCl₃ avec $[c] = 30\text{ }\mu\text{M}$. **(b)** Longueur d'onde du maximum d'émission dans CHCl₃ ($\lambda_{exc} = 370\text{ nm}$). **(c)** Rendement quantique de fluorescence dans CHCl₃ **(d)** $\lambda_{exc} = 370\text{ nm}$. **(e)** $\lambda_{exc} = 456\text{ nm}$.

Pour l'émission, l'hexamère **Q₆** émet à 452 nm avec un rendement quantique de fluorescence de 6%, soit 4 fois plus que le tétramère **Q₄** ($\phi_F = 1.4\%$). Ceci peut être attribué à la rigidification du squelette de l'hélice, plus longue dans le cas de **Q₆**, qui minimise les transitions non radiatives. L'ajout des fluorophores DFA permet de décaler l'émission dans le visible, et comme attendu, une augmentation du rendement quantique de fluorescence est observée. De plus, l'excitation de ces hélices à 370 nm ou 440 nm conduit à des spectres d'émission identiques associés à la bande de plus basse énergie. Il est alors observé que la position du fluorophore

sur l'hélice exerce une influence sur la longueur d'onde d'émission. Si les positions 2 et 6 pour le DFA sont comparées, une émission décalée vers le rouge de 16 nm est observée lorsque le fluorophore se trouve en position 6. La position 6 est également associée à un rendement quantique de fluorescence deux fois plus faible (16% et 30% pour $\text{Q}_6\text{DFA}^{(6)}$ et $\text{Q}_6\text{DFA}^{(2)}$ respectivement). L'ajout d'un groupement électroattracteur conduit dans les deux cas à une augmentation du rendement quantique avec un maximum $\phi_F = 39\%$ mesuré pour l'hexamère $\text{Q}_6\text{DFA}^{(2)}\text{CF}_3^{(6)}$ ($\phi_F = 39\%$)

Par ailleurs, le temps de demi-vie de l'état excité permet d'étudier les différents états excités de chaque oligomère. L'hexamère Q_6 présente un seul état excité avec un temps de demi-vie très court (1.2 ns) et inférieur à celui des hexamères fonctionnalisés avec un DFA ($\sim 4 - 12$ ns). Les temps mesurés sont proportionnels aux rendements quantiques de fluorescence décrits précédemment. Les hexamères $\text{Q}_6\text{DFA}^{(2)}$ et $\text{Q}_6\text{DFA}^{(2)}\text{CF}_3^{(6)}$ présentent respectivement des valeurs de 10.9 ns et 12.1 ns. Et notons que les hexamères portant un DFA en position 6 présentent deux états excités pouvant provenir de différents conformères dû à une certaine liberté de rotation quand le fluorophore est en position 6.

L'hexamère $\text{Q}_6\text{DFA}^{(2)}\text{CF}_3^{(6)}$, du fait de sa bonne solubilité dans les divers solvants organiques, a été choisi pour effectuer des études d'absorption et d'émission supplémentaires dans le méthanol, le toluène, le THF et le DMF dans le but d'évaluer les effets de solvatochromisme, notamment avec la mesure du déplacement de Stokes¹⁴ (figure 2.10). Dans cette étude, aucun changement significatif n'a été observé sur l'absorption tandis que pour l'émission un décalage vers le rouge apparait quand la polarité du solvant augmente (530 nm dans le toluène à 596 nm dans le méthanol). Cet effet est caractéristique d'un transfert de charge intramoléculaire au sein de l'hélice grâce à l'interaction entre les groupements donneur et accepteur sur l'hélice. De plus, avec la mesure du déplacement de Stokes ($\Delta\nu$, cm^{-1} , équation 1) et de l'orientation de polarisabilité (Δf , équation 2)¹⁵ de chaque solvant, il est possible de tracer l'évolution de $\Delta\nu$ en fonction de Δf (figure 2.11).^{16,17} La courbe linéaire ainsi que la pente positive obtenues

¹⁴ Stokes, G. *Phil Trans R Soc.* **1852**, 142, 463–562.

¹⁵ Cai, L.; Du, H.; Wang, D.; Lyu, H.; Wang, D. *Spectroc. Acta A* **2021**, 249, 119297.

¹⁶ Mataga, N.; Kaifu, Y.; Kolzumi, M. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1956**, 4, 465–470.

¹⁷ Lakowicz, J. R. *Principles of Fluorescence 3rd Edition*, Springer. **2006**.

indiquent que pour $Q_6DFA^{(2)}CF_3^{(6)}$ la polarisabilité de la molécule à l'état excité est plus importante qu'à l'état fondamental.

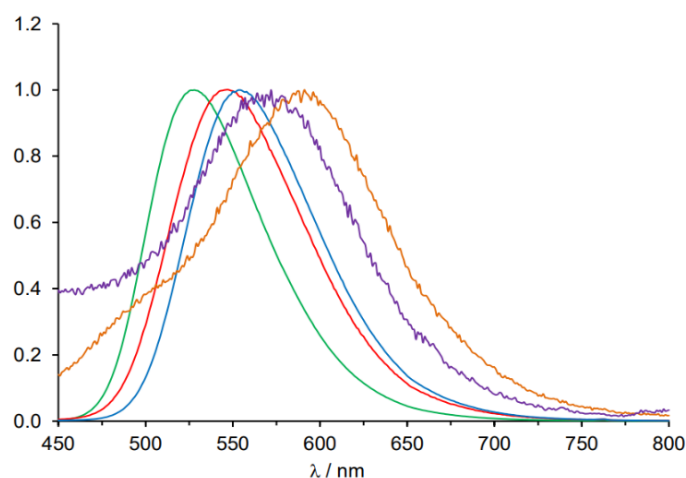


Figure 2.10 : Spectres des émissions normalisées de l'hexamère $P-Q_6DFA^{(2)}CF_3^{(6)}$ dans le toluène (vert, $\lambda_{max} = 530$ nm), THF (rouge, $\lambda_{max} = 550$ nm), $CHCl_3$ (bleu, $\lambda_{max} = 561$ nm), DMF (violet, $\lambda_{max} = 575$ nm) et MeOH (orange, $\lambda_{max} = 594$ nm) [$\lambda_{exc} = 370$ nm].

$$\Delta\nu = \nu_{Abs} - \nu_{Fluo} \quad - \text{Équation 1}$$

$$\Delta f = \frac{\varepsilon-1}{2\varepsilon+1} - \frac{n^2-1}{2n^2+1} \quad - \text{Équation 2}$$

ε correspond à la constante diélectrique et n l'indice de réfraction du solvant.

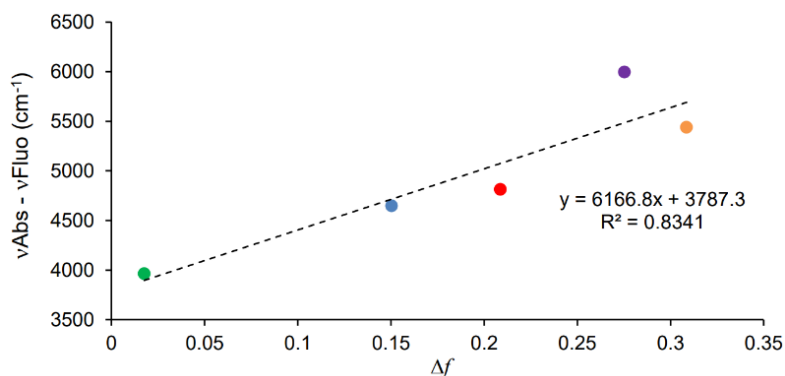


Figure 2.11 : Evolution de $\Delta\nu$ en fonction de Δf pour l'hexamère $Q_6DFA^{(2)}CF_3^{(6)}$ dans le toluène (vert), THF (rouge), $CHCl_3$ (bleu), DMF (violet) et MeOH (orange).

2. 4. Caractérisation des propriétés chiroptiques

Les spectres ECD des hexamères de références M et P Q_6 présentent plusieurs effets Cotton, notamment deux bandes d'absorption intenses observées à 380 et 400 nm, caractéristiques des oligomères de quinolines. Quand les hélices sont repliées et optiquement pures, ces bandes

sont de signes opposés et de même intensité. Avec la fonctionnalisation des hélices par les groupements DFA, les effets Cotton dans cette même région du spectre restent visibles, preuve du repliement des hélices dans le même sens que Q_6 . Dans le cas des hélices « push-pull », une diminution de l'intensité des effets Cotton à ~ 340 nm est observée et semble indiquer une perturbation électronique au sein de l'hélice dans son état fondamental. Par ailleurs, avec l'ajout d'un DFA sur ces oligomères, un nouvel effet Cotton apparaît dans la région de la bande de transfert de charge observée à ~ 450 nm sur le spectre d'absorption. Cette nouvelle bande ECD n'est seulement visible que pour les hélices fonctionnalisées par un DFA en position 2 ($Q_6DFA^{(2)}$, $Q_6DFA^{(2,6)}$ et $Q_6DFA^{(2)}CF_3^{(6)}$). Inversement, lorsque le motif DFA est en position 6 ($Q_6DFA^{(6)}$ et $Q_6CF_3^{(2)}DFA^{(6)}$) aucun signal CD n'est observé à 450 nm. Ainsi, le signal ECD à 450 nm, qui est relié à la présence sur l'hélice du chromophore DFA achiral, est directement impacté par la position de celui-ci sur l'hélice chirale. La position des substituants sur l'hélice influence donc les propriétés chiroptiques des foldamères à l'état fondamental.

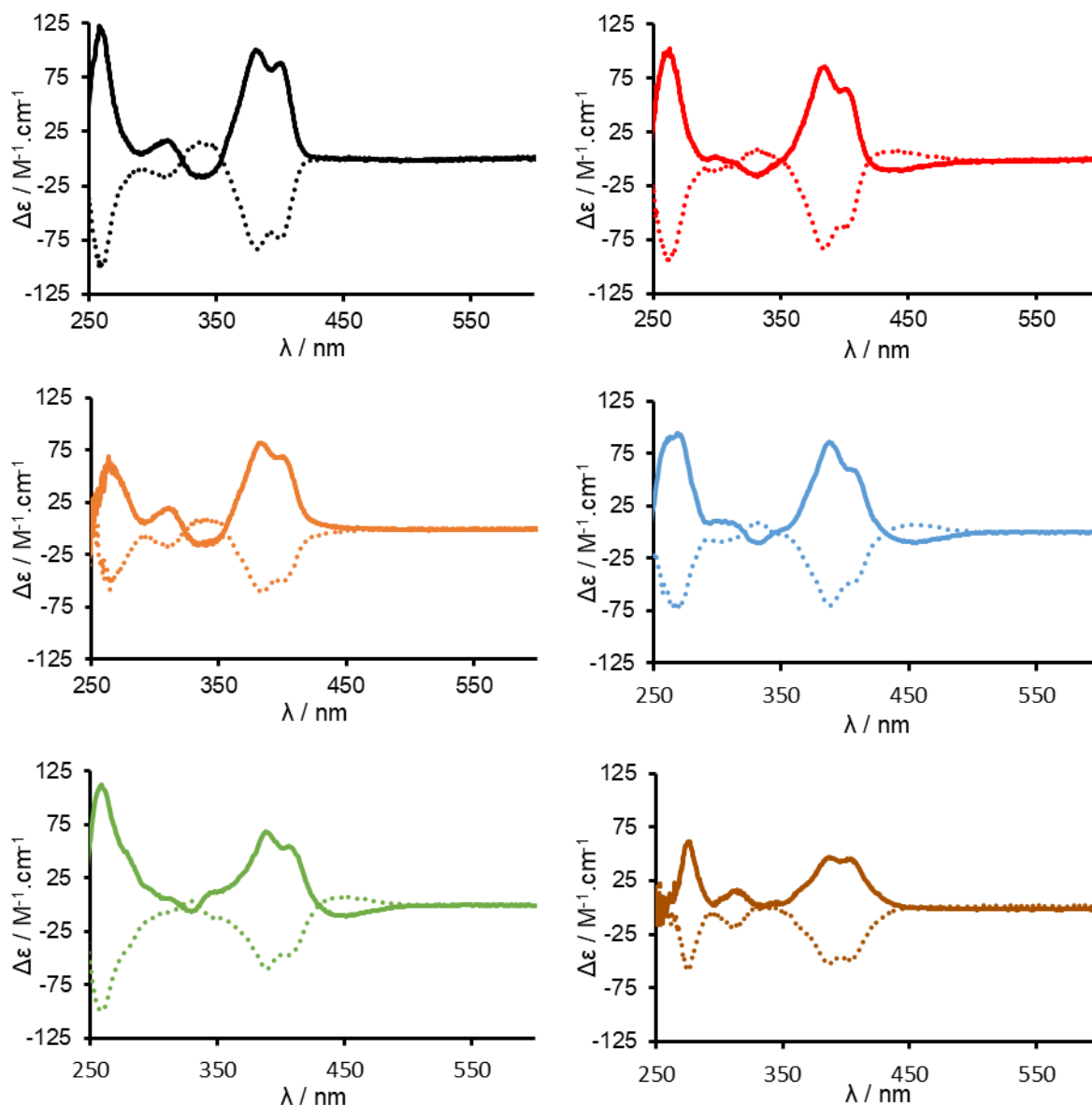
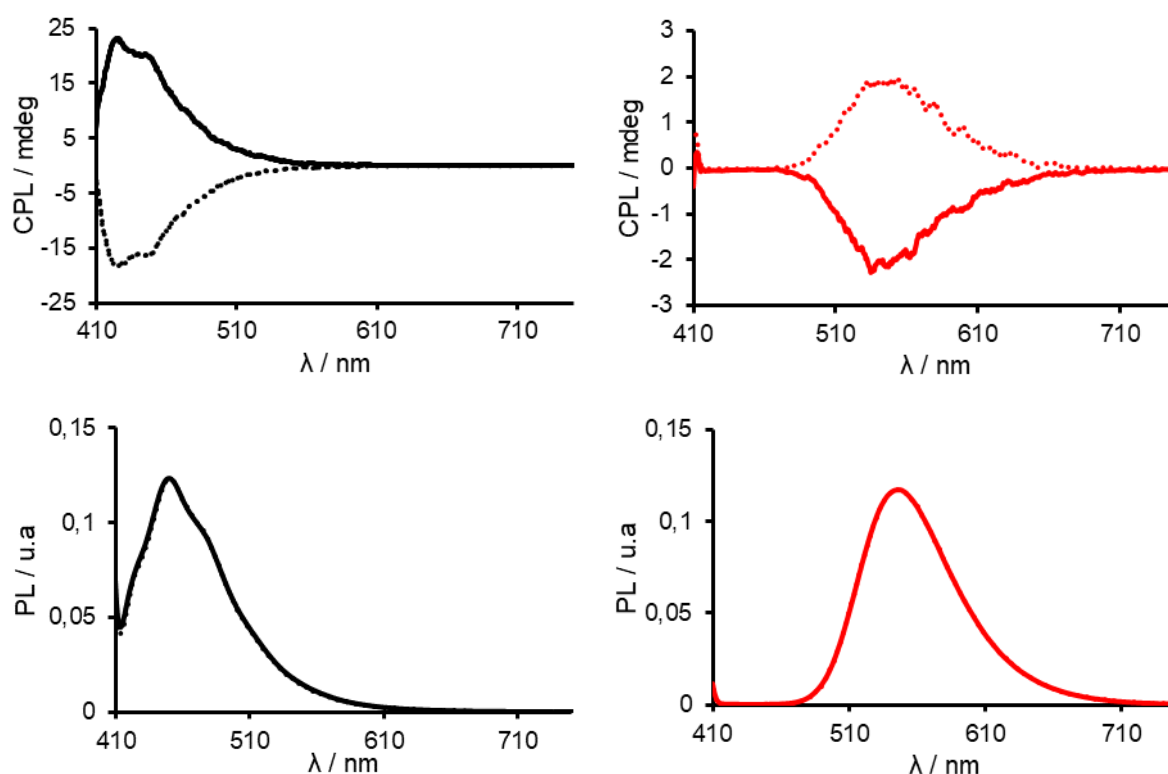


Figure 2.12 : Spectres ECD des hexamères, hélice P (lignes pleines) et hélice M (lignes pointillées). Q_6 (noir), $Q_6DFA^{(2)}$ (rouge), $Q_6DFA^{(6)}$ (orange), (b) $Q_6DFA^{(2,6)}$ (bleu), (c) $Q_6DFA^{(2)}CF_3^{(6)}$ (vert) et (d) $Q_6CF_3^{(2)}DFA^{(6)}$ (marron) dans le chloroforme ($[c] = 30 \mu M$ à 298 K).

En ce qui concerne l'émission de lumière circulairement polarisée, les résultats obtenus sont en accord avec la première série de tétramères décrite dans le Chapitre 1 et plusieurs analogies existent. En effet, l'augmentation de la taille des hélices permet une augmentation du facteur de dissymétrie avec des valeurs de g_{lum} de 1.2×10^{-2} à 2.1×10^{-2} mesurées respectivement pour les hélices P- Q_4 et P- Q_6 . Ces valeurs de g_{lum} sont similaires à celles rapportées en 2019 par H. Jiang et coll. pour des hélices de quinolines structuellement proches.¹⁸ Les hexamères fonctionnalisés avec un DFA présentent une émission CPL décalée dans le visible dû à la

¹⁸ Zheng, D.; Zheng, L.; Yu, C.; Zhan, Y.; Wang, Y.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2019**, 21, 2555–2559.

présence du fluorophore (~ 570 nm), et avec un signe opposé par rapport au **Q₆**, positif pour les hélices *M* et négatif pour les hélices *P*. Dans le cas des hélices possédant un DFA, l'émission est associée au transfert de charge intramoléculaire qui influence l'état excité et provoque une inversion de signe pour l'émission. De plus, par comparaison aux études précédentes, les hexamères ***P*-Q₆DFA⁽²⁾** et ***M*-Q₆DFA⁽²⁾** présentent des valeurs de g_{lum} légèrement supérieures à celles de leurs homologues tétramères (***P*-Q₄DFA⁽²⁾** et ***M*-Q₄DFA⁽²⁾**). Cette augmentation est encore plus importante pour les hélices de type « push-pull » ***P*-Q₆DFA⁽²⁾CF₃⁽⁶⁾** et ***M*-Q₆DFA⁽²⁾CF₃⁽⁶⁾** qui présentent un g_{lum} maximum de 1.5×10^{-3} . L'introduction d'un groupement électroattracteur a donc pour effet d'augmenter l'intensité CPL. Cependant, lorsque la position du DFA sur l'hélice est modifiée, de la position 2 à la position 6, une diminution de l'activité CPL d'un ordre de grandeur est observée. Les mesures CPL démontrent également une influence de l'isomérisation de position sur les propriétés chiroptiques des hélices de quinolines aromatiques dans leurs états excités.



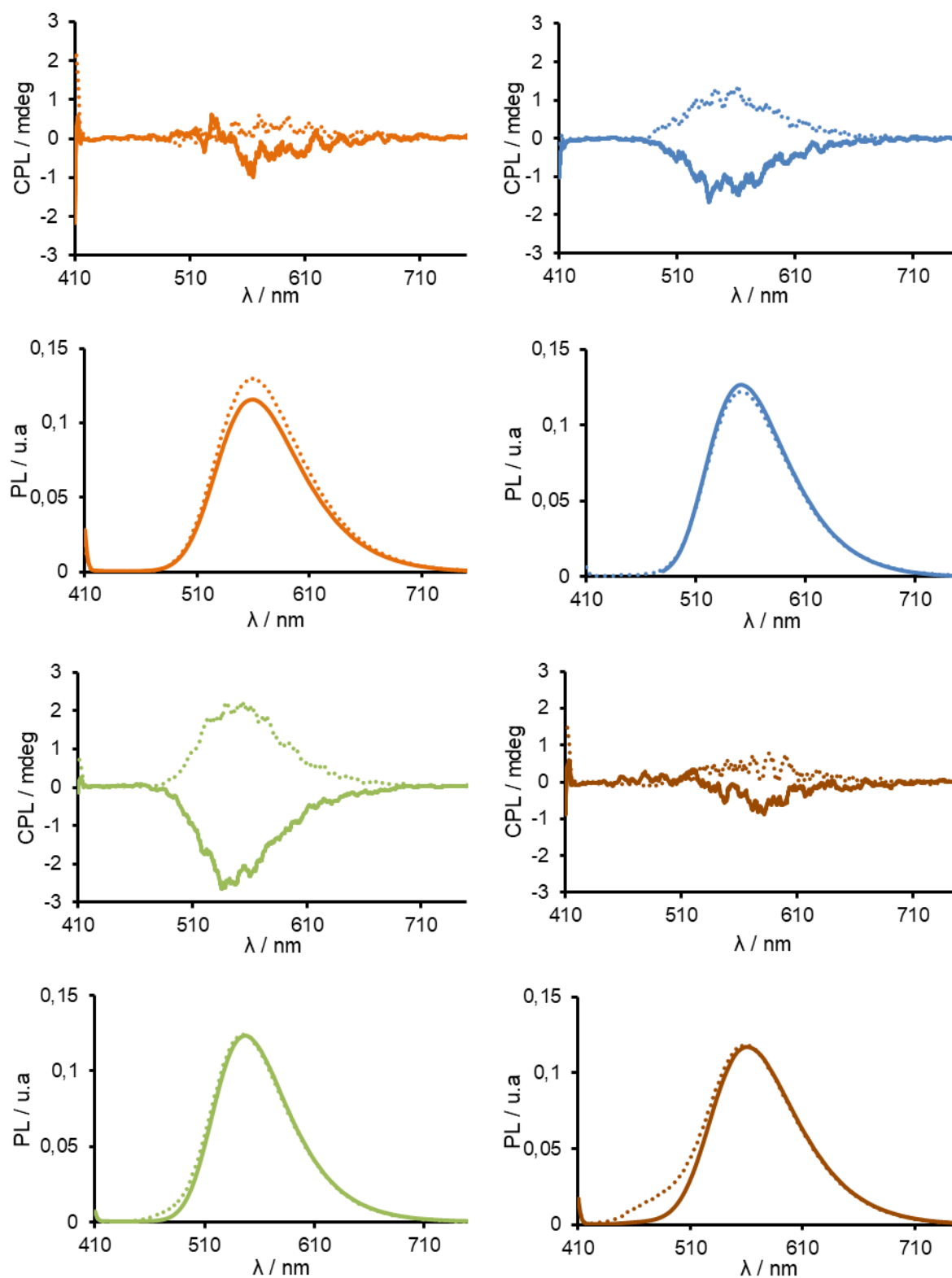


Figure 2.13 : Spectres CPL et de photoluminescence associés des hexamères, hélice P (lignes pleines) et hélice M (lignes pointillées). Q_6 (noir), $Q_6DFA^{(2)}$ (rouge), $Q_6DFA^{(6)}$ (orange), (b) $Q_6DFA^{(2,6)}$ (bleu), (c) $Q_6DFA^{(2)}CF_3^{(6)}$ (vert) et (d) $Q_6CF_3^{(2)}DFA^{(6)}$ (marron) dans le chloroforme ($\lambda_{exc} = 370$ nm, $[c] = 30 \mu M$ à 298 K).

Enfin, pour comparer ces différents hexamères et analyser l'efficacité du système « push-pull », il est intéressant de considérer le paramètre de brillance circulairement polarisée (B_{CPL}). Pour

les hélices fonctionnalisées, si les hélices $Q_6DFA^{(2)}CF_3^{(6)}$ et $Q_6DFA^{(2)}$ ainsi que les hélices $Q_6CF_3^{(2)}DFA^{(6)}$ et $Q_6DFA^{(6)}$ sont comparées, l'ajout d'un groupement électroattracteur permet d'augmenter le B_{CPL} d'environ un facteur 2 dans les deux cas (x2.1 et x1.6, respectivement). Cette augmentation de la brillance circulairement polarisée confirme une nouvelle fois que la configuration push-pull des hélices permet effectivement d'améliorer leurs propriétés optiques et chiroptiques.

	Hélicité	$\Delta\epsilon$ ($M^{-1} \cdot cm^{-1}$) / $(\lambda$ [nm])	$g_{lum} \times 10^{-3}$ / $(\lambda$ [nm])	B_{CPL} ($M^{-1} \cdot cm^{-1}$)
Q_6	P	100.5 (381) ; 88.0 (400)	21 (426)	17
	M	- 83.2 (383) ; - 73.5 (400)	- 17 (426)	
$Q_6DFA^{(2)}$	P	85.6 (384) ; 64.6 (401) ; - 10.4 (438)	- 1.3 (565)	2.1
	M	- 83.6 (384) ; - 63.4 (400) ; 7.3 (438)	1.3 (565)	
$Q_6DFA^{(6)}$	P	80.7 (385) ; 66.9 (402)	- 0.5 (584)	0.5
	M	- 60.8 (384) ; - 51 (400)	0.5 (584)	
$Q_6DFA^{(2,6)}$	P	84.6 (389) ; 59.2 (406) ; - 10.4 (456)	- 0.8 (573)	2.8
	M	- 69.9 (389) ; - 48.5 (406) ; 6.4 (456)	0.8 (573)	
$Q_6DFA^{(2)}CF_3^{(6)}$	P	68.3 (388) ; 54.7 (406) ; 7.6 (448)	-1.5 (570)	4.6
	M	-60.3 (388) ; - 47.6 (406) ; 7.6 (448)	1.5 (574)	
$Q_6CF_3^{(2)}DFA^{(6)}$	P	46.6 (385) ; 45.2 (404)	-0.6 (582)	0.8
	M	-51.6 (386) ; - 49.0 (403)	0.5 (585)	

Tableau 2.2 : Propriétés chiroptiques mesurées par ECD et CPL pour les hexamères en solution dans le chloroforme ($\lambda_{exc} = 370$ nm, $[c] = 30 \mu M$ à 298 K).

Par ailleurs, pour aller plus loin dans la compréhension du transfert de chiralité entre l'hélice et le DFA, des analyses d'absorption infra-rouge et de VCD (figure 2.14) ont été réalisées pour les hexamères Q_6 , $Q_6DFA^{(2)}$ et $Q_6DFA^{(6)}$ dans le chloroforme deutéré¹⁹ en collaboration avec le Dr. Thierry Buffeteau à l'ISM. Une assignation détaillée des bandes observées est donnée dans la partie annexe, ainsi que les spectres IR et VCD de chaque énantiomère, miroirs l'un de l'autre (cf. **PE. 2. Annexe chapitre 2**).

¹⁹ Plidschun, M.; Chemnitz, M.; Schmidt, M. A. *Opt. Mater.* **2017**, 7, 1122-1130.

Ainsi nous avons cherché à observer d'éventuelles différences entre les spectres des foldamères pouvant indiquer des interactions entre le DFA et l'hélice de quinoline, en fonction de sa position sur l'hélice.

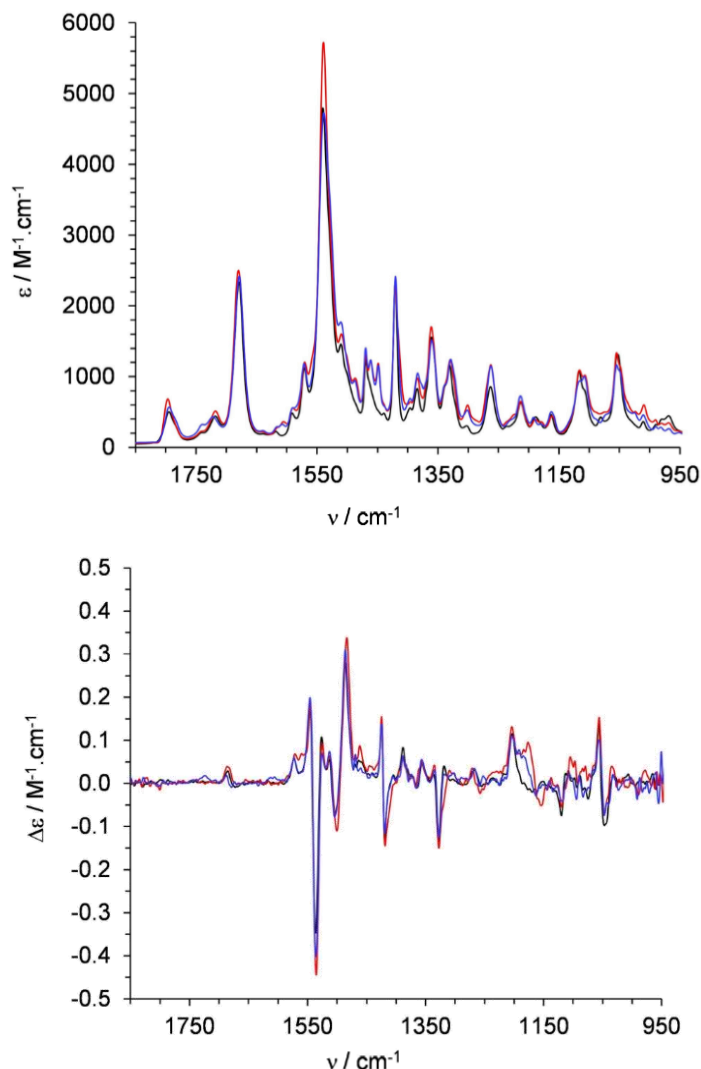


Figure 2.14 : Spectres IR (haut) et VCD (bas) des hexamères ; $P-Q_6$ (noir), $P-Q_6DFA^{(2)}$ (rouge), $P-Q_6DFA^{(6)}$ (bleu) dans $CDCl_3$ ($[c] = 3.1 - 5.5 \text{ mM}$ à 298 K).

En spectroscopie IR (figure 2.14, haut), la principale différence observée entre les spectres des hexamères est le léger décalage vers le bleu de la bande à 1795 cm^{-1} , due à l'étirement de la liaison $\nu_{C=O}$ du groupement camphanique, dans le cas de $Q_6DFA^{(2)}$. Mise à part cette bande, des spectres IR très similaires sont obtenus pour les trois hexamères étudiés. Pour la suite de cette étude, nous nous sommes principalement intéressés aux bandes caractéristiques du groupement camphanique, du DFA et de l'hélice de quinoline. Pour le squelette de l'hélice, on observe une bande intense à 1679 cm^{-1} caractéristique des étirements des liaisons amides

$\nu_{C=O}$, ainsi que des bandes inférieures à $1\,600\text{ cm}^{-1}$ dû au squelette aromatique. On remarque également une faible bande à $1\,718\text{ cm}^{-1}$ correspondant à l'étirement de la liaison $\nu_{C=O}$ de la première fonction amide entre l'inducteur camphanique et la première quinoline. Pour le DFA, les bandes sont moins intenses et se situent à $1\,606$, $1\,487$, $1\,461$, $1\,449$, $1\,178$, $1\,158$ et $1\,108\text{ cm}^{-1}$. Pour le camphanique, les bandes de vibration des liaisons ν_{C-C} se situent dans la même zone que celles des groupements diméthyle du DFA, c'est-à-dire à $1\,178$ et $1\,158\text{ cm}^{-1}$.

Les spectres VCD quant à eux (*figure 2.14, bas*), permettent de mettre en évidence les différences d'intensités des bandes lorsqu'une lumière circulairement polarisée est utilisée. Ici, les bandes correspondant au squelette des hélices sont intenses et en comparaison, des signaux faibles sont mesurés pour les bandes de l'inducteur chiral. Les spectres des trois hexamères sont comparables mais de légères différences sont observables entre les deux régio-isomères **Q₆DFA** et le composé de référence **Q₆**. Quatre bandes se distinguent notamment, à $1\,560$, $1\,461$, $1\,176$ et $1\,155\text{ cm}^{-1}$, avec des différences d'autant plus marquées pour le régio-isomère **Q₆DFA⁽²⁾** (courbe rouge). Afin de quantifier ces différences, le facteur de dissymétrie vibrationnel g_{vib} (équation 3) a été calculé et est représenté *figure 2.15*.

$$g_{vib} = \frac{\Delta\varepsilon}{\varepsilon} \quad \text{— Équation 3}$$

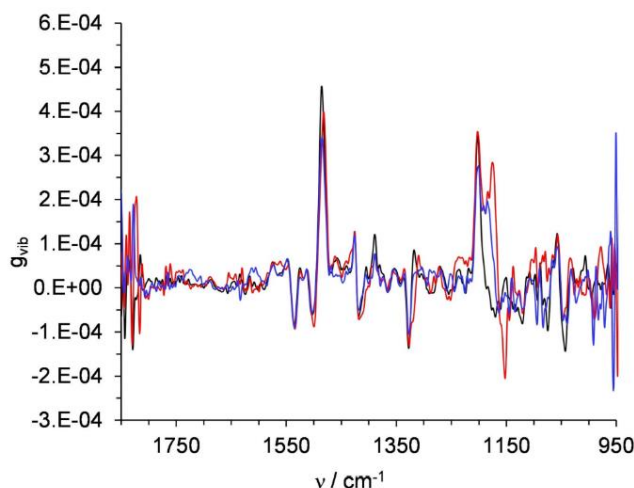


Figure 2.15 : Valeurs calculées de g_{vib} pour les hexamères, **P-Q₆** (noir), **P-Q₆DFA⁽²⁾** (rouge), **P-Q₆DFA⁽⁶⁾** (bleu) d'après l'équation 3.

De la même façon que sur les spectres VCD, on remarque que la région de $1\,150$ à $1\,180\text{ cm}^{-1}$ est riche en variation de g_{vib} . En effet, pour l'hélice **Q₆DFA⁽²⁾**, un g_{vib} important de 2.5×10^{-4} à $1\,176\text{ cm}^{-1}$ accompagné d'une inversion de signe est observé avec une valeur de g_{vib} de -2.0×10^{-4} à $1\,155\text{ cm}^{-1}$. En ECD ce type de signal est caractéristique d'un effet de couplage

excitonique,²⁰ signe d'une interaction entre deux chromophores proches dans l'espace et de même énergie. Dans le cas de **Q₆DFA⁽²⁾**, la zone correspondante à ce phénomène est celle liée aux bandes d'étirements ν_{C-C} des groupements diméthyles du camphanique et du DFA, comme décrit précédemment. Ainsi, le VCD et l'IR montrent que, du fait de la présence des groupements diméthyles, le DFA présente une interaction avec l'inducteur chiral quand le chromophore est en position 2 mais pas lorsqu'il se trouve en position 6. Cette interaction semble contribuer aux différences de propriétés chiroptiques observées entre les différents isomères de position.

2. 5. Conclusion & perspectives

En conclusion, une série de nouveaux foldamères de quinolines fonctionnalisés a été synthétisée afin d'étudier l'influence de l'isomérisation de position sur les propriétés optiques et chiroptiques. Pour cela, 12 hexamères de quinolines ont été obtenus et leurs propriétés optiques et chiroptiques ont été évaluées par différentes techniques spectroscopiques. Ces études ont permis d'identifier la position préférentielle du fluorophore sur l'hélice comme étant la position 2, c'est-à-dire sur le deuxième monomère après l'inducteur chiral. Ainsi, les hexamères équipés d'un DFA en position 2 ont montré de meilleurs rendements quantiques de fluorescence ainsi que des activités CPL supérieures, par rapport à un fluorophore en position 6. Grâce aux spectres VCD, l'interaction du groupement camphanique avec le DFA en position 2 a pu être mise en évidence. De plus, l'ajout d'un groupement électroattracteur dans le but de développer des hélices de type « push-pull » a permis d'améliorer encore les propriétés optiques et chiroptiques. Un rendement quantique de fluorescence de 39% et un $|g_{lum}|$ de 1.5×10^{-3} ont été mesurés pour les hexamères **P/M-Q₆DFA⁽²⁾CF₃⁽⁶⁾**.

Ainsi, l'isomérisation de position apparaît comme une méthode efficace pour moduler les propriétés optiques et chiroptiques des foldamères aromatiques de quinolines. Pour aller plus loin, il est possible d'envisager le développement de nouvelles hélices de quinolines avec des groupements électrodonneurs et électroattracteurs différents afin de renforcer l'intensité du transfert de charge et l'effet « push-pull ».

²⁰ Taniguchi, T.; Monde, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3695–3698.

Chapitre 3 : Impact de la liaison entre les foldamères de quinolines et des groupements naphthalimides achiraux sur les propriétés optiques et chiroptiques

Chapitre 3 : Impact sur les propriétés optiques et chiroptiques de la liaison entre les foldamères de quinolines et des groupements naphthalimides achiraux

3.1. Introduction

Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés au mode de liaison permettant de relier des fluorophores achiraux aux hélices d'oligoamides aromatiques afin d'étudier l'induction de chiralité potentielle de l'hélice vers le chromophore. Ces fluorophores ont été introduits en différents nombres (une ou deux unités) et en différentes positions (positions 2 et 4) afin d'observer d'éventuelles interactions intra et intermoléculaires. Pour cela, des motifs naphthalimides achiraux ont été choisis comme groupements fonctionnels et les propriétés optiques et chiroptiques d'une nouvelle série de tétramères ont été évaluées.

Actuellement, l'étude du mode de liaison entre une source de chiralité et des fluorophores reste peu développée dans la littérature. Un de ces exemples est celui de Imai et coll. avec l'étude de la distance et de la rigidité du lien entre des BINAP chiraux et des pyrènes substitués en position 1 (*figure 3.1, 3.1-4*).¹

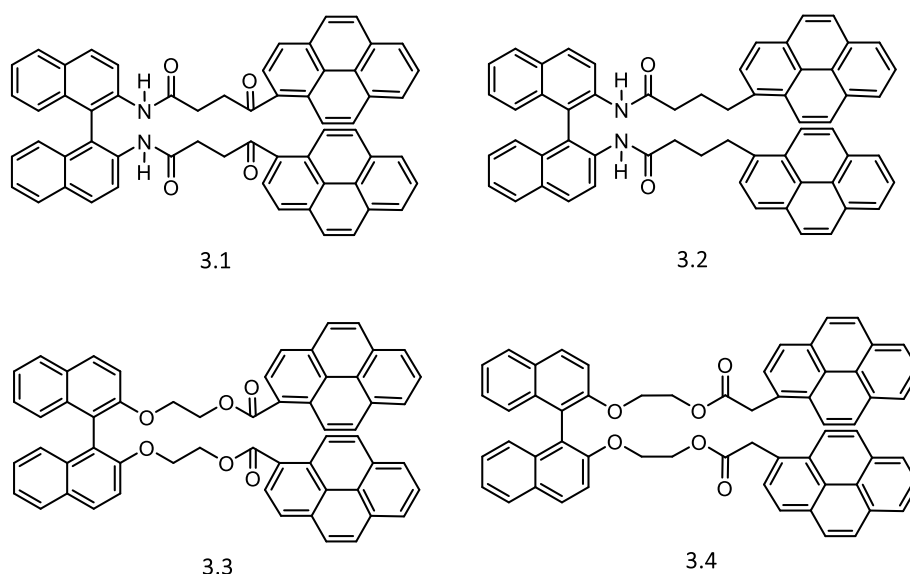


Figure 3.1 : BINAP chiral relié à des pyrènes en position 1 au moyen de différents types d'espaceurs.¹

¹ Hara, N.; Okuda, K.; Shizuma, M.; Tajima, N.; Imai, Y. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 10209–10213.

Dans cet exemple, la modification de la longueur et de la structure chimique des liens induit une orientation différente des groupements pyrènes, provoquant ainsi des inversions de signal et des intensités CPL variables. Ces changements sont dus aux différentes conformations adoptées par les fluorophores en fonction de leur degré de liberté dans l'espace. La nature des liens apparaît donc comme un moyen potentiel de moduler les propriétés optiques et chiroptiques des foldamères fonctionnalisés.

En effet, des liaisons favorisant la rigidité ou la flexibilité d'un système moléculaire peuvent influencer la position dans l'espace d'un fluorophore permettant la formation d'interactions intramoléculaires ou intermoléculaires. Pour favoriser ces interactions, il est nécessaire de choisir une structure moléculaire adaptée. Dans cette étude, le choix s'est porté sur les groupements naphthalimides qui sont assez largement étudiés dans la littérature, à la fois pour leurs propriétés optiques et chiroptiques. Ces molécules peuvent notamment former des excimères au même titre que les pyrènes ou les pérylènes qui sont d'autres exemples très développés. Par exemple, Spring et coll. ont utilisé des naphthalimides comme sonde de Cu^{2+} en solution aqueuse dépendant de la formation d'excimères entre les groupements naphthalimides.² Wanichacheva et coll. ont élaboré un système similaire pour la détection d'ions Hg^{2+} (figure 3.2, 3.5).³ Plus récemment, Crassous et coll. ont utilisé cette fois-ci des hélicènes mono et di-substitués par des groupements naphthalimides afin d'étudier les propriétés chiroptiques liées aux phénomènes de transfert de charges dans ces structures.⁴

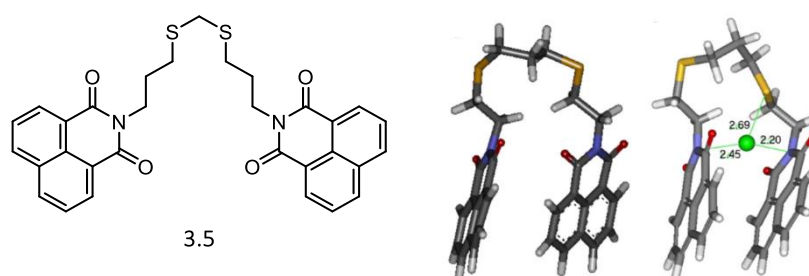


Figure 3.2 : Structure chimique de la sonde naphthalimide pour la détection d'ion Hg^{2+} et structures optimisées de ce système calculé dans le DCM en utilisant le champ de force CHARMM avec et sans complexation d'ion Hg^{2+} .³

² Xu, Z.; Yoon, J.; Spring, D. R. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2563.

³ Wanichacheva, N.; Prapawattanapol, N.; Sanghiran Lee, V.; Grudpan, K.; Petsom, A. *J. Lumin.* **2013**, 134, 686–690.

⁴ Dhbaibi, K.; Favereau, L.; Srebro-Hooper, M.; Quinton, C.; Vanthuyne, N.; Arrico, L.; Roisnel, T.; Jamoussi, B.; Poriel, C.; Cabanetos, C.; Autschbach, J.; Crassous, J. *Chem. Sci.* **2020**, 11, 567–576.

Dans le but d'obtenir la formation d'excimères de naphthalimides, la structure aromatique de ces composés nécessite d'être proche dans l'espace avec un recouvrement maximal des orbitales. Pour favoriser ce phénomène, plusieurs stratégies peuvent être utilisées. Par exemple la position de la fonctionnalisation des groupements naphthalimides est un facteur potentiel. Imai et coll. ont étudié l'influence de la position de la substitution du BINAP sur le pyrène (*figure 3.3, 3.6, 3.7*).⁵ Dans cette étude, une inversion de signe et des intensités d'activité CPL différentes entre les molécules ont été obtenues. La fonctionnalisation sur les positions 1 ou 2 des pyrènes a un effet sur la formation d'excimères en solution. Par ailleurs, Imai et coll. ont démontré avec des composés similaires que la concentration pouvait également influencer la formation d'excimères en favorisant des interactions intermoléculaires.⁶ Un autre paramètre utilisé pour favoriser ces phénomènes est la nature du solvant. La modification du solvant peut induire des phénomènes d'agrégaions des groupements naphthalimides et ainsi favoriser la formation d'excimères.^{7,8}

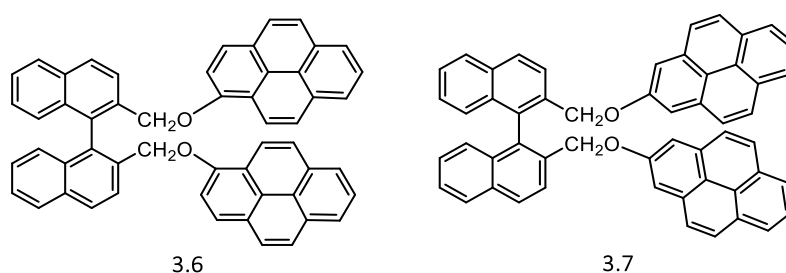


Figure 3.3 : Isomères de position de BINAP di-substitué par des groupements pyrènes (**3.6** substitution en position 1 et **3.7** substitution en position 2 du pyrène).⁵

Pour étudier l'influence de la liaison entre les hélices d'oligoamides et les naphthalimides achiraux, une série de six hélices énantiomériquement pures a été préparée (*figure 3.4*). Cette série inclut le tétramère **Q₄** servant de référence, celui-ci étant composé uniquement de quinolines isobutoxy **Q**. Afin d'optimiser cette étude, seules les hélices droites *P* ont été synthétisées. Le premier tétramère fonctionnalisé, **P-Q₄-NLS⁽²⁾** est mono-fonctionnalisé en position 2 et le naphthalimide est relié par une liaison simple (LS). Un tétramère analogue où le fluorophore est relié par une liaison acétylénique (LA) **P-Q₄-NLA⁽²⁾** a également été synthétisé

⁵ Kaji, D.; Ikeda, S.; Takamura, K.; Tajima, N.; Shizuma, M.; Mori, T.; Miyasaka, M.; Imai, Y. *Chem. Lett.* **2019**, 48, 874–876.

⁶ Ito, S.; Ikeda, K.; Nakanishi, S.; Imai, Y.; Asami, M. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 6323–6326.

⁷ Sheng, Y.; Ma, J.; Liu, S.; Wang, Y.; Zhu, C.; Cheng, Y. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 9519–9522.

⁸ Liu, S.; Li, F.; Wang, Y.; Li, X.; Zhu, C.; Cheng, Y. *J. Mater. Chem. C* **2017**, 5, 6030–6036.

afin d'étudier l'influence de la conjugaison entre le fluorophore et l'hélice. Trois autres tétramères bifonctionnalisés complètent cette série : *P-Q₄-2NLS*⁽²⁾, un tétramère avec deux groupements naphthalimides sur le même monomère fonctionnalisé en position 4 et 5 de la quinoline; *P-Q₄-NLS*^(2,4), un tétramère avec des groupements naphthalimides en position 2 et 4 de l'hélice reliés par des liaisons simples ; et son analogue *P-Q₄-NLA*^(2,4) avec des liaisons acétyléniques. Le choix de bifonctionnaliser les tétramères de cette façon a pour but d'étudier les propriétés des naphthalimides plus ou moins proches dans l'espace et d'observer d'éventuelles interactions intra ou intermoléculaires.

La caractérisation des propriétés optiques et chiroptiques de ces nouvelles hélices de quinolines a ensuite été réalisée, notamment l'étude de l'absorption et de l'émission de fluorescence, du dichroïsme circulaire électronique et l'émission de lumière circulairement polarisée. Ceci a pour objectif d'étudier l'importance des différents types de liaisons pour l'induction de chiralité au sein des foldamères fonctionnalisés.

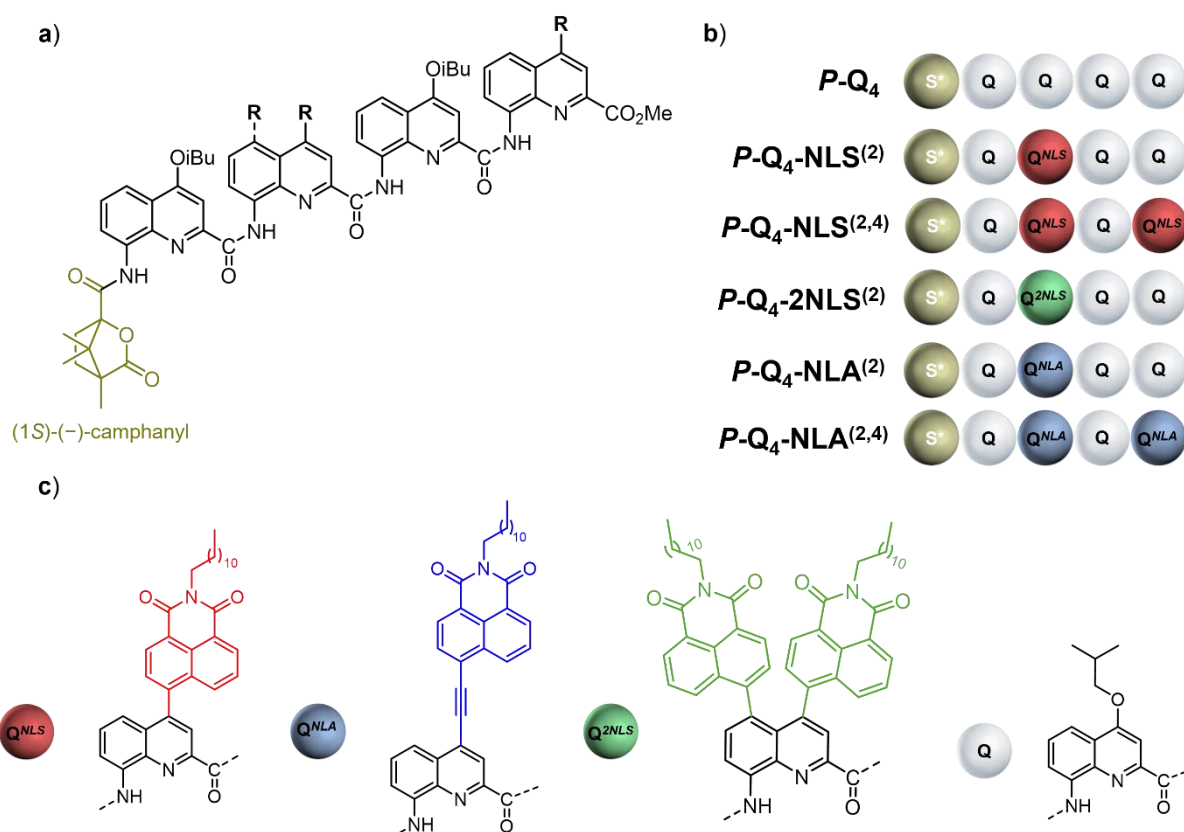


Figure 3.4 : (a) Structure des tétramères de quinolines fonctionnalisés en position 2, 2' et 4 (R) et avec un groupement (1S)-(-)-camphanyl en position N-terminale. (b) Séquence des six tétramères synthétisés indiquant la position des monomères fonctionnalisés. (c) Structure des monomères fonctionnalisés Q^{NLS} , Q^{NLA} et Q^{2NLS} et du monomère quinoline isobutoxy Q.

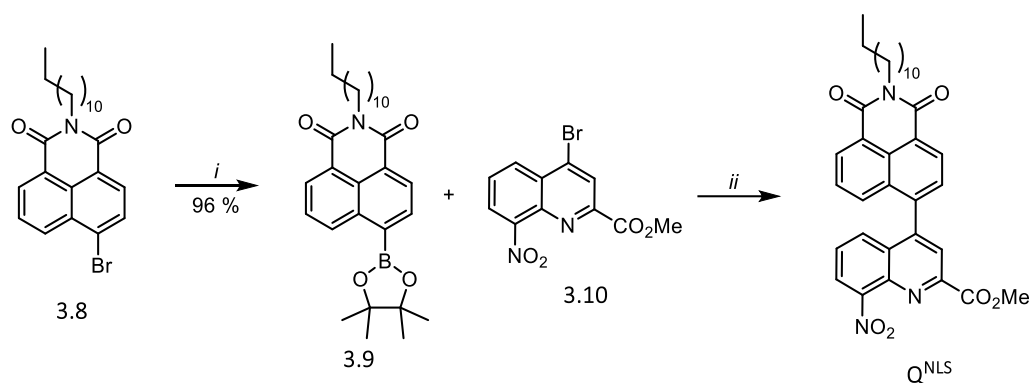


Figure 3.6 : Synthèse du monomère Q^{NLS} : i) $Pd(dppf)Cl_2$, bis(pinacolato)diborane, acétate de potassium, dioxane, 90 °C, 6h ; ii) $Cl_2Pd(dppf)$, K_2CO_3 , toluène, dioxane, H_2O , 90 °C, 16h.

Concernant le monomère Q^{NLA} , il a été synthétisé par couplage de Sonogashira entre une quinoline portant une fonction alcyne (**3.13**) et le bromo-naphtalimide **3.8** (figure 3.7). Néanmoins, lors de cette étape de synthèse, le produit majoritaire obtenu est le produit d'homocouplage entre deux quinolines. La formation de ce produit d'homocouplage est donc favorisée et diminue le rendement de la réaction. Par ailleurs, en raison de la présence d'une fonction acétylénique, une stratégie de protection/déprotection de la fonction amine a dû être appliquée, avec l'utilisation du groupement protecteur Boc.

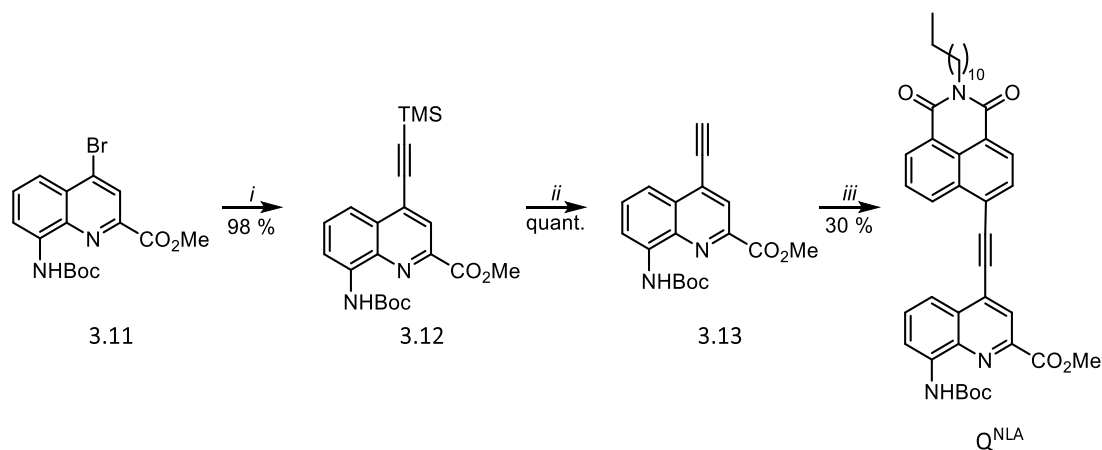


Figure 3.7 : Synthèse de Q^{NLA} : i) TMSA, $PdCl_2(PPh_3)_2$, CuI, THF, TEA, 75 °C, 1h ; ii) K_2CO_3 , MeOH, t.a, 25min ; iii) **3.8**, $PdCl_2(PPh_3)_2$, CuI, THF, TEA, t.a, 4h.

Enfin, pour obtenir le monomère Q^{2NLS} , une quinoline dibromée (**3.14**) a d'abord été synthétisée par réaction du N-bromosuccinimide (NBS) sur la quinoline bromée **3.11** (figure 3.8). Grâce à la présence des deux bromes, la fonctionnalisation par deux groupements naphthalimides sur la même quinoline a été possible par un double couplage de Suzuki. Ici, l'emploi de la quinoline dibromée portant une protection NHBoc a été nécessaire car ce

monomère était le plus favorable à la réaction de substitution électrophile aromatique avec le NBS. En effet, les monomères de quinoline bromée possédant une fonction nitro ou amine n'ont pas permis l'accès au produit dibromé.

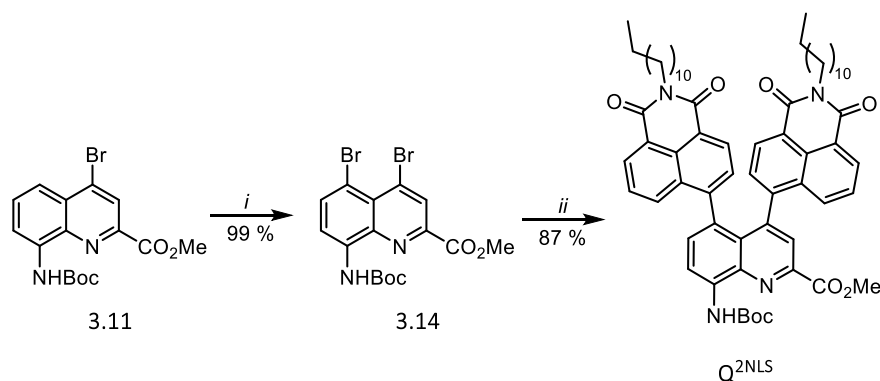


Figure 3.8 : Synthèse de Q^{2NLS} : i) NBS, DMF, 100 °C, 20min ; ii) $Cl_2Pd(dppf)$, K_2CO_3 , toluène, dioxane, H_2O , 90 °C, 16h.

De plus, le monomère Q^{2NSL} a cristallisé par diffusion lente de solvants dans un mélange benzène/méthanol. La diffraction des rayons X sur les monocristaux a permis d'obtenir la structure présentée figure 3.9. L'analyse de cette structure cristallographique met en évidence la proximité des deux groupements naphthalimides sur la quinoline. En effet, une distance de 3.8 Å est mesurée entre les cycles aromatiques, il est donc envisageable d'observer des interactions entre ces fluorophores. Cette hypothèse est d'ailleurs corrélée avec l'évolution de la couleur des monomères en solution dans le $CHCl_3$. Le monomère Q est incolore en solution tandis que Q^{NLS} , portant un groupement naphthalimide relié par une simple liaison, présente une couleur verte et que Q^{2NLS} , présente une couleur rose, signe d'interactions intra ou intermoléculaires.

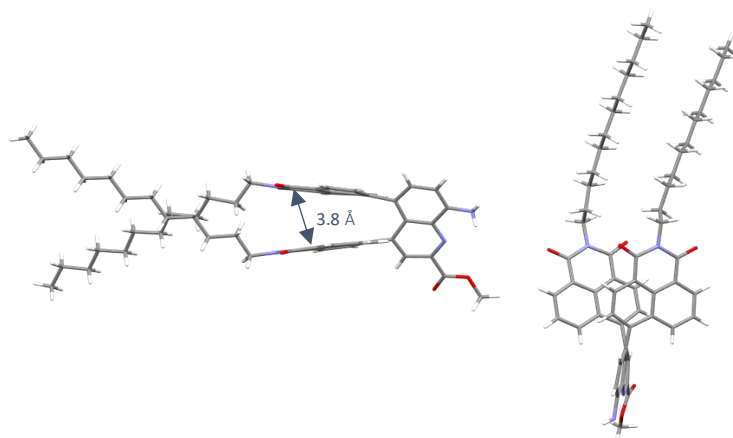


Figure 3.9 : Structure cristallographique du monomère Q^{2NSL} .

Ces nouveaux monomères ont été utilisés par la suite pour la synthèse des tétramères. Dans cette partie, la synthèse du tétramère ***P-Q₄NLS*⁽²⁾** est développée *figure 3.10* afin de détailler la stratégie de synthèse. Pour l'ensemble des tétramères, une stratégie de couplage [1+1] et [2+2] a été adoptée avec toujours le choix de coupler l'inducteur chiral à un dimère. Ainsi, dans le but d'obtenir le tétramère ***P-Q₄NLS*⁽²⁾**, le monomère ***Q^{NLS}*** possédant une fonction nitro a d'abord été réduit en présence de Pd/C, vanadate d'ammonium et de formiate d'ammonium. En revanche, pour les autres monomères fonctionnalisés, une protection de type Boc a été utilisée. Ces groupements protecteurs ont été retirés dans des conditions de déprotection en milieu acide (en présence de TFA). Les rendements de synthèse de ***P-Q₄NLS*⁽²⁾** sont globalement élevés (quantitatifs ou supérieurs à 80%) et les quinolines équipées de groupements naphthalimides (liaison simple et liaison acétylénique) ont montré une bonne stabilité et des synthèses efficaces.

Les tétramères ***P-Q₄NLS*^(2,4)**, ***P-Q₄2NLS*⁽²⁾**, ***P-Q₄NLA*⁽²⁾** et ***P-Q₄NLA*^(2,4)** ont été obtenus en suivant la même stratégie de synthèse et avec des rendements globalement supérieurs à 75%.

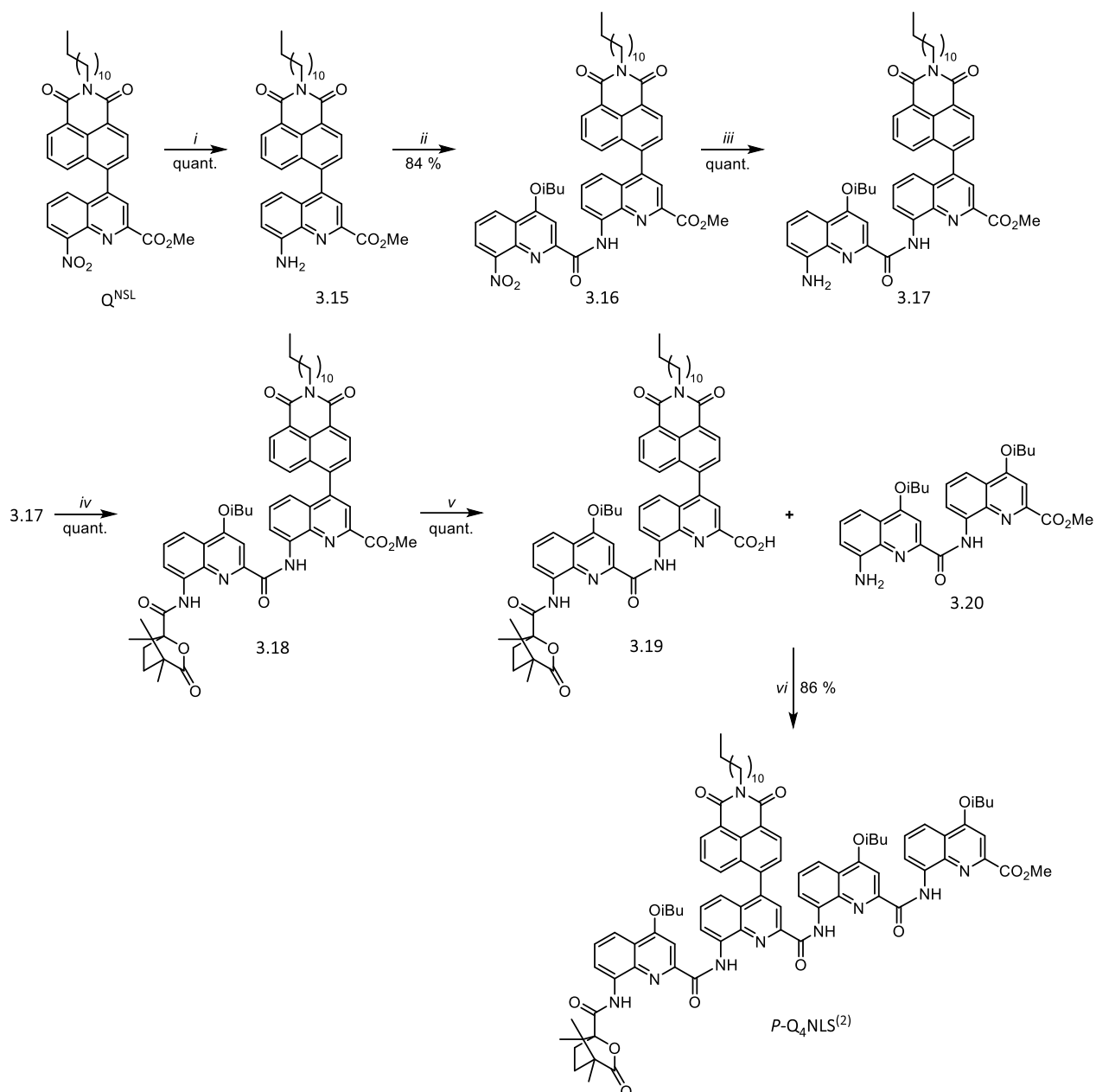


Figure 3.10 : Synthèse de $P-Q_4NLS^{(2)}$: i) Pd/C , NH_4HCO_2 , NH_4VO_3 , $AcOEt$, $EtOH$, $90^\circ C$, $16h$; ii) acide 8-nitro-2-quinoléinecarboxylique, $(COCl)_2$, $DIPEA$, $CHCl_3$, $0^\circ C$ puis t.a, $24h$; iii) Pd/C , NH_4HCO_2 , NH_4VO_3 , $AcOEt$, $EtOH$, $90^\circ C$, $16h$; iv) (1S)-(-)-chlorure d'acide camphanique, $DIPEA$, $CHCl_3$, $0^\circ C$ puis t.a, $16h$; v) KOH , $THF/MeOH/H_2O$, t.a, $4h$; vi) $(COCl)_2$, $DIPEA$, $CHCl_3$, $0^\circ C$ puis t.a, $24h$.

Pour compléter cette série de tétramères, deux autres monomères ont également été envisagés (figure 3.11, Q^{2NLA} et Q^{NTZ}), mais dans les deux cas la synthèse des tétramères n'a pas pu aboutir en raison de divers problèmes de synthèse.

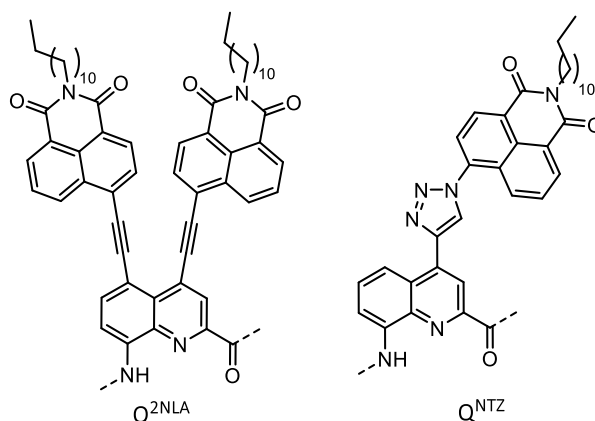


Figure 3.11 : Monomères Q^{2NLA} et Q^{NTZ} .

La première difficulté a été de développer le monomère Q^{2NLA} . Pour l'obtenir, deux stratégies de double couplage de Sonogashira ont été envisagées, soit par la présence de fonctions alcynes sur la quinoline soit sur le groupement naphthalimide (figure 3.12, stratégies **a** et **b**). Actuellement, la stratégie **a** n'a pas montré de résultats concluants. La synthèse de la quinoline avec deux fonctions alcyne protégés par des groupements TMS n'a pas fonctionné et seuls des produits de dégradation ou de mono-couplage ont été observés en RMN. La stratégie **b** doit encore être testée. Dans cette voie de synthèse, l'obtention du groupement naphthalimide fonctionnalisé par une fonction alcyne ne devrait pas être une étape limitante car celle-ci est déjà décrite dans la littérature.^{9,10}

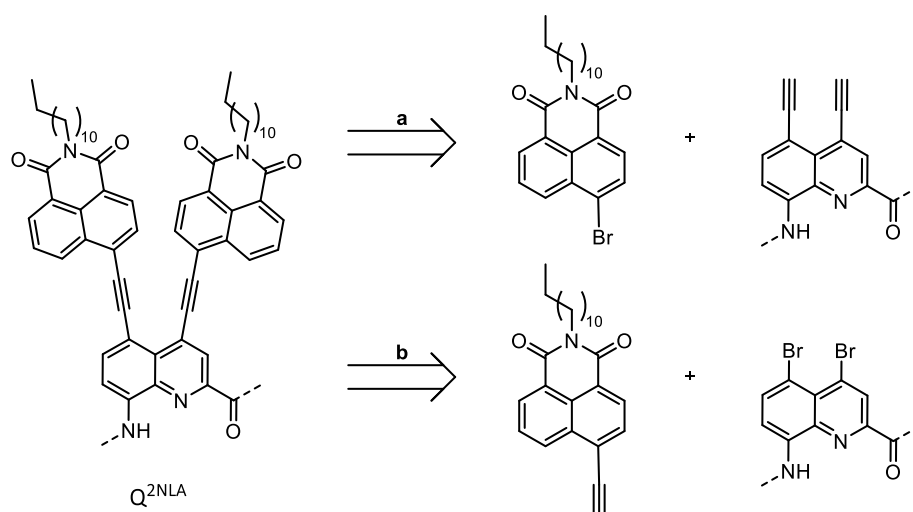


Figure 3.12 : Stratégies de synthèse **a** et **b** pour obtenir le monomère bifonctionnalisé Q^{2NLA} .

⁹ Sawa, M.; Hsu, T.-L.; Itoh, T.; Sugiyama, M.; Hanson, S. R.; Vogt, P. K.; Wong, C.-H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2006**, *103*, 12371–12376.

¹⁰ McAdam, C. J.; Morgan, J. L.; Murray, R. E.; Robinson, B. H.; Simpson, J. *Aust. J. Chem.* **2004**, *57*, 525.

Le deuxième tétramère pour lequel des difficultés de synthèse ont été rencontrées est un tétramère avec un lien triazole entre le groupement naphthalimide et la quinoline. Le monomère correspondant a été synthétisé à partir de la quinoline possédant une fonction alcyne (**3.13**) et le naphthalimide (**3.21**) portant un azoture.

Le brome présent sur le naphthalimide a été remplacé par le groupement azoture grâce à une substitution nucléophile avec l'utilisation d'azoture de sodium. Cet azoture en présence de sulfate de cuivre et d'un réducteur (ascorbate de sodium) permet la cycloaddition de Huisgen afin d'obtenir le triazole substitué en position 1,4 favorablement.

La synthèse du monomère **Q^{NTZ}** est illustrée *figure 3.13*. Par la suite, une synthèse d'oligomère plus aboutie a été réalisée mais plusieurs étapes de saponification ont présenté des limites conduisant à la dégradation des différents intermédiaires (*figure 3.14*). Pour tenter de contourner ce problème, la fonction ester de méthyle du monomère **Q^{NTZ}** a été remplacée par un groupement TMSE (*triméthylsilyléthyle*). Ce groupement permet la déprotection de la fonction acide dans des conditions plus douces que la saponification (généralement en présence d'ions fluorures). Malheureusement l'étape de couplage permettant l'obtention du dimère n'a finalement pas été efficace.

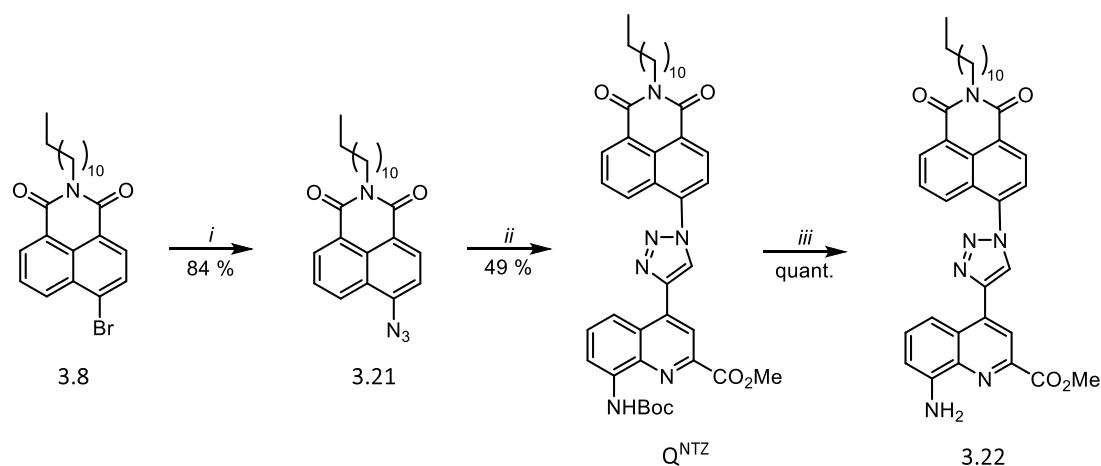


Figure 3.13 : Synthèse de **Q^{NTZ}** : i) NaN_3 , DMF, H_2O , 100 °C, 5h ; ii) **3.13**, $\text{CuSO}_4 \cdot (\text{H}_2\text{O})_6$, ascorbate de sodium, THF, H_2O , 70 °C, 7h ; iii) TFA, DCM, t.a, 2h.

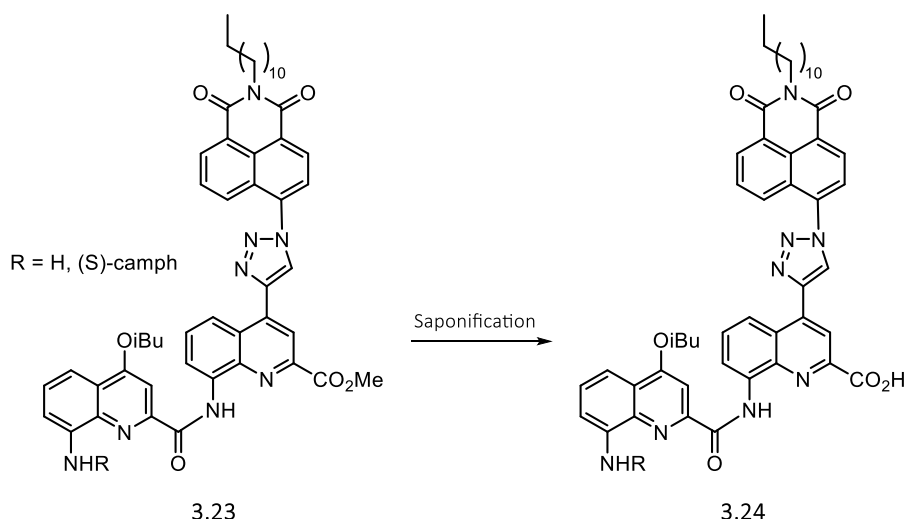


Figure 3.14 : Stratégies de synthèse du tétramère naphtalimide avec un lien triazole.

Dans le futur, la synthèse de ces tétramères pourrait être achevée en optimisant les stratégies de synthèse afin de compléter la série des tétramères fonctionnalisés par un naphtalimide.

3. 3. Caractérisation des propriétés optiques

Les propriétés optiques des tétramères ont été évaluées dans le chloroforme, les spectres d'absorption et d'émission normalisés sont présentés *figure 3.15* et les valeurs correspondantes sont reportées dans le *Tableau 3.1*.

Le tétramère **Q₄** servant de référence présente deux bandes d'absorption intenses à 323 et 350 nm ($\epsilon = 32\,600$ et $\epsilon = 28\,700\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ respectivement) correspondant aux transitions $n \rightarrow \pi^*$ et $\pi \rightarrow \pi^*$ du squelette aromatique de l'hélice.

Avant de procéder à l'analyse des tétramères fonctionnalisés par un groupement naphtalimide, nous nous sommes intéressés à des études menées sur des naphtalimides analogues à celui utilisé ici, c'est-à-dire possédant une longue chaîne alkyle et sans groupement électrodonneur. Les travaux rapportés par Ramaiah et coll. décrivent notamment ce type de chromophores présentant des bandes d'absorption dans la même région que les hélices de quinolines (330-350 nm).^{11,12} Le tétramère **Q₄-NLS⁽²⁾** apparaît donc comme similaire au chromophore

¹¹ Jisha, V. S.; Thomas, A. J.; Ramaiah, D. J. *Org. Chem.* **2009**, 74, 6667–6673

¹² Jacquemin, D.; Perpète, E. A.; Scalmani, G.; Ciofini, I.; Peltier, C.; Adamo, C. *Chem. Phys.* **2010**, 372, 61–66.

naphthalimide décrit dans la littérature avec des bandes de forme et d'intensité équivalentes : $\lambda_{\text{max}} = 345$ et 359 nm avec $\epsilon = 29\,900$ et $28\,100 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

Quand un deuxième groupement naphthalimide est ajouté en position 4 de la séquence (tétramère $\text{Q}_4\text{-NLS}^{(2,4)}$) la position des bandes est conservée mais leur intensité double $\epsilon = 53\,800 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ et $\epsilon = 51\,700 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ respectivement.

Le tétramère $\text{Q}_4\text{-2NLS}^{(2)}$ présente un spectre légèrement différent de celui du tétramère $\text{Q}_4\text{-NLS}^{(2,4)}$: les deux bandes sont plus larges et moins intenses ($\epsilon = 35\,200 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ à 348 nm). De plus, la bande de plus basse énergie est légèrement décalée vers le rouge ce qui pourrait indiquer des interactions intramoléculaires entre les chromophores voisins sur le monomère en position 2. Pour les tétramères $\text{Q}_4\text{-NLA}^{(2)}$ et $\text{Q}_4\text{-NLA}^{(2,4)}$, les liaisons acétyléniques augmentent la longueur d'onde maximale d'absorption de 20 nm dans le rouge par rapport aux tétramères analogues avec des liaisons simples $\text{Q}_4\text{-NLS}^{(2)}$ et $\text{Q}_4\text{-NLS}^{(2,4)}$ ($\lambda_{\text{abs}} \sim 377$ nm).

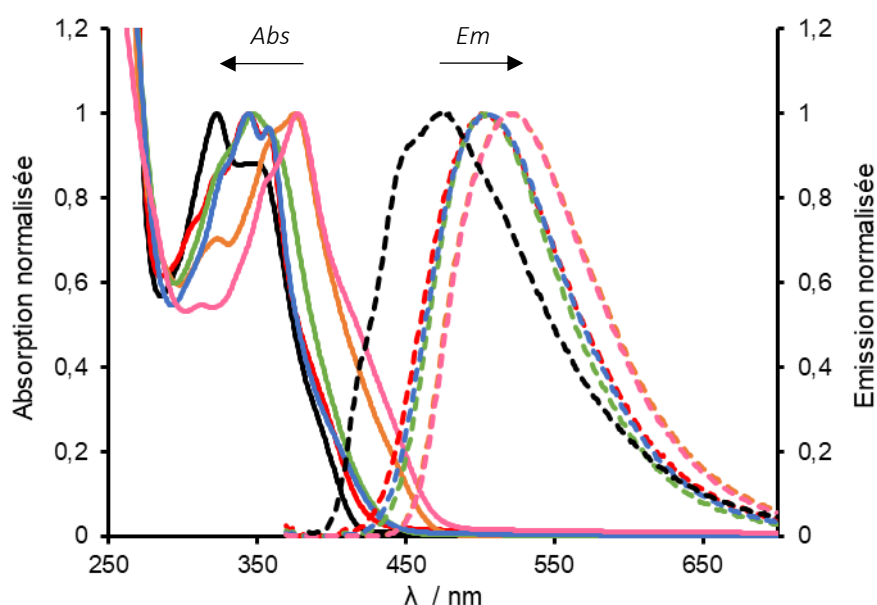


Figure 3.15 : Spectres d'absorption (lignes pleines) et des émissions normalisées (lignes pointillées) des tétramères P-Q_4 (noir), $\text{P-Q}_4\text{-NLS}^2$ (rouge), $\text{P-Q}_4\text{-NLS}^{2,4}$ (bleu), $\text{P-Q}_4\text{-2NLS}^2$ (vert), $\text{P-Q}_4\text{-NLA}^2$ (orange) et $\text{P-Q}_4\text{-NLA}^{2,4}$ (rose) dans le chloroforme ($\lambda_{\text{exc}} = 365$ nm).

En solution dans chloroforme et à l'air libre, le tétramère Q_4 présente une émission bleue à 479 nm avec un faible rendement quantique de fluorescence ($\phi_f = 1.4\%$). L'introduction de groupements naphthalimides pour les tétramères $\text{Q}_4\text{-NLS}^{(2)}$, $\text{Q}_4\text{-NLS}^{(2,4)}$ et $\text{Q}_4\text{-2NLS}^{(2)}$ a pour effet de décaler l'émission d'environ 25 nm vers le rouge et d'augmenter systématiquement le rendement quantique de fluorescence. Ainsi, pour ces tétramères fonctionnalisés par des

naphthalimides reliés par une liaison simple le rendement quantique de fluorescence le plus élevé est de 12.4% obtenu avec $Q_4\text{-NLS}^{(2,4)}$ soit un tétramère possédant deux groupements naphthalimides éloignés dans l'espace. Pour les tétramères $Q_4\text{-NLA}^{(2)}$ et $Q_4\text{-NLA}^{(2,4)}$ un décalage plus important de l'émission vers le rouge est observé (40-45 nm) avec des rendements de fluorescence plus élevés également ($\lambda_{em} = 519$ nm et 524 nm avec $\phi_{fluor} = 25.9\%$ et 29.0% respectivement).

	λ_{abs} (nm)	ϵ ($M^{-1}.cm^{-1}$) ^a	λ_{em} (nm) ^b	ϕ_f (x100) ^c	τ (ns)
Q_4	323	32 600	479	1.4	
	350	28 700			
$Q_4\text{NLS}^2$	345	29 900	502	4.8	1.1 (0.82)
	359	28 100			2.8 (0.18)
$Q_4\text{NLS}^{2,4}$	345	53 800	504	12.4	2.1 (0.68)
	359	51 700			3.2 (0.32)
$Q_4\text{2NLS}^2$	348	35 200	504	5.3	1.1 (0.63)
					2.3 (0.37)
$Q_4\text{NLA}^2$	376	33 900	519	25.9	3.6 (0.99)
					47 (0.01)
$Q_4\text{NLA}^{2,4}$	378	48 400	524	29.0	3.8 (0.98)
					23 (0.02)

Tableau 3.1 : (a) Longueurs d'ondes d'absorption dans $CHCl_3$ avec $[c] = 30 \mu M$. (b) Longueur d'onde du maximum d'émission dans $CHCl_3$ ($\lambda_{exc} = 365$ nm). (c) Rendement quantique de fluorescence dans $CHCl_3$. (d) Temps de demi-vie des états excités et population correspondante.

Des études de spectroscopie résolue en temps ont été réalisées en collaboration avec le Dr. Nathan McClenaghan à l'ISM.

Pour les tétramères fonctionnalisés par des naphthalimides reliés avec des liaisons simples, l'existence de deux états excités a été établie pour chacun d'entre eux. Par exemple, le tétramère $Q_4\text{-NLS}^{(2)}$ possède deux temps de déclin de fluorescence: $\tau = 1.1$ ns [0.82] similaire aux hélices de quinolines non fonctionnalisées¹³ et $\tau = 2.8$ ns [0.18] qui peut être induit par la présence du naphthalimide en position 2. Une comparaison directe avec le tétramère $Q_4\text{-2NLS}^{(2)}$ est intéressante car des valeurs comparables sont obtenues. Une valeur de population doublée pour le deuxième temps de demi-vie ($\tau = 1.1$ ns [0.63] et 2.3 ns [0.37]) est mesurée, comme le nombre de groupements naphthalimide. Par ailleurs, la fonctionnalisation des positions 2 et 4 offre également deux états différents : un état à $\tau = 2.1$ ns [0.68], qui est dans la même fenêtre

¹³ Moreno, K.; Merlet, E.; McClenaghan, N.; Buffeteau, T.; Ferrand, Y.; Olivier, C. *ChemPlusChem* **2021**, *86*, 496–503.

de temps que les tétramères possédant un naphthalimide en position 2, et un autre état plus important à $\tau = 3.2$ ns [0.32], en lien avec le ϕ_F plus important pour ce tétramère. En revanche, dans le cas des analogues portant des liaisons acétyléniques, ceux-ci présentent des comportements totalement différents, avec un temps de demi-vie quasi-unique et plus important ($\tau = 3.6 - 3.8$ ns [0.99]) en accord avec leurs rendements quantiques plus élevés.

Enfin, pour aller plus loin et observer d'éventuels effets excimères, l'émission du tétramère **Q₄-2NLS⁽²⁾** a été étudiée dans plusieurs solvants (apolaires et polaires). Du fait de la proximité des groupements naphthalimides dans l'espace, leur superposition peut être induite sous l'influence d'un solvant apolaire ou polaire favorisant ainsi la formation d'excimères. Malheureusement, lors de cette étude réalisée dans le benzène, le THF et le DMF aucun changement significatif n'a été détecté sur les spectres d'émission.

3. 4. Caractérisation des propriétés chiroptiques

Les propriétés chiroptiques pour cette série des tétramères ont été évaluées par analyses ECD (*figure 3.16*) et CPL (*figure 3.17*) dans le chloroforme et les valeurs correspondantes sont rassemblées dans le *Tableau 3.2*.

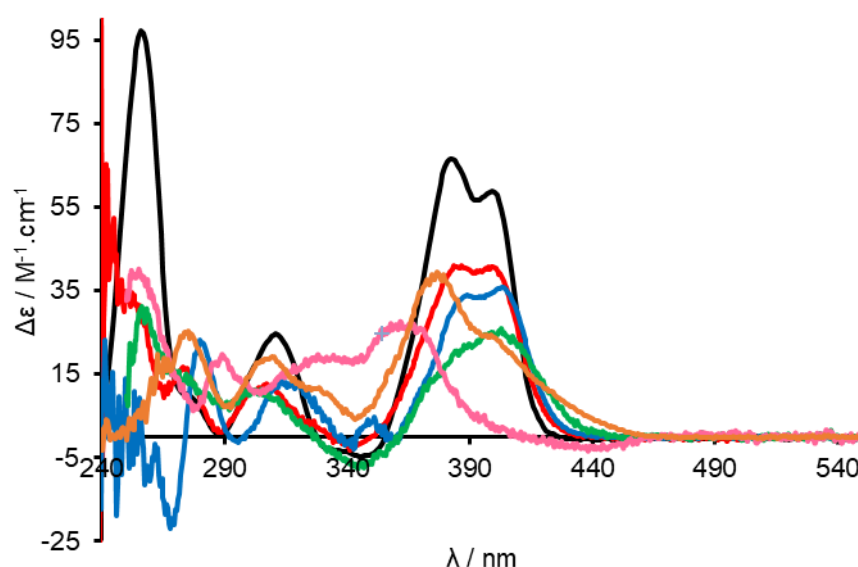


Figure 3.16 : Spectres ECD de l'énantiomère *P*- des tétramères **Q₄** (noir), **Q₄-NLS²** (rouge), **Q₄-NLS^{2.4}** (bleu), **Q₄-2NLS²** (vert), **Q₄-LSA²** (orange) et **Q₄-NLA^{2.4}** (rose) dans le chloroforme ($[c] = 30 \mu\text{M}$ à 298 K).

De même que l'hexamère **Q₆** étudié dans le Chapitre 2, le tétramère *P*-**Q₄** présente d'importantes bandes d'absorption en ECD, à 384 et 400 nm, avec des effets Cotton positifs.

Pour permettre une meilleure comparaison entre les différents tétramères, le facteur de dissymétrie d'absorption, g_{abs} , a été calculé. Ainsi, pour les tétramères $P-Q_4-NLS^{(2)}$ et $P-Q_4-NLS^{(2,4)}$ qui possèdent respectivement un et deux groupements naphtalimide, la forme et l'intensité des bandes ECD est comparable. En revanche le g_{abs} est divisé par deux par rapport à celui de Q_4 quand un groupement naphtalimide est ajouté en position 2 et par quatre quand un deuxième groupement naphtalimide est ajouté en position 4. L'ajout de groupements naphtalimides reliés par l'intermédiaire d'une liaison simple sur l'hélice fournit donc des spectres ECD de même allure globale qu'un tétramère non fonctionnalisé mais diminue l'intensité du signal ECD de l'hélice. Le troisième tétramère présentant des liaisons simples, $P-Q_4-2NLS^{(2)}$, présente quant à lui un spectre CD légèrement différent, avec une unique et large bande légèrement décalée vers le rouge à 403 nm et un g_{abs} comparable à celui du tétramère $P-Q_4-NLS^{(2,4)}$ possédant lui aussi deux naphtalimides. Pour les analogues comportant des liaisons acétyléniques, les spectres ECD mesurés sont très différents dû à la conjugaison du système. En effet les spectres des tétramères $P-Q_4-NLA^{(2)}$ et $P-Q_4-NLA^{(2,4)}$ n'ont plus la même allure et conduisent aux valeurs de g_{abs} les plus faibles mesurées. Pour ces tétramères, des effets Cotton positifs sont mesurés à 377 et 362 nm.

	$\Delta\epsilon (M^{-1}.cm^{-1}) / [\lambda (nm)]$	$g_{abs} \times 10^{-3} / [\lambda (nm)]$	$g_{lum} \times 10^{-3} / [\lambda (nm)]$	$B_{CPL} (M^{-1}.cm^{-1})$
$P-Q_4$	66.0 [384] 58.5 [400]	5.6 [384] 9.9 [400]	7.2 [445]	0.98
$P-Q_4NLS^{(2)}$	40.4 [386] 40.8 [399]	3.4 [386] 5.1 [399]	1.5 [484]	1.07
$P-Q_4NLS^{(2,4)}$	33.6 [390] 35.7 [403]	1.9 [390] 2.9 [403]	-0.6 [489]	1.85
$P-Q_4-2NLS^{(2)}$	25.0 [403]	2.5 [403]	1.0 [489]	0.93
$P-Q_4NLA^{(2)}$	39.6 [377]	1.7 [377]	0.2 [501]	0.86
$P-Q_4NLA^{(2,4)}$	27.6 [362]	0.7 [362]	-0.6 [502]	3.93

Tableau 3.2 : Propriétés chiroptiques mesurées par ECD et CPL pour les tétramères en solution dans le chloroforme ($\lambda_{exc} = 365$ nm, $[c] = 30 \mu M$ à 298 K).

Les spectres de luminescence circulairement polarisée et de photoluminescence totale sont représentés sur la figure 3.17. Lorsque l'on considère l'émission CPL à la longueur d'onde correspondant au maximum de photoluminescence, on obtient pour le tétramère $P-Q_4$ une valeur de g_{lum} de 7.3×10^{-3} à 445 nm. Le tétramère avec un groupement naphtalimide en

position 2, ***P-Q₄-NLS***⁽²⁾, possède également un g_{lum} élevé (1.5×10^{-3}) avec un signal CPL positif. Pour le tétramère avec deux naphthalimides en position 2, ***P-Q₄-2NLS***⁽²⁾, le spectre obtenu présente les mêmes caractéristiques avec un g_{lum} de 1.0×10^{-3} . En revanche, le tétramère possédant deux naphthalimides en position 2 et 4, ***P-Q₄-NLS***^(2,4), émet quant à lui un signal CPL inversé (négatif) et de plus faible intensité (-0.6×10^{-3}). Ainsi, pour la première fois avec les hélices de quinolines, des foldamères fonctionnalisés par un même fluorophore achiral présentent des propriétés CPL dont le signe dépend du nombre et de la position des substituants. De même, pour les analogues possédant des liaisons acétyléniques, ***P-Q₄NLA***⁽²⁾ émet un signal CPL positif, bien qu'avec la plus faible intensité CPL de cette série, $g_{lum} = 0.2 \times 10^{-3}$, tandis que ***P-Q₄NLA***^(2,4) présente un signal négatif, mais avec une intensité légèrement supérieure, $g_{lum} = -0.6 \times 10^{-3}$.

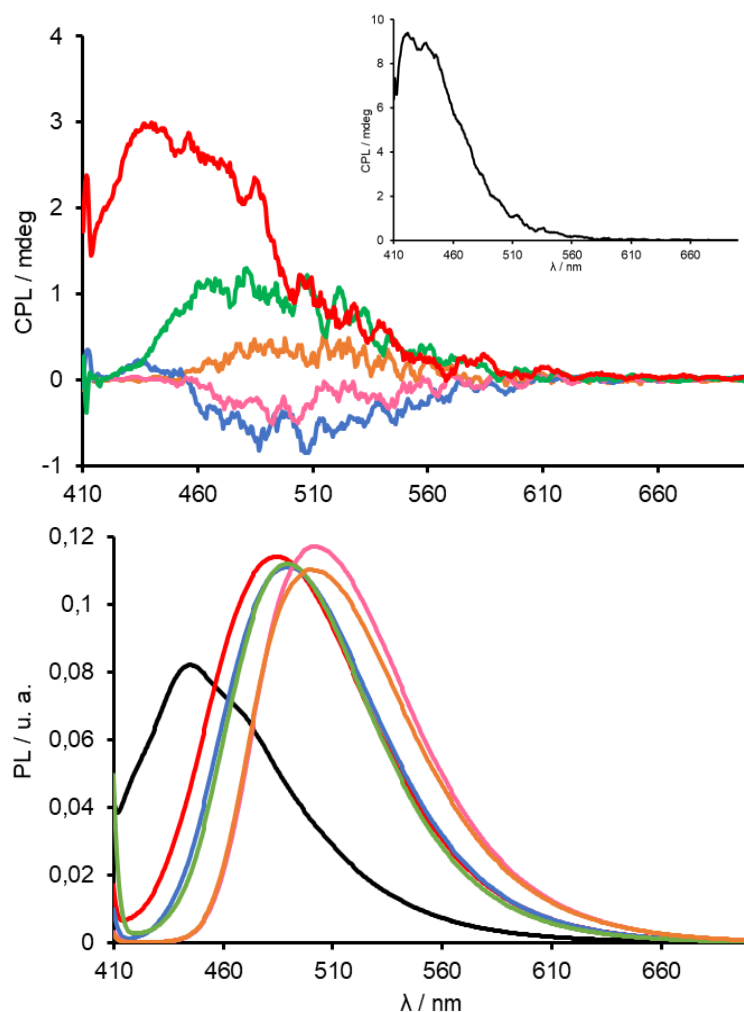


Figure 3.17 : Spectres CPL (haut) et de photoluminescence totale (bas) de l'énantiomère *P*- des tétramères ***Q₄*** (noir), ***Q₄-NLS***² (rouge), ***Q₄-NLS***^{2,4} (bleu), ***Q₄-2NLS***^{2,2'} (vert), ***Q₄-NLA***² (orange) et ***Q₄-NLA***^{2,4} (rose) dans le dans le chloroforme ($\lambda_{exc} = 370$ nm, $[c] = 30 \mu M$ à 298 K).

Le facteur de brillance circulairement polarisée permet également de comparer les tétramères entre eux. Ainsi, le tétramère de référence **P-Q₄** possède une valeur de $B_{CPL} = 0.98$. Les tétramères fonctionnalisés au moyen de liaisons simples présentent de facteurs de brillance du même ordre de grandeur avec des valeurs respectives $B_{CPL} = 1.07$, 1.85 et 0.93 pour les tétramères **P-Q₄-NLS⁽²⁾**, **P-Q₄-NLS^(2,4)** et **P-Q₄-2NLS⁽²⁾**. Le plus intéressant ici est l'analogue possédant deux groupements naphthalimides éloignés dans l'espace, qui grâce à son émission plus importante compense sa perte d'activité CPL et double le facteur B_{CPL} . Dans le cas des tétramères à liaisons acétyléniques, le tétramère **P-Q₄NLA⁽²⁾** présente le plus faible facteur de brillance de la série, $B_{CPL} = 0.86$. Inversement, le facteur de brillance le plus élevé est obtenu pour le tétramère **P-Q₄-NLA^(2,4)** avec un $B_{CPL} = 3.93$ qui multiplie par quatre l'efficacité du système par rapport au tétramère de référence **P-Q₄**.

Pour résumé, il est possible d'illustrer les différentes modifications structurales ainsi que leur influence sur le rendement quantique de fluorescence et l'activité CPL par le graphique présenté figure 3.18.

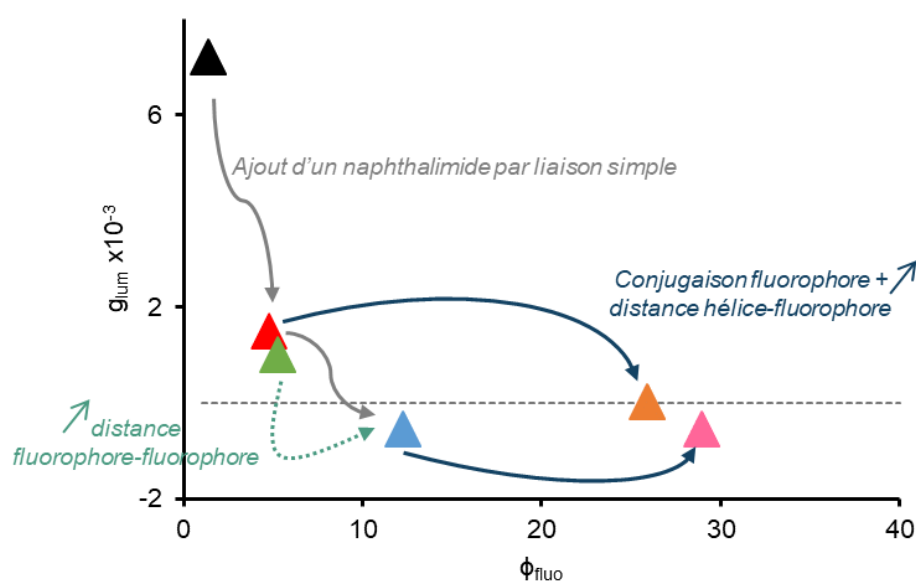


Figure 3.18 : Corrélations entre rendement quantique de fluorescence et intensité CPL pour les tétramères **P : Q₄**, **Q₄-NLS²** (rouge), **Q₄-NLS^{2,4}** (bleu), **Q₄-2NLS²** (vert), **Q₄-NLA²** (orange) et **Q₄-NLA^{2,4}** (rose).

Dans le but d'observer d'éventuelles interactions excimères intra ou intermoléculaires, les tétramères **P-Q₄-NLS^(2,4)** et **P-Q₄-2NLS⁽²⁾** ainsi qu'un tétramère supplémentaire, **P-Q₄NLS⁽⁴⁾**, ont été étudiés en ECD et CPL dans le chloroforme à différentes concentrations ($[C] = 1.10^{-5}$, 1.10^{-4} et 1.10^{-3} M). Le tétramère **P-Q₄NLS⁽⁴⁾** a été synthétisé de manière à identifier des interactions

intermoléculaires entre deux groupements naphthalimides plus accessibles. Etant en dernière position sur l'hélice, le degré de liberté du groupement fonctionnel pourrait favoriser l'interaction en solution entre deux fluorophores sur deux hélices différentes. Cependant, la comparaison de tous les spectres n'a montré aucun changement significatif de la forme et de l'intensité des spectres ECD et CPL des différents tétramères. Aucune preuve d'interactions intra ou intermoléculaires dépendant de la concentration des hexamères n'a pu être établie.

3. 5. Conclusion & perspectives

En conclusion, une série de cinq nouveaux tétramères de quinolines fonctionnalisés a été synthétisée afin d'étudier l'influence sur les propriétés optiques et chiroptiques des différents modes de liaison permettant de relier des fluorophores achiraux aux hélices. Pour ce faire, les propriétés des foldamères ont été évaluées par différentes techniques spectroscopiques. Dans un premier temps, ces études ont permis d'identifier la différence entre un mode de liaison de type liaison simple (LS) et de type liaison acétylénique (LA). Le mode LS a permis d'obtenir les g_{abs} et les g_{lum} les plus élevés ($\sim 10^{-3}$) tandis que le mode LA a permis une photoluminescence plus importante ($\phi_F = 26\%$ pour **Q₄-NLA²**). La liaison acétylénique semble être un mode de liaison moins efficace pour l'induction de chiralité dans l'état fondamental et dans l'état excité. La diminution des propriétés chiroptiques peut être attribuée à l'augmentation de la distance entre l'hélice chirale et le fluorophore achiral mais également à la rigidité de la liaison. Dans un deuxième temps, deux groupements naphthalimides ont été fonctionnalisés sur un même tétramère et les positions 2 et 4 ont été jugées préférentielles afin de favoriser le phénomène de fluorescence. Le tétramère **Q₄-NLA²⁻⁴** a obtenu le facteur de brillance le plus élevé avec un $B_{CPL} = 4$. Par ailleurs, la présence de deux naphthalimide en position 2 et 4 a provoqué une inversion du signal CPL suggérant que la position et le nombre de fluorophores peuvent moduler le sens de la polarisation (circulairement droite ou circulairement gauche).

Cependant, au cours de cette étude, aucun effet excimère n'a pu être démontré sur les différents foldamères malgré la variation de plusieurs paramètres tels que la position du ou des fluorophore(s), le solvant ou encore la concentration. En parallèle de ces recherches, Jiang et

coll. ont pu observer des phénomènes excimères à partir de foldamères de quinolines aromatiques et de pyrènes grâce à plusieurs modification structurale de l'hélice.¹⁴

Ainsi, pour continuer cette étude, le développement de nouveaux liens tels que le lien triazole, les liens PEG (*polyéthylène-glycol*), etc. sont intéressants dans le but de venir compléter cette recherche et déterminer les meilleurs modes de liaison.

¹⁴ Zheng, D.; Guo, S.; Zheng, L.; Xu, Q.; Wang, Y.; Jiang, H. *Chem. Commun.* **2021**, 57, 12016–12019.

Chapitre 4 : Etude des propriétés
chiroptiques dans l'eau de foldamères
d'oligoamides aromatiques
fonctionnalisés solubles en milieu
aqueux

Chapitre 4 : Etude des propriétés chiroptiques dans l'eau de foldamères d'oligoamides aromatiques fonctionnalisés soluble en milieu aqueux

4. 1. Introduction

Dans les études précédentes, les foldamères ont été conçus afin d'être solubles dans des solvants organiques grâce aux chaînes isobutoxy présentes sur les monomères de quinoline. Cette stratégie a permis d'employer des méthodes de synthèse organique classiques puis de caractériser les propriétés optiques et chiroptiques des oligomères de quinoline dans les solvants organiques courants. Ceci a permis de faciliter les mesures et de faire une comparaison directe avec la littérature. Cependant, dans le but de développer des hélices actives en CPL pour des applications en milieux aqueux il est nécessaire d'adapter la structure moléculaire des foldamères afin qu'ils soient solubles dans l'eau.

Actuellement, peu de systèmes sont capables d'émettre une lumière circulairement polarisée intense dans des milieux aqueux. Parmi eux, les complexes de lanthanides sont majoritaires et fournissent les valeurs de g_{lum} les plus élevées. Notamment, Parker et coll. ont développé des complexes d'Europium, de Terbium et d'Ytterbium avec des ligands de type 1,4,7,10-tétra-azacyclododécane et étudié leurs propriétés d'émission en solutions aqueuses.¹ Un autre exemple est celui de Di Bari, Piccinelli et coll. qui ont synthétisé des complexes d'Europium et de Terbium avec des ligands possédants des fonctions acides carboxyliques.²

Quelques autres exemples de systèmes solubles dans l'eau et présentant une activité CPL existent. En effet, Inouye et coll. ont développé des rotaxanes à base de cyclodextrine et de pyrène pour permettre la formation d'excimères par piégeage de deux pyrènes dans la cavité hydrophobe de la γ -cyclodextrine (*figure 4.1*).³

¹ Dickins, R.; Howard, J.; Maupin, C.; Moloney, J.; Parker, D.; Riehl, J.; Siligardi, G.; Williams G. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1095-1105.

² Leonzio, M.; Melchior, A.; Faura, G.; Tolazzi, M.; Zinna, F.; Di Bari, L.; Piccinelli, F. *Inorg. Chem.* **2017**, 56, 4413–4421.

³ Inouye, M.; Hayashi, K.; Yonenaga, Y.; Itou, T.; Fujimoto, K.; Uchida, T.; Iwamura, M.; Nozaki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 14392–14396.

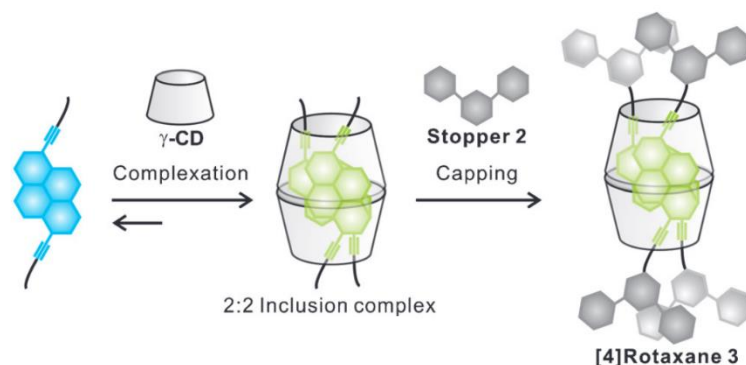


Figure 4.1 : Représentation schématique de la formation du rotaxane à base de pyrènes et de cyclodextrines pour l'émission CPL.³

Un autre type de systèmes compatibles avec les milieux aqueux sont les gels, qui sont également très utilisés pour la CPL. Par exemple, Yamashita et coll. ont mis au point un système permettant la formation d'un gel en solution aqueuse en présence d'un fluorophore achiral (rhodamine B). Le système induit une émission CPL dont le signe dépend du sens de l'agitation appliquée lors de la formation du gel.⁴ D'autres systèmes similaires ont également été étudiés dans l'eau, comme le gel à base d'histidine développé par Ouyang, Liu et coll. qui permet une inversion du signe du signal CPL par migration de protons.⁵

Des polymères utilisés pour la CPL peuvent également être actifs dans l'eau. Par exemple, Shinkai et coll. ont décrit des polymères à base de polysaccharides et de polyfluorènes présentant des propriétés chiroptiques en solution dispersée dans un mélange H₂O/DMSO (9/1).⁶

Dans le cas des petites molécules organiques ayant des propriétés chiroptiques dans l'eau, on constate que seulement peu d'exemples existent. Lacour et coll. ont développé des « hélicénoïdes » zwitterioniques solubles en milieux aqueux (figure 4.2, 4.1).⁷ Imai et coll. ont mis au point des séquences d'acides aminés fonctionnalisés par des pyrènes afin d'obtenir des séquences oligopeptidiques d'arginines de différentes longueurs et actives en CPL.⁸ Ces deux

⁴ Okano, K.; Taguchi, M.; Fujiki, M.; Yamashita, T. *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 12682–12685.

⁵ Niu, D.; Ji, L.; Ouyang, G.; Liu, M. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2020**, *12*, 18148–18156.

⁶ Shiraki, T.; Tsuchiya, Y.; Noguchi, T.; Tamaru, S.; Suzuki, N.; Taguchi, M.; Fujiki, M.; Shinkai, S. *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 218–222.

⁷ Pascal, S.; Besnard, C.; Zinna, F.; Di Bari, L.; Le Guennic, B.; Jacquemin, D.; Lacour, J. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 4590–4594.

⁸ Mimura, Y.; Motomura, Y.; Kitamatsu, M.; Imai, Y. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152238.

systèmes sont donc de rares exemples appartenant à la catégorie des SOMs CPL totalement solubles dans l'eau.

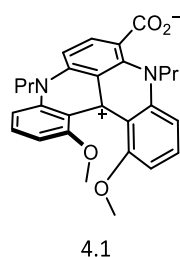


Figure 4.2 : Exemple d'un hélicénoïde zwitterionique soluble dans l'eau et actif en CPL.⁷

Néanmoins, il est possible de compléter cette liste de systèmes avec une plus grande variété de structures qui ne sont pas totalement solubles dans l'eau mais étudiées dans des mélanges de type eau/solvant polaire. Ces exemples dépendent le plus souvent de phénomènes d'agrégaions pour émettre une luminescence circulairement polarisée, on peut citer notamment des hélices de tétraphényléthylène,⁹ des porphyrines¹⁰ et des dimères d'aza-anthracène.¹¹

Ainsi, grâce à l'existence d'une grande variété de motifs hydrosolubles,¹² les foldamères apparaissent comme d'excellents candidats dans le but d'obtenir des systèmes actifs en CPL dans des milieux totalement aqueux. Dans le cas des foldamères de quinoline, I. Huc et coll. ont décrit des hélices hydrosolubles qui ont été synthétisées et fonctionnalisées pour des applications en microscopie confocale de fluorescence (figure 4.3, 4.2).¹³ Ces foldamères ont montré une aptitude à traverser les membranes de cellules (HeLa) afin d'être utilisés en tant qu'agent de contraste. Et ces hélices ont également montré une faible toxicité et une résistance à la dégradation par des protéases. Avec ces premiers travaux, les foldamères sont donc apparus comme une perspective intéressante pour le développement de futures sondes fluorescentes intracellulaires.

⁹ Yuan, Y.; Hu, M.; Xue, M.; Zhou, T.; Zhang, Z.; Zheng, Y. *Chin. J. Chem.* **2021**, 39, 3353–3359.

¹⁰ Wang, R.; Chen, S.; Chen, Q.; Guo, H.; Yang, F. *Dyes Pigm.* **2021**, 190, 109332.

¹¹ Jiang, Z.; Wang, X.; Ma, J.; Liu, Z. *Sci. China Chem.* **2019**, 62, 355–362.

¹² Collie, G. W.; Pulka-Ziach, K.; Lombardo, C. M.; Fremaux, J.; Rosu, F.; Decossas, M.; Mauran, L.; Lambert, O.; Gabelica, V.; Mackereth, C. D.; Guichard, G. *Nature Chem* **2015**, 7, 871–878.

¹³ Gillies, E.R.; Deiss, F.; Staedel, C.; Schmitter, J.; Huc, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4081–4084.

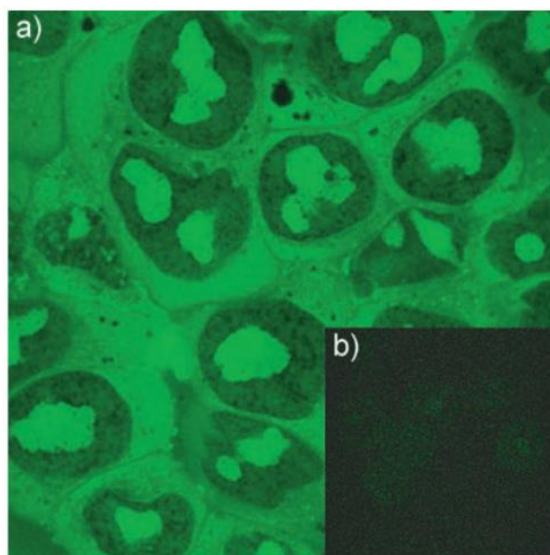
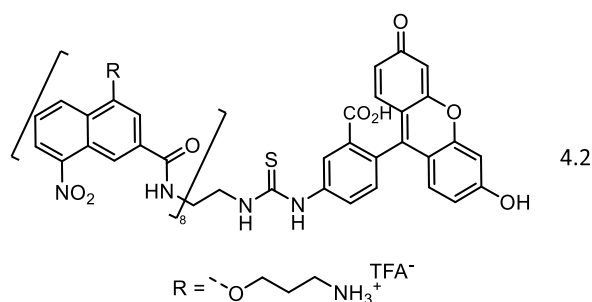


Figure 4.3 : Structure chimique de l'agent de contraste **4.2** et (a) image confocale de fluorescence de cellules HeLa (cellules cancéreuses) en présence de l'agent de contraste, (b) image sans agent de contraste.

Par la suite, le même groupe a également décrit les premières hélices de quinolines chirales et solubles en milieux aqueux.¹⁴ Ainsi, le développement de nouveaux foldamères solubles dans l'eau et présentant des propriétés chiroptiques détectables pourraient permettre d'apporter une sensibilité accrue dans les diverses méthodes d'analyse des foldamères et de leurs applications telles que la microscopie de fluorescence (cf. **1.4.1. Microscopie de fluorescence**), la détection d'ions,^{15,16} l'encapsulation de sucres,¹⁷ l'interaction avec des protéines,^{18,19} etc.

Dans ce chapitre, afin d'obtenir une nouvelle série de foldamères de quinolines solubles en milieux aqueux, une série de quatre hexamères énantiomériquement purs, dans leurs formes

¹⁴ Dawson, S.; Mészáros, A.; Petho, L.; Colombo, C.; Csékei, M.; Kotschy, A.; Huc, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4265–4275.

¹⁵ Suk, J.; Jeong, K.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11868–11869.

¹⁶ Borissov, A.; Marques, I.; Lim, J. Y. C.; Félix, V.; Smith, M. D.; Beer, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 4119–4129.

¹⁷ Saha, S.; Kauffmann, B.; Ferrand, Y.; Huc, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13542–13546.

¹⁸ Tanatani, A.; Hughes, T. S.; Moore, J. S. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 335–338.

¹⁹ Vallade, M.; Sai Reddy, P.; Fischer, L.; Huc, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018, 5489–5498.

P et M, a été préparée en utilisant l'inducteur chiral camphanique (*figure 4.4*). Dans cette série de composés, les deux premiers hexamères, $P-Q_6^{NH_3}$ et $M-Q_6^{NH_3}$, sont constitués de quinolines (Q^{NH_3}) substituées par des chaînes propyloxyammonium en position 4. Ce monomère de quinoline a été développé précédemment pour favoriser la solubilité dans les solvants aqueux à l'inverse des groupements isobutoxy.^{13,14,19} Deux hexamères, $P-Q_6^{Gua}$ et $M-Q_6^{Gua}$, constitués de monomères portant des chaînes à motif guanidinium (Q^{Gua}) ont également été synthétisés afin d'obtenir d'autres exemples d'hélices chargées positivement ; et deux autres hélices, $P-Q_6^{Phos}$ et $M-Q_6^{Phos}$, constituées de monomères portant des groupements phosphonate (Q^{Phos}) ont été synthétisées afin d'obtenir des exemples chargés négativement. Enfin, les deux dernières hélices synthétisées, $P-Q_6^{Morp}$ et $M-Q_6^{Morp}$, sont constituées de monomères de quinoline portant un groupement ammonium (Q^{NH_3}) et incluent également dans leur séquence un monomère fonctionnalisé par un groupement morpholine (Q^{Morp}) qui permet d'enrichir l'hélice en électrons. Sur la base des résultats obtenus lors des précédentes études, le monomère Q^{Morph} a été introduit en position 2 de la séquence oligomérique afin de favoriser le bon repliement de l'hélice ainsi que les propriétés chiroptiques.

Dans ce chapitre, huit hexamères de quinolines solubles en milieux aqueux ont donc été préparés, et les propriétés optiques et chiroptiques de ces foldamères ont été analysées dans l'eau au moyen d'études spectroscopiques d'absorption, d'émission de fluorescence, de dichroïsme circulaire électronique et de luminescence circulairement polarisée.

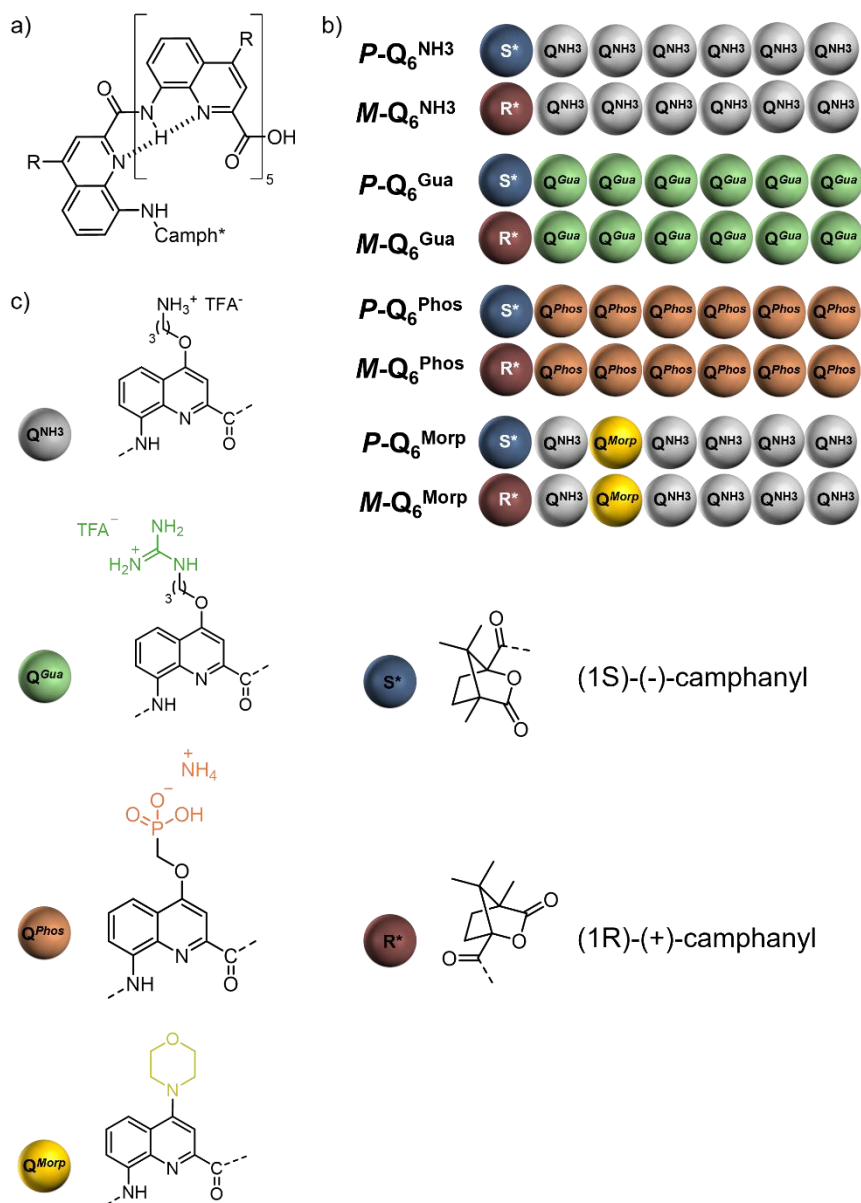


Figure 4.4 : (a) Structure des hexamères de quinoline avec inducteur chiral camphanique en position N-terminale. (b) Séquences oligomériques des hexamères chiraux solubles dans l'eau. (c) Structure chimique des monomères utilisés dans cette étude et des inducteurs chiraux.

4. 2. Synthèses des monomères spécifiques et des hélices

Dans le but d'obtenir des foldamères solubles dans l'eau plusieurs monomères de quinoline ont été élaborés et leur structure est présentée figure 4.4. Parmi eux figurent :

- Un monomère possédant une chaîne propyloxyammonium. Ce monomère (Q^{NH_3}) a été utilisé dans les études précédentes des hélices de quinolines solubles dans l'eau.¹³

- ii. Un monomère possédant une chaîne propyloxyguanidinium (Q^{Gua}). Ce monomère possède un groupement chargé positivement capable de reconnaître des anions et d'interagir avec des protéines.^{20,21}
- iii. Un monomère chargé négativement, possédant une chaîne méthoxyphosphonate (Q^{Phos}). Cette fonction est notamment utilisée pour diverses applications en promédicaments ainsi que pour sa capacité à mimer la surface de l'ADN.²²
- iv. Un monomère substitué par une morpholine (Q^M), groupement connu pour son activité thérapeutique dans diverses structures chimiques.²³

La synthèse des hexamères hydrosolubles s'effectue sur support solide. Cette technique mise au point et optimisée précédemment dans le groupe du Dr. Ivan Huc à l'IECB permet la synthèse efficace d'oligoamides aromatiques hydrosolubles et l'insertion de différents monomères dans des positions souhaitées (*figure 4.5*).²⁴ Pour cela, la préparation préalable de monomères de quinoline possédant une fonction amine protégée par un groupement Fmoc et une fonction acide carboxylique non-protégée est nécessaire pour permettre les étapes de couplage successives. Dans le cadre de cette thèse, les synthèses sur support solide (SPS, *solid-phase synthesis*) ainsi que la préparation des monomères portant des chaînes hydrosolubilisantes ont été réalisées par Vincent Laffile, doctorant dans le groupe de Dr. Yann Ferrand à l'IECB. La synthèse des hélices et des intermédiaires est décrite dans la partie expérimentale (cf. **PE. 4. Annexe chapitre 4**).

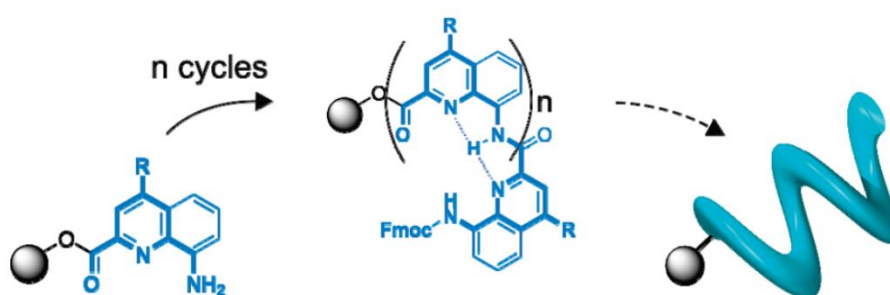


Figure 4.5 : Représentation schématique de la synthèse sur support solide.²⁴

²⁰ Best, M. D.; Tobey, S. L.; Anslyn, E. V. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 240, 3–15.

²¹ Makhatadze, G. I.; Privalov, P. L. *J. Mol. Biol.* **1992**, 226, 491–505.

²² Pradere, U.; Garnier-Amblard, E. C.; Coats, S. J.; Amblard, F.; Schinazi, R. F. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 9154–9218.

²³ Kourounakis, A. P.; Xanthopoulos, D.; Tzara, A. *Med Res Rev* **2020**, 40, 709–752.

²⁴ Baptiste, B.; Douat-Casassus, C.; Laxmi-Reddy, K.; Godde, F.; Huc, I. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7175–7185.

La synthèse du monomère protégé $Q^{NH^3}_{Fmoc}$ est décrite *figure 4.6*. La quinolinone **4.3** en présence de N-(t-butoxycarbonyl)-3-aminopropanol dans des conditions de réaction de type Mitsunobu permet la formation du composé **4.4**. Par la suite, ce monomère est d'abord réduit avec H_2 , Pd/C et hydrolysé en condition basique dans un second temps. L'insertion du groupement Fmoc protecteur de la fonction amine a été réalisé par utilisation de chlorure de fluorénylméthoxycarbonyl afin d'obtenir le monomère sous sa forme N-protégée $Q^{NH^3}_{Fmoc}$.

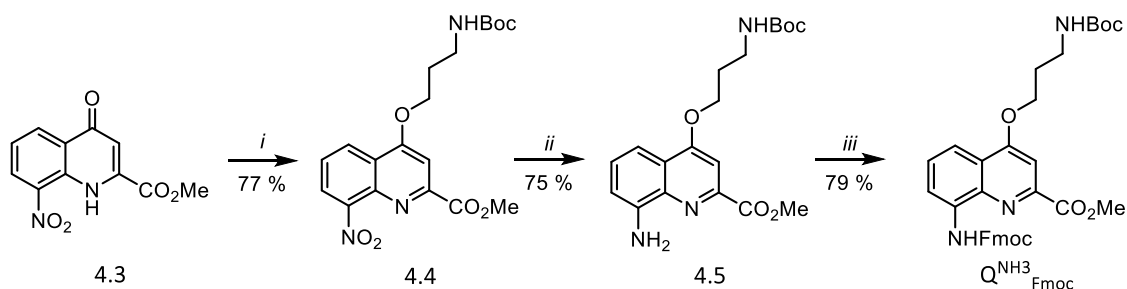


Figure 4.6 : Synthèse du monomère Q protégé $Q^{NH^3}_{Fmoc}$ décrite par Huc et coll. : i) N-(t-butoxycarbonyl)-3-aminopropanol, DIAD, PPh_3 , THF, $0^\circ C$ puis t.a, 16h ; ii) H_2 , Pd/C, EtOAc, t.a, 16h ; iii) chlorure de fluorénylméthoxycarbonyl, $NaHCO_3$, dioxane, H_2O , $0^\circ C$ puis t.a, 16h.¹³

Le monomère Q^{Gua} , fonctionnalisé par une chaîne propyloxyguanidinium, a été obtenu à partir de la quinoline **4.4**, précurseur du monomère Q^{NH^3} . Après déprotection du groupement Boc de la chaîne alkyle, l'amine primaire résultante est mise en réaction avec le N,N'-Bis(tert-butoxycarbonyl)-1H-pyrazole-1-carboxamide en présence d'une base pour mener au monomère guanidinium protégé Q^{Gua}_{Fmoc} (*figure 4.7*). Par la suite, la saponification a été réalisée avant la réduction du groupement nitro pour finir par l'insertion du groupement Fmoc protecteur de l'amine.

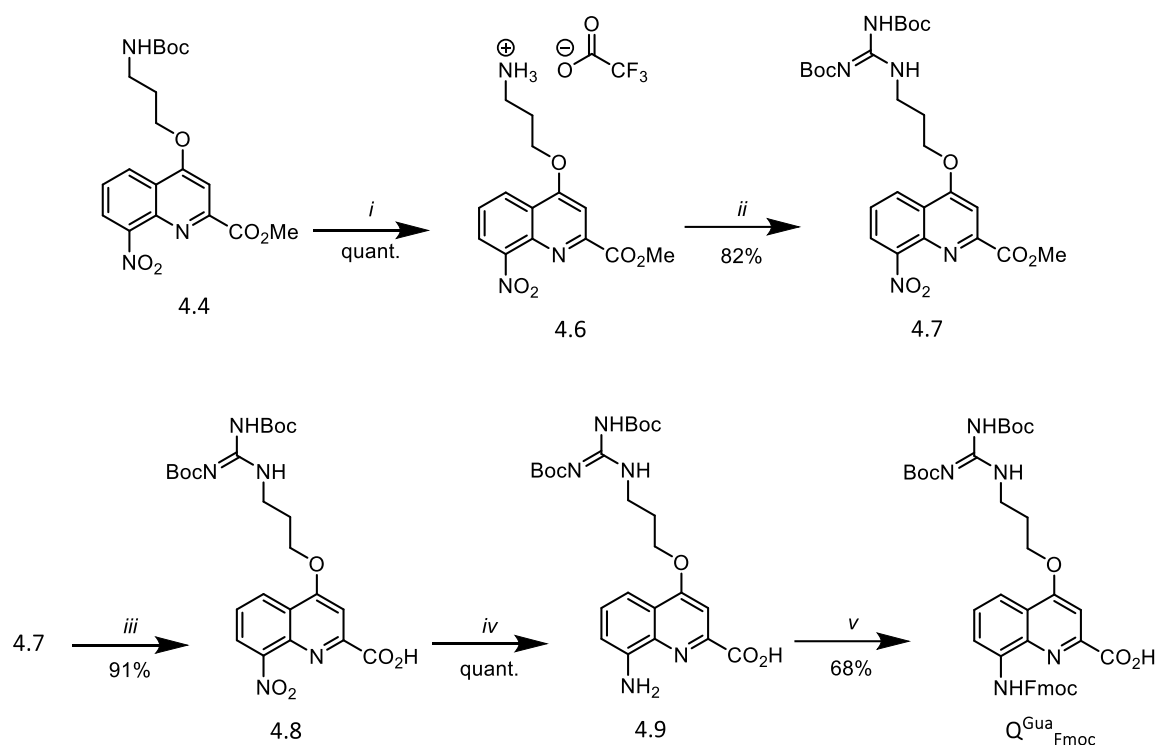


Figure 4.7 : Synthèse du monomère Q^{Gua}_{Fmoc} réalisée à l'IECB par Vincent Laffile (groupe Yann Ferrand) : i) TFA, DCM, t.a, 1h30 ; ii) *N,N'*-Bis(tert-butoxycarbonyl)-1*H*-pyrazole-1-carboxamide, DIEA, DCM, t.a, 16h ; iii) NaOH, THF, H₂O, t.a, 30min ; iv) H₂, Pd/C, EtOAc, 40 °C, 16h ; v) chlorure de fluorénylméthoxycarbonyl, NaHCO₃, dioxane, H₂O, 0 °C puis t.a, 16h.

Le monomère Q^{Phos} a quant à lui été développé récemment par Huc et coll. afin d'obtenir des foldamères aromatiques chargés négativement, structures mimant la surface de l'ADN (figure 4.8).²⁵ Une stratégie de synthèse similaire à Q^{NH3} à partir de la quinolinone **4.3** et du di-tert-butyl(hydroxyméthyl)phosphonate a été utilisée pour la synthèse du monomère protégé Q^{Phos}_{Fmoc} .

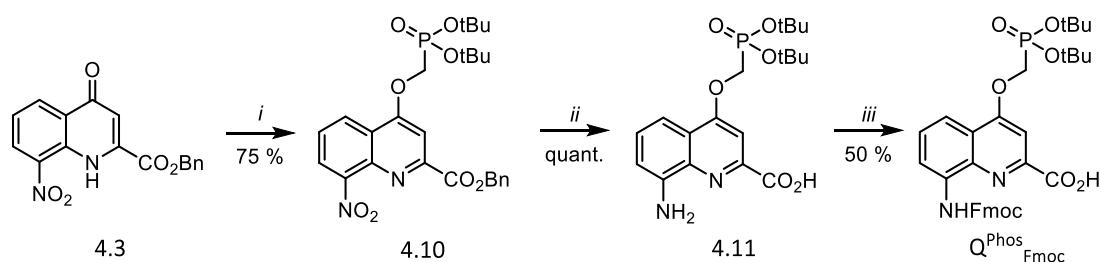


Figure 4.8 : Synthèse du monomère Q^{Phos}_{Fmoc} décrite par Huc et coll. : i) di-tert-butyl(hydroxyméthyl)phosphonate, DIAD, PPh₃, THF, 0 °C puis t.a, 16h ; ii) H₂, Pd/C, EtOAc, t.a, 4h ; iii) chlorure de fluorénylméthoxycarbonyl, NaHCO₃, dioxane, H₂O, 0 °C puis t.a, 16h.²⁵

²⁵ Corvaglia, V.; Carbajo, D.; Prabhakaran, P.; Ziach, K.; Mandal, P. K.; Santos, V. D.; Legeay, C.; Vogel, R.; Parissi, V.; Pourquier, P.; Huc, I. *Nucleic Acids Res.* **2019**, *47*, 5511–5521.

Le monomère Q^{Morp} a été préparé à partir de la quinoline bromée **4.12** et de la morpholine, la synthèse est détaillée *figure 4.9*. Le motif morpholine a été introduit sur la quinoline par réaction de substitution nucléophile aromatique. Par la suite, la réduction du groupement nitro pour former l'amine a été suivie d'une saponification afin d'obtenir l'acide carboxylique. Enfin, la protection de l'amine par le groupement Fmoc a été réalisée dans les mêmes conditions que pour le monomère Q^{NH_3} , en présence de chlorure de fluorénylméthoxycarbonyl et d'une base.

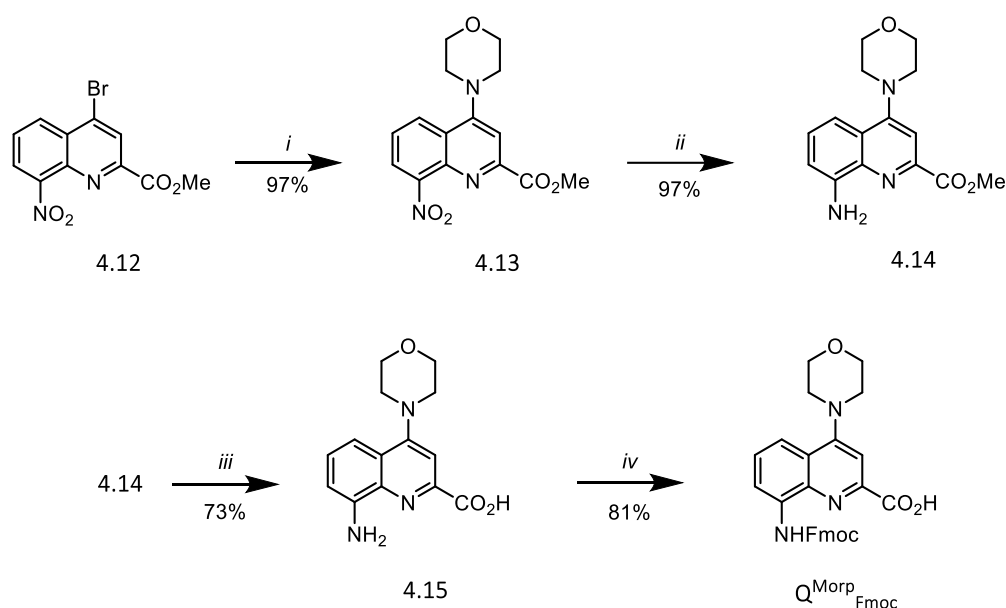


Figure 4.9 : Synthèse du monomère Q^{Morp}_{Fmoc} : i) morpholine, TEA, THF, 85 °C, 16h ; ii) H_2 , Pd/C, EtOAc, t.a, 16h ; iii) KOH, dioxane, t.a, 5h ; iv) chlorure de fluorénylméthoxycarbonyl, $NaHCO_3$, dioxane, H_2O , 0 °C puis t.a, 16h.

En plus des monomères précédents, deux autres unités ont été également étudiées : un monomère portant un groupement électroattracteur (Q^A) et autre avec un groupement électrodonneur (Q^D). Ainsi, un monomère conjugué à un pyridinium et un monomère conjugué à la N,N'-diméthylaniline ont été choisis dans le but de créer une structure « push-pull » et d'étudier l'influence de ces groupements sur les propriétés optiques des foldamères dans l'eau. Cependant, des difficultés de synthèse ont été rencontrées.

Dans un premier temps, dans le cas du monomère électroattracteur quinoline-pyridinium (Q^A), la synthèse n'a pas abouti malgré les deux voies de synthèse explorées (*figure 4.10*).

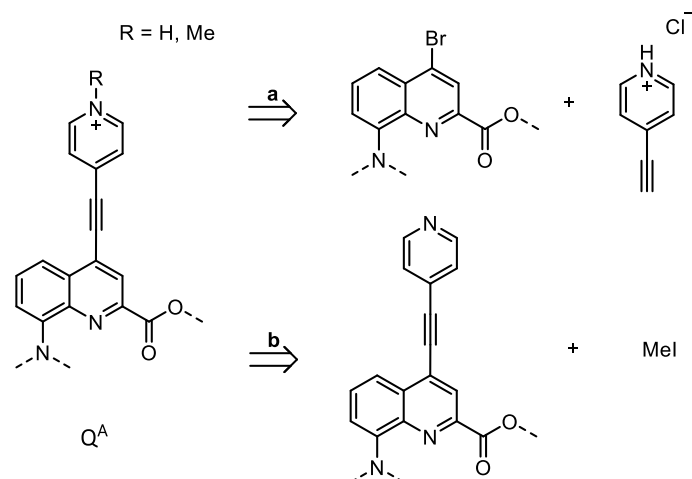


Figure 4.10 : Voies **a** et **b** afin d'obtenir le monomère quinoline-pyridinium (Q^A).

Dans la voie **a**, l'étape de couplage de Sonogashira n'a montré aucun résultat concluant dû aux problèmes de solubilité rencontrés. En effet, le groupement pyridinium possédant une fonction alcyne n'est pas adapté à des conditions de couplage de type Sonogashira en raison de sa faible solubilité, et ce malgré l'utilisation de différents mélanges de solvants chauffés à reflux. La voie **b** a donc été testée dans un second temps. Ici la stratégie consistait à obtenir un monomère quinoline-pyridine puis de former le pyridinium à la fin de la synthèse du monomère par une réaction de N-méthylation. Dans ce cas, la synthèse du monomère quinoline-pyridine avec une fonction amine protégée par un groupement Fmoc et un acide carboxylique a pu être obtenue, malheureusement la dernière étape de formation du pyridinium n'a pas fonctionné.

En parallèle, dans le cas du monomère électrodonneur quinoline-N,N'-diméthylaniline (Q^D) la synthèse du monomère a pu être réalisée à partir de la quinoline bromée **4.16** (figure 4.11). Le produit commercial 4-éthynyl-N,N'-diméthylaniline a été couplé sur la quinoline bromée grâce à une réaction de Sonogashira. Par la suite, le groupement protecteur Boc du composé **4.17** a été retiré dans des conditions acides (TFA) et puis une réaction de saponification du produit a été réalisée. Pour la dernière étape, la protection de l'amine par le groupement Fmoc a été effectuée dans les mêmes conditions que pour les monomères précédents, en présence de chlorure de fluorénylméthoxycarbone et d'une base.

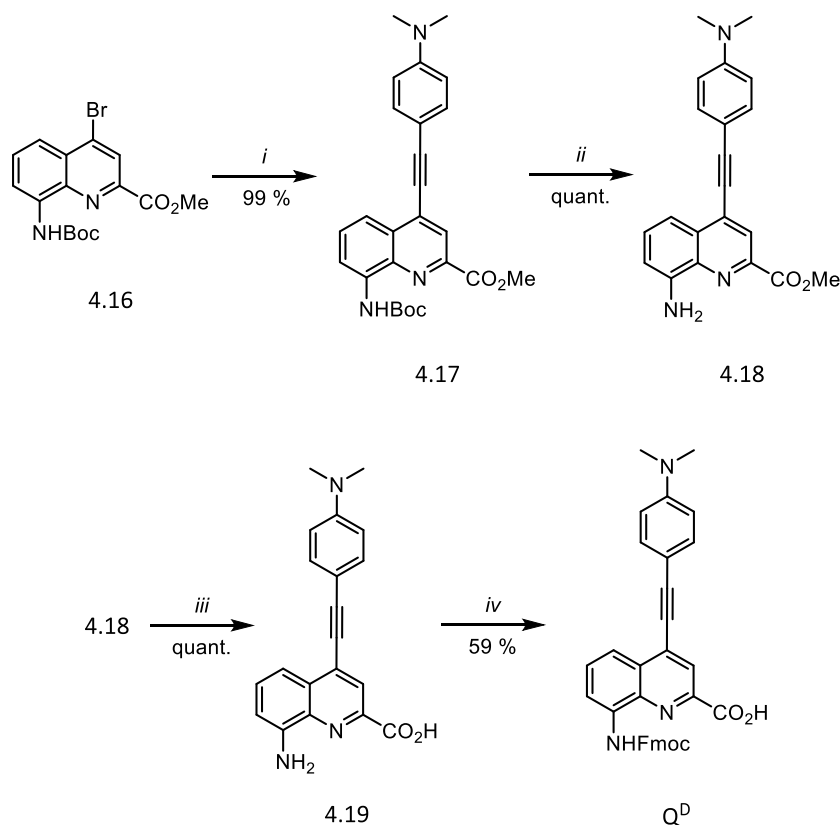


Figure 4.11 : Synthèse du monomère Q^D : i) 4-ethynylaniline, $Pd(PPh_3)_4$, CuI, PPh_3 , THF, TEA, 75 °C, 16h ; ii) TFA, $CHCl_3$, t.a, 40min ; iii) KOH, dioxane, H_2O , t.a, 6h ; iv) chlorure de fluorénylméthoxycarbonyle, $NaHCO_3$, dioxane, H_2O , 0 °C puis t.a, 16h.

Par la suite, les différents monomères obtenus ont été utilisés pour la synthèse sur support solide d'hexamères de quinoline dans leurs deux formes énantiomériques. La stratégie adoptée est décrite figure 4.12 pour la synthèse d'un hexamère appelé $P/M-Q_6^{NH^3}$. Un premier monomère $Q^{NH^{Boc}}_{Fmoc}$ est accroché à la résine par sa fonction acide carboxylique, au moyen de Csl et DIPEA dans le DMF, puis cette étape est suivie de la déprotection du groupement Fmoc en milieu basique (pipéridine). La fonction amine permet alors le couplage avec l'acide du monomère $Q^{NH^{Boc}}$ suivant en présence de trichloroacétonitrile (TCA), de triphénylphosphine (TPP) et d'une base. Le TCA et la TPP permettent la transformation de l'acide carboxylique en chlorure d'acyle afin de permettre la formation de la liaison amide. Ces étapes sont répétées 5 fois jusqu'à l'obtention d'un hexamère. L'inducteur chiral est ajouté à la fin de la séquence de synthèse dans les mêmes conditions. Les hexamères $P/M-Q_6^{NH^3}$ sont obtenus après le clivage avec la résine en conditions acides, et ceci permet dans un même temps de déprotéger les fonctions $NHBoc$ présentes sur les monomères. Après les différentes étapes de synthèse sur support solide, les oligomères sont purifiés par HPLC.

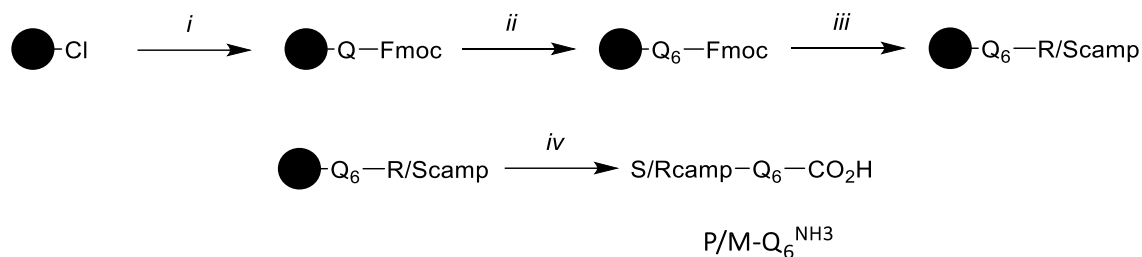


Figure 4.12 : Synthèse des hexamères $\text{P/M-Q}_6^{\text{NH}_3}$: i) $\text{Q}^{\text{NH}_3}_{\text{Fmoc}}$, CsI, DIEA, DMF. ii) 5 fois [2x(Piperidine, DMF), 2x($\text{Q}^{\text{NH}_3}_{\text{Fmoc}}$, PPh_3 , TCA, Collidine)]. iii) 2x(Piperidine, DMF), 2x((1R/S)-(+/-)-camphanic acid, PPh_3 , TCA, Collidine). iv) TFA/TIPS/ H_2O .

Les différentes synthèses sur support solides des hexamères $\text{P/M-Q}_6^{\text{NH}_3}$, $\text{P/M-Q}_6^{\text{Gua}}$, $\text{P/M-Q}_6^{\text{Phos}}$ et $\text{P/M-Q}_6^{\text{Morp}}$ ont été réalisées à l'échelle du milligramme (~ 15 mg de monomère Fmoc de départ). Les composés $\text{P/M-Q}_6^{\text{NH}_3}$ ont été obtenus avec un rendement global de 57% et les hélices $\text{P/M-Q}_6^{\text{Gua}}$ avec un rendement de 7%. Pour les hexamères $\text{P/M-Q}_6^{\text{Phos}}$ et $\text{P/M-Q}_6^{\text{Morp}}$, les foldamères ont été produits avec des rendements globaux de 80% et 66%. Le monomère électrodonneur quinine-N,N'-diméthylaniline a pu être intégré dans une séquence oligomérique. Cependant, les hélices P et M finales intégrant ce monomère en position 2 d'un hexamère ont montré une trop grande instabilité pour être étudiées par la suite. Malgré des conditions de stockage à basse température, dans le noir et sous Argon, les hexamères fonctionnalisés avec le groupement diméthylaniline se sont dégradés en seulement quelques heures après leur purification.

4. 3. Caractérisation des propriétés optiques

Les propriétés optiques des hexamères hydrosolubles ont été évaluées dans l'eau, les spectres d'absorption et d'émission normalisés sont présentés *figure 4.13* et les valeurs correspondantes sont rassemblées dans le *Tableau 4.1*.

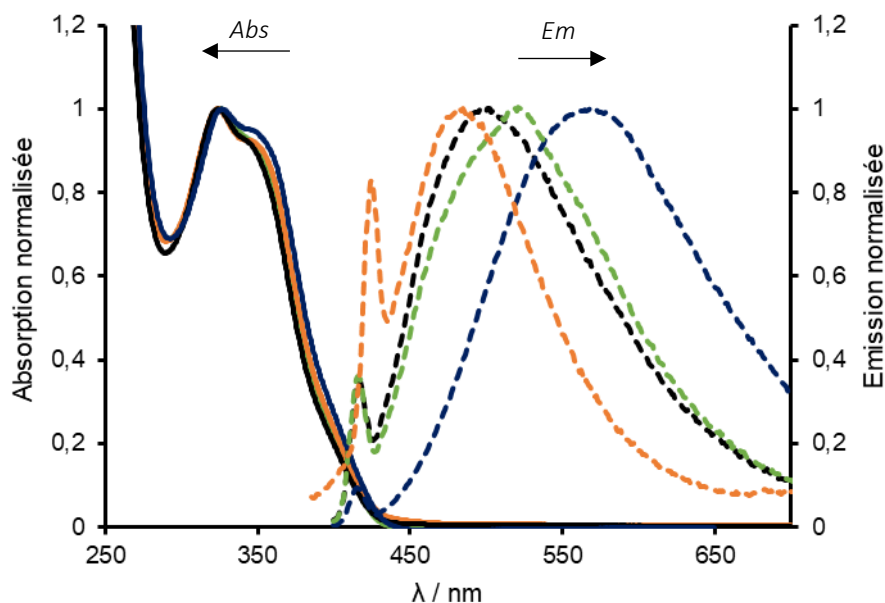


Figure 4.13 : Spectres d'absorption (lignes pleines) et d'émission normalisés (lignes pointillées) des hexamères P-1 (noir), P-2 (vert), P-3 (orange) et P-4 (bleu) dans l'eau ($\lambda_{exc} = 365$ nm).

	λ_{abs} (nm)	ϵ ($M^{-1}.cm^{-1}$) ^a	λ_{em} (nm) ^b	ϕ_f ($\times 100$) ^c
$Q_6^{NH_3}$	323	33 000	502	0.10
	343	30 500		
Q_6^{Gua}	326	25 800	519	0.12
	348	23 700		
Q_6^{Phos}	324	38 500	484	0.01
	347	35 500		
Q_6^{Morp}	326	20 400	568	0.42
	347	19 300		

Tableau 4.1 : (a) Longueurs d'ondes d'absorptions dans l'eau avec $[c] = 30 \mu M$. (b) Longueur d'onde du maximum d'émission dans l'eau ($\lambda_{exc} = 365$ nm). (c) Rendement quantique de fluorescence dans l'eau.

Le spectre d'absorption de l'hexamère $Q_6^{NH_3}$, possédant des chaînes propyloxyammonium exclusivement, présente deux bandes d'absorption intenses à 323 nm et 343 nm avec des coefficients d'absorption molaire respectifs $\epsilon = 33\,000$ et $30\,500\, M^{-1}.cm^{-1}$. Ces valeurs sont comparables à celles mesurées précédemment pour les hexamères fonctionnalisés par des groupements isobutoxy ($\epsilon = 42\,000\, M^{-1}.cm^{-1}$). L'allure du spectre est également identique, ce qui témoigne ici encore des transitions $n \rightarrow \pi^*$ et $\pi \rightarrow \pi^*$ au sein du squelette aromatique. Lorsque l'on remplace les groupements ammonium par des groupements guanidinium, hexamère Q_6^{Gua} , les longueurs d'onde maximales d'absorption varient très peu (3-5 nm vers le rouge) mais le coefficient d'extinction molaire diminue, $\epsilon = 25\,800$ et $23\,700\, M^{-1}.cm^{-1}$. La variante de ces foldamères avec les groupements phosphonates chargés négativement,

hexamère Q_6^{Phos} , présentent sensiblement les mêmes λ_{max} (324 et 347 nm) mais des coefficients d'absorption molaire supérieurs, $\epsilon = 38\,500$ et $35\,500\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$. Enfin, pour les hélices fonctionnalisées avec une morpholine, hexamère Q_6^{Morp} , les λ_{max} d'absorption restent les mêmes que pour les autres hexamères de la série, en revanche l'intensité de ces bandes est nettement plus faible, avec des coefficients d'absorption molaire d'environ $20\,000\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ à 326 et 347 nm.

En ce qui concerne les propriétés d'émission de ces composés dans l'eau, l'hexamère $Q_6^{\text{NH}_3}$ présente une émission large avec un maximum à $\lambda_{\text{em}} = 502\text{ nm}$, ce qui représente un décalage vers le rouge de 50 nm par rapport à l'hexamère Q_6 qui possèdent des groupements isobutoxy (dans le chloroforme). En revanche, une baisse attendue du rendement quantique de fluorescence est observée, avec une valeur de $\phi_f = 0.10\%$, due à l'inhibition de la fluorescence par l'eau.^{26,27} On note également sur le spectre d'émission la présence d'un pic à 410 nm qui correspond à la bande Raman de l'eau, laquelle est observable pour une excitation à 365 nm.²⁸ L'hexamère Q_6^{Gua} émet avec un décalage dans le rouge légèrement plus important ($\lambda_{\text{em}} = 519\text{ nm}$) associé à un rendement quantique de fluorescence $\phi_f = 0.12\%$. A l'inverse, l'hexamère portant des groupements phosphonates présente un comportement différent, avec une émission décalée vers le bleu ($\lambda_{\text{em}} = 484\text{ nm}$) et un rendement quantique très inférieur ($\phi_f = 0.01\%$). Enfin pour cette série, l'hexamère Q_6^{Morp} , portant des chaînes propyloxyammonium et fonctionnalisé par un groupement morpholine, présente une émission fortement décalée vers le rouge ($\lambda_{\text{em}} = 568\text{ nm}$) et par conséquent un déplacement de Stokes important (221 nm). Le rendement quantique de fluorescence du Q_6^{Morp} est également légèrement supérieur à celui des autres hexamères de la série avec $\phi_f = 0.42\%$.

²⁶ Dobretsov, G. E.; Syrejschikova, T. I.; Smolina, N. V. *Biophys.* **2014**, 59, 183–188.

²⁷ Maillard, J.; Klehs, K.; Rumble, C.; Vauthey, E.; Heilemann, M.; Fürstenberg, A. *Sci.* **2021**, 12, 1352–1362.

²⁸ Lawaetz, A. J.; Stedmon, C. A. *Appl Spectrosc* **2009**, 63, 936–940

4. 4. Caractérisation des propriétés chiroptiques

Les propriétés chiroptiques de la série des hexamères hydrosolubles ont été évaluées par analyses ECD (*figure 4.14*) et CPL (*figure 4.15*) dans l'eau. Les valeurs correspondantes sont reportées dans le *Tableau 4.2*.

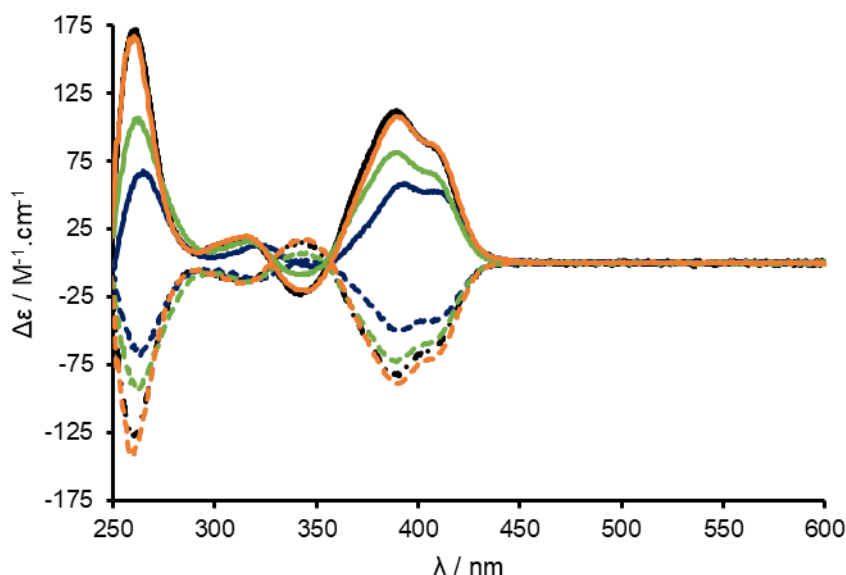


Figure 4.14 : Spectres ECD des hexamères hydrosolubles, hélices P (lignes pleines) et hélices M (lignes pointillées) ; P/M- $Q_6^{NH_3}$ (noir), P/M- Q_6^{Gua} (vert), P/M- Q_6^{Phos} (orange) et P/M- Q_6^{Morp} (bleu) dans l'eau ($[c] = 30 \mu M$ à 298 K).

Dans un premier temps, les spectres ECD des différentes hélices enregistrées dans l'eau ont permis de mettre en évidence le bon repliement en milieu aqueux des différents énantiomères puisqu'un signal ECD relativement intense est observé dans chacun des cas. Tout comme pour l'absorption (*figure 4.13*), les spectres ECD des hexamères hydrosolubles sont tout à fait comparables à celui de l'hexamère Q_6 isobutoxy.

Ainsi, les spectres ECD des hexamères hydrosolubles présentent plusieurs effets Cotton, deux bandes d'absorption intenses sont notamment observées autour de 400 nm, caractéristiques des oligomères de quinolines. Tout comme dans les solvants organiques, ces bandes sont de signes opposés et de même intensité pour les deux énantiomères d'un même foldamère. Deux bandes de plus faible intensité avec des inversions de signes sont observées entre 280 et 370 nm et une bande intense est systématiquement présente à 260 nm.

Les hexamères $Q_6^{NH_3}$ et Q_6^{Phos} , portant des chaînes propyloxyammonium et méthyloxyphosphonate, présentent des spectres ECD quasi-superposables montrant que la

nature du groupement solubilisant (chargé positivement ou négativement) n'a pas (ou peu) d'influence sur les transitions électroniques chirales.

Le signal ECD des hexamères Q_6^{Gua} et Q_6^{Morp} est légèrement plus faible que pour $Q_6^{NH_3}$ et Q_6^{Phos} , passant d'un $\Delta\epsilon$ max = 110 M⁻¹. cm⁻¹ à 81 et 57 M⁻¹. cm⁻¹, ce qui semble indiquer, notamment dans le cas de Q_6^{Morp} , une perturbation électronique au sein de l'hélice dans son état fondamentale, au même titre que pour les hexamères fonctionnalisés par un fluorophore présentés dans la *Chapitre 2*.

L'ensemble de ces spectres ECD souligne donc que quelle que soit la nature des chaînes hydrosolubilisantes et malgré la présence d'un groupement fonctionnalisant, la robustesse des foldamères à adopter un bon repliement est conservée en milieu aqueux, avec des transitions électroniques chirales intenses, comparables aux études en solvants organiques.

	Hélicité	$\Delta\epsilon$ (M ⁻¹ . cm ⁻¹) / (λ [nm])	$g_{lum} \times 10^{-3}$ à $\lambda_{em} max$ / (λ [nm])	$g_{lum} max \times 10^{-3}$ / (λ [nm])
$Q_6^{NH_3}$	P	111.5 (390) ; 85.1 (408)	3.4 (507)	6.4 (465)
	M	- 81.4 (390) ; - 62.0 (408)	- 2.2 (507)	- 4.7 (473)
Q_6^{Gua}	P	80.9 (391) ; 63.7 (408)	5.0 (507)	8.5 (465)
	M	- 83.6 (391) ; - 57.0 (408)	- 3.9 (507)	- 6.8 (466)
Q_6^{Phos}	P	107.0 (390) ; 86.4 (408)	5.3 (497)	7.5 (467)
	M	- 90.0 (390) ; - 69.6 (408)	- 4.2 (497)	- 5.2 (470)
Q_6^{Morp}	P	57.2 (391) ; 51.7 (411)	2.4 (558)	4.9 (491)
	M	- 49.5 (391) ; - 41.6 (411)	- 1.3 (558)	- 2.8 (487)

Tableau 4.2 : Propriétés chiroptiques mesurées par ECD et CPL pour les hexamères en solution dans l'eau (λ_{exc} = 370 nm, $[c] = 30 \mu M$ [ECD], $[c] = 100 \mu M$ [CPL] à 298 K).

En raison des faibles rendements quantiques de fluorescence dans l'eau, les spectres CPL ont été mesurés avec des solutions aqueuses à 100 μM pour favoriser la détection du signal CPL et ainsi minimiser le rapport signal sur bruit. Les valeurs calculées de facteur de dissymétrie de luminescence, g_{lum} , sont résumées dans le *Tableau 4.2*. Ici deux valeurs de g_{lum} ont été calculées pour chaque hélice, une première valeur correspondant au maximum de photoluminescence (g_{lum} à $\lambda_{em} max.$) et une deuxième correspondant à l'intensité CPL maximale atteinte ($g_{lum} max.$). Dans l'ensemble, les foldamères hydrosolubles étudiés ici présentent une activité CPL importante, avec des valeurs de g_{lum} allant de 1.3×10^{-3} à 5.3×10^{-3} au maximum de

photoluminescence, et un g_{lum} max. allant jusqu'à 8.5×10^{-3} pour l'hexamère $P-Q_6^{Gua}$ à 465 nm, ce qui représente des propriétés chiroptiques notables pour des molécules organiques. Les hélices $P/M-Q_6^{NH_3}$, $P/M-Q_6^{Gua}$ et $P/M-Q_6^{Phos}$ se comportent de façon similaire avec des intensités de CPL proches (g_{lum} à $\lambda_{em. max} \approx 3$ à 5×10^{-3}), ce qui montre ici que la nature des chaînes hydrosolubilisantes n'a pas (ou peu) d'influence sur les propriétés d'émission chirale.

Tout comme pour l'émission de fluorescence décrite plus haut, les hexamères $P/M-Q_6^{Morp}$ présentent une émission CPL décalée vers le rouge par rapport aux autres composés de la série ($\lambda_{max CPL}$ à 558 nm avec un g_{lum} correspondant $\sim 2.10^{-3}$). En revanche les foldamères $P/M-Q_6^{Morp}$ présentent une intensité de CPL beaucoup plus faible que les hexamères sans substituants additionnels, ce qui indique une perturbation également des états excités.

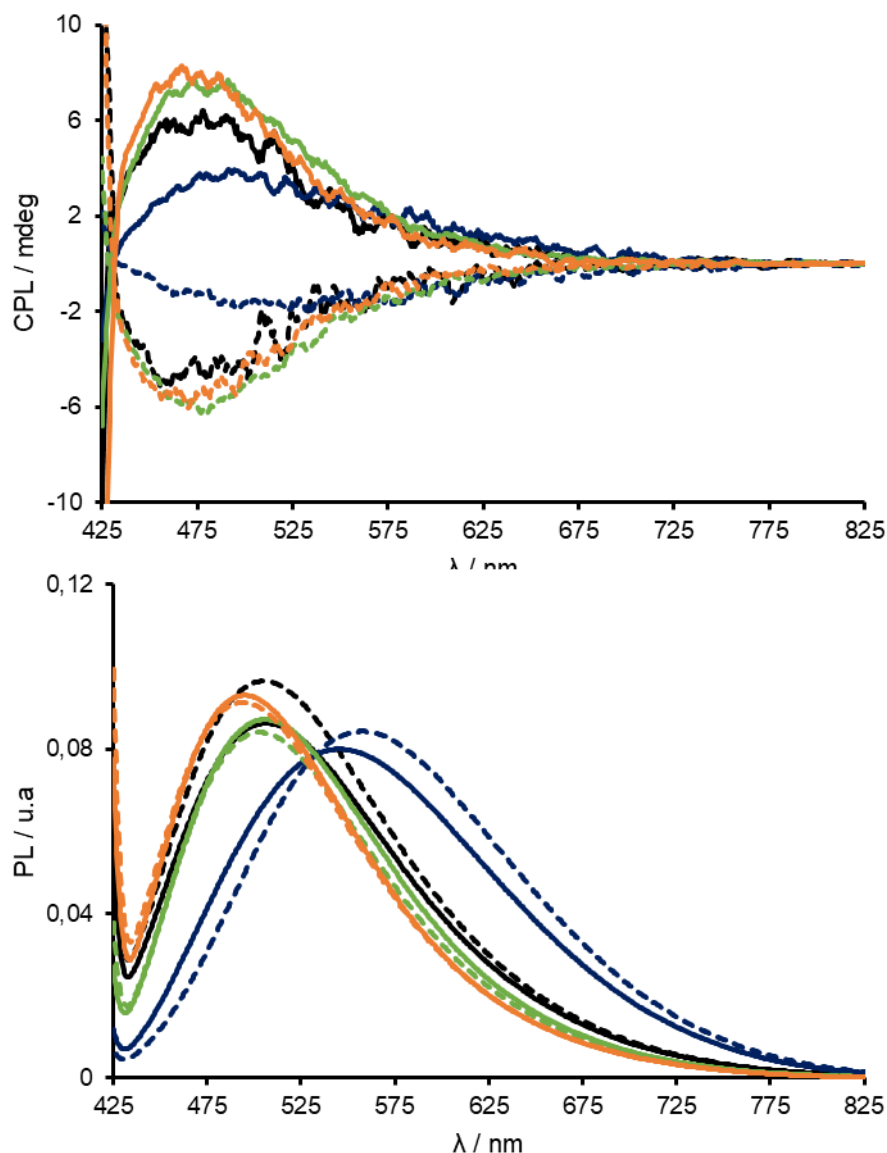


Figure 4.15 : Spectres CPL (haut) et de photoluminescence totale associée (bas) des hexamères hydrosolubles ; hélices P (lignes pleines) et hélices M (lignes pointillées). $P/M-Q_6^{NH_3}$ (noir), $P/M-Q_6^{Gua}$ (vert), $P/M-Q_6^{Phos}$ (orange) et $P/M-Q_6^{Morp}$ (bleu) dans l'eau ($[c] = 100 \mu M$ à 298 K, $\lambda_{exc} = 370$ nm).

4. 5. Conclusion & perspectives

En conclusion, huit nouveaux hexamères de quinolines hydrosolubles ont été conçus afin d'étudier les propriétés chiroptiques des foldamères dans des milieux aqueux. Pour cela, différents monomères ont été développés avec des chaînes propyloxyammonium, propyloxyguanidinium, méthoxyphosphonate et morpholine. L'ensemble de ces hexamères présente des activités ECD et CPL importantes dans l'eau de façon similaire aux hélices étudiées dans le chloroforme. Des facteurs de dissymétrie de l'ordre de 10^{-3} ont été mesurés pour ces

hélices avec des valeurs maximales atteintes pour les foldamères guanidinium ($P/M-Q_6^{\text{Gua}}$ $\epsilon_{\text{lum}} \sim 8.5 \cdot 10^{-3}$ à 465 nm). Ainsi, ces hexamères basés sur une collection de différents monomères de quinoline (chargés positivement, chargés négativement ou riches en électrons) ont permis d'observer une activité ECD et, pour la première fois avec ces systèmes, une émission CPL dans l'eau. Les différentes chaînes latérales étudiées permettent le bon repliement dans l'eau des hélices et ces divers monomères pourraient être utilisés dans de futures applications biologiques (interactions avec des anions, interactions avec des protéines, agent de contraste, etc.).

Cependant, la photoluminescence de ces composés est faible avec des rendements quantiques de fluorescence inférieurs à 1%. Ainsi, de futures améliorations structurales seraient nécessaires afin d'augmenter la photoluminescence de ces hélices avec par exemple l'ajout d'un fluorophore stable et efficace dans l'eau (BODIPY, rhodamine, etc.).

De plus, la synthèse de nouveaux monomères serait également possible afin de diversifier les structures. Par exemple, dans le but de synthétiser les monomères donneurs (Q^D) et accepteurs (Q^A), il serait envisageable de varier le groupement électrodonneur (N,N'-dimethylaniline) par de nouveaux groupements amines ou méthoxy pour favoriser des hélices plus stables. Pour la synthèse du pyridinium, une idée intéressante pourrait être de réaliser la N-méthylation au cours des étapes intermédiaires et non de l'étape finale afin de favoriser une meilleure réactivité.

Chapitre 5 : Elaboration d'un nouveau système supramoléculaire : foldamères d'oligoamides aromatiques couplés à un hélicène

Chapitre 5 : Elaboration d'un nouveau système supramoléculaire : foldamères d'oligoamides aromatiques couplés à un hélicène

5. 1. Introduction

Les hélicènes sont des molécules polycycliques conjuguées possédant une géométrie hélicoïdale. Le repliement en hélice de ces composés est causé par la distorsion de leur squelette aromatique dû à l'encombrement stérique. Ce type de motif a été largement développé pour de nombreuses applications telles que la catalyse,¹ les machines moléculaires,² les colorants,³ etc.⁴

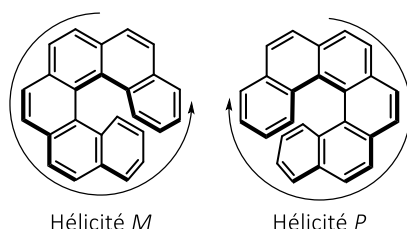


Figure 5.1 : Représentation de la configuration hélicoïdale des hélicènes : exemple d'un [6]hélicène.⁴

Les hélicènes sont connus pour leurs propriétés chiroptiques remarquables avec une grande variété de structures moléculaires actives en CPL^{5,6} avec notamment les borohélicènes,⁷ azahélicènes,⁸ thiohélicènes,⁹ carbohélicènes,¹⁰ les silahélicènes¹¹ ou encore les hélicènes couplés à des métaux.¹² Cette famille de molécules représente une grande partie des SOMs développées, avec de nombreux exemples d'hélicènes possédant des rendements quantiques

¹ Aillard, P.; Voituriez, A.; Marinetti, A. *Dalton Trans.* **2014**, 43, 15263–15278.

² Kelly, T. R. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 514–522.

³ Ooyama, Y.; Shimada, Y.; Kagawa, Y.; Imae, I.; Harima, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 2046–2054.

⁴ Shen, Y.; Chen, C.-F. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 1463–1535.

⁵ Zhao, W.-L. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 13793–13803.

⁶ Dhbaibi, K.; Favereau, L.; Crassous, J. *Chem. Rev.* **2019**, 119, 8846–8953.

⁷ Alnoman, R.; Rihn, S.; O'Connor, D.; Black, F.; Costello, B.; Waddell, P.; Clegg, W.; Peacock, R.; Herrebout, W.; Knight, J.; Hall, M. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 93–96.

⁸ Ushiyama, A.; Hiroto, S.; Yuasa, J.; Kawai, T.; Shinokubo, H. *Org. Chem. Front.* **2017**, 4 (5), 664–667.

⁹ Longhi, G.; Castiglioni, E.; Villani, C.; Sabia, R.; Menichetti, S.; Viglianisi, C.; Devlin, F.; Abbate, S. *J. Photochem. Photobiol.* **2016**, 331, 138–145.

¹⁰ Sakai, H.; Kubota, T.; Yuasa, J.; Araki, Y.; Sakanoue, T.; Takenobu, T.; Wada, T.; Kawai, T.; Hasobe, T. *J. Phys. Chem. C* **2016**, 120, 7860–7869.

¹¹ Shibata, T.; Uchiyama, T.; Yoshinami, Y.; Takayasu, S.; Tsuchikama, K.; Endo, K. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 1311–1313.

¹² Biet, T.; Cauchy, T.; Sun, Q.; Ding, J.; Hauser, A.; Oulevey, P.; Bürgi, T.; Jacquemin, D.; Vanthuyne, N.; Crassous, J.; Avarvari, N. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 9210–9213.

de fluorescence élevés et de fortes activités CPL ($g_{lum} \sim 10^{-4} - 10^{-2}$). De manière similaire aux systèmes supramoléculaires, divers travaux sur les relations structures/propriétés chiroptiques ont été décrits, notamment l'étude : *i*) des effets « push-pull »,¹³ *ii*) des phénomènes d'auto-agrégation,¹⁴ *iii*) l'élaboration de systèmes avec plusieurs motifs de type hélicène,¹⁵ *iv*) les réactions d'oxydation,¹⁶ *v*) les interrupteurs moléculaires,¹⁷ *vi*) la modulation des moments dipolaires magnétiques,¹⁸ etc. En 2013, M. Gingras et coll. ont détaillé les différentes méthodes de synthèse, propriétés et applications pour ce type de composés.^{19,20,21}

Par conséquent, la grande versatilité des hélicènes font d'eux d'excellents candidats comme outil de modulation des propriétés optiques et chiroptiques d'oligoamides de quinolines en couplant ces deux architectures au sein d'un unique système supramoléculaire.

Actuellement, quelques rares exemples de systèmes foldamère/hélicène existent. Le premier exemple est celui de Moore et coll. avec un [6]hélicène contenant deux oligomères d'éthylène de m-phénylène.²² Dans leur cas, des études sur le repliement en hélice des oligomères dans différents solvants ont été réalisées par ECD. Le second exemple est un [4]hélicène fonctionnalisé, décrit par Yamaguchi et coll. et couplé à différents oligomères (oligoamides, oligosulfonamide, etc.).^{23,24} Dans ces exemples les oligomères sont liés à l'hélicène par l'intermédiaire de différents types de liaisons afin d'étudier leur repliement en hélice.

Dans ce chapitre, notre intérêt s'est porté sur le couplage possible des oligomères de quinolines avec un hélicène dans le but d'étudier l'induction de chiralité des hélices et d'élaborer une nouvelle architecture supramoléculaire. Pour cela, notre choix s'est porté sur le

¹³ Yamamoto, Y. ; Sakai, H.; Yuasa, J.; Araki, Y.; Wada, T.; Sakanoue, T.; Takenobu, T.; Kawai, K.; Hasobe, T. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 4263–4273.

¹⁴ Shen, C.; Gan, F.; Zhang, G.; Ding, Y.; Wang, J.; Wang, R.; Crassous, J.; Qiu, H. *Mater. Chem. Front.* **2020**, *4*, 837–844.

¹⁵ Schaack, Cø.; Arrico, L.; Sidler, E.; Górecki, M.; Di Bari, L.; Diederich, F. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 8003–8007

¹⁶ Lin, W.-B.; He, D.-Q.; Lu, H.-Y.; Hu, Z.-Q.; Chen, C.-F. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 1863–1866.

¹⁷ Isla, H. Crassous, J. C. R. *Chim.* **2015**, *19*, 39-49.

¹⁸ Kubo, H.; Hirose, T.; Nakashima, T.; Kawai, T.; Hasegawa, J.; Matsuda, K. *J. Phys. Chem. Lett.* **2021**, *12*, 686–695.

¹⁹ Gingras, M. *Chem Soc Rev* **2013**, *42*, 968-1006.

²⁰ Gingras, M.; Felix, G.; Peresutti, R. *Chem Soc Rev* **2013**, *42*, 1007-1050.

²¹ Gingras, M. *Chem Soc Rev* **2013**, *42*, 1051-1095.

²² Stone, M. T.; Fox, J. M.; Moore, J. S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3317–3320.

²³ Shigeno, M. ; Kushida, Y.; Yamaguchi, M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10226–10234.

²⁴ Shigeno, M.; Kushida, Y.; Yamaguchi, M. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 4955–4970.

[4]hélicène fonctionnalisé décrit par Yamaguchi: l'acide 1,12-diméthylbenzo[c]phénanthrène-5,8-dicarboxylique (figure 5.2, **[4]Hel-2CO₂H**).²⁵

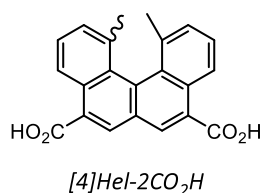


Figure 5.2 : **[4]Hélicène** acide dicarboxylique décrit par Yamaguchi.²⁵

La présence sur le [4]hélicène de deux fonctions acides carboxyliques va permettre les réactions de couplages afin de former des liaisons amides pour insérer les foldamères d'oligoquinolines. Ainsi, dans le cas de ce nouveau système supramoléculaire, l'hélicène sera utilisé comme inducteur chiral afin d'induire la chiralité de deux hélices oligoamides aromatiques. Ce système foldamères/hélicène représente donc une nouvelle architecture moléculaire permettant de coupler les propriétés optiques et chiroptiques remarquables des hélicènes et des foldamères. De plus, une perspective à cette nouvelle architecture serait la possibilité de former des systèmes supramoléculaires d'ordre supérieur, notamment des hélices multiples en se basant sur les travaux réalisés avec des foldamères organisés en doubles hélices avec des applications telles que l'encapsulation,²⁶ les mimes de brins d'ADN,^{27,28} ou encore les foldarotaxanes.²⁹

Dans ce chapitre, la synthèse et la résolution chirale du [4]hélicène acide dicarboxylique seront décrites, puis le couplage entre l'hélicène et différents foldamères de quinolines sera détaillé. Enfin les propriétés optiques et chiroptiques d'un premier exemple de ce nouveau type de système supramoléculaire seront présentées.

²⁵ Okubo, H.; Yamaguchi, M.; Kabuto, C. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9500–9509.

²⁶ Chandramouli, N.; Ferrand, Y.; Kauffmann, B.; Huc, I. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 3939–3942.

²⁷ Haldar, D.; Jiang, H.; Leger, J.; Huc, I. *Angew. Chem.* **2006**, 118, 5609–5612.

²⁸ Bao, C.; Gan, Q.; Kauffmann, B.; Jiang, J.; Huc, I. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 11530–11536.

²⁹ Gauthier, M.; Koehler, V.; Clavel, C.; Kauffmann, B.; Huc, I.; Ferrand, Y.; Coutrot, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 8380–8384.

5. 2. Synthèse du [4]hélicène fonctionnalisé et du système supramoléculaire foldamères/hélicène

5.3.1. Synthèse du [4]hélicène acide dicarboxylique *[4]Hel-2CO₂H*

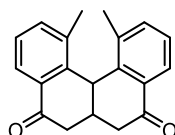
Dans ces travaux, notre choix s'est porté sur le [4]hélicène décrit par Yamaguchi en raison de la résolution optique accessible de celui-ci. En effet, Yamaguchi et coll. ont réalisé la synthèse de l'hélicène *[4]Hel-2CO₂H* et ont d'abord obtenu ce composé en mélange racémique. Par la suite, les énantiomères ont été séparés par cristallisation pour obtenir des hélicènes optiquement purs (le dédoublement d'un racémique par cristallisation est détaillée dans la suite de cette sous-partie). Cette technique de résolution chirale par cristallisation est intéressante car celle-ci permet d'éviter l'utilisation d'une HPLC chirale. Par ailleurs, il convient de noter que pour un [4]hélicène non fonctionnalisé, la barrière de racémisation est d'environ 4 kcal.mol⁻¹. Cette valeur correspond à une barrière de racémisation très faible, ce qui signifie une flexibilité trop élevée pour que le système puisse être optiquement pur.³⁰ Ainsi, le [4]hélicène décrit par Yamaguchi présente des groupements méthyles en positions 1 et 12 ce qui permet d'augmenter la barrière de racémisation à 41.4 kcal.mol⁻¹ (~ 42 kcal.mol⁻¹ pour un [7]hélicène).³¹ Ces deux substituants stabilisent l'hélicène et permettent d'utiliser ce système pour des applications chiroptiques.

Dans la littérature, la synthèse de *[4]Hel-2CO₂H* est décrite en deux parties. La synthèse de l'intermédiaire dicétone **5.8** (*figure 5.3*) a été décrite dans un premier temps par Sternhell et coll.³² Par la suite Yamaguchi et coll. ont décrit les étapes de formation de l'hélicène et sa résolution chirale.²⁵ Ainsi les protocoles de synthèses ainsi que la résolution chirale ont été adaptés à partir de ces travaux. Le détail de la synthèse de l'hélicène et des intermédiaires est donné dans la partie expérimentale (cf. **PE. 5. Annexe chapitre 5**).

³⁰ Fernández-García, J. M.; Izquierdo-García, P.; Buendía, M.; Filippone, S.; Martín, N. *Chem. Commun.* **2022**, 58, 2634–2645.

³¹ Hartung, T.; Machleid, R.; Simon, M.; Golz, C.; Alcarazo, M. *Angew. Chem.* **2020**, 132, 5709–5713.

³² Cheug, J.; Field, L.; Regaglia, F.; Sternhell, S. *Aust J. Chem.* **1995**, 48, 1707-1725.



5.8

Figure 5.3 : 1,12-Dimethyl-5,6,7,8,12b-hexahydrobenzo[c]phenanthrene-5,8-dione décrit par Sternhell.³²

La synthèse de l'hélicène est décrite *figure 5.4* et débute avec le produit commercial o-tolualdéhyde (**5.1**). Dans un premier temps, le diéthylmalonate est additionné sur le carbonyle en présence d'une base (pipéridine). Un alcène est formé par élimination d'une molécule d'eau catalysée en condition acide (acide benzoïque) pour former le composé **5.2**. Cette réaction est réalisée au reflux du toluène avec un montage de type Dean-Stark pour permettre la distillation azéotropique de l'eau au cours de la réaction. Le composé **5.2** obtenu est ensuite engagé dans une réaction de Grignard. Cette réaction d'addition de type 1,4 permet d'obtenir le composé **5.3** dont les fonctions esters sont ensuite réduites en présence de LiAlH_4 pour former des fonctions alcools. Ces dernières sont par la suite transformées en fonctions mésylate par réaction de **5.4** avec le chlorure de méthanesulfonyle en présence d'une base (pyridine) pour former le composé **5.5**. L'intermédiaire **5.5** possédant deux fonctions mésylate est substitué par deux fonctions nitrile à partir du nucléophile KCN pour former le composé **5.6** dont les fonctions nitrile sont ensuite saponifiées afin d'obtenir deux fonctions acide carboxylique (composé **5.7**). Le produit **5.7** est alors cyclisé en présence d'acide polyphosphorique pour permettre la formation de la dicétone **5.8**. Si les premières étapes de synthèse n'ont pas posé de problème particulier et ont été réalisées avec des rendements supérieurs à 80%, plusieurs problèmes ont été rencontrés lors de la formation du dernier produit. En effet, la cyclisation est réalisée par utilisation d'acide polyphosphorique commercial, cependant la qualité de ce réactif diffère selon les fournisseurs. Celui choisi dans le cadre de la synthèse a été le produit commercialisé par Sigma-Aldrich (*cf. partie expérimentale*). De plus, une hygroscopie importante du réactif a été observée après ouverture. Malgré conservation au sec et sous atmosphère inerte (N_2), une baisse de réactivité et de rendement de la réaction a été observée après utilisation d'un flacon déjà ouvert. D'autre part, la réaction a été réalisée à différentes échelles allant de 100 mg à 10 g de produit de départ. Ces conditions ont permis de déterminer la quantité optimale de produit de départ à engager, soit 2.5 g du diacide **5.7**. Au-delà de cette quantité, une baisse du rendement de la réaction est observée, probablement due à la viscosité

équivalents de l'énantiomère (-)-quinine. Cette association permet de former un mélange de sels diastéréoisomères. La (-)-quinine est un agent de dédoublement utilisé pour la formation de ce type de sels afin d'obtenir des molécules optiquement pures après résolution chirale. Par exemple, Yokomatsu et coll. ont séparé des N,N-bis(phosphinométhyl)amines³³ et Diederich et coll. ont utilisé cette technique sur des dérivés 1,1-binaphtyles.³⁴ Ainsi, les diastéréoisomères obtenus possèdent des propriétés physico-chimiques différentes et donc des capacités à cristalliser variées. Yamaguchi décrit la séparation des énantiomères par cristallisation dans un mélange de solvant $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, conduisant à la cristallisation des hélices P et la présence des hélices M dans la solution mère. Le processus effectué pour séparer ces sels est détaillé *figure 5.5*.

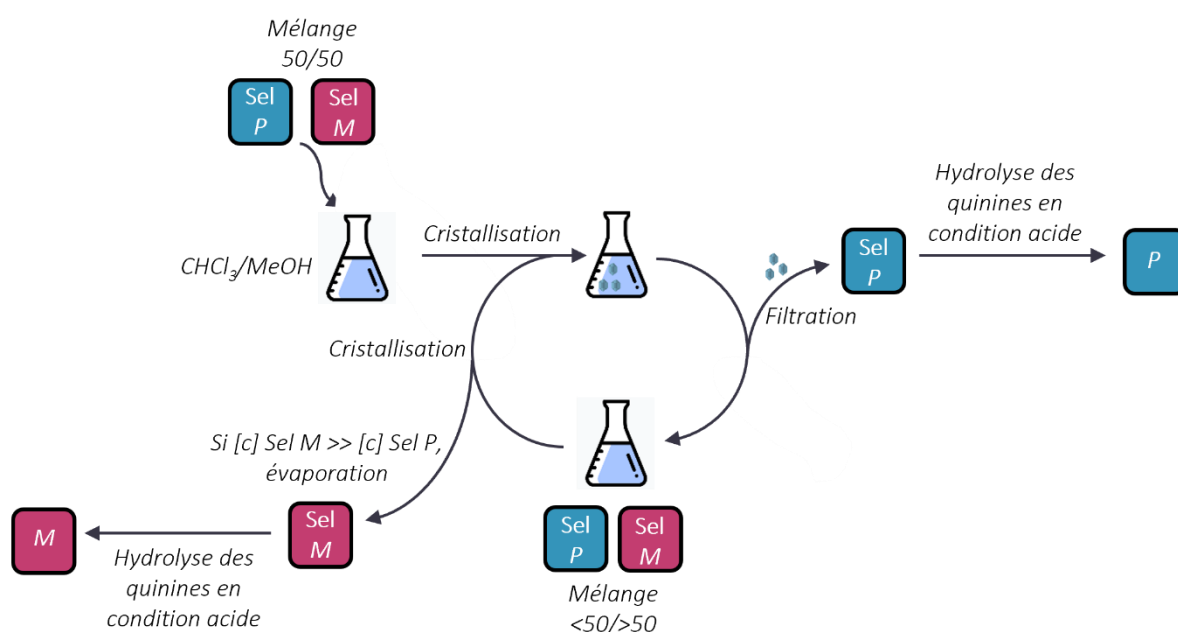


Figure 5.5 : Représentation schématique du processus de séparation chirale par cristallisation des sels de **P-[4]Hel-2CO₂H/(-)-quinine (Sel P)** et **M-[4]Hel-2CO₂H/(-)-quinine (Sel M)**.

Lors de la mise en œuvre de ce protocole de cristallisation, plusieurs difficultés ont subsisté avant de déterminer la concentration optimale de la solution mère, le meilleur mélange de solvants ainsi que le temps nécessaire pour l'obtention de cristaux. Ainsi, une méthode alternative a été recherchée en parallèle, notamment la purification sur colonne de gel de silice

³³ Kaboudin, B.; Faghihi, M.; Kazemi, F.; Yokomatsu, T. *Chirality*, **2015**, 27, 71-74.

³⁴ Reeder, J.; Castro, P. P.; Knobler, C. B.; Martinborough, E.; Owens, L.; Diederich, F. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3151–3160.

des diastéréoisomères a été envisagée. La séparation sur colonne de diastéréoisomères d'hélicènes a déjà été démontrée dans diverses synthèses, notamment dans les travaux de Rheingold et coll. sur les bis[5]hélicènes³⁵ ou encore les travaux de Yamaguchi et coll. sur les bihélicénols.³⁶ Cependant, dans notre cas un trop faible excès énantiomérique a été obtenu malgré plusieurs mélanges d'éluant (e.e ~ 10%) et cette méthode a été abandonnée.

Après de nombreux essais, des conditions efficaces de cristallisation ont finalement été déterminées et la technique de séparation chirale par cristallisation a permis d'obtenir les différentes fractions souhaitées de diastéréoisomères *P/M*-hélicène/(-)-quinine. Ces fractions ont été traitées avec une solution d'HCl 3 M pendant 1h pour éliminer la quinine et ainsi obtenir les deux énantiomères séparés de l'hélicène **[4]Hel-2CO₂H**. Par la suite, le pouvoir rotatoire ainsi que l'activité ECD ont été mesurés et comparés avec les valeurs rapportées dans la littérature.²⁵ Si une fraction ne possédait pas des valeurs indiquant un excès énantiomérique proche de 100%, celle-ci était réengagée dans le processus de séparation. Par ailleurs, les concentrations et les mélanges de solvants optimisés ont été déterminés afin d'améliorer le phénomène de cristallisation. Celui-ci dépend du diastéréoisomère majoritairement présent dans le mélange. Le détail de la séparation chirale et de l'optimisation est développé en annexe.

5.3.2. Synthèse du système supramoléculaire foldamères/hélicène

Pour obtenir un nouveau système supramoléculaire foldamères/hélicène, notre choix s'est porté dans un premier temps sur les quinolines isobutoxy (**Q**) afin d'étudier et de comparer les propriétés optiques et chiroptiques du nouveau système avec celles des foldamères de quinolines. Notons que des activités ECD intenses sont observées pour les oligomères de quinolines à partir de quatre monomères ce qui permet d'obtenir un tour d'hélice complet. Ainsi, un premier système composé du [4]hélicène substitué par deux dimères de quinoline **[4]Hel-2Q₂** et un deuxième système composé du [4]hélicène substitué par deux tétramères de quinoline **[4]Hel-2Q₄** ont été développés afin de comparer l'intensité des propriétés chiroptiques en fonction du nombre de monomères de quinolines (*figure 5.6*). Le dimère amine

³⁵ Dreher, S. D.; Katz, T. J.; Lam, K.-C.; Rheingold, A. L. *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 815–822.

³⁶ Nakano, D.; Hirano, R.; Yamaguchi, M.; Kabuto, C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 4, 3683–3686.

$Q_2^{(NH_2)}$ et le tétramère amine $Q_4^{(NH_2)}$ ont été préparés dans des conditions similaires à celles décrites dans le *chapitre 2*.

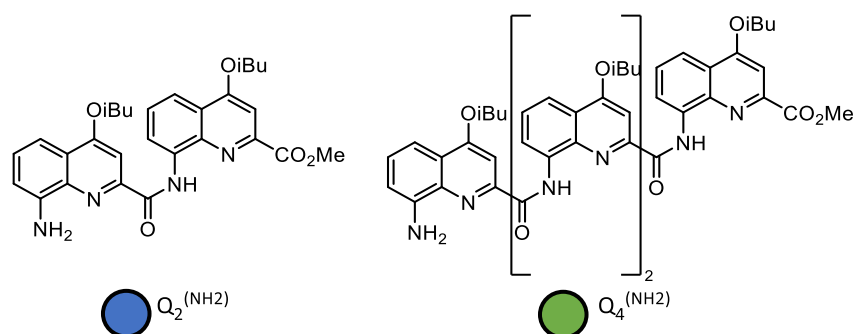


Figure 5.6 : Dimère $Q_2^{(NH_2)}$ et tétramère $Q_4^{(NH_2)}$ utilisés pour le couplage avec l'hélicène $[4]Hel-2CO_2H$.

Dans le but de coupler le dimère et le tétramère de quinoline présentés *figure 5.6*, plusieurs méthodes d'activations des acides carboxyliques de l'hélicène $[4]Hel-2CO_2H$ ont été testées. La première méthode est l'activation avec $(COCl)_2$ (5 equiv.) pendant 2h, identique à celle utilisée pour les couplages lors de la synthèse des foldamères de quinolines. Cette méthodologie n'a pas fonctionné, aucune réactivité n'a été observée. Un deuxième essai d'activation avec $(COCl)_2$ (50 equiv.) pendant 24h a été testé mais encore fois seule une faible conversion des fonctions acides en chlorure d'acyles a été observée. Le choix s'est alors porté sur l'utilisation du chlorure de thionyle ($SOCl_2$), jouant à la fois le rôle de réactif et de solvant. La réaction a été chauffée à reflux pendant 2h et cette méthode a effectivement permis l'activation des fonctions acides carboxyliques et l'obtention des deux molécules cibles $[4]Hel-2Q_2$ et $[4]Hel-2Q_4$ (*figure 5.7*). L'énantiomère *P*- $[4]Hel-2Q_2$ ainsi que les deux énantiomères *P/M*- $[4]Hel-2Q_4$.

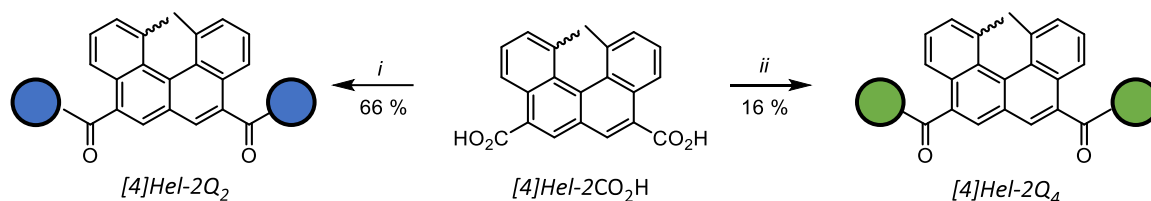


Figure 5.7 : Synthèse des composés $[4]Hel-2Q_2$ et $[4]Hel-2Q_4$: i) $SOCl_2$, $Q_2^{(NH_2)}$, DIPEA, $CHCl_3$, reflux puis t.a, 24h ; ii) $SOCl_2$, $Q_4^{(NH_2)}$, DIPEA, $CHCl_3$, reflux puis t.a, 24h.

Une voie de synthèse alternative a également été étudiée. Le composé $[4]Hel-2Q_4$ a été obtenu à partir du composé $[4]Hel-2Q_2$ après saponification et nouveau couplage avec deux dimères $Q_2^{(NH_2)}$ (*figure 5.8*). Dans ce cas, un meilleur rendement global a été obtenu grâce à une saponification quantitative et un couplage légèrement plus efficace.

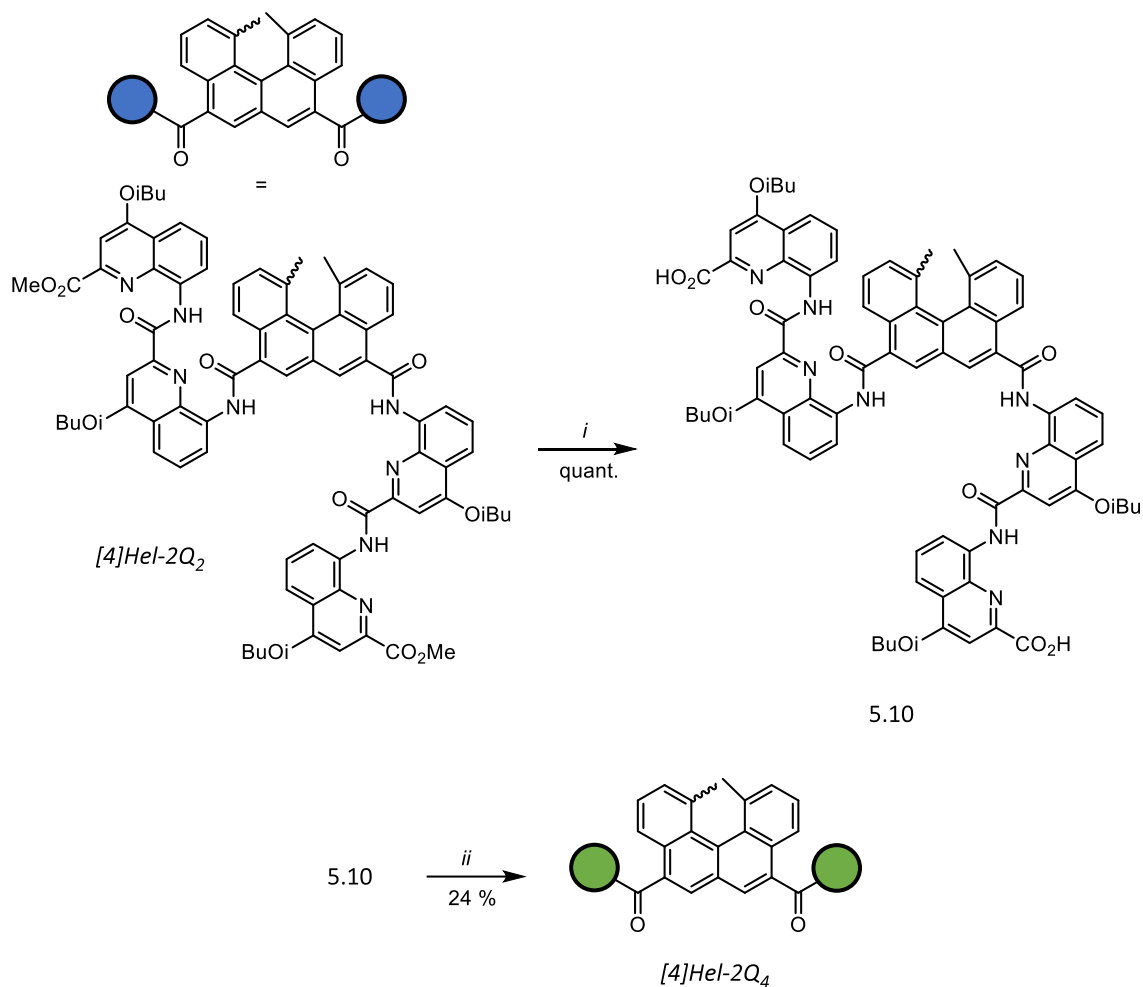


Figure 5.8 : Deuxième voie de synthèse pour le composé **[4]Hel-2Q₄**: i) KOH, THF, MeOH, H₂O, t.a, 4h ; ii) (COCl)₂, Q₂^(NH₂), DIPEA, CHCl₃, 0°C puis t.a, 24h.

Le *P*-hélicène/bitétramère **[4]Hel-2Q₄** a pu être cristallisé par diffusion lente de solvant avec un mélange chloroforme/MeOH et la structure RX obtenue à partir de ces cristaux est présentée *figure 5.9*. On remarque dans un premier temps que la présence de l'hélicène ne perturbe pas le repliement en hélice des oligomères de quinolines, la structure présente bien deux parties foldamères connectées entre elles par l'hélicène. De plus, on constate avec cette structure RX que l'hélicène induit une hélicité inverse pour les foldamères qui lui sont liés. En effet, les hélices de quinolines se replient dans un sens opposé à celui de l'hélicène, c'est dire ici une hélicité *M* pour les foldamères reliés au *P*-[4]hélicène.

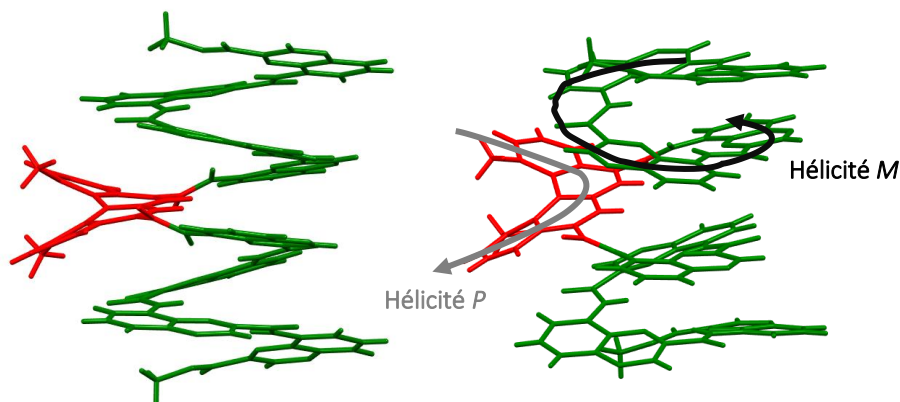


Figure 5.9 : Structure RX du composé P-[4]Hel-2Q₄ (partie hélicène représentée en rouge et tétramères de quinolines en vert).

Par ailleurs, dans le but de développer des systèmes supramoléculaires d'ordre supérieur, c'est à dire capables de former des hélices multiples, il a été envisagé de varier la nature des monomères de quinoline, et notamment de coupler l'hélicène [4]Hel-2CO₂H avec des 8-fluoroquinolines (figure 5.10, Q_F^(NO₂)) développées par Huc, Jiang et coll.³⁷ Ces quinolines sont connues pour permettre la formation de doubles et quadruples hélices afin de mimer des structures biologiques.

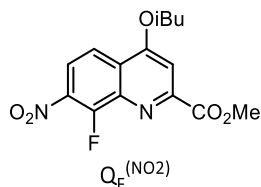


Figure 5.10 : Monomère 8-fluoroquinoline (Q_F^(NO₂)) développé par Huc et Jiang³⁷ et fournit par le groupe du Dr. Yann Ferrand.

Dans un premier temps, le monomère Q_F a été engagé, après réduction de la fonction nitro, dans des réactions de couplage avec l'hélicène diacide [4]Hel-2CO₂H mais celles-ci n'ont pas fonctionné en raison de la plus faible nucléophilie du monomère fluoré. Lors de cette réaction (figure 5.11), un rendement inférieur à 6% a été observé pour le produit [4]Hel-2Q_F qui n'a pas pu être isolé.

³⁷ Gan, Q.; Bao, C.; Kauffmann, B.; Grélard, A.; Xiang, J.; Liu, S.; Huc, I.; Jiang, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1715–1718.

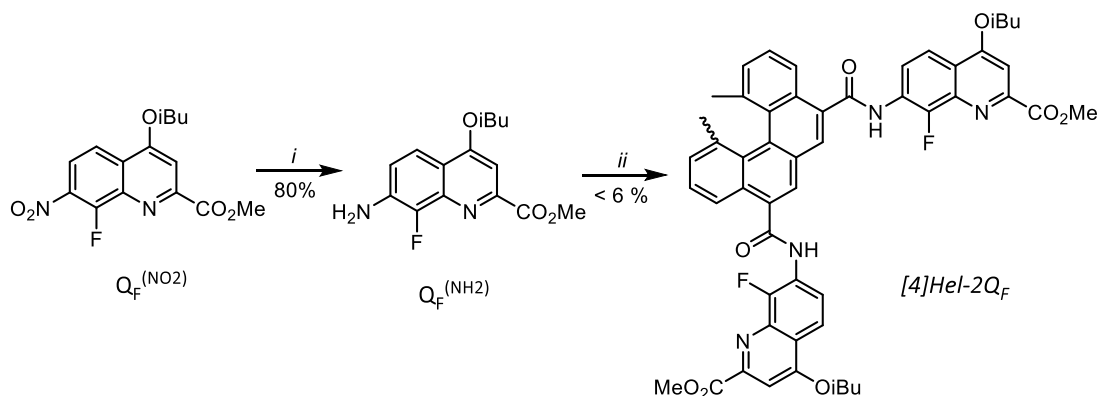


Figure 5.11 : Synthèse du composé **[4]Hel-2Q_F** : i) Fe, AcOH, 120 °C, 2h ; ii) SOCl₂, **[4]Hel-2CO₂H**, DIPEA, CHCl₃, reflux puis t.a, 24h.

Pour remédier au problème de nucléophilie du monomère de 8-fluoroquinoline **Q_F(NH₂)**, l'utilisation d'un monomère amine plus nucléophile a été envisagée. Pour cela, un monomère développé par Jiang et coll. possédant une fonction méthoxy en position 8 a été choisi (figure 5.12, **Q_{OMe}(NO₂)**).³⁸

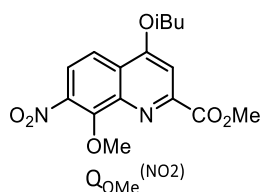


Figure 5.12 : Synthèse du monomère 8-méthoxyquinoline (**Q_{OMe}(NO₂)**) développée par Jiang et coll.³ et fournit par le groupe du Dr. Yann Ferrand.

Des tests de réactivité ont tout d'abord été réalisés sur le **[4]Hel-2CO₂H** avec le monomère amine **Q_{OMe}(NH₂)** et le dimère amine (**Q_{OMe})₂(NH₂)** (figure 5.13). Les deux couplages de ces motifs sur l'hélicène ont été efficaces et démontrent la haute réactivité de ces méthoxyquinoline-amines (figure 5.14).

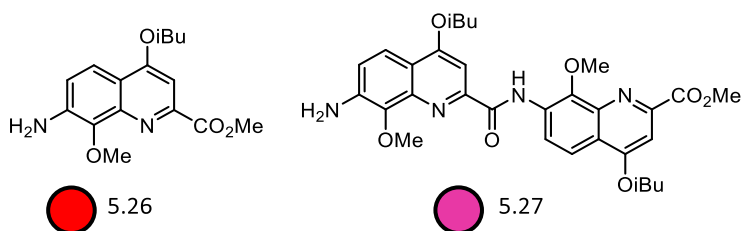


Figure 5.13 : **Q_{OMe}(NH₂)** et (**Q_{OMe})₂(NH₂)** utilisés pour le couplage avec **[4]Hel-2CO₂H**.

³⁸ Li, F.; Gan, Q.; Xue, L.; Wang, Z.; Jiang, H. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2367–2369.

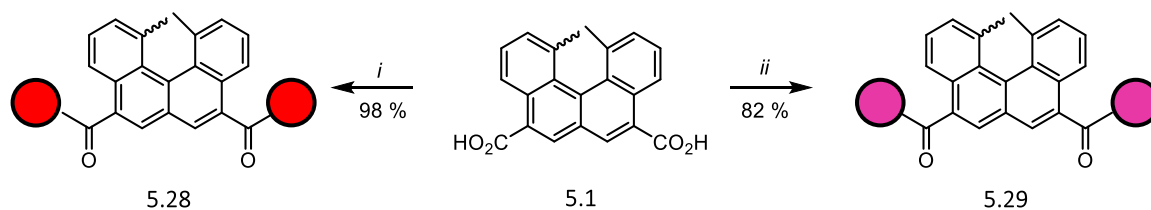


Figure 5.14 : Synthèse des composés $[4]Hel-2Q_{OMe}$ et $[4]Hel-2(Q_{OMe})_2$: i) $SOCl_2$, $Q_{OMe}^{(NH_2)}$, DIPEA, $CHCl_3$, reflux puis t.a, 24h ; ii) $SOCl_2$, $(Q_{OMe})_2^{(NH_2)}$, DIPEA, $CHCl_3$, reflux puis t.a, 24h.

Par la suite, pour insérer un premier monomère fluoré sur l'héliène $[4]Hel-2CO_2H$ deux stratégies ont été mises en œuvre. Une première stratégie (A) a été envisagée, celle-ci consiste à insérer le monomère fluoré sur le composé $[4]Hel-2Q_{OMe}$ saponifié. La saponification du $[4]Hel-2Q_{OMe}$ a été efficace (figure 5.15). Cependant, le couplage avec le monomère $Q_F^{(NH_2)}$ n'a pas fonctionné. Une alternative a donc été développée.

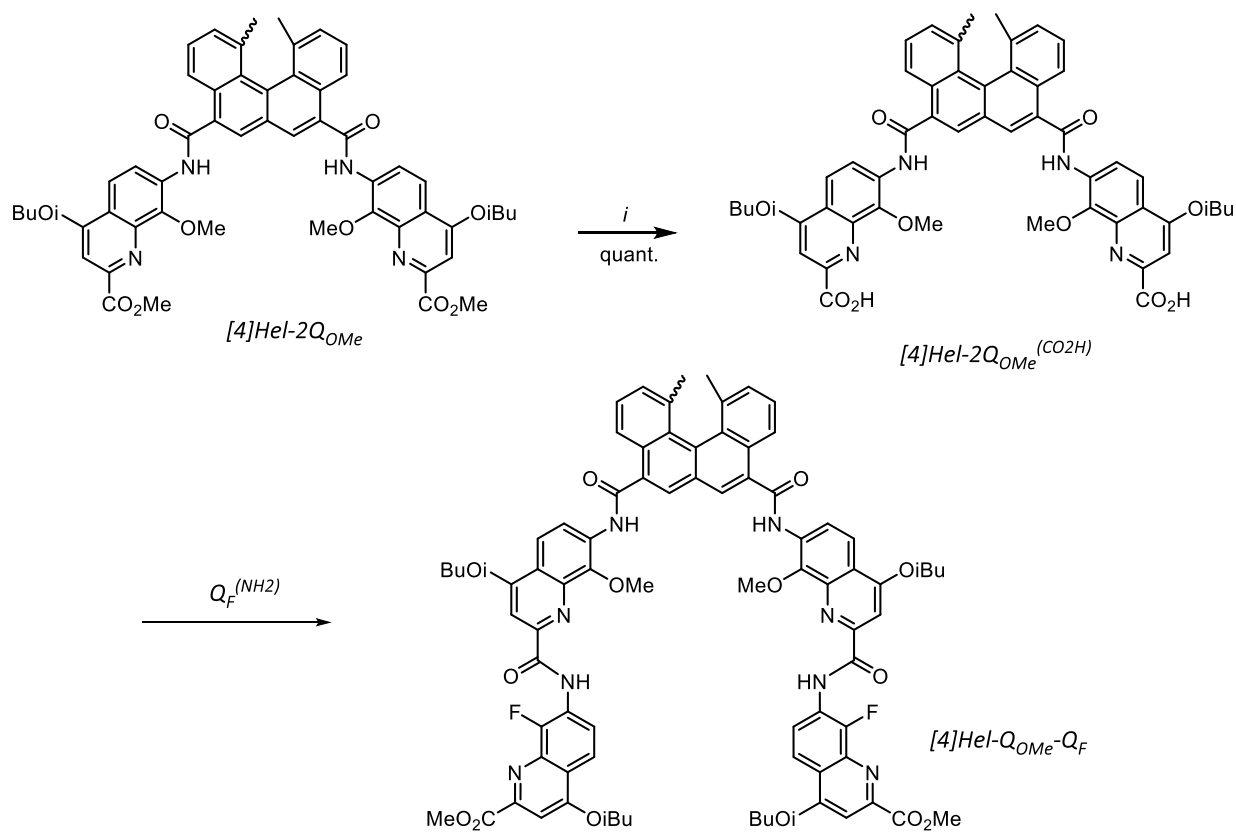


Figure 5.15 : Stratégie A pour obtenir le composé $[4]Hel-2(Q_{OMe}-Q_F)$: i) KOH , THF , $MeOH$, H_2O , t.a, 4h.

La stratégie B consiste en l'élaboration d'un dimère mixte $Q_{OMe}-Q_F$ composé d'un monomère 8-méthoxyquinoline et d'un monomère 8-fluoroquinoline. Ce dimère a pu être obtenu mais la réduction du groupement nitro n'a pas fonctionné en présence d' H_2 et de Pd/C . Pour résoudre

ce problème, la conception d'un dimère avec un groupement protecteur (Boc) sur l'amine a été réalisée (figure 5.16).

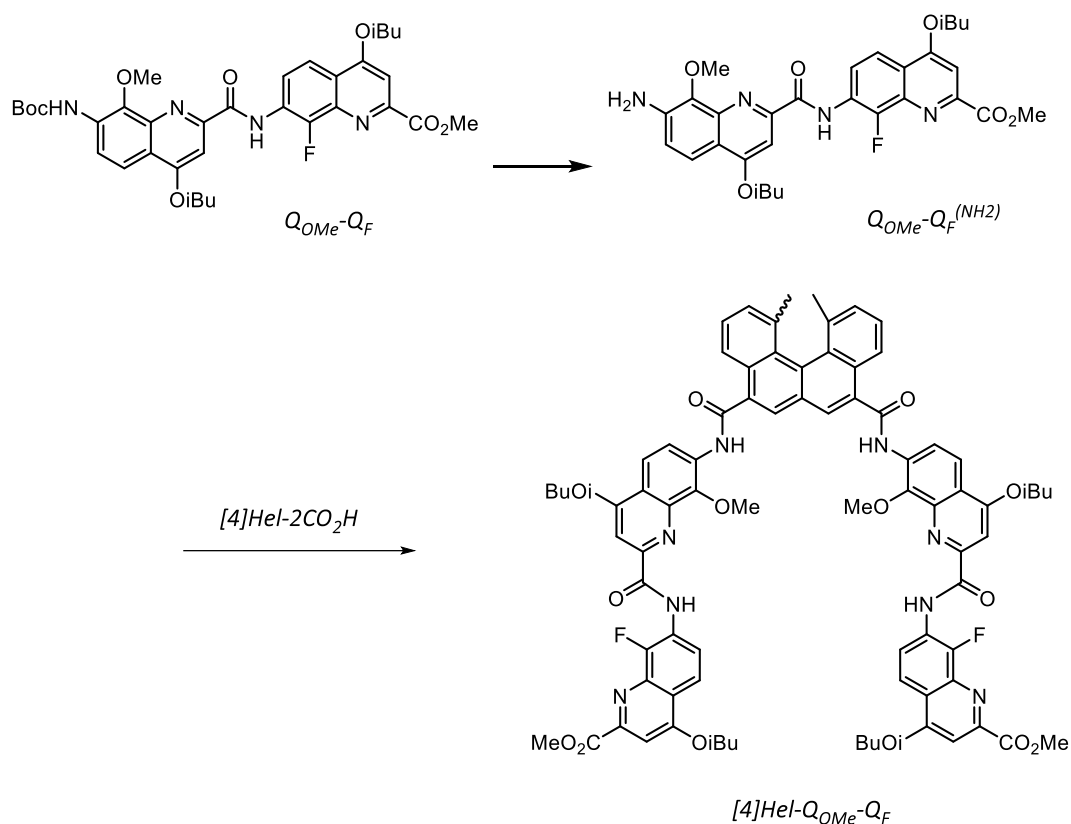


Figure 5.16 : Stratégie B pour obtenir le composé $[4]Hel-2(Q_{OMe}-Q_F)$.

Cette stratégie a permis d'obtenir le composé $[4]Hel-2(Q_{OMe}-Q_F)$ avec un rendement atteignant les 69% pour le couplage.

Dans le but d'obtenir un système à base d'oligomères de Q_F et d'un hélicène, le tétramère $Q_{OMe}-Q_F-Q_F-Q_F^{(NH_2)}$ a été développé afin de réaliser une synthèse similaire à la stratégie B (figure 5.17). Le couplage de ce tétramère avec l'hélicène $[4]Hel-2CO_2H$ est actuellement en cours d'étude.

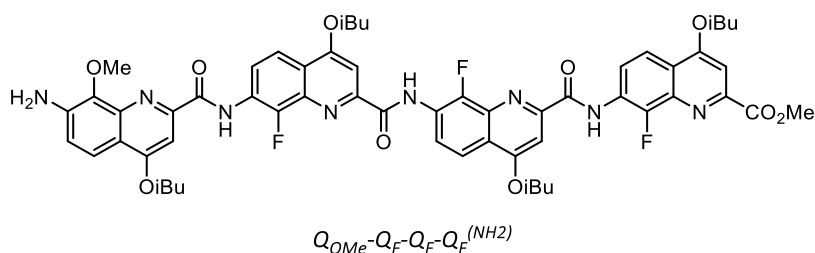


Figure 5.17 : Structure chimique du tétramère $Q_{OMe}-Q_F-Q_F-Q_F^{(NH_2)}$.

5. 3. Caractérisation des propriétés optiques

Les propriétés optiques des composés *[4]Hel-2CO₂H*, *[4]Hel-2Q₂* et *[4]Hel-2Q₄* ont été mesurées dans le chloroforme. Les spectres d'absorption et d'émission normalisés sont présentés *figure 5.18* et les valeurs correspondantes sont résumées dans le *Tableau 5.1*.

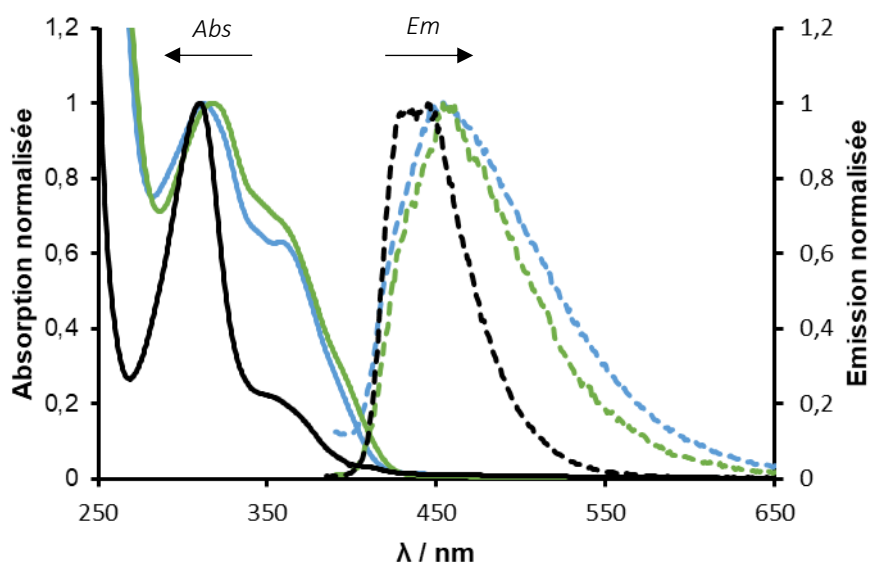


Figure 5.18 : Spectres d'absorption (lignes pleines) et d'émission (lignes pointillées) normalisés de *[4]Hel-2CO₂H* (noir), *[4]Hel-2Q₂* 5.13 (bleu) et *[4]Hel-2Q₄* (vert) dans CHCl₃ ($\lambda_{exc} = 370$ nm).

L'hélicène acide dicarboxylique *[4]Hel-2CO₂H* présente deux bandes d'absorption entre 250 et 400 nm. Une première bande d'absorption intense se situe à 310 nm ($\epsilon = 23\,500\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) et une deuxième bande plus faible à 358 nm ($\epsilon = 5\,400\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$).

Le composé *[4]Hel-2Q₂*, qui comporte quatre monomères de quinolines, présente lui aussi deux bandes d'absorption entre 250 et 450 nm. La première bande à 312 nm est très intense, $\epsilon = 62\,300\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, la seconde à 352 nm est légèrement plus faible, $\epsilon = 37\,500\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$. Pour comparaison, le tétramère de quinoline isobutoxy présenté dans le *chapitre 1* présente également deux bandes d'absorptions (à 323 nm et 350 nm avec $\epsilon = 32\,600\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ et $\epsilon = 28\,700\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$). On remarque donc que l'absorption du composé *[4]Hel-2Q₂* est à la fois plus intense que celle du motif [4]hélicène seul et que celle d'un tétramère Q₄.

Enfin, le composé *[4]Hel-2Q₄*, comportant deux tétramères soit huit monomères de quinolines, présente lui aussi deux bandes d'absorptions intenses, la première à 320 nm ($\epsilon = 58\,100\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)

$^1\text{.cm}^{-1}$) et la seconde à 358 nm ($\epsilon = 40\,000\text{ M}^{-1}\text{.cm}^{-1}$). L'intensité de ces bandes reste comparable à celles de **[4]Hel-2Q₂** malgré l'ajout de quatre monomères de quinoline supplémentaires.

	$\lambda_{\text{abs}}\text{ (nm)}$	$\epsilon\text{ (M}^{-1}\text{.cm}^{-1})^a$	$\lambda_{\text{em}}\text{ (nm)}^b$	$\phi_f\text{ (x100)}^c$
[4]Hel-2CO₂H	310	23 500	445	0.1
	358	5 400		
[4]Hel-2Q₂	312	62 300	454	1.5
	362	37 500		
[4]Hel-2Q₄	320	58 100	459	9.0
	358	40 000		

Tableau 5.1 : (a) Longueurs d'ondes d'absorptions dans CHCl₃ avec [c] = 30 μM . (b) Longueur d'onde du maximum d'émission dans CHCl₃ ($\lambda_{\text{exc}} = 370\text{ nm}$). (c) Rendement quantique de fluorescence dans CHCl₃.

En solution dans le chloroforme et à l'air libre, l'hélicène **[4]Hel-2CO₂H** émet à 445 nm avec un rendement quantique de fluorescence de 0.1%. L'ajout de deux dimères sur cet hélicène permet de décaler l'émission de 9 nm, $\lambda_{\text{em}} = 454\text{ nm}$ pour le composé **[4]Hel-2Q₂**, et d'augmenter le rendement quantique de fluorescence à 1.5%, soit une intensité similaire au tétramère de quinolines étudié précédemment. L'ajout de deux dimères supplémentaires permet de décaler encore la longueur d'onde maximale d'émission de 5 nm, $\lambda_{\text{em}} = 459\text{ nm}$ pour le composé **[4]Hel-2Q₄**. De plus, on constate cette fois une nette augmentation du rendement quantique de fluorescence, calculé à 9.0%, et cohérent avec la valeur mesurée pour un octamère de quinoline.³⁹

5. 4. Caractérisation des propriétés chiroptiques

Les propriétés chiroptiques des composés **[4]Hel-2CO₂H**, **[4]Hel-2Q₂** et **[4]Hel-2Q₄** ont été évaluées par analyses ECD (figure 5.19) et CPL (figure 5.20) dans le chloroforme. Les valeurs obtenues sont reportées dans le Tableau 5.2. Cette étude inclut les deux énantiomères *P* et *M* de l'hélicène diacide carboxylique **[4]Hel-2CO₂H**, l'énantiomère *P* du composé **[4]Hel-2Q₂** et les deux énantiomères *P* et *M* du composé **[4]Hel-2Q₄**.

Le spectre ECD de l'hélicène **[4]Hel-2CO₂H** présente plusieurs effets Cotton dans la même région que le spectre d'absorption figure 5.17. Les spectres des deux énantiomères sont image

³⁹ Zheng, D.; Zheng, L.; Yu, C.; Zhan, Y.; Wang, Y.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2019**, 21, 2555–2559.

miroir l'un de l'autre et de même intensité, avec des valeurs équivalentes à celles rapportées par Yamaguchi et coll.²⁵ On observe notamment trois bandes de faible intensité ($\Delta\epsilon \sim 10$ à $20 \text{ cm}^{-2}.\text{mmol}^{-1}$) à 370, 315 et 290 nm, avec des inversions de signe. Ainsi la bande de plus basse énergie présente un signe négatif pour l'énantiomère P et positif pour l'énantiomère M.

Lorsque cet hélicène est fonctionnalisé avec des oligomères de quinolines, de nouvelles bandes intenses sont observées en ECD. Le composé *P*-[4]Hel-2Q₂, présente une bande négative intense à 370 nm ($\Delta\epsilon = -100 \text{ cm}^{-2}.\text{mmol}^{-1}$). Cette bande d'absorption est située à la même longueur d'onde que la bande de plus basse énergie de l'hélicène [4]Hel-2CO₂H mais avec une intensité 6 fois supérieure qui témoigne de l'influence des deux dimères de quinoline sur les propriétés d'absorption chirale. Si l'on compare celles-ci avec le tétramère *P*-Q₄ présenté au chapitre 3 (p.92), celui-ci présente deux bandes positives bien distinctes à 384 et 400 nm avec $\Delta\epsilon = 66.0$ et $58.5 \text{ cm}^{-2}.\text{mmol}^{-1}$ respectivement. Ainsi le spectre ECD du composé *P*-[4]Hel-2Q₂ présente un signal de signe opposé au *P*-Q₄ et avec une intensité à 370 nm multipliée par 1.5.

Dans le cas des deux énantiomères *P*/*M*-[4]Hel-2Q₄, deux bandes intenses et bien définies sont observables autour de 400 nm, caractéristiques des oligomères de quinolines. Le profil des spectres ECD des deux énantiomères *P*/*M*-[4]Hel-2Q₄ présente donc un caractère foldamère de quinolines fortement marqué. L'énantiomère *P*-[4]Hel-2Q₄ présente des bandes négatives à 403 et 483 nm avec $\Delta\epsilon = -84$ et $-106 \text{ cm}^{-2}.\text{mmol}^{-1}$. L'intensité de ces bandes est donc légèrement supérieure à celle mesurée pour *P*-[4]Hel-2Q₂ mais reste du même ordre de grandeur. On constate ici que les bandes correspondant à la structure en hélice des foldamères de quinolines sont nettement plus intenses que les signaux mesurés pour un [4]hélicène. De plus, comme attendu d'après la structure RX du composé *P*-[4]Hel-2Q₄, on observe également par ECD que l'hélicité *P* de l'hélicène induit une hélicité *M* des foldamères, et inversement pour l'autre énantiomère. En effet, les effets Cotton négatifs mesurés entre 360 et 430 nm pour le *P*-[4]Hel-2Q₄, sont caractéristiques d'une hélicité *M* des foldamères de quinolines, comme l'indiquent les travaux décrits dans les chapitres précédents.^{40,41}

⁴⁰ Merlet, E.; Moreno, K.; Tron, A.; McClenaghan, N.; Kauffmann, B.; Ferrand, Y.; Olivier, C. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 9825–9828.

⁴¹ Moreno, K.; Merlet, E.; McClenaghan, N.; Buffeteau, T.; Ferrand, Y.; Olivier, C. *ChemPlusChem* **2021**, 86, 496–503.

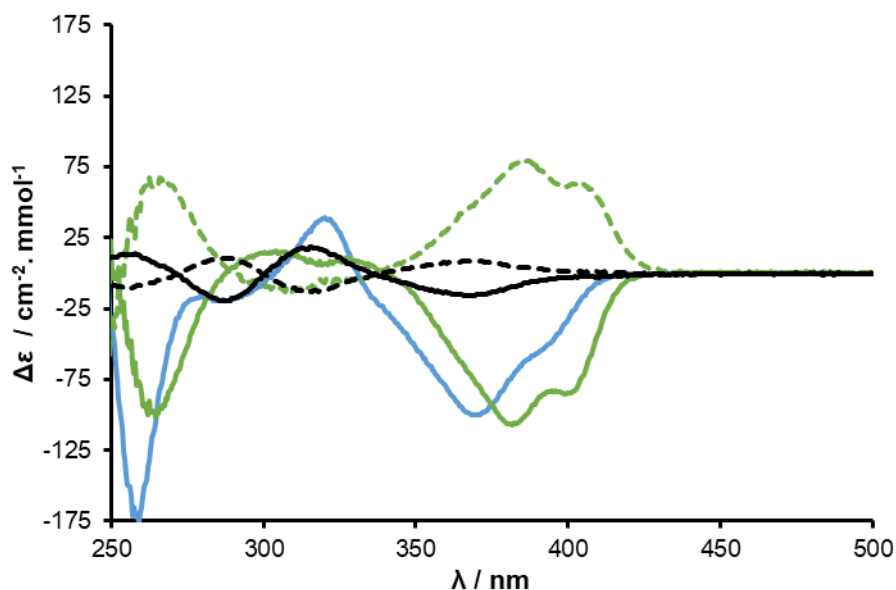


Figure 5.19 : Spectres ECD des composés *P*-[4]Hel-2CO₂H (noir, ligne pleine), *M*-[4]Hel-2CO₂H (noir, ligne pointillée), *P*-[4]Hel-2Q₂ (bleu, ligne pleine), *P*-[4]Hel-2Q₄ (vert, ligne pleine) et *M*-[4]Hel-2Q₄ (vert, ligne pointillée) dans le dans CHCl₃ ([*c*] = 30 μM à 298 K).

Les propriétés d'émission chirale des composés [4]Hel-2CO₂H, [4]Hel-2Q₂ et [4]Hel-2Q₄ ont été évaluée par spectroscopie de luminescence circulairement polarisée. Chacun de ces composés présente une émission CPL correspondant à la photoluminescence totale. L'hélicène diacide [4]Hel-2CO₂H présente une bande d'émission large avec un maximum à 428 nm et un g_{lum} correspondant de -4.1×10^{-3} pour l'énantiomère *P* et $+3.6 \times 10^{-3}$ pour l'énantiomère *M*. Comme pour l'ECD, l'hélicène *M* induit donc un signe positif de l'émission CPL et négatif pour l'hélicène *P*. Avec l'ajout des oligomères de quinolines, le signe de l'émission CPL reste inchangé par rapport à [4]Hel-2CO₂H mais dépend de l'hélicité des foldamères. En clair, l'hélicène *P* qui induit une hélicité *M* des foldamères conduit à une émission CPL de signe négatif de la même façon que les oligomères *M*-Q₄ ou *M*-Q₆. L'intensité CPL du composé [4]Hel-2Q₂ est similaire à celle de l'hélicène diacide avec $g_{lum} = -3.9 \times 10^{-3}$ à 449 nm. En revanche, une nette augmentation de l'intensité CPL est observée pour [4]Hel-2Q₄ composé de tétramères de quinoline. Ces deux énantiomères présentent des bandes d'émission larges et opposées entre 400 et 500 nm, avec une valeur maximale du facteur de dissymétrie obtenue pour le composé *P*-[4]Hel-2Q₄ : $g_{lum} = -1.43 \times 10^{-2}$ à 424 nm. Cette valeur est donc comparable à celle mesurée pour le tétramère de quinolines isobutoxy décrit dans le chapitre 1.⁴⁰

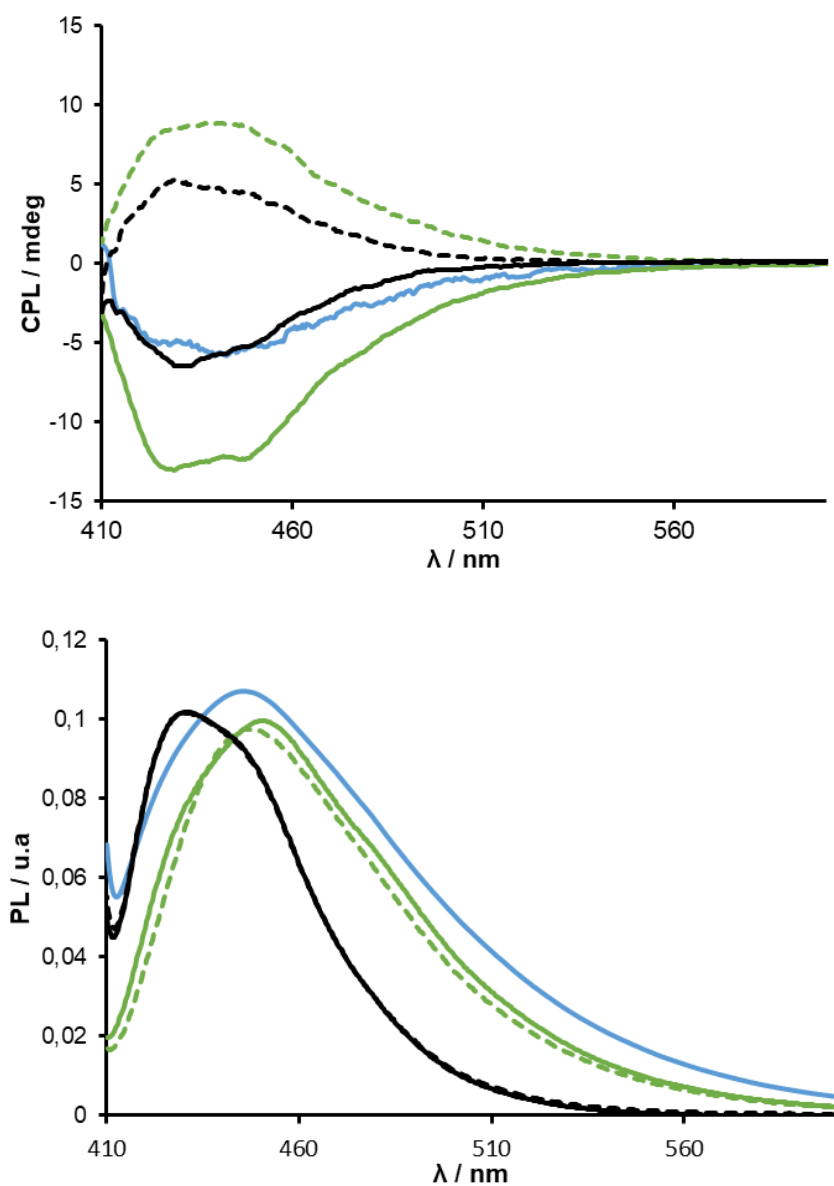


Figure 5.20 : Spectres CPL et de photoluminescence associée des composés P-[4]Hel-2CO₂H (noir, ligne pleine), M-[4]Hel-2CO₂H (noir, ligne pointillée), P-[4]Hel-2Q₂ (bleu, ligne pleine), P-[4]Hel-2Q₄ (vert, ligne pleine) et M-[4]Hel-2Q₄ (vert, ligne pointillée) dans le dans CHCl₃ ([c] = 30 μ M à 298 K).

	Hélicité hélicène	$\Delta\epsilon$ ($M^{-1} \cdot cm^{-1}$) / $(\lambda$ [nm])	$g_{lum} \times 10^{-3}$ / $(\lambda$ [nm])
[4]Hel- 2CO₂H₂	<i>P</i>	- 19.4 (289) ; 18.3 (314) ; - 15.8 (370)	- 4.1 (428)
	<i>M</i>	10.6 (287) ; - 12.6 (317) ; 8.4 (369)	3.6 (428)
[4]Hel- 2Q₂	<i>P</i>	39.4 (320) ; - 100.0 (371)	- 3.9 (449)
[4]Hel- 2Q₄	<i>P</i>	- 106.4 (383) ; - 84.4 (403)	- 14.3 (424) ; - 8.7 (450)
	<i>M</i>	80.0 (389) ; 62.2 (404)	11.8 (423) ; 5.9 (450)

Tableau 5.2 : Propriétés chiroptiques ECD et CPL en solution dans CHCl₃ (λ_{exc} = 370 nm, $[c]$ = 30 μ M [ECD], $[c]$ = 30 μ M [CPL] à 298 K).

5. 5. Conclusion & perspectives

En conclusion, un nouveau système supramoléculaire constitué d'un [4]hélicène relié à des foldamères de quinolines a été développé. L'hélicène agit dans ce cas comme un inducteur chiral permettant de fixer l'hélicité des oligoamides de quinoline qui lui sont liés. L'induction chirale sur les oligomères de quinolines est observée par ECD et CPL dès l'ajout de deux dimères. Des photoluminescences et intensités CPL similaires aux foldamères de quinolines ont été mesurées avec notamment un rendement quantique de fluorescence de 9% et un g_{lum} égal à 1.4×10^{-2} à 424 nm pour le composé **P-[4]Hel-2Q₄**.

La structure RX de ce même composé a permis de confirmer dans un premier temps la configuration hélicoïdale de l'hélicène ainsi que des foldamères de quinolines. De plus, grâce à cette structure, il a été démontré qu'une hélicité *P* sur l'hélicène induit une hélicité *M* des quinolines. Ainsi, au sein d'un unique système supramoléculaire, les deux hélicités droite et gauche sont présentes.

Cette nouvelle architecture originale offre la possibilité de coupler les avantages des foldamères et des hélicènes afin de développer de nouvelles propriétés optiques et chiroptiques intenses. Les avantages propres aux hélicènes et aux foldamères pourraient être associés pour de futures applications. Par la suite, il serait intéressant d'appliquer les différentes modulations développées sur les foldamères (isomérisation de position, étude de liaisons, etc.) afin d'étudier ce nouveau système. De plus, dans ce cas il est également

envisageable de modifier la structure de l'hélicène. Par ailleurs, le développement de systèmes d'ordre supérieur doit encore être mis au point avec l'insertion de quinolines fluorées sur l'hélicène.

Chapitre 6 : La diffusion hyper-Rayleigh comme nouvelle approche pour l'étude de molécules chirales en solution

Chapitre 6 : La diffusion hyper-Rayleigh comme nouvelle approche pour l'étude de molécules chirales en solution

6. 1. Introduction

Dans l'ensemble de ce manuscrit, le ECD et la CPL ont été principalement utilisés pour sonder la chiralité des molécules à la fois dans leur état fondamental et leurs états excités grâce à l'utilisation de l'optique linéaire. Au cours des dernières décennies, les techniques chiroptiques telles que le ECD, le VCD, le pouvoir rotatoire ainsi que l'activité optique Raman ont été les principaux instruments pour l'étude de la chiralité au sein des molécules organiques.¹ Par exemple, le ECD, qui est principalement utilisé, est une méthode sensible aux transitions d'absorption au sein d'une molécule. La valeur mesurée par ECD représente une information chirale pour les différentes bandes d'absorption mais ces transitions peuvent être parfois faibles et donc rendre cette méthode non adaptée à certains systèmes. Ainsi, dans certains cas, cette technique peut s'avérer insuffisante pour fournir l'information de chiralité nécessaire pour caractériser une molécule. Par ailleurs, être capable de déterminer la chiralité de molécules au sein d'une solution reste un enjeu majeur, à la fois dans la recherche actuelle mais également pour l'industrie avec le développement de nouveaux médicaments.^{2,3}

Dans le cas des molécules organiques, les activités ECD mesurées présentent généralement des valeurs de g_{abs} de l'ordre du 10^{-3} .⁴ Afin d'augmenter la sensibilité de cette technique, plusieurs améliorations sur le ECD ont vu le jour avec l'utilisation de montages différents pour augmenter la sensibilité chirale de la détection. Par exemple, Altug et coll. ont développé des échantillons couplés à une couche biologique chirale afin d'amplifier le signal ECD.⁵ Rhee et coll. ont étudié l'influence de la polarisation incidente avec un montage utilisant une source de lumière elliptiquement polarisée gauche et droite.⁶ Cho et coll. résument les différentes méthodologies

¹ Polavarapu, P. L. *Chem. Record* **2007**, 7, 125–136.

² Smith, S. W. *Toxicol. Sci.* **2009**, 110, 4–30.

³ Davies, N.; Teng, X. *Adv. Pharmacol.* **2003**, 3, 242–252.

⁴ Tanaka, H.; Inoue, Y.; Mori, T. *ChemPhotoChem* **2018**, 2, 386–402.

⁵ Mohammadi, E.; Tsakmakidis, K. L.; Askarpour, A. N.; Dehkoda, P.; Tavakoli, A.; Altug, H. *ACS Photonics* **2018**, 5, 2669–2675.

⁶ Rhee, H.; Eom, I.; Ahn, S.-H.; Song, K.-H.; Cho, M. *Phys. Rev. A* **2015**, 91, 053839.

développées afin d'améliorer l'intensité ECD par le contrôle de la polarisation de la lumière incidente.⁷

Afin d'offrir une complémentarité à l'optique linéaire pour évaluer la chiralité, l'optique non-linéaire (ONL) est un domaine qui pourrait apporter de nouvelles techniques chiroptiques. Parmi les phénomènes d'ONL, la technique HRS est déjà utilisée pour apporter des informations sur la distribution électronique de molécules variées. Beratan, Clays et Therien ont notamment étudié différentes géométries de complexes de Ruthénium/porphyrine⁸ et Castet et coll. ont réalisé des études sur des interrupteurs moléculaires ONL.⁹ La HRS est une méthode sensible à la polarisabilité totale de la molécule et cette technique pourrait donc fournir de nouvelles informations précieuses dans l'étude des systèmes chiraux en solution.¹⁰

Afin d'étudier l'influence de la chiralité dans la technique HRS, six hélices de quinolines avec des structures différentes ont été développées et les propriétés d'optique non-linéaire de ces foldamères ont été sondées. Pour ce faire, la réponse non-linéaire de chaque énantiomère a été mesurée pour déterminer la différence d'intensité hyper-Rayleigh entre chaque énantiomère avec l'utilisation de laser. Une lumière linéairement polarisée (LP) et circulairement polarisée (CP) a été utilisée afin de déterminer l'activité en HRS et l'activité optique hyper-Rayleigh (*Hyper-Rayleigh Optical Activity, HROA*).¹¹ Ce paramètre HROA (équation 1) constitue un des premiers éléments pour relier l'intensité HRS à la chiralité d'un système. Ce paramètre est similaire avec celui introduit récemment par Valev et coll. où le terme de dichroïsme circulaire de diffusion hyper-Rayleigh est utilisé (*Hyper-Rayleigh Scattering Circular Dichroism, HRS CD*).¹² Le phénomène HROA est représenté figure 6.1.

⁷ Rhee, H.; Choi, J. S.; Starling, D. J.; Howell, J. C.; Cho, M. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 4107.

⁸ Nayak, A.; Park, J.; De Mey, K.; Hu, X.; Duncan, T. V.; Beratan, D. N.; Clays, K.; Therien, M. J. *ACS Cent. Sci.* **2016**, *2*, 954–966.

⁹ Castet, F.; Rodriguez, V.; Pozzo, J.-L.; Ducasse, L.; Plaquet, A.; Champagne, B. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2656–2665.

¹⁰ Verbiest, T.; Clays, K.; Rodriguez, V. *Second-order Nonlinear Optical Characterization Techniques*, CRC Press: Boca Raton, FL, **2009**.

¹¹ Verreault, D.; Moreno, K.; Merlet, É.; Adamietz, F.; Kauffmann, B.; Ferrand, Y.; Olivier, C.; Rodriguez, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 257–263.

¹² Collins, J. T.; Rusimova, K. R.; Hooper, D. C.; Jeong, H.-H.; Ohnouteck, L.; Pradaux-Caggiano, F.; Verbiest, T.; Carbery, D. R.; Fischer, P.; Valev, V. K. *Phys. Rev. X* **2019**, *9*, 011024.

$$\Delta^{HROA} = \frac{I^{RCP}_{2\omega} - I^{LCP}_{2\omega}}{\frac{1}{2}(I^{RCP}_{2\omega} + I^{LCP}_{2\omega})} \quad - \text{Équation 1}$$

$I^{RCP}_{2\omega}$ et $I^{LCP}_{2\omega}$ sont les intensités HRS respectivement mesurées avec une lumière circulairement polarisée droite (RCP) et circulairement polarisée gauche (LCP). Ce rapport est comparable à ceux précédemment utilisés pour les mesures d'optique linéaire ECD et CPL (g_{abs} et g_{lum}). L'étude des propriétés ONL des foldamères a été réalisée en collaboration avec Prof. Vincent Rodriguez du groupe de spectroscopie moléculaire (GSM) de l'ISM.

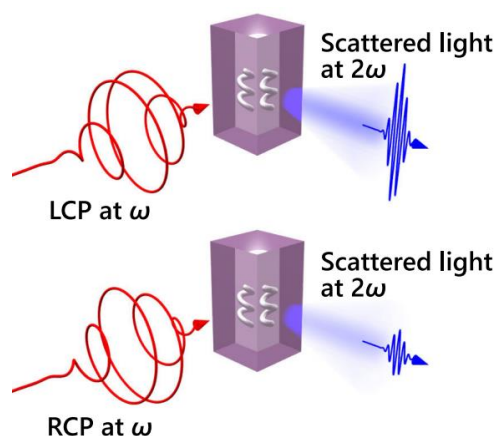


Figure 6.1 : Représentation schématique de l'activité optique hyper-Rayleigh avec une source de lumière incidente circulairement polarisée.¹²

6. 2. Montage HRS

Les mesures de HRS ont été effectuées en solution dans le chloroforme avec tout d'abord une lumière incidente polarisée linéairement à 1 064 nm (une source de lumière dans le domaine de non-résonance des hélices, *figure 6.2*) et une détection à 532 nm. Le montage est représenté *figure 6.3*. Par la suite, une lame quart-onde (QWP) a permis de transformer la lumière incidente linéairement polarisée en lumière circulairement polarisée.

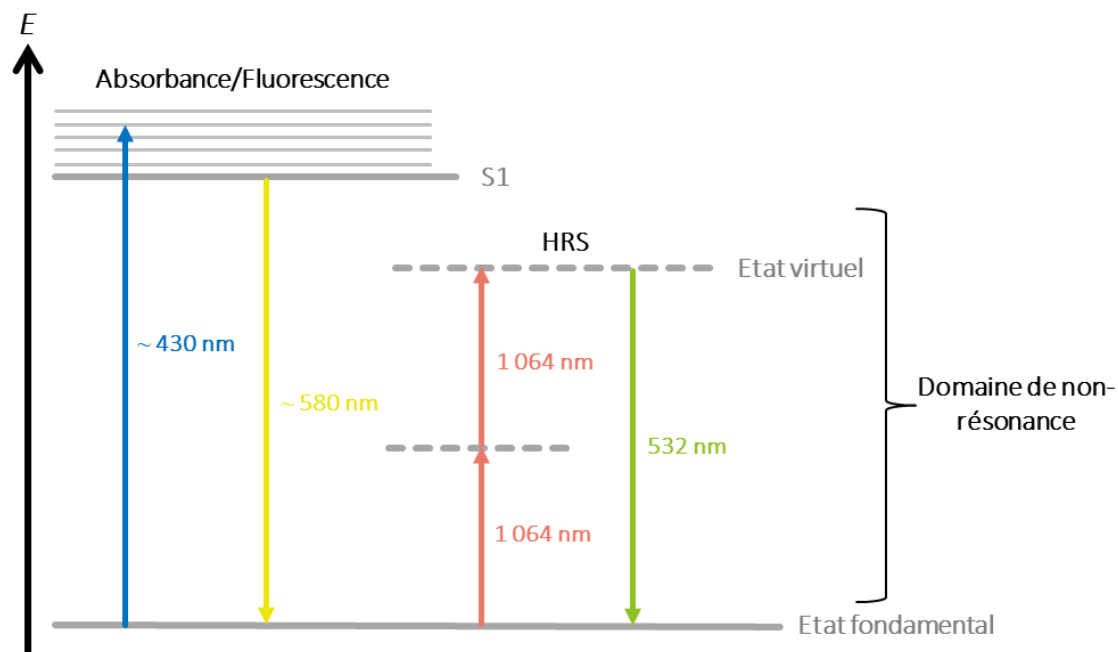


Figure 6.2 : Représentation schématisée des phénomènes d'absorbance, de fluorescence et de diffusion Hyper-Rayleigh pour l'hexamère Q_6-D/A .

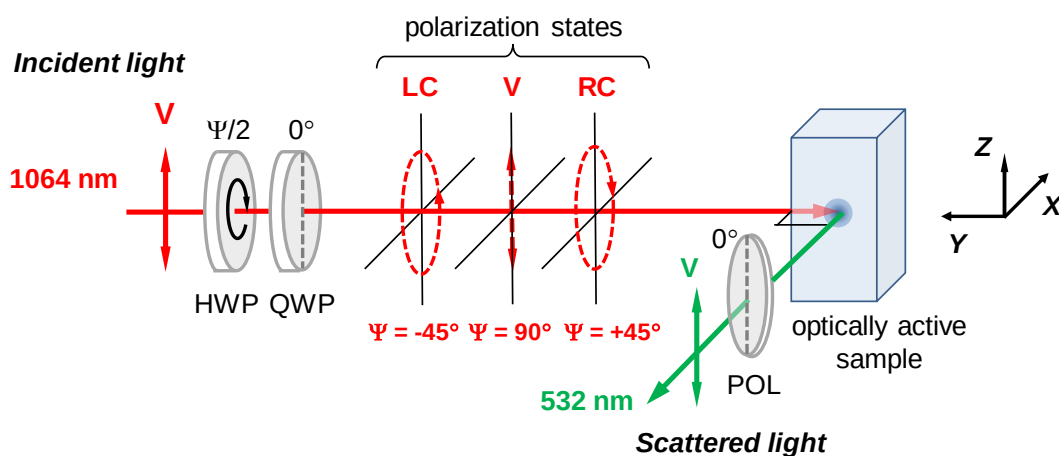


Figure 6.3 : Schéma du montage de la mesure HRS avec V, LC et RC une lumière polarisée verticalement, circulairement gauche ou circulairement droite, respectivement. HWP et QWP sont des lames demi-onde tournante et quart d'onde fixe, respectivement, afin d'obtenir les différentes polarisations de la lumière incidente. POL est un polariseur pour filtrer les différentes polarisations de l'onde diffusée.¹¹

Cette méthode a permis de mesurer le facteur d'hyperpolarisabilité β_{HRS} pour chaque foldamère, ainsi que les valeurs moyennes correspondantes pour les différents énantiomères $\langle \beta_{HRS} \rangle$. Par ailleurs, le rapport de dépolarisation DR (*Depolarization Ratio*) a été également mesuré. Celui-ci est fonction des différentes composantes de l'hyperpolarisabilité et sa valeur est une information sur la symétrie et la polarisabilité des molécules.¹⁰ Il est mesuré en faisant varier la polarisation de la lumière incidente. La réponse HRS est mesurée pour chaque angle

et permet de déterminer si un système est de type dipolaire, push-pull ou octupolaire. Notons que le rapport de dépolarisation pour un système dipolaire est $DR = 9$, pour un système push-pull dans un plan (1D) $DR = 5$, et pour un système octupolaire $DR = 1.5$.

Les mesures sont réalisées à différentes concentrations (10^{-2} à 10^{-4} M⁻¹) dans une cuvette en quartz de 10 mm et à température ambiante.

6. 3. Foldamères étudiés en HRS

Dans le but de sonder les propriétés d'optique non-linéaire des foldamères, six hélices enantiomériquement pures ont été synthétisées avec des distributions électroniques différentes. Sur la base des résultats présents dans la littérature, ces hélices ont été choisies afin d'observer une activité HRS croissante entre les différents foldamères. Premièrement, deux tétramères de quinolines isobutoxy *P/M-Q₄* ont été choisis pour étudier la polarisation native des hélices. Ensuite, deux tétramères équipés d'un groupement électrodonneur en position 2, *P/M-Q₄-D*, ont été sélectionnés afin d'étudier l'influence de l'augmentation de la densité électronique. Le choix du groupement électrodonneur est similaire aux études sur les propriétés d'optique linéaire avec le *N*-9,9-Diméthyl-9*H*-fluorènamine (DFA). Enfin, les dernières hélices sont les systèmes « push-pull », *P/M-Q₆-D/A*. Ces hélices permettent d'étudier le phénomène HRS avec un flux d'électron contrôlé, allant du groupement donneur au groupement accepteur à travers l'hélice et ainsi permettre de mieux rationaliser les résultats obtenus. Avec ce système D- π -A une activité ONL importante est donc attendue. Ces hexamères possèdent un groupement électrodonneur DFA en position 2 et un groupement électroattracteur 1-éthynyl-3,5bis(trifluorométhyl)benzène (ETFMB) en position 6.

Par ailleurs, une synthèse de l'hexamère racémique sans inducteur chiral a été réalisée dû à des difficultés à cristalliser les hélices *P/M-Q₆-D/A*. Pour ce faire, l'hexamère racémique a été obtenu de façon similaire aux hélices *P/M-Q₆-D/A* décrits au *chapitre 2*. Une synthèse de type de type [1+1], [2+2] et [4+2] a été adopté avec la différence qui réside dans le couplage [4+2] qui est réalisé à partir du tétramère amine **6.1** sur le dimère hydrolysé en condition basique **6.2** sans inducteur chiral (*figure 6.4*).

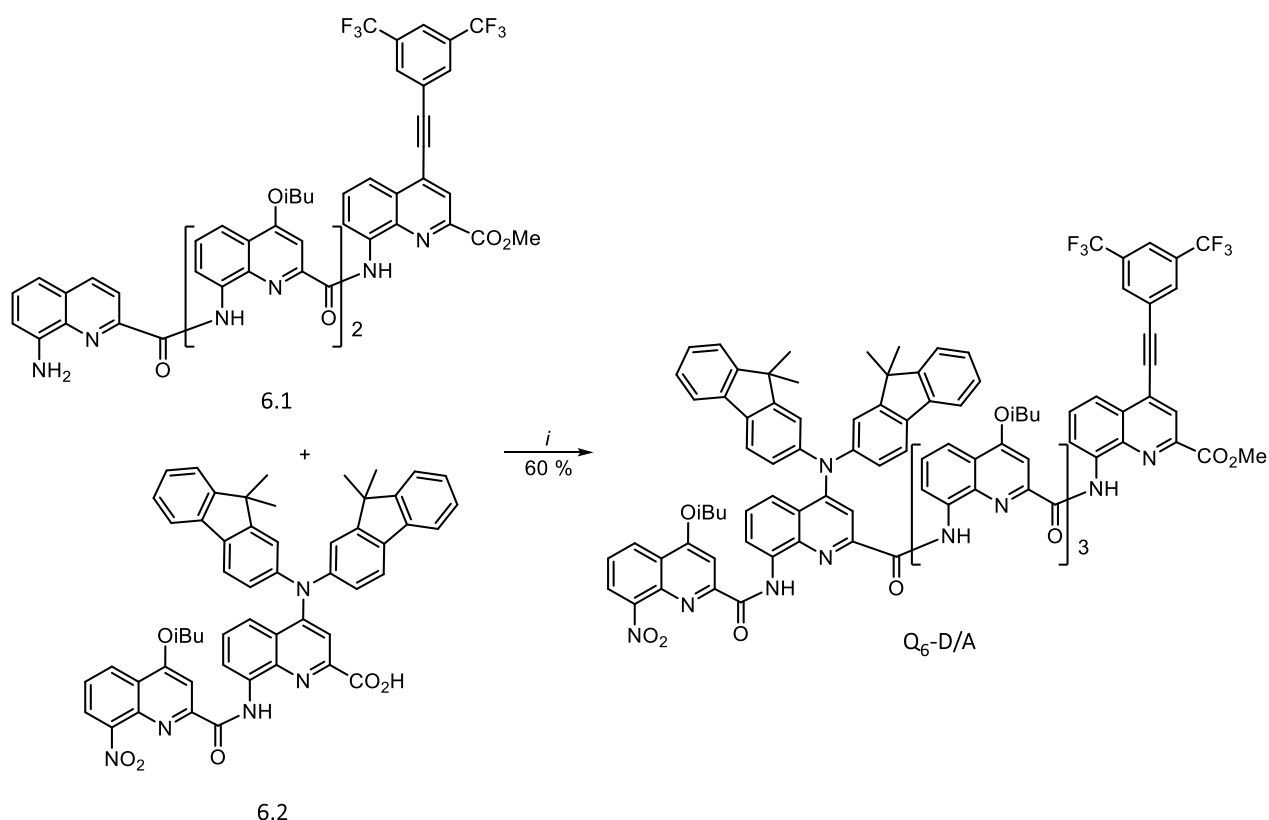


Figure 6.4 : Synthèse de **Q₆-D/A** : *i*) (COCl)₂, DIPEA, CHCl₃, 0 °C puis t.a., 24h.

Ainsi, la structure RX du cristal du racémique de l'hexamère **Q₆-D/A**, sans inducteur chiral, a été obtenu par diffusion lente de l'hexane dans le chloroforme (figure 6.5). Celle-ci présente le repliement en hélice de l'hexamère (avec une hélicité P) et permettent de visualiser l'orientation spatiale de chaque groupement fonctionnalisant (figure 2.8). Les différents groupements bis(9,9-diméthyl-9H-fluorèn-2-yl)amine et éthyne-bis-trifluorométhylbenzène pointent chacun dans des directions opposées.

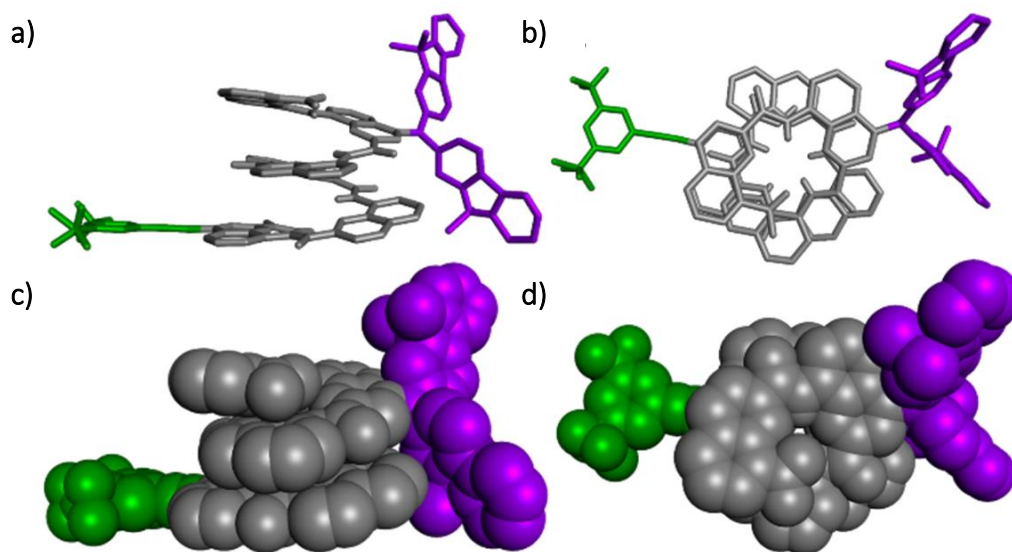


Figure 6.5 : Structure cristalline de l'hexamère *P* de *rac*-Q₆-D/A (sans inducteur chiral). **a)** Vue de côté ; **b)** vue de haut ; **c)** représentation CPK (Corey–Pauling–Koltun) avec vue de côté et **d)** représentation CPK avec vue de haut avec le groupement DFA en violet et ETFMB en vert.

6. 4. Propriétés optiques non-linéaires des oligomères de quinolines

Les différents foldamères ont été étudiés avec une lumière incidente linéairement et circulairement polarisée (figure 6.6 **a** et **b**). La réponse HRS de chaque énantiomère a été mesurée et les différents paramètres obtenus sont présentés dans le *tableau 6.1*.

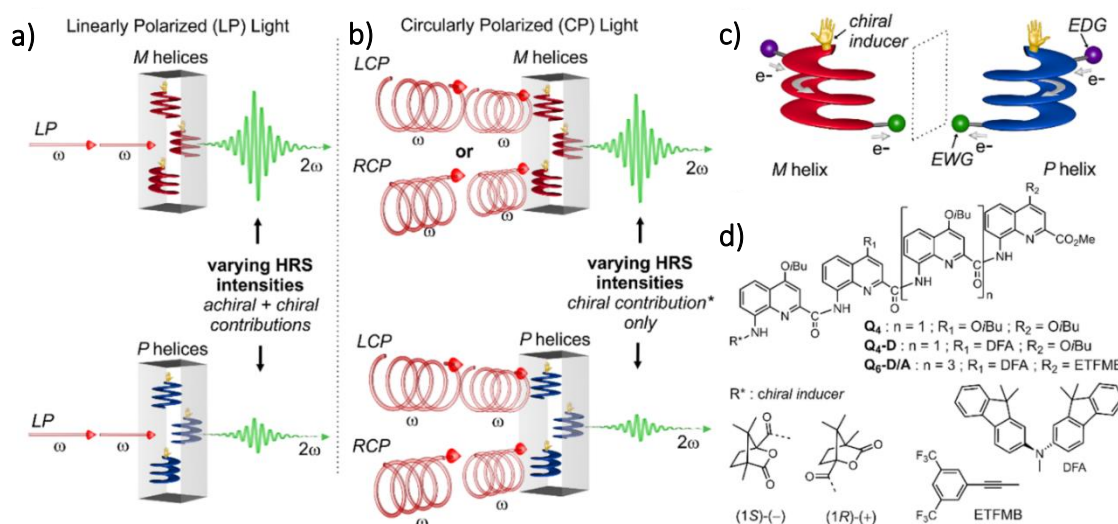


Figure 6.6 : Représentation schématique des méthodes utilisées pour sonder les propriétés ONL. **a)** Utilisation d'une lumière incidente linéairement polarisée ; **b)** Utilisation d'une lumière circulairement polarisée ; **c)** schéma des hélices « push-pull » avec le flux des électrons et **d)** formules chimiques des foldamères utilisés.¹¹

	$\beta_{HRS} (ua)^a$	$\langle \beta_{HRS} \rangle (ua)^a$	$\delta\beta_{HRS}/\langle \beta_{HRS} \rangle^b$	DR	$\langle DR \rangle^c$	$\Delta^{HROA} \times 10^{-2}$
Q	36 ± 11			2.90 ± 0.11		
<i>P-Q₄</i>	497 ± 10	518	- 0.08	2.48 ± 0.14	2.17	- 0.1
<i>M-Q₄</i>	538 ± 41			1.85 ± 0.12		- 5.6
<i>P-Q₄-D</i>	$5\,614 \pm 88$	5097	+ 0.20	3.01 ± 0.06	2.99	- 1.7
<i>M-Q₄-D</i>	$4\,580 \pm 76$			2.96 ± 0.06		+ 20
<i>P-Q₆-D/A</i>	$7\,677 \pm 370$	9\,950	- 0.39	4.43 ± 0.62	3.54	- 15
<i>M-Q₆-D/A</i>	$11\,423 \pm 1061$			2.64 ± 0.13		- 52

Tableau 6.1 : Mesures dans $CHCl_3$ à 298 K, $[c] = 1.10^{-3}$, $\lambda_{excitation} = 1064$ nm et $\lambda_{detection} = 532$ nm. [a] Unité atomique : $3.621 \times 10^{-42} m^4.V^{-1} = 8.639 \times 10^{-33}$ esu. [b] Rapport des différences énantiomériques, détail équation 2. [c] Moyenne des valeurs énantiomériques. Les incertitudes sont dues aux corrections apportées aux courbes mesurées.

$$\frac{\delta\beta_{HRS}}{\langle \beta_{HRS} \rangle} = \frac{\beta^{(P)HRS} - \beta^{(M)HRS}}{\frac{1}{2}(\beta^{(P)HRS} + \beta^{(M)HRS})} \quad - \quad \text{Équation 2}$$

Premièrement, les valeurs $\langle \beta_{HRS} \rangle$ mesurées sont comprises entre 518 et 9 950 u.a, ce qui correspond à des réponses d'intensités HRS importantes pour ce genre de phénomène de diffusion. Par exemple, le tétramère de référence **Q₄** ($\beta = 518$ u.a) possède une réponse d'ordre deux fois supérieurs à des [7] hélicènes¹³ et confirme le choix des hélices de quinolines comme système intéressant pour leurs réponses ONL. Notons que Botek et coll. ont calculé des intensités allant de 60 à 6 500 u.a de β_{HRS} pour des hélicènes. Par la suite, l'ajout d'un groupement électrodonneur permet de visualiser l'effet bénéfique de l'augmentation de la densité électronique sur l'intensité HRS. En effet, pour le tétramère **Q₄-D**, une intensité du facteur d'hyperpolarisabilité atteignant 5 097 u.a est mesurée. L'augmentation est encore plus visible avec l'hélice push-pull. L'hexamère **Q₆-D/A** possède une activité HRS la plus importante avec β égal à 9 950, soit une réponse dix-neuf fois supérieure à la réponse HRS du tétramère **Q₄**. Ces résultats vont dans le sens des recherches déjà établies sur l'évolution de l'hyperpolarisabilité en fonction des propriétés structurales des molécules. La présence d'un

¹³ Botek, E.; Spassova, M.; Champagne, B.; Asselberghs, I.; Persoons, A.; Clays, K. *Chem. Phys. Lett.* **2005**, 412, 274–279.

groupement donneur et d'un groupement accepteur espacé par plusieurs quinolines est bénéfiques pour l'activité ONL des foldamères.

Toujours dans le cas des valeurs moyennes, $\langle DR \rangle$ du **Q₄** indique un comportement du chromophore de type octupolaire, **Q₄-D** possède une valeur supérieure et se rapproche d'un comportement push-pull. Pour finir, l'hexamère **Q₆-D/A** comme attendu se rapproche de façon plus intense d'un comportement « push-pull » avec une valeur de 3.54 avec l'action des groupements électrodonneur et électroattracteur.

A présent, l'analyse de l'hyperpolarisabilité pour chaque énantiomère indique que la réponse ONL dépend du sens de l'hélice avec des valeurs différentes entre chaque énantiomère (figure 6.7).

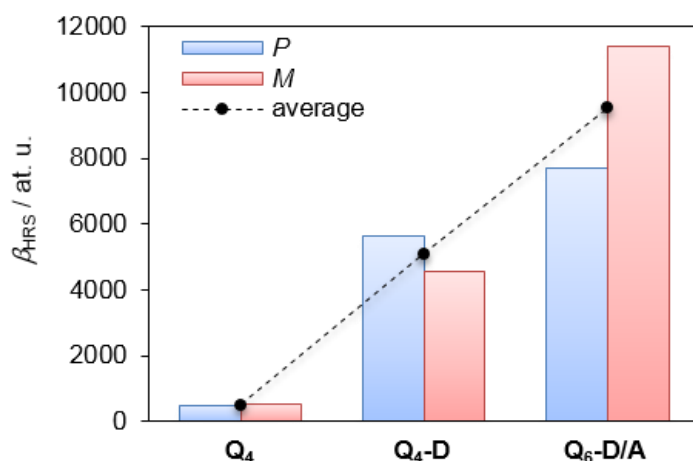


Figure 6.7 : Hyperpolarisabilité β_{HRS} des hélices P (bleues) et M (rouges) des différents foldamères et moyenne des valeurs énantiomériques des hyperpolarisabilité $\langle \beta_{HRS} \rangle$ (noires).

Des différences d'hyperpolarisabilité allant de 8% pour le tétramère isobutoxy **Q₄** à 38% pour le **Q₆-D/A** sont détectées et cette différence est directement reliée à l'augmentation de la polarisabilité des hélices quand des substituants sont ajoutés. De plus, si l'on compare le tétramère **Q₄-D** et l'hexamère **Q₆-D/A**, une inversion de signe de différence énantiomérique est observée suggérant que le sens de l'hélicité n'est pas le seul facteur influençant l'intensité HRS. De même, le rapport de dépolarisation démontre également des différences entre les hélices P et M et ces résultats indiquent que les énantiomères ne se comportent pas de la même façon, variant d'un comportement de type push-pull à quasi-octupolaire en fonction de l'hélicité.

Lors des mesures HRS, la réponse est principalement due au transfert de charge présent au sein de la molécule qui intensifie ce phénomène, et la réponse dépend alors des contributions chirales et achirales de la molécule. L'ensemble de ces contributions ordonnent des hyperpolarisabilités différentes entre les énantiomères. Ici, principalement dans le but de mettre en avant l'importance du facteur chiral l'activité optique hyper-Rayleigh est mesurée. Celle-ci dépend uniquement des contributions chirales au sein des molécules (*figure 6.8*) quand la diffusion polarisée verticalement (à 90°) est mesurée.¹⁴

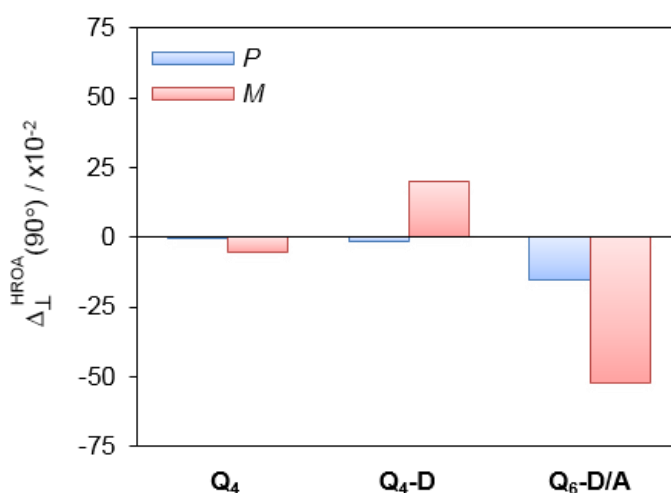


Figure 6.8 : Activités optiques hyper-Rayleigh des hélices P (bleues) et M (rouges) des différents foldamères.

Une des premières observations sur le facteur HROA est la réponse chiroptique obtenue pour chaque hélice de l'ordre de $1 \text{ à } 10^{-2}$. Cette valeur correspond à une intensité bien supérieure à celles obtenues lors des études de ECD, VCD et de CPL avec leurs facteurs respectifs (g_{abs} , g_{vib} et g_{lum}). Ces résultats mettent tout d'abord en avant la sensibilité chirale du phénomène HRS pour des molécules chirales en solution. Notons également que la réponse n'est pas image miroir entre chaque énantiomère. Cette observation diffère des études classiques en optique linéaire pour lesquelles des spectres similaires avec des amplitudes semblables de signes opposés sont obtenus. De plus, on remarque que cette différence augmente également avec l'augmentation de l'hyperpolarisabilité de la molécule. Il est également intéressant de constater que pour les hélices M, le signe de la différence d'hyperpolarisabilité énantiomérique $\delta\beta_{\text{HRS}}/\langle\beta_{\text{HRS}}\rangle$ est le même que celui du facteur Δ^{HROA} et ces hélices démontrent toujours un comportement de type octupolaire plus important comparé aux énantiomères P. L'ensemble de ces résultats semble démontrer une asymétrie plus importante pour les hélices de type M.

¹⁴ Andrews, D. L.; Thirunamachandran, T. L. *J. Chem. Phys.* **1979**, 70, 1027–1030.

Ainsi, le transfert de charge au sein des hélices n'est pas soumis aux mêmes interactions en fonction de l'hélicité et offre une HROA différente. Ajouté à cela, l'insertion des différents groupements électrodonneur et électroattracteur sur les hélices **Q₄-D** et **Q₆-D/A** augmentent le nombre de rotamères possibles et affectent également la réponse totale HROA malgré l'utilisation de substituants achiraux. Ces structures additionnelles complexifient également l'analyse des mesures afin de définir plus en détails l'impact de chaque groupement.

Par la suite, des mesures complémentaires ont été réalisées sur une série de trois hexamères de quinolines : l'hexamère de quinoline isobutoxy **Q₆** et les deux hexamères portant des groupements électrodonneur et/ou électroaccepteur en positions 2 et 6, **Q₆-D/A** et **Q₆-A/D**. Les deux énantiomères *P* et *M* de chacun de ces trois hexamères ont été étudiés également (*figure 6.9*).

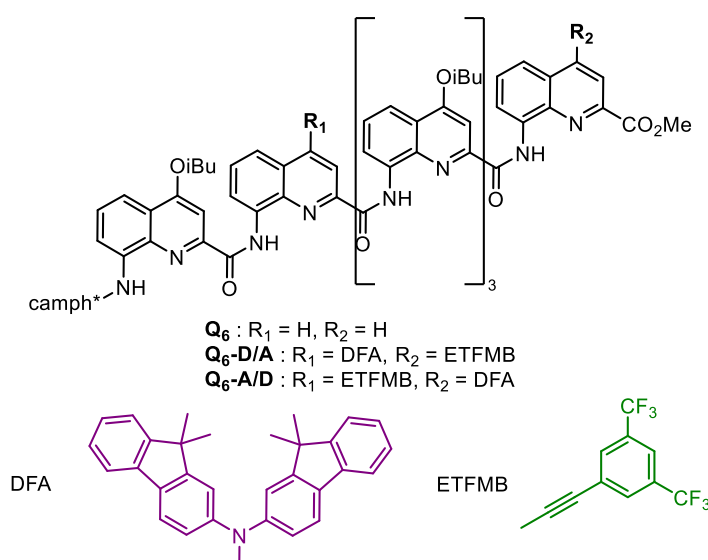


Figure 6.9 : Formules chimiques des foldamères complémentaires utilisés pour les études ONL.

Ces mesures ont été réalisées en modifiant la longueur d'onde incidente du laser afin de s'écarter au maximum des effets de fluorescence des composés push-pull (hors résonnance, *figure 6.2*). La longueur d'onde incidente choisie est 1600 nm dans ce cas, la seconde harmonique étant de ce fait observée à 800 nm. Les valeurs d'hyperpolarisabilités obtenues sont reportées dans le *Tableau 6.2*. Seules des mesures faites avec une lumière incidente polarisée linéairement sont données ici.

	$\beta_{HRS} P$ (ua)	$\beta_{HRS} M$ (ua) ^{a,b}	$\langle \beta_{HRS} \rangle$ (ua) ^{a,b}
Q₆	656	967	811
Q₆-D/A	1708	1415	1561
Q₆-A/D	2750	2284	2517

Tableau 6.2 : Mesures dans CHCl₃ à 298 K, [c] = 1.10⁻³, $\lambda_{excitation} = 1600$ nm et $\lambda_{detection} = 800$ nm. [a] Unité atomique : $3.621 \times 10^{-42} \text{ m}^4 \cdot \text{V}^{-1} = 8.639 \times 10^{-33} \text{ esu}$. [b] Moyenne des valeurs énantiomériques.

On constate dans ces conditions hors résonnance que les hexamères de quinolines sont toujours actifs en ONL, même à une longueur d'excitation très décalée dans le proche infra-rouge. Les valeurs d'hyperpolarisabilité obtenues avec cette série vont de 656 u.a. à 2 750 u.a. Comme pour la série précédente, le foldamère **Q₆**, sans substituant donc sans polarisation additionnelle, présente des valeurs faibles bien que supérieures à celles du **Q₄** à 1 064 nm. Ceci est lié à l'augmentation des propriétés d'absorption et d'émission du **Q₆** par rapport au **Q₄** du fait de l'allongement de la chaîne oligomérique.

Comme attendu, les hexamères **Q₆-D/A** et **Q₆-A/D** présentent des valeurs supérieures au **Q₆** du fait de la polarisation de ces foldamères induite par les groupements fonctionnalisant donneurs et accepteurs d'électron. On remarque de façon intéressante que les valeurs de β_{HRS} sont nettement supérieures pour le composé **Q₆-A/D** ($\langle \beta_{HRS} \rangle = 2\,517$ u.a.) que pour le composé **Q₆-D/A** ($\langle \beta_{HRS} \rangle = 1\,561$ u.a.). Ici encore l'isomérisation de position des groupements fonctionnels introduits sur les foldamères de quinoline semble avoir un impact important sur la polarisation de l'hélice et donc sur les propriétés ONL.

D'autre part, on constate, comme dans le cas de l'étude précédente, des différences notables de valeurs de β_{HRS} en fonction de l'hélicité des foldamères. Dans le cas des deux foldamères fonctionnalisés les énantiomères *M* présentent des valeurs inférieures aux énantiomères *P*, contrairement à la tendance observée à 1064 nm.

En parallèle de ces mesures de HRS la contribution magnétique de la lumière incidente (onde électro-magnétique) dans les phénomènes ONL a été mise en évidence par Vincent Rodriguez et son équipe avec d'autres systèmes en solution, et également étudiée sur les nôtres pour tenter de rationaliser les observations relatives à la discrimination chirale. Les résultats obtenus sortent du cadre de ce travail de thèse mais semblent pouvoir fournir les explications

nécessaires à la compréhension des différences de valeurs et de signe observées dans les réponses HRS des différents foldamères étudiés jusqu'à présent. Ces travaux sont toujours en cours actuellement et demandent une analyse poussée.

6. 5. Conclusion & perspectives

Dans ce chapitre, une première série de six foldamères a été utilisée pour sonder leurs propriétés optiques non-linéaires en solution par la méthode de la diffusion hyper-Rayleigh. Ces différentes hélices ont été choisies de façon à observer une augmentation de la polarisation des molécules grâce à l'utilisation de groupements électrodonneur et électroattracteur. Chaque énantiomère a été étudié à la fois avec une lumière linéairement polarisée et circulairement polarisée pour déterminer l'influence de la chiralité dans un tel phénomène. Ces hélices ont montré des intensités HRS importantes et ont permis d'observer des différences de réponse importante en fonction de l'hélicité des énantiomères et de la polarisation de la lumière. Ceci a conduit à mettre en évidence, pour la première fois, une activité optique en diffusion hyper-Rayleigh avec des molécules en solution.

Par ailleurs, il a été postulé que la différence d'intensité de réponse observée entre deux énantiomères d'une même hélice serait dû à un comportement différent du transfert de charge au sein des hélices en fonction de l'hélicité, provoquant ainsi une asymétrie qui impacte la polarisabilité de la molécule.

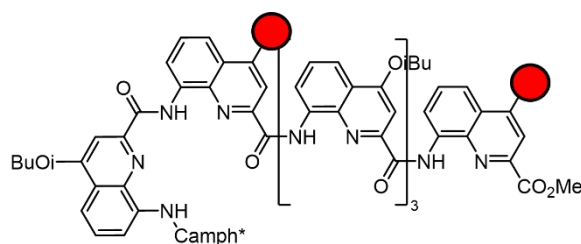
Dans l'ensemble, ces résultats démontrent que la technique HRS pourrait être utilisée dans le futur comme nouvelle méthode d'analyse de molécules ou de systèmes supramoléculaires chiraux en solution avec une sensibilité chirale élevée.

A l'avenir, il sera intéressant d'étudier en ONL les nombreux foldamères synthétisés et décrits dans ce manuscrit. En effet, dans l'ensemble de ces molécules des modifications structurales importantes apparaissent et modifie la polarisabilité des différentes hélices. Avec cette collection de molécules, des relations structures-propriétés pourront être définies afin de permettre de meilleure compréhension de l'effet de la chiralité sur les propriétés ONL de molécules en solution mais également sur des surfaces.

Conclusion générale & perspectives

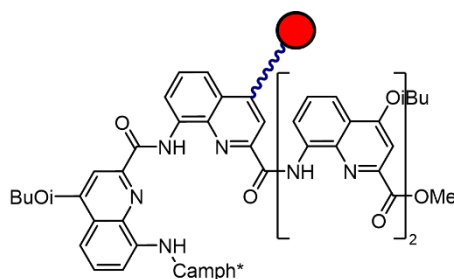
Conclusion générale

L'objectif de cette thèse était de développer des hélices actives en optique linéaire et non-linéaire afin d'étudier les propriétés optiques et chiroptiques des foldamères. Dans les différents chapitres de ce manuscrit, plusieurs modifications ont été élaborées afin de moduler ces propriétés :



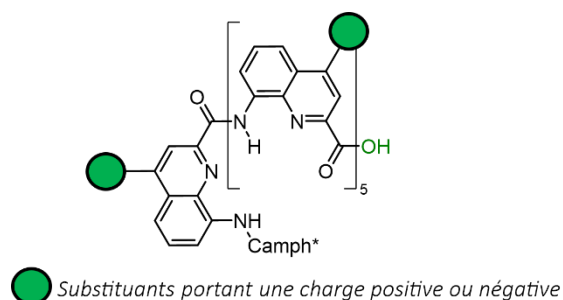
Chapitre 2

Dans le chapitre 2, une série de nouveaux foldamères de quinolines fonctionnalisés a été synthétisée afin d'étudier l'influence de l'isomérisie de position sur les propriétés optiques et chiroptiques. La position préférentielle du fluorophore bis(9,9-diméthyl-9H-fluoren-2-yl)amine (DFA) sur l'hélice a été identifiée comme étant la position 2. Les hexamères équipés d'un DFA en position 2 ont montré de meilleurs rendements quantiques de fluorescence ainsi que des activités CPL supérieures, par rapport à un fluorophore en position 6. Les techniques chiroptiques VCD, ECD et CPL ont permis de mettre en évidence l'interaction du groupement camphanique avec le DFA en position 2. De plus, l'ajout d'un groupement électroattracteur dans le but de développer des hélices de type « push-pull » a permis d'améliorer encore les propriétés optiques et chiroptiques : $\phi_F = 39\%$ et un $|g_{lum}|$ de 1.5×10^{-3} ont été mesurés pour les hexamères P/M-Q₆DFA⁽²⁾CF₃⁽⁶⁾.



Chapitre 3

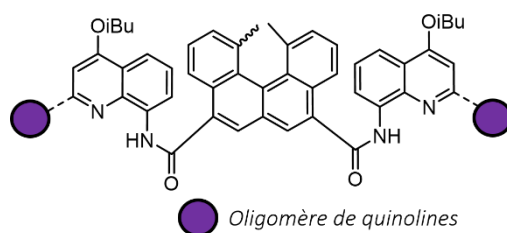
Le chapitre 3 s'est attaché à l'étude de modes de liaison permettant de relier des fluorophores achiraux (Naphthalimide, N) aux hélices et l'influence des différents types de liaison sur les propriétés optiques et chiroptiques des foldamères. Ces études ont permis d'identifier la différence entre un mode de liaison de type liaison simple (LS) et liaison acétylénique (LA). Le mode LS a permis d'obtenir les facteurs de dissymétrie g_{abs} et g_{lum} les plus élevés (de l'ordre de 10^{-3}) tandis que le mode LA a permis une photoluminescence plus importante. Par ailleurs, deux groupements naphthalimides ont été introduits sur un même tétramère et les positions 2 et 4 ont été jugées favorables afin de favoriser le phénomène de fluorescence ($Q_4\text{-NLA}^{2,4}$ facteur de brillance le plus élevé de la série, $B_{\text{CPL}} = 4$). De plus, la présence de deux naphthalimides en position 2 et 4 a provoqué une inversion du signal CPL suggérant que la position et le nombre de fluorophores peuvent moduler le sens de la polarisation (circulairement droite ou circulairement gauche).



Chapitre 4

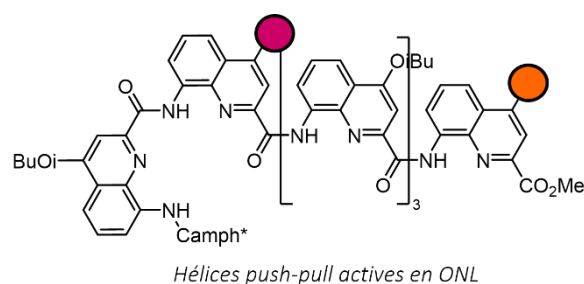
Le chapitre 4 a présenté les premières études CPL pour des foldamères hydrosolubles. Pour cela, différents monomères de quinolines ont été utilisés, possédant des chaînes solubilisantes propyloxyammonium, propyloxyguanidinium, méthyloxyphosphonate, ou un groupement fonctionnel de type morpholine. L'ensemble des hexamères préparés par synthèse sur support solide à partir de ces différents monomères a permis d'observer des activités ECD et CPL importantes dans l'eau, de façon similaire aux analogues étudiés dans les solvants organiques (dichlorométhane, chloroforme). Des facteurs de dissymétrie g_{lum} de l'ordre de 10^{-3} ont été

mesurés pour ces hélices hydrosolubles, avec un maximum atteint pour le foldamère guanidinium ($P\text{-}Q_6^{\text{Gua}}$ $g_{\text{lum}} = 8.5 \times 10^{-3}$ à 465 nm). Cette étude nous a donc permis de montrer que grâce à plusieurs monomères de quinoline possédant des chaînes hydrosolubilisantes (chargées positivement, chargés négativement ou riche en électrons) des foldamères solubles en milieu aqueux sont accessibles pour l'élaboration de nouveaux systèmes présentant une activité CPL dans l'eau.



Chapitre 5

Dans le chapitre 5, un nouveau système supramoléculaire constitué d'un [4]hélécène relié à des foldamères de quinolines a été développé. L'hélécène agit dans ce cas comme un inducteur chiral et permet l'induction de chiralité sur deux hélices. Le repliement des oligomères de quinolines dans un sens spécifique est observé par ECD et CPL dès l'ajout de deux dimères. Des photoluminescences et intensités CPL similaires aux foldamères de quinolines sont mesurées. La structure RX du composé $P\text{-}[4]\text{Hel-Q}_4$ a permis de confirmer la configuration hélicoïdale à la fois de l'hélécène et des foldamères de quinolines. De plus, grâce à cette structure, il a été démontré qu'une hélicité P de l'hélécène induit une hélicité M des oligoquinolines. Ainsi, les deux hélicités droite et gauche sont présentes au sein de cette architecture moléculaire.



Chapitre 6

Enfin, dans le dernier chapitre, des foldamères de quinoline ont été analysés pour leurs propriétés ONL avec notamment l'étude du phénomène de diffusion hyper-Rayleigh (HRS). Ces hélices ont montré des intensités HRS importantes et ont permis d'observer des différences de réponse importante en fonction de l'hélicité des énantiomères et de la polarisation de la lumière. Ceci a conduit à mettre en évidence, pour la première fois, une activité optique en

diffusion hyper-Rayleigh avec des molécules en solution. Ces résultats démontrent que la technique HRS pourrait être utilisée dans le futur comme nouvelle méthode d'analyse de molécules ou de systèmes supramoléculaires chiraux en solution avec une sensibilité chirale élevée.

Perspectives

Afin de poursuivre ces travaux de recherche, plusieurs perspectives ont été détaillées dans chaque chapitre. Pour compléter cela, des études préliminaires ont également été initiées vers un nouveau type de structure. Celle-ci concerne la modification du squelette de l'hélice. En effet, dans l'ensemble de ce manuscrit nous nous sommes essentiellement intéressés à la fonctionnalisation des oligomères de quinoline afin d'optimiser les propriétés optiques et chiroptiques en améliorant les faibles propriétés d'émission des quinolines. Cependant, la modification chimique des quinolines pour améliorer les propriétés optiques des oligomères peut également être envisagée. Ici l'idée a été de transformer le monomère. L'utilisation d'un monomère de type aza-pérylène, correspondant à une quinoline étendue, a notamment été envisagée. En effet, les pérylènes sont des motifs connus pour leurs propriétés optiques intenses et il serait intéressant de pouvoir intégrer de telles structures au sein d'oligomères aromatiques.^{1,2,3,4}

Des premiers essais prometteurs ont permis d'obtenir un monomère azapérylène présentant une coloration violette intense associée à une forte luminescence. Dans le futur, de nouveaux foldamères incluant ce motif pérylène pourraient voir le jour et apporter de nouvelles propriétés optiques et chiroptiques intéressantes.

¹ Langhals, H. *HCA* **2005**, 88, 1309–1343.

² Li, C.; Wonneberger, H. *Adv. Mater.* **2012**, 24, 613–636

³ Nagao, Y. *Prog. Org. Coat.* **1997**, 31, 43–49.

⁴ Nowak-Król, A.; Würthner, F. *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 1272–1318.

Partie expérimentale

Partie expérimentale

PE. 1. Méthodes générales et matériels

➤ *Nuclear magnetic resonance and high-resolution mass spectrometry analyses:*

¹H NMR and ¹³C NMR analyses were performed on Bruker Avance I 300 MHz and Bruker Avance II 400 MHz spectrometers. Chemical shift values are given in ppm with reference to residual solvent signals. HR-MS spectra were performed by the CESAMO (Bordeaux, France) on a Qexactive mass spectrometer (Thermo). The instrument is equipped with an ESI source and spectra were recorded in the negative or positive mode. The spray voltage was maintained at 3200 V and capillary temperature set at 320°C. Samples were introduced by injection through a 20 µL sample loop into a 300 µL/min flow of methanol from the LC pump.

➤ *UV-Visible absorption:*

UV-visible absorption spectra were recorded on a UV-1650PC SHIMADZU spectrophotometer with a 1 cm pathlength quartz cuvette.

➤ *Fluorescence emission:*

Steady-state emission spectra were recorded on a spectrofluorometer fitted with a PMT detector and exciting with a 450W Xe-lamp across a double monochromator and were corrected for instrumental response. The luminescence quantum yield (Φ) was calculated by using the equation $\Phi = \Phi_r(I/I_r)(A_r/A)(\eta^2/\eta_r^2)$ in which Φ_r refers to the quantum yield reference, I is the integrated emission intensity, A is the absorbance at the excitation wavelength and η is the refractive index of the solvent.¹ Each references and conditions used for fluorescence emission will be describe in further experimental subsection. Luminescence lifetimes were measured via time-correlated single photon counting spectrometry on the spectrofluorometer, exciting with a 371 nm NanoLED (FWHM = ca. 1 ns).

¹ J. C. Scaiano, *Handbook of Organic Photochemistry*, CRC: Boca Raton, FL, **1989**.

➤ *Electronic circular dichroism :*

ECD spectra were recorded on a JASCO J-815 spectropolarimeter using a 1 cm pathlength quartz cuvette.

➤ *Circularly polarized luminescence :*

CPL spectra were recorded on a CPL-300 spectrophotometer using a 1 cm pathlength quartz cuvette.

➤ *Methods for chemical synthesis:*

All reactions were carried out under a dry nitrogen atmosphere. Commercial reagents were purchased from Sigma-Aldrich, Alfa-Aesar or TCI and used without further purification unless otherwise specified. Chloroform (CHCl_3) and diisopropylethylamine (DIPEA) were dried over calcium hydride (CaH_2) and distilled prior to use. Toluene was dried over sodium and distilled prior to use.

➤ *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 collections. The x-ray source is equipped with a Dectris Pilatus 200K detector and partial chi goniometer.

PE. 2. Annexe chapitre 2

➤ *Molecular modelling:*

Molecular Models calculations were performed using MacroModel version 8.6 (Schrödinger Inc.) with the Merck Molecular Force Field static (MMFFs) being 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.

➤ *Fluorescence emission:*

Hexamer **Q₆** : an optically dilute solution of quinine sulphate ($\lambda_{\text{exc}} = 370 \text{ nm}$) in 1N sulphuric acid was used as the standard, $\Phi_f = 0.54$.

Hexamers **Q₆DFA(2)**, **Q₆DFA(6)**, **Q₆DFA(2,6)**, **Q₆DFA(2)CF3(6)** and **Q₆CF3(2)DFA(6)** : an optically dilute solution of Fluorescein ($\lambda_{\text{exc}} = 440 \text{ nm}$) in 1M NaOH was used as the standard, $\Phi_f = 0.95$.

➤ *Infrared and vibrational circular dichorism:*

The IR and VCD spectra of the two enantiomers of **Q₆**, **Q₆DFA(2)** and **Q₆DFA(6)** were recorded on a FTIR spectrometer equipped with a VCD optical bench.² IR absorption and VCD spectra were recorded at a resolution of 4 cm^{-1} , by coadding 50 and 48000 scans (16 h acquisition time), respectively. Samples were held in a $250 \mu\text{m}$ path length cell with BaF₂ windows. IR and VCD spectra were measured in CDCl₃ solvent at a concentration of 5.46 mM for **Q₆** and 3.11 mM for **Q₆DFA(2)** and **Q₆DFA(6)**.

² Buffeteau, T.; Lagugné-Labarthe, F.; Sourisseau, C. *Appl. Spectrosc.* **2005**, *59*, 732-745.

WAVENUMBER / CM ⁻¹	ASSIGNEMENT	ORIGIN
1795	$\nu\text{C=O}$	Ketone, camphanyl
1742	$\nu\text{C=O}$	COOMe
1718	$\nu\text{C=O}$	Amide, camphanyl
1679	$\nu\text{C=O}$	Amide, quinoline
1606	$\nu\text{C=C}$	DFA
1591, 1571	$\nu\text{C=C}$	quinoline
1540	δNH	Amide, quinoline
1510, 1469	$\nu\text{C=C}$	quinoline
1487, 1461, 1449	$\nu\text{C=C}$	DFA
1420	δCH_3	OiBu
1384, 1360, 1330	$\nu\text{C-C} + \delta\text{CH}$	quinoline
1263	$\nu_{\text{a}}\text{C-O-}\phi$	OiBu
1213	$\nu_{\text{a}}\text{C-O-}\phi$	OiBu
1178, 1158	$\nu\text{C-C}$	Dimethyl, DFA and camphanyl
1163	$\delta_{\text{ip}}\text{CH}$	quinoline
1117	$\nu\text{C-C} + \delta\text{CC}$	quinoline
1108	$\nu\text{C-C} + \delta\text{CC}$	DFA
1054	$\nu_{\text{s}}\text{C-O-}\phi$	OiBu

Tableau PE.1: Infrared analysis: wavenumbers, assignment, and origin of the main bands.

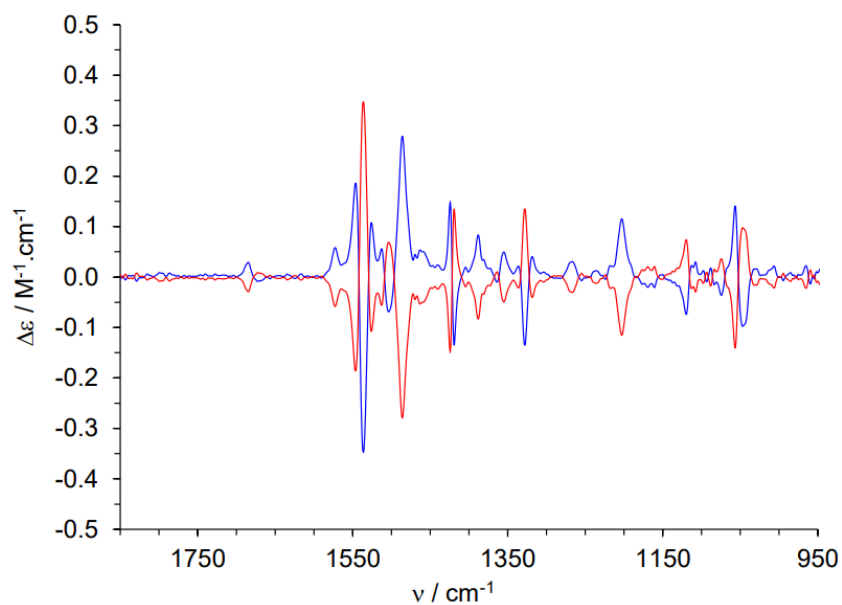


Figure PE.2.1: VCD spectra of P - Q_6 (blue) and M - Q_6 (red).

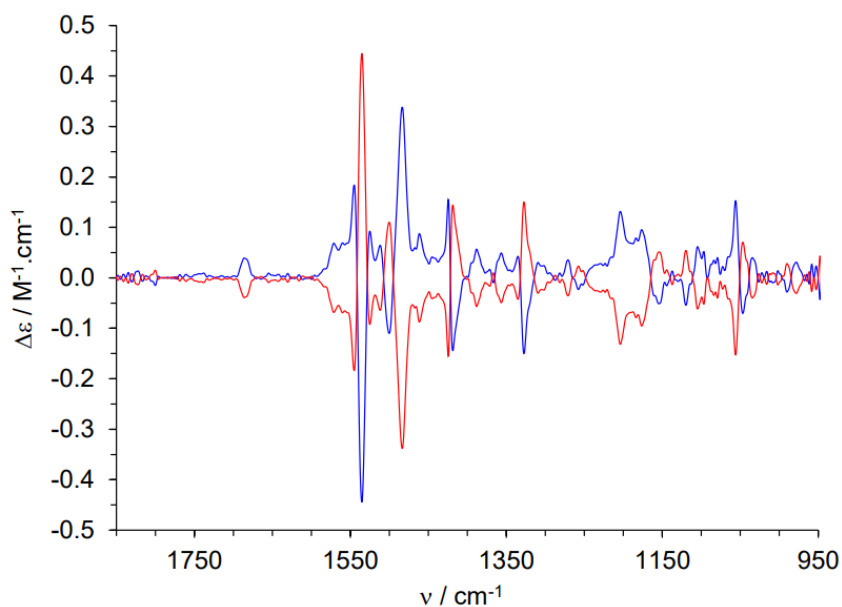


Figure PE.2.2: VCD spectra of P - $Q_6DFA^{(2)}$ (blue) and M - $Q_6DFA^{(2)}$ (red).

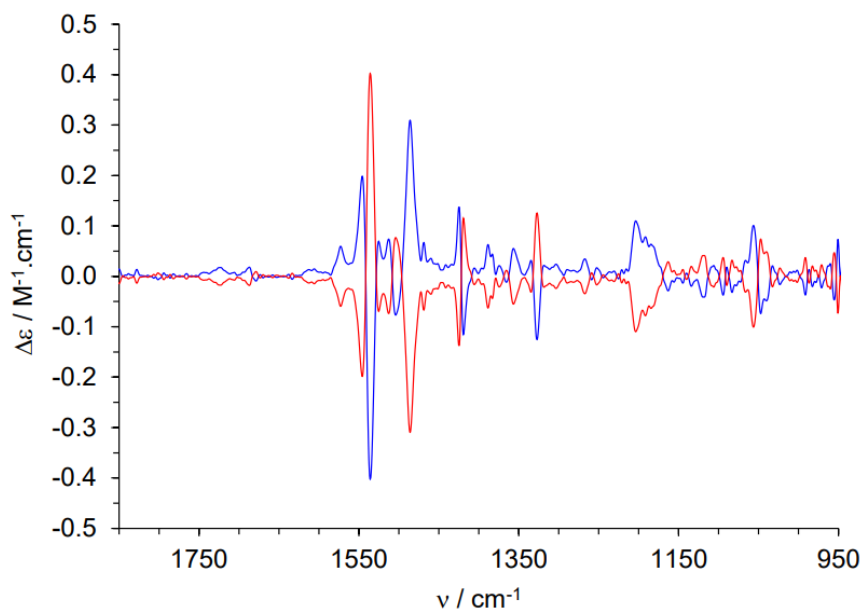


Figure PE2.3: VCD spectra of *P*-**Q₆DFA**⁽⁶⁾ (blue) and *M*-**Q₆DFA**⁽⁶⁾ (red).

➤ *Synthesis:*

Compounds **1-7**, **10** were obtained according to known procedure.³

Compound **11-14** were obtained according to know procedure.⁴

Compound **22**, **25** were obtained according to know procedure.⁵

³ Qi, T.; Deschrijver, T.; Huc, I. *Nat Protoc* **2013**, *8*, 693–708.

⁴ Merlet, E.; Moreno, K.; Tron, A.; McClenaghan, N.; Kauffmann, B.; Ferrand, Y.; Olivier, C. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 9825–9828.

⁵ Baptiste, B.; Douat-Casassus, C.; Laxmi-Reddy, K.; Godde, F.; Huc, I. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7175–7185.

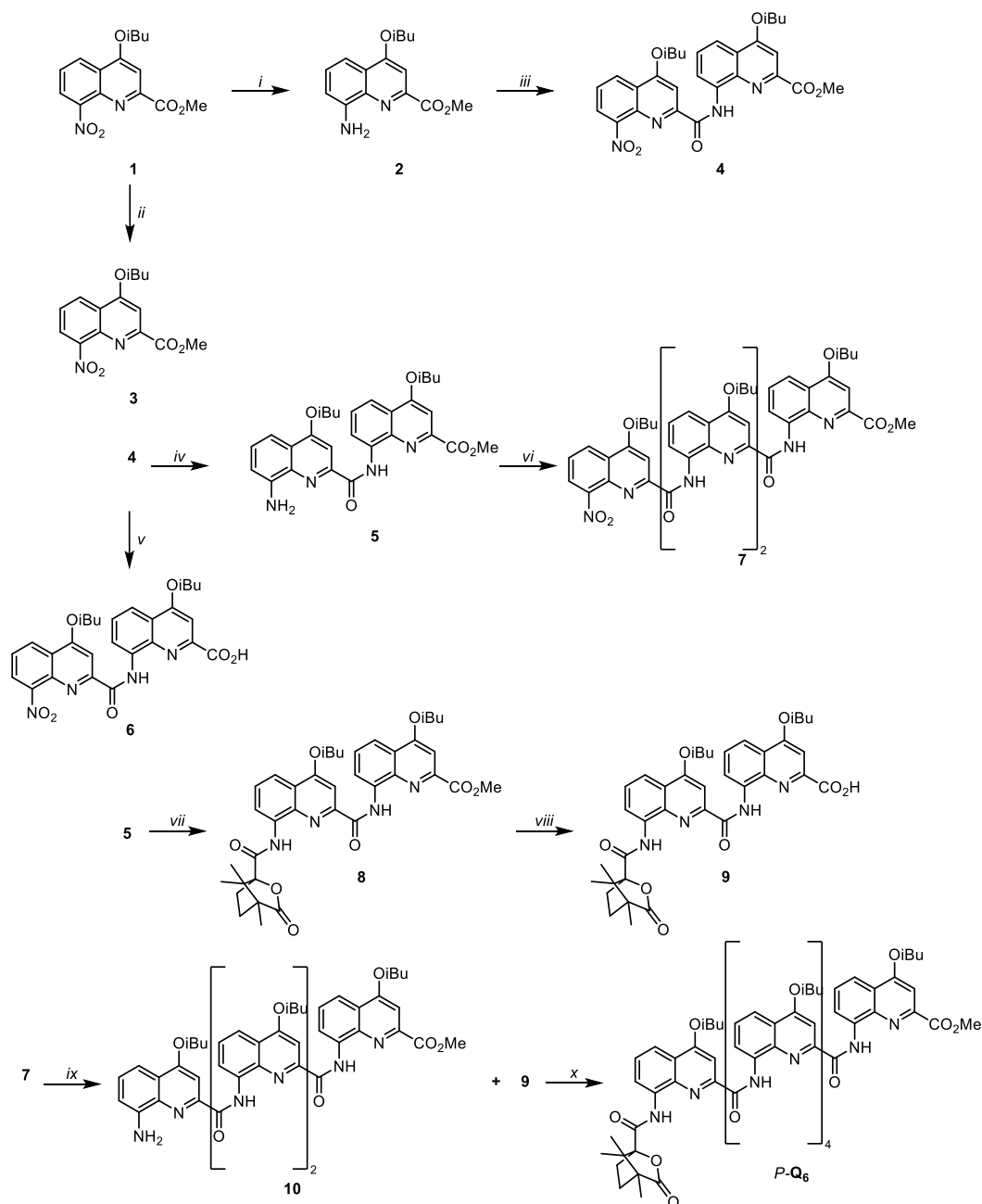


Figure PE. 2.4: Synthesis of P-Q₆: i) H₂, Pd/C, ethyl acetate; ii) KOH, MeOH; iii) **3**, (COCl)₂, DIPEA, CHCl₃; iv) H₂, Pd/C, ethyl acetate; v) KOH, MeOH; vi) **6**, (COCl)₂, DIPEA, CHCl₃; vii) (1S)-(-)-camphanic chloride, DIPEA, CHCl₃; viii) KOH, MeOH; ix) Pd/C, NH₄HCO₂, NH₄VO₃, ethyl acetate; x) (COCl)₂, DIPEA, CHCl₃.

Dimer 8. Dimer amine **5** (92 mg, 0.178 mmol, 1 equiv.) and (1S)-(-)-camphanic chloride (193 mg, 0.890 mmol, 5 equiv.) were dissolved in dry CHCl₃ (1.5 mL) under argon. DIPEA (151 μL, 0.890 mmol, 5 equiv.) was added to the solution at 0 °C and the reaction mixture was stirred at RT overnight. The volatiles were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂, washed with 5% NH₄Cl solution and pure water. The organic phases were dried over MgSO₄, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was

purified by chromatography (silica gel) eluting with cyclohexane / EtOAc (80:20, v:v) to obtain (1S)-(-)-camphanyl-derived dimer **8** as a yellow solid (117 mg, 95%). **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 12.03 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.82 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 7.7 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.1 Hz), 8.81 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 7.5 Hz, ⁴J_{H-H} = 0.8 Hz), 8.04 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 8.4 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.1 Hz), 8.00 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 8.4 Hz, ⁴J_{H-H} = 0.9 Hz), 7.76 (s, 1H), 7.65 (t, 1H, ³J_{H-H} = 8.1 Hz), 7.61 (t, 1H, ³J_{H-H} = 7.8 Hz), 7.55 (s, 1H), 4.13 (d, 2H, ³J_{H-H} = 6.4 Hz), 4.07 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 1.15 (d, 3 JH-H = 6.7 Hz), 1.14 (d, 3 JH-H = 6.4 Hz), 1.09 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.85 (s, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 176.9, 166.4, 166.3, 163.8, 163.3, 163.1, 151.5, 147.6, 140.1, 138.9, 134.9, 133.7, 128.0, 127.5, 122.5, 118.8, 118.4, 117.3, 116.7, 101.5, 99.6, 92.3, 77.4, 75.6, 75.2, 55.2, 54.4, 52.8, 30.3, 29.1, 28.4, 28.3, 19.5, 19.4, 16.8, 16.7, 9.9. **HRMS (ESI+)** m/z 697.3228 [M+H]⁺ (calc. 697.3237 for C₃₉H₄₅N₄O₈).

Dimer 9. Dimer **8** (127 mg, 0.182 mmol) was dissolved in a solvent mixture of THF / MeOH / H₂O (17 mL, 5:1:1, v/v/v). KOH (51 mg, 0.911 mmol, 5 equiv.) was added to this mixture and the resulting slurry was vigorously stirred at RT for 5h. The excess of KOH was subsequently quenched by the addition of a 5% citric acid solution. After evaporation of THF under reduced pressure, the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The organic layers were washed with water, dried over MgSO₄ and evaporated to dryness to obtain dimer acid **9** as a yellow solid (123 mg, quant.). **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 11.35 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.98 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 7.8 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.2 Hz), 8.91 (dd, 1H, 3 JH-H = 7.7 Hz, 4 JH-H = 1.2 Hz), 8.09-8.02 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.70 (t, 1H, ³J_{H-H} = 8.0 Hz), 7.64 (m, 2H), 4.13 (m, 4H), 2.64 (m, 1H), 2.46-2.28 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.18-1.15 (m, 15H), 0.95 (s, 3H), 0.89 (s, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 166.1, 164.0, 163.1, 146.4, 138.3, 133.7, 128.0, 122.5, 118.4, 117.1, 108.1, 99.9, 93.1, 77.4, 76.0, 75.7, 67.9, 55.5, 54.5, 30.4, 29.8, 29.4, 29.3, 28.3, 24.1, 19.4, 17.0, 16.7, 9.8. **HRMS (ESI+)** m/z 705.2888 [M+Na]⁺ (calc. 705.2900 for C₃₈H₄₂N₄NaO₈).

Hexamer P/M-Q₆. Dimer acid **9** (32 mg, 0.047 mmol, 1 equiv.) was dissolved in anhydrous CHCl₃ (1.5 mL). Oxalyl chloride (20 μL, 0.234 mmol, 5 equiv.) was added at 0 °C. The reaction stirred at RT for 2 h. Solvent and excess reagent were removed under vacuum and the residue was dried under vacuum for 3 h to yield acid chloride as a yellow solid. To a solution of tetramer amine **10** (36 mg, 0.036 mmol, 1 equiv.) and distilled DIPEA (31 μL, 0.180 mmol, 5 equiv.) in dry CHCl₃ (0.5 mL), was added dropwise at 0 °C a solution of the freshly prepared acid chloride (33

mg, 0.047 mmol, 1.3 equiv.) dissolved in dry CHCl_3 (1 mL). The reaction was allowed to proceed at RT for 48 h. The volatiles were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 , washed with 5% NH_4Cl solution and pure water. The organic phases were dried over MgSO_4 , filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (silica gel) eluting with cyclohexane / EtOAc (85:15, v:v) to obtain hexamer **Q₆** as a light yellow solid (35 mg, 58%). **¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)** δ 11.81 (s, 1H), 11.72 (s, 1H), 11.59 (s, 1H), 11.46 (s, 1H), 11.28 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.64 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$ Hz), 8.18 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.6$ Hz), 8.08 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8.4$ Hz), 8.03-7.94 (m, 5H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.76 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.7$ Hz), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.44 (t, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8.0$ Hz), 7.35-7.25 (m, 4H), 7.14 (t, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8.0$ Hz), 7.04 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.22-4.08 (m, 4H), 4.03-3.87 (m, 6H), 3.77 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.60-2.25 (m, 7H), 1.99 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.37-1.15 (m, 36H), 0.66 (s, 3H), 0.63 (s, 3H), 0.18 (s, 3H). **¹³C NMR (CDCl_3 , 75 MHz)** δ 176.3, 164.7, 164.0, 163.3, 163.0, 163.2, 163.1, 163.0, 162.9, 162.2, 161.6, 161.0, 160.9, 150.4, 149.4, 149.1, 149.0, 145.4, 139.0, 138.1, 137.7, 137.4, 133.9, 133.5, 133.1, 132.6, 127.7, 127.0, 126.4, 126.3, 126.1, 124.5, 123.6, 122.3, 122.2, 122.0, 121.8, 117.4, 117.0, 116.9, 116.8, 116.7, 116.4, 116.3, 116.2, 115.8, 115.7, 100.3, 100.0, 99.6, 98.7, 98.0, 98.0, 91.7, 75.5, 75.4, 75.0, 74.9, 54.6, 54.2, 52.2, 31.7, 31.6, 30.5, 30.3, 29.8, 29.5, 28.9, 28.4, 28.3, 28.1, 27.1, 22.8, 19.75, 19.71, 19.65, 19.54, 19.48, 19.3, 16.3, 16.0, 14.3, 9.7. **HRMS (ESI+)** m/z 1687.7280 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (calc. 1668.7273 for $\text{C}_{95}\text{H}_{100}\text{O}_{16}\text{N}_{12}\text{Na}$).

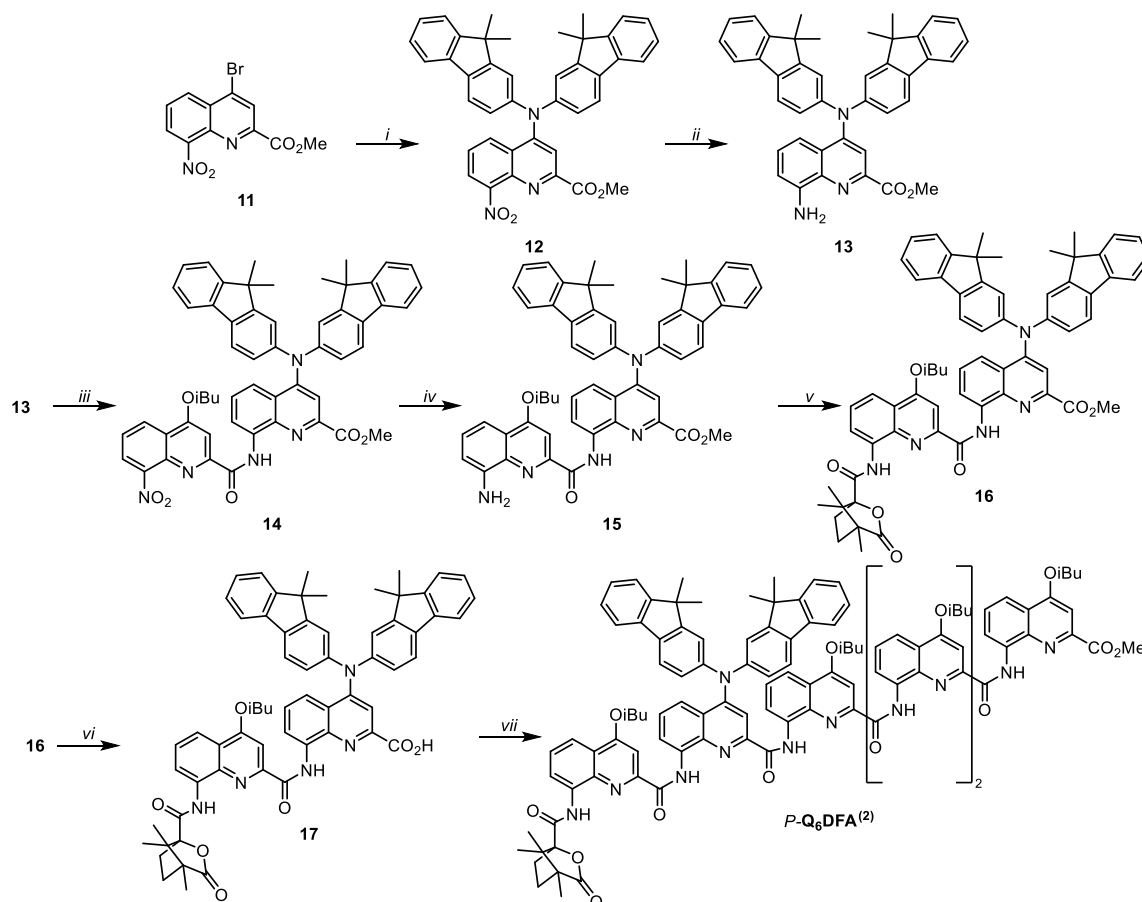


Figure 2.5 : Synthesis of *P-Q₆DFA*⁽²⁾: i) bis(9,9-dimethyl-9H-fluoren-2-yl)amine, $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{dppf})$, CH_2Cl_2 , Cs_2CO_3 , toluene; ii) H_2 , Pd/C, ethyl acetate; iii) **3**, $(\text{COCl})_2$, DIPEA, CHCl_3 ; iv) H_2 , Pd/C, ethyl acetate; v) (1*S*)-(-)-camphanic chloride, DIPEA, CHCl_3 ; vi) KOH, MeOH; vii) **10**, $(\text{COCl})_2$, DIPEA, CHCl_3 .

Dimer 15. To a solution of dimer **14** (240 mg, 0.27 mmol) in degassed EtOAc (20 mL), 20% Pd/C (10% w/w, 48 mg) was added at RT. The flask was evacuated, filled with hydrogen (1 atm) and the resulting mixture was stirred overnight at RT. The reaction was monitored by ^1H NMR until completion. The solution was filtered through celite and washed with CH_2Cl_2 . The filtrate was evaporated under reduced pressure and the residue dried under vacuum to yield dimer amine **15** as an orange solid (228 mg, quant.). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 12.85 (1s, 1H), 8.96 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.4$ Hz), 7.89 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 6.8$ Hz), 7.64 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 8.2$ Hz), 7.56 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz), 7.46-7.28 (m, 10H), 7.16 (d, 2H, $^4J_{\text{H-H}} = 1.9$ Hz), 7.06 (dd, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 8.1$ Hz), 7.02 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$ Hz), 5.58 (s, 2H), 4.11 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 6.5$ Hz), 3.98 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 1.38 (s, 12H), 1.15 (d, 6H, $^3J_{\text{H-H}} = 6.7$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 165.3, 163.4, 163.3, 155.5, 154.1, 153.7, 148.3, 147.3, 146.4, 145.0, 141.3, 138.7, 137.5, 136.0, 135.6, 128.5, 128.3, 127.2, 127.1, 125.5, 123.4, 123.2, 122.7, 121.1, 119.8, 119.0, 118.8, 118.1, 116.7, 110.9,

109.5, 98.3, 75.1, 52.9, 47.0, 28.3, 27.0, 19.4. **HRMS (ESI⁺)** m/z 844.3848 $[M+H]^+$ (calc. 844.3863 for C₅₅H₅₀O₄N₅).

Dimer 16. Dimer amine **15** (165 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) and (1*S*)-(-)-camphanic chloride (105 mg, 0.5 mmol, 2.5 equiv.) were dissolved in dry CHCl₃ (1 mL) under argon. DIPEA (100 μ L, 0.6 mmol, 3 equiv.) was added to the solution at 0 °C and the reaction mixture was stirred at RT overnight. The volatiles were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂, washed with 5% NH₄Cl solution and pure water. The organics were dried over MgSO₄, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by precipitation from a CH₂Cl₂/MeOH mixture to give pure (1*S*)-(-)-camphanyl-derived dimer **16** as a yellow solid (178 mg, 90%). **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 12.25 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.85 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.7 Hz), 8.68 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.4 Hz), 8.03 (d, 1H, 8.4), 7.92 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67-7.58 (m, 5H), 7.50 (d, 1H, ³J_{H-H} = 8.4 Hz), 7.40-7.24 (m, 9H), 7.14 (d, 2H, ³J_{H-H} = 8.1 Hz), 4.14 (d, 2H, ³J_{H-H} = 6.5 Hz), 3.81 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 1.40 (s, 6H), 1.35 (s, 6H), 1.15 (d, 6H), 1.10 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.85 (s, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 176.4, 166.3, 166.1, 163.9, 163.1, 155.4, 154.0, 153.8, 151.3, 147.5, 146.8, 141.6, 138.9, 138.7, 135.5, 135.2, 133.0, 128.0, 127.6, 126.9, 126.1, 123.2, 122.6, 122.4, 120.9, 119.7, 118.7, 118.4, 117.2, 117.1, 99.4, 92.3, 75.6, 55.1, 54.3, 52.7, 47.0, 30.2, 29.2, 28.3, 27.1, 27.0, 19.3, 16.9, 16.7, 10.0.

Dimer 17. Dimer **1** (158 mg, 0.15 mmol, 1 equiv.) was dissolved in a solvent mixture of THF/MeOH/H₂O (10 mL, 3:1:1, v:v). KOH (39 mg, 0.45 mmol, 3 equiv.) was added to this mixture and the resulting slurry was vigorously stirred for 5 hours at RT. The excess of KOH was subsequently quenched by the addition of 5% citric acid aqueous solution. After evaporation of THF under reduced pressure, the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The organic layers were washed with water, dried over MgSO₄ and evaporated to dryness to obtain dimer **15** as a red solid (153 mg, quant.). **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)** δ 11.59 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.96 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.7 Hz), 8.75 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.6 Hz), 8.03 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 8.5 Hz), 7.99 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69-7.58 (m, 7H), 7.42-7.27 (m, 8H), 7.23 (d, 1H, ⁴J_{H-H} = 2.0 Hz), 7.13 (dd, 2H, ³J_{H-H} = 8.0 Hz), 4.15 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.42 (s, 6H), 1.36 (s, 6H), 1.17 (d, 3H, ³J_{H-H} = 6.4 Hz), 1.16 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.89 (s, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz)** δ 176.7, 166.1, 164.5, 164.1, 162.7, 155.7, 155.6, 153.8, 150.6, 147.3, 145.4, 140.4, 138.7, 138.3, 135.8, 134.4, 133.7, 128.1, 128.0, 127.2, 127.0, 126.5, 123.5, 122.7, 122.4, 121.1, 120.6,

119.8, 119.0, 118.1, 116.9, 116.4, 99.6, 92.9, 75.6, 55.4, 54.4, 47.1, 30.1, 29.8, 29.5, 28.3, 27.1, 27.0, 19.3, 16.9, 16.7, 9.9. **HRMS (ESI⁺)** m/z 1032.4283 $[M+Na]^+$ (calc. 1032.4306 for $C_{64}H_{59}N_5O_7Na$).

Hexamer P/M-Q₆DFA⁽²⁾. Dimer acid **17** (55 mg, 0.054 mmol, 1 equiv.) was dissolved in anhydrous $CHCl_3$ (2 mL). Oxalyl chloride (23 μ L, 0.27 mmol, 5 equiv.) was added at 0 °C. The reaction was allowed to stir at room temperature for 2 h. The solvent and excess reagent were removed under vacuum and the residue was dried under vacuum for 3 h to yield acid chloride as a red solid. To a solution of tetramer amine **10** (45 mg, 0.045 mmol, 1 equiv.) and distilled DIPEA (38 μ L, 0.225 mmol, 5 equiv.) in dry $CHCl_3$ (0.5 mL) was added dropwise at 0 °C a solution of the freshly prepared acid chloride (46 mg, 0.054 mmol, 1.2 equiv.) dissolved in dry $CHCl_3$ (1 mL). The reaction was allowed to proceed for 48 h. The volatiles were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 , washed with 5% NH_4Cl solution then water. The organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel; firstly eluting with CH_2Cl_2 (100%) and, in a second time, eluting with cyclohexane/EtOAc (85:15, v/v) to obtain hexamer **P/M-Q₆DFA(2)** as a yellow solid (31 mg, 34%). **¹H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)** δ 12.00 (s, 1H), 11.65 (s, 1H), 11.62 (s, 1H), 11.55 (s, 1H), 11.51 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.62 (d, 1H, $^3J_{H-H}$ = 7.6 Hz), 8.25 (d, 1H, $^3J_{H-H}$ = 7.7 Hz), 8.07 (d, 1H, $^3J_{H-H}$ = 7.9 Hz), 7.97 (d, 1H, $^3J_{H-H}$ = 8.3 Hz), 7.92 (d, 1H, $^3J_{H-H}$ = 8.5 Hz), 7.88-7.79 (m, 5H), 7.73 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.67 (d, 2H, $^3J_{H-H}$ = 7.7 Hz), 7.56 (d, 1H, $^3J_{H-H}$ = 7.7 Hz), 7.53-7.47 (m, 4H), 7.41 (m, 2H), 7.37-7.24 (m, 6H), 7.20 (t, 1H, $^3J_{H-H}$ = 8.2 Hz), 7.14-7.08 (m, 3H), 7.02 (t, 1H, $^3J_{H-H}$ = 7.6 Hz), 6.98 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.18-4.10 (m, 2H), 4.03-3.90 (m, 4H), 3.81 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 2.41 (m, 3H), 2.28 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 1.33-1.13 (m, 42H), 0.73 (s, 3H), 0.66 (s, 3H), 0.21 (s, 3H). **¹³C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)** δ 175.9, 164.8, 164.0, 163.2, 163.0, 162.0, 161.6, 160.9, 159.3, 154.0, 150.2, 148.8, 148.3, 145.4, 139.4, 139.2, 139.0, 137.9, 137.6, 137.2, 135.2, 134.3, 133.8, 133.5, 133.0, 132.6, 127.8, 127.3, 127.1, 126.8, 126.3, 124.6, 122.7, 122.1, 121.8, 120.9, 119.9, 119.7, 117.3, 116.8, 116.6, 116.2, 115.7, 100.4, 99.4, 98.4, 97.7, 91.7, 75.5, 75.2, 74.9, 54.5, 54.2, 52.3, 47.2, 34.0, 32.1, 31.7, 31.6, 30.3, 29.8, 29.7, 29.5, 28.7, 28.3, 28.1, 27.2, 27.1, 22.8, 19.7, 19.6, 19.5, 19.4, 19.3, 16.4, 16.1, 14.3, 9.9. **HRMS (ESI⁺)** m/z 2014.8713 $[M+Na]^+$ (calc. 2014.8684 for $C_{121}H_{117}N_{13}O_{15}Na$).

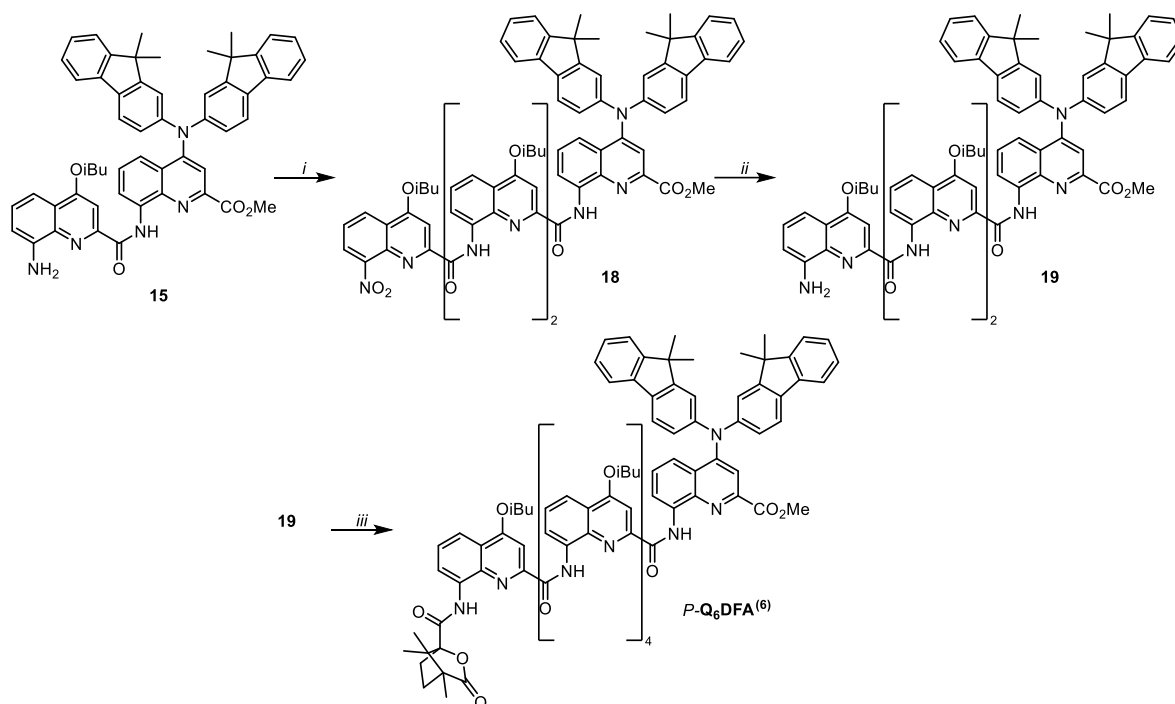


Figure 2.6: Synthesis of *P-Q₆DFA*⁽⁶⁾ : i) **6**, (COCl)₂, DIPEA, CHCl₃; ii) **18**, H₂, Pd/C, ethyl acetate; iii) **19**, (COCl)₂, DIPEA, CHCl₃.

Tetramer 18. Dimer acid **6** (228 mg, 0.428 mmol, 1 equiv.) was dissolved in anhydrous CHCl₃ (4 mL). Oxalyl chloride (183 µL, 2.14 mmol, 5 equiv.) was added at 0°C. The reaction was allowed to stir at RT for 2 h. The solvent and excess reagent were removed under vacuum and the residue was dried under vacuum for 3 h to yield acid chloride as a yellow solid. A solution of freshly prepared acid chloride (224 mg, 0.428 mmol, 1.5 equiv.) dissolved in dry CHCl₃ (2 mL) was added dropwise at 0 °C to a solution of dimer amine **18** (240 mg, 0.284 mmol, 1 equiv.) and distilled DIPEA (237 µL, 1.42 mmol, 5 equiv.) in dry CHCl₃ (1 mL). The reaction was allowed to proceed overnight at RT. The volatiles were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂, washed with 5% NH₄Cl solution and pure water. The organic phases were dried over MgSO₄, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (silica gel) eluting with DCM (100%) to obtain tetramer **18** as an orange solid (325 mg, 84%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 12.27 (s, 1H), 11.92 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 9.28 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 7.7 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.1 Hz), 8.58 (m, 2H), 8.38 (d, ³J_{H-H} = 6.8 Hz), 8.04 (dd, ³J_{H-H} = 8.6 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.5 Hz), 7.91 (m, 3H), 7.79-7.71 (m, 5H), 7.62 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 7.6 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.4 Hz), 7.51-7.24 (m, 13H), 7.17 (s, 1H), 7.10 (d, 2H, ³J_{H-H} = 8.0 Hz), 4.16 (d, 4H, ³J_{H-H} = 6.5 Hz), 3.93 (d, 2H, 6.5 Hz), 3.25 (s, 3H), 2.36 (m, 3H), 1.45 (s, 12H), 1.22-1.14 (m, 18H). **MS (ESI+)** m/z 1358.57 [M+H]⁺ (calc. 1358.58 for C₈₃H₇₆N₉O₁₀).

Tetramer 19. To a solution of **18** (84 mg, 0.06 mmol) in a degassed solvent mixture of THF/MeOH (12 mL, 5:1, v/v), was added 20% Pd/C (10% w/w, 16 mg) at RT. The flask was evacuated, filled with hydrogen (1 atm) and the resulting mixture was stirred overnight at RT. The reaction was monitored by ^1H NMR until completion. The solution was filtered through celite and washed with CH_2Cl_2 . The filtrate was evaporated under reduced pressure and the residue dried under vacuum to yield dimer amine **24** as an orange solid (80 mg, quant.). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 12.42 (s, 1H), 12.07 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 9.17 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.6$ Hz), 8.48 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8.0$ Hz), 8.42 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8.0$ Hz), 8.05 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8.0$ Hz), 7.86 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8.2$ Hz), 7.81 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.71 (s, 2H), 7.55 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8.0$ Hz), 7.48-7.21 (m, 13H), 7.14 (s, 1H), 7.10-7.05 (m, 3H), 6.00 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$ Hz), 4.15 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 6.4$ Hz), 4.08 (m, 2H), 3.94 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 6.4$ Hz), 3.88 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.34 (m, 3H), 1.45 (s, 12H), 1.22-1.14 (m, 18H). HRMS (ESI+) m/z 1328.5963 [M+H] $^+$ (calc. 1328.5973 for $\text{C}_{83}\text{H}_{78}\text{N}_9\text{O}_8$).

Hexamer P/M-Q₆DFA⁽⁶⁾. Dimer acid **9** (33 mg, 0.048 mmol, 1 eq.) was dissolved in anhydrous CHCl_3 (1.5 mL). Oxalyl chloride (21 μL , 0.24 mmol, 5 equiv.) was added at 0 °C. The reaction was allowed to stir at room temperature for 2h. The solvent and excess reagent were removed under vacuum and the residue was dried under vacuum for 3h to yield acid chloride as a yellow solid. A solution of the freshly prepared acid chloride (46 mg, 0.048 mmol, 1.2 equiv.) dissolved in dry CHCl_3 (0.5 mL) was added dropwise at 0 °C to a solution of tetramer amine **19** (53 mg, 0.040 mmol, 1 equiv.) and distilled DIPEA (34 μL , 0.199 mmol, 5 equiv.) in dry CHCl_3 (0.5 mL). The reaction was allowed to proceed for 48 h. The volatiles were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 , washed with 5% NH_4Cl solution then water. The organic phases were dried over MgSO_4 , filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by a first chromatography (silica gel) eluting with CH_2Cl_2 / EtOAc (99:1, v/v) to obtain the hexamer **P/M-Q₆DFA⁽⁶⁾** as an orange solid (38 mg, 48%). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11.86 (s, 1H), 11.78 (s, 1H), 11.56 (s, 2H), 11.52 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.78 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$ Hz), 8.18 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$ Hz), 8.13-8.10 (m, 2H), 8.06 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$ Hz), 8.03-7.96 (m, 5H), 7.88 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8.4$ Hz), 7.77 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.3$ Hz), 7.74-7.68 (m, 4H), 7.65 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.48 (t, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.8$ Hz), 7.43-7.29 (m, 10H), 7.22 (s, 1H), 7.17-7.11 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.98-3.91 (m, 5H), 3.80 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.55- 3.34 (m, 6H), 2.01 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.39 (s, 12H),), 1.26 (m, 30H), 0.67 (s, 3H), 0.65 (s, 3H), 0.20 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75

MHz) δ 164.7, 164.0, 163.6, 163.4, 163.3, 163.1, 162.9, 162.5, 161.7, 159.8, 155.3, 153.8, 147.4, 139.4, 138.8, 135.3, 134.2, 133.6, 127.2, 127.1, 120.8, 119.7, 118.6, 116.8, 116.1, 115.6, 114.2, 77.4, 75.6, 75.3, 54.6, 54.4, 52.0, 47.0, 34.0, 32.1, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.3, 29.1, 28.4, 27.2, 27.0, 22.8, 19.7, 19.5, 16.1, 14.3. **HRMS (ESI+)** m/z 2014.8713 $[M+Na]^+$ (calc. 2014.8684 for $C_{121}H_{117}N_{13}O_{15}Na$).

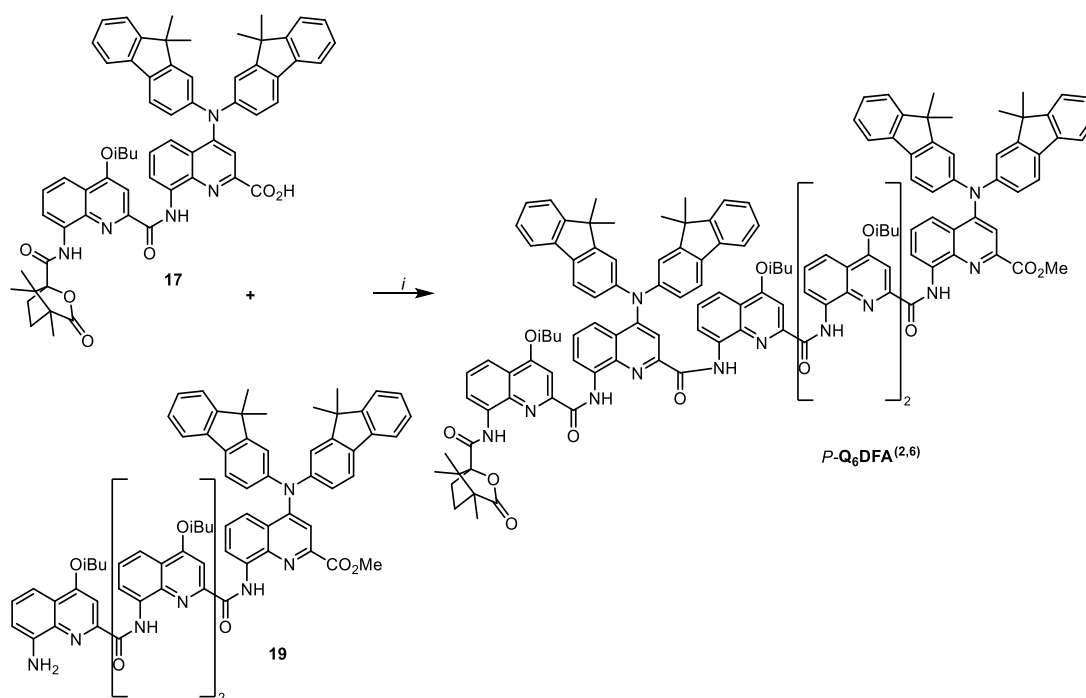


Figure PE.2.6: Synthesis of $P-Q_6DFA^{(2,6)}$: i) $(COCl)_2$, DIPEA, $CHCl_3$.

Hexamer P/M- $Q_6DFA^{(2,6)}$. Dimer acid **17** (71 mg, 0.070 mmol, 1 eq.) was dissolved in anhydrous $CHCl_3$ (1.5 mL). Oxalyl chloride (30 μ L, 0.35 mmol, 5 equiv.) was added at 0°C and the reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 2 h. The solvent and excess reagent were removed under vacuum and the residue was dried under vacuum for 3 h to yield acid chloride as a red solid. A solution of the freshly prepared acid chloride (71 mg, 0.070 mmol, 1.2 equiv.) dissolved in dry $CHCl_3$ (0.5 mL) was added dropwise at 0 °C to a solution of tetramer amine **19** (77 mg, 0.058 mmol, 1 equiv.) and distilled DIPEA (49 μ L, 0.29 mmol, 5 equiv.) in dry $CHCl_3$ (0.5 mL). The reaction was allowed to proceed for 48 h. The volatiles were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 , washed with 5% NH_4Cl solution then water. The organic phases were dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by a chromatography (silica gel) eluting with CH_2Cl_2 (100%) to obtain the hexamer **P/M- $Q_6DFA^{(2,6)}$** as a red solid (35 mg, 26%). ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)

δ 12.02 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 11.74 (s, 1H), 11.64 (s, 1H), 11.58 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.73 (d, 1H, $^3J_{H-H} = 7.6$ Hz), 8.26 (d, 1H, $^3J_{H-H} = 7.8$ Hz), 8.07 (d, 1H, $^3J_{H-H} = 7.7$ Hz), 8.00-7.83 (m, 8H), 7.75-7.64 (m, 10H), 7.54-7.29 (m, 18H), 7.21 (d, 2H, $^3J_{H-H} = 7.7$ Hz), 7.17 (s, 1H), 7.13 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (t, 1H, $3J_{H-H} = 8.1$ Hz), 6.95-6.92 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.10-3.79 (m, 8H), 3.09 (s, 3H), 2.53-2.22 (m, 4H), 2.08-1.86 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.39 (s, 6H), 1.29-1.13 (m, 38H), 0.74 (s, 3H), 0.67 (s, 3H), 0.23 (s, 3H). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz)** δ 176.0, 164.8, 163.5, 163.4, 163.1, 163.0, 162.9, 162.0, 161.8, 161.1, 161.0, 159.8, 155.4, 154.1, 153.8, 152.8, 150.4, 149.8, 149.4, 149.0, 148.9, 148.3, 147.4, 145.2, 140.5, 139.4, 139.3, 138.8, 138.6, 138.0, 137.7, 137.3, 135.4, 135.2, 135.0, 134.3, 134.0, 133.6, 133.4, 132.6, 127.5, 127.3, 127.1, 127.0, 126.8, 126.7, 126.4, 126.2, 126.1, 125.0, 124.7, 123.6, 124.8, 123.5, 122.8, 122.7, 122.2, 122.1, 122.0, 121.9, 120.9, 120.8, 120.0, 119.7, 119.6, 118.7, 117.7, 117.4, 116.9, 116.8, 116.6, 115.9, 115.8, 115.7, 114.5, 99.5, 98.4, 98.1, 91.7, 75.6, 75.4, 75.1, 54.5, 54.2, 52.0, 47.2, 47.1, 29.8, 28.9, 28.6, 28.4, 27.2, 27.0, 19.7, 19.5, 19.4, 16.3, 16.1, 9.9. **HRMS (ESI+)** m/z 2320.0267 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (calc. 2320.0282 pour $\text{C}_{147}\text{H}_{135}\text{N}_{14}\text{O}_{14}$).

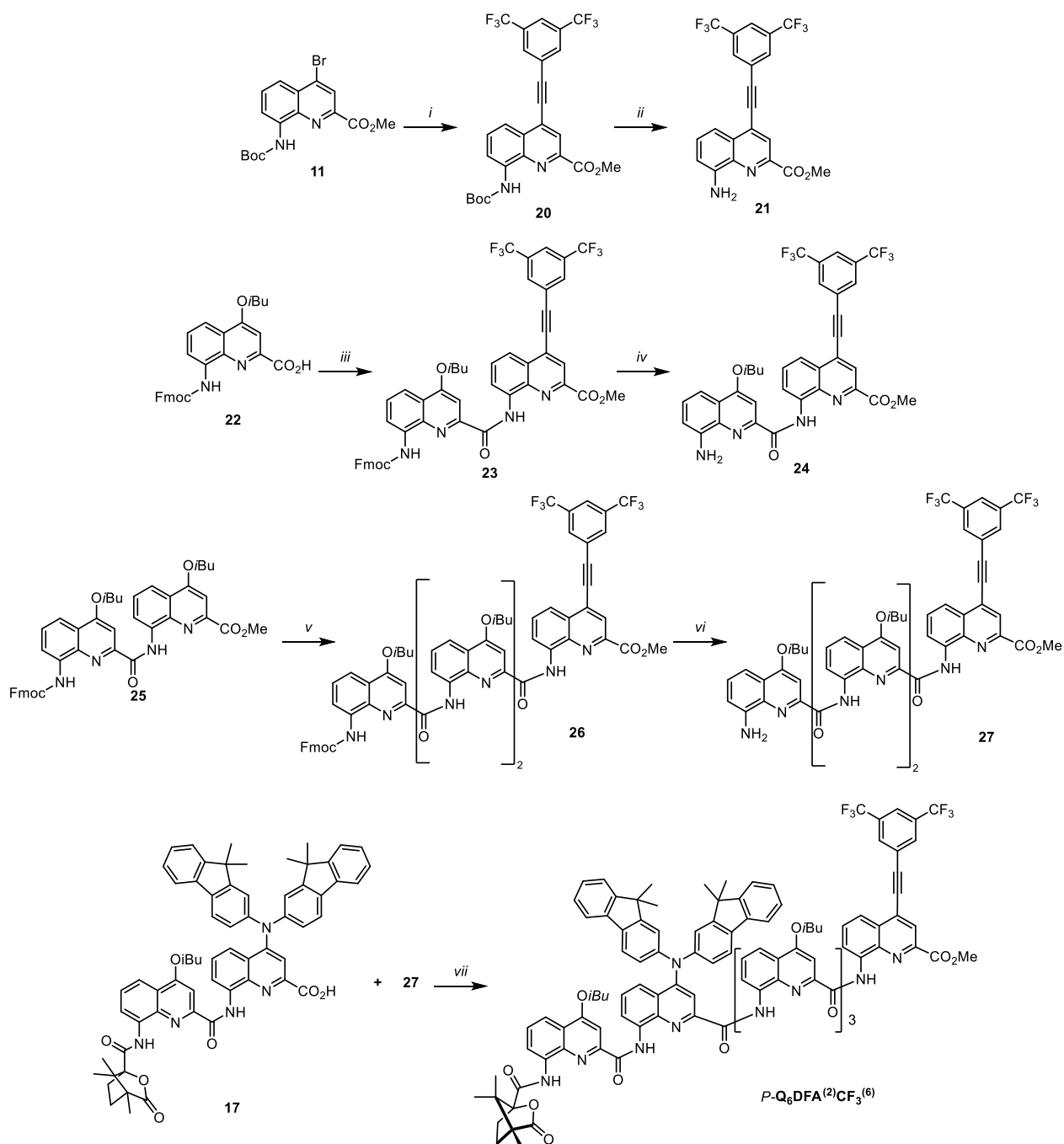


Figure PE.2.7: Synthesis of $P\text{-Q}_6\text{DFA}^{(2)}\text{CF}_3^{(6)}$: i) 1-ethynyl-3,5-bis(trifluoromethyl)benzene, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, CuI , PPh_3 , Et_3N , THF; ii) TFA, CHCl_3 ; iii) **21**, $(\text{COCl})_2$, DIPEA, CHCl_3 ; iv) DBU, CH_2Cl_2 ; v) **24**, $(\text{COCl})_2$, DIPEA, CHCl_3 ; vi) DBU, CH_2Cl_2 ; vii) $(\text{COCl})_2$, DIPEA, CHCl_3 .

Monomer 20. Monomer **11** (0.5 g, 1.31 mmol, 1 equiv.), 1-ethynyl-3,5-bis(trifluoromethyl)benzene (347 μL , 1.96 mmol, 1.5 equiv.), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (46 mg, 0.066 mmol, 5%), CuI (25 mg, 0.13 mmol, 10%) and PPh_3 (34 mg, 0.13 mmol, 10%) were introduced in a Schlenk flask under nitrogen and dissolved in a mixture of dry triethylamine (2 mL) and THF (4 mL). The solution was stirred at 70 °C for 16h. After evaporation of the solvent, the resulting

crude mixture was purified on silica gel column (cyclohexane/EtOAc (8:2, v/v)) to give monomer **20** as a yellow solid (500 mg, 71%). **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 9.00 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.7 Hz), 8.37 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 2H), 7.73 (t, 1H, ³J_{H-H} = 8.0 Hz), 4.09 (s, 3H), 1.60 (s, 9H). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 165.1, 152.8, 145.0, 137.7, 137.0, 132.7, 132.3, 132.0, 131.0, 129.9, 128.6, 124.7, 124.4, 123.0, 121.1, 117.7, 115.9, 95.8, 87.9, 81.2, 53.2, 28.5. **HRMS (ESI⁺)** m/z 561.1217 [M+Na]⁺ (calc. 561.1225 for C₂₆H₂₀O₄N₂F₆Na).

Monomer 21. Monomer **20** (100 mg, 0.19 mmol, 1 equiv.) was dissolved in CHCl₃ (3 mL) and TFA was added dropwise (0.9 mL). The solution was stirred at RT for 4 h. The solvents were evaporated under vacuum. The crude product was dissolved in CH₂Cl₂ (15 mL) and the organics were washed with saturated NaHCO₃ and H₂O, dried over MgSO₄ and evaporated to dryness to obtain monomer **21** as an orange powder (62 mg, 75% yield). **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 8.32 (s, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.91 (m, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 6.99 (d, 1H, ³J_{H-H} = 5.7 Hz), 5.25 (s, 2H), 4.05 (s, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 165.5, 145.9, 144.0, 137.5, 133.0, 132.6, 132.2, 132.0, 131.9, 131.8, 131.2, 129.3, 128.9, 124.8, 124.7, 124.6, 122.7, 121.1, 113.1, 110.9, 95.0, 88.5, 53.0. **HRMS (ESI⁺)** m/z 461.0691 [M+Na]⁺ (calc. 461.0701 for C₂₁H₁₂O₂N₂F₆Na).

Dimer 23. Quinoline acid **22** (82 mg, 0.17 mmol, 1 equiv.) was dissolved in anhydrous CHCl₃ (2 mL). Oxalyl chloride (55 μL, 0.65 mmol, 4 equiv.) was added at 0°C. The reaction was allowed to stir at RT for 2 h. The solvent and excess reagent were removed under vacuum and the residue was dried under vacuum for 3 h to yield acid chloride as a yellow solid. To a solution of amine **21** (62 mg, 0.13 mmol, 1 equiv.) and distilled DIPEA (88 μL, 0.52 mmol, 4 equiv.) in dry CHCl₃ (1 mL), was added dropwise at 0 °C a solution of the freshly prepared acid chloride (85 mg, 0.17 mmol, 1.3 equiv.) dissolved in dry CHCl₃ (1 mL). The reaction was allowed to proceed overnight at RT. The volatiles were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂, washed with 5% NH₄Cl solution and pure water. The organic phases were dried over MgSO₄, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (silica gel) eluting with CH₂Cl₂ (100%) to obtain dimer **23** as a yellow solid (109 mg, 93%). **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 12.47 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.05 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.7 Hz), 8.43 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.8 Hz), 8.32 (s, 1H), 8.13-8.09 (m, 3H), 7.96 (d, 1H, ³J_{H-H} = 8.4 Hz), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.64-7.57 (m, 3H), 7.45 (d, 2H, ³J_{H-H} = 7.5 Hz), 7.20 (t, 2H, ³J_{H-H} = 7.5 Hz), 6.83 (t, 2H, ³J_{H-H} = 7.5 Hz), 4.53 (d, 2H, ³J_{H-H} = 7.3 Hz), 4.19-4.13 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.33 (m, 1H), 1.17 (d, 6H, ³J_{H-H} = 6.7 Hz). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 165.0, 164.0, 163.0, 153.8,

150.1, 145.8, 143.7, 141.3, 138.7, 138.3, 135.8, 134.8, 132.7, 132.3, 132.0, 131.1, 130.0, 128.7, 127.9, 127.7, 126.8, 125.1, 124.7, 124.3, 123.1, 122.5, 121.1, 120.0, 119.6, 117.9, 117.4, 115.8, 99.1, 96.0, 87.7, 75.6, 67.4, 53.1, 47.1, 28.3, 19.4. **HRMS (ESI⁺)** m/z 903.2592 [M+H]⁺ (calc. 903.2617 for C₅₀H₃₇O₆N₄F₆).

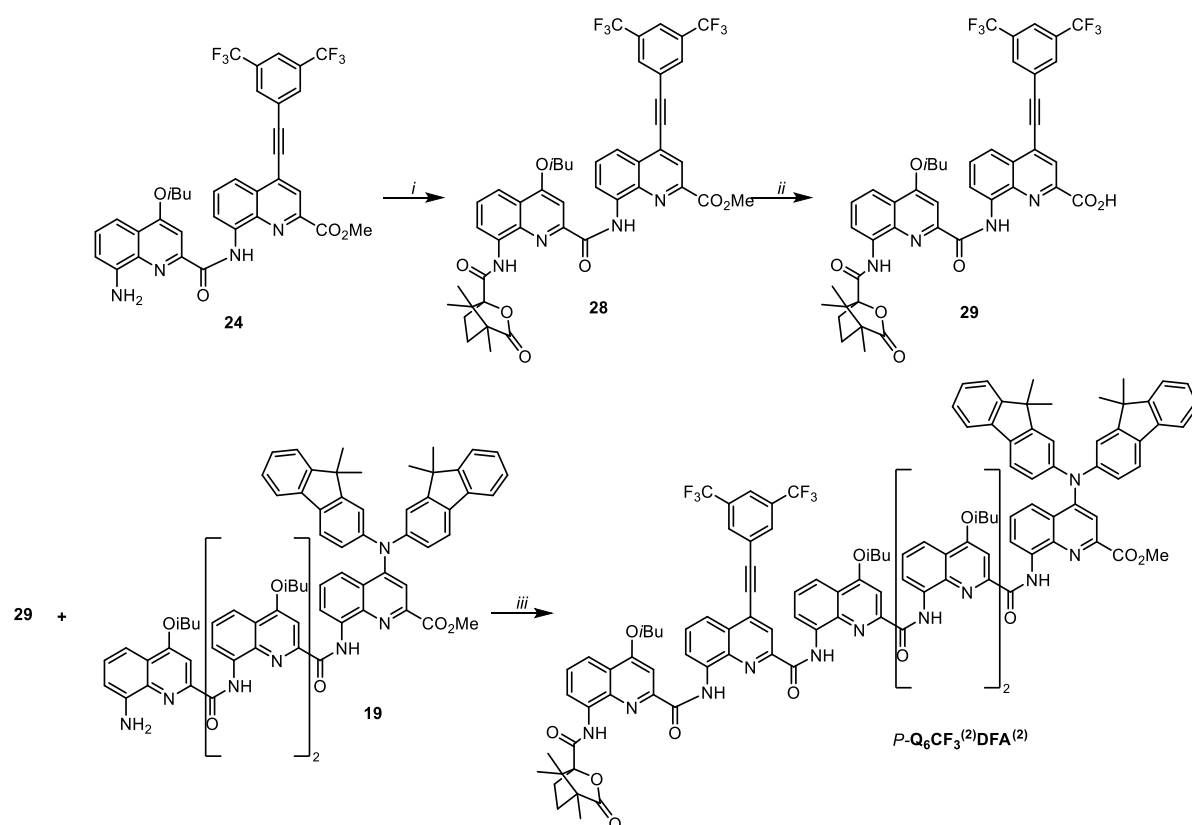
Dimer 24. To a solution of **23** (91 mg, 0.10 mmol, 1 equiv.) in dichloromethane (1 mL) was added DBU (45 μ L, 0.30 mmol, 3 equiv.) The mixture was stirred at RT for 30min. The organic layer was washed with 5% citric acid aqueous solution and brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated under vacuum. The residue was purified by washing with cold diethyl ether to give **24** as an orange solid (67 mg, quant.). **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 12.71 (s, 1H), 9.13 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.7 Hz), 8.40 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 8.03 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 8.4 Hz), 7.94 (s, 1H), 7.85 (t, 1H, ³J_{H-H} = 8.0 Hz), 7.75 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 8.3 Hz), 7.39 (t, 1H, ³J_{H-H} = 7.6 Hz), 7.02 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 7.5 Hz), 5.55 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.10 (d, 2H, ³J_{H-H} = 6.5 Hz), 2.30 (m, 1H), 1.15 (d, 6H, ³J_{H-H} = 6.7 Hz). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 164.4, 163.4, 163.3, 148.0, 145.0, 144.9, 141.1, 138.8, 137.4, 136.2, 132.7, 132.0, 130.9, 130.1, 129.8, 128.6, 128.4, 128.3, 124.8, 124.6, 124.3, 123.1, 121.0, 119.8, 119.3, 119.0, 117.5, 111.0, 109.6, 98.3, 95.7, 87.8, 75.2, 53.2, 28.3, 19.3. **HRMS (ESI⁺)** m/z 703.1743 [M+Na]⁺ (calc. 703.1756 for C₃₅H₂₆O₄N₄F₆Na).

Tetramer 26. Dimer acid **25** (94 mg, 0.13 mmol, 1 equiv.) was dissolved in anhydrous CHCl₃ (2 mL). Oxalyl chloride (43 μ L, 0.52 mmol, 4 equiv.) was added at 0 °C. The reaction was allowed to stir at RT for 2 hours. The solvent and excess reagent were removed under vacuum and the residue was dried under vacuum for 3 hours to yield the corresponding acid chloride dimer as a yellow solid. To a solution of dimer amine **24** (69 mg, 0.10 mmol) and distilled DIPEA (68 μ L, 0.40 mmol, 4 equiv.) in dry CHCl₃ (1 mL) was added dropwise at 0 °C a solution of the freshly prepared acid chloride dimer (96 mg, 0.13 mmol, 1.3 equiv.) dissolved in dry CHCl₃ (1 mL). The reaction was allowed to proceed overnight at RT. The volatiles were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂, washed with 5% NH₄Cl solution then pure water. The organics were dried over MgSO₄, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (silica gel) eluting with CH₂Cl₂/EtOAc (98:2, v:v) to obtain tetramer **26** as a yellow solid (115 mg, 87%). **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 12.42 (s, 1H), 12.03 (s, 1H), 11.95 (s, 1H), 9.16 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.6 Hz), 8.67 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.6 Hz), 8.61 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.14 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 8.4 Hz), 8.07-7.85 (m, 6H), 7.77 (t, 1H, ³J_{H-H} = 7.9 Hz), 7.67-7.59 (m, 4H), 7.55 (s, 1H), 7.51-7.39 (m, 4H), 7.25-7.15 (m, 3H), 6.85 (m, 3H), 4.38 (m,

1H), 4.25-4.18 (m, 4H), 4.09 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.52 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 1.32-1.18 (m, 18H). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 163.8, 163.0, 163.4, 162.9, 161.3, 161.2, 151.6, 149.7, 149.0, 143.9, 143.7, 141.3, 141.2, 138.6, 138.3, 138.0, 136.7, 135.2, 134.9, 133.6, 133.4, 132.8, 132.3, 132.1, 132.0, 130.4, 129.3, 128.4, 127.8, 127.4, 127.0, 126.8, 126.8, 125.2, 124.8, 124.5, 123.8, 122.4, 122.2, 122.1, 119.9, 119.8, 117.5, 116.9, 116.1, 116.0, 115.1, 114.5, 99.3, 99.2, 87.9, 75.7, 67.4, 52.5, 46.9, 28.3, 19.6, 19.5, 19.4. **HRMS (ESI⁺)** m/z 1387.4695 [M+H]⁺ (calc. 1387.4728 for C₇₈H₆₅O₁₀N₈F₆).

Tetramer 27. To a solution of **26** (107 mg, 0.077 mmol, 1 equiv.) in dichloromethane (1 mL) was added DBU (35 µL, 0.23 mmol, 3 equiv.) The mixture was stirred at RT for 30 min. The organic layer was washed with 5% citric acid aqueous solution and brine, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under vacuum. The residue was purified by washing with cold hexane to give **27** as an orange solid (88 mg, quant.). **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 12.39 (s, 1H), 11.88 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 9.04 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.6 Hz), 8.53 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.6 Hz), 8.15 (s, 2H), 8.10 (d, 1H, ³J_{H-H} = 8.4 Hz), 8.04-7.98 (m, 3H), 7.88 (d, 1H, ³J_{H-H} = 8.4 Hz), 7.81 (t, 1H, ³J_{H-H} = 8.1 Hz), 7.75-7.67 (m, 3H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.38-7.28 (m, 3H), 7.02 (t, 1H, ³J_{H-H} = 8.1 Hz), 6.91 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.95 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.4 Hz), 4.18 (m, 4H), 3.89 (d, 2H, ³J_{H-H} = 6.4 Hz), 3.80 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 1.26-1.19 (m, 18H). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 163.9, 163.7, 163.3, 163.1, 162.9, 161.7, 161.2, 151.1, 149.5, 148.4, 143.5, 143.3, 139.1, 129.3, 137.9, 136.5, 136.4, 135.2, 134.8, 133.6, 132.8, 132.3, 132.0, 130.4, 129.2, 128.0, 128.3, 127.8, 127.5, 127.2, 124.6, 123.7, 123.1, 122.1, 122.0, 121.1, 119.8, 117.7, 116.8, 116.40, 116.2, 115.7, 110.0, 109.8, 98.7, 98.6, 98.3, 87.9, 75.7, 75.4, 75.3, 52.5, 28.4, 28.4, 28.3. **HRMS (ESI⁺)** m/z 1187.3825 [M+Na]⁺ (calc. 1187.3861 for C₆₃H₅₄O₈N₈F₆Na).

Hexamer Q₆DFA⁽²⁾CF₃⁽⁶⁾. Dimer **17** (36 mg, 0.036 mmol, 1 equiv.) was dissolved in anhydrous CHCl₃ (1 mL). Oxalyl chloride (13 µL, 0.15 mmol, 4 equiv.) was added at 0°C. The reaction was allowed to stir at RT for 2 hours. The solvent and excess reagent were removed under vacuum and the residue was dried under vacuum for 3 hours to yield the corresponding acid chloride dimer as a yellow solid. To a solution of tetramer amine **27** (35 mg, 0.030 mmol, 1 equiv.) and distilled DIPEA (21 µL, 0.12 mmol, 4 equiv.) in dry CHCl₃ (1 mL) was added dropwise at 0 °C a solution of the freshly prepared acid chloride dimer (37 mg, 0.036 mmol, 1.2 equiv.) dissolved in dry CHCl₃ (2 mL). The reaction was allowed to proceed overnight at RT. The volatiles were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂, washed with 5% NH₄Cl



Dimer 28. Dimer amine **24** (55 mg, 0.08 mmol, 1 equiv.) and (1S)-(–)-camphanic chloride (88 mg, 0.404 mmol, 5 equiv.) were dissolved in dry CHCl₃ (2 mL) under argon. DIPEA (68 µL, 0.404 mmol, 5 equiv.) was added to the solution at 0 °C and the reaction mixture was stirred at RT overnight. The volatiles were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in

CH₂Cl₂, washed with 5% NH₄Cl solution and pure water. The organics were dried over MgSO₄, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (silica gel) eluting with CH₂Cl₂ (100%) to obtain (1S)-(-)-camphanyl-derived dimer **28** as a yellow solid (66 mg, 96%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 12.11 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.91 (d, 1H, 3 J_{H-H} = 7.9 Hz), 8.85 (s, 1H, 3 J_{H-H} = 8.4 Hz), 8.41 (s, 1H), 8.11 (s, 2H), 8.10 (d, 1H), 8.05 (d, 1H, 3 J_{H-H} = 8.0 Hz), 7.94 (s, 1H), 7.85 (t, 1H, 3 J_{H-H} = 8.0 Hz), 7.77 (s, 1H), 7.63 (t, 1H, 3 J_{H-H} = 8.0 Hz), 4.15 (d, 2H, 3 J_{H-H} = 6.6 Hz), 3.93 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.02-1.88 (m, 1H), 1.16 (d, 6H, 3 J_{H-H} = 6.5 Hz), 1.09 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.84 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 177.0, 166.3, 165.4, 163.9, 163.4, 151.1, 145.9, 139.2, 138.8, 135.8, 133.7, 132.7, 132.3, 131.9, 130.5, 129.6, 128.7, 127.7, 125.0, 124.8, 124.6, 122.5, 120.0, 118.8, 118.5, 117.3, 99.5, 95.6, 92.4, 88.3, 77.4, 75.6, 55.2, 54.4, 53.0, 30.3, 29.8, 29.2, 28.3, 19.4, 16.8, 16.7, 14.3, 9.8. HRMS (ESI+) m/z 883.2536 [M+Na]⁺ (calc. 883.2537 for C₄₅H₃₈O₇N₄F₆Na).

Dimer 29. Dimer **28** (66 mg, 0.077 mmol, 1 equiv.) was dissolved in a solvent mixture of THF/MeOH/H₂O (7 mL, 5:1:1, v:v). KOH (17 mg, 0.308 mmol, 4 equiv.) was added to this mixture and the resulting slurry was vigorously stirred for 4 hours at RT. The excess of KOH was subsequently quenched by the addition of 5% citric acid aqueous solution. After evaporation of THF under reduced pressure, the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The organic layers were washed with water, dried over MgSO₄ and evaporated to dryness to obtain dimer acid **28** as an orange / yellow solid (64 mg, quant.). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.98 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.7 Hz), 8.92 (d, 1H, ³J_{H-H} = 8.0 Hz), 8.48 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.12 (s, 2H), 8.01 (d, 1H, ³J_{H-H} = 8.5 Hz), 7.95 (s, 1H), 7.82 (t, 1H, ³J_{H-H} = 7.8 Hz), 7.76 (s, 1H), 7.62 (t, 1H, ³J_{H-H} = 8.1 Hz), 4.06 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.44-2.29 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.16 (m, 9H), 0.93 (s, 3H), 0.86 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 177.3, 166.1, 164.0, 163.9, 162.9, 150.3, 144.8, 138.2, 137.9, 134.8, 133.7, 132.8, 132.0, 131.4, 130.7, 129.4, 128.1, 124.3, 123.5, 122.5, 120.9, 120.4, 118.3, 117.1, 99.7, 96.8, 93.1, 87.8, 77.4, 75.6, 55.5, 30.2, 29.8, 29.5, 28.3, 19.4, 19.3, 17.0, 16.6, 9.8. HRMS (ESI+) m/z 845.2416 [M-H]⁻ (calc. 845.2415 for C₄₄H₃₅O₇N₄F₆).

Hexamer Q₆CF₃⁽²⁾DFA⁽⁶⁾. Dimer acid **29** (60 mg, 0.074 mmol, 1 equiv.) was dissolved in anhydrous CHCl₃ (1 mL). Oxalyl chloride (32 μL, 0.37 mmol, 5 equiv.) was added at 0°C. The reaction was allowed to stir at RT for 2 hours. The solvent and excess reagent were removed

under vacuum and the residue was dried under vacuum for 3 hours to yield the corresponding acid chloride dimer as an orange solid. A solution of the freshly prepared acid chloride dimer (60 mg, 0.074 mmol, 1.3 equiv.) dissolved in dry CHCl_3 (1 mL) was added dropwise at 0 °C to a solution of tetramer amine **19** (76 mg, 0.057 mmol, 1 equiv.) and distilled DIPEA (47 μL , 0.285 mmol, 5 equiv.) in dry CHCl_3 (0.5 mL). The reaction was allowed to proceed overnight at RT and the volatiles were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 , washed with 5% NH_4Cl solution then water. The organics were dried over MgSO_4 , filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by GPC to obtain pure hexamer **P/M-CF3⁽²⁾Q6DFA⁽⁶⁾** as an orange solid (33 mg, 27%). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11.84 (s, 1H), 11.74 (s, 1H), 11.60 (s, 1H), 11.58 (s, 1H), 11.55 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.75 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.6$ Hz), 8.29 (s, 2H), 8.20-8.05 (m, 7H), 7.99 (m, 3H), 7.88 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8.0$ Hz), 7.81-7.62 (m, 6H), 7.50 (td, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.7$ Hz), 7.43-7.29 (m, 8H), 7.20 (s, 1H), 7.19-7.11 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 6.91 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.10-3.80 (m, 7H), 2.99 (s, 3H), 3.11 (m, 1H), 2.51-2.29 (m, 4H), 2.01 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.26 (m, 37H), 0.67 (s, 3H), 0.64 (s, 3H), 0.19 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 176.5, 164.6, 163.5, 163.2, 163.0, 161.7, 161.5, 161.0, 159.8, 155.4, 153.8, 152.8, 150.1, 149.3, 149.2, 149.1, 148.5, 147.3, 145.1, 140.4, 138.8, 138.7, 137.9, 137.7, 137.4, 136.9, 135.4, 134.8, 134.4, 133.9, 133.4, 132.5, 132.3, 130.3, 129.0, 127.4, 127.3, 127.1, 126.8, 126.6, 125.2, 124.9, 123.6, 122.8, 122.3, 122.2, 122.0, 120.8, 120.1, 119.7, 119.6, 118.7, 117.7, 117.2, 117.1, 117.0, 116.9, 116.8, 116.7, 116.4, 116.1, 115.9, 99.5, 98.6, 98.3, 98.1, 95.3, 91.9, 89.2, 75.7, 75.6, 75.4, 54.6, 54.3, 51.9, 47.0, 45.9, 32.1, S15 30.0, 29.5, 28.7, 28.3, 27.2, 27.0, 22.8, 19.7, 19.6, 19.5, 19.4, 16.3, 16.1, 9.7, 8.8, 1.2. HRMS (ESI+) m/z 2178.8216 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (calc. 2178.8170 for $\text{C}_{127}\text{H}_{111}\text{O}_{14}\text{N}_{13}\text{F}_6\text{Na}$).

PE. 3. Annexe chapitre 3

➤ *Fluorescence emission:*

Hexamer **Q₄** : an optically dilute solution of quinine sulphate ($\lambda_{\text{exc}} = 370 \text{ nm}$) in 1N sulphuric acid was used as the standard, $\Phi_f = 0.54$.

Hexamers **Q₄NLS²**, **Q₄NLS^{2,4}**, **Q₄2NLS^{2,2'}**, **Q₄NLA²** and **Q₄NLA^{2,4}**: an optically dilute solution of:

- i. Anthracene ($\lambda_{\text{exc}} = 365 \text{ nm}$) in EtOH was used as one of the standards, $\Phi_f = 0.27$.
- ii. Diphenylethynylantracene ($\lambda_{\text{exc}} = 365 \text{ nm}$) in Toluene was used as one of the standards, $\Phi_f = 0.86$.
- iii. Diphenylantracene ($\lambda_{\text{exc}} = 365 \text{ nm}$) in Toluene was used as one of the standards, $\Phi_f = 1$.

➤ *Synthesis:*

Compounds **7-8** cf. *PE. 2. Annexe chapitre 2*.

Compounds **9, 16** was obtained according to known procedure.¹

¹ Srinivas, K.; Kauffmann, B.; Dolain, C.; Léger, J.-M.; Ghosez, L.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13210–13211.

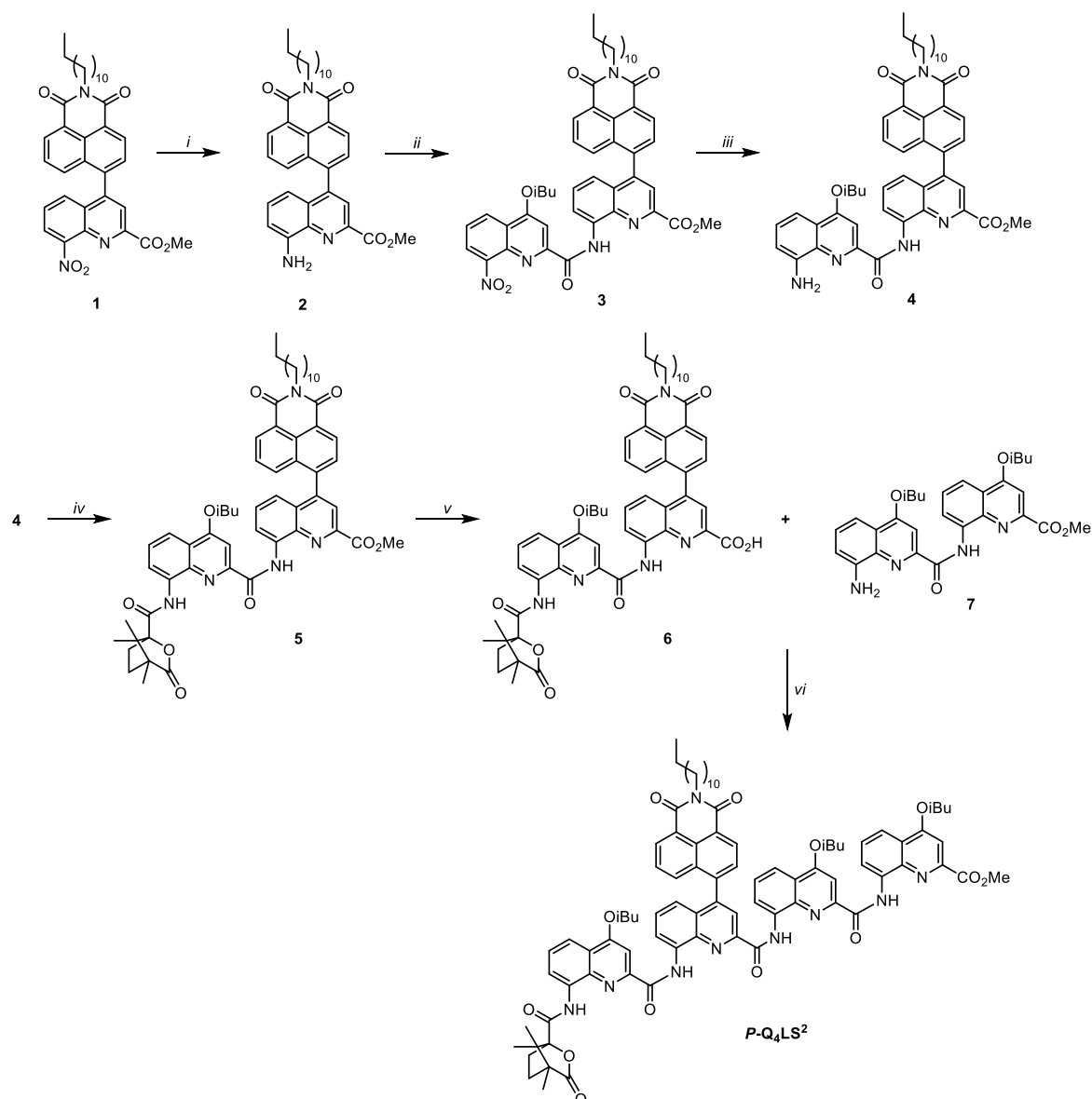


Figure PE.3.1: Synthesis of $P-Q_4NLS^2$: i) Pd/C, ammonium metavanadate, ammonium formate, AcOEt, EtOH; ii) 4-isobutoxy-8-nitroquinoline-2-carboxylic acid, $(COCl)_2$, DIPEA, $CHCl_3$; iii) Pd/C, ammonium metavanadate, ammonium formate, AcOEt, EtOH; iv) (1S)-(-)-camphanic chloride, DIPEA, $CHCl_3$; v) KOH, THF/MeOH/ H_2O ; vi) **7**, $(COCl)_2$, DIPEA, $CHCl_3$.

Monomer 2. Monomer **1** (100 mg, 0.17 mmol, 1 equiv.) was dissolved in a degassed solvent mixture of AcOEt and EtOH (11 mL, 4.5:1, v/v). Pd/C (10 mg, 10 % w/w) and ammonium metavanadate (5 mg, 5% w/w) was added and the mixture was allowed to stir at 95 °C. Once the mixture reached 95 °C, ammonium formate (526 mg, 8.35 mmol, 50 equiv.) solubilize in degassed water (0.5 mL) was added dropwise to the reaction and and the resulting mixture was stirred for 6h hours at 95 °C. The reaction was cooled to 45 °C and the solution was filtered through celite with CH_2Cl_2 . The volatiles were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 then washed with pure water. The organic phases were dried over

MgSO₄, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to obtain monomer **2** as an orange solid (94 mg, quant.). **¹H NMR (CDCl₃, 300MHz)** δ 8.75 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.5 Hz), 8.66 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 7.3 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.0 Hz), 8.16 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.3 Hz), 7.73-7.60 (m, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.00 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 7.6 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.0 Hz), 6.62 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 8.3 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.1 Hz), 5.38 (s, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.55-1.21 (m, 18H), 0.91 (t, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 165.9, 164.2, 164.0, 146.1, 145.8, 144.2, 142.4, 137.8, 132.2, 131.6, 130.7, 130.6, 130.4, 129.3, 128.4, 127.5, 123.3, 123.2, 122.5, 113.4, 110.5, 52.1, 40.8, 32.1, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 28.3, 27.3.

Dimer 3. 4-isobutoxy-8-nitroquinoline-2-carboxylic acid (58 mg, 0.20 mmol, 1.2 equiv.) was dissolved in anhydrous CHCl₃ (1 mL). Oxalyl chloride (72 µL, 0.84 mmol, 5 equiv.) was added at 0 °C. The reaction was allowed to stir at room temperature for 2 h. The solvent and excess reagent were removed under vacuum and the residue was dried under vacuum for 3h to yield acid chloride as a yellow solid. To a solution of amine **2** (94 mg, 0.17 mmol, 1 equiv.) and distilled DIPEA (0.15 mL, 0.84 mmol, 5 equiv.) in dry CHCl₃ (1 mL), was added dropwise at 0 °C a solution of the freshly prepared acid chloride redissolved in dry CHCl₃ (3 mL). The reaction was allowed to proceed overnight at RT. The volatiles were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂, washed with 5% NH₄Cl solution and pure water. The organic phases were dried over MgSO₄, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (silica gel) eluting with CH₂Cl₂ (100%) to obtain dimer **3** as a yellow solid (119 mg, 84%). **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 12.07 (s, 1H), 9.15 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.3 Hz), 8.75 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.8 Hz), 8.65 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 6.5 Hz), 8.56 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 8.2 Hz), 8.29 (s, 1H), 8.23 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 7.6 Hz), 7.98 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.5 Hz), 7.72-7.54 (m, 4H), 7.12 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 8.5 Hz), 4.26 (s, 3H), 4.23 (m, 2H), 4.19 (d, 2H), 2.36 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.48-1.23 (m, 18H), 1.18 (d, 6H), 0.88 (t, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 166.4, 164.3, 163.6, 153.9, 147.2, 146.9, 146.7, 139.6, 138.5, 135.9, 132.1, 131.9, 131.8, 130.6, 130.3, 130.1, 128.7, 128.6, 128.5, 127.8, 126.9, 125.8, 125.7, 123.8, 123.3, 118.9, 53.9, 32.1, 29.3, 29.6, 29.5, 28.3, 27.3, 22.8, 19.4, 14.3. **HRMS (ESI⁺)** m/z 860.3624 [M+Na]⁺ (calc. 860.3635 for C₄₇H₄₉O₇N₈Na).

Dimer 4. Dimer **3** (253 mg, 0.30 mmol, 1 equiv.) was dissolved in a degassed solvent mixture of AcOEt and EtOH (20 mL, 4:1, v/v). Pd/C (25 mg, 10% w/w) and ammonium metavanadate (13 mg, 5% w/w) was added and the mixture was allowed to stir at 95 °C. Once the mixture reached 95 °C, ammonium formate (958 mg, 15.2 mmol, 50 equiv.) solubilize in degassed water (1 mL)

was added dropwise to the reaction and the resulting mixture was stirred for 6h hours at 95 °C. The reaction was cooled to 45 °C and the solution was filtered through celite with CH₂Cl₂. The volatiles were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ then washed with pure water. The organic phases were dried over MgSO₄, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was again solubilized in CH₂Cl₂ and precipitate by adding methanol at 0°C. The precipitated was dry under vacuum to obtain dimer **4** as a yellow solid (243 mg, quant.). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 12.89 (s, 1H), 9.13 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 7.5 Hz), 8.76 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.5 Hz), 6.66 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 6.2 Hz), 8.25 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.9 Hz), 7.79 (s, 1H), 7.67-7.57 (s, 4H), 7.42 (t, 1H), 7.06 (t, 2H), 5.62 (s, 2H), 4.24 (m, 2H), 4.13 (d, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.35-1.24 (m, 18H), 1.16 (d, 6H), 0.88 (m, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 164.8, 164.1, 163.9, 163.5, 148.2, 146.9, 145.3, 144.9, 141.6, 139.2, 137.5, 136.2, 131.9, 131.8, 130.8, 130.6, 130.4, 128.6, 128.5, 128.5, 127.7, 123.6, 123.3, 122.9, 119.3, 117.3, 111.2, 109.7, 98.4, 75.2, 53.6, 40.8, 32.1, 30.2, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.2, 28.4, 28.3, 27.3, 22.8, 19.4, 14.3.

Dimer 5. Dimer amine **4** (92 mg, 0.12 mmol, 1 equiv.) and (1*S*)-(-)-camphanic chloride (30 mg, 0.14 mmol, 1.2 equiv.) were dissolved in dry CHCl₃ (2 mL) under argon. DIPEA (58 μL, 0.34 mmol, 3 equiv.) was added to the solution at 0 °C and the reaction mixture was stirred at RT during 48 h. The volatiles were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂, washed with 5% NH₄Cl solution and pure water. The organics were dried over MgSO₄, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was washed with MeOH at 0°C to obtain pure dimer **5** as a yellow solid (111 mg, quant.). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 12.33-12.12 (m, 1H), 11.76-11.72 (m, 1H), 8.87 (m, 2H), 8.76 (m, 1H), 8.65 (d, 1H, ³J_{H-H} = 6.9 Hz), 8.22 (m, 1H), 8.06 (d, 1H, ³J_{H-H} = 8.3 Hz), 7.97-7.88 (m, 3H), 7.66-7.55 (m, 3H), 7.11 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.16 (d, 2H), 3.93 (m, 3H), 2.66 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.05-1.89 (m, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.28 (m, 14H), 1.18 (d, 6H), 1.12 (m, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.89 (m, 3H), 0.83 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 176.9, 166.2, 165.9, 165.8, 164.3, 164.0, 163.9, 163.5, 163.3, 151.1, 146.6, 145.8, 142.0, 141.9, 139.5, 139.3, 138.7, 135.7, 133.8, 133.1, 132.4, 131.7, 130.9, 130.6, 130.6, 130.1, 128.8, 128.5, 128.2, 127.7, 127.6, 123.4, 123.2, 122.9, 122.5, 120.1, 119.9, 118.7, 118.6, 118.1, 117.5, 117.2, 99.6, 99.5, 92.5, 75.7, 55.3, 55.2, 54.5, 54.3, 52.9, 40.8, 32.1, 30.4, 30.2, 29.8, 29.6, 29.5, 29.3, 28.3, 27.3, 22.8, 19.4, 16.9, 16.7, 14.3, 9.9. HRMS (ESI⁺) m/z 1010.4673 [M+Na]⁺ (calc. 1010.4675 for C₅₉H₅₉O₉N₅Na).

Dimer 6. Dimer **5** (29 mg, 0.029 mmol, 1 equiv.) was dissolved in a solvent mixture of THF/MeOH/H₂O (12 mL, 22:1:1, v:v). KOH (8 mg, 0.147 mmol, 5 equiv.) was added to this mixture and the resulting slurry was vigorously stirred for 4h at RT. The excess of KOH was subsequently quenched by the addition of 5% citric acid aqueous solution. After evaporation of THF under reduced pressure, the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The organic layers were washed with water, dried over MgSO₄ and evaporated to dryness to obtain dimer **6** as a yellow solid (28 mg, quant.). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 11.71-11.51 (m, 1H), 10.64 (m, 1H), 8.93 (m, 2H), 8.77 (m, 1H), 8.66 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.7 Hz), 8.33 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.89 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.8 Hz), 7.85 (d, 1H, ³J_{H-H} = 8.6 Hz), 7.82 (s, 1H), 7.73-7.59 (m, 4H), 7.19 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.27 (m, 14H), 1.18 (d, 6H), 0.95-0.85 (m, 12H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 177.2, 166.0, 164.2, 164.1, 163.9, 162.9, 150.4, 148.5, 144.5, 141.3, 138.3, 134.8, 133.7, 132.7, 131.8, 130.7, 130.6, 130.4, 129.6, 128.9, 128.5, 128.1, 127.8, 123.7, 123.1, 122.5, 121.6, 121.1, 120.7, 119.4, 118.3, 117.1, 99.8, 99.5, 93.2, 75.7, 55.5, 55.4, 54.6, 40.8, 32.1, 30.3, 30.2, 29.8, 29.6, 29.5, 28.3, 27.3, 22.8, 19.4, 16.9, 16.7, 14.3, 9.8.

Tetramer P-Q₄NLS². Dimer **6** (105 mg, 0.11 mmol, 1.3 equiv.) was dissolved in anhydrous CHCl₃ (1 mL). Oxalyl chloride (36 μL, 0.42 mmol, 5 equiv.) was added at 0 °C. The reaction was allowed to stir at room temperature for 2 h. The solvent and excess reagent were removed under vacuum and the residue was dried under vacuum for 3 h to yield acid chloride as a yellow solid. To a solution of amine **7** (42 mg, 0.08 mmol, 1 equiv.) and distilled DIPEA (71 μL, 0.42 mmol, 5 equiv.) in dry CHCl₃ (0.5 mL), was added dropwise at 0 °C a solution of the freshly prepared acid chloride redissolved in dry CHCl₃ (1 mL). The reaction was allowed to proceed overnight at RT. The volatiles were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂, washed with 5% NH₄Cl solution and pure water. The organic phases were dried over MgSO₄, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (silica gel) eluting with cyclohexane/EtOAc (9:1 to 8:2, v:v) to obtain tetramer **P-Q₄NLS²** as an orange solid (105 mg, 86%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 12.60 (s, 1H), 12.03 (s, 1H), 12.0 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.03 (d, 1H), 8.92 (d, 1H), 8.66 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.05-7.89 (m, 3H), 7.75-7.54 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.44 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 3.94-3.82 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 2.52 (m, 1H), 2.33 (m, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.26 (m, 14H), 1.16 (m, 9H), 0.86 (m, 9H). ¹³C NMR

(CDCl₃, 75 MHz) δ 176.9, 164.9, 164.8, 164.4, 164.3, 163.9, 163.7, 163.3, 162.6, 161.5, 161.1, 150.6, 148.9, 148.9, 147.3, 145.7, 142.4, 138.3, 137.6, 137.4, 134.5, 134.3, 133.3, 132.6, 131.6, 131.0, 130.9, 128.8, 128.5, 128.5, 128.3, 127.9, 127.7, 127.5, 126.7, 123.3, 122.9, 122.3, 122.1, 119.4, 117.2, 116.7, 116.6, 100.4, 99.6, 92.4, 77.4, 75.7, 75.3, 54.9, 54.5, 52.8, 43.6, 40.8, 32.1, 30.3, 29.8, 29.8, 29.8, 29.6, 29.5, 28.4, 28.4, 27.4, 27.1, 22.9, 19.6, 19.5, 19.4, 16.4, 16.3, 14.3, 9.8. HRMS (ESI⁺) m/z 1494.6766 [M+Na]⁺ (calc. 1494.6785 for C₈₇H₉₃O₁₃N₉Na).

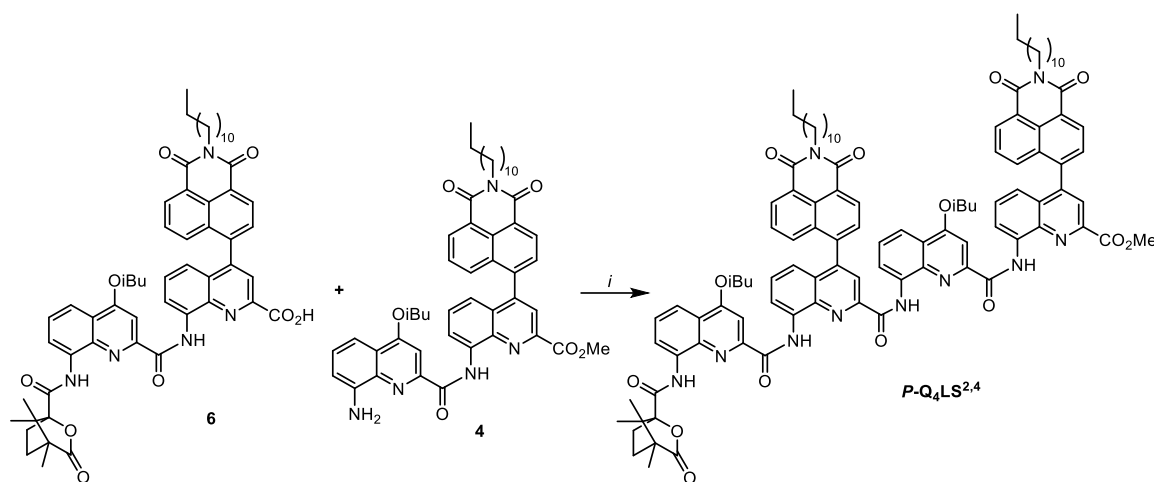


Figure PE.3.2: Synthesis of **P-Q₄NLS^{2,4}**: i) (COCl)₂, DIPEA, CHCl₃.

Tetramer P-Q₄NLS^{2,4}. Dimer **6** (55 mg, 0.056 mmol, 1.3 equiv.) was dissolved in anhydrous CHCl₃ (1 mL). Oxalyl chloride (18 μ L, 0.22 mmol, 5 equiv.) was added at 0 °C. The reaction was allowed to stir at room temperature for 2h. The solvent and excess reagent were removed under vacuum and the residue was dried under vacuum for 3h to yield acid chloride as a yellow solid. To a solution of dimer **4** (35 mg, 0.043 mmol, 1 equiv.) and distilled DIPEA (37 μ L, 0.22 mmol, 5 equiv.) in dry CHCl₃ (0.5 mL), was added dropwise at 0 °C a solution of the freshly prepared acid chloride redissolved in dry CHCl₃ (1 mL). The reaction was allowed to proceed at RT during 48 h. The volatiles were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂, washed with 5% NH₄Cl solution and pure water. The organic phases were dried over MgSO₄, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (silica gel) eluting with cyclohexane/EtOAc (9:1 to 8:2, v:v) to obtain tetramer **P-Q₄NLS^{2,4}** as a yellow solid (48 mg, 63%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 12.62 (m, 1H), 12.25-12.10 (m, 2H), 10.7 (m, 1H), 9.12 (d, 1H), 8.89-7.93 (m, 10H), 7.68-7.27 (m, 8H), 7.12-6.92 (m, 3H), 4.41 (m, 2H), 4.23 (m, 4H), 3.94 (m, 2H), 3.62 (m, 3H), 2.51 (m, 1H), 2.33 (m, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.26 (m, 43H), 0.85 (m, 9H), 0.50 (m, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 164.8, 164.7,

164.3, 164.3, 164.2, 164.1, 163.9, 163.7, 161.9, 161.7, 161.6, 161.4, 161.3, 149.0, 148.8, 148.2, 147.5, 147.5, 145.8, 144.6, 143.8, 142.0, 141.1, 138.5, 137.6, 134.5, 134.3, 131.8, 131.6, 130.9, 130.6, 129.9, 128.8, 128.4, 128.1, 127.7, 127.5, 127.1, 123.3, 122.9, 122.4, 120.6, 120.3, 120.1, 119.9, 119.9, 117.3, 116.8, 116.2, 116.0, 92.2, 54.9, 54.5, 40.8, 32.1, 31.6, 29.8, 29.8, 29.7, 29.5, 29.5, 28.3, 27.3, 27.0, 22.8, 19.6, 19.4, 16.4, 14.3, 9.8. **HRMS (ESI⁺)** m/z 1785.8414 $[M+Na]^+$ (calc. 11785.8408 for $C_{107}H_{114}O_{14}N_{10}Na$).

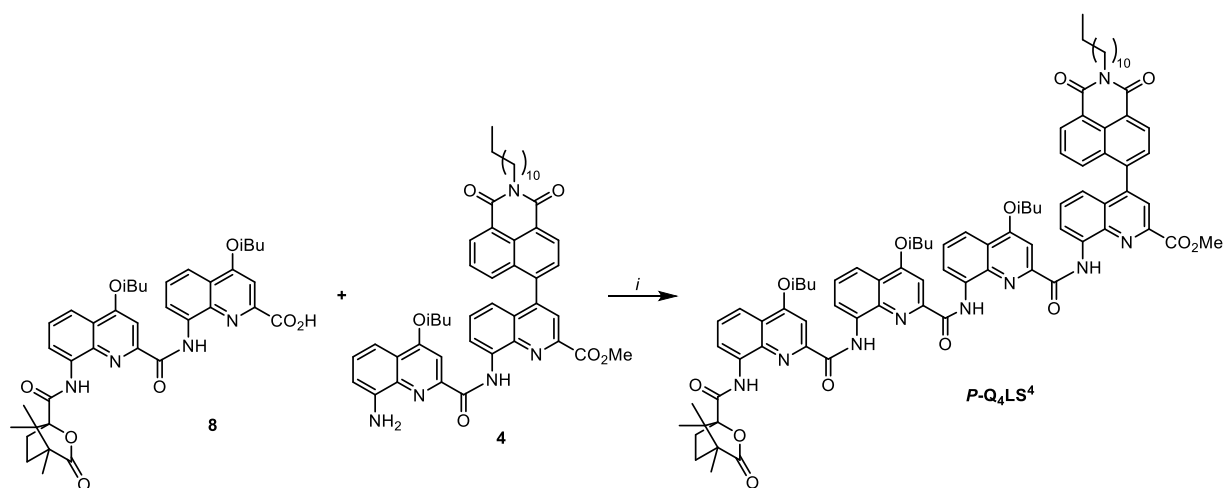


Figure PE.3.3: Synthesis of **P-Q₄NLS⁴**: i) (COCl)₂, DIPEA, CHCl₃.

Tetramer P-Q₄NLS⁴. Dimer **8** (46 mg, 0.052 mmol, 1.3 equiv.) was dissolved in anhydrous CHCl₃ (1 mL). Oxalyl chloride (22 μ L, 0.26 mmol, 5 equiv.) was added at 0 °C. The reaction was allowed to stir at room temperature for 2h. The solvent and excess reagent were removed under vacuum and the residue was dried under vacuum for 3h to yield acid chloride as a yellow solid. To a solution of dimer **4** (42 mg, 0.067 mmol, 1 equiv.) and distilled DIPEA (44 μ L, 0.26 mmol, 5 equiv.) in dry CHCl₃ (0.5 mL), was added dropwise at 0 °C a solution of the freshly prepared acid chloride redissolved in dry CHCl₃ (1 mL). The reaction was allowed to proceed overnight at RT. The volatiles were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂, washed with 5% NH₄Cl solution and pure water. The organic phases were dried over MgSO₄, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (silica gel) eluting with cyclohexane/EtOAc (9:1 to 7:3, v:v) to obtain tetramer **P-Q₄NLS⁴** as a yellow solid (48 mg, 52%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 12.46 (m, 1H), 11.97 (m, 2H), 9.99 (m, 1H), 9.16 (m, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.67 (m, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.21-7.94 (m, 4H), 7.85-7.50 (m, 6H), 7.36 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.34-4.08 (m, 6H), 3.94 (d, 2H), 3.52 (m, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.37-2.12 (m, 5H), 1.80 (m, 2H), 1.28-1.17 (m, 53H), 0.83 (m, 9H), 0.42 (m,

3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 164.9, 164.3, 164.1, 163.6, 163.4, 163.2, 161.6, 161.4, 156.0, 153.9, 151.4, 151.1, 150.6, 150.3, 148.9, 148.2, 145.6, 144.2, 143.0, 141.9, 140.8, 138.9, 138.6, 138.3, 136.7, 135.3, 134.9, 134.6, 133.8, 132.9, 132.3, 131.9, 131.7, 131.1, 130.9, 130.6, 130.4, 128.9, 128.7, 128.1, 127.6, 126.7, 122.6, 122.2, 117.5, 117.3, 117.0, 116.7, 99.5, 98.3, 92.1, 77.4, 75.7, 75.3, 54.9, 54.4, 52.5, 43.6, 32.1, 30.3, 29.8, 29.8, 29.6, 29.5, 29.3, 28.4, 27.4, 27.0, 22.9, 19.6, 19.5, 19.4, 16.4, 14.3, 9.8. HRMS (ESI⁺) m/z 1472.6949 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (calc. 1472.6965 for $\text{C}_{87}\text{H}_{94}\text{O}_{13}\text{N}_9$).

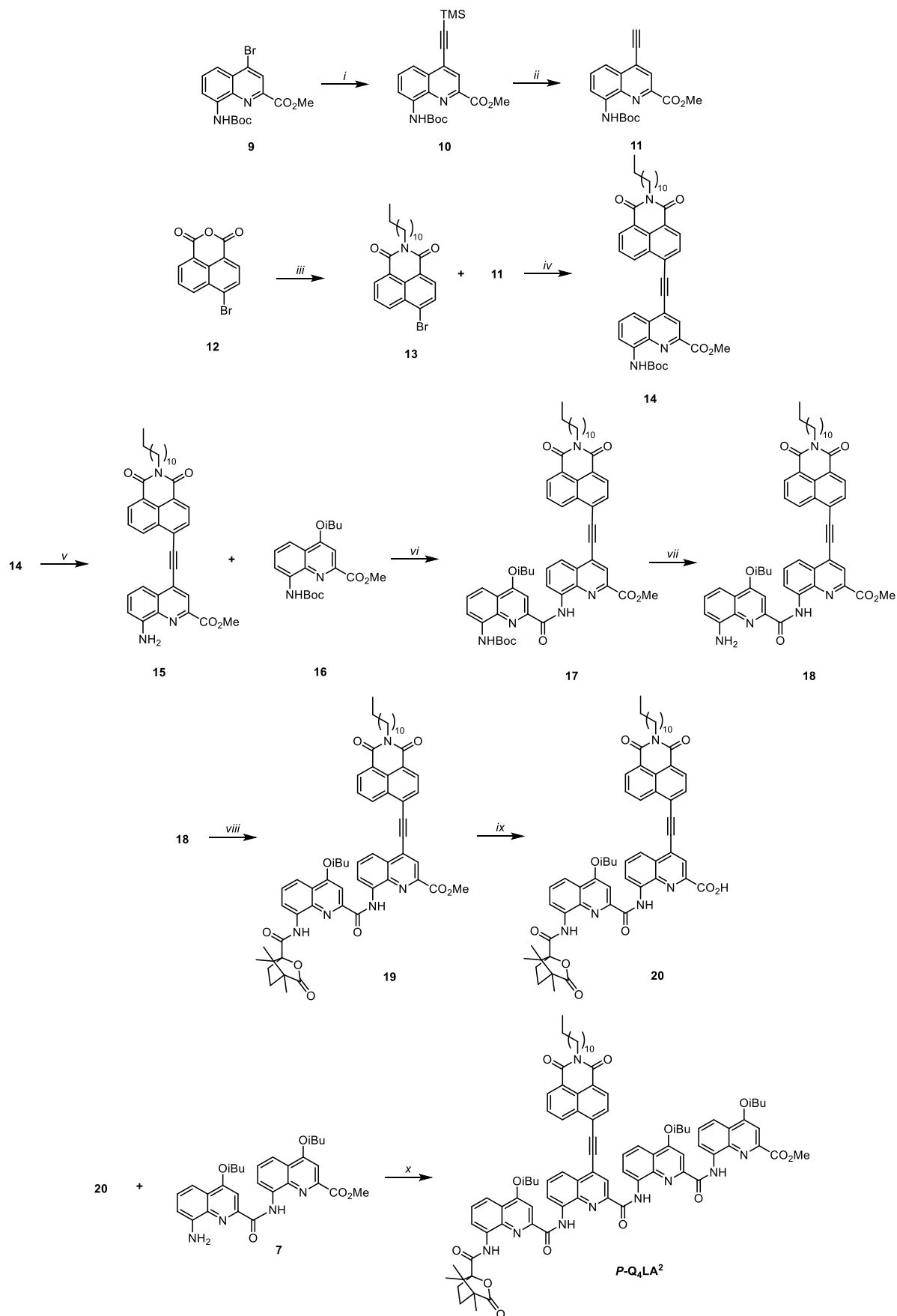


*Figure PE.3.4: Synthesis of P-Q₄NLA²: i) TMSA, PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, THF, TEA ; ii) K₂CO₃, MeOH ; iii) dodecylamine, pyridine ; iv) PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, THF, TEA ; v) TFA, CH₂Cl₂ ; vi) **16**, Ghosez's reagent, DIPEA, CHCl₃ ; vii) TFA, CH₂Cl₂ ; viii) (1S)-(-)-camphanic chloride, DIPEA, CHCl₃ ; ix) KOH, THF, MeOH, H₂O ; x) **7**, (COCl)₂, DIPEA, CHCl₃.*

Monomer 10. Monomer **9** (0.261 g, 0.69 mmol, 1 equiv.), PdCl₂(PPh₃)₂ (48 mg, 0.069 mmol, 10%) and CuI (7 mg, 0.035 mmol, 5%) were introduced in a Schlenk flask under nitrogen and dissolved in a mixture of dry triethylamine (4 mL) and THF (6 mL). The solution was stirred at 75 °C for 1h. After evaporation of the solvent, the resulting crude mixture was purified on silica gel column (CH₂Cl₂ 100% eluting) to give monomer **10** as a yellow solid (270 mg, 98%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.98 (s, 1H), 8.52 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.8 Hz), 8.26 (s, 1H), 8.64 (d, 1H, ³J_{H-H} = 8.5 Hz), 7.67 (t, 1H, ³J_{H-H} = 7.8 Hz), 4.06 (s, 3H), 1.59 (s, 9H), 0.35 (s, 9H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 165.3, 152.8, 144.9, 137.6, 136.7, 131.2, 130.6, 129.1, 124.5, 118.2, 115.6, 106.7, 99.9, 81.0, 53.1, 28.5, 0.1. HRMS (ESI⁺) m/z 399.1734 [M+H]⁺ (calc. 399.1735 for C₂₁H₂₇O₄N₂Si).

Monomer 11. Monomer **10** (1.7 g, 4.27 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dry MeOH (114 mL). K₂CO₃ (59 mg, 0.43 mmol, 0.1 equiv.) was added to this mixture and the resulting slurry was vigorously stirred for 25 min at RT. The solution was pulled into water (50 mL) and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The organic layers were dried over MgSO₄ and evaporated to dryness to obtain monomer **11** as an orange solid (1.4 g, quant.). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.98 (s, 1H), 8.52 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.2 Hz), 8.30 (s, 1H), 7.89 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 8.1 Hz), 7.68 (t, 1H, ³J_{H-H} = 8.1 Hz), 4.07 (s, 3H), 1.58 (s, 9H). HRMS (ESI⁺) m/z 349.1153 [M+Na]⁺ (calc. 349.1159 for C₁₈H₁₈O₄N₂Na).

Molecule 13. Molecule **12** (1.5 g, 5.41 mmol, 1 equiv.) and dodecylamine (1 g, 5.41 mmol, 1 equiv.) were dissolved in dry pyridine (10 mL) and the reaction was allowed to stir at reflux during 1 h. After cooling to RT, the pyridine was removed under vacuum and the residue was dissolved in CH₂Cl₂, washed with pure water and 0.5 M HCl solution. The organic phases were dried over MgSO₄, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (silica gel) eluting with CH₂Cl₂/EtOAc (100:0 to 99:1, v:v) to obtain molecule **13** as a pale yellow solid (2.35 mg, 98%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.69 (dd, 1H), 8.60 (dd, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.87 (td, 1H), 4.19 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.28 (m, 18H), 0.90 (t, 3H).

Monomer 14. Monomer **12** (0.450 g, 1.38 mmol, 1 equiv.), molecule **13** (1.2 g, 2.76 mmol, 2 equiv.), PdCl₂(PPh₃)₂ (97 mg, 0.138 mmol, 10%), triphenylphosphine (18 mg, 0.069 mmol, 5%) and CuI (13 mg, 0.069 mmol, 5%) were introduced in a Schlenk flask under nitrogen and

dissolved in a mixture of dry triethylamine (4.5 mL) and THF (18 mL). The solution was stirred at RT for 4 h. After evaporation of the solvent, the resulting crude mixture was purified on silica gel column with CH₂Cl₂/EtOAc (10:0 to 99:1, v:v) to give monomer **14** as a yellow solid (289 mg, 30%). ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 9.04 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.78 (t, 1H), 4.19 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 1.75 (d, 2H), 1.62 (s, 9H), 1.46-1.25 (m, 18H), 0.88 (t, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 165.3, 163.9, 163.7, 152.8, 145.1, 137.8, 137.1, 132.0, 132.0, 131.9, 131.8, 131.2, 130.4, 130.3, 128.7, 128.2, 125.9, 124.7, 123.6, 123.4, 117.8, 115.9, 95.9, 93.6, 81.3, 53.3, 40.9, 32.1, 29.8, 29.8, 29.7, 29.5, 29.5, 28.5, 28.3, 27.3, 22.8, 14.3. HRMS (ESI⁺) m/z 690.3534 [M+H]⁺ (calc. 690.3538 for C₄₂H₄₈O₆N₃).

Monomer 15. Monomer **14** (289 mg, 0.42 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (13 mL) and TFA was added dropwise (4 mL). The solution was stirred at RT for 4h. The solvents were evaporated under vacuum. The crude product was dissolved in CH₂Cl₂ (15 mL) and the organics were washed with saturated NaHCO₃ and H₂O, dried over MgSO₄ and evaporated to dryness to obtain monomer **15** as an orange powder (245 mg, 97% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.74 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 8.4Hz), 8.64 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 7.4Hz), 8.56 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.4Hz), 8.37 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.4Hz), 7.87 (t, 1H, ³J_{H-H} = 7.6Hz), 7.66 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 8.3Hz), 7.54 (t, 1H, ³J_{H-H} = 8.4Hz), 6.99 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 7.6Hz), 5.28 (s, 2H), 4.17 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.44-1.24 (m, 18H), 0.87 (t, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 165.6, 163.9, 163.7, 146.0, 143.9, 137.6, 132.1, 131.9, 131.7, 131.6, 131.3, 130.3, 129.3, 128.1, 128.1, 126.2, 124.6, 123.3, 123.3, 113.1, 110.9, 95.1, 94.2, 77.4, 53.1, 40.8, 32.0, 29.8, 29.8, 29.7, 29.7, 29.5, 29.5, 28.3, 27.3, 22.8, 14.2. HRMS (ESI⁺) m/z 590.3015 [M+H]⁺ (calc. 590.3013 for C₃₇H₄₀O₄N₃).

Dimer 17. Monomer **16** (346 mg, 0.96 mmol, 2 equiv.) was dissolved in anhydrous CHCl₃ (3 mL) and Ghosez's reagent (250 μL, 1.92 mmol, 4 equiv.) was added to the solution. The reaction was allowed to stir at room temperature for 2h. The solvent and excess reagent were removed under vacuum and the residue was dried under vacuum for 3h to yield acid chloride as a yellow solid. To a solution of monomer **15** (281 mg, 0.48 mmol, 1 equiv.) and distilled DIPEA (410 μL, 0.24 mmol, 5 equiv.) in dry CHCl₃ (5 mL), was added dropwise at 0 °C a solution of the freshly prepared acid chloride redissolved in dry CHCl₃ (3 mL). The reaction was allowed to proceed overnight at RT. The volatiles were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂, washed with 5% NH₄Cl solution and pure water. The organic phases were dried over MgSO₄, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was

purified by chromatography (silica gel) eluting with with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (99:1 to 98:2, v:v) to obtain dimer **17** as an orange solid (331 mg, 74%). **^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz)** δ 12.35 (s, 1H), 8.96 (m, 2H), 8.78 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}}=8.4$ Hz), 8.64 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}}=7.1$ Hz), 8.56 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}}=7.7$ Hz), 8.52 (s, 1H), 8.48 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}}=7.7$ Hz), 8.10 (m, 2H), 7.95-7.82 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (t, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.07 (d, 2H), 2.31 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.47-1.25 (18H), 1.16 (d, 6H), 0.88 (t, 3H). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz)** δ 165.3, 163.8, 163.7, 163.6, 162.9, 153.3, 149.8, 145.5, 138.7, 138.1, 135.9, 135.4, 131.9, 131.6, 131.0, 130.3, 130.2, 128.6, 128.2, 128.1, 127.9, 125.7, 124.7, 123.6, 123.3, 122.4, 119.5, 117.8, 117.2, 115.1, 98.9, 96.2, 93.3, 80.9, 77.4, 75.5, 53.3, 40.8, 32.1, 29.8, 29.8, 29.7, 29.5, 29.5, 28.4, 28.3, 28.3, 27.3, 22.8, 19.4, 14.3. **HRMS (ESI⁺)** m/z 932.4577 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (calc. 932.4593 for $\text{C}_{56}\text{H}_{62}\text{O}_8\text{N}_5$).

Dimer 18. Dimer **17** (157 mg, 0.17 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (10 mL) and TFA was added dropwise (3 mL). The solution was stirred at RT for 3h. The solvents were evaporated under vacuum. The crude product was dissolved in CH_2Cl_2 (15 mL) and the organics were washed with saturated NaHCO_3 and H_2O , dried over MgSO_4 and evaporated to dryness to obtain dimer **19** as an orange powder (115 mg, 82% yield). **^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz)** δ 12.37 (s, 1H), 8.98 (d, 1H), 8.46 (m, 2H), 8.23 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86-7.63 (m, 4H), 7.25 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.09 (m, 2H), 3.85 (d, 2H), 2.23 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.46-1.22 (m, 18H), 1.12 (d, 6H), 0.89 (t, 3H). **HRMS (ESI⁺)** m/z 832.4057 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (calc. 832.4069 for $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{N}_3$).

Dimer 19. Dimer amine **18** (115 mg, 0.14 mmol, 1 equiv.) and (1*S*)-(-)-camphanic chloride (152 mg, 0.70 mmol, 5 equiv.) were dissolved in dry CHCl_3 (6 mL) under argon. DIPEA (170 μL , 0.98 mmol, 7 equiv.) was added to the solution at 0 °C and the reaction mixture was stirred at RT during 4h. The volatiles were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 , washed with 5% NH_4Cl solution and pure water. The organics were dried over MgSO_4 , filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (silica gel) eluting with with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (99:1 to 98:2, v:v) to obtain dimer **17** a yellow solid (130 mg, 93% yield). **^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)** δ 12.09 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 8.94-8.83 (m, 3H), 8.63 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.14 (m, 2H), 8.03-7.82 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.12 (d, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.67 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.07-1.83 (m, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.51-1.24 (18H), 1.18 (d, 6H), 1.12 (s, 3H), 0.89 (m, 9H). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz)** δ 177.1, 166.2, 165.5, 163.9, 163.8, 163.7, 163.3, 150.9, 146.0, 139.2, 138.7, 135.9, 133.7,

132.3, 131.9, 131.8, 131.7, 130.5, 130.3, 129.9, 128.6, 128.2, 128.1, 127.7, 126.2, 124.9, 123.5, 123.2, 122.4, 120.2, 118.9, 118.5, 117.2, 99.5, 95.7, 93.9, 92.4, 77.4, 75.6, 60.5, 55.3, 54.4, 52.9, 40.8, 32.1, 30.3, 29.8, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.2, 28.3, 27.3, 22.8, 19.4, 16.9, 16.7, 14.3, 9.8. **HRMS (ESI⁺)** m/z 1012.4851 [$M+H$]⁺ (calc. 1012.4855 for C₆₁H₆₆O₉N₅).

Dimer 20. Dimer **19** (106 mg, 0.105 mmol, 1 equiv.) was dissolved in a solvent mixture of THF/MeOH/H₂O (10.4 mL, 4:1:1, v:v). KOH (29 mg, 0.525 mmol, 5 equiv.) was added to this mixture and the resulting slurry was vigorously stirred for 1h at RT. After 1h, same amount of KOH was added, and the reaction was allowed to proceed for 3h. The excess of KOH was subsequently quenched by the addition of 5% citric acid aqueous solution. After evaporation of THF under reduced pressure, the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The organic layers were washed with water, dried over MgSO₄ and evaporated to dryness to obtain dimer **20** as a yellow solid (105 mg, quant.). **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 11.71-11.51 (m, 1H), 10.64 (m, 1H), 8.93 (m, 2H), 8.77 (m, 1H), 8.66 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.7 Hz), 8.33 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.89 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.8 Hz), 7.85 (d, 1H, ³J_{H-H} = 8.6 Hz), 11.43 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.99 (dd, 1H), 8.87 (dd, 1H), 8.75 (dd, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.54 (m, 2H), 8.18 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.92-7.78 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.01-1.70 (m, 3H), 1.46-1.24 (m, 18H), 1.16 (m, 9H), 0.93-0.88 (m, 9H). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 177.3, 166.2, 164.2, 163.9, 163.8, 163.5, 162.9, 150.1, 145.0, 138.1, 137.9, 134.8, 133.7, 132.0, 131.9, 131.6, 130.6, 130.2, 129.3, 128.3, 128.1, 125.6, 123.7, 123.5, 123.3, 122.4, 120.6, 118.3, 117.1, 99.6, 96.9, 93.3, 93.1, 77.4, 75.6, 68.1, 55.5, 54.6, 40.9, 32.1, 30.5, 30.3, 29.8, 29.8, 29.7, 29.5, 29.5, 28.3, 28.3, 27.3, 25.8, 22.8, 19.4, 19.3, 17.0, 16.6, 14.3, 9.8. **HRMS (ESI⁺)** m/z 998.4693 [$M+H$]⁺ (calc. 998.4699 for C₆₀H₆₄O₉N₅).

Tetramer P-Q₄NLA². Dimer **20** (93 mg, 0.093 mmol, 1 equiv.) was dissolved in anhydrous CHCl₃ (1.5 mL). Oxalyl chloride (55 μ L, 0.65 mmol, 7 equiv.) was added at 0 °C. The reaction was allowed to stir at room temperature for 2h. The solvent and excess reagent were removed under vacuum and the residue was dried under vacuum for 3h to yield acid chloride as a yellow solid. To a solution of dimer amine **7** (48 mg, 0.093 mmol, 1 equiv.) and distilled DIPEA (110 μ L, 0.65 mmol, 7 equiv.) in dry CHCl₃ (0.5 mL), was added dropwise at 0 °C a solution of the freshly prepared acid chloride redissolved in dry CHCl₃ (1 mL). The reaction was allowed to proceed at RT overnight. The volatiles were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂, washed with 5% NH₄Cl solution and pure water. The organic phases were dried over

MgSO₄, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (silica gel) eluting with CH₂Cl₂/EtOAc (99:1 to 90:10, v:v) then purify on GPC to obtain pure tetramer **P-Q₄LA²** as an orange/yellow solid (18 mg, 13%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 12.23 (s, 1H), 11.88 (s, 1H), 11.87 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 9.11 (d, 1H), 8.96 (dd, 1H), 8.76-8.59 (m, 4H), 8.23 (d, 1H), 8.12-9.92 (m, 7H), 7.69 (m, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.27 (t, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.22 (m, 4H), 3.90 (m, 4H), 2.53 (m, 1H), 2.33 (m, 5H), 1.78 (m, 3H), 1.49-1.18 (m, 54H), 0.90-0.76 (m, 12H), 0.38 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 206.9, 176.8, 164.7, 163.9, 163.7, 163.6, 163.5, 163.1, 162.4, 161.4, 160.9, 150.4, 149.3, 149.0, 145.5, 139.2, 138.3, 137.5, 137.2, 134.5, 134.4, 134.1, 132.5, 132.3, 131.9, 131.9, 131.8, 130.4, 130.3, 129.1, 128.3, 128.2, 128.1, 127.6, 127.4, 126.6, 126.3, 123.4, 123.6, 122.5, 122.3, 122.0, 121.9, 119.4, 117.2, 116.8, 116.7, 116.6, 116.0, 100.5, 99.7, 98.1, 95.6, 94.3, 92.1, 75.6, 75.2, 75.1, 54.8, 54.3, 53.4, 52.5, 45.8, 40.7, 31.9, 30.9, 29.7, 29.7, 29.6, 29.6, 29.4, 29.4, 29.1, 28.8, 28.3, 28.3, 28.2, 28.2, 27.2, 22.7, 19.5, 19.4, 19.4, 19.3, 19.3, 16.3, 16.2, 14.1, 9.6, 8.6. HRMS (ESI⁺) m/z 1518.6793 [M+Na]⁺ (calc. 1518.6785 for C₈₉H₉₃O₁₃N₉Na).

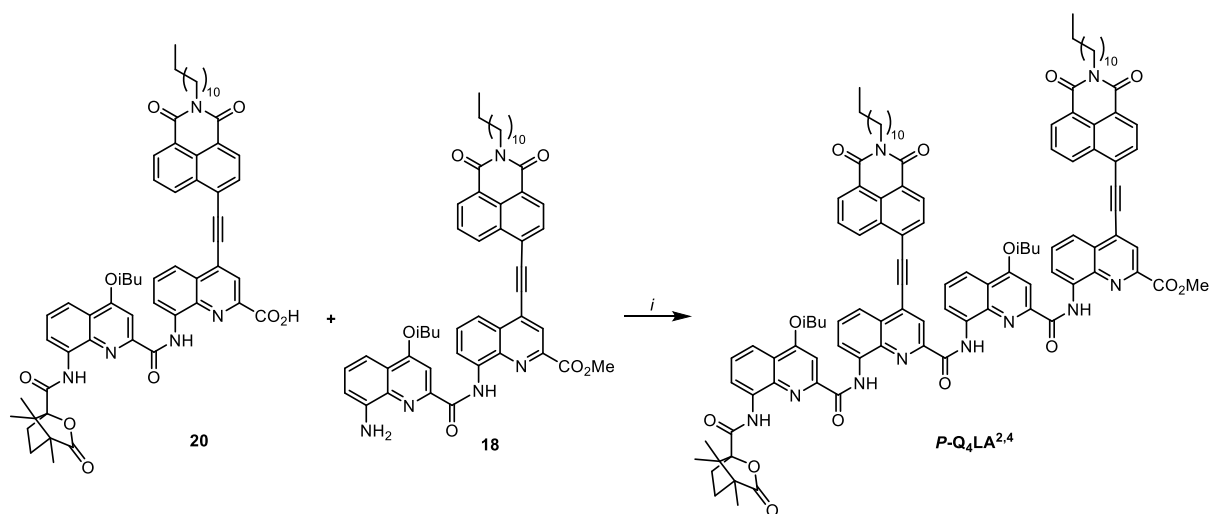
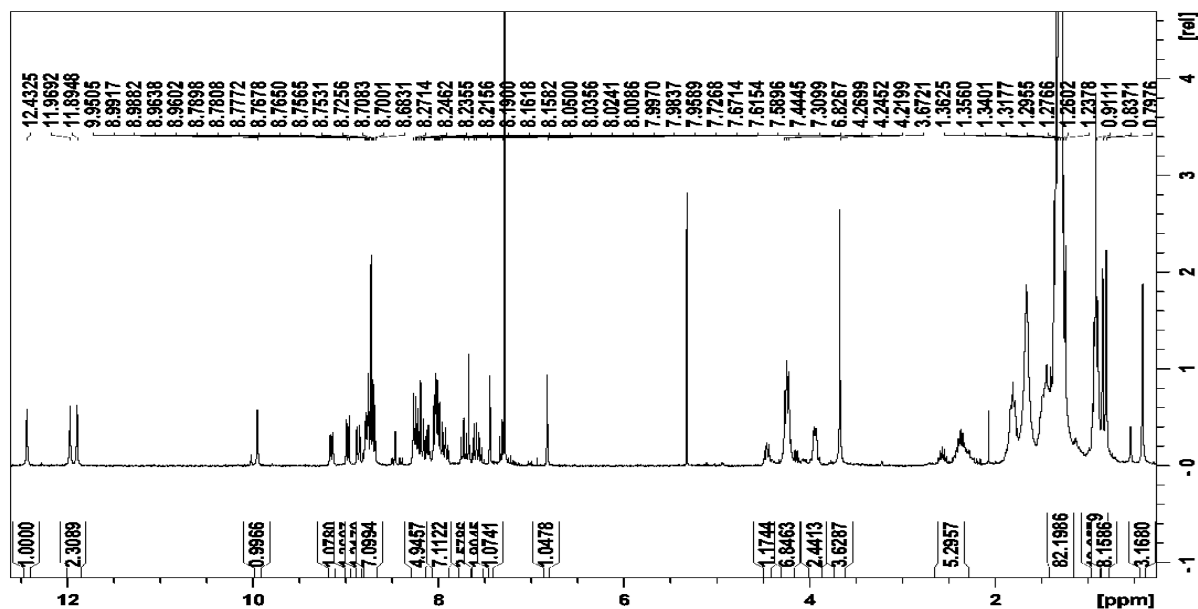
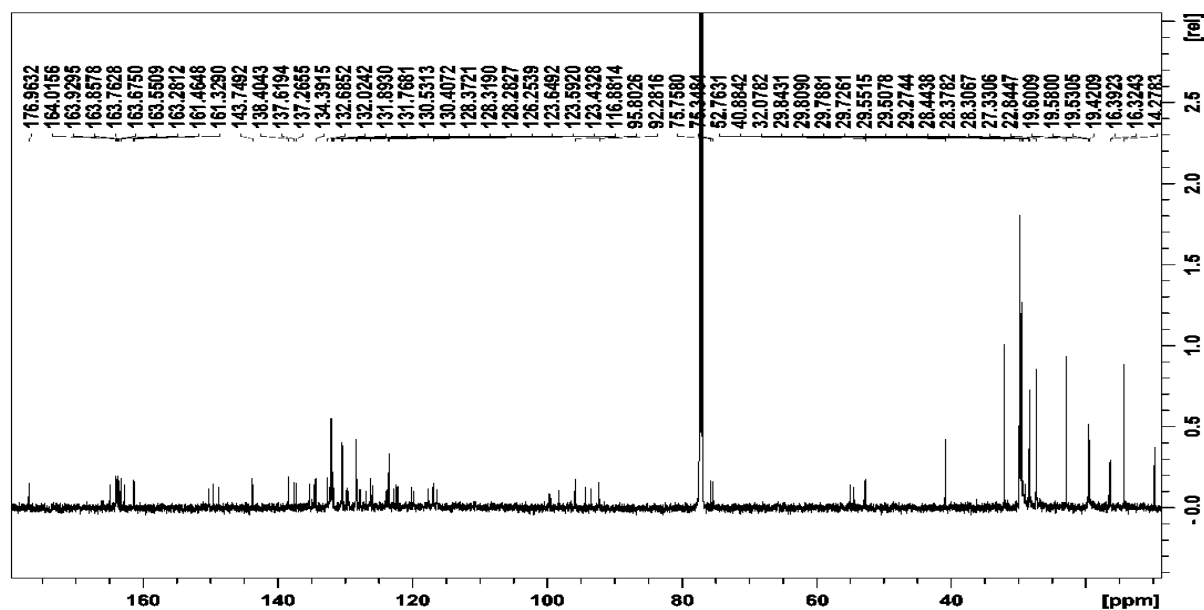


Figure PE.3.5: Synthesis of **P-Q₄NLA^{2,4}**: i) (COCl)₂, DIPEA, CHCl₃.

Tetramer P-Q₄NLA^{2,4}. Dimer **20** (48 mg, 0.048 mmol, 1equiv.) was dissolved in anhydrous CHCl₃ (1 mL). Oxalyl chloride (29 μL, 0.34 mmol, 7 equiv.) was added at 0 °C. The reaction was allowed to stir at room temperature for 2 h. The solvent and excess reagent were removed under vacuum and the residue was dried under vacuum for 3h to yield acid chloride as a yellow solid. To a solution dimer **18** (40 mg, 0.048 mmol, 1 equiv.) and distilled DIPEA (41 μL, 0.24 mmol, 5 equiv.) in dry CHCl₃ (1 mL), was added dropwise at 0 °C a solution of the freshly prepared acid chloride redissolved in dry CHCl₃ (1 mL). The reaction was allowed to proceed at RT overnight.

The volatiles were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 , washed with 5% NH_4Cl solution and pure water. The organic phases were dried over MgSO_4 , filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (silica gel) eluting with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (99:1 to 90:10, v:v) then purify on GPC to to obtain tetramer **20** as an orange/yellow solid (23 mg, 26%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 12.43 (s, 1H), 11.97 (s, 1H), 11.89 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.15 (d, 1H), 8.98 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.80-8.60 (m, 7H), 8.28-7.90 (m, 11H), 7.75-7.54 (m, 4H), 7.44 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.44-4.24 (m, 6H), 3.93 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.35 (m, 4H), 1.80 (m, 4H), 1.51-1.21 (m, 62H), 0.95-0.78 (m, 12H), 0.41 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 176.9, 164.9, 164.0, 163.9, 163.9, 163.8, 163.7, 163.6, 163.3, 162.8, 161.5, 161.3, 150.3, 149.6, 148.8, 143.7, 138.4, 137.6, 137.3, 135.3, 134.5, 134.4, 132.7, 132.3, 132.0, 131.9, 131.8, 130.5, 130.4, 129.8, 129.5, 128.4, 128.3, 128.3, 127.8, 126.8, 126.3, 125.9, 123.8, 123.6, 123.6, 123.4, 122.7, 122.4, 122.1, 120.1, 119.7, 117.6, 116.9, 116.8, 116.3, 99.6, 98.3, 95.9, 95.8, 94.2, 93.4, 92.3, 75.8, 75.3, 54.9, 54.4, 52.8, 40.9, 32.1, 29.8, 29.8, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.3, 28.9, 28.4, 28.4, 28.3, 27.3, 22.8, 19.6, 19.6, 19.5, 19.4, 16.6, 16.4, 16.3, 14.3, 9.8. HRMS (FD+(eiFi)) m/z 1810.8514 [M] (calc. 1810.8516 for $\text{C}_{111}\text{H}_{114}\text{O}_{14}\text{N}_{10}$).





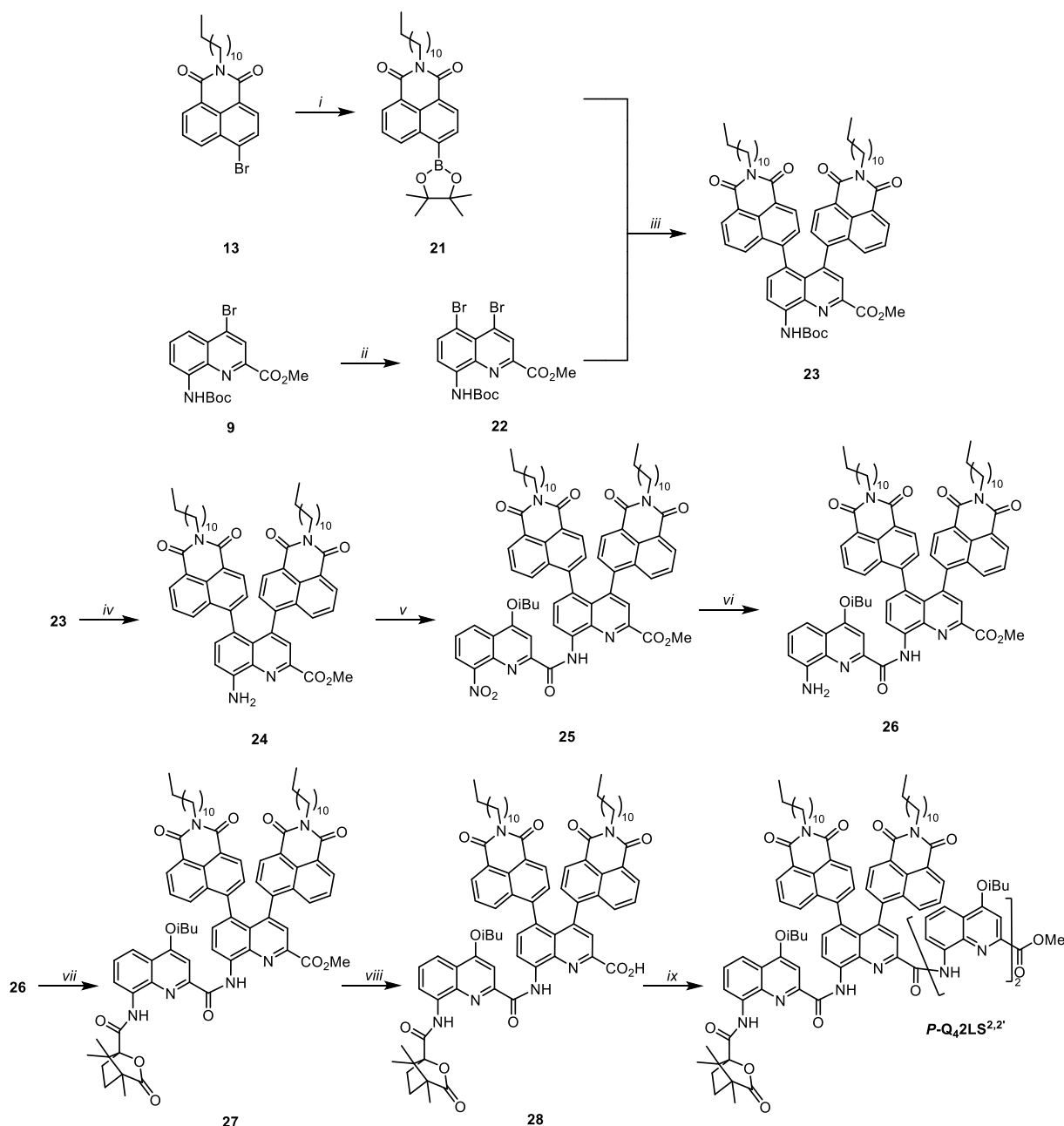


Figure PE.3.6: Synthesis of *P-Q42NLS^{2,2'}* : i) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene, bispinacolatodiboron, potassium acetate, dioxane ; ii) NBS, DMF ; iii) $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{dppf})$, K_2CO_3 , toluene, dioxane, H_2O ; iv) TFA, DCM ; v) 4-isobutoxy-8-nitroquinoline-2-carboxylic acid, $(\text{COCl})_2$, DIPEA, CHCl_3 ; vi) Pd/C, ammonium metavanadate, ammonium formate, AcOEt, EtOH ; vii) (1*S*)-(-)-camphanic chloride, DIPEA, CHCl_3 ; viii) KOH, THF, MeOH, H_2O ; ix) **7**, $(\text{COCl})_2$, DIPEA, CHCl_3 .

Molecule 21. Molecule **13** (500 mg, 1.13 mmol, 1 equiv.), 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene dichloropalladium (41 mg, 0.056 mmol, 5%), potassium acetate (444 mg, 4.52 mmol, 4 equiv.) and bispinacolatodiboron (344 mg, 1.36 mmol, 1.2 equiv.) were introduced in a Schlenk flask under nitrogen and dissolved in a mixture of dioxane (5 mL). The solution was stirred at 90 °C for 6 h. After evaporation of the solvent, the residue was dissolved in CH_2Cl_2 , washed with 5%

NH₄Cl solution and pure water. The organic phases were dried over MgSO₄, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The resulting crude mixture was purified on silica gel column CH₂Cl₂/EtOAc (98:2, v:v) to give monomer **21** as a pale green solid (531 mg, 96%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.10 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 8.2 Hz), 8.60 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 7.2 Hz), 8.56 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.2 Hz), 8.30 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.2 Hz), 7.76 (t, 1H), 4.16 (t, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.15 (s, 12H), 1.24 (m, 18H), 0.87 (t, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 164.5, 164.4, 135.9, 135.4, 135.0, 130.9, 129.9, 128.0, 127.2, 124.9, 122.8, 84.7, 40.7, 32.1, 29.8, 29.7, 29.7, 29.7, 29.5, 29.5, 28.3, 27.3, 25.2, 25.1, 22.8, 14.3. HRMS (ESI⁺) m/z 491.3326 [M+H]⁺ (calc. 491.3316 for C₃₀H₄₃O₄NB).

Monomer 22. Monomer **9** (2.36 g, 6.21 mmol, 1 equiv.) and N-bromosuccinimide (1.65 g, 9.37 mmol, 1.5 equiv.) were dissolved in dry DMF (71 mL) and the solution was stirred at 100 °C for 20 min. After evaporation of the solvent, the residue was dissolved in CH₂Cl₂ and the organic layer was washed with water, dried over MgSO₄ and evaporated. The resulting crude mixture was purified on silica gel column (CH₂Cl₂) to give monomer **22** as a yellow solid (2.82 g, 99%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.08 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.39 (d, 1H, ³J_{H-H} = 8.9 Hz), 8.02 (d, 1H, ³J_{H-H} = 8.5 Hz), 4.07 (s, 3H), 1.58 (s, 9H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 161.1, 152.5, 144.3, 139.4, 138.3, 137.3, 133.5, 129.7, 126.3, 116.3, 109.5, 81.5, 53.4, 28.5.

Monomer 23. Molecule **21** (455 mg, 0.93 mmol, 2.8 equiv.), monomer **22** (154 mg, 0.33 mmol, 1 equiv.), Cl₂Pd(dppf) (31 mg, 0.13 mmol, 15%), and K₂CO₃ (131 mg, 0.95 mmol, 3 equiv.) were introduced in a Schlenk under nitrogen and dissolved in a degassed mixture of toluene (5 mL), dioxane (5 mL) and water (0.3 mL). The reaction was allowed to proceed overnight at 90 °C. The volatiles were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂, washed with pure water. The organic phases were dried over MgSO₄, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (silica gel) eluting with CH₂Cl₂/EtOAc (99.5:0.5 to 98:2, v:v) to obtain monomer **23** as a purple/red solid (280 mg, 87%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.40 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.54 (t, 1H), 8.16-7.99 (m, 3H), 7.59-7.35 (m, 5H), 7.13-6.89 (m, 3H), 6.64 (d, 1H), 4.07 (m, 7H), 1.66 (s, 9H), 1.45-1.25 (m, 46H), 0.88 (t, 6H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 165.1, 163.6, 163.4, 163.2, 163.1, 162.9, 162.7, 152.9, 145.2, 143.9, 141.9, 138.4, 137.8, 134.2, 131.3, 131.1, 130.5, 130.4, 130.2, 129.8, 128.9, 128.5, 128.2, 127.9, 127.8, 127.5, 127.2, 127.1, 127.0, 126.9, 126.5, 126.3, 124.7, 124.5, 122.9, 122.8, 122.3, 122.0, 121.3, 115.1, 81.7, 77.4, 53.4, 40.8, 32.1, 29.8, 29.6, 29.5, 28.6, 28.2, 27.4,

27.4, 22.8, 14.3. **HRMS (ESI⁺)** m/z 1051.5599 $[M+Na]^+$ (calc. 1051.5555) for $C_{64}H_{76}O_8N_4Na$).

Crystal data and structure refinement:

<i>Empirical formula</i>	$C_{59}H_{68}N_4O_6$
<i>Formula weight</i>	929.17
<i>Temperature/K</i>	145
<i>Crystal system</i>	triclinic
<i>Space group</i>	P-1
<i>a/Å</i>	9.1741(3)
<i>b/Å</i>	13.4347(5)
<i>c/Å</i>	20.7511(8)
<i>α/°</i>	98.282(3)
<i>β/°</i>	97.835(3)
<i>γ/°</i>	99.734(3)
<i>Volume/Å³</i>	2460.41(16)
<i>Z</i>	2
<i>ρ_{calc}/g/cm³</i>	1.254
<i>μ/mm⁻¹</i>	0.639
<i>F(000)</i>	996.0
<i>Crystal size/mm³</i>	0.3 × 0.01 × 0.01
<i>Radiation</i>	Cu Kα (λ = 1.54184)
<i>2θ range for data collection/°</i>	4.362 to 124.61
<i>Index ranges</i>	-9 ≤ h ≤ 9, -15 ≤ k ≤ 15, -23 ≤ l ≤ 23
<i>Reflections collected</i>	18294
<i>Independent reflections</i>	7543 [R _{int} = 0.0383, R _{sigma} = 0.0559]
<i>Data/restraints/parameters</i>	7543/0/626
<i>Goodness-of-fit on F²</i>	1.025
<i>Final R indexes [I >= 2σ(I)]</i>	R ₁ = 0.0454, wR ₂ = 0.1131
<i>Final R indexes [all data]</i>	R ₁ = 0.0678, wR ₂ = 0.1258
<i>Largest diff. peak/hole / e Å⁻³</i>	0.30/-0.29

Monomer 24. Monomer **23** (240 mg, 0.23 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (10 mL) and TFA was added dropwise (3 mL). The solution was stirred at RT for 3h. The solvents were evaporated under vacuum. The crude product was dissolved in CH_2Cl_2 (15 mL) and the organics were washed with saturated $NaHCO_3$ and H_2O , dried over $MgSO_4$ and evaporated. The residue was purified by chromatography (silica gel) eluting with $CH_2Cl_2/EtOAc$ (100:0 to 99:1, v:v) to obtain monomer **24** as a red solid (131 mg, 60%). **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 8.52 (m, 1H), 8.15-7.98 (m, 3H), 7.57-7.27 (m, 5H), 7.19-6.87 (m, 4H), 6.62 (m, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.05 (m, 7H), 1.72-1.16 (m, 46H), 0.87 (m, 6H). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 165.5, 163.7, 163.5, 163.3, 163.3,

163.1, 163.0, 162.8, 146.7, 146.5, 145.9, 145.5, 145.0, 144.3, 143.9, 143.4, 142.6, 138.3, 138.1, 134.6, 134.2, 132.1, 131.9, 131.5, 131.3, 131.2, 131.1, 130.9, 130.7, 130.4, 130.129.8, 129.0, 128.9, 128.9, 128.5, 128.3, 128.3, 128.0, 127.4, 27.3, 127.2, 127.0, 126.9, 126.9, 126.4, 126.0, 124.7, 124.4, 122.9, 122.8, 122.7, 122.2, 122.2, 121.9, 121.8, 120.9, 120.8, 109.7, 109.4, 77.4, 53.1, 40.8, 40.7, 40.7, 32.1, 29.8, 29.6, 29.5, 28.2, 27.4, 27.4, 22.8, 14.3. **HRMS (ESI⁺)** *m/z* 929.5220 [M+H]⁺ (calc. 929.5212) for C₅₉H₆₉O₆N₄).

Dimer 25. 4-isobutoxy-8-nitroquinoline-2-carboxylic acid (53 mg, 0.186 mmol, 1.5 equiv.) was dissolved in anhydrous CHCl₃ (1 mL). Oxalyl chloride (79 µL, 0.92 mmol, 7.5 equiv.) was added at 0 °C. The reaction was allowed to stir at room temperature for 2h. The solvent and excess reagent were removed under vacuum and the residue was dried under vacuum for 3h to yield acid chloride as a yellow solid. To a solution of amine **24** (114 mg, 0.123 mmol, 1 equiv.) and distilled DIPEA (0.1 mL, 0.615 mmol, 5 equiv.) in dry CHCl₃ (1 mL), was added dropwise at 0 °C a solution of the freshly prepared acid chloride redissolved in dry CHCl₃ (3mL). The reaction was allowed to proceed overnight at RT. The volatiles were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂, washed with 5% NH₄Cl solution and pure water. The organic phases were dried over MgSO₄, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (silica gel) eluting with CH₂Cl₂/EtOAc (100:0 to 98:2, v:v) to obtain dimer **25** as a red solid (141 mg, 95%). **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 12.31 (s, 1H), 9.31 (dd, 1H), 8.60 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.20-8.03 (m, 4H), 7.76 (t, 1H), 7.65-7.741 (m, 5H), 7.15 (m, 1H), 6.98 (m, 1H) 6.71 (m, 1H), 4.26 (m, 5H), 4.10 (m, 4H), 2.40 (m, 1H), 1.70 (m, 4H), 1.49-1.27 (m, 36H), 1.22 (d, 6H), 0.90 (t, 6H). **HRMS (ESI⁺)** *m/z* 1199.5855 [M+H]⁺ (calc. 1199.5863 for C₇₃H₇₉O₁₀N₆).

Dimer 26. Dimer **25** (110 mg, 0.092 mmol, 1 equiv.) was dissolved in a degassed solvent mixture of AcOEt and EtOH (6.2 mL, 4:1, v/v). Pd/C (11 mg, 10% w/w) and ammonium metavanadate (6 mg, 5% w/w) was added and the mixture was allowed to stir at 95 °C. Once the mixture reached 95 °C, ammonium formate (289 mg, 4.6 mmol, 50 equiv.) solubilize in degassed water (0.3 mL) was added dropwise to the reaction and the resulting mixture was stirred at 95 °C overnight. The reaction was cooled to 45°C and the solution was filtered through celite with CH₂Cl₂. The volatiles were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ then washed with pure water. The organic phases were dried over MgSO₄, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to obtain dimer **26** as an orange solid (95

mg, 89% yield). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 13.04 (s, 1H), 9.30 (m, 1H), 9.56 (t, 1H), 8.17-8.04 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.65-7.40 (m, 6H), 7.17-6.92 (m, 4H), 6.70 (m, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.09 (m, 9H), 2.34 (m, 1H), 1.65 (m, 4H), 1.43-1.25 (m, 38H), 1.17 (d, 6H), 0.90 (t, 6H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 164.4, 163.8, 163.6, 163.6, 163.4, 163.3, 163.2, 163.1, 162.9, 162.7, 148.0, 146.9, 145.3, 145.0, 144.9, 144.5, 143.9, 142.7, 141.9, 139.8, 139.7, 137.6, 137.1, 136.9, 134.4, 134.1, 131.8, 131.4, 131.2, 131.1, 130.8, 130.5, 130.4, 130.2, 129.8, 129.4, 129.3, 128.9, 128.7, 128.5, 128.2, 128.0, 127.7, 127.6, 127.2, 127.1, 126.9, 126.8, 126.6, 126.3, 124.9, 124.7, 123.4, 122.9, 122.8, 122.3, 122.1, 122.1, 121.3, 116.8, 116.5, 111.2, 109.7, 98.4, 77.4, 75.3, 53.3, 40.8, 32.3, 32.1, 29.8, 29.6, 29.5, 28.4, 28.2, 27.4, 27.4, 22.8, 19.9, 19.4, 14.5, 14.3. HRMS (ESI^+) m/z 1171.6274 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (calc. 1171.6267) for $\text{C}_{73}\text{H}_{83}\text{O}_8\text{N}_6$.

Dimer 27. Dimer amine **26** (45 mg, 0.081 mmol, 1 equiv.) and (1*S*)-(-)-camphanic chloride (88 mg, 0.405 mmol, 5 equiv.) were dissolved in dry CHCl_3 (2 mL) under argon. DIPEA (96 μL , 0.567 mmol, 7 equiv.) was added to the solution at 0 °C and the reaction mixture was stirred at RT during 3h. The volatiles were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 , washed with 5% NH_4Cl solution and pure water. The organics were dried over MgSO_4 , filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (silica gel) eluting with with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (100:0 to 97:3, v:v) to obtain dimer **27** a yellow solid (83 mg, 75% yield). ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ 10.87 (m, 1H), 9.00 (m, 1H), 8.90 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.24-7.94 (m, 4H), 7.80 (m, 1H), 7.72 -7.44 (m, 6H), 7.24-6.64 (m, 4H), 4.19 (d, 2H), 4.08 (m, 4H), 3.92 (m, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.01-1.83 (m, 3H), 1.67 (m, 4H), 1.49-1.23 (m, 36H), 1.19 (d, 6H), 1.13 (m, 3H), 0.98-0.83 (m, 12H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 177.2, 177.1, 176.9, 176.9, 166.1, 166.1, 165.6, 165.4, 164.1, 163.7, 163.7, 163.5, 163.4, 163.2, 163.1, 162.9, 162.8, 162.8, 151.0, 150.9, 150.9, 146.7, 146.5, 145.7, 145.4, 144.2, 143.1, 142.4, 142.3, 140.2, 140.0, 139.8, 138.7, 136.7, 136.5, 133.8, 133.8, 133.7, 133.3, 132.5, 131.9, 131.7, 131.3, 131.1, 131.0, 130.7, 130.4, 130.3, 130.1, 129.9, 129.8, 129.4, 129.1, 128.9, 128.8, 128.7, 128.4, 128.3, 128.1, 128.1, 127.9, 127.7, 127.4, 127.3, 127.2, 127.1, 127.0, 126.9, 126.9, 126.6, 126.4, 126.3, 126.1, 124.9, 124.7, 122.8, 122.7, 122.7, 122.6, 122.3, 122.2, 122.1, 122.0, 121.9, 121.8, 121.7, 121.5, 121.4, 121.2, 118.4, 117.2, 117.1, 116.9, 116.5, 99.5, 92.6, 92.6, 75.7, 68.7, 55.3, 55.2, 55.2, 55.1, 54.6, 54.6, 54.4, 53.0, 40.9, 40.8, 37.2, 33.7, 32.3, 32.1, 31.3, 30.4, 30.3, 30.0, 29.8, 29.6, 29.5, 29.3, 28.3, 28.2, 27.5, 27.4, 26.5, 22.9, 22.7, 19.9, 19.4, 16.9,

16.8, 16.8, 16.7, 16.7, 14.5, 14.4, 14.3, 9.9, 9.8. **HRMS (ESI⁺)** m/z 1373.6851 [M+Na]⁺ (calc. 1373.6873 for C₈₃H₉₄O₁₁N₆Na).

Dimer 28. Dimer **27** (80 mg, 0.059 mmol, 1 equiv.) was dissolved in a solvent mixture of THF/MeOH/H₂O (6 mL, 4:1:1, v:v:v). KOH (33 mg, 0.59 mmol, 10 equiv.) was added to this mixture and the resulting slurry was vigorously stirred for 1 hour at RT. After 1 h, same amount of KOH was added, and the reaction was allowed to proceed for 3 h. The excess of KOH was subsequently quenched by the addition of 5% citric acid aqueous solution. After evaporation of THF under reduced pressure, the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The organic layers were washed with water, dried over MgSO₄ and evaporated to dryness to obtain dimer **28** as a yellow solid (71 mg, 90% yield). **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)** δ 11.95 (m, 1H), 10.70 (m, 1H), 9.08 (m, 1H), 8.96 (m, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.26-7.85 (m, 5H), 7.70-7.41 (m, 6H), 7.21-7.01 (m, 2H), 6.88-6.44 (m, 2H), 4.17 (d, 2H), 4.08 (m, 4H), 2.67 (m, 1H), 2.36 (m, 2H), 1.98-1.61 (5H), 1.27 (m, 36H), 1.18 (m, 9H), 0.97-0.86 (m, 12H). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** 177.4, 177.3, δ 177.2, 177.2, 165.9, 165.9, 164.3, 164.0, 163.6, 163.6, 163.4, 163.4, 163.3, 163.1, 162.9, 162.8, 150.3, 148.4, 144.7, 144.4, 144.3, 143.9, 143.6, 142.6, 141.8, 139.1, 138.9, 138.3, 135.8, 135.7, 135.5, 135.5, 134.1, 133.7, 132.1, 131.4, 131.1, 131.0, 130.9, 130.8, 130.5, 130.3, 129.6, 129.5, 129.1, 129.0, 128.9, 128.8, 128.6, 128.5, 128.2, 127.6, 127.4, 127.3, 127.2, 127.2, 127.0, 126.8, 126.5, 126.4, 126.2, 125.6, 123.7, 123.6, 122.9, 122.8, 122.7, 122.6, 122.6, 122.3, 122.2, 122.0, 121.6, 121.4, 121.3, 118.9, 118.2, 117.1, 99.6, 93.3, 93.2, 93.2, 77.4, 75.8, 68.7, 68.1, 55.5, 55.4, 55.4, 55.3, 54.7, 54.6, 54.6, 40.8, 37.2, 33.6, 32.3, 32.1, 31.3, 30.4, 30.2, 29.8, 29.6, 29.5, 28.3, 28.2, 27.4, 27.4, 26.5, 25.7, 22.8, 22.7, 19.9, 19.4, 16.9, 16.7, 16.7, 14.5, 14.3, 9.8, 9.7. **HRMS (ESI⁺)** m/z 1359.6711 [M+Na]⁺ (calc. 1359.6716 for C₈₂H₉₂O₁₁N₆Na).

Tetramer P-Q₄2NLS^{2,2'}. Dimer **28** (65 mg, 0.049 mmol, 1 equiv.) was dissolved in anhydrous CHCl₃ (1 mL). Oxalyl chloride (21 μ L, 0.245 mmol, 5 equiv.) was added at 0 °C. The reaction was allowed to stir at room temperature for 2 h. The solvent and excess reagent were removed under vacuum and the residue was dried under vacuum for 3 h to yield acid chloride as a yellow solid. To a solution of amine **7** (25 mg, 0.049 mmol, 1 equiv.) and distilled DIPEA (42 μ L, 0.245 mmol, 5 equiv.) in dry CHCl₃ (1 mL), was added dropwise at 0 °C a solution of the freshly prepared acid chloride redissolved in dry CHCl₃ (1 mL). The reaction was allowed to proceed at RT overnight. The volatiles were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂, washed with 5% NH₄Cl solution and pure water. The organic phases were dried over

MgSO₄, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (silica gel) eluting with CH₂Cl₂/EtOAc (100:0 to 95:5, v:v). Then, the product was solubilized with a small amount of CH₂Cl₂ and MeOH was added to the solution to get a precipitate. The precipitate was filtered and dry to obtain tetramer **29** as a yellow solid (27 mg, 31% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 600MHz) δ 12.64 - 12.59 (m, 1H), 12.27 – 12.05 (m, 2H), 10.16 – 10.03 (m, 1H), 9.21 – 9.08 (m, 1H), 9.00 – 8.78 (m, 1H), 8.77 – 8.71 (m, 1H), 8.67 – 8.48 (m, 1H), 8.31 – 8.23 (m, 2H), 8.19 – 8.13 (m, 1H), 8.12 - 8.07 (m, 2H), 8.00 – 7.94 (m, 1H), 7.86 – 7.79 (m, 2H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.39 – 7.33 (m, 1H), 7.23 – 7.17 (m, 2H), 6.95 – 6.89 (m, 1H), 6.74 – 6.53 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.27 – 3.93 (m, 9H), 3.70 (m, 3H), 2.59 – 2.07 (m, 7H), 1.88 – 1.17 (m, 44H), 1.03 (m, 3H), 0.91 (m, 24H), 0.80 (m, 3H), 0.48 (m, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) δ 176.9, 176.7, 176.6, 167.7, 165.3, 165.1, 164.6, 163.9, 163.7, 163.5, 163.4, 163.3, 163.2, 163.0, 162.9, 162.8, 162.6, 161.7, 161.6, 161.0, 160.9, 150.3, 148.8, 148.5, 148.5, 147.5, 147.3, 145.8, 145.8, 145.5, 142.5, 139.5, 139.4, 138.2, 138.0, 137.7, 137.5, 135.4, 135.0, 134.3, 134.2, 132.8, 132.5, 132.0, 131.7, 131.0, 130.8, 130.5, 130.2, 129.8, 129.7, 129.6, 129.4, 129.1, 128.8, 128.5, 128.1, 128.0, 127.8, 127.6, 127.3, 127.2, 126.9, 126.8, 126.7, 126.5, 126.3, 125.9, 122.7, 122.3, 122.0, 121.9, 121.8, 121.7, 121.2, 117.4, 116.8, 116.6, 116.5, 114.4, 100.4, 99.6, 98.1, 92.4, 92.3, 92.2, 75.6, 75.2, 75.1, 75.0, 68.6, 54.7, 54.6, 54.5, 52.9, 52.8, 40.8, 40.7, 37.1, 33.5, 32.2, 31.9, 31.4, 31.2, 30.2, 29.7, 29.5, 29.5, 29.4, 29.3, 28.9, 28.3, 28.2, 28.1, 27.9, 27.8, 27.7, 27.4, 27.4, 27.3, 26.4, 22.7, 22.6, 19.8, 19.7, 19.6, 19.5, 19.4, 19.3, 19.2, 18.9, 18.8, 16.3, 16.3, 16.3, 16.2, 14.4, 14.2, 14.1, 9.7, 9.6. HRMS (ESI⁺) m/z 1835.9153 [M+H]⁺ (calc. 1835.9163 for C₈₉H₉₃O₁₃N₉Na).

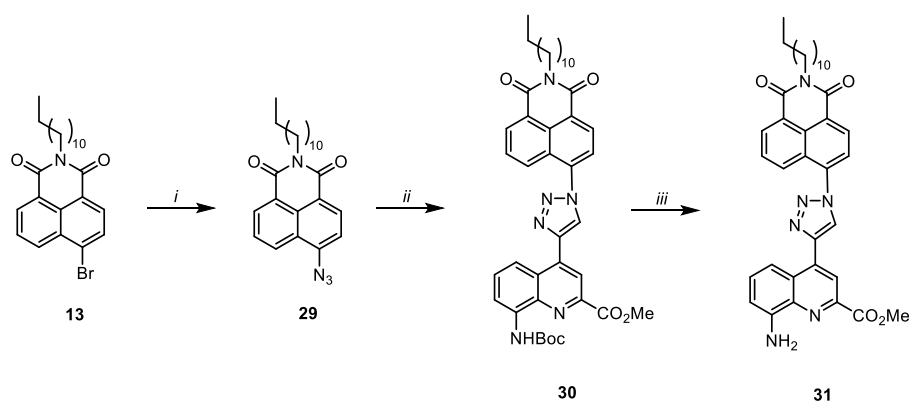


Figure PE.3.7: Synthesis of monomer triazole-naphthalimide: i) NaN₃, DMF, H₂O; ii) **11**, CuSO₄.(H₂O)₆, Na-ascorbate, THF, H₂O ; iii) TFA, DCM.

Molecule 29. Molecule **13** (1.7 g, 3.8 mmol, 1equiv.) was dissolved in a solvent mixture of DMF/H₂O (36 mL, 18:1, v:v) and NaN₃ (245 mg, 3.8 mmol) was added to the solution. The reaction was allowed to stir at 100 °C for 5h and was cooled to RT. Then the mixture was poured into cold 3M HCl solution, the resulting precipitate was filtered and dry to obtain the molecule **29** as an orange solid (1.3 g, 84% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.65 (dd, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.45 (dd, 1H), 7.76 (td, 1H), 7.48 (d, 1H), 4.17 (t, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.43-1.26 (m, 18H), 0.89 (t, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 164.0, 163.6, 143.4, 132.2, 131.7, 129.2, 128.7, 126.9, 124.4, 122.7, 119.0, 114.7, 40.5, 31.9, 29.6, 29.6, 29.6, 29.7, 29.4, 29.4, 28.1, 27.2, 22.7, 14.1. HRMS (ESI⁺) m/z 441.2388 [M+Cl]⁺ (calc. 441.2057 for C₂₄H₃₀ClO₂N₄).

Monomer 30. Monomer **11** (147 mg, 0.45 mmol, 1 equiv.), molecule **29** (184 mg, 0.45 mmol, 1 equiv.), CuSO₄·(H₂O)₆ (22 mg, 0.09 mmol, 0.2 equiv.) and sodium ascorbate (133 mg, 0.9 mmol, 2 equiv.) were dissolved in a solvent mixture of THF/H₂O (6 mL, 1:2, v:v). The reaction was allowed to stir at 70°C overnight. The volatiles were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂, washed with brine solution and pure water. The organic phases were dried over MgSO₄, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (silica gel) eluting with CH₂Cl₂/EtOAc (100:0 to 90:10, v:v) to obtain monomer **30** as a yellow solid (161 mg, 49% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.18 (s, 1H), 8.79 (m, 2H), 8.62 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.34 (t, 2H), 8.00 (d, 1H), 7.93 (t, 1H), 7.76 (t, 1H), 4.24 (d, 2H), 4.13 (s, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.64 (s, 9H), 1.29 (m, 18H), 0.90 (t, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 165.4, 163.5, 163.0, 152.8, 145.3, 145.0, 138.4, 137.6, 136.8, 136.7, 132.4, 130.8, 130.6, 129.2, 128.9, 126.5, 126.5, 125.9, 124.5, 123.8, 123.2, 121.1, 117.5, 115.5, 81.0, 77.2, 53.1, 40.9, 31.9, 29.7, 29.6, 29.6, 29.4, 28.4, 28.1, 27.2, 22.7, 14.1. HRMS (FD+(eiFi)) m/z 732.3653 [M+H]⁺ (calc. 732.3635 for C₄₂H₄₈O₆N₆).

Monomer 31. Monomer **30** (72 mg, 0.098 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (1.5 mL) and TFA was added dropwise (0.45 mL). The solution was stirred at RT for 2h. The solvents were evaporated under vacuum. The crude product was dissolved in CH₂Cl₂ (15 mL) and the organics were washed with saturated NaHCO₃ and H₂O, dried over MgSO₄ and evaporated to obtain monomer **31** as a red solid (62 mg, quant.). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.73 (m, 2H), 8.55 (d, 2H), 8.33 (dd, 1H), 7.98-7.86 (m, 3H), 7.53 (t, 1H), 7.02 (dd, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.23 (d, 2H), 4.08 (s, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.28 (m, 18H), 0.90 (t, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 165.8, 163.6, 163.0, 145.8, 145.6, 144.1, 138.3, 137.7, 135.9, 132.3, 130.9, 130.6, 129.2, 129.1, 128.8, 127.2, 126.5,

125.8, 124.3, 123.7, 123.1, 120.9, 112.7, 110.5, 77.2, 52.9, 40.8, 31.9, 29.7, 29.6, 29.6, 29.6, 29.4, 29.4, 28.1, 27.2, 22.7, 14.1. **HRMS (ESI⁺)** m/z 633.3174 [M+H]⁺ (calc. 633.3184 for C₃₇H₄₁O₄N₆).

PE. 4. Annexe chapitre 4

➤ *High Performance Liquid Chromatography:*

HPLC analyses and purification were performed on reverse phase C18 column on Jasco Extrema analytical and preparative systems. Mobile phases were composed of milli-Q water + 0.1% TFA (solvent A) and Acetonitrile + 0.1% TFA (solvent B) for monomers and cationic oligomers. And milli-Q water + triethylammonium acetate buffer (pH=8.7, solvent A') and Acetonitrile + triethylammonium acetate buffer (pH=8.7, solvent B') for anionic oligomers. Analyses were done using the following gradient: (0min): 95% A, 5% B then (2min): 95% A, 5% B then (12min): 0% A, 100% B then (15min): 0% A, 100% B.

➤ *Monomer synthesis:*

Compounds **Q** and **Q^P** were performed following reported procedure.^{1,2}

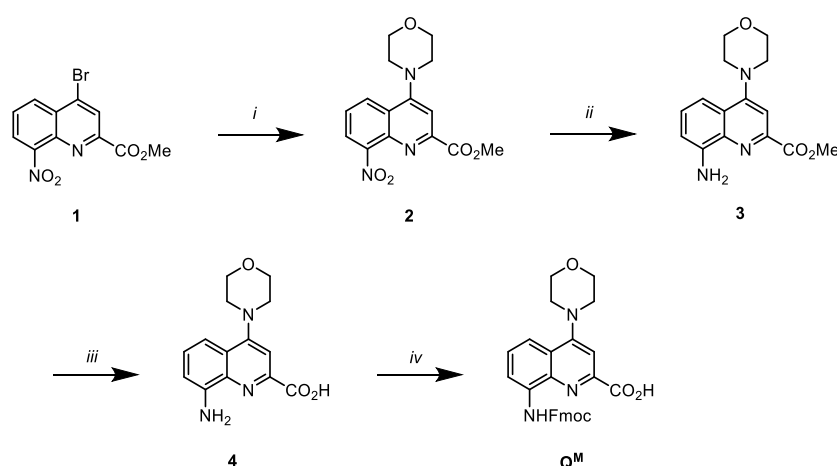


Figure PE.4.1: **Q^M** monomer synthesis: i) Morpholine, TEA, THF; ii) Pd/C, EtOAc; iii) KOH, Dioxane; iv) Fmoc chloride, NaHCO₃, Dioxane/H₂O.

Monomer 2. Compound **1** (300 mg, 0.97 mmol, 1 equiv.) was introduced in a Schlenk flask under nitrogen and dissolved in a mixture of dry triethylamine (2.5 mL) and dry THF (5 mL). Freshly distilled morpholine (1.42 mL, 16.7 mmol, 17 equiv.) was added to the solution and the reaction was allowed to stir at 85 °C overnight. After evaporation of the solvent, the residue was dissolved in dichloromethane, washed with 5% NH₄Cl solution (*m/v*) and pure water. The

¹ Vallade M., Sai Reddy P., Fischer L., Huc I. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 5489.

² Corvaglia V., Carbajo D., Prabhakaran P., Ziach K., Mandal P.K., Dos Santos V., Legeay C., Vogel R., Parissi V., Pourquier P., Huc I. *Nucleic Acids Res.*, **2019**, 47, 5511.

organic phases were dried over MgSO_4 , filtered and the solvents were removed under reduced pressure to dryness to obtain **monomer 2** as a yellow solid (300 mg, 97% yield). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.24 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8.8$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.4$ Hz), 8.03 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.3$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.4$ Hz), 7.75 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.01 (m, 4H), 3.32 (m, 4H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 165.9, 158.2, 150.7, 140.9, 127.7, 125.8, 125.3, 124.3, 110.2, 66.8, 53.5, 52.9. HRMS (ESI $^+$) m/z 340.0904 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (calc. 340.0903 for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_5\text{N}_3\text{Na}$).

Monomer 3. To a solution of compound **2** (300 mg, 0.97 mmol, 1 equiv.) in degassed EtOAc (45 mL), 10% Pd/C (10% w/w, 30 mg) was added at RT. The flask was evacuated, filled with hydrogen (1 atm) and the resulting mixture was stirred overnight at RT. The reaction was monitored by ^1H NMR until completion. The solution was filtered through celite and washed with dichloromethane. The filtrate was evaporated under reduced pressure and the residue dried under vacuum to yield monomer amine **3** as a yellow solid (270 mg, 97% yield). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.61 (s, 1H), 7.38-7.26 (m, 2H), 6.89 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.3$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.4$ Hz), 5.18 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.98 (m, 4H), 3.27 (m, 4H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 166.6, 157.6, 146.0, 145.3, 139.0, 128.7, 125.0, 111.4, 110.2, 109.0, 67.0, 52.9, 52.6. HRMS (ESI $^+$) m/z 288.1340 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (calc. 288.1343 for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_3^+$).

Monomer 4. Compound **3** (270 mg, 0.96 mmol, 1 equiv.) was dissolved in a solvent mixture of dioxane/ H_2O (14 mL, 6:1, v:v). KOH (161 mg, 2.88 mmol, 3 equiv.) was added to this mixture and the resulting slurry was vigorously stirred for 5h at RT. The excess of KOH was subsequently quenched by the addition of 5% citric acid aqueous solution (m/v). After evaporation of dioxane under reduced pressure, the aqueous phase was extracted with dichloromethane. The organic layers were washed with water, dried over MgSO_4 and evaporated to dryness to obtain **4** as an orange solid (193 mg, 73% yield). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.70 (s, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 6.96 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.3$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.4$ Hz), 3.98 (m, 4H), 3.33 (m, 4H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 144.0, 137.2, 128.8, 112.3, 111.6, 106.8, 89.3, 66.8, 52.4. HRMS (ESI $^+$) m/z 274.1183 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (calc. 274.1186 for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_3^+$).

Q $^{\text{M}}$. Monomer **4** (193 mg, 0.67 mmol, 1 equiv.) was dissolved in a solvent mixture with a solution of 10% NaHCO_3 and dioxane (12.5 mL, 4:1, v:v). A solution of Fmoc chloride (207 mg, 0.80 mmol, 1.2 equiv.) in dioxane (10 mL) was added dropwise to the solution at 0 °C and the reaction mixture was stirred at 0°C for 1h. Then the reaction was allowed to proceed overnight

at RT. The mixture was poured into water (60 mL) and a solution of 1M HCl was added until pH 2. The aqueous phase was extracted with dichloromethane and the organic layers were washed with water, dried over MgSO₄ and evaporated. The residue was purified by chromatography (silica gel) eluting with dichloromethane/EtOAc (99:1, v:v) to obtain the title compound as a yellow solid (250 mg, 81% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.75 (m, 3H), 7.64 (m, 3H), 7.50 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.36 (m, 1H), 3.98 (m, 4H), 3.31 (m, 4H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 158.5, 143.8, 141.3, 138.7, 128.2, 127.9, 127.3, 124.9, 124.3, 120.1, 116.9, 116.3, 108.4, 66.9, 66.8, 52.5, 50.2, 49.9, 49.6, 49.3, 49.0, 48.7, 48.4, 47.2. HRMS (ESI⁺) m/z 518.1682 [M+Na]⁺ (calc. 518.1686 for C₂₉H₂₅O₅N₃Na).

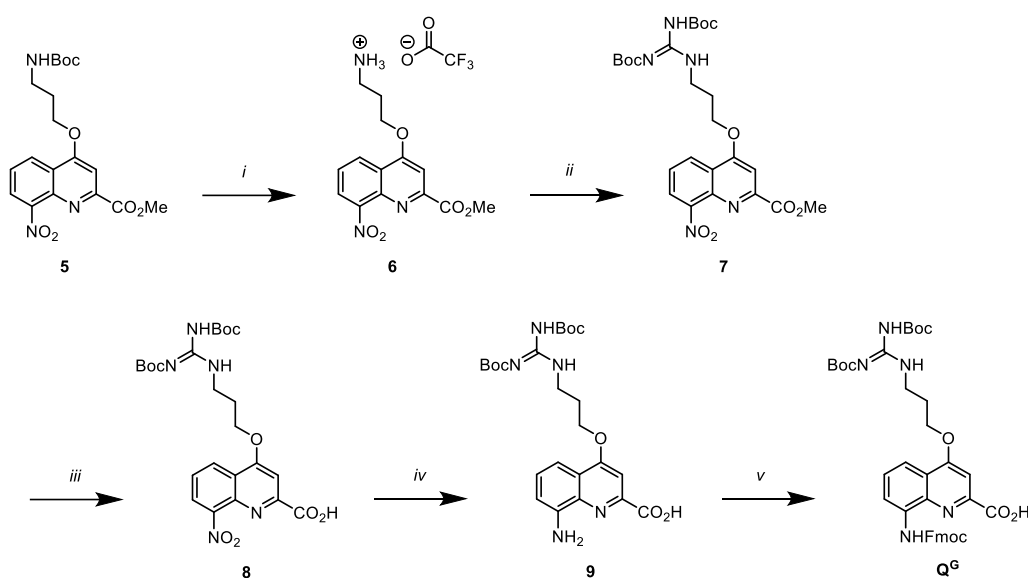


Figure PE.4.2: **Q⁶** monomer synthesis: i) DCM/TFA, ii) *N,N'*-Bis(tert-butoxycarbonyl)-1H-pyrazole-1-carboxamide, DIEA, DCM, iii) NaOH, THF/H₂O, iv) Pd/C, EtOAc, v) Fmoc chloride, NaHCO₃, Dioxane/H₂O.

Monomer 6: Compound **5** (3 g, 7.4 mmol) was dissolved in 20 mL of dichloromethane/TFA (1:1 v/v) and stirred for 1h30 at room temperature. Solvents were evaporated under reduced pressure and the excess of TFA was co-evaporated three times with toluene. The resulting residue was frozen in acetonitrile and freeze-dried. Compound **6** was obtained as a yellow solid (3.1 g, quantitative yield). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 8.4 Hz and ⁴J_{H-H} = 1.3 Hz), 8.36 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 7.4 Hz and ⁴J_{H-H} = 1.3 Hz), 7.75-7.90 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 4.50 (t, 2H, ³J_{H-H} = 5.9 Hz), 3.95 (s, 3H), 3.10 (t, 2H, ³J_{H-H} = 7.0 Hz), 2.20 (q, 2H, ³J_{H-H} = 6.4 Hz). ¹³C NMR (75MHz, DMSO-d₆) δ 165.3, 162.7, 151.4, 148.8, 139.2, 127.5, 126.2, 125.0, 122.7, 103.2, 67.1, 53.5, 36.7, 26.9. HRMS (ESI⁺) m/z 306.1086 [M]⁺ (calc. 306.1084 for C₁₄H₁₆N₃O₅⁺).

Monomer 7: Compound **6** (2 g, 5 mmol, 1 equiv.) was suspended in 20 mL of dichloromethane. N,N'-Bis(*tert*-butoxycarbonyl)-1H-pyrazole-1-carboxamidine (3 g, 10 mmol, 2 equiv.) and DIEA (5 mL, 30 mmol, 6 equiv.) were added. The reaction mixture was stirred overnight. After evaporation of the solvent under reduced pressure the crude oil was purified by silica gel chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 9:1 v/v) yielding **7** as a white solid (2.26 g, 82% yield). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 11.53 (s, 1H), 8.50-8.57 (m, 2H), 8.13 (dd, 1H), ³J_{H-H} = 7.4 Hz and ⁴J_{H-H} = 1.3 Hz), 7.63-7.71 (m, 2H), 4.44 (t, 2H, ³J_{H-H} = 6.0 Hz), 4.06 (s, 3H), 3.77 (td, 2H, ³J_{H-H} = 6.4 Hz and ³J_{H-H} = 5.6 Hz), 2.32 (qu, 2H, ³J_{H-H} = 6.4 Hz), 1.45 (s, 18H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.6, 163.5, 162.5, 156.4, 153.4, 151.3, 148.4, 140.1, 126.6, 126.0, 125.2, 123.2, 102.2, 83.4, 79.5, 67.3, 53.4, 38.0, 28.6, 28.3, 28.1, 26.9. HRMS (ESI⁺) m/z 548.2354 [M+H]⁺ (calc. 548.2351 for C₂₅H₃₄N₅O₉⁺).

Monomer 8: Compound **7** (2.3 g, 4.1 mmol, 1 equiv.) was dissolved in THF (50 mL) and NaOH (470 mg, 10.3 mmol, 2.5 equiv.) dissolved in 10 mL of water was added. The reaction medium was vigorously stirred at room temperature for 30min. Then water was added (20 mL) and the mixture was acidified with a 5% citric acid solution (*m/v*). The aqueous phase was extracted with dichloromethane and washed with water and brine. The organic layers were combined, dried with MgSO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure yielding **8** as a white solid (2 g, 91% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.53 (s, 1H), 8.60 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 8.5 Hz and ⁴J_{H-H} = 1.4 Hz), 8.54 (t, 1H, ³J_{H-H} = 5.3 Hz), 8.26 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 7.6 Hz and ⁴J_{H-H} = 1.4 Hz), 7.71-7.80 (m, 2H), 4.49 (t, 2H, ³J_{H-H} = 5.9 Hz), 3.78 (td, 2H, ³J_{H-H} = 6.4 Hz and ³J_{H-H} = 5.3 Hz), 2.34 (qu, 2H, ³J_{H-H} = 6.3 Hz), 1.50 (s, 9H), 1.47 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.0, 163.6, 163.5, 156.5, 153.4, 149.4, 147.1, 138.4, 127.4, 126.6, 126.2, 123.6, 100.3, 83.4, 79.5, 67.9, 37.8, 28.6, 28.2, 28.1. HRMS (ESI⁺) m/z 534.2207 [M+H]⁺ (calc. 534.2195 for C₂₄H₃₂N₅O₉⁺).

Monomer 9: Compound **8** (2 g, 3.8 mmol, 1 equiv.) was dissolved in 80 mL of ethyl acetate and flushed with N₂ gas. Pd/C (10% w/w, 200 mg) was added, and the reaction mixture was vigorously stirred overnight at 40°C under H₂ atmosphere. Dichloromethane was added and the mixture was filtered over celite. Solvent was evaporated under reduced pressure yielding **9** as a yellow solid (1.9 g, quantitative yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.53 (s, 1H), 8.53 (t, 1H, ³J_{H-H} = 4.6 Hz), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.44 (t, 1H, ³J_{H-H} = 7.7 Hz), 7.04 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 7.6 Hz and ⁴J_{H-H} = 1.0 Hz), 4.38 (t, 2H, ³J_{H-H} = 5.8 Hz), 3.75 (td, 2H, ³J_{H-H} = 6.5 Hz and ³J_{H-H} = 5.7 Hz), 2.29 (qu, 2H, ³J_{H-H} = 6.4 Hz), 1.50 (s, 18H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.7, 163.6, 163.5, 156.4, 153.4,

144.6, 143.6, 136.5, 129.1, 123.3, 112.3, 110.6, 98.9, 83.3, 79.4, 66.9, 38.0, 28.7, 28.3, 28.1.

HRMS (ESI⁺) m/z 504.2454 [M+H]⁺ (calc. 504.2453 for C₂₄H₃₃N₅O₇⁺).

Q⁶ Compound **9** (1.9 g, 3.7 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dioxane (67 mL) then NaHCO₃ (6.7 g, 79.7 mmol, 21 equiv.) dissolved in 67 mL of water was added. Fmoc-Cl (1.2 g, 4.8 mmol, 1.3 equiv.) in 22 mL of dioxane was added dropwise and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. Water was added and the mixture was acidified with citric acid 5% (*m/v*) until pH 3-4. Dichloromethane was added and the aqueous phase was extracted with dichloromethane and washed with water and brine. The organic layers were combined, dried with MgSO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The crude solid was purified by silica gel chromatography (dichloromethane/MeOH) giving the title compound as a yellow solid (1.8 g, 68% yield). **¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 13.51 (s, 1H), 11.47 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.50 (t, 1H, ³J_{H-H} = 5.3 Hz), 8.33 (brs, 1H), 7.93 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.4 Hz), 7.76-7.86 (m, 3H), 7.54-7.63 (m, 2H), 7.44 (t, 2H, ³J_{H-H} = 7.3 Hz), 7.36 (td, 2H, ³J_{H-H} = 7.3 Hz and ⁴J_{H-H} = 1.1 Hz), 4.61 (d, 2H, ³J_{H-H} = 6.6 Hz), 4.37-4.47 (m, 3H), 3.57 (q, 2H, ³J_{H-H} = 6.3 Hz), 2.15 (qu, 2H, ³J_{H-H} = 5.9 Hz), 1.43 (s, 9H), 1.33 (s, 9H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 165.1, 163.5, 156.5, 153.3, 146.0, 143.7, 141.4, 137.5, 134.5, 128.7, 127.9, 127.3, 124.9, 122.4, 120.1, 117.3, 115.5, 100.0, 83.4, 79.5, 67.4, 67.1, 47.1, 38.1, 28.6, 28.3, 28.0. **HRMS (ESI⁺)** m/z 726.3133 [M+H]⁺ (calc. 726.3134 for C₃₉H₄₃N₅O₉⁺).

➤ *Oligomer synthesis:*

○ *General procedures for oligomers' synthesis:*

Resin grafting: On LL ProTide resin (0.17 mmol), the first Fmoc(Q^R)CO₂H monomer (3 equiv.) was grafted using CsI (5 equiv.) and DIEA (6 equiv.) in dry DMF. Reaction mixture was vigorously shaking overnight. After reaction, the resin was filtered and washed three times with DMF and three times with dichloromethane.

Fmoc deprotection: Grafted resin was washed twice with DMF, suspended in a 20% piperidine in DMF solution (4 mL) and slowly stirred for 3 minutes. Resin was then filtered, washed twice with DMF and suspended again in a 20% piperidine in DMF solution and stirred for 7 minutes. The resin was then filtered and washed three times with DMF and three times with dry THF.

In-situ coupling procedure: Resin was suspended in dry THF and collidine (9 equiv.) was added. A solution of Fmoc(Q^R)CO₂H monomer (3 equiv.), PPh₃ (8 equiv.) and TCAN (9 equiv.) in dry CHCl₃ was added on the resin. The reaction was assisted by micro-waves (25W, 50 °C) for 15 minutes and repeated once. After reaction, the resin was filtered and washed with dry THF and DMF.

Acid chloride coupling procedure: Resin was suspended in dry THF and DIEA (6 equiv.) was added. Fmoc(Q^R)COCl monomer (3 equiv.) was dissolved in dry THF and added on the resin. The reaction was assisted by micro-waves (50 W, 50 °C) for 15 minutes and repeated once. Resin was then filtered and washed with dry THF and DMF.

Resin cleavage: Resin was washed three times with DMF and three times with dichloromethane and was suspended in a solution of TFA/TIPS/H₂O 95:2.5:2.5 (v/v/v). The mixture was vigorously stirred for 4 hours. The resin was filtered, and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residual solid was suspended in Et₂O and centrifugated at 4 °C for 5 minutes. Et₂O was removed and the yellow solid was dried under vacuum and then freeze-dried.

Preparative HPLC purifications: *For sequences containing Q and Q^G monomers.* Crude compounds were purified using solvents A and B. The following gradient was used: (0 min): 95% A, 5% B then (2 min): 95% A, 5% B then (22 min): 0% A, 100% B then (27 min): 0% A, 100% B. Collected fractions were analyzed by analytic HPLC and the relevant ones were combined and freeze-dried twice to remove the excess of TFA.

For sequences containing Q^M monomers. Crude compounds were purified using solvents A' and B'. The following gradient was used: (0 min): 95% A, 5% B then (2 min): 95% A, 5% B then (22 min): 0% A, 100% B then (27 min): 0% A, 100% B. Collected fractions were analyzed by analytic HPLC and the relevant ones were combined and freeze-dried twice to remove the excess of triethylammonium acetate.

Ion exchange procedure: *Only for sequences containing Q^P monomers.* Exchange of triethylammonium to ammonium cations was performed using Dowex 50W X4 (200-400 Mesh) resin. 24 mL syringe containing a filter was filled with Dowex resin. The resin preparation/regeneration consisted in washing with 5 volumes of 2 M HCl, then MilliQ water until a neutral pH is reached, then 5 volumes of 2 M NH₄OAc (bio-grade) and then with 5

volumes of MilliQ water. The resin must stay wet all the time. Compounds were introduced as solutions in 300-500 μL of MilliQ water (followed by 2 washings with 300-500 μL of water). Compounds were eluted from the column by washing with 10 mL of MilliQ water. The collected solutions were freeze dried, then remaining solids were dissolved in a small amount of water, transferred to a small vial, and freeze-dried again to afford the ammonium salts of the oligomers. The absence of triethyl-ammonium was confirmed by ^1H NMR. After regeneration, as described above, the resin was used again.³

○ *Oligomer's characterizations:*

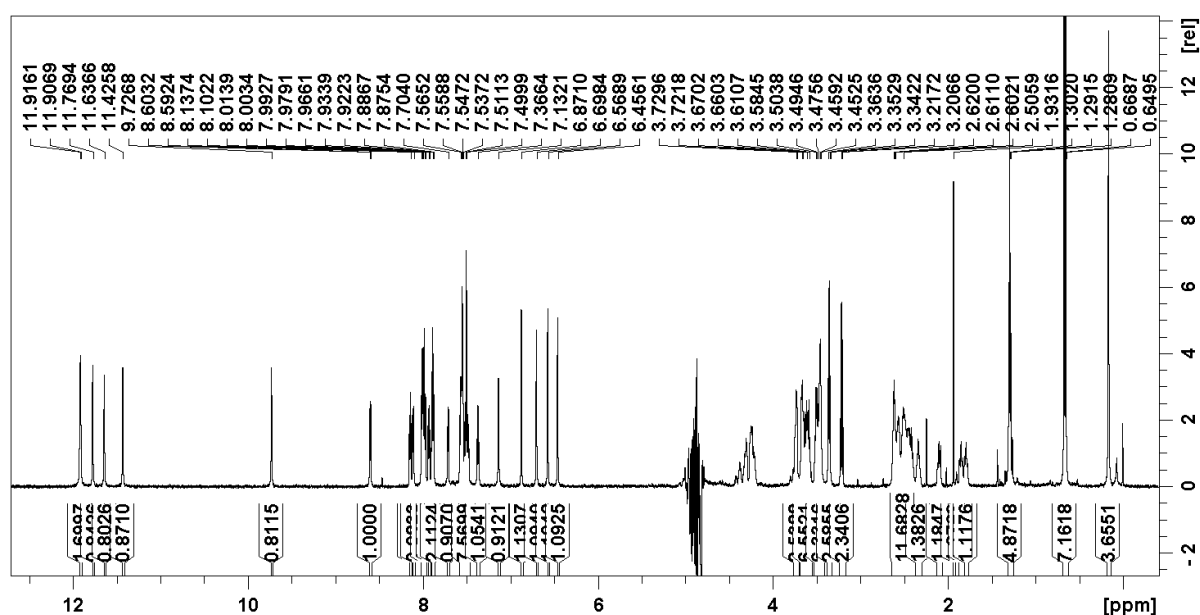
S/R-Q₆: Synthesized on 17 μmol scale following *in-situ* coupling procedure. The target compound was obtained as a light-yellow solid after purification by preparative HPLC (15 mg for **S-Q₆** and 16 mg for **R-Q₆**, 57% yield). ^1H NMR (700 MHz, $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ 95:5 (v/v), calibrated with TSP-d₄, 'watergate' water suppression applied at 4.76 ppm which may cause errors in the observed peak intensities in the vicinity of the suppressed peak): δ 11.85 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 11.73 (s, 1H), 11.48 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.55 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.49$ Hz), 8.05-8.08 (m, 1H), 8.03 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.70$ Hz), 7.94 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.98$ Hz), 7.91 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.63$ Hz), 7.89 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.21$ Hz), 7.82-7.85 (m, 3H), 7.63-7.68 (m, 4H), 7.55-7.60 (m, 6H), 7.51-7.55 (m, 6H), 7.38-7.51 (m, 7H), 7.33 (s, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.49-3.58 (m, 7H), 3.36-3.46 (m, 12H), 3.28 (t, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.45$ Hz), 2.46-2.57 (m, 6H), 2.30-2.46 (m, 7H), 0.80 (s, 3H), 0.60 (s, 3H), 0.56 (s, 3H). **HRMS (ESI⁺)** m/z 1657.7199 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (calc. 1657.7111 for $\text{C}_{88}\text{H}_{103}\text{N}_{18}\text{O}_{16}^+$).

S/R-Q₆^P: Synthesized on 8 μmol scale following acid chloride coupling procedure. The target compound was obtained as a light-yellow solid after purification by preparative HPLC (12 mg for both enantiomers, 80% yield). ^1H NMR (700 MHz, $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ 95:5 (v/v) + 50 mM NH_4HCO_3 buffer, calibrated with TSP-d₄, 'watergate' water suppression applied at 4.82 ppm which may cause errors in the observed peak intensities in the vicinity of the suppressed peak): δ 11.86 (s, 2H), 11.82 (s, 1H), 11.64 (s, 1H), 11.36 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.67 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.49$ Hz), 8.36 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8.26$ Hz), 8.30 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8.33$ Hz), 8.24 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8.05$ Hz), 8.19 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.98$ Hz), 8.10-8.14 (m, 2H), 8.06 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8.19$ Hz), 8.03 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.42$ Hz), 7.76 (t, 1H,

³ Ziach K., Chollet C., Parissi V., Prabhakaran P., Marchivie M., Corvaglia V., Bose P. P., Laxmi-Reddy K., Godde F., Schmitter J.-M., Chaignepain S., Pourquier P., Huc I. *Nat. Chem.*, **2018**, 10, 511.

7.91 Hz), 7.78-7.80 (m, 1H), 7.59-7.68 (m, 5H), 7.54-7.56 (m, 1H), 7.48 (t, 1H, $^3J_{H-H} = 7.8$ Hz), 7.43 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.38-4.46 (m, 0.4H), 4.31-4.36 (m, 0.8H), 4.28 (t, 0.5H, $^3J_{H-H} = 9.94$ Hz), 4.21 (t, 0.6H, $^3J_{H-H} = 9.87$ Hz), 4.10-4.16 (m, 2H), 3.98-4.02 (m, 1H), 3.92-3.96 (m, 1H), 3.16 (q, 2H, $^3J_{H-H} = 7.35$ Hz), 2.01 (s, 1H), 1.92 (s, 6H), 1.25 (t, 4H, $^3J_{H-H} = 7.35$ Hz), 0.67 (s, 3H), 0.64 (s, 3H), 0.16 (s, 3H). **HRMS (ESI⁺)** m/z 938,1170 [M-2H]²⁻ (calc. 938,1120 for C₇₆H₆₆N₁₂O₃₄P₆²⁻).

S/R-Q^M: Synthetized on 11 μ mol scale following *in-situ* coupling procedure. The target compound was obtained as a light-yellow solid after purification by preparative HPLC (10 mg for both enantiomers, 66% yield). **¹H NMR** (700 MHz, H₂O/D₂O 95:5 (v/v), calibrated with TSP-d₄, 'watergate' water suppression applied at 4.87 ppm which may cause errors in the observed peak intensities in the vicinity of the suppressed peak): δ 11.92 (s, 1H), 11.91 (s, 1H), 11.77 (s, 1H), 11.64 (s, 1H), 11.43 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, $^3J_{H-H} = 7.56$ Hz), 8.14 (d, 1H, $^3J_{H-H} = 7.98$ Hz), 8.11 (d, 1H, $^3J_{H-H} = 7.28$ Hz), 7.95-8.02 (m, 4H), 7.93 (d, 1H, $^3J_{H-H} = 8.12$ Hz), 7.87-7.90 (m, 2H), 7.71 (d, 1H, $^3J_{H-H} = 5.18$ Hz), 7.47-7.58 (m, 8H), 7.37 (t, 1H, $^3J_{H-H} = 7.7$ Hz), 7.13 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.70-3.77 (m, 3H), 3.55-3.69 (m, 7H), 3.42-3.53 (m, 6H), 3.35 (t, 3H, $^3J_{H-H} = 7.5$ Hz), 3.21 (q, 2H, $^3J_{H-H} = 7.42$ Hz), 2.38-2.64 (m, 12H), 2.30-2.37 (m, 1H), 2.07-2.12 (m, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.82-1.87 (m, 1H), 1.76-1.82 (m, 1H), 1.29 (t, 5H, $^3J_{H-H} = 7.4$ Hz), 0.66 (s, 3H), 0.65 (s, 3H), 0.16 (s, 3H). **HRMS (ESI⁺)** m/z 1669.7181 [M+H]⁺ (calc. 1669.7011 for C₈₉H₉₃N₁₈O₁₆⁺).



S/R-Q₆⁶: Synthetized on 23 μ mol scale following the acid chloride coupling procedure. The target compound was obtained as a light-yellow solid after purification by preparative HPLC (3.5 mg for both enantiomers, 7% yield). **¹H NMR** (700 MHz, H₂O/D₂O 95:5 (v/v), calibrated with TSP-d₄, 'watergate' water suppression applied at 4.84 ppm which may cause errors in the observed peak intensities in the vicinity of the suppressed peak): 11.88 (s, 1H), 11.87 (s, 1H), 11.78 (s, 1H), 11.57 (s, 1H), 11.34 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.4 Hz), 8.17 (d, 1H, ³J_{H-H} = 8.0 Hz), 8.12 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.9 Hz), 8.08 (d, 1H, ³J_{H-H} = 6.2 Hz), 8.05 (d, 1H, ³J_{H-H} = 8.1 Hz), 8.01 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.8 Hz), 7.94-7.99 (m, 3H), 7.84-7.90 (m, 3H), 7.76 (d, 1H, ³J_{H-H} = 6.4 Hz), 7.59 (brs, 2H), 7.50-7.56 (m, 6H), 7.44-7.50 (m, 5H), 7.42 (brs, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.11 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.46-3.86 (m, 30H), 3.18-3.23 (m, 6H), 2.44-2.60 (m, 10H), 2.32-2.44 (m, 13H), 2.19-2.32 (m, 6H), 1.99 (s, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.29 (t, 9H, ³J_{H-H} = 7.3 Hz). **HRMS (ESI⁺)** m/z 955.4316 [M+2H]²⁺ (calc. 955.4196 for C₉₄H₁₀₆N₃₀O₁₆²⁺).

PE. 5. Annexe chapitre 5

➤ Fluorescence emission:

An optically dilute solution of quinine sulphate ($\lambda_{\text{exc}} = 370 \text{ nm}$) in 1N sulphuric acid was used as the standard, $\Phi_f = 0.54$.

➤ Helicene synthesis:

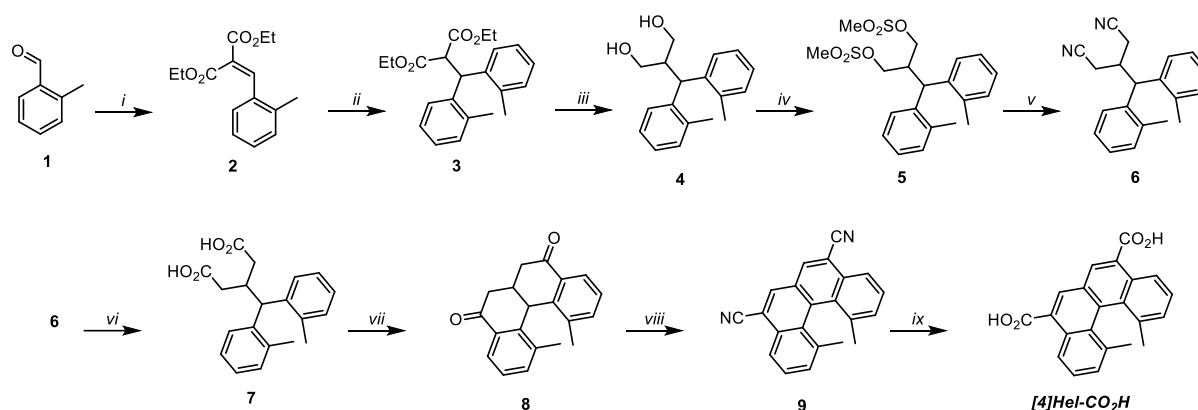


Figure PE.5.1: **[4]Hel-CO₂H**: i) Diethylmalonate, benzoic acid, piperidine, toluene ; ii) 2-bromotoluene, magnesium, THF ; iii) LiAlH₄, Et₂O ; iv) MeSO₂Cl, pyridine ; v) KCN, KI, H₂O, DMF ; vi) KOH, H₂O, ethylene glycol ; vii) polyphosphoric acid ; viii) ZnI₂, Me₃SiCN, POCl₃, pyridine, benzene ; ix) KOH, ethylene glycol.

Molecule 2. Molecule **1** (20 g, 0.17 mol, 19.25 mL, 1 equiv.) was dissolved in toluene (50 mL). Diethylmalonate (29.34 g, 0.18 mol, 27.94 mL, 1.1 equiv.), benzoic acid (1.01 g, 9.0 mmol, 5%) and piperidine (1.46 mL, 0.015 mol, 9%) was added to the mixture. The reaction was stirred and heated to 145 °C for 24h with a water condenser connected to a Dean-Stark. The mixture was cooled to room temperature and toluene was added (50 mL). The organic phase was washed with a solution of HCl 3M, water and 5% NaHCO₃ solution. The organic phases were dried over MgSO₄, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to obtain the crude product. The crude product was distilled under reduced pressure (T = 200 °C, P = 1.10⁻¹ mbar; starting materials distilled at 140°C and P=1.10⁻¹mbar) to give molecule **2** as a colorless oil (38,69 g, 87%). ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.99 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 4.33 (q, 2H), 2.23 (q, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.37 (t, 3H), 1.17 (t, 3H).

Molecule 3. 2-bromotoluene (30 mL, 0.25 mol, 1.6 equiv.) was added to a solution of magnesium (7.29 g, 1.8 equiv.) in dry THF (260 mL) under nitrogen. The mixture was slowly heated and then maintain to room temperature with an ice bath to neutralize the exothermic effect during few minutes. Then the Grignard reagent was stirred at reflux during 2h. The

mixture was cooled to 0°C and a solution of molecule **2** (41.04 g, 0.16 mol, 1 equiv.) in dry THF (70 mL) was added dropwise. The reaction was allowed to stir overnight at reflux. The reaction was cooled to RT and quenched with a solution of 5% ammonium chloride. CH₂Cl₂ was added and the organic layer was washed with brine solution and the organic phases were dried over MgSO₄, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to obtain the crude product. The crude product was distilled under reduced pressure (T = 260 °C, P = 5.10⁻¹ mbar) to give molecule **3** as a yellow oil (43.9 g, 80%). ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.32 (d, 2H), 7.18-7.09 (m, 6H), 5.20 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.00 (q, 4H), 2.43 (s, 6H), 1.00 (t, 6H).

Molecule 4. LiAlH₄ (5.79 g, 0.15 mol, 1.5 equiv.) was dissolved in dry Et₂O (265 mL) and cooled to 0 °C under nitrogen and a solution of molecule **3** (34.72 g, 0.10 mol, 1 equiv.) in dry Et₂O (105 mL) was added dropwise. The reaction was allowed to stir for 4h at reflux. The mixture was cooled to 0 °C and a solution of HCl 10M was added dropwise to quench the excess of hydride. The organic layer was washed with a solution of HCl 3M and a brine solution. The organic phases were dried over MgSO₄, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to obtain the crude product as clear yellow oil (26.35 g, 98%). ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.42 (d, 2H), 7.11 (m, 6H), 4.43 (d, 1H), 3.81-3.71 (m, 4H), 2.63 (m, 1H), 2.41 (s, 6H).

Molecule 5. Molecule **4** (23.33 g, 86.4 mmol, 1 equiv.) was solubilized in dry pyridine (240 mL) and cooled to 0 °C under nitrogen. MeSO₂Cl (16.6 mL, 0.21 mol, 2.5 equiv.) was added dropwise to the solution and the reaction was stirred at 0°C during 4h. The mixture was poured into cold water and the aqueous phase was extracted with AcOEt and the organic layers were washed with a solution of HCl 3M and a brine solution. The organic phases were dried over MgSO₄, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to obtain the crude product as white powder (32.12 g, 87%). ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.41 (d, 2H), 7.26-7.11 (m, 6H), 4.49 (d, 1H), 4.31-4.14 (m, 4H), 3.07 (m, 1H), 2.94 (s, 6H), 2.42 (s, 6H).

Molecule 6. Molecule **5** (34.7 g, 81.4 mmol, 1 equiv.) was dissolved in DMF (508 mL) and a solution of KCN (28.08 g, 0.43 mol, 5.3 equiv.) in water (241 mL) was added. The reaction was allowed to stir during 5h at 90 °C and cooled to 60 °C. The mixture was poured into ice and the aqueous layer was extracted with Et₂O and the organic layers were washed with a solution of HCl 3M and a brine solution. The organic phases were dried over MgSO₄, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to obtain the crude product as a white powder

(21.3 g, 91%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.34 (d, 2H), 7.26-7.15 (m, 6H), 4.48 (d, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.62 (m, 4H), 2.46 (s, 6H).

Molecule 7. Molecule **6** (18.31 g, 63.5 mmol, 1 equiv.) was dissolved in ethylene glycol (330 mL) and water (8.2 mL). Crushed pellets of KOH (53.69 g, 0.96 mol, 15 equiv.) was added and the mixture was stirred for 5h at 145 °C. The mixture was cooled to room temperature and diluted in water (400 mL) and the aqueous phase was extracted with a mixture of toluene/ Et_2O (v/v, 1:1). The aqueous layer was acidified with a solution of HCl 3M and extracted with Et_2O . The organic layers were washed with a brine solution and dried over MgSO_4 , filtered and the solvents were removed under reduced pressure to obtain the crude product as a white powder with trace of ethylene glycol. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.36 (d, 2H), 7.21-7.01 (m, 6H), 4.58 (d, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 4H), 2.31 (s, 6H).

Molecule 8. Molecule **7** (2.5 g, 7.67 mmol, 1 equiv.) was placed in a 100 mL balloon with a large magnetic stick bar under nitrogen. Polyphosphoric acid (25 mL) (*from Sigma-Aldrich: Polyphosphoric acid, reagent grade, 115% H_3PO_4 basis*) was added as fast as possible and the mixture was stirred at 80 °C overnight. The hot brown mixture was poured into ice and triturate until all the brown aspect disappeared to give a pale yellow liquid and the aqueous phase was extracted with Et_2O . The organic layer was washed with a 5% NaHCO_3 solution, a brine solution and dried over MgSO_4 , filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica chromatography column eluting with DCM/ AcOEt [100/0 to 90/10] to obtain the pure product as a white powder with variable yield (38 to 82%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.85 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 4.42 (m, 2H), 7.24-7.15 (m, 2H), 4.33 (d, 1H), 2.99 (dd, 1H), 2.88-2.51 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.52 (s, 3H).

Molecule 9. Molecule **8** (2.6 g, 8.96 mmol, 1 equiv.) and ZnI_2 (144 mg, 0.45 mmol, 5%) were dissolved in dry benzene (14.4 mL) under nitrogen. Me_3SiCN (3.47 mL, 27.7 mmol, 3 equiv.) was added and the reaction was allowed to stir during 24h at rt. Pyridine (15.9 mL) and POCl_3 (4.6 mL) were added under nitrogen and the mixture was stirred at 90 °C overnight. The reaction was cooled to rt and poured into HCl 2M solution with ice. The aqueous phase was extracted few times with CH_2Cl_2 with a long separate phase time. The organic layers were washed with a brine solution and dried over MgSO_4 , filtered and the solvents were removed under reduced pressure to obtain the crude product as a brown powder. The crude was purified on silica chromatography column eluting with DCM/ AcOEt [100/0 to 99/1] to obtain the pure product

as a yellow powder (1.35 g, 49%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 8.35 (d, 2H), 8.31 (s, 2H), 7.85 (t, 2H), 7.62 (d, 2H), 1.95 (s, 3H).

[4]Hel-CO₂H. Molecule **9** (200 mg, 0.65 mmol, 1 equiv.) was dissolved in ethylene glycol (1 mL) and water (25 μL). Crushed pellets of NaOH (91 mg, 2.28 mmol, 3.5 equiv.) was added. The reaction was stirred during 21h at 190 °C and cooled to rt. The mixture was dropped into water and the aqueous layer was extracted with a mixture of benzene/Et₂O (v/v, 1:1). The aqueous layer was acidified with a solution of HCl 3M, the precipitate was filtered, washed with water, and dried under vacuum to obtain monomer **10** as a yellow powder (224 mg, quant.). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 8.83 (d, 2H), 8.53 (s, 2H), 7.61 (t, 3H), 7.36 (d, 2H), 1.82 (s, 3H).

➤ *Optical resolution:*

Methanol solution (125 mL) of racemic helicene (5.7 g, 1 equiv.) and methanol solution (125 mL) of (-)-quinine (10,75 g, 2 equiv.) were mixed at room temperature during 30 min, and the solvent was evaporated under a reduced pressure. The residue is solubilized under heating (61 °C) with a hot mixture of solvents $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (95:5, 50 °C) [*mass concentration to solubilize is about 207 g/L⁻¹*]. Once the salt is totally soluble, the mixture is filtered, and the mother liquid is kept in an open Erlenmeyer. After 4-5 days, white crystal/precipitate appear. The solution is filtered to obtain two fractions: 1) a white powder filtered which is P helicene with $\sim$ e.e 80%. 2) The mother liquid which is M helicene with $\sim$ e.e 80%.

Fraction 1 is solubilized again under heating (61°C) with a hot mixture of solvents $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (95:5, 50 °C) [*mass concentration to solubilize is about 143 g/L⁻¹*]. Once the salt is totally soluble, the mixture is filtered, and the mother liquid is kept in an Erlenmeyer. The Erlenmeyer is kept open during the day and close during the night. P helicene crystalized every day and the solution is filtered to collect a new fraction of P helicene every day. After 1-2 weeks, the crystallization was eventually over.

Fraction 2 is solubilized again under heating (61 °C) with a hot mixture of solvents $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (95:5, 50 °C) [*mass concentration to solubilize is about 436 g/L⁻¹*]. Once the salt is totally soluble, the mixture is filtered, and the mother liquid is kept in an open Erlenmeyer. After the first crystal appeared (5-7 days), the Erlenmeyer was closed. P helicene crystalized every day and

the solution is filtered to collect a new fraction of P helicene every day. After 2-3 weeks, the crystallization was eventually over.

All fractions were analyzed by NMR and optical activity/ECD (with a small sample of hydrolyzed salt). If the fraction was optically pure, the salt is hydrolyzed with a HCl 3M solution during 1h under sonication. If the fraction wasn't, the product was crystallized again.

P helicene: $[\alpha]_D^{20} = -240$ ($C_M = 0,150$ g/L, MeOH).

M helicene: $[\alpha]_D^{20} = +240$ ($C_M = 0,150$ g/L, MeOH).

➤ *Supramolecular system synthesis: General procedure:*

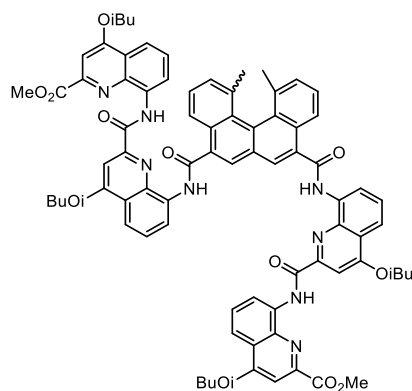
Amine compounds were obtained according to known procedure.^{1,2}

Coupling. Helicene (1 equiv.) was dissolved in SOCl_2 ($[C] = 70 - 100$ mM). The reaction was allowed to stir at reflux for 4h in a sealed Schlenk. The solvent was removed under vacuum and the residue was dried under vacuum for 3h then solubilized in dry DCM and dried again under vacuum for 2h to yield acid chlorides as a yellow solid. A solution of amine (3 equiv.) and distilled DIPEA (5 equiv.) in dry CHCl_3 ($[C] = 150$ mM) was prepared and added dropwise at 0 °C to a solution of the freshly prepared acid chlorides redissolved in dry CHCl_3 ($[C] = 70 - 100$ mM). The reaction was allowed to proceed overnight at RT. The volatiles were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 , washed with 5% NH_4Cl solution and pure water. The organic phases were dried over MgSO_4 , filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (silica gel).

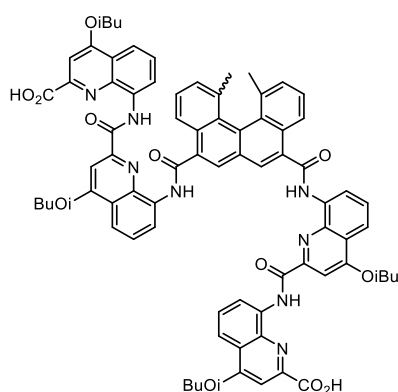
Saponification. Helicene (1 equiv.) was dissolved in a solvent mixture of THF/MeOH/ H_2O ($[C] = 8 - 10$ mM, 20:4:1, v:v). KOH (10 equiv.) was added to this mixture and the resulting slurry was vigorously stirred for 1-4hours at RT. The excess of KOH was subsequently quenched by the addition of 5% citric acid aqueous solution. After evaporation of THF under reduced pressure, the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layers were washed with water, dried over MgSO_4 and evaporated to dryness to obtain acid.

¹ Qi, T.; Deschrijver, T.; Huc, I. *Nat Protoc.* **2013**, 8, 693–708.

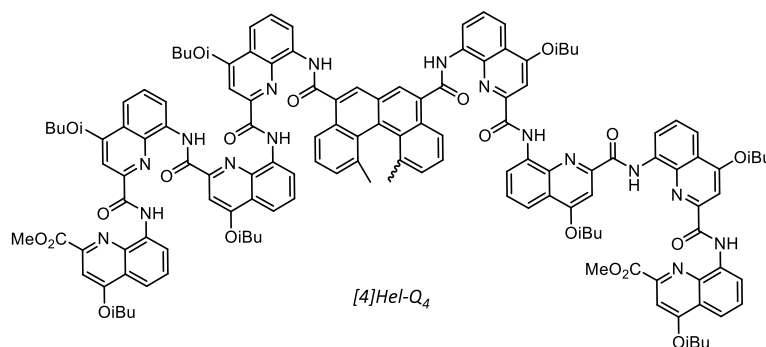
² Li, F.; Gan, Q.; Xue, L.; Wang, Z.; Jiang, H. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2367–2369.

[4]HelQ₂

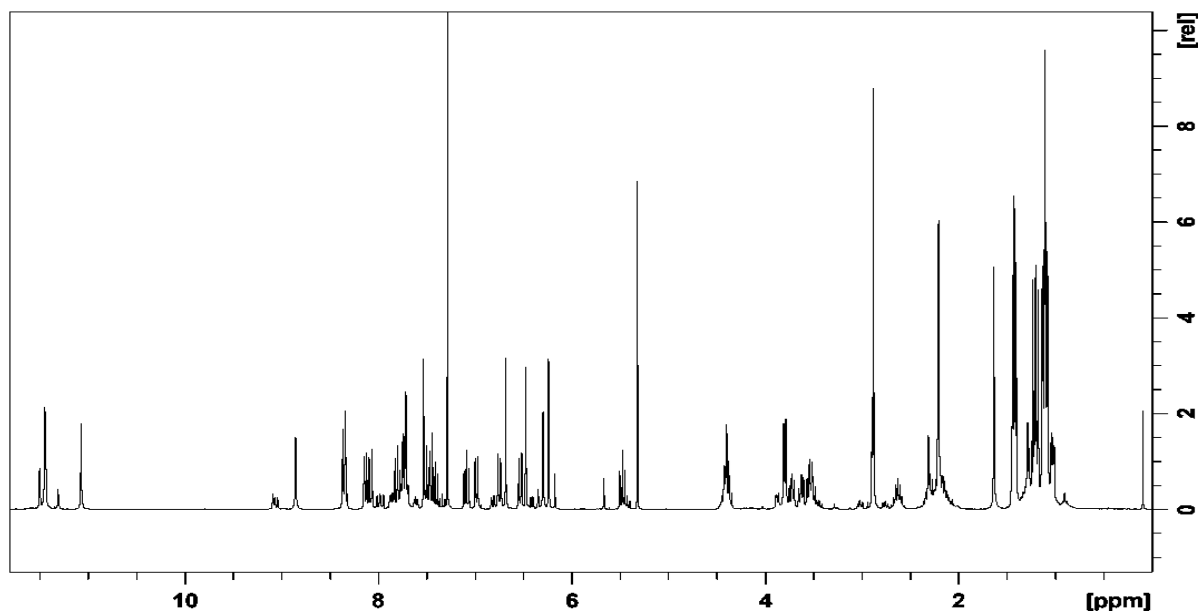
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 11.93 (s, 2H), 9.96 (s, 2H), 9.07 (dd, 2H), 8.90 (s, 2H), 8.28-8.16 (m, 4H), 8.06 (s, 2H), 7.80-7.70 (m, 5H), 7.53 (d, 2H), 6.83 (m, 4H), 6.60 (s, 1H), 6.19 (t, 2H), 4.42 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 2.48-2.25 (m, 4H), 2.05 (s, 6H), 1.45 (s, 6H), 1.30 (m, 6H), 1.15 (m, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.8, 163.7, 163.5, 162.9, 162.1, 150.3, 146.5, 138.7, 138.7, 137.2, 134.8, 133.7, 131.6, 130.4, 129.6, 128.9, 127.9, 127.4, 126.4, 123.8, 122.4, 121.6, 118.9, 116.9, 116.2, 115.4, 100.8, 99.5, 77.2, 75.6, 74.7, 51.5, 30.9, 28.3, 28.2, 26.9, 23.6, 19.4, 19.4. HRMS (ESI⁺) m/z 1341.5645 [M+H]⁺ (calc. 1341.5656 for C₈₀H₇₇O₁₂N₈).

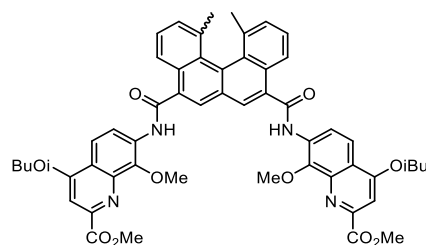
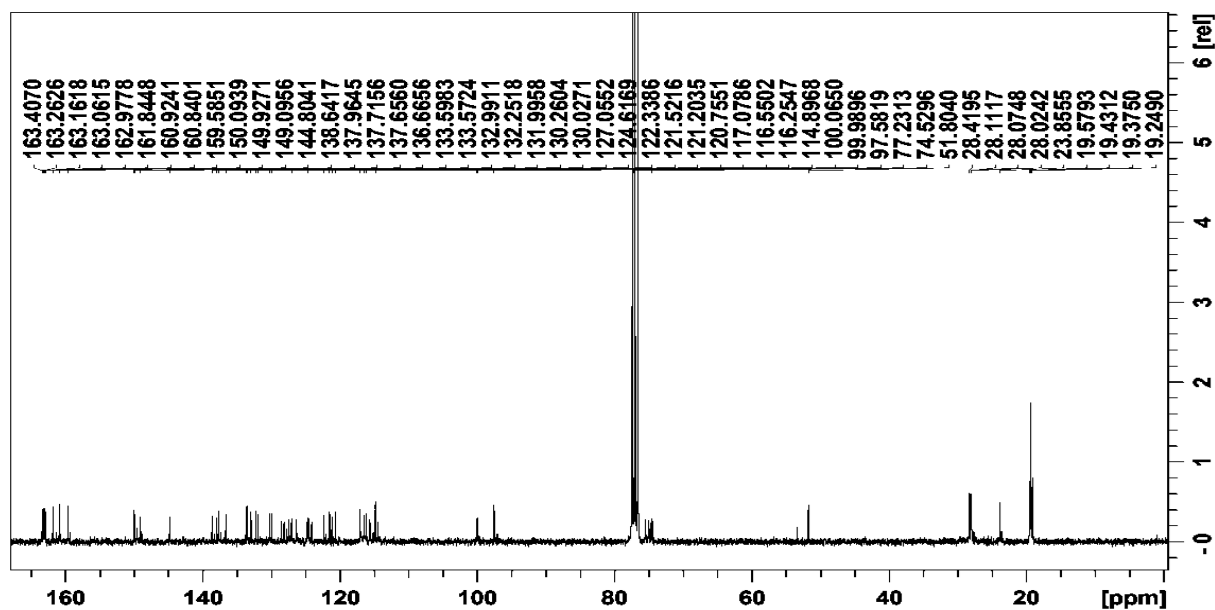
[4]HelQ₂-CO₂H

¹H NMR (DMSO d-6, 300 MHz) δ 12.02 (m, 4H), 9.85 (s, 2H), 8.91 (s, 4H), 8.16 (d, 3H), 7.94-7.84 (5H), 7.76 (t, 3H), 7.56 (m, 2H), 6.91-6.63 (m, 4H), 6.16 (d, 2H), 4.23 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 1.90 (s, 6H), 1.25 (d, 6H), 1.09 (d, 6H). HRMS (ESI⁺) m/z 1313.5343 [M+H]⁺ (calc. 1313.5343 for C₇₈H₇₃O₁₂N₈).



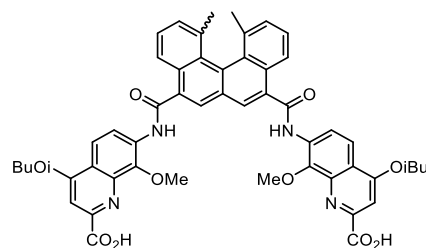
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 11.50 - 11.09 (m, 6H), 9.08 - 8.84 (m, 2H), 8.37 - 8.06 (m, 7H), 8.00 - 7.63 (m, 10H), 7.56 - 7.31 (m, 7H), 7.12 - 6.99 (m, 3H), 6.83 - 6.68 (4H), 6.55 - 6.47 (m, 3H), 6.41 - 6.18 (4H), 5.51 - 5.43 (m, 2H), 4.40 (m, 4H), 3.89 - 3.49 (m, 12H), 2.88 (s, 6H), 2.60 (m, 2H), 2.33 - 1.92 (m, 6H), 1.42 (m, 27H), 1.29 - 1.18 (36H), 1.10 (m, 24H), 1.05 - 0.85 (m, 12H). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 163.4, 163.3, 163.2, 163.2, 163.1, 162.9, 162.9, 161.8, 161.3, 160.9, 160.8, 159.6, 159.4, 150.1, 149.9, 149.6, 149.1, 144.9, 144.8, 138.6, 138.3, 137.9, 137.8, 137.7, 137.7, 137.4, 136.7, 133.6, 133.6, 132.9, 132.3, 131.9, 130.3, 130.1, 128.6, 128.2, 127.8, 127.5, 127.2, 127.1, 126.3, 124.8, 124.6, 124.2, 122.3, 121.5, 121.2, 120.8, 117.1, 116.6, 116.3, 115.7, 115.2, 114.9, 114.5, 100.1, 99.9, 97.6, 77.2, 75.5, 75.1, 74.8, 74.5, 53.4, 51.8, 28.4, 28.2, 28.1, 28.1, 28.0, 27.7, 23.9, 23.7, 19.5, 19.4, 19.3, 19.2, 19.1. **HRMS (ESI⁺)** m/z 2309.9918 [M+H]⁺ (calc. 2309.9877 for C₁₁₃H₁₃₃O₂₀N₁₆).



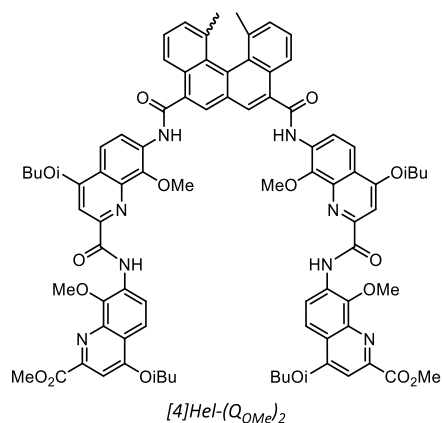
[4]Hel-Q_{OMe}

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ . 9.06 (d, 2H), 8.96 (s, 2H), 8.51 (d, 2H), 8.26 (s, 2H), 8.14 (d, 2H), 7.72 (t, 2H), 7.55 (m, 4H), 4.40 (s, 6H), 4.09 (m, 10H), 2.36 (m, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.19 (d, 12H).

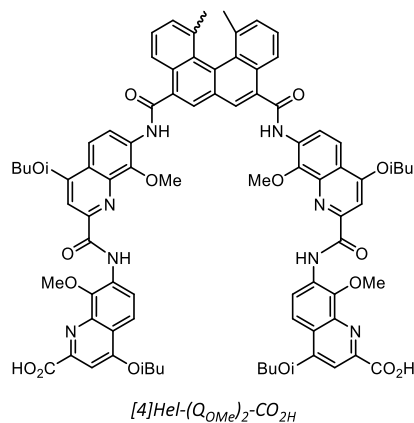
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 166.4, 163.1, 148.5, 143.6, 142.3, 137.3, 134.2, 132.2, 131.5, 129.9, 129.6, 129.5, 129.2, 127.7, 124.9, 122.8, 120.9, 120.2, 117.4, 100.1, 77.2, 75.2, 63.0, 53.0, 29.7, 28.2, 23.5, 21.1, 19.3, 14.2.

[4]Hel-Q_{OMe}-CO₂H

^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ 9.13 (d, 2H), 8.91 (s, 2H), 8.50 (d, 2H), 8.28 (s, 2H), 8.22 (d, 2H), 7.76 (t, 2H), 7.65 (s, 2H), 7.59 (d, 2H), 4.24 (s, 6H), 4.15 (d, 4H), 2.37 (m, 2H), 2.05 (s, 6H), 1.20 (m, 24H). HRMS (ESI⁺) m/z 911.3256 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ (calc. 911.3263 for $\text{C}_{52}\text{H}_{48}\text{O}_{10}\text{N}_4\text{Na}$).



¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 11.38 (s, 2H), 9.03 (m, 6H), 8.53 (d, 2H), 8.34 (s, 2H), 8.20 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), 7.78 (m, 4H), 7.59 (d, 2H), 7.48 (s, 2H), 4.52 (s, 6H), 4.40 (s, 6H), 4.17 (d, 4H), 4.06 (d, 4H), 3.98 (s, 6H), 3.34 (m, 4H), 2.08 (s, 6H), 1.29 – 1.16 (m, 48H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 167.4, 166.3, 163.8, 162.9, 162.6, 150.6, 148.5, 143.7, 142.9, 142.4, 141.2, 137.3, 134.2, 132.6, 132.0, 131.5, 129.9, 129.6, 129.5, 129.2, 127.7, 124.9, 122.9, 120.5, 120.2, 119.8, 117.7, 117.5, 99.8, 97.6, 77.4, 77.1, 76.7, 63.1, 62.9, 52.9, 28.2, 23.5, 19.3, 14.2. HRMS (ESI⁺) m/z 1459.5919 [M+Na]⁺ (calc. 1459.5933 for C₈₄H₈₃O₁₆N₈).



¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 11.24 (s, 2H), 9.03 (m, 4H), 8.54 (d, 2H), 8.38 (s, 2H), 8.15 (d, 2H), 8.05 (d, 2H), 7.72 (m, 4H), 7.53 (m, 4H), 4.45 (s, 6H), 4.25 (s, 6H), 4.16 (d, 4H), 4.04 (d, 4H), 2.33 (m, 4H), 2.02 (s, 6H), 1.35 – 1.15 (m, 48H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 167.4, 164.7, 164.3, 163.9, 162.6, 150.3, 147.6, 142.9, 142.2, 141.2, 140.1, 137.3, 134.0, 133.2, 132.6, 131.5, 129.9, 129.6, 129.5, 129.3, 127.7, 125.1, 122.8, 120.8, 120.6, 120.2, 119.8, 118.5, 117.9, 98.2, 97.7, 75.7, 75.4, 67.9, 62.9, 62.7, 30.3, 29.7, 28.2, 28.1, 23.5, 19.3, 19.2. HRMS (ESI⁺) m/z 1455.5565 [M+Na]⁺ (calc. 1455.5585 for C₈₂H₈₀O₁₆N₈Na).

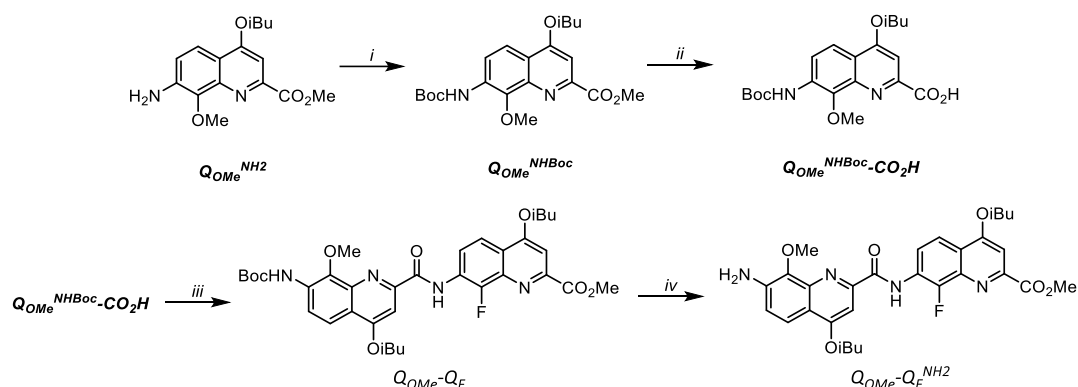


Figure PE.5.2 : i) Boc_2O , DIPEA, dioxane ; ii) KOH, dioxane ; iii) $Q_F^{NH_2}$, 1-Chloro-N,N,2-trimethyl-1-propenylamine, DIPEA, $CHCl_3$; iv) TFA, $CHCl_3$.

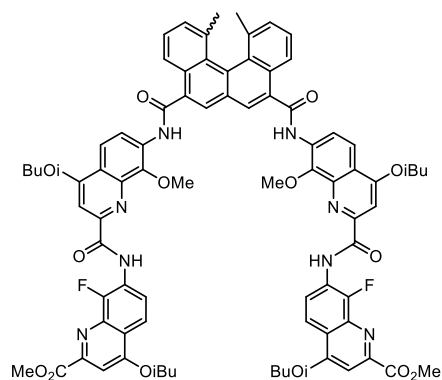
Q_{OMe}^{NHBoc} . $Q_{OMe}^{NH_2}$ (250 mg, 0.82 mmol, 1 equiv.) was solubilized in dioxane (25 mL), Boc_2O (895 mg, 4.1 mmol, 5 equiv.) and DIPEA (1.4 mL, 8.2 mmol, 10 equiv.) were added to the solution. The mixture was stirred at 90 °C during 24h. After evaporation of the solvent, the crude solid was purified by silica gel chromatography (dichloromethane/AcOEt) giving the compound Q_{OMe}^{NHBoc} as a pale green solid (331 mg, quant.). ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.51 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.30 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 2.30 (q, 1H), 1.59 (s, 9H), 1.15 (d, 6H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 166.5, 162.9, 152.7, 148.4, 142.4, 142.1, 132.6, 119.5, 118.8, 117.2, 99.5, 81.0, 77.5, 77.2, 76.6, 75.1, 62.6, 52.9, 28.4, 28.2, 19.3. HRMS (ESI⁺) m/z 405.2016 $[M+H]^+$ (calc. 405.2020 for $C_{21}H_{29}O_6N_2$).

$Q_{OMe}^{NHBoc-CO_2H}$. Q_{OMe}^{NHBoc} (320 mg, 0.79 mmol, 1 equiv.) was solubilized in dioxane (16 mL) and KOH (221 mg, 3.95 mmol, 5 equiv.) was added to the solution. The mixture was stirred at rt during 4h. The excess of KOH was subsequently quenched by the addition of 5% citric acid aqueous solution. After evaporation of THF under reduced pressure, the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layers were washed with water, dried over $MgSO_4$ and evaporated to dryness to obtain $Q_{OMe}^{NHBoc-CO_2H}$ as a pale yellow solid (242 mg, 79%). ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.16 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.16 (q, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.06 (d, 6H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 171.2, 162.7, 155.9, 152.9, 141.9, 141.5, 132.0, 119.2, 118.2, 117.9, 99.9, 81.1, 77.3, 74.7, 66.9, 61.4, 28.2, 28.0, 19.1. HRMS (ESI⁺) m/z 391.1863 $[M+H]^+$ (calc. 391.1864 for $C_{20}H_{27}O_6N_2$).

$Q_{OMe}^{NH_2}$. $Q_{OMe}^{NHBoc-CO_2H}$ (50 mg, 0.13 mmol, 1 equiv.) was dissolved in anhydrous $CHCl_3$ (2 mL). 1-Chloro-N,N,2-trimethyl-1-propenylamine (67 μ L, 0.51 mmol, 4 equiv.) was added at 0 °C. The

reaction stirred at RT for 3h. Solvent and excess reagent were removed under vacuum and the residue was dried under vacuum for 5h to yield acid chloride as a yellow solid. To a solution of $Q_F^{NH_2}$ (41 mg, 0.14 mmol, 1.1 equiv.) and distilled DIPEA (0.22 mL, 1.3 mmol, 10 equiv.) in dry $CHCl_3$ (1 mL), was added dropwise at 0 °C a solution of the freshly prepared acid chloride dissolved in dry $CHCl_3$ (1 mL). The reaction was allowed to proceed at rt overnight. The volatiles were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 , washed with 5% NH_4Cl solution and pure water. The organic phases were dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (silica gel) eluting with DCM / EtOAc (100:0 to 95/5, v:v) to obtain hexamer the pure product as a white solid (64 mg, 76%). ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 11.12 (d, 1H), 9.01 (q, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.14 (dd, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.41 (s, 3H), 4.11 (m, 7H), 2.33 (m, 2H), 1.61 (s, 9H), 1.18 (t, 6H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 166.1, 163.9, 162.8, 152.6, 150.1, 149.8, 148.3, 141.4, 141.3, 138.7, 133.1, 127.2, 127.1, 120.5, 119.6, 119.4, 118.9, 117.9, 117.8, 117.6, 100.7, 96.9, 81.1, 77.2, 75.4, 75.3, 62.6, 60.4, 53.4, 28.4, 28.2, 28.2, 21.1, 19.3. HRMS (ESI⁺) m/z 665.2964 [M+H]⁺ (calc. 665.2992 for $C_{35}H_{42}O_8N_4F$).

$Q_{OMe}-Q_F^{NH_2}$. $Q_{OMe}-Q_F$ (64 mg, 0.096 mmol, 1 equiv.) was dissolved in $CHCl_3$ (3 mL) and TFA was added dropwise (0.9 mL). The solution was stirred at RT for 2 h. The solvents were evaporated under vacuum. The crude product was dissolved in CH_2Cl_2 (15 mL) and the organics were washed with saturated $NaHCO_3$ and H_2O , dried over $MgSO_4$ and evaporated to dryness to obtain monomer $Q_{OMe}-Q_F^{NH_2}$ as a yellow powder (45 mg, 83% yield). ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 11.21 (d, 1H), 9.03 (q, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.30 (s, 3H), 4.10 (m, 7H), 2.33 (m, 2H), 1.18 (t, 6H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 166.1, 163.9, 163.2, 162.8, 149.9, 149.7, 142.6, 140.7, 138.9, 127.3, 127.2, 120.7, 119.5, 118.9, 118.0, 117.7, 116.6, 100.6, 95.7, 77.2, 75.3, 75.1, 61.5, 53.4, 29.7, 28.2, 19.3. HRMS (ESI⁺) m/z 565.2442 [M+H]⁺ (calc. 565.2457 for $C_{30}H_{34}O_6N_4F$).



[4]Hel-Q_{OMe}-Q_F

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 11.27 (s, 2H), 9.74 (s, 2H), 8.55 (d, 2H), 8.40 – 8.28 (m, 6H), 8.83 (s, 4H), 7.52 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 6.72 (s, 2H), 5.03 (s, 6H), 4.48 – 4.20 (m, 4H), 3.76 – 3.60 (m, 4H), 2.58 – 2.04 (m, 4H), 1.39 (dd, 12h), 1.18 (m, 3H), 1.08 (dd, 12H), 0.90 (m, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 165.8, 163.8, 162.2, 160.8, 150.2, 149.1, 142.9, 140.4, 136.1, 133.4, 133.2, 130.3, 129.3, 128.6, 126.8, 124.9, 123.7, 119.8, 119.4, 118.5, 117.6, 116.8, 100.2, 97.7, 77.2, 75.6, 74.7, 63.1, 52.6, 31.9, 29.7, 29.4, 28.4, 28.1, 23.5, 22.7, 19.6, 19.3, 19.3, 14.1. **HRMS (ESI⁺)** m/z 1437.5677 [M+H]⁺ (calc. 1437.5678 for C₈₂H₇₉O₁₄N₈F₂).

PE. 6 Annexe chapitre 6

➤ *Synthesis:*

Compounds **Q₄** and **Q₄-D** were obtained according to known procedure.¹

Compounds **1**, **2** and **P/M-Q₆-D/A** cf. PE. 2. Annexe chapitre 2.

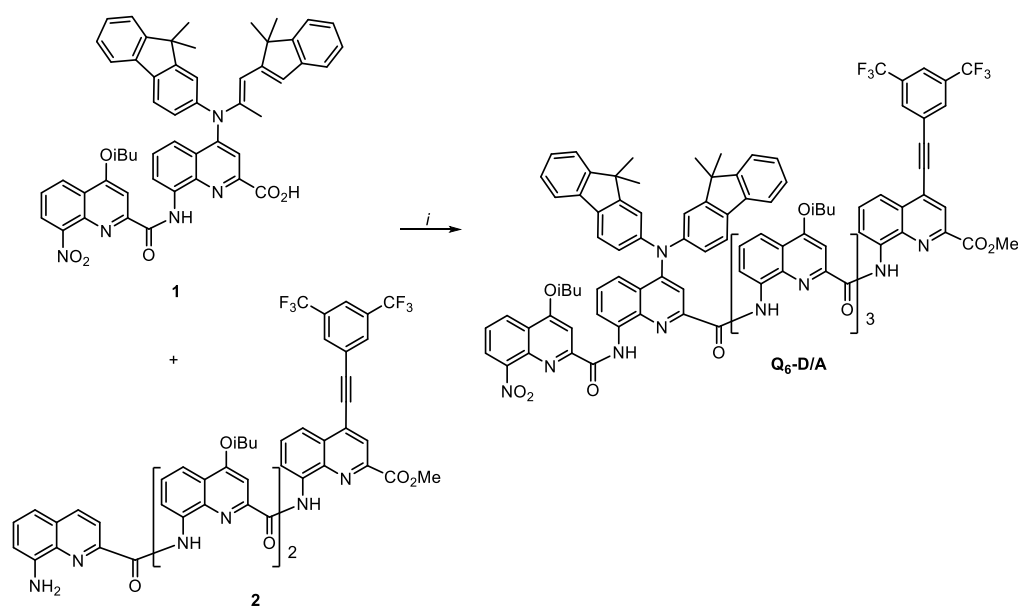


Figure PE.6.1: Synthesis of **Q₆-D/A** : i) (COCl)₂, DIPEA, CHCl₃.

Hexamer Q₆-D/A. (prepared for the purpose of growing single crystals). Saponification of dimer **1** was achieved according to reported procedure^a to obtain the corresponding dimer acid Q^{OiBu}Q^{DFA}COOH ready to use in subsequent coupling reaction. Dimer acid Q^{OiBu}Q^{DFA}COOH (41 mg, 0.048 mmol, 1 equiv.) was then dissolved in anhydrous CHCl₃ (1.5 mL). Oxalyl chloride (18 μL, 0.24 mmol, 5 equiv.) was added and the reaction was allowed to stir at RT for 2 h. The solvent and excess reagent were removed under vacuum and the residue was dried under vacuum for 3 h to yield intermediate acid chloride Q^{OiBu}Q^{DFA}COCl as a yellow solid. To a solution of tetramer amine **2** (47 mg, 0.4 mmol, 1 equiv.) and distilled DIPEA (28 μL, 0.16 mmol, 4 equiv.) in dry CHCl₃ (1 mL) was added dropwise at 0 °C a solution of the freshly prepared acid chloride Q^{OiBu}Q^{DFA}COCl (44 mg, 0.48 mmol, 1.2 equiv.) dissolved in dry CHCl₃ (1 mL). The reaction was allowed to proceed 48 h at RT. The volatiles were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂, washed with 5% NH₄Cl solution and pure water. The organics were

¹ Merlet, E.; Moreno, K.; Tron, A.; McClenaghan, N.; Kauffmann, B.; Ferrand, Y.; Olivier, C. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 9825–9828.

Empirical formula	C ₂₃₆ H ₁₉₄ F ₁₂ N ₂₄ O ₂₆
Formula weight	4010.14
Temperature/K	120
Crystal system	monoclinic
Space group	C2/c
a/Å	38.126(8)
b/Å	17.847(4)
c/Å	37.112(7)
α/°	90
β/°	115.29(3)
γ/°	90
Volume/Å ³	22831(9)
Z	4
ρ _{calc} /cm ³	1.167
μ/mm ⁻¹	0.690
F(000)	8376.0
Crystal size/mm ³	0.1 × 0.05 × 0.05
Radiation	Cu Kα (λ = 1.54178 Å)
2θ range for data collection/°	5.126 to 94.474
Index ranges	-35 ≤ h ≤ 36, -16 ≤ k ≤ 16, -35 ≤ l ≤ 35
Reflections collected	45324
Independent reflections	10304 [R _{int} = 0.1350, R _{sigma} = 0.0754]
Data/restraints/parameters	10304/362/1399
Goodness-of-fit on F ²	1.769

<i>Final R indexes [$I \geq 2\sigma(I)$]</i>	$R_1 = 0.1466, wR_2 = 0.4143$
<i>Final R indexes [all data]</i>	$R_1 = 0.1583, wR_2 = 0.4295$
<i>Largest diff. peak/hole / $e \text{ \AA}^{-3}$</i>	0.86/-0.47

Elaboration d'hélices chirales pour l'émission de lumière circulairement polarisée et l'optique non-linéaire

Ces dernières années, la conception de nouvelles architectures moléculaires capables d'émettre efficacement de la lumière circulairement polarisée (LCP) est apparue comme un défi intéressant à relever. Parmi les différents systèmes photoluminescents, les petites molécules organiques ou assemblages supramoléculaires chiraux ont émergé comme de possibles candidats pour des applications en photonique. Ces systèmes peuvent être utilisés dans la fabrication de dispositifs optiques avancés permettant par exemple le stockage optique d'information, le développement d'écrans OLEDs ou bien encore la bio-imagerie. Afin d'observer une émission LCP nous cherchons donc à obtenir des molécules à la fois fluorescentes et chirales. Pour ce faire, l'hélicité représente l'un des meilleurs moyens d'exprimer la chiralité à l'échelle moléculaire et/ou supramoléculaire. Un des principaux défis consiste donc à maîtriser la synthèse d'architectures moléculaires hélicoïdales originales afin d'observer une activité LCP. Par ailleurs, ce type de composés présente aussi un intérêt dans le domaine de l'optique non-linéaire (ONL), notamment avec l'étude de la génération de fréquence somme. Dans ce contexte, les foldamères sont apparus comme des outils intéressants afin de développer des systèmes présentant des propriétés optiques et chiroptiques linéaires et non-linéaires. Les foldamères sont des oligomères adoptant une conformation spécifique repliée dans l'espace et capables de mimer la structure de molécules naturelles (protéines, ADN, ARN). Dans le but d'obtenir des architectures hélicoïdales optiquement pures, notre choix s'est porté sur des oligomères de quinolines. En effet, les oligoamides de quinolines sont capables de se replier en hélices et un contrôle de l'hélicité est possible grâce à un groupement inducteur chiral de type camphanyle. De plus, grâce à la fonctionnalisation accessible de ces foldamères, de nombreuses modulations structurales sont envisageables et plusieurs d'entre elles ont été développées au cours de cette thèse, notamment : *i)* l'influence de l'isomérisation de position de groupements fonctionnels sur les propriétés optiques et chiroptiques ; *ii)* l'effet de la nature de la liaison entre les hélices oligoamides et des fluorophores de type naphthalimide ; *iii)* l'introduction de groupements hydrosolubilisants afin d'étudier l'activité LCP des oligoamides de quinoline en milieu aqueux ; *iv)* le développement d'un nouveau système supramoléculaire hélicène-foldamère ; *v)* l'étude de l'impact de la structure des oligomères de quinoline sur la génération de fréquence somme. Plusieurs modifications des foldamères oligoamides ont permis de moduler leurs propriétés d'émission LCP ainsi que leurs propriétés ONL, et des liens entre la structure moléculaire et les propriétés optiques de ces foldamères ont ainsi été établis.

Mots clés : Foldamères, chiralité, fluorescence, LCP, optique non-linéaire, hélice

Design and synthesis of foldamers for circularly polarized luminescence and nonlinear optics

These past decades, the design of new molecular architectures able to emit a circularly polarized light (CPL) efficiently has drawn a significant attention. Among photoluminescent systems, chiral small organic molecules and supramolecular systems emerged as potential candidates for photonic applications. These systems can be used for the development of smart photonic materials for advanced technologies such as development of OLED screens, information storage and bio-imaging. In order to observe a CPL emission, we are looking for both fluorescent and chiral molecules. For this purpose, helicity is an approach to express chirality at the molecular level. In this way, the challenge is to control the helicoidal molecular architecture to observe chiroptical properties. Furthermore, this type of compounds also presents an interest for their nonlinear optics properties (NLO), especially for the sum frequency generation. Aiming at developing systems with both linear and nonlinear optical properties, foldamers appeared as suitable systems. Foldamers are oligomers able to adopt specific conformation in space and to mime natural structures (proteins, DNA, RNA). In order to obtain pure optical helicoidal systems, we used quinoline helices. Indeed, quinoline oligomers are able to fold into helices with an absolute handedness control thanks to a chiral inducer (camphanyl moiety in this case). Moreover, thanks to the high modularity of quinolines foldamers, different structure modulations can be envisioned and a few of them were studied: *i)* the impact of positional isomerism of functional groups on optical and chiroptical properties; *ii)* the nature of the spacer between the helix and the fluorophore; *iii)* the synthesis of water-soluble helices for CPL applications in aqueous media; *iv)* the development of new supramolecular system foldamer-helicene; *v)* the study of sum frequency generation. These modifications enabled us to understand the structure/properties relationships occurring within these systems in order to modulate both linear and nonlinear optical properties.

Key words: Foldamers, chirality, fluorescence, CPL, nonlinear optics, helix