



HAL
open science

Machinerie moléculaire à base de foldarotaxanes et hybridation de foldamères d'oligoamides aromatiques dans l'eau

Victor Koehler

► **To cite this version:**

Victor Koehler. Machinerie moléculaire à base de foldarotaxanes et hybridation de foldamères d'oligoamides aromatiques dans l'eau. Chimie organique. Université de Bordeaux, 2022. Français. NNT: 2022BORD0249 . tel-04086288

HAL Id: tel-04086288

<https://theses.hal.science/tel-04086288v1>

Submitted on 2 May 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.

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE

**DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX**

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES
SPÉCIALITÉ CHIMIE ORGANIQUE

Par Victor KOEHLER

**Machinerie moléculaire à base de foldarotaxanes et
hybridation de foldamères d'oligoamides aromatiques dans l'eau**

Sous la direction de : Dr. Yann FERRAND

Soutenue le 23 septembre 2022

Membres du jury :

M. HUC, Ivan	Professeur, <i>Université Louis-et-Maximilien de Munich</i>	Président
Mme MOULIN, Émilie	Directeur de recherche CNRS, <i>Université de Strasbourg</i>	Rapporteur
M. LECLAIRE, Julien	Professeur, <i>Université Claude Bernard de Lyon</i>	Rapporteur
M. COUTROT, Frédéric	Maître de conférences, <i>Université de Montpellier</i>	Examineur
M. FERRAND, Yann	Directeur de recherche CNRS, <i>Université de Bordeaux</i>	Examineur

« Il y a l'ensemble des éléments connus, il y a l'ensemble des éléments inconnus.

Le trait d'union entre les deux est le chercheur. »

Papa, Philippe KOEHLER

Remerciements



Ce travail de thèse a été réalisé dans les locaux de l'Institut Européen de Chimie et de Biologie (IECB) au sein du laboratoire Bio-Inspired Supramolecular Engineering (BISE) affilié à l'Institut de Chimie et de Biologie des Membranes et des Nano-objets (CBMN - UMR 5248). A ce titre, je tiens à remercier le **Dr. Sophie LECOMTE**, directrice du CBMN, et le **Dr. Valérie GABELICA**, directrice de l'IECB. Je remercie également le **Pr. Corine MATHONIERE**, actuelle directrice de l'École Doctorale des Sciences Chimiques de l'Université de Bordeaux, ainsi que le **Pr. Thierry TOUPANCE**, ancien directeur.

J'adresse mes remerciements les plus sincères au **Dr. Émilie MOULIN** et au **Pr. Julien LECLAIRE** pour m'avoir fait l'honneur d'évaluer mon travail en tant que rapporteurs. Je tiens également à remercier le **Dr. Frédéric COUTROT**, le **Pr. Ivan HUC** et le **Dr. Yann FERRAND** pour leur participation au sein de ce jury en tant qu'examineurs.

Je tiens à remercier tout particulièrement mon directeur de thèse, le **Dr. Yann FERRAND**, pour m'avoir accueilli dans son équipe et m'avoir accordé sa confiance pendant ces quatre années. Je le remercie pour sa disponibilité ainsi que pour ses précieux conseils qui ont permis de mener à bien mes recherches au sein de son équipe. Un grand merci également au **Dr. Victor MAURIZOT**, au **Dr. Lucile FISCHER** et à **Éric MERLET** pour leur aide, leur bonne humeur et leur sympathie.

Je remercie le **Pr. Ivan HUC** pour nos discussions enrichissantes lors des réunions de groupe issues d'un travail collaboratif entre son équipe et notre laboratoire. Je le remercie également de m'avoir accueilli pendant un mois lors d'une mission au sein de son groupe à Munich et je remercie tout particulièrement le **Dr. Céline DOUAT** de m'avoir encadré durant cette période. Un grand merci pour ta gentillesse et de m'avoir donné l'opportunité de travailler à tes côtés sur le Chorus dans le but de synthétiser des oligomères hydrosolubles de manière entièrement automatisée.

J'adresse également mes remerciements à nos collaborateurs de l'Université de Montpellier, le **Dr. Frédéric COUTROT** et le **Dr. Maxime GAUTHIER**, pour leur contribution concernant la synthèse et la caractérisation structurale des rotaxanes étudiés dans le cadre du projet sur la conception d'architectures supramoléculaires de type foldarotaxane.

Un grand merci à **Estelle MORVAN** et **Axelle GRÉLARD** pour leur aide lors de mes études de spectroscopie RMN et d'avoir su lier rigueur scientifique et bonne humeur au sein du plateau technique de l'IECB. Merci au **Dr. Brice KAUFFMANN** pour son expertise en cristallographie aux rayons X ayant permis la résolution des structures cristallographiques exposées dans ce manuscrit. J'aimerais remercier également le **Dr. Lucile FISCHER** et **Vincent LAFFILE** pour les expériences de masse.

Je tiens à remercier chaleureusement l'ensemble des membres de notre équipe, **Mathieu, Bappa, Sai Reddy, Arthur, Jinhua, Alice, Chenhao, Suprakash, Vincent, Jiaming, Louise, Gabrielle, Florian, Marc-Antoine** et **Robin**. Je remercie particulièrement mon collègue et ami **Éric Merlet** qui m'a accompagné durant ces quatre années. Merci pour ton aide en synthèse mais surtout pour ta bonne humeur, ton humour et ton soutien. Merci également aux membres des laboratoires voisins, **Maxime, Antoine, Marine, Mélodie, Harsha, Rémy** et **Romain** pour les bons moments passés ensemble.

Pour finir, je tiens à remercier du fond du cœur ma famille et mes amis, tout particulièrement mes parents et ma sœur, pour leur amour et leur soutien sans faille.

Sommaire

Nomenclature et abréviations	1
Introduction générale	9
CHAPITRE 1. Foldarotaxane : assemblage supramoléculaire hybride associant des architectures foldaxane et rotaxane	19
1. Introduction et objectifs	23
1.1. Foldamères d'oligoamides aromatiques hélicoïdaux	26
1.2. Pseudo-rotaxanes hélicoïdaux auto-assemblés de type foldaxane	31
1.3. Poly-foldaxanes avec contrôle de l'induction d'hélicité	40
1.4. Architecture supramoléculaire hybride entre un foldaxane et un rotaxane	44
2. Conception et synthèse	46
2.1. Conception d'une architecture foldarotaxane	46
2.2. Synthèse du foldamère d'oligoamide aromatique hélicoïdal 1	53
2.3. Synthèse des rotaxanes 2-HPF₆ , 2 et 2-Boc et des axes 3-HPF₆ , 3 et 3-Boc	57
3. Résultats et discussion	60
3.1. Auto-assemblage du foldarotaxane protoné 1 ⊃ 2-HPF₆	60
3.2. Auto-assemblage des foldarotaxanes déprotoné 1 ⊃ 2 et <i>N</i> -Boc protégé 1 ⊃ 2-Boc	62
3.3. Auto-assemblage des foldaxanes 1 ⊃ 3-HPF₆ , 1 ⊃ 3 et 1 ⊃ 3-Boc	64
4. Conclusion et perspectives	66
5. Partie expérimentale	68
5.1. Methods for NMR, X-ray crystallography, molecular modeling and MS	68
5.2. Methods for chemical synthesis	69
5.3. Determination of association constants	74
5.4. Structures and X-ray data for the double helix (1)₂ and the foldarotaxane 1 ⊃ 2-HPF₆	76
CHAPITRE 2. Conception et mise en fonctionnement d'un piston moléculaire artificiel basé sur un foldarotaxane	79
1. Introduction et objectifs	83
1.1. Molécules entrelacées et mouvements moléculaires	84
1.2. Machines moléculaires artificielles basées sur des rotaxanes et des caténanes	89
1.3. Mouvements moléculaires au sein des foldaxanes	101

1.4. Piston moléculaire basé sur une architecture de type foldarotaxane	107
2. Conception et synthèse	108
2.1. Conception d'un piston moléculaire basé sur un foldarotaxane	109
2.2. Synthèse du foldamère d'oligoamide aromatique hélicoïdal dissymétrique 1	114
2.3. Synthèse de l'axe moléculaire 2 , des rotaxanes 3-HPF₆ et 3-Boc et de l'amine 4	116
3. Résultats et discussion	120
3.1. Étude de la formation par auto-assemblage du foldaxane modèle 1 → 2	120
3.2. Mise en fonctionnement du piston moléculaire artificiel 1 → 3-Boc	122
3.3. Synthèse du [2]rotaxane improbable 6 <i>via</i> l'aminolyse du foldarotaxane 1 → 3-Boc	126
4. Conclusion et perspectives	133
5. Partie expérimentale	136
5.1. Methods for NMR, X-ray crystallography, molecular modeling, HPLC and MS	136
5.2. Methods for chemical synthesis	137
5.3. Methods for the formation and the cleavage of the foldarotaxane 1 → 3-Boc	140
5.4. X-ray data for the crystal structure of the foldaxane 1 → 2	141

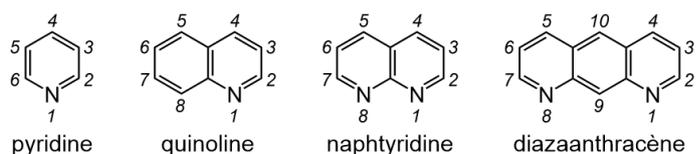
CHAPITRE 3. Hybridation dans l'eau de foldamères d'oligoamides aromatiques sous forme de

 doubles hélices hétéromériques	143
1. Introduction et objectifs	145
1.1. Auto-assemblage sous forme de doubles hélices homomériques en milieu organique	147
1.2. Hybridation sous forme de doubles hélices hétéromériques en milieu organique	163
1.3. Doubles hélices homomériques et hétéromériques en milieu aqueux	169
1.4. Doubles hélices hétéromériques à base de foldamères d'oligoamides aromatiques	172
2. Conception et synthèse	174
2.1. Conception de doubles hélices hétéromériques en milieu aqueux	174
2.2. Synthèse des monomères Q, Q ^F , Q ^{Cl} , Q ^{OMe} et Q ^{OEt}	177
2.3. Synthèse des foldamères d'oligoamides aromatiques 1 à 6	180
3. Résultats et discussion	184
3.1. Auto-assemblage dans l'eau des doubles hélices homomériques (1) ₂ à (6) ₂	184
3.2. Hybridation dans l'eau des doubles hélices hétéromériques (1 · 2), (2 · 3), (1 · 3) et (1 · 4)	187
3.3. Influence de la longueur des oligomères sur la cinétique d'hybridation dans l'eau	190

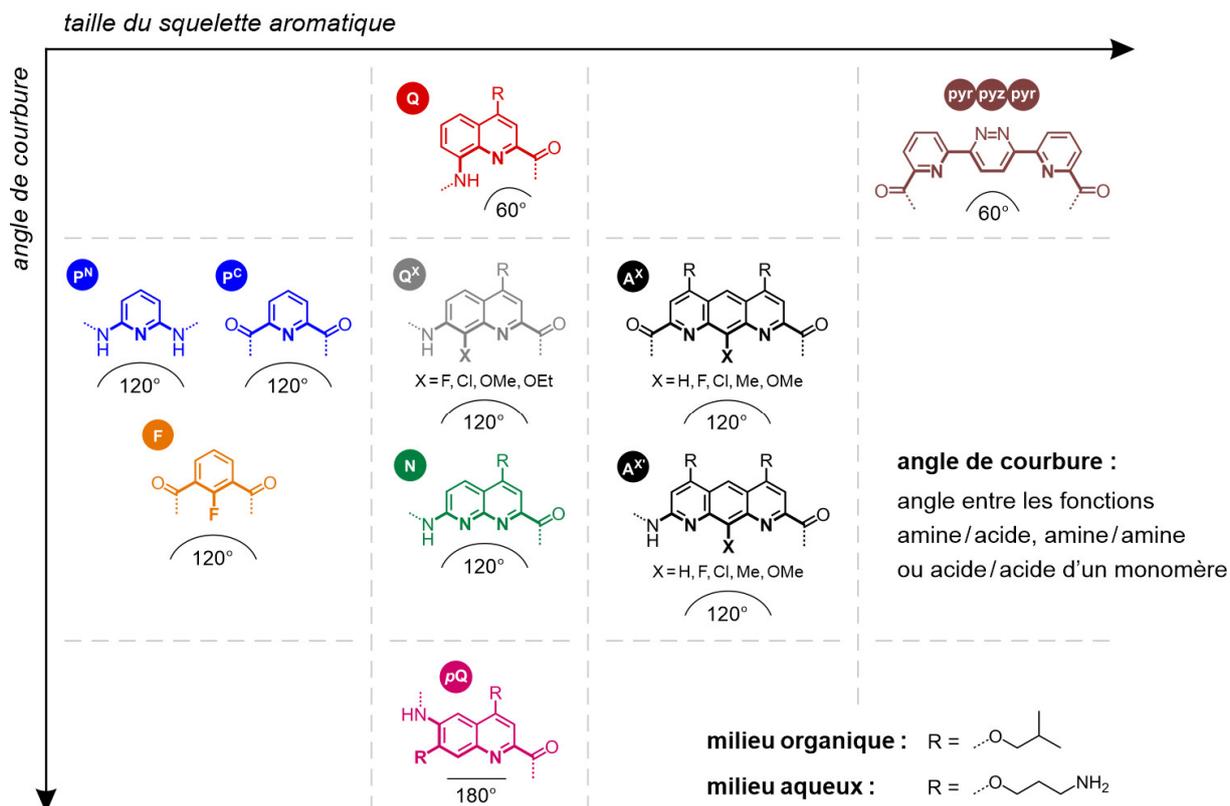
4. Conclusion et perspectives	194
5. Partie expérimentale	197
5.1. Methods for NMR, MS and molecular modeling	197
5.2. Methods for monomers synthesis	198
5.3. General method for solid phase synthesis of aromatic oligoamide foldamers	207
5.4. Methods for the formation of homomeric and heteromeric double helices in water	211
5.5. NMR spectra of heteromeric double helices (1·2), (2·3), (1·3), (1·4), (1·5) and (1·6)	212
5.6. Mass spectra of heteromeric double helices (1·3), (1·4), (1·5) and (1·6)	214
5.7. Structural comparison between double helices (1·3), (1·4), (1·5) and (1·6)	215
Conclusion générale et perspectives	217
Productions scientifiques	223

Nomenclature et abréviations

Numérotation des atomes des monomères aromatiques hétérocycliques :



Monomères classés en fonction de leurs tailles et de leurs angles de courbure :



Nomenclature des monomères utilisés dans le cadre de ce travail de thèse :

- P^N 2,6-diaminopyridine
- P^C acide pyridine-2,6-dicarboxylique
- Q acide 8-amino-quinoline-2-carboxylique
- Q^F acide 7-amino-8-fluoro-quinoline-2-carboxylique
- Q^{Cl} acide 7-amino-8-chloro-quinoline-2-carboxylique
- Q^{OMe} acide 7-amino-8-méthoxy-quinoline-2-carboxylique
- Q^{OEt} acide 7-amino-8-éthoxy-quinoline-2-carboxylique
- N acide 7-amino-1,8-naphthyridine-2-carboxylique
- A^F acide 1,8-diaza-9-fluoro-anthracène-2,7-dicarboxylique

🚩 Liste des abréviations :

Ac	acétyle	A
AcCl	chlorure d'acétyle	
AcOEt	acétate d'éthyle	
AcOH	acide acétique	
ADN	acide désoxyribonucléique	
ADP	adénosine diphosphate	
ARN	acide ribonucléique	
ATP	adénosine triphosphate	
Bn	benzyle	B
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle	
Boc₂O	dicarbonate de di- <i>tert</i> -butyle	
BOP	hexafluorophosphate de 1-benzotriazolyl- tris(diméthylamino)phosphonium	
calcd	<i>calculated</i>	C
Cbz	carboxybenzyle	
CD	<i>circular dichroism</i>	
COSY	<i>correlation spectroscopy</i>	
CPK	modèle compact	
D8	temps de mélange	D
DB24C8	dibenzo-24-couronne-8	
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène	
DCC	dicyclohexylcarbodiimide	
DIAD	azodicarboxylate de diisopropyle	
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine	
DMAP	4-diméthylaminopyridine	
DMB	2,4-diméthoxybenzyle	
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide	
DMSO (-d₆)	diméthylsulfoxyde (deutéié)	
EDCI	1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide	E
équiv.	équivalent	
ESI	<i>electrospray ionization</i>	
EtOH	éthanol	
Fmoc	fluorénylméthoxycarbonyle	F
FmocCl	chlorure de fluorénylméthoxycarbonyle	

FmocOSu	<i>N</i> -(9-fluorénylméthoxycarboxyloxy)succinimide	
Ghosez reagent	1-chloro- <i>N,N</i> -2-triméthyl-1-propénylamine	G
GPC	<i>gel permeation chromatography</i>	
HOESY	<i>heteronuclear overhauser effect spectroscopy</i>	H
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>	
HRMS	<i>high resolution mass spectrometry</i>	
HSQC	<i>heteronuclear single quantum correlation</i>	
J	constante de couplage	J
K_a	constante d'association	K
K_{dim}	constante de dimérisation	
LCMS	liquid chromatography mass spectrometry	L
LiHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de lithium	
<i>m</i>-	méta	M
Me	méthyle	
MeOH	méthanol	
MMFFs	<i>Merck molecular force field static</i>	
MS	<i>mass spectrometry</i>	
NEt₃	triéthylamine	N
NHS	<i>N</i> -hydroxysuccinimide	
NMP	<i>N</i> -méthyl-2-pyrrolidone	
<i>o</i>-	ortho	O
O<i>i</i>Bu	isobutoxyle	
Orn	ornithine	
<i>p</i>-	para	P
PDB	<i>protein data bank</i>	
pH	potentiel hydrogène	
quant.	quantitatif	Q
RMN	résonance magnétique nucléaire	R
RX	rayons X	
SPS	<i>solid phase synthesis</i>	S
STAB	triacétoxyborohydrure de sodium	
TCAN	trichloroacétonitrile	T

TFA	acide trifluoroacétique	
TFE	2,2,2-trifluoroéthanol	
THF	tétrahydrofurane	
TIPS	triisopropylsilyle	
TLC	<i>thin layer chromatography</i>	
TSP-<i>d</i>₄	triméthylsilylpropanoate de sodium deutéré	
UV	ultra-violet	U
vol	volume	V

🚩 Liste des formules chimiques :

AlCl₃	chlorure d'aluminium	A
CaH₂	hydrure de calcium	C
CDCl₃	chloroforme deutéré	
CH₂Cl₂	dichlorométhane	
CHCl₃	chloroforme	
CsI	iodure de césium	
H₂SO₄	acide sulfurique	H
HCl	acide chlorhydrique	
K₂CO₃	carbonate de potassium	K
KOH	hydroxyde de potassium	
LiAlH₄	tétrahydroaluminat de lithium	L
LiI	iodure de lithium	
LiOH	hydroxyde de lithium	
MgSO₄	sulfate de magnésium	M
Na₂SO₄	sulfate de sodium	N
NaHCO₃	bicarbonate de sodium	
NaOH	hydroxyde de sodium	
NH₄Cl	chlorure d'ammonium	
P₂O₅	pentoxyde de phosphore	P
Pd/C	palladium sur charbon	
PPh₃	triphénylphosphine	

🚩 Liste des unités :

cm	centimètre	Distance / angle
nm	nanomètre	
Å	ångström (1 Å = 0,1 nm)	
°	degré d'angle	
g	gramme	Masse
mg	milligramme	
kDa	kilodalton	
L	litre	Volume
mL	millilitre	
µL	microlitre	
°C	degré Celsius	Température
K	Kelvin (0 K = -273,15 °C)	
j	jour	Temps
h	heure	
min	minute	
mol	mole	Nombre de mole / concentration
mmol	millimole	
µmol	micromole	
M ou mol.L⁻¹	concentration molaire	
wt. %	pourcentage massique	
MHz	mégahertz	Unités utilisées en RMN
Hz	hertz	
δ	déplacement chimique	
ppm	partie par million	

Introduction générale

Les protéines et les acides nucléiques sont des macromolécules biologiques repliées sous forme d'architectures tridimensionnelles complexes et organisées *via* l'établissement d'interactions faibles, non-covalentes et réversibles comme des liaisons hydrogène, des interactions électrostatiques ou des effets hydrophobes. Ces biopolymères sont composés uniquement de vingt acides aminés et de cinq nucléotides mais présentent une diversité structurale impressionnante, du fait de leur repliement et de l'arrangement dans l'espace des brins moléculaires,¹ conduisant à des fonctions spectaculaires. C'est par exemple le cas de la double hélice d'ADN qui permet le stockage de l'information génétique dans le noyau des cellules ou encore de nombreux complexes protéiques repliés et assemblés sous forme de structures quaternaires et qui assurent le bon fonctionnement des organismes vivants. La rhodopsine (figure 1a) est responsable de la sensibilité de l'œil à la lumière, l'alcool déshydrogénase (figure 1b) permet l'élimination des alcools toxiques présents au sein de l'organisme, la pompe sodium-potassium (figure 1c) permet le transport des ions sodium et potassium à travers la membrane cellulaire, l'hémoglobine (figure 1d) permet le transport de dioxygène de l'appareil respiratoire vers le reste de l'organisme et la catalase (figure 1e) permet la dégradation des molécules oxydantes réactives dangereuses pénétrant l'organisme.

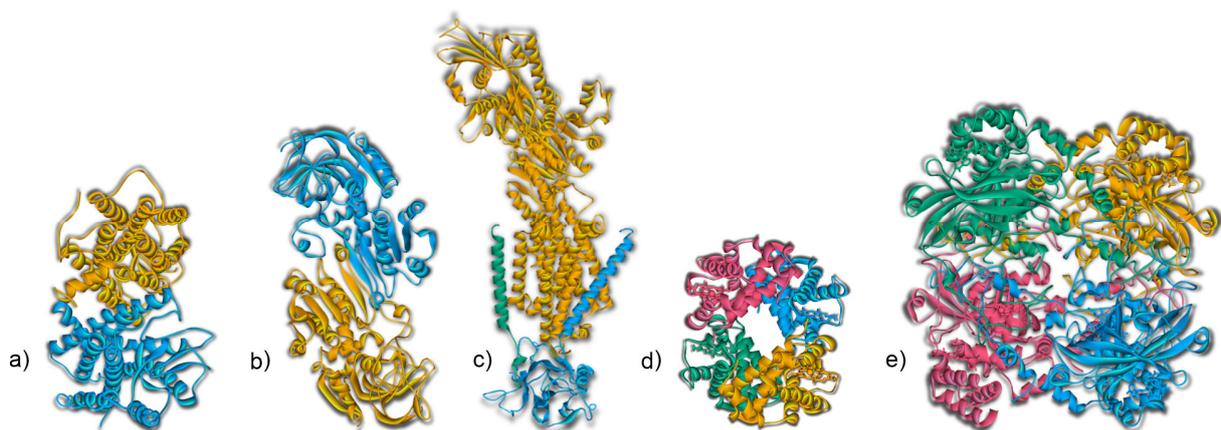


Figure 1. Structures cristallographiques, obtenues par diffraction des rayons X, de quelques protéines assemblées sous forme de structures quaternaires et permettant d'assurer le bon fonctionnement des organismes vivants : a) la rhodopsine (dimère, PDB : 1F88), b) l'alcool déshydrogénase (dimère, PDB : 4RQT), c) la pompe sodium-potassium (trimère, PDB : 2ZXE), d) l'hémoglobine (tétramère, PDB : 3HHB) et e) la catalase (tétramère, PDB : 8CAT). Les différentes sous-unités peptidiques des complexes protéiques ont été représentées avec des couleurs différentes par souci de clarté. Les cinq structures cristallines sont à la même échelle sur cette figure.

Dans la Nature, nous pouvons également recenser des macromolécules biologiques bien plus complexes et organisées que celles présentées ci-dessus, comme par exemple les virus. C'est notamment le cas du coronavirus de type SARS-CoV-2 qui a engendré une pandémie à l'échelle mondiale à partir de décembre 2019. Dans la revue *Nature* en 1956, J. Watson et F. Crick ont émis l'hypothèse que les virus sont des assemblages multimériques symétriques de plusieurs petites sous-unités monomériques.² Au cours des années suivantes, l'élucidation de la structure cristallographique de plusieurs virus

¹ Anfinsen C.B., Principles that Govern the Folding of Protein Chains, *Science*, **1973**, 181, 223-230.

² Crick F.H. & Watson J.D., Structure of Small Viruses, *Nature*, **1956**, 177, 473-475.

a confirmé cette hypothèse. Par exemple, les rhinovirus (figure 2a), les poliovirus (figure 2b) et la fièvre aphteuse (figure 2c) sont des virus constitués de 240 sous-unités monomériques assemblées sous forme d'icosaèdres d'environ 20 MDa. A titre de comparaison, la macromolécule d'hémoglobine (figure 1d) est assemblée sous forme d'une structure quaternaire cyclique de 65 kDa composée de quatre sous-unités monomériques. Les rhinovirus engendrent des infections bénignes des voies aériennes supérieures alors que les poliovirus entraînent une paralysie des membres inférieurs pouvant atteindre l'appareil respiratoire et provoquer la mort. Pour finir, la fièvre aphteuse est une maladie animale non mortelle causant une augmentation de la température, des aphtes à l'intérieur de la bouche et des cloques sur les pieds des bovins, des porcs, des chèvres ou encore des moutons.

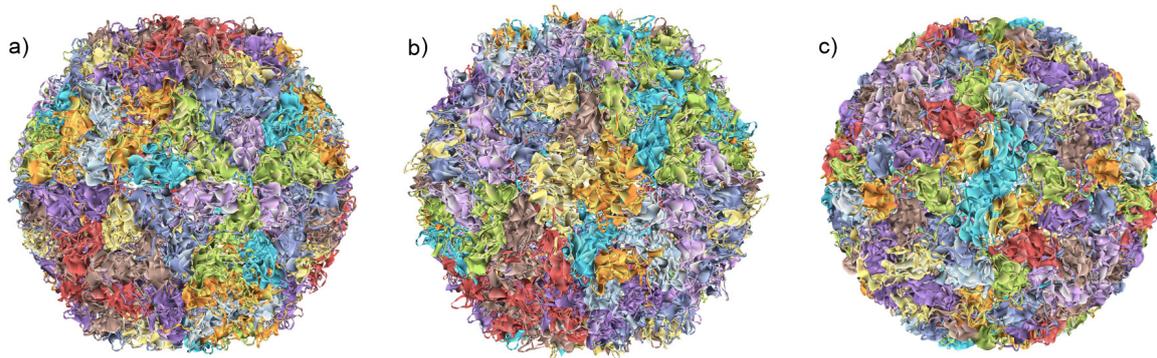


Figure 2. Structures cristallographiques, obtenues par diffraction des rayons X, de quelques virus constitués de 240 sous-unités monomériques assemblées sous forme d'icosaèdres : a) un rhinovirus (PDB : 4RHV), b) un poliovirus (PDB : 2PLV) et c) le virus de la fièvre aphteuse (PDB : 1BBT). Les différentes sous-unités peptidiques sont représentées avec des couleurs différentes. Les structures cristallines de cette figure sont à la même échelle.

Suite au développement de nombreuses méthodes analytiques permettant d'élucider la structure des protéines, comme par exemple la diffraction des rayons X, la microscopie électronique ou encore la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire, un grand nombre de structures a été répertorié dans la « Protein Data Base » (PDB) au cours des cinquante dernières années. Dans la revue *Science* en 1973, C. Anfinsen a émis l'hypothèse que l'ensemble des informations nécessaires à la prédiction du repliement d'une protéine se trouve codé au sein de sa structure primaire (enchaînement des acides aminés).¹ Cependant, il reste encore compliqué à l'heure actuelle de prédire avec précision le repliement sous forme de structures tertiaires et quaternaires des protéines. De nombreux groupes de bioinformatique et de chimie théorique travaillent sur la conception de logiciels qui seraient en mesure de modéliser le repliement d'une protéine à partir de sa séquence primaire. C'est par exemple le cas du projet de recherche médicale Folding@home créé par V. Pande dans les années 2000 au sein de l'Université de Stanford en Californie. Ce projet a pour objectif de simuler le repliement des protéines en vue de développer des médicaments contre certains types de cancers, la maladie d'Alzheimer ou encore le coronavirus SARS-CoV-2. Une autre approche qui pourrait permettre de comprendre les lois fondamentales régissant le repliement des protéines consiste à concevoir des molécules synthétiques plus simples ayant la capacité de se replier dans l'espace en adoptant des conformations stables. Ces molécules modèles, appelées foldamères, sont donc composées de sous-unités dans lesquelles le chimiste va introduire de l'information chimique en vue d'obtenir des structures artificielles secondai-

res,³ tertiaires⁴ et même quaternaires⁵ suite à l'établissement d'interactions non-covalentes comme des liaisons hydrogène, des interactions électrostatiques ou encore des liaisons de coordination. En revanche, la conception d'architectures à base de foldamères ne se limite pas à l'élucidation du mécanisme de repliement des protéines. En effet, les foldamères peuvent aussi servir de molécules synthétiques permettant de mimer les structures de certaines biomolécules. Par exemple, le groupe du Pr. Huc a conçu un foldamère d'oligoamide aromatique replié sous la forme d'une simple hélice dont la surface a été fonctionnalisée par un double réseau de résidus phosphonates dont les positions relatives concordent parfaitement avec la position des groupements phosphonates d'une double hélice d'ADN B (figure 3a). Ce foldamère est donc capable de mimer la structure de l'ADN et il est également en mesure d'inhiber certaines enzymes *via* des interactions de type foldamère-protéine.^{6a} Peu après, ce même groupe a reporté la synthèse d'un foldamère d'amide aromatique hélicoïdal fonctionnalisé par des chaînes latérales protéinogènes dont les positions miment la surface d'une hélice α . Et il a été montré que cette hélice est en mesure de dimériser sous forme de faisceaux hélicoïdaux suite à l'établissement d'interactions hydrophobes entre les chaînes latérales de deux hélices (figure 3b).^{6b}

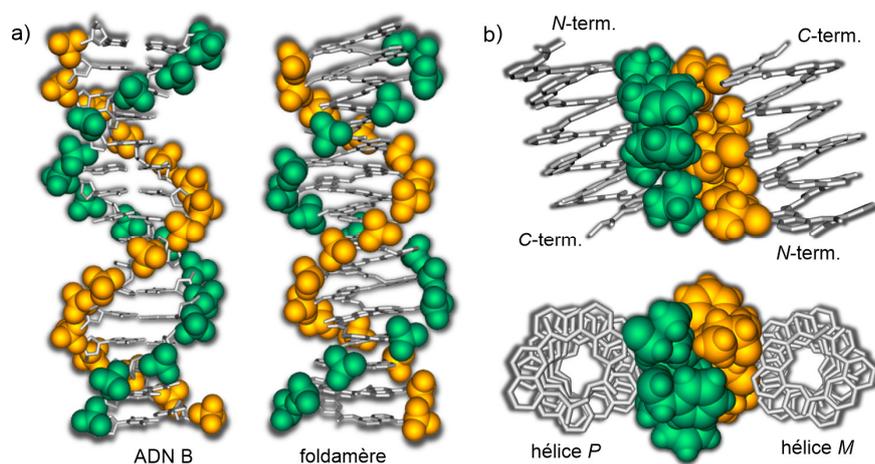


Figure 3. Structures cristallographiques de foldamères d'oligoamides aromatiques hélicoïdaux mimant a) une double hélice d'ADN B^{6a} et b) un dimère d'hélice α .^{6b}

³ Fischer L., Claudon P., Pendem N., Miclet E., Didierjean C., Ennifar E. & Guichard G., The Canonical Helix of Urea Oligomers at Atomic Resolution: Insights Into Folding-Induced Axial Organization, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 1067-1070; Jiang H., Léger J.M. & Huc I., Aromatic δ -Peptides, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 3448-3449; Sebaoun L., Maurizot V., Granier T., Kauffmann B. & Huc I., Aromatic Oligoamide β -Sheet Foldamers, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 2168-2174.

⁴ Reinert Z.E., Lengyel G.A. & Horne W.S., Protein-like Tertiary Folding Behavior from Heterogeneous Backbones, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 12528-12531; Delsuc N., Léger J.M., Massip S. & Huc I., Proteomorphous Objects from Abiotic Backbones, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 214-217; Mazzier D., De S., Wicher B., Maurizot V. & Huc I., Parallel Homochiral and Anti-Parallel Heterochiral Hydrogen-Bonding Interfaces in Multi-Helical Abiotic Foldamers, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, 1606-1610.

⁵ Giuliano M.W., Horne W.S. & Gellman S.H., An α/β -Peptide Helix Bundle with a Pure β^3 -Amino Acid Core and a Distinctive Quaternary Structure, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 9860-9861; 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., Shaping Quaternary Assemblies of Water-Soluble Non-Peptide Helical Foldamers by Sequence Manipulation, *Nat. Chem.*, **2015**, *7*, 871-878; De S., Chi B., Granier T., Qi T., Maurizot V. & Huc I., Designing Cooperatively Folded Abiotic Uni- and Multimolecular Helix Bundles, *Nat. Chem.*, **2018**, *10*, 51-57.

⁶ (a) 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., Single Helically Folded Aromatic Oligoamides that Mimic the Charge Surface of Double-Stranded B-DNA, *Nat. Chem.*, **2018**, *10*, 511-518. (b) Zwillinger M., Reddy P.S., Wicher B., Mandal P.K., Csekei M., Fischer L., Kotschy A. & Huc I., Aromatic Foldamer Helices as α -Helix Extended Surface Mimetics, *Chem. Eur. J.*, **2020**, *26*, 17366-17370.

Les foldamères et plus particulièrement les foldamères d'oligoamides aromatiques sont donc de bons candidats pour mimer la structure de certaines biomolécules. Cependant, la conception de foldamère ne se limite pas seulement à mimer des structures biologiques. En effet, ils peuvent également être perçus comme des cibles synthétiques facilement accessibles pouvant conduire à des fonctions originales et variées telles que la reconnaissance moléculaire,⁷ la catalyse⁸ ou encore l'inhibition ou la stabilisation d'interactions de type protéine-protéine.⁹ Au sein des biopolymères et notamment dans le cas des protéines, il est fréquent d'observer des structures quaternaires dimériques résultantes d'interactions protéine-protéine entre deux chaînes polypeptiques identiques (complexe homomérique) ou différentes (complexe hétéromérique). C'est par exemple le cas de la rhodopsine (figure 1a) ou de l'alcool déshydrogénase (figure 1b) mentionnés précédemment. Inspiré par ces structures naturelles, le groupe du Pr. Ivan Huc a synthétisé des foldamères hélicoïdaux capables d'interagir avec la surface de protéines dans le but de stabiliser des interactions de type protéine-protéine *via* l'établissement d'interactions de type foldamère-foldamère. En effet, le groupe a décrit dans la revue *JACS* en 2017 la conception d'un complexe composé de deux protéines HCA (Human Carbonic Anhydrase II) et de trois foldamères d'oligoamides aromatiques hélicoïdaux dont deux sont identiques (figure 4).^{9c}

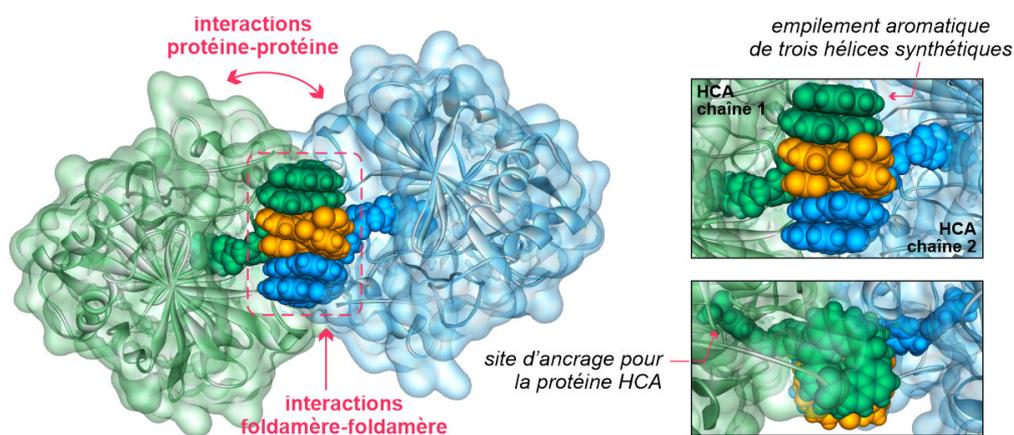


Figure 4. Structure cristalline (PDB : 5L6K) d'un complexe composé de deux protéines HCA et de trois foldamères d'oligoamides aromatiques dont deux sont identiques (hélices verte et bleue).

⁷ Collie G.W., Bailly R., Pulka-Ziach K., Lombardo C.M., Mauran L., Taib-Maamar N., Dessolin J., Mackereth C.D. & Guichard G., Molecular Recognition within the Cavity of a Foldamer Helix Bundle: Encapsulation of Primary Alcohols in Aqueous Conditions, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 6128-6137; Chandramouli N., Ferrand Y., Lautrette G., Kauffmann B., Mackereth C.D., Laguerre M., Dubreuil D. & Huc I., Iterative Design of a Helically Folded Aromatic Oligoamide Sequence for the Selective Encapsulation of Fructose, *Nat. Chem.*, **2015**, *7*, 334-341.

⁸ Bécart D., Diemer V., Salaün A., Oiarbide M., Nelli Y.R., Kauffmann B., Fischer L., Palomo C. & Guichard G., Helical Oligourea Foldamers as Powerful Hydrogen Bonding Catalysts for Enantioselective C-C Bond-Forming Reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 12524-12532; Girvin Z.C., Andrews M.K., Liu X. & Gellman S.H., Foldamer-Templated Catalysis of Macrocyclic Formation, *Science*, **2019**, *366*, 1528-1531.

⁹ (a) Cussol L., Mauran-Ambrosino L., Buratto J., Belorusova A.Y., Neuville M., Osz J., Fribourg S., Fremaux J., Dolain C., Goudreau S.R., Rochel N. & Guichard G., Structural Basis for α -Helix Mimicry and Inhibition of Protein-Protein Interactions with Oligourea Foldamers, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, *60*, 2296-2303. (b) Sadowsky J.D., Fairlie W.D., Hadley E.B., Lee H.S., Umezawa N., Nikolovska-Coleska Z., Wang S., Huang D.C., Tomita Y. & Gellman S.H., ($\alpha/\beta+\alpha$)-Peptide Antagonists of BH3 Domain/Bcl-x_L Recognition: Toward General Strategies for Foldamer-Based Inhibition of Protein-Protein Interactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 139-154. (c) Jewginski M., Granier T., Langlois d'Estaintot B., Fischer L., Mackereth C.D. & Huc I., Self-Assembled Protein-Aromatic Foldamer Complexes with 2:3 and 2:2:1 Stoichiometries, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 2928-2931.

Au cours des vingt dernières années, il a également été montré que les foldamères hélicoïdaux sont de bons récepteurs moléculaires synthétiques permettant d'encapsuler des molécules invitées complémentaires.¹⁰ De plus, contrairement aux biopolymères constitués uniquement de vingt acides aminés et de cinq bases nucléiques, les foldamères peuvent être composés d'une infinité de sous-unités monomériques, pouvant conduire à des architectures présentant une large variété structurale. En effet, la synthèse de nouveaux monomères n'est limitée que par l'imagination des chimistes qui les conçoivent. Les équipes du Pr. Huc et du Dr. Ferrand ont par exemple synthétisé des récepteurs hélicoïdaux permettant l'encapsulation sélective de sucres comme le fructose^{11a} (figure 5a) ou encore le xylobiose^{11b} (figure 5b). Ces récepteurs ont été conçus afin de se replier sous la forme d'une hélice possédant une forme globale de capsule hélicoïdale capable d'encapsuler la molécule invitée et de pouvoir ainsi l'isoler entièrement du milieu environnant. Ces oligomères d'amides aromatiques hélicoïdaux sont composés de monomères permettant d'interagir avec la molécule invitée, *via* l'établissement de liaisons hydrogène intermoléculaires, afin de conduire à un complexe hôte-invité stable.

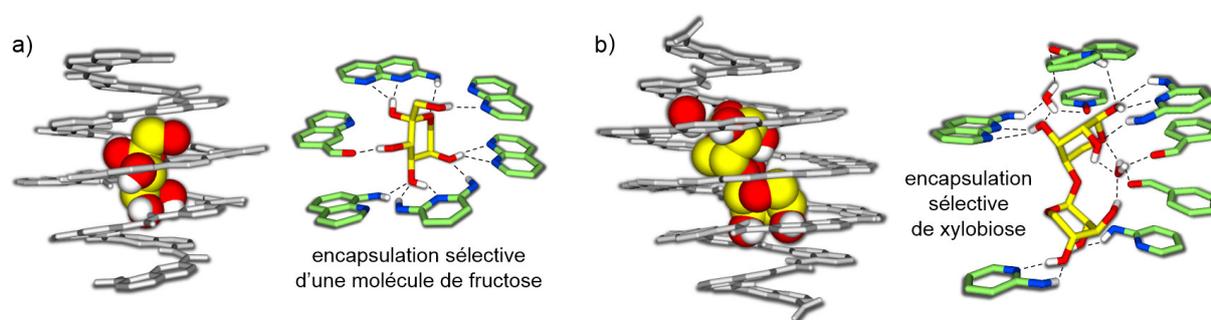


Figure 5. Structures cristallographiques de récepteurs hélicoïdaux à base de foldamères d'oligoamides aromatiques permettant l'encapsulation sélective a) de fructose et b) de xylobiose assistée par deux molécules d'eau. Sur les représentations de droite, seuls les monomères impliqués dans des liaisons hydrogène intermoléculaires avec la molécule invitée sont représentés. Les liaisons hydrogène sont indiquées par des pointillés noirs.

Plus récemment, notre équipe a montré qu'un foldamère hélicoïdal peut agir à la fois comme un récepteur moléculaire mais qu'il peut également jouer un rôle de catalyseur. En effet, l'introduction au sein de l'hélice de monomères possédant un caractère basique peut engendrer la déprotonation puis la décarboxylation d'une molécule invitée de type diacide perfluoré.¹² Pour ce faire, deux sous-unités naphthyridines ont été fonctionnalisées par une chaîne latérale morpholine riche en électrons (en orange sur la figure 6) dans le but d'augmenter la basicité de ces monomères et ainsi déclencher la réaction de décarboxylation. Des études de spectroscopie RMN et de diffraction des rayons X ont

¹⁰ Juwarker H., Suk J.M. & Jeong K.S., Foldamers with Helical Cavities for Binding Complementary Guests, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 3316-3325; Zhang D.W., Zhao X., Hou J.L. & Li Z.T., Aromatic Amide Foldamers: Structures, Properties, and Functions, *Chem. Rev.*, **2012**, *112*, 5271-5316; Ferrand Y. & Huc I., Designing Helical Molecular Capsules Based on Folded Aromatic Amide Oligomers, *Acc. Chem. Res.*, **2018**, *51*, 970-977.

¹¹ (a) Chandramouli N., Ferrand Y., Lautrette G., Kauffmann B., Mackereth C.D., Laguerre M., Dubreuil D. & Huc I., Iterative Design of a Helically Folded Aromatic Oligoamide Sequence for the Selective Encapsulation of Fructose, *Nat. Chem.*, **2015**, *7*, 334-341. (b) Saha S., Kauffmann B., Ferrand Y. & Huc I., Selective Encapsulation of Disaccharide Xylobiose by an Aromatic Foldamer Helical Capsule, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, 13542-13546.

¹² Alice Bouloy, Thèse de doctorat en Chimie Organique, Université de Bordeaux, **2021**.

révélé que le foldamère hélicoïdal est en mesure d'accueillir le diacide perfluoré (figure 6a). De plus, il a été montré que l'augmentation de la température du système engendre une double réaction de décarboxylation conduisant à la formation d'un complexe quaternaire composé d'une hélice séquestrant trois molécules de gaz au sein de sa cavité cylindrique centrale (figure 6b et 6c).

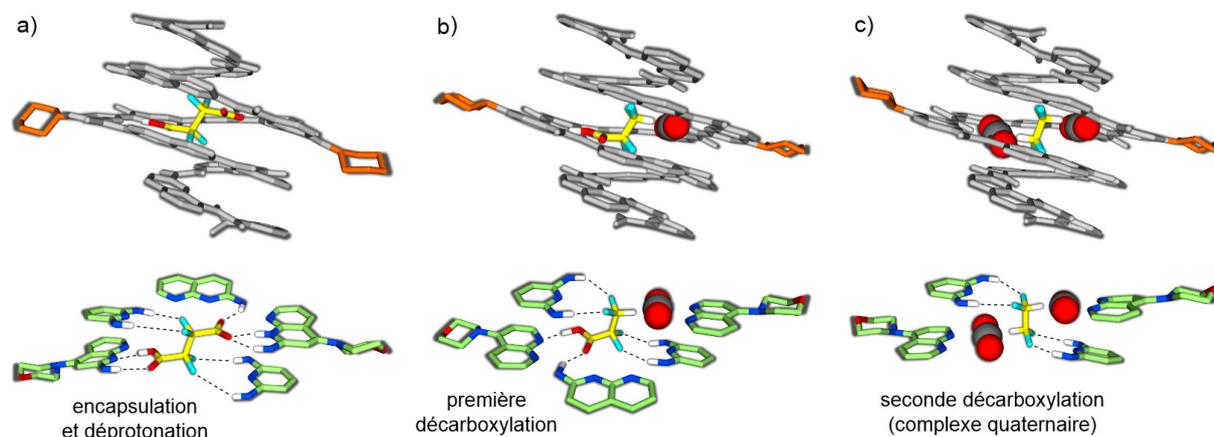


Figure 6. Structures cristallines a) du complexe issu de l'encapsulation d'une molécule invitée de type diacide perfluoré au sein de la cavité centrale d'un foldamère d'oligoamide aromatique hélicoïdal et des complexes formés suite à b) une première réaction de décarboxylation et c) une seconde réaction de décarboxylation. Sur les représentations du bas, seuls les monomères impliqués dans des liaisons hydrogène intermoléculaires avec la molécule invitée sont représentés. Les liaisons hydrogène sont indiquées par des pointillés noirs.

Au cours des vingt dernières années, les groupes du Pr. Ivan Huc et du Dr. Yann Ferrand ont montré que les foldamères d'oligoamides aromatiques sont des cibles synthétiques facilement accessibles par synthèse convergente^{13a} ou par synthèse sur support solide.^{13b} De plus, ces molécules ont la capacité de se replier sous forme de conformations stables facilement prédictibles, comme des hélices^{14a} ou des feuillets,^{14b} suite à l'établissement d'interactions non-covalentes.^{14c} Dans ce contexte, ce travail de thèse a consisté à concevoir des architectures supramoléculaires inédites à base de foldamères d'oligoamides aromatiques en milieux organique ou aqueux.

¹³ (a) Qi T., Deschrijver T. & Huc I., Large-Scale and Chromatography-Free Synthesis of an Octameric Quinoline-Based Aromatic Amide Helical Foldamer, *Nat. Protoc.*, **2013**, *8*, 693-708; Li X., Qi T., Srinivas K., Massip S., Maurizot V. & Huc I., Synthesis and Multibromination of Nanosized Helical Aromatic Amide Foldamers via Segment-Doubling Condensation, *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 1044-1047; Zhong Y., Kauffmann B., Xu W., Lu Z.L., Ferrand Y., Huc I., Zeng X.C., Liu R. & Gong B., Multiturn Hollow Helices: Synthesis and Folding of Long Aromatic Oligoamides, *Org. Lett.*, **2020**, *22*, 6938-6942. (b) Baptiste B., Douat-Casassus C., Laxmi-Reddy K., Godde F. & Huc I., Solid Phase Synthesis of Aromatic Oligoamides: Application to Helical Water-Soluble Foldamers, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 7175-7185; Dawson S.J., Hu X., Claerhout S. & Huc I., Solid Phase Synthesis of Helically Folded Aromatic Oligoamides, *Meth. Enzym.*, **2016**, *580*, 279-301.

¹⁴ (a) Jiang H., Léger J.M. & Huc I., Aromatic δ -Peptides, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 3448-3449; Berl V., Huc I., Khoury R.G., Krische M.J. & Lehn J.M., Interconversion of Single and Double Helices Formed from Synthetic Molecular Strands, *Nature*, **2000**, *407*, 720-723; Ferrand Y., Kendhale A.M., Garric J., Kauffmann B. & Huc I., Parallel and Antiparallel Triple Helices of Naphthyridine Oligoamides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 1778-1781; Gan Q., Bao C., Kauffmann B., Grélard A., Xiang J., Liu S., Huc I. & Jiang H., Quadruple and Double Helices of 8-Fluoroquinoline Oligoamides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 1715-1718. (b) Sebaoun L., Maurizot V., Granier T., Kauffmann B. & Huc I., Aromatic Oligoamide β -Sheet Foldamers, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 2168-2174. (c) Huc I., Aromatic Oligoamide Foldamers, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, *2004*, 17-29; Ferrand Y. & Huc I., Designing Helical Molecular Capsules Based on Folded Aromatic Amide Oligomers, *Acc. Chem. Res.*, **2018**, *51*, 970-977.

Le premier chapitre de ce manuscrit aura pour objectif la conception, la synthèse et la caractérisation d'architectures supramoléculaires hybrides qui cumulent les propriétés structurales d'un foldaxane et d'un rotaxane. Ces entités, que nous avons appelées foldarotaxanes, sont composées d'un axe moléculaire en forme d'haltère autour duquel se trouve à la fois un macrocycle et un foldamère hélicoïdal. De plus, les mouvements moléculaires coopératifs entre les deux sous-unités de ces entités, à savoir le macrocycle et l'hélice, seront étudiés. Le second chapitre complètera le premier en détaillant la conception et la mise en fonctionnement d'un piston moléculaire artificiel basé sur une architecture de type foldarotaxane. Ce système sera basé sur l'utilisation d'une hélice agissant comme un auxiliaire supramoléculaire permettant de pousser un macrocycle autour d'une portion d'axe en forme d'haltère pour laquelle ce dernier n'a aucune affinité. Et pour finir, nous verrons que cette machine moléculaire synthétique permet la synthèse d'un rotaxane dit improbable c'est-à-dire ne présentant aucune interaction entre le macrocycle et l'axe moléculaire. Le dernier chapitre sera consacré à la synthèse sur support solide de foldamères d'oligoamides aromatiques solubles en milieu aqueux ayant la capacité de s'auto-assembler quantitativement sous forme de doubles hélices homomériques suite à l'interpénétration de deux brins moléculaires identiques. De plus, nous verrons que certains oligomères ont la capacité de s'hybrider quantitativement dans l'eau sous forme de doubles hélices hétéromériques suite à la dimérisation de deux brins moléculaires différents.

Chapitre 1

Foldarotaxane : assemblage
supramoléculaire hybride associant des
architectures foldaxane et rotaxane

Article scientifique associé à ce chapitre :

« Interplay between a Foldamer Helix and a Macrocycle in a Foldarotaxane Architecture »

Gauthier M., Koehler V., Clavel C., Kauffmann B., Huc I., Ferrand Y. & Coutrot F.

Angew. Chem. Int. Ed., **2021**, *60*, 8380-8384

A Journal of the German Chemical Society
Angewandte
GDCh
International Edition Chemie

www.angewandte.org

2021–60/15



A foldarotaxane molecular architecture ...

... is reported by Yann Ferrand, Frédéric Coutrot et al. in their Communication on page 8380. It comprises a molecular axle encircled by a macrocycle and wrapped with a foldamer helix. Through its controlled localization, the macrocycle alters the association between the helix and the axle, while the helix compartmentalizes the molecular shuttle. In the picture and X-ray structure, the snake wraps itself around the tree branch and pushes that way the bulky surrounding wheel.

WILEY-VCH

1. Introduction et objectifs

Les interactions faibles, non-covalentes et réversibles, comme les liaisons hydrogène, les interactions électrostatiques ou les effets hydrophobes, sont au cœur d'une grande majorité de structures biologiques. Elles permettent de contrôler des phénomènes complexes, organisés et fonctionnels. Dans le cas des protéines, l'enchaînement linéaire des acides aminés, reliés entre eux par des liaisons amides, induit un repliement local de la chaîne polypeptidique par le biais d'interactions non-covalentes stabilisantes (essentiellement des liaisons hydrogène), conduisant à des structures secondaires comme des hélices, des feuillets ou des coudes. Par la suite, l'agencement dans l'espace des différentes structures secondaires d'une chaîne polypeptidique conduit à la structure tertiaire de la protéine. Et pour finir, la structure quaternaire correspond à l'association de plusieurs sous-unités polypeptidiques dont chacune possède sa propre structure tertiaire. Le repliement spécifique des protéines, en structures tertiaires et quaternaires, conduit à des fonctions spécifiques.¹ Par exemple, l'hémoglobine (figure 1, PDB : 3HHB) est un tétramère noté $\alpha_2\beta_2$ composé de quatre chaînes polypeptidiques identiques deux à deux et de quatre hèmes. D'un point de vue structural, les deux chaînes α sont composées de 141 acides aminés (sous-unités verte et bleue) tandis que les deux chaînes β sont composées quant à elles de 146 acides aminés (sous-unités orange et rose). Ce complexe protéique est responsable du transport de dioxygène de l'appareil respiratoire vers le reste de l'organisme.

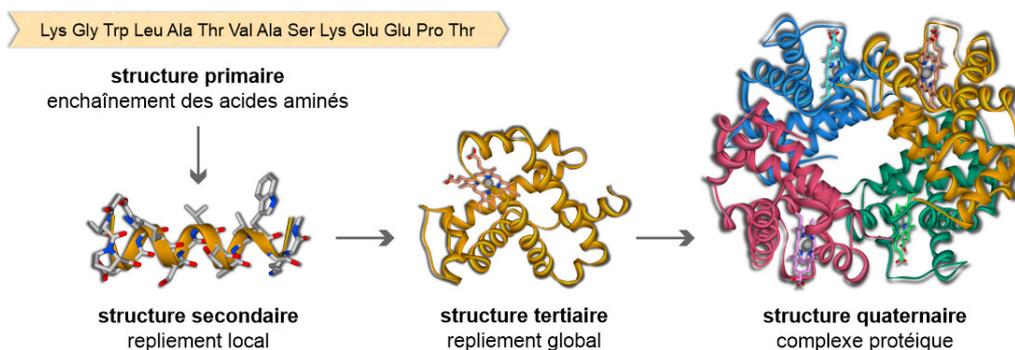


Figure 1. Représentation schématique des quatre niveaux de structuration (structures primaire, secondaire, tertiaire et quaternaire) de l'hémoglobine humaine (PDB : 3HHB). La structure quaternaire est auto-assemblée sous la forme d'un tétramère de 64,74 kDa composé de 574 acides aminés.

Inspirés par les conformations repliées des biomolécules et notamment celles des protéines, les chimistes se sont intéressés, au cours des trente dernières années, à une branche de la chimie appelée chimie supramoléculaire.² Contrairement à la chimie moléculaire, fondée sur les liaisons covalentes entre atomes, la chimie supramoléculaire est basée sur les interactions moléculaires par formation de liaisons faibles, non-covalentes et réversibles (figure 2a). Ce domaine de recherche a connu un intérêt

¹ Anfinsen C.B., Principles that Govern the Folding of Protein Chains, *Science*, **1973**, *181*, 223-230; Watson J.D. & Crick F.H., Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid, *Nature*, **1953**, *171*, 737-738.

² Lehn J.M., Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives, *Wiley-VCH*, **1995**; Steed J.W. & Atwood J.L., Supramolecular Chemistry, *Wiley-VCH*, **2013**.

grandissant depuis le Prix Nobel de Chimie de 1987, décerné conjointement à Jean-Marie Lehn, Donald Cram et Charles Pedersen, pour leurs travaux sur l'élaboration et l'utilisation de molécules exerçant, du fait de leurs structures, des interactions hautement sélectives (figure 2b).³ La chimie supramoléculaire a été récompensée une seconde fois, plus récemment, par le Prix Nobel de Chimie de 2016, attribué à Jean-Pierre Sauvage, James Fraser Stoddart et Bernard Feringa, pour leurs travaux sur la synthèse de machines moléculaires artificielles.⁴ Cette branche de la chimie suscite un fort intérêt du fait des nombreuses applications qu'elle peut engendrer comme la conception de capteurs,^{5a} l'imagerie moléculaire,^{5b} l'extraction de métaux^{5c} ou l'administration de molécules d'intérêts thérapeutiques.^{5d}

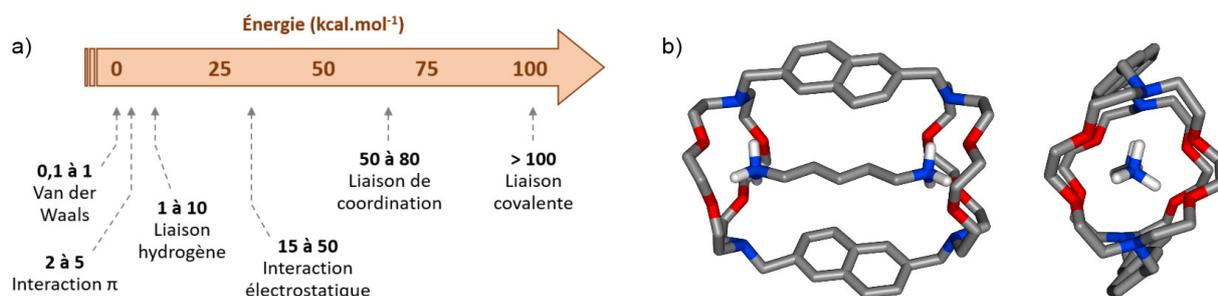


Figure 2. a) Principales interactions responsables des phénomènes supramoléculaires classées en fonction de leur énergie et b) structure cristallographique d'une architecture supramoléculaire dont la cohésion résulte de liaisons hydrogène entre le dication cadaverine (molécule invitée) et le macrotricyclic (molécule hôte).⁶

Un autre enjeu de cette discipline réside dans la conception de complexes appelés hôte-invité dans lesquels une molécule hôte peut accueillir une molécule invitée complémentaire et la cohésion de l'entité supramoléculaire résultante est due à diverses interactions non-covalentes et réversibles.⁷ Au

³ Lehn J.M., *Supramolecular Chemistry - Scope and Perspectives, Molecules, Supermolecules, and Molecular Devices*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1988**, 27, 89-112; Cram D.J., *The Design of Molecular Hosts, Guests, and Their Complexes*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1988**, 27, 1009-1020; Pedersen C.J., *The Discovery of Crown Ethers*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1988**, 27, 1021-1027.

⁴ Sauvage J.P., *From Chemical Topology to Molecular Machines*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, 56, 11080-11093; Stoddart J.F., *Mechanically Interlocked Molecules (MIMs) - Molecular Shuttles, Switches and Machines*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, 56, 11094-11125; Feringa B.L., *The Art of Building Small: From Molecular Switches to Motors*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, 56, 11060-11078; Leigh D.A., *Genesis of the Nanomachines: The 2016 Nobel Prize in Chemistry*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, 14506-14508.

⁵ (a) Uchiyama S., Fukatsu E., McClean G.D. & Prasanna de Silva A., *Measurement of Local Sodium Ion Levels near Micelle Surfaces with Fluorescent Photoinduced-Electron-Transfer Sensors*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, 768-771. (b) Ojida A., Mito-Oka Y., Inoue M.A. & Hamachi I., *First Artificial Receptors and Chemosensors toward Phosphorylated Peptide in Aqueous Solution*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 6256-6258. (c) Liu Z., Frascioni M., Lei J., Brown Z.J., Zhu Z., Cao D., Iehl J., Liu G., Fahrenbach A.C., Botros Y.Y., Farha O.K., Hupp J.T., Mirkin C.A. & Stoddart J.F., *Selective Isolation of Gold Facilitated by Second-Sphere Coordination with α -Cyclodextrin*, *Nat. Commun.*, **2013**, 4, 1855. (d) Ma D., Hettiarachchi G., Nguyen D., Zhang B., Wittenberg J.B., Zavalij P.Y., Briken V. & Isaacs L., *Acyclic Cucurbit[n]uril Molecular Containers Enhance the Solubility and Bioactivity of Poorly Soluble Pharmaceuticals*, *Nat. Chem.*, **2012**, 4, 503-510.

⁶ Pascard C., Riche C., Cesario M., Kotzyba-Hibert F. & Lehn J.M., *Coreceptor-Substrate Binding. Crystal Structures of a Macrotricyclic Ligand and of its Molecular Cryptate with the Cadaverine Dication*, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1982**, 10, 557-560.

⁷ Cram D.J. & Cram J.M., *Host-Guest Chemistry*, *Science*, **1974**, 183, 803-809; Rizzuto F.J., Von Krbek L.K. & Nitschke J.R., *Strategies for Binding Multiple Guests in Metal-Organic Cages*, *Nat. Rev. Chem.*, **2019**, 3, 204-222; Liu W. & Stoddart J.F., *Emergent Behavior in Nanoconfined Molecular Containers*, *Chem*, **2021**, 7, 919-947.

cours des années, différentes classes de molécules ont été conçues afin de pouvoir encapsuler des molécules invitées. C'est par exemple le cas des porphyrines,^{8a} des cucurbituriles,^{8b} des résorcinarènes^{8c} et des cyclodextrines^{8d} (figure 3a à 3d). Plus récemment, il a été montré dans la littérature que les foldamères sont de bons récepteurs moléculaires pour la reconnaissance sélective de molécules invitées (figure 3e),^{8e} notamment les foldamères d'oligoamides aromatiques hélicoïdaux.⁹

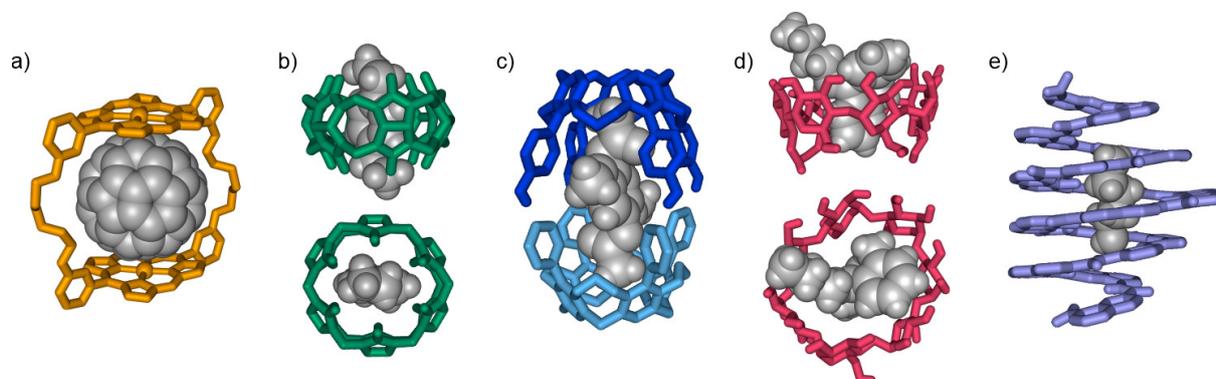


Figure 3. Structures cristallographiques de quelques complexes hôte-invité formés entre a) une cage porphyrinique et un fullerène C_{60} ,^{8a} b) un cucurbit[6]uril et l'ion *p*-xylylenediammonium,^{8b} c) une hétéro-capsule de type résorcinarène et une molécule de 2,5-diméthoxy-1,4-phénylène diacétate,^{8c} d) une β -cyclodextrine et l'ion nortriptyline^{8d} et e) une capsule foldamérique et une molécule de 4-amino-1-butanol.^{8e} Les molécules hôtes sont en couleur et en représentation tubulaire tandis que les molécules invitées sont grises et en représentation CPK. Toutes les structures sont à la même échelle sur cette figure.

⁸ (a) Zheng J.Y., Tashiro K., Hirabayashi Y., Kinbara K., Saigo K., Aida T., Sakamoto S. & Yamaguchi K., Cyclic Dimers of Metalloporphyrins as Tunable Hosts for Fullerenes: A Remarkable Effect of Rhodium (III), *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 1857-1861; Rizzuto F.J., Wood D.M., Ronson T.K. & Nitschke J.R., Tuning the Redox Properties of Fullerene Clusters within a Metal-Organic Capsule, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 11008-11011; Liu S., Kondratuk D.V., Rousseaux S.A.L., Gil-Ramírez G., O'Sullivan M.C., Cremers J., Claridge T.D.W. & Anderson H.L., Caterpillar Track Complexes in Template-Directed Synthesis and Correlated Molecular Motion, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 5355-5359. (b) Freeman W.A., Structures of the *p*-xylylenediammonium Chloride and Calcium Hydrogensulfate Adducts of the Cavitand Cucurbituril $C_{36}H_{36}N_{24}O_{12}$, *Acta Crystallogr. Sect. B*, **1984**, *40*, 382-387; Park K.M., Kim S.Y., Heo J., Whang D., Sakamoto S., Yamaguchi K. & Kim K., Designed Self-Assembly of Molecular Necklaces, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 2140-2147. (c) Kitagawa H., Kobori Y., Yamanaka M., Yoza K. & Kobayashi K., Encapsulated-Guest Rotation in a Self-Assembled Heterocapsule Directed toward a Supramolecular Gyroscope, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2009**, *106*, 10444-10448. (d) Aree T., β -Cyclodextrin Encapsulation of Nortriptyline HCl and Amitriptyline HCl: Molecular Insights from Single-Crystal X-Ray Diffraction and DFT Calculation, *Int. J. Pharm.*, **2020**, *575*, 118899-118909. (e) Bao C., Kauffmann B., Gan Q., Srinivas K., Jiang H. & Huc I., Converting Sequences of Aromatic Amino Acid Monomers into Functional Three-Dimensional Structures: Second-Generation Helical Capsules, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 4153-4156; Chandramouli N., Ferrand Y., Lautrette G., Kauffmann B., Mackereth C.D., Laguerre M., Dubreuil D. & Huc I., Iterative Design of a Helically Folded Aromatic Oligoamide Sequence for the Selective Encapsulation of Fructose, *Nat. Chem.*, **2015**, *7*, 334-341.

⁹ Juwarker H., Suk J.M. & Jeong K.S., Foldamers with Helical Cavities for Binding Complementary Guests, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 3316-3325; Zhang D.W., Zhao X., Hou J.L. & Li Z.T., Aromatic Amide Foldamers: Structures, Properties, and Functions, *Chem. Rev.*, **2012**, *112*, 5271-5316; Ferrand Y. & Huc I., Designing Helical Molecular Capsules Based on Folded Aromatic Amide Oligomers, *Acc. Chem. Res.*, **2018**, *51*, 970-977.

1.1. Foldamères d'oligoamides aromatiques hélicoïdaux

La stratégie que la Nature a sélectionnée afin de conduire à une large variété de fonctions, avec un nombre restreint d'acides aminés et de bases nucléiques, repose sur le repliement des brins moléculaires.¹⁰ Afin de mimer et d'étendre les fonctions de ces biomolécules, les chimistes se sont intéressés à la conception d'architectures repliées synthétiques, appelées les foldamères.¹¹ Il s'agit de molécules pouvant adopter des conformations stables en solution et à l'état solide, comme des hélices ou des feuillettes, du fait de la présence d'interactions stabilisantes, non-covalentes et réversibles. Il existe deux grandes familles de foldamères, les foldamères biotiques et abiotiques. Les foldamères biotiques sont préparés *via* une approche dite descendante (« top-down » en anglais) qui consiste à modifier de manière contrôlée une séquence peptidique déjà connue afin d'obtenir une structure secondaire stable.¹² C'est le cas par exemple des peptides- β , des peptides- γ , des peptoïdes ou encore des oligourées (voir figure 4, structures a à g). Les foldamères abiotiques, quant à eux, sont préparés *via* une approche dite ascendante (« bottom-up » en anglais) qui consiste à mimer les structures des biomolécules par le biais de l'utilisation de briques de construction rigides et par l'établissement d'interactions stabilisantes.¹³ C'est le cas par exemple des oligomères d'amides aromatiques, des oligomères d'hydrazones aromatiques ou encore des oligomères *p*-phénylène éthynylène (voir figure 4, structures h à l).

-
- ¹⁰ Watson J.D. & Crick F.H., Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid, *Nature*, **1953**, *171*, 737-738; Stock D., Leslie A.G. & Walker J.E., Molecular Architecture of the Rotary Motor in ATP Synthase, *Science*, **1999**, *286*, 1700-1705.
- ¹¹ Hecht S. & Huc I., Foldamers: Structure, Properties and Applications, *Wiley-VCH*, **2007**; Gellman S.H., Foldamers: A Manifesto, *Acc. Chem. Res.*, **1998**, *31*, 173-180; Huc I., Aromatic Oligoamide Foldamers, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, *2004*, 17-29; Guichard G. & Huc I., Synthetic Foldamers, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 5933-5941; Roy A., Prabhakaran P., Baruah P.K. & Sanjayan G.J., Diversifying the Structural Architecture of Synthetic Oligomers: The Hetero Foldamer Approach, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 11593-11611.
- ¹² (a) Fernandes C., Faure S., Pereira E., Théry V., Declerck V., Guillot R. & Aitken D.J., 12-Helix Folding of Cyclobutane β -Amino Acid Oligomers, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 3606-3609. (b) Choi S.H., Guzei I.A., Spencer L.C. & Gellman S.H., Crystallographic Characterization of Helical Secondary Structures in α/β -Peptides with 1:1 Residue Alternation, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 6544-6550. (c) Guo L., Chi Y., Almeida A.M., Guzei I.A., Parker B.K. & Gellman S.H., Stereospecific Synthesis of Conformationally Constrained γ -Amino Acids: New Foldamer Building Blocks that Support Helical Secondary Structure, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 16018-16020. (d) Fremaux J., Mauran L., Pulka-Ziach K., Kauffmann B., Odaert B. & Guichard G., α -Peptide-Oligoureia Chimeras: Stabilization of Short α -Helices by Non-Peptide Helical Foldamers, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *127*, 9954-9958. (e) Prabhakaran P., Kale S.S., Puranik V.G., Rajamohan P.R., Chetina O., Howard J.A., Hofmann H.J. & Sanjayan G.J., Sequence-Specific Unusual (1 \rightarrow 2)-Type Helical Turns in α/β -Hybrid Peptides, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 17743-17754. (f) Baruah P.K., Sreedevi N.K., Gonnade R., Ravindranathan S., Damodaran K., Hofmann H.J. & Sanjayan G.J., Enforcing Periodic Secondary Structures in Hybrid Peptides: A Novel Hybrid Foldamer Containing Periodic γ -Turn Motifs, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 636-639. (g) Khakshoor O., Lin A.J., Korman T.P., Sawaya M.R., Tsai S.C., Eisenberg D. & Nowick J.S., X-Ray Crystallographic Structure of an Artificial β -Sheet Dimer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 11622-11628.
- ¹³ (a) Schmitt J.L., Stadler A.M., Kyritsakas N. & Lehn J.M., Helicity-Encoded Molecular Strands: Efficient Access by the Hydrazone Route and Structural Features, *Helv. Chim. Acta*, **2003**, *86*, 1598-1624. (b) Hu Z.Q., Hu H.Y. & Chen C.F., Phenanthroline Dicarboxamide-Based Helical Foldamers: Stable Helical Structures in Methanol, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 1131-1138. (c) Jiang H., Léger J.M. & Huc I., Aromatic δ -Peptides, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 3448-3449. (d) Sebaoun L., Maurizot V., Granier T., Kauffmann B. & Huc I., Aromatic Oligoamide β -Sheet Foldamers, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 2168-2174. (e) Lamouroux A., Sebaoun L., Wicher B., Kauffmann B., Ferrand Y., Maurizot V. & Huc I., Controlling Dipole Orientation through Curvature: Aromatic Foldamer Bent β -Sheets and Helix-Sheet-Helix Architectures, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 14668-14675.

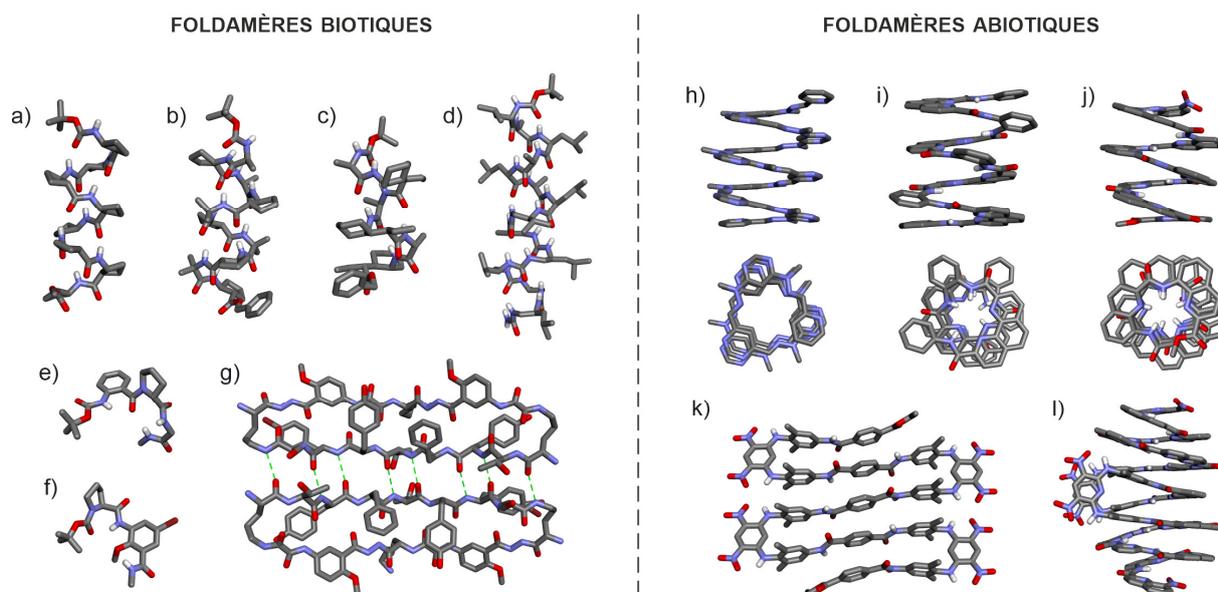


Figure 4. Structures cristallographiques de quelques foldamères biotiques et abiotiques : a) un peptide- β hélicoïdal,^{12a} b) un peptide- α/β hybride hélicoïdal,^{12b} c) un peptide- α/γ hybride hélicoïdal,^{12c} d) une chimère peptide- α /oligourée hélicoïdale,^{12d} e) un coude- α/β hybride,^{12e} f) un coude- α/γ hybride,^{12f} g) un dimère de feuillets- β ,^{12g} h) un oligomère d'hydrazones aromatiques hélicoïdal,^{13a} i,j) des oligomères d'amides aromatiques hélicoïdaux,^{13b,c} k) un oligomère d'amides aromatiques replié en feuillet- β ^{13d} et l) un oligomère d'amides aromatiques replié sous la forme d'une architecture hybride de type hélice-feuillet-hélice.^{13e}

Les groupes du Professeur Ivan Huc et du Docteur Yann Ferrand étudient les foldamères d'oligoamides aromatiques qui sont des oligomères synthétiques constitués de sous-unités monomériques aromatiques reliées entre elles *via* des liaisons amides. Au cours du temps, ces deux équipes ont développé une large librairie de monomères diamines, diacides et amino-acides hétérocycliques aromatiques nécessaires à la conception de telles molécules (figure 5a). Ces monomères peuvent être fonctionnalisés par diverses chaînes latérales (notées R) afin d'obtenir une bonne solubilité dans le milieu souhaité. Par exemple, la chaîne latérale $R = iBu$ permet une bonne solubilité en milieu organique¹⁴ tandis que les chaînes $R = (CH_2)_3NH_3^+$, $R = CH_2CO_2^-$ et $R = CH_2PO_3^{2-}$ confèrent une bonne solubilité en milieu aqueux.¹⁵ Les foldamères d'oligoamides aromatiques ont la capacité de se replier, en solution et à l'état solide, sous forme d'hélices simples^{14a,16} (figure 5b et 5c) mais également de s'agréger en

¹⁴ (a) Li X., Qi T., Srinivas K., Massip S., Maurizot V. & Huc I., Synthesis and Multibromination of Nanosized Helical Aromatic Amide Foldamers via Segment-Doubling Condensation, *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 1044-1047. (b) Baptiste B., Zhu J., Haldar D., Kauffmann B., Léger J.M. & Huc I., Hybridization of Long Pyridine-Dicarboxamide Oligomers into Multi-Turn Double Helices: Slow Strand Association and Dissociation, Solvent Dependence, and Solid State Structures, *Chem. Asian J.*, **2010**, *5*, 1364-1375.

¹⁵ Baptiste B., Douat-Casassus C., Laxmi-Reddy K., Godde F. & Huc I., Solid Phase Synthesis of Aromatic Oligoamides: Application to Helical Water-Soluble Foldamers, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 7175-7185; Shang J., Gan Q., Dawson S.J., Rosu F., Jiang H., Ferrand Y. & Huc I., Self-Association of Aromatic Oligoamide Foldamers into Double Helices in Water, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 4992-4995; Corvaglia V., Carbajo D., Prabhakaran P., Ziach K., Mandal P.K., Santos V.D., Legeay C., Vogel R., Parissi V., Pourquier P. & Huc I., Carboxylate-Functionalized Foldamer Inhibitors of HIV-1 Integrase and Topoisomerase 1: Artificial Analogues of DNA Mimic Proteins, *Nucleic Acids Res.*, **2019**, *47*, 5511-5521.

¹⁶ Jiang H., Léger J.M. & Huc I., Aromatic δ -Peptides, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 3448-3449.

hélices multiples : double,^{14b} triple^{17a} et même quadruple^{17b} (figure 5d). Ce repliement hélicoïdal des foldamères d'oligoamides aromatiques résulte de liaisons hydrogène intramoléculaires, de répulsions électrostatiques, de la conjugaison du système et de l'empilement aromatique (figure 5e).

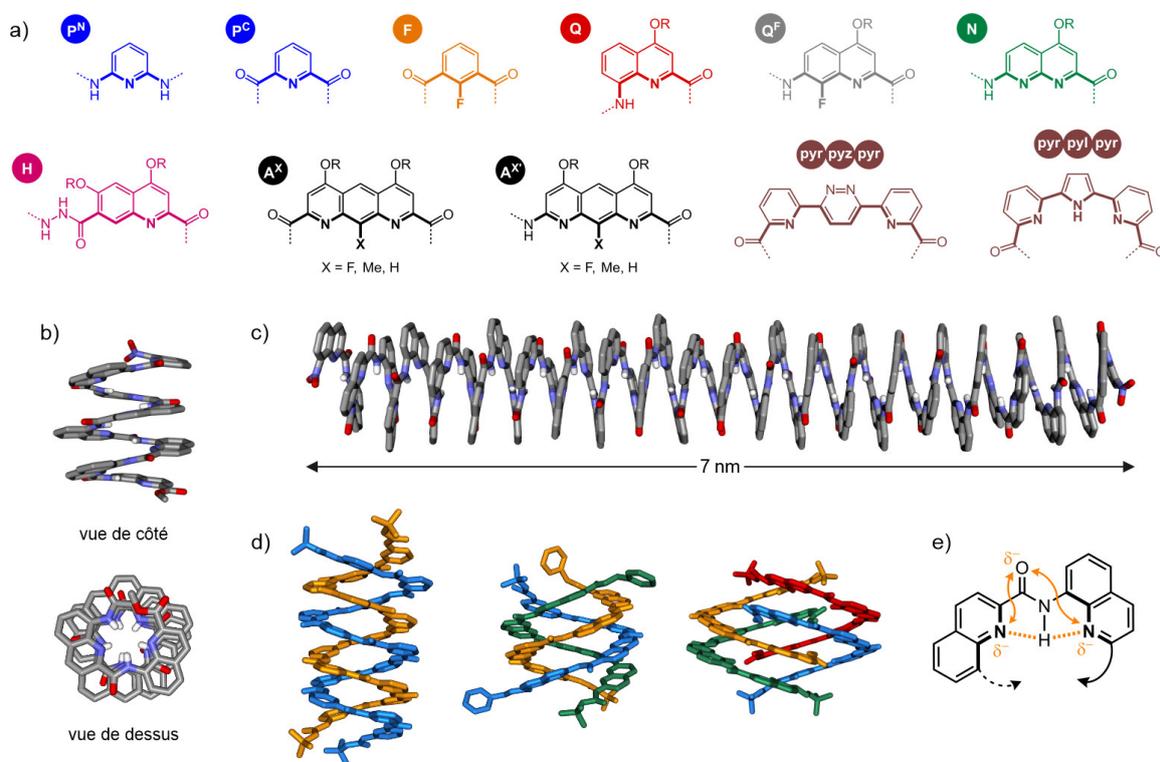


Figure 5. a) Différents monomères diamines, diacides et amino-acides hétérocycliques aromatiques développés par les groupes d'Ivan Huc et Yann Ferrand. b-d) Structures cristallographiques b) de l'hélice simple Q(OiBu)₈,¹⁶ c) de l'hélice simple Q(OiBu)₄₈,^{14a} d) de l'hélice double [P(OiBu)₁₁]₂,^{14b} de l'hélice triple [N(OiBu)₄]₃,^{17a} et de l'hélice quadruple [Q^F(OiBu)₄]₄,^{17b} de gauche à droite. Les chaînes latérales isobutoxyyles ont été omises par soucis de clarté. e) Représentation schématique du principe de repliement des foldamères d'oligoamides aromatiques.

Ces deux équipes ont également décrit des architectures plus complexes, à base de foldamères d'oligoamides aromatiques. Il a par exemple été reporté dans *Nature Chemistry* en 2018^{18a} et dans *Angewandte Chemie* en 2020^{18b} des assemblages en forme de faisceaux hélicoïdaux dont la cohésion des architectures résulte de liaisons hydrogène entre les chaînes latérales des différentes hélices (figure 6a et 6b). Dans un autre article publié dans *Nature Chemistry* en 2018,^{18c} il a été décrit un com-

¹⁷ (a) Ferrand Y., Kendhale A.M., Garric J., Kauffmann B. & Huc I., Parallel and Antiparallel Triple Helices of Naphthyridine Oligoamides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 1778-1781. (b) Gan Q., Bao C., Kauffmann B., Grélard A., Xiang J., Liu S., Huc I. & Jiang H., Quadruple and Double Helices of 8-Fluoroquinoline Oligoamides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 1715-1718.

¹⁸ (a) De S., Chi B., Granier T., Qi T., Maurizot V. & Huc I., Designing Cooperatively Folded Abiotic Uni- and Multimolecular Helix Bundles, *Nat. Chem.*, **2018**, 10, 51-57. (b) Mazzier D., De S., Wicher B., Maurizot V. & Huc I., Parallel Homochiral and Anti-Parallel Heterochiral Hydrogen-Bonding Interfaces in Multi-Helical Abiotic Foldamers, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, 59, 1606-1610. (c) Rogers J.M., Kwon S., Dawson S.J., Mandal P.K., Suga H. & Huc I., Ribosomal Synthesis and Folding of Peptide-Helical Aromatic Foldamer Hybrids, *Nat. Chem.*, **2018**, 10, 405-412. (d) Reddy P.S., Langlois d'Estaintot B., Granier T., Mackereth C.D., Fischer L. & Huc I., Structure Elucidation of Helical Aromatic Foldamer-Protein Complexes with Large Contact Surface Areas, *Chem. Eur. J.*, **2019**, 25, 11042-11047.

posé macrocyclique hybride possédant une partie peptidique et une partie foldamérique hélicoïdale (figure 6c). De plus, des interactions non-covalentes entre des foldamères et des biomolécules ont été étudiées, notamment dans la revue *Chemistry A European Journal* en 2019^{18d} où il a été reporté une architecture composée d'un foldamère d'oligoamide aromatique et de la protéine Human Carbonic Anhydrase II (HCA) dont la cohésion provient d'une complémentarité de forme des deux objets ainsi que de nombreux contacts hydrophobes entre le foldamère et la surface de la protéine (figure 6d).

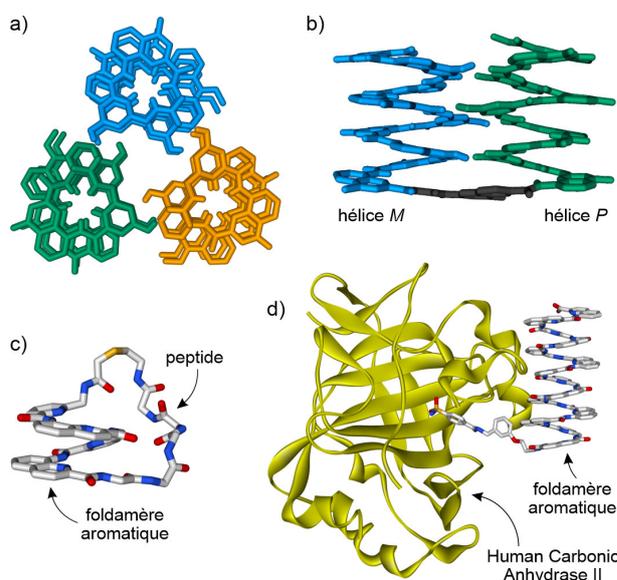


Figure 6. Structures cristallographiques a,b) d'assemblages en forme de faisceaux hélicoïdaux,^{18a,b} c) d'une molécule hybride composée d'une partie peptidique et d'une partie foldamérique^{18c} et d) d'une architecture présentant des interactions entre un foldamère et une biomolécule.^{18d} Les structures cristallines ne sont pas à la même échelle sur cette figure.

De plus, les groupes d'Ivan Huc et Yann Ferrand ont conçu, synthétisé et caractérisé au fil du temps une large librairie de foldamères d'oligoamides aromatiques capables d'encapsuler des molécules invitées, généralement par le biais de liaisons hydrogène intermoléculaires. Dans un premier temps, ils se sont focalisés sur la conception de capsules hélicoïdales qui sont des hélices simples ou doubles capables d'isoler complètement du milieu environnant la ou les molécules invitées *via* un mécanisme d'encapsulation nécessitant un dépliement local transitoire du foldamère hélicoïdal (figure 7a). De tels récepteurs ont permis d'encapsuler des molécules polaires comme l'eau^{19a} (complexe **4** de la figure 7c), le 4-aminobutanol^{19b} (complexe **5**) et le 1,10-décanediol^{19c} (complexe **6**). Les capsules hélicoïdales permettent également la reconnaissance de molécules polaires chirales comme l'acide tartrique^{19d} (complexe **7**), le β -D-fructopyranose^{19e} (complexe **9**) ou encore deux molécules d' α -D-xylopyranose^{19f} (complexe **12**) avec une bonne sélectivité et une très bonne diastéréosélectivité. Ces équipes ont

¹⁹ (a) Garric J., Léger J.M. & Huc I., Encapsulation of Small Polar Guests in Molecular Apple Peels, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 8454-8462. (b) Bao C., Kauffmann B., Gan Q., Srinivas K., Jiang H. & Huc I., Converting Sequences of Aromatic Amino Acid Monomers into Functional Three-Dimensional Structures: Second-Generation Helical Capsules, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 4153-4156. (c) Bao C., Gan Q., Kauffmann B., Jiang H. & Huc I., A Self-Assembled Foldamer Capsule: Combining Single and Double Helical Segments in One Aromatic Amide Sequence, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 11530-11536. (d) Ferrand Y., Kendhale A.M., Kauffmann B., Grélard A., Marie C., Blot V., Pipelier M., Dubreuil D. & Huc I., Diastereoselective Encapsulation of Tartaric Acid by a Helical Aromatic Oligoamide, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 7858-7859. (e) Chandramouli N., Ferrand Y., Lautrette G., Kauffmann B., Mackereth C.D., Laguerre M., Dubreuil D. & Huc I., Iterative Design of a Helically Folded Aromatic Oligoamide Sequence for the Selective Encapsulation of Fructose, *Nat. Chem.*, **2015**, *7*, 334-341. (f) Mateus P., Chandramouli N., Mackereth C.D., Kauffmann B., Ferrand Y. & Huc I., Allosteric Recognition of Homomeric and Heteromeric Pairs of Monosaccharides by a Foldamer Capsule, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, 5797-5805.

montré par la suite qu'il est possible de lier des molécules plus grosses et complexes, en forme d'haltère, au sein de foldamères d'oligoamides aromatiques hélicoïdaux *via* le dépliement puis le repliement subséquent de l'hélice autour de la tige (figure 7b). Certains des complexes obtenus, appelés foldaxanes, sont présentés sur la figure 7c. Par exemple, les complexes **8** et **11** résultent de l'auto-assemblage d'axes moléculaires en forme d'haltère avec des foldamères hélicoïdaux symétrique^{20a} et dissymétrique,^{20b} respectivement. L'architecture **10**, plus complexe, est le résultat de l'auto-assemblage d'un axe suffisamment long pour pouvoir être accueilli par une simple hélice et une double hélice.^{20c}

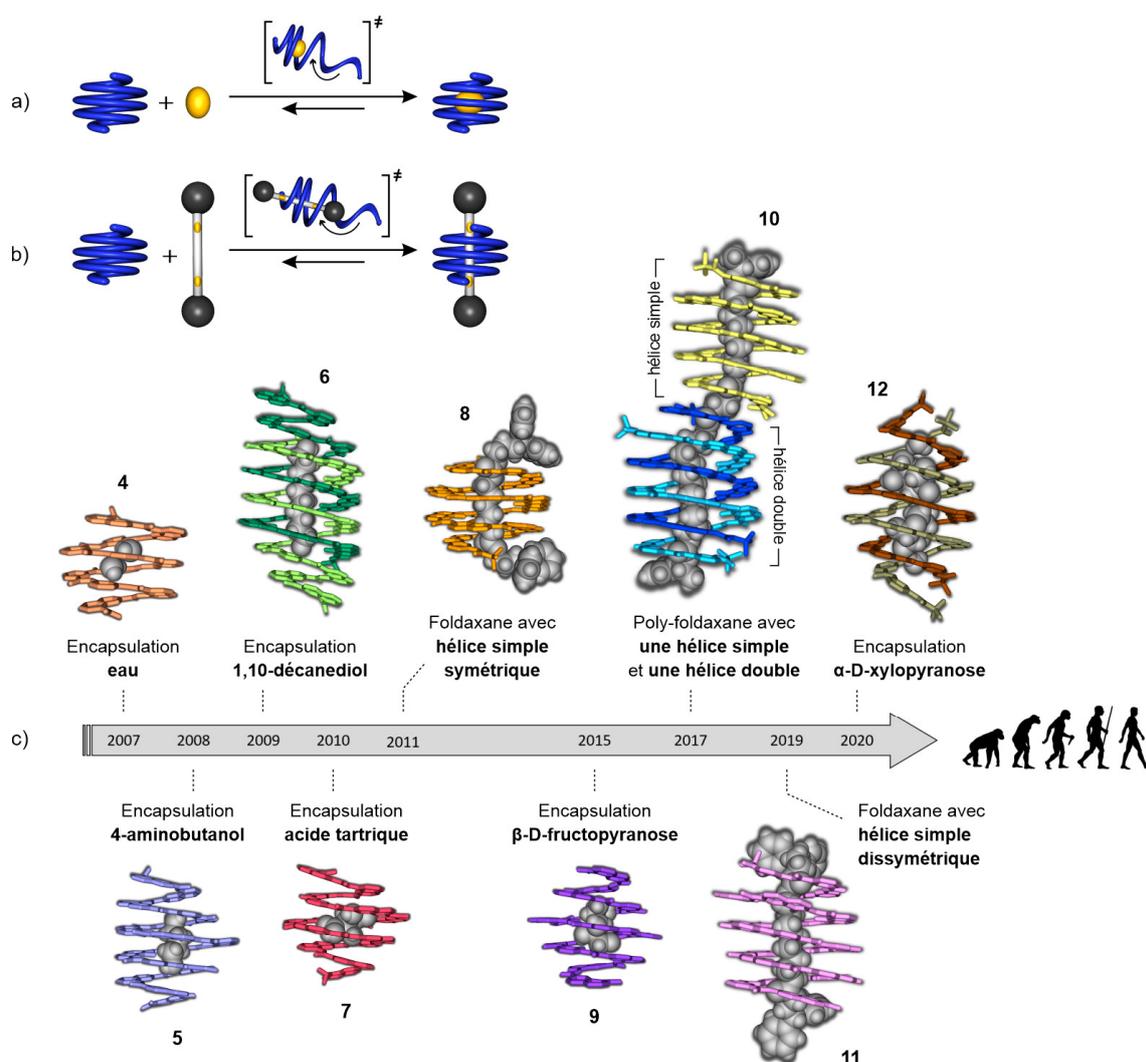


Figure 7. a,b) Représentations schématiques du mécanisme de dépliement puis de repliement subséquent d'un foldamère hélicoïdal autour a) d'une molécule invitée et b) d'un axe moléculaire en forme d'haltère. c) Structures cristallographiques d'une large variété de complexes à base de divers foldamères d'oligoamides aromatiques avec les hélices en représentation tubulaire et les molécules invitées en représentation CPK. Les structures cristallines de cette figure sont à la même échelle.

²⁰ (a) Gan Q., Ferrand Y., Bao C., Kauffmann B., Grélard A., Jiang H. & Huc I., Helix-Rod Host-Guest Complexes with Shuttling Rates Much Faster than Disassembly, *Science*, **2011**, 331, 1172-1175. (b) Wang X., Gan Q., Wicher B., Ferrand Y. & Huc I., Directional Threading and Sliding of a Dissymmetrical Foldamer Helix on Dissymmetrical Axles, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58, 4205-4209. (c) Gan Q., Wang X., Kauffmann B., Rosu F., Ferrand Y. & Huc I., Translation of Rod-Like Template Sequences Into Homochiral Assemblies of Stacked Helical Oligomers, *Nat. Nanotech.*, **2017**, 12, 447-452.

1.2. Pseudo-rotaxanes hélicoïdaux auto-assemblés de type foldaxane

Les foldamères hélicoïdaux sont de bons candidats pour l'encapsulation sélective de petites molécules, comme des sucres^{21a} ou des monoterpènes.^{21b} Au cours des années 2000, quelques équipes se sont même intéressées à encapsuler des tiges moléculaires, composées de groupements encombrants à chaque extrémité, au sein de la cavité cylindrique de divers foldamères repliés sous forme d'hélices, conduisant ainsi à ce qui peut être défini comme des pseudo-rotaxanes hélicoïdaux auto-assemblés. L'équipe du Professeur Jeffrey Moore a montré que les foldamères *m*-phénylène éthynylène adoptent des conformations hélicoïdales dans les solvants polaires^{22a} et qu'ils peuvent accueillir des axes moléculaires dérivés de la *N,N'*-diphénylpipérazine.^{22b} Le groupe de Jean-Marie Lehn a décrit quant à lui des entités supramoléculaires composées de plusieurs oligomères hélicoïdaux à base de naphtyridines^{23a} auto-assemblés autour de tiges moléculaires composées de fonctions ammoniums du fait de la présence d'interactions de type charge-dipôle et d'interactions de van der Waals.^{23b} Pour finir, les équipes d'Ivan Huc et Yann Ferrand ont conçu, synthétisé et caractérisé une large variété de pseudo-rotaxanes hélicoïdaux auto-assemblés, qu'ils ont appelés des foldaxanes, à base de foldamères d'oligoamides aromatiques repliés sous forme d'hélices et d'axes moléculaires ayant une forme d'haltère.²⁴

✚ Foldaxanes basés sur des foldamères symétriques de type $P_3Q_n^F A^F Q_n^F P_3$

Le groupe d'Ivan Huc a décrit dans *Science* en 2011 les premières architectures supramoléculaires de type foldaxane, basées sur des foldamères d'oligoamides aromatiques.^{25a} Un foldaxane est composé de deux sous-unités principales : un axe moléculaire accueilli au sein d'un foldamère hélicoïdal (figure 8a). L'axe moléculaire est constitué de deux fonctions carbamates (en orange) séparées par une

²¹ (a) Hou J.L., Shao X.B., Chen G.J., Zhou Y.X., Jiang X.K. & Li Z.T., Hydrogen Bonded Oligohydrazide Foldamers and Their Recognition for Saccharides, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 12386-12394; Chandramouli N., Ferrand Y., Lautrette G., Kauffmann B., Mackereth C.D., Laguerre M., Dubreuil D. & Huc I., Iterative Design of a Helically Folded Aromatic Oligoamide Sequence for the Selective Encapsulation of Fructose, *Nat. Chem.*, **2015**, *7*, 334-341; Hwang J.Y., Jeon H.G., Choi Y.R., Kim J., Kang P., Lee S. & Jeong K.S., Aromatic Hybrid Foldamer with a Hydrophilic Helical Cavity Capable of Encapsulating Glucose, *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 5625-5628. (b) Prince R.B., Barnes S.A. & Moore J.S., Foldamer-Based Molecular Recognition, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 2758-2762.

²² (a) Nelson J.C., Saven J.G., Moore J.S. & Wolynes P.G., Solvophobic Driven Folding of Nonbiological Oligomers, *Science*, **1997**, *277*, 1793-1796. (b) Tanatani A., Hughes T.S. & Moore J.S., Foldamers as Dynamic Receptors: Probing the Mechanism of Molecular Association Between Helical Oligomers and Rodlike Ligands, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 325-328; Nishinaga T., Tanatani A., Oh K. & Moore J.S., The Size-Selective Synthesis of Folded Oligomers by Dynamic Templatation, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 5934-5935.

²³ (a) Petitjean A., Cuccia L.A., Lehn J.M., Nierengarten H. & Schmutz M., Cation-Promoted Hierarchical Formation of Supramolecular Assemblies of Self-Organized Helical Molecular Components, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1195-1198. (b) Petitjean A., Nierengarten H., Van Dorsselaer A. & Lehn J.M., Self-Organization of Oligomeric Helical Stacks Controlled by Substrate Binding in a Tobacco Mosaic Virus Like Self-Assembly Process, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 3695-3699.

²⁴ Koehler V., Roy A., Huc I. & Ferrand Y., Foldaxanes: Rotaxane-like Architectures from Foldamers, *Acc. Chem. Res.*, **2022**, *55*, 1074-1085.

²⁵ (a) Gan Q., Ferrand Y., Bao C., Kauffmann B., Grélard A., Jiang H. & Huc I., Helix-Rod Host-Guest Complexes with Shuttling Rates Much Faster than Disassembly, *Science*, **2011**, *331*, 1172-1175. (b) Gan Q., Wang X., Kauffmann B., Rosu F., Ferrand Y. & Huc I., Translation of Rod-Like Template Sequences Into Homochiral Assemblies of Stacked Helical Oligomers, *Nat. Nanotech.*, **2017**, *12*, 447-452.

chaîne hydrocarbonée, formant ainsi une station dicarbamate qui jouera le rôle de site de reconnaissance pour le foldamère hélicoïdal. De plus, cette tige moléculaire est fonctionnalisée de part et d'autre par des groupements encombrants (généralement benzyle ou 4,4-diphénylbutyle) permettant d'obtenir une forme d'haltère. Le foldamère, quant à lui, est formé de quatre monomères différents à savoir la 2,6-diaminopyridine (représentée en bleu et notée P^N), le diacide 2,6-pyridinedicarboxylique (en bleu, noté P^C), l'acide 7-amino-8-fluoro-2-quinolinecarboxylique (en gris, noté Q^F) et l'acide 1,8-diaza-9-fluoro-2,7-anthracènedicarboxylique (en noir, noté A^F). Chaque monomère va induire, du fait de la taille de son unité aromatique et du positionnement de ces substituants amine et acide, une courbure locale au sein de l'hélice (figure 8b). Les sous-unités Q^F et A^F codent donc pour un diamètre plus important que les sous-unités P^N et P^C. La forme de l'objet replié résulte donc d'une combinaison linéaire de conformations préférentielles locales.²⁶ De plus, les trimères de pyridine (en bleu, notés P^NP^CP^N), présents de part et d'autre de chaque séquence et codant pour un diamètre relativement faible, jouent le rôle de « pince à carbamate » et permettent le maintien de l'axe moléculaire au sein de la cavité cylindrique centrale du foldamère par le biais de liaisons hydrogène intermoléculaires (figure 8c). Dans la revue *Science* en 2011^{25a} et dans la revue *Nature Nanotechnology* en 2017,^{25b} il a été reporté quatre foldamères hélicoïdaux de longueurs différentes (composés **13a-c** et **1** sur la figure 8a), variant de par leur nombre de monomères fluoro-quinoline Q^F, de part et d'autre du monomère central fluoro-anthracène A^F. De plus, onze axes moléculaires en forme d'haltère, possédant des stations dicarbmates de longueurs différentes (composés **14a-k** sur la figure 8a), ont également été décrits. Cela a permis d'étudier, par le biais de divers titrages réalisés par spectroscopie RMN ¹H, les correspondances optimales entre longueur de l'hélice et longueur de la tige lors de la formation d'un foldaxane. Le tableau ci-après récapitule l'ensemble des constantes d'association K_a des foldaxanes obtenus et il s'avère que l'un d'entre eux se forme et présente une affinité remarquable entre l'hélice et l'axe moléculaire. Le foldaxane formé par auto-assemblage entre la tige **14f**, possédant une station dicarbamate à sept sous-unités méthylènes, et l'hélice P₃Q^F₆A^FQ^F₆P₃ **1** présente une constante d'association de 345 000 L.mol⁻¹ dans le CDCl₃.^{26b}

²⁶ (a) Huc I., Aromatic Oligoamide Foldamers, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 2004, 17-29. (b) Koehler V., Roy A., Huc I. & Ferrand Y., Foldaxanes: Rotaxane-like Architectures from Foldamers, *Acc. Chem. Res.*, **2022**, 55, 1074-1085.

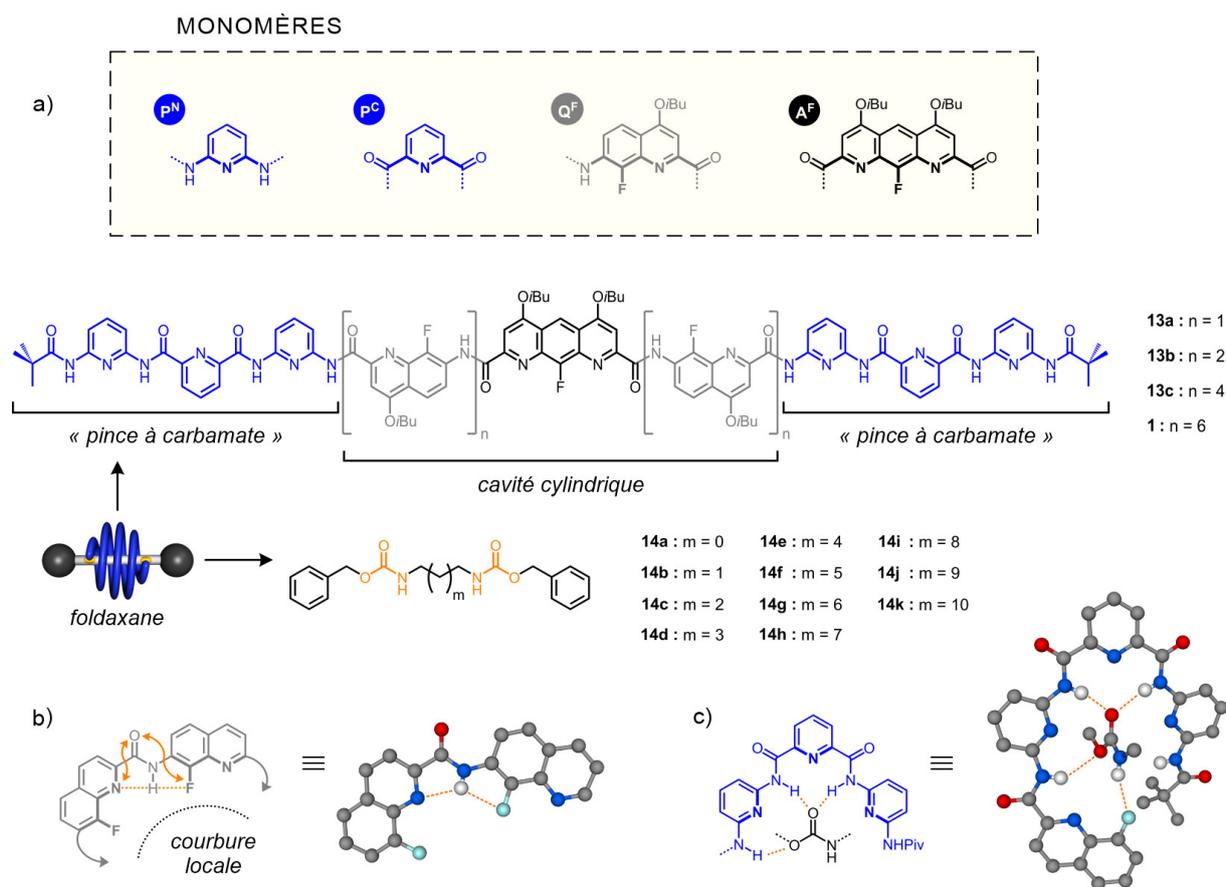


Figure 8. a) Structure des deux sous-unités d'un foldaxane et structure des différents monomères constituant les foldamères d'oligoamides aromatiques hélicoïdaux **13a-c** et **1**. Représentations schématiques et structures rayons X correspondantes b) de la courbure locale observée au niveau d'un dimère de fluoroquinoline Q^F_2 conduisant à un repliement hélicoïdal global et c) du mode de reconnaissance observé entre les trimères de pyridines $P^{NP}C^P$ de l'hélice et les fonctions carbamates de l'axe moléculaire conduisant à un auto-assemblage sous forme de pseudo-rotaxane hélicoïdal, appelé foldaxane.

Tableau 1. Constantes d'association des différents foldaxanes formés à partir des hélices **13a-c** et **1** et des axes moléculaires **14a-j**, mesurés par spectroscopie RMN 1H (400 ou 700 MHz, 318 K) dans le $CDCl_3$. Les traits (-) correspondent à des données non déterminées du fait d'une différence de longueur trop importante entre la longueur de la station dicarbamate de l'axe et la longueur du foldamère hélicoïdal.

Hélices	Constantes d'association K_a dans le $CDCl_3$ à 318 K ($L \cdot mol^{-1}$)									
	14a	14b	14c	14d	14e	14f	14g	14h	14i	14j
13a	150	< 1	-	-	-	-	-	-	-	-
13b	-	1 000	90	< 1	-	-	-	-	-	-
13c	-	-	45	31 000	22 000	140	-	-	-	-
1	-	-	-	< 1	11 000	345 000	52 000	34 000	3 000	< 1

Les foldamères d'oligoamides aromatiques **13a-c** et **1** adoptent des conformations repliées stables, sous forme de simples hélices, du fait des interactions non-covalentes vues précédemment, à savoir les liaisons hydrogène intramoléculaires, les répulsions électrostatiques, la conjugaison du système et l'empilement aromatique. De plus, il a été montré que ces simples hélices avaient la capacité de s'agréger, en solution et à l'état solide, afin de former les doubles hélices correspondantes. Ce phénomène de dimérisation peut être observé par RMN ^1H . Une fois l'équilibre thermodynamique atteint, deux jeux de signaux sont observables, l'un correspond à la simple hélice tandis que l'autre correspond à la double hélice. De plus, il est intéressant de noter que les signaux correspondant à la double hélice sont blindés par rapport aux signaux correspondant à la simple hélice dus à l'augmentation de l'empilement aromatique. Les constantes de dimérisation mesurées dans le $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ à 353 K sont $> 10^6$; $6,4 \times 10^5$; $2,8 \times 10^5$ et $7,5 \times 10^3 \text{ L.mol}^{-1}$ pour les composés **13a**, **13b**, **13c** et **1**, respectivement. À l'état solide, les doubles hélices (**13a**)₂ et (**13b**)₂ ont été caractérisées par diffraction des rayons X (figure 9d).

La formation de ces architectures de type foldaxane peut être facilement suivie par RMN ^1H . En effet, l'ajout de l'axe moléculaire en forme d'haltère à une solution contenant le foldamère sous forme de double hélice conduit à l'apparition d'un nouveau jeu de signaux facilement observable dans la région des amides. Il en résulte donc un mélange entre la double hélice de départ et le foldaxane formé, en échange lent à l'échelle de temps de la RMN. Il a été montré que la formation de ces foldaxanes résulte de la dissociation de la double hélice en simple hélice suivie du dépliement de cette simple hélice et de son repliement subséquent autour de la station dicarbamate de l'axe moléculaire en forme d'haltère (figure 9a). La cinétique de dissociation des doubles hélices en simples hélices étant extrêmement lente à 298 K, l'ensemble des titrages a été réalisé à 318 K et les constantes d'association ont été mesurées à cette température afin de minimiser la durée nécessaire pour la formation de ces complexes. En revanche, ces architectures de type foldaxane peuvent également être obtenues *via* l'ajout de l'axe moléculaire en forme d'haltère à une solution contenant le foldamère sous forme de simple hélice (la dissociation de la double hélice est obtenue par précipitation dans le méthanol). Ce processus est nettement plus rapide que le précédent étant donné que la dissociation de la double hélice en simple hélice n'a pas lieu. En effet, la simple hélice présente en solution se positionne sur sa station dicarbamate *via* un mécanisme de dépliement/repliement mais l'agrégation de la simple hélice en double hélice n'est pas observée étant donné que la cinétique de formation des foldaxanes est plus rapide que la cinétique de formation des doubles hélices. De plus, il a été montré qu'en présence d'un axe moléculaire ne possédant pas de groupements encombrants terminaux (composé **16**, figure 9c), l'hélice se positionne sur sa station dicarbamate non pas par un mécanisme de dépliement/repliement mais par l'enfilement de l'axe moléculaire directement au sein de la cavité cylindrique centrale du foldamère (figure 9b). Concernant les caractérisations à l'état solide, les foldaxanes formés avec des axes moléculaires fonctionnalisés de part et d'autre par des groupements 4,4-diphénylbutyles (composés **15a** et **15b**, figure 9c), à la place des groupements benzyles, sont plus solubles et ont une meilleure propension à cristalliser. La figure 9e montre les structures cristallographiques, obtenues par diffraction des rayons X, des foldaxanes **13b**⊃**15a**, **13c**⊃**15b** et **13c**⊃**16**.

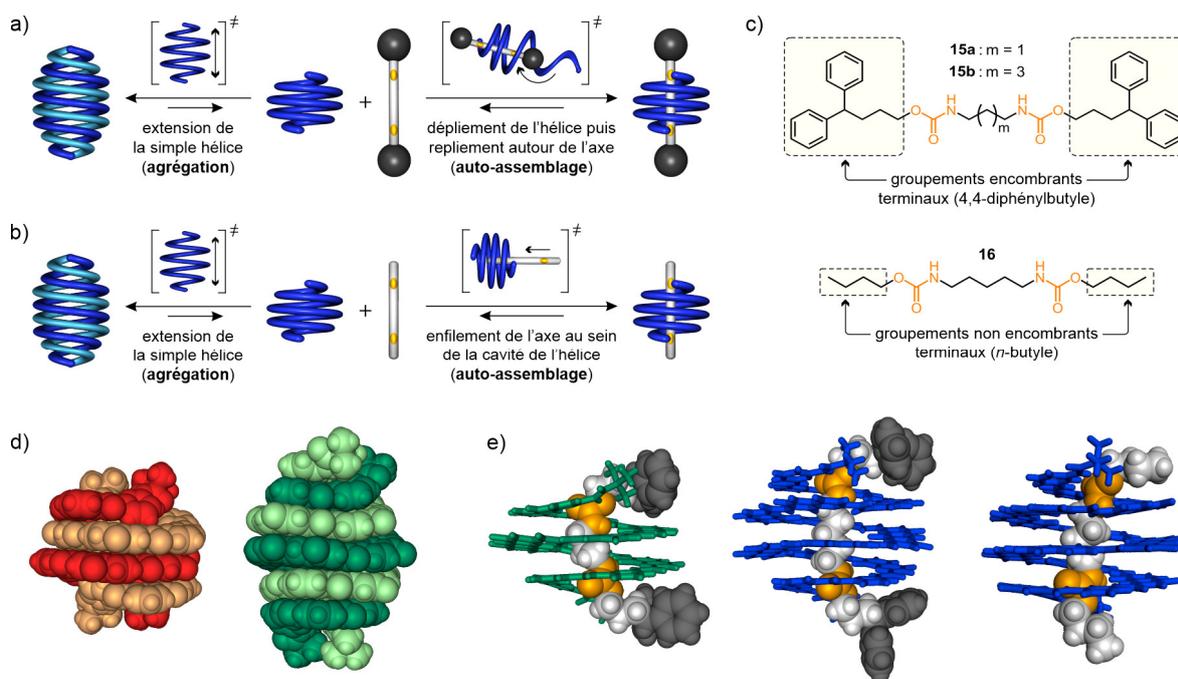


Figure 9. Représentations schématiques de l'équilibre entre a) un axe moléculaire en forme d'haltère et un foldamère sous forme de simple hélice, de double hélice ou de foldaxane et b) un axe moléculaire sans groupements encombrants terminaux et un foldamère sous forme de simple hélice, de double hélice ou de foldaxane. c) Formule des tiges **15a** et **15b** possédant des groupements terminaux encombrants et formule de la tige **16** possédant des groupements terminaux non encombrants. Structures cristallographiques d) des doubles hélices (**13a**)₂ et (**13b**)₂ (de gauche à droite) et e) des foldaxanes **13b**⊃**15a**, **13c**⊃**15b** et **13c**⊃**16** (de gauche à droite). Les foldamères **13a**, **13b** et **13c** sont représentés en rouge, vert et bleu, respectivement et les chaînes latérales ont été omises par soucis de clarté. Les fonctions carbamates des tiges sont représentées en orange.

🚧 Foldaxanes basés sur des foldamères dissymétriques de type $P_3Q_n^F A^F Q_n^F P_2N$

Comme nous l'avons vu précédemment, les foldamères symétriques de type $P_3Q_n^F A^F Q_n^F P_3$ conduisent à des foldaxanes en présence d'axes moléculaires possédant une station dicarbamate. En 2019, dans la revue *Angewandte Chemie*, les équipes du Pr. Huc et du Dr. Ferrand ont décrit un foldamère dissymétrique de type $P_3Q_n^F A^F Q_n^F P_2N$ capable de former des foldaxanes avec des axes moléculaires dissymétriques possédant une station carbamate/amide (figure 10a).²⁷ Le remplacement d'un trimère $P^N P^C P^N$ de la séquence symétrique par un trimère $P^N P^C N$, N étant un monomère naphtyridine, conduit à une séquence dissymétrique. Cette dernière va pouvoir lier des axes moléculaires constitués d'une station formée d'une fonction carbamate et d'une fonction amide de part et d'autre d'un espaceur hydrocarboné. Des études de diffraction des rayons X ont révélé que le trimère $P^N P^C P^N$ reconnaît la fonction carbamate par formation de trois liaisons hydrogène (figure 10c) alors que le trimère $P^N P^C N$ a une faible affinité pour la fonction carbamate du fait d'un phénomène de répulsion électrostatique entre l'oxygène de la fonction carbamate et l'azote de la sous-unité naphtyridine (figure 10b). Le

²⁷ Wang X., Gan Q., Wicher B., Ferrand Y. & Huc I., Directional Threading and Sliding of a Dissymmetrical Foldamer Helix on Dissymmetrical Axles, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58, 4205-4209.

trimère P^NP^CN préfère donc se lier à la fonction amide par formation de deux liaisons hydrogène et en l'absence du phénomène de répulsion électrostatique observé précédemment (figure 10d). Divers titrages réalisés par spectroscopie RMN ¹H ont permis de trouver la correspondance optimale entre la longueur de l'hélice dissymétrique et la longueur de la station carbamate / amide de la tige. La meilleure constante d'affinité recensée s'élève à 28 000 L.mol⁻¹ dans le CDCl₃ et elle résulte de l'auto-assemblage entre le foldamère dissymétrique P₃Q^F₆A^FQ^F₆P₂N **17** et l'axe moléculaire possédant une station carbamate/amide composée de sept sous-unités méthylènes **18c** (figure 10a). Pour finir, il est intéressant de noter que ce foldaxane **17**→**18c**, composé d'une hélice dissymétrique et d'une station carbamate/amide, possède une constante d'association treize fois plus faible que son homologue **1**→**14f**, composé d'une hélice symétrique et d'une station dicarbamate.

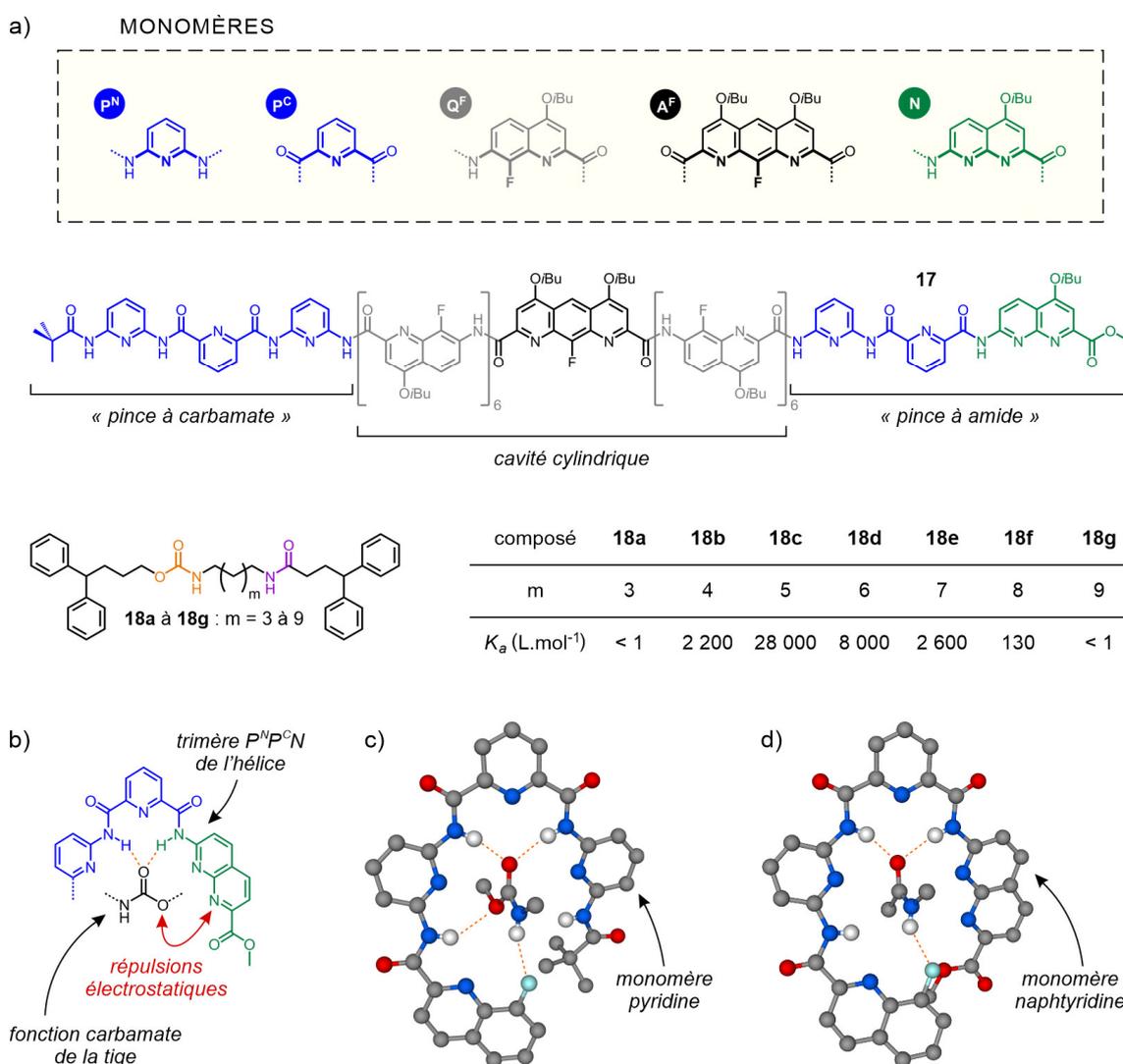


Figure 10. a) Formules du foldamère hélicoïdal dissymétrique **17** et des axes moléculaires en forme d'haltère **18a** à **18g** composés d'une station carbamate/amide. Le tableau récapitule les constantes d'association des foldaxanes correspondants, déterminées par spectroscopie RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 318 K). b) Représentation schématique du phénomène de reconnaissance moléculaire entre la fonction carbamate de la tige et le trimère P^NP^CN de l'hélice. Structures cristallines des phénomènes de reconnaissance moléculaire entre c) la fonction carbamate de la tige et le trimère P^NP^CN de l'hélice et d) la fonction amide de la tige et le trimère P^NP^CN de l'hélice.

L'agrégation du foldamère **17**, conduisant à la double hélice dissymétrique (**17**)₂, qui peut être parallèle ou antiparallèle, est très lente. L'équilibre est atteint après trente jours à 298 K ou quatre jours à 323 K et la constante de dimérisation est de $1,5 \times 10^3 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$ dans le CDCl_3 à 323 K. Concernant la formation des foldaxanes avec le foldamère dissymétrique **17**, lorsque l'axe moléculaire composé de la station carbamate/amide est ajouté à une solution contenant l'hélice, trois jeux de signaux sont identifiables sur le spectre RMN ^1H résultant. L'un correspond à l'hélice dissymétrique libre et les deux autres correspondent à ce qui est appelé le complexe « matching » et le complexe « mismatching » (figure 11a). Le complexe « matching » est le foldaxane dans lequel les trimères $\text{P}^{\text{N}}\text{P}^{\text{C}}\text{P}^{\text{N}}$ et $\text{P}^{\text{N}}\text{P}^{\text{C}}\text{N}$ reconnaissent respectivement les fonctions carbamate et amide. Alors que le complexe « mismatching » est le foldaxane dans lequel les trimères $\text{P}^{\text{N}}\text{P}^{\text{C}}\text{P}^{\text{N}}$ et $\text{P}^{\text{N}}\text{P}^{\text{C}}\text{N}$ reconnaissent respectivement les fonctions amide et carbamate. Cependant, le complexe « mismatching » est moins stable que le complexe « matching » du fait des répulsions électrostatiques entre l'oxygène de la fonction carbamate et l'azote de la sous-unité naphtyridine (voir figure 10b). Cette instabilité du complexe « mismatching » va donc engendrer sa dissociation pour au final n'avoir qu'exclusivement le foldaxane dans lequel le trimère $\text{P}^{\text{N}}\text{P}^{\text{C}}\text{P}^{\text{N}}$ reconnaît la fonction carbamate (en orange sur la structure RX de la figure 11b) et où le trimère $\text{P}^{\text{N}}\text{P}^{\text{C}}\text{N}$ reconnaît la fonction amide (en violet sur la structure RX).

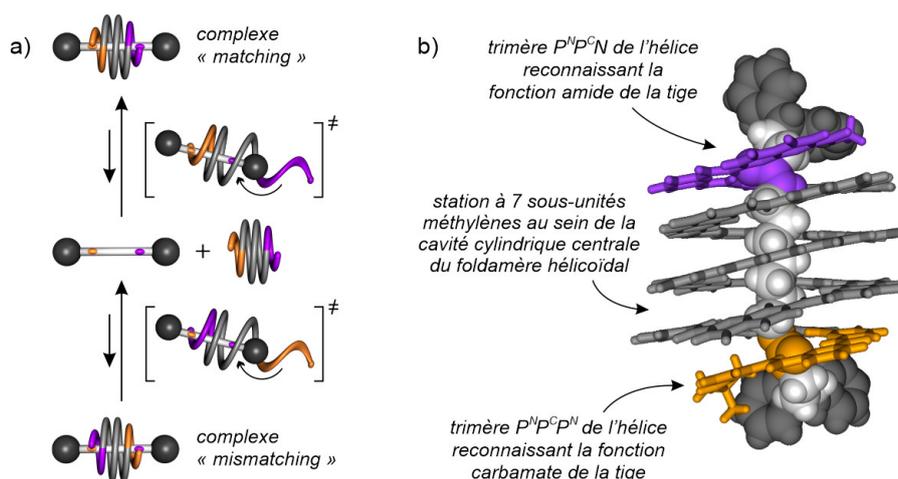


Figure 11. a) Equilibre régissant la formation d'un foldaxane basé sur une hélice dissymétrique et b) structure cristallographique du foldaxane **17**→**18c**. Le trimère $\text{P}^{\text{N}}\text{P}^{\text{C}}\text{P}^{\text{N}}$ de l'hélice et la fonction carbamate de la tige sont représentés en orange alors que le trimère $\text{P}^{\text{N}}\text{P}^{\text{C}}\text{N}$ et la fonction amide sont représentés en violet. Les chaînes latérales de l'hélice ont été omises par soucis de clarté.

✚ Foldaxanes basés sur des foldamères de type $\text{P}_3\text{Q}^{\text{F}}_n$

Les foldamères de type $\text{P}_3\text{Q}^{\text{F}}_n\text{A}^{\text{F}}\text{Q}^{\text{F}}_n\text{P}_3$ ont la capacité de se replier en hélices simples mais également de s'agréger en doubles hélices. Cependant, ces doubles hélices ne peuvent pas se lier avec des axes moléculaires en forme d'haltère du fait de la présence de deux trimères de pyridines $\text{P}^{\text{N}}\text{P}^{\text{C}}\text{P}^{\text{N}}$, possédant une forte courbure locale et donc un faible diamètre, à chaque extrémité de la cavité cylindrique centrale (figure 12c). Dans des articles publiés dans *Angewandte Chemie* en 2011 et en 2016 ainsi que dans *JACS* en 2017, il a été montré qu'un axe moléculaire en forme d'haltère, possédant une station

dicarbamate, peut se lier à une double hélice de type $(P_3Q^n)_2$.²⁸ Trois nouveaux foldamères d'oligoamides aromatiques de type P_3Q^n , ayant la capacité de s'agréger en doubles hélices antiparallèles $(P_3Q^n)_2$, ont donc été synthétisés (composés **19a-c** sur la figure 12a). Ces doubles hélices possèdent seulement un trimère de pyridines $P^N P^C P^N$ à chaque extrémité de la cavité cylindrique (un trimère sur chaque brin oligomérique, figure 12c) et ont donc la capacité de former des foldaxanes avec des axes moléculaires en forme d'haltère. Les constantes de dimérisation des foldamères **19b** et **19c**, mesurées par spectroscopie RMN 1H , sont respectivement $1,0 \times 10^4$ et $1,8 \times 10^4$ L.mol $^{-1}$ dans le $C_2D_2Cl_4$ à 353 K. Et les structures des doubles hélices **(19b)₂** et **(19c)₂** sont présentées sur la figure 12b.

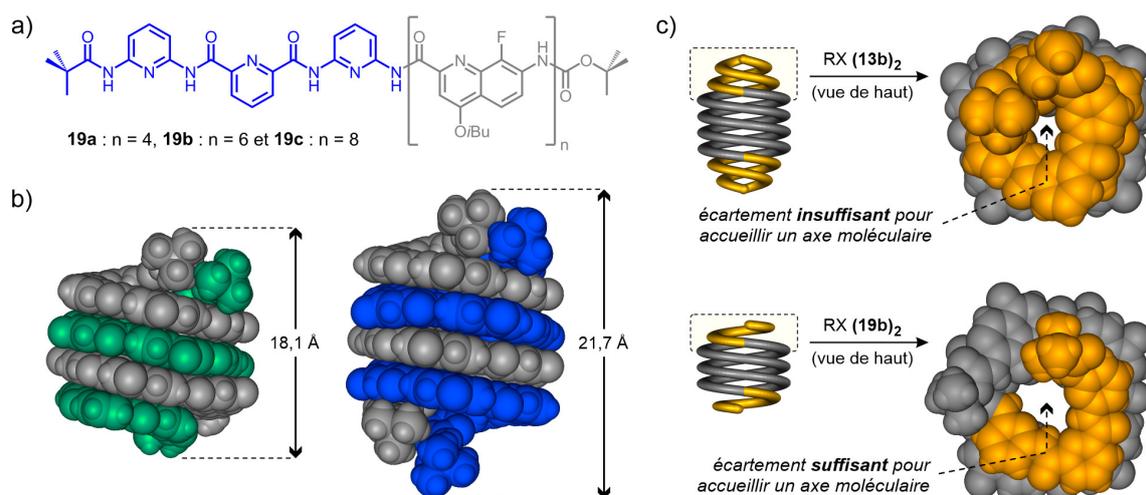


Figure 12. a) Formules des foldamères **19a** à **19c** ayant la capacité de s'agréger sous forme de doubles hélices antiparallèles. b) Structures cristallographiques des doubles hélices **(19b)₂** (gauche) et **(19c)₂** (droite). c) Comparaison structurale des extrémités des doubles hélices de type $(P_3Q^nA^FQ^nP_3)_2$ (haut) et $(P_3Q^n)_2$ (bas). Toutes les structures sont à la même échelle et les chaînes latérales isobutoxyyles ont été omises par soucis de clarté.

En 2011, dans *Angewandte Chemie*, il a été montré que la double hélice $(P_3Q^F_4)_2$, notée **(19a)₂**, peut lier des axes moléculaires en forme d'haltère composés d'une station dicarbamate *via* dépliement de cette double hélice puis repliement subséquent de cette dernière autour de l'axe. Comme dans le cas des foldaxanes formés à partir des simples hélices symétriques de type $P_3Q^nA^FQ^nP_3$, la cohésion de l'architecture supramoléculaire résulte de la formation de trois liaisons hydrogène entre les trimères de pyridines de la double hélice (donneurs de liaisons hydrogène) et les fonctions carbamates de l'axe moléculaire (accepteurs de liaisons hydrogène). En revanche, dans le cas de la double hélice **(19a)₂**, des mouvements de vissage et de dévissage d'un brin par rapport à l'autre sont possibles. L'aspect dynamique de cette double hélice lui permet une large tolérance vis-à-vis de la longueur de la station dicarbamate lors de la formation d'un foldaxane (figure 13a). En effet, il a été montré par des études

²⁸ Ferrand Y., Gan Q., Kauffmann B., Jiang H. & Huc I., Template-Induced Screw Motions within an Aromatic Amide Foldamer Double Helix, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 7572-7575; Denisov S.A., Gan Q., Wang X., Scarpantonio L., Ferrand Y., Kauffmann B., Jonusauskas G., Huc I. & McClenaghan N.D., Electronic Energy Transfer Modulation in a Dynamic Foldaxane: Proof-of-Principle of a Lifetime-Based Conformation Probe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *128*, 1350-1355; Wang X., Wicher B., Ferrand Y. & Huc I., Orchestrating Directional Molecular Motions: Kinetically Controlled Supramolecular Pathways of a Helical Host on Rodlike Guests, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 9350-9358.

en solution (titrages RMN ^1H) que la double hélice **(19a)₂** est capable de former des foldaxanes avec des axes moléculaires possédant des stations dicarbamates dont les espaceurs varient de trois à six sous-unités méthylènes (composés **14b-e** sur la figure 13b). Certains complexes ont également été caractérisés à l'état solide (diffraction des rayons X) comme le montre la figure 13c. Ces données cristallographiques ont permis de montrer que la distance entre les deux trimères de pyridines de la double hélice passe de 6,8 Å à 9,0 Å pour les foldaxanes **(19a)₂⊃14b** et **(19a)₂⊃14d**, respectivement. De plus, dans la revue *JACS* de 2017, il a été reporté que la double hélice $(\text{P}_3\text{Q}^{\text{F}}_8)_2$, notée **(19c)₂**, peut également adapter sa longueur, *via* des mouvements de vissage/dévisage d'un brin par rapport à l'autre, à la longueur de la station dicarbamate de l'axe moléculaire. Pour ce faire, les axes **20a** et **20b**, fonctionnalisés d'un côté par un groupement encombrant (4,4-diphénylbutyle) et de l'autre côté par un groupement non encombrant (*n*-butyle), ont été synthétisés (figure 13b). Les foldaxanes résultants ont donc été formés *via* l'enfilement de l'axe moléculaire au sein de la cavité cylindrique centrale de la double hélice et non *via* un mécanisme de dépliement/repliement de cette dernière. Et il a été montré que la double hélice **(19c)₂** peut tout aussi bien lier l'axe moléculaire **20a**, composé de huit sous-unités méthylènes, et l'axe moléculaire **20b**, composé quant à lui de onze sous-unités méthylènes (structures cristallographiques des foldaxanes **(19c)₂⊃20a** et **(19c)₂⊃20b** sur la figure 13d). Le tableau ci-après récapitule l'ensemble des constantes d'association des foldaxanes composés de double hélice de type $(\text{P}_3\text{Q}^{\text{F}}_n)_2$, obtenues par titrages RMN ^1H (400 MHz, 318 K) dans le CDCl_3 .

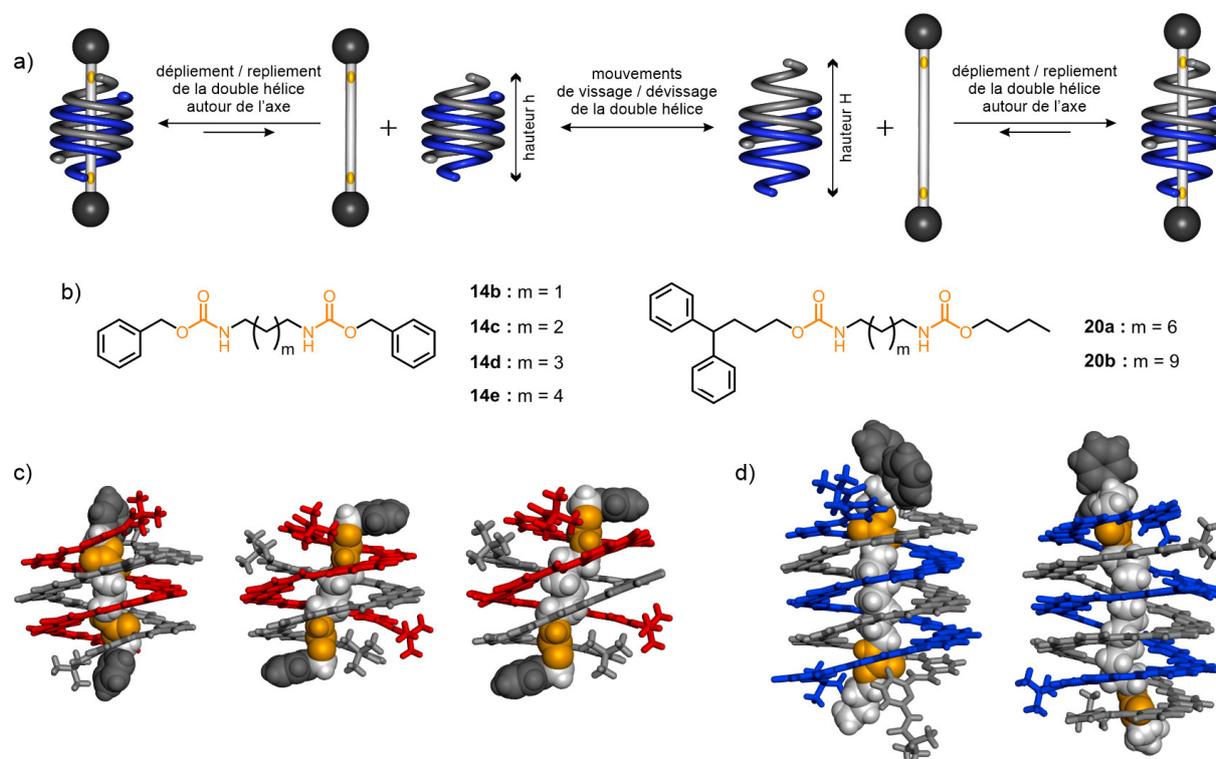


Figure 13. a) Représentation schématique des mouvements de vissage/dévisage d'une double hélice de type $(\text{P}_3\text{Q}^{\text{F}}_n)_2$ conduisant à des foldaxanes de longueurs différentes par ajout d'axes moléculaires de longueurs différentes. b) Formules des axes moléculaires **14b-e**, **20a** et **20b**. Structures cristallographiques des foldaxanes c) **(19a)₂⊃14b**, **(19a)₂⊃14d**, **(19a)₂⊃14e** et d) **(19c)₂⊃20a**, **(19c)₂⊃20b** (de gauche à droite). Toutes les structures cristallines sont à la même échelle et les chaînes latérales isobutoxy des hélices ont été omises.

Tableau 2. Constantes d'association des différents foldaxanes formés à partir des hélices **(19a)₂** à **(19c)₂** et des axes moléculaires **14b** à **14k**, mesurés par spectroscopie RMN ¹H (400 MHz, 318 K) dans le CDCl₃. Les traits (-) correspondent à des données non déterminées du fait d'une différence de longueur trop importante entre la longueur de la station dicarbamate de l'axe et la longueur du foldamère hélicoïdal.

Hélices	Constantes d'association K_a dans le CDCl ₃ à 318 K (L.mol ⁻¹)									
	14b	14c	14d	14e	14f	14g	14h	14i	14j	14k
(19a)₂	55	20	140	35	-	-	-	-	-	-
(19b)₂	-	-	65	2 000	550	2 800	160	0	-	-
(19c)₂	-	-	-	97	720	3 700	27 000	4 500	29 000	5 000

1.3. Poly-foldaxanes avec contrôle de l'induction d'hélicité

Les groupes d'Ivan Huc et Yann Ferrand ont décrit dans *Nature Nanotechnology* en 2017 des assemblages supramoléculaires appelés poly-foldaxanes dans lesquels plusieurs foldamères hélicoïdaux, repliés sous forme de simple hélice ou de double hélice, sont enroulés autour d'un même axe moléculaire.²⁹ Il a été reporté qu'il est possible de former des architectures supramoléculaires composées de x hélices, simples ou doubles, sur un axe moléculaire en forme d'haltère contenant x stations dicarbamates (figure 14a et 14b). Pour ce faire, les axes moléculaires **21a** à **21d**, constitués respectivement d'une, deux, trois et cinq stations dicarbamates, ont été synthétisés (figure 14c). Ces stations composées de huit sous-unités méthylènes entre les deux fonctions carbamates sont connues pour leur bonne affinité avec la double hélice (P₃Q₆)₂ (**19b**)₂. Il a été montré, par le biais de plusieurs titrages RMN ¹H, que les foldaxanes (**19b**)₂⊃**21a**, (**19b**)₄⊃**21b**, (**19b**)₆⊃**21c** et (**19b**)₁₀⊃**21d** ont été obtenus (figure 14d). Il est important de souligner, dans le cas des axes moléculaires **21b** à **21d**, que les stations dicarbamates sont séparées par le biais d'un espaceur de type éthylène glycol, jouant un rôle majeur dans la conception de ces architectures de type poly-foldaxane. En effet, si l'espaceur entre deux stations est trop court, une gêne stérique entre deux doubles hélices (**19b**)₂ adjacentes pourrait avoir lieu et cela risquerait d'engendrer d'éventuelles stations inoccupées. En revanche, si l'espaceur est trop long, une absence de communication chirale entre deux doubles hélices adjacentes pourrait être observée et cela conduirait donc à un mélange de diastéréoisomères. Par exemple, une absence de communication chirale au sein du poly-foldaxane (**19b**)₄⊃**21b** engendrerait un mélange entre le complexe PP ou MM (poly-foldaxane composé de deux doubles hélices P ou de deux doubles hélices M, paire d'énantiomère) et le complexe *méso* PM (poly-foldaxane composé d'une double hélice P et d'une double hélice M) et cela générerait donc deux jeux de signaux en RMN ¹H.

²⁹ Gan Q., Wang X., Kauffmann B., Rosu F., Ferrand Y. & Huc I., Translation of Rod-Like Template Sequences Into Homochiral Assemblies of Stacked Helical Oligomers, *Nat. Nanotech.*, **2017**, *12*, 447-452.

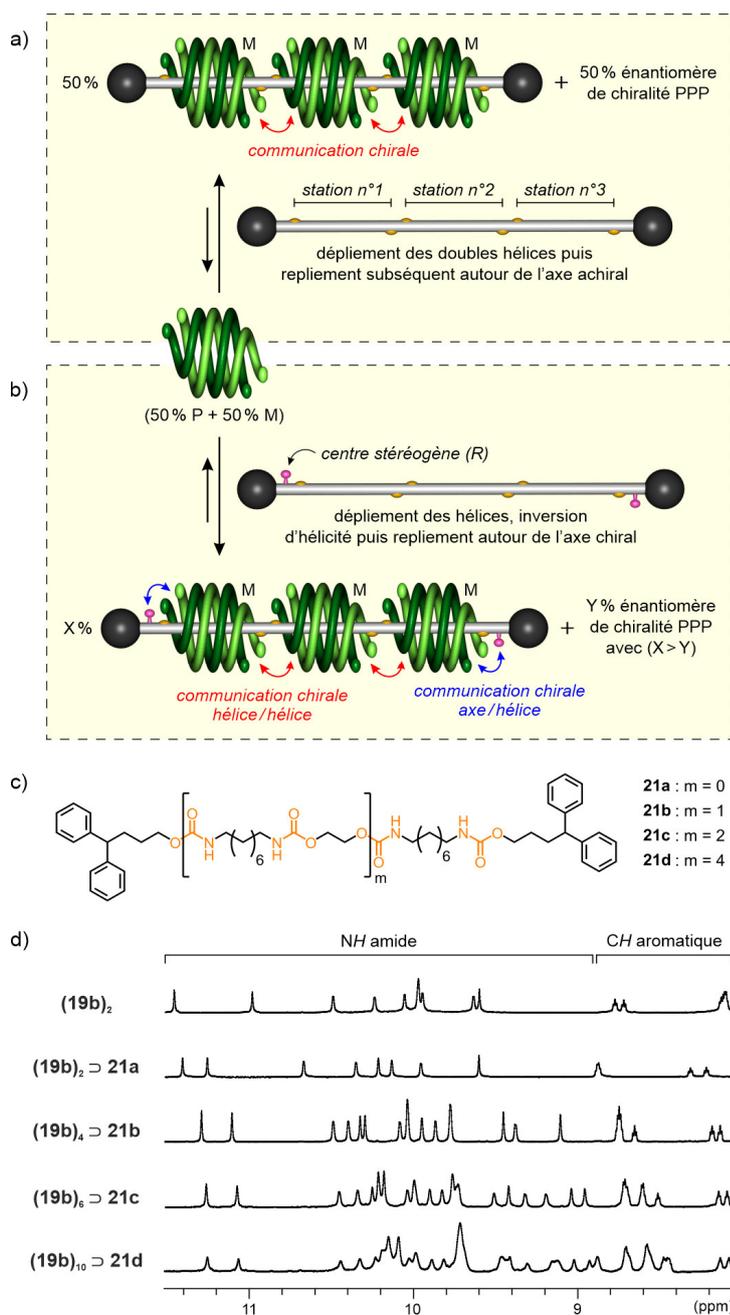


Figure 14. Représentation schématique de la formation d'un [7]foldaxane, composé de trois doubles hélices identiques, a) sans contrôle de l'induction d'hélicité, à partir d'un axe moléculaire achiral, *via* dépliage des doubles hélices et repliement subséquent autour de l'axe en forme d'haltère et b) avec contrôle de l'induction d'hélicité, à partir d'un axe moléculaire chiral, *via* dépliage des hélices, inversion d'hélicité puis repliement autour de l'axe. c) Formules des axes moléculaires achiraux **21a** à **21d** composés respectivement d'une, deux, trois et cinq stations dicarbamates à huit sous-unités méthylènes, connue pour sa bonne affinité vis-à-vis de la double hélice antiparallèle (**19b**)₂. d) Extraits des spectres RMN ¹H (CDCl₃, 700 MHz, 298 K), présentant la région des amides et quelques signaux aromatiques, de la double hélice (**19b**)₂, et des poly-foldaxanes (**19b**)₂⇌**21a**, (**19b**)₄⇌**21b**, (**19b**)₆⇌**21c** et (**19b**)₁₀⇌**21d** (de haut en bas).

De plus, les complexes supramoléculaires (**19b**)₂⇌**21a**, (**19b**)₄⇌**21b** et (**19b**)₆⇌**21c** ont également été caractérisés à l'état solide par diffraction des rayons X (figure 15a à 15c). En revanche, la structure cristallographique du [11]foldaxane (**19b**)₁₀⇌**21d** n'a pas pu être résolue, due à une intensité de diffraction des mono-cristaux trop faible, néanmoins la structure modélisée présente une architecture de 9,1 nm de long et de 22 kDa (figure 15d). Pour finir, les structures des complexes (**19b**)₄⇌**21b** et (**19b**)₆⇌**21c** démontrent clairement que l'espaceur éthylène glycol (en rouge sur la figure 15) est suffisamment long pour éviter une gêne stérique entre deux doubles hélices adjacentes et suffisamment court pour permettre une communication chirale entre deux doubles hélices adjacentes.

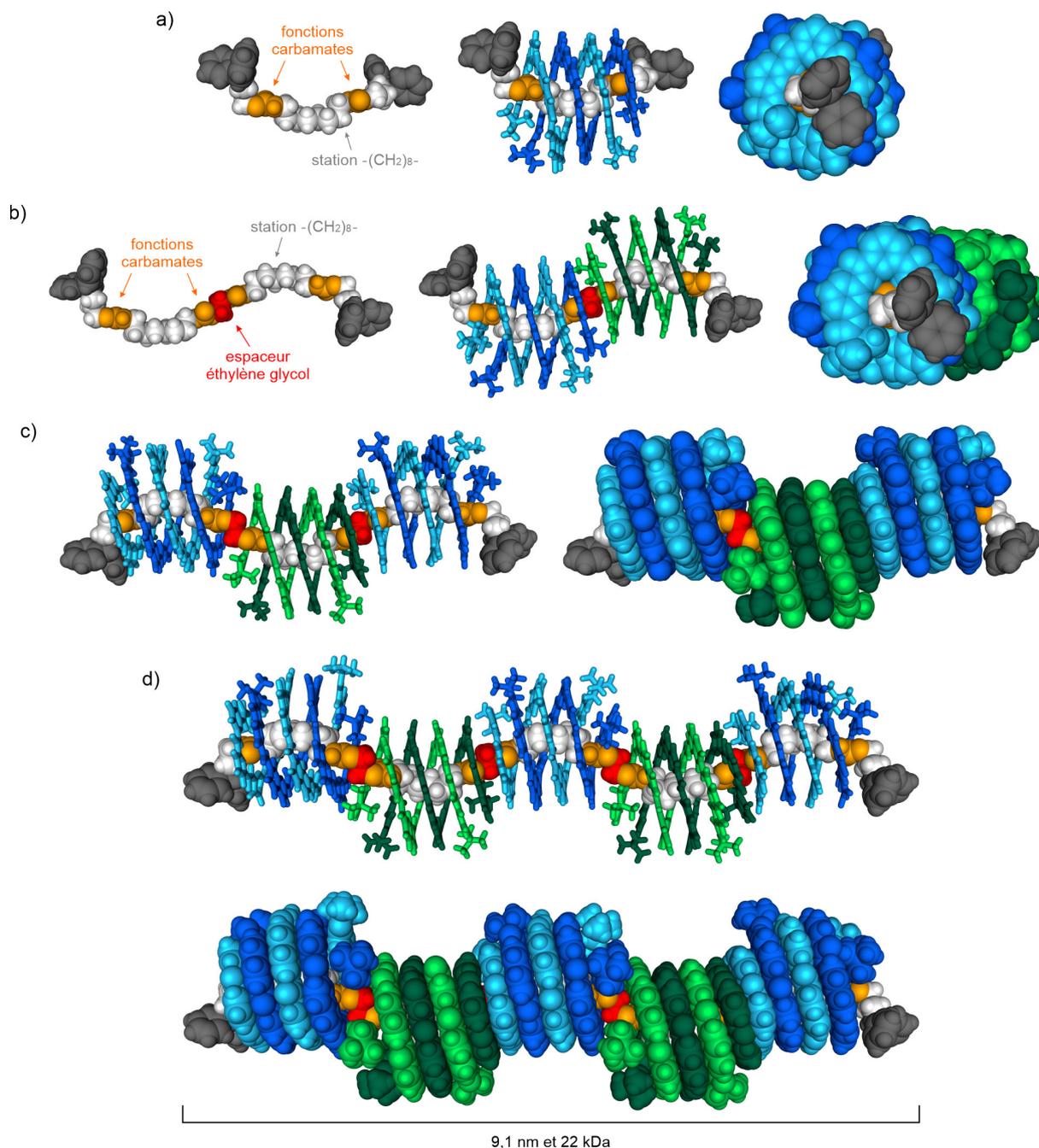


Figure 15. Structures cristallographiques des complexes a) $(19b)_2 \supset 21a$, b) $(19b)_4 \supset 21b$, c) $(19b)_6 \supset 21c$ et modèle moléculaire, obtenu en utilisant le champ de force moléculaire statique Merck (MMFFs), du complexe $(19b)_{10} \supset 21d$. Toutes les doubles hélices sont identiques, des couleurs différentes ont été utilisées uniquement par soucis de clarté. Seuls les isomères constitués d'hélices P sont représentés. Toutes les structures sont à la même échelle et les chaînes latérales isobutoxyles des hélices ont été omises.

Dans ce même article, les axes moléculaires $22-(S,S)$ et $22-(R,R)$ (figure 16a), $23-(S,S)$ et $23-(R,R)$ (figure 16b) ainsi que $24-(R,S)$ et $24-(R,R)$ (figure 16c), possédant des groupements encombrants terminaux chiraux, ont été synthétisés. Les axes $22-(S,S)$ et $22-(R,R)$ sont fonctionnalisés de part et d'autre par des groupements phénéthyles chiraux et ils sont constitués de stations dicarbamates formées de cinq sous-unités méthylènes, connues pour former des complexes de type foldaxane avec

l'hélice simple $P_3Q^F_4A^FQ^F_4P_3$ **13c** (figure 16d). Les axes **23**-(*S,S*) et **23**-(*R,R*) sont également fonctionnalisés de part et d'autre par des groupements phénéthyles chiraux mais ils sont constitués de stations dicarbamates formées de huit sous-unités méthylènes, connues pour former des complexes de type foldaxane avec l'hélice double $(P_3Q^F_6)_2$ (**19b**)₂ (figure 16e). Pour finir, les axes **24**-(*R,S*) et **24**-(*R,R*) sont composés successivement d'un groupement phénéthyle chiral, d'une station dicarbamate formée de sept sous-unités méthylènes (connue pour former des foldaxanes avec l'hélice simple $P_3Q^F_6A^FQ^F_6P_3$ **1**, figure 16d), d'un espaceur éthylène glycol, d'une station dicarbamate formée de onze sous-unités méthylènes (connue pour former des foldaxanes avec l'hélice double $(P_3Q^F_8)_2$ (**19c**)₂, figure 16e) et d'un groupement naphtyléthyle chiral. Le foldaxane formé entre l'hélice simple $P_3Q^F_4A^FQ^F_4P_3$ **13c** et l'axe moléculaire **22** de chiralité (*R,R*) présente deux jeux de signaux sur son spectre RMN ¹H (figure 16f), l'un correspond donc au foldaxane P-**13c**↔**22**-(*R,R*) (avec le foldamère **13c** sous la forme d'une simple hélice d'hélicité P) et l'autre au foldaxane M-**13c**↔**22**-(*R,R*) (avec le foldamère **13c** sous la forme d'une simple hélice d'hélicité M). En revanche, l'un des deux diastéréoisomère est très clairement majoritaire (93 % d'excès diastéréoisomérique), signifiant donc que les deux groupements phénéthyles chiraux induisent efficacement l'hélicité de la simple hélice $P_3Q^F_4A^FQ^F_4P_3$ **13c**. Couplées à ces études en solution, des études à l'état solide (diffraction des rayons X) ont permis de montrer que l'hélicité P est induite par l'axe moléculaire de chiralité (*S,S*) (structure cristallographique figure 16g). De la même manière, il a été montré que le foldaxane formé entre la double hélice $(P_3Q^F_6)_2$ (**19b**)₂ et l'axe moléculaire **23** de chiralité (*S,S*) est majoritairement présent sous la forme P-(**19b**)₂↔**23**-(*S,S*) avec un excès diastéréoisomérique de 56 % (structure cristallographique figure 16h). Plus impressionnant, en mélangeant l'axe moléculaire **24**-(*R,S*) avec les hélices **1** et (**19c**)₂, les complexes **1**.(**19c**)₂↔**24**-(*R,S*) d'hélicité PP, MM, PM et MP sont obtenus, signifiant donc une absence notoire du contrôle de l'induction d'hélicité. En revanche, en mélangeant l'axe moléculaire **24**-(*R,R*) avec les hélices **1** et (**19c**)₂, seuls les complexes **1**.(**19c**)₂↔**24**-(*R,R*) d'hélicité PP et MM sont obtenus. Des études en solution ont permis de montrer l'émergence d'une espèce majoritaire et des études à l'état solide ont clairement démontré qu'il s'agissait du complexe M-**1**.M-(**19c**)₂↔**24**-(*R,R*), à savoir le poly-foldaxane composé des hélices **1** et (**19c**)₂, toutes deux d'hélicité M (structure cristallographique figure 16i). Pour conclure, la présence de centres stéréogènes situés à chaque extrémité de l'axe moléculaire ainsi que la mise en place d'une communication chirale entre les hélices **1** et (**19c**)₂ ont permis ce contrôle de l'induction d'hélicité au sein du poly-foldaxane M-**1**.M-(**19c**)₂↔**24**-(*R,R*).

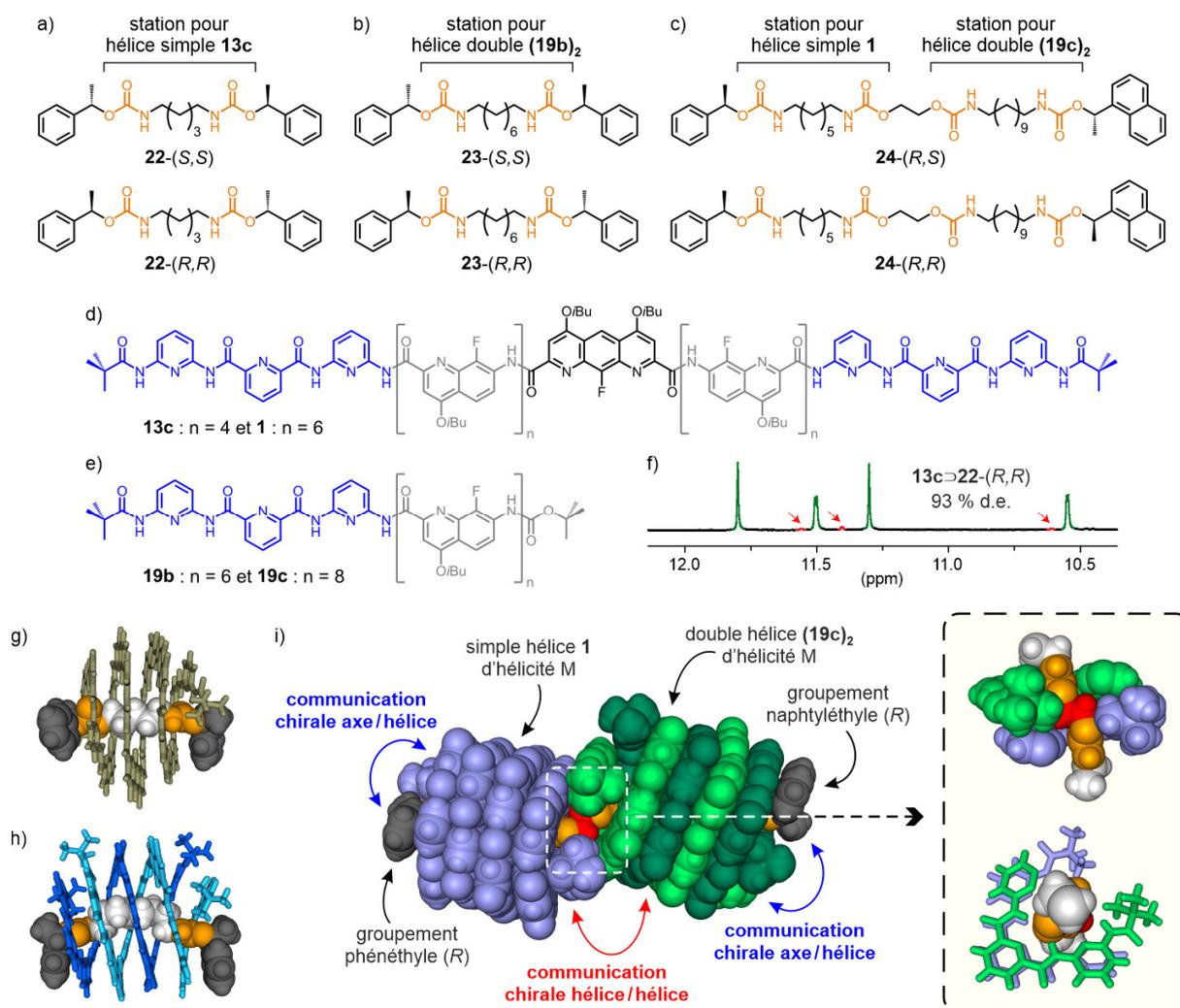


Figure 16. Formules des axes moléculaires a) **22-(S,S)** et **22-(R,R)**, b) **23-(S,S)** et **23-(R,R)** et c) **24-(R,S)** et **24-(R,R)**, composés de groupements encombrants terminaux chiraux et de stations dicarbamates de longueurs différentes. Formules des foldamères d'oligoamides aromatiques d) **13c** et **1**, repliés sous forme de simple hélice et e) **19b** et **19c**, ayant la capacité de s'agréger sous forme de doubles hélices antiparallèles. f) Extrait du spectre RMN ^1H (CDCl_3 , 700 MHz, 298 K) du foldaxane **13c** \rightarrow **22-(R,R)**. Seule une partie de la région des amides est présentée, les signaux du diastéréoisomère majoritaire sont marqués en vert alors que les signaux du diastéréoisomère minoritaire sont marqués en rouge. Structures cristallines des complexes g) P-**13c** \rightarrow **22-(S,S)**, h) P-(**19b**) $_2$ \rightarrow **23-(S,S)** et i) M-1.M-(**19c**) $_2$ \rightarrow **24-(R,R)**. Les foldamères hélicoïdaux **13c**, **1**, (**19b**) $_2$ et (**19c**) $_2$ sont représentés en kaki, mauve, bleu et vert, respectivement. Toutes les structures cristallographiques sont à la même échelle sur cette figure et les chaînes latérales isobutoxyles des hélices ont été omises par soucis de clarté.

1.4. Architecture supramoléculaire hybride entre un foldaxane et un rotaxane

Dans la continuité de ces travaux sur les foldaxanes, nous nous sommes intéressés, par le biais de ce travail de thèse, à la conception d'une architecture supramoléculaire inédite qui cumule à la fois les propriétés structurales d'un foldaxane (figure 17a) et d'un rotaxane (figure 17b). Ce dernier est défini comme une molécule composée d'un axe moléculaire enfilé au sein d'un macrocycle et fonctionnalisé de part et d'autre par des groupements encombrants terminaux suffisamment larges afin de piéger

l'anneau autour de l'axe.³⁰ Cette entité hybride, appelée foldarotaxane, est donc constituée d'un axe moléculaire en forme d'haltère autour duquel se trouve à la fois un foldamère d'oligoamide aromatique hélicoïdal et un macrocycle (figure 17c). Concernant la cohésion de cette architecture, le foldamère est maintenu sur l'axe moléculaire *via* des liaisons hydrogène intermoléculaires et le macrocycle est piégé cinétiquement autour de cet axe, entre deux groupements encombrants. Ce projet de thèse a été réalisé en collaboration avec le groupe du Docteur Frédéric Coutrot, de l'Université de Montpellier, spécialisé dans la conception, la synthèse et la caractérisation de composés entrelacés, notamment des rotaxanes,^{31a} des daisy chains^{31b} et des lassos.^{31c} Cette équipe a aussi reporté de nombreuses navettes moléculaires à mouvements contrôlés par le pH,^{31d} généralement composées d'un ou plusieurs macrocycles dibenzo-24-couronne-8 localisés autour de sites de reconnaissance ammonium ou triazolium, en fonction du pH du milieu.

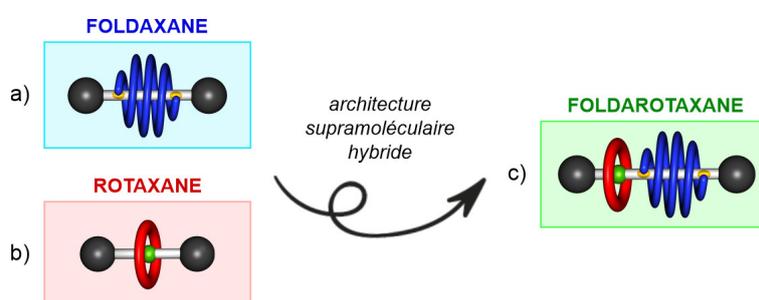


Figure 17. Représentations schématiques a) d'un foldaxane, b) d'un rotaxane et c) d'une architecture supramoléculaire hybride entre un foldaxane et un rotaxane, appelée foldarotaxane. Les sites de reconnaissance du foldamère hélicoïdal et du macrocycle sont représentés en jaune et vert, respectivement.

³⁰ Bruns C.J. & Stoddart J.F., *The Nature of the Mechanical Bond: From Molecules to Machines*, John Wiley & Sons, **2016**; Aucagne V., Berná J., Crowley J.D., Goldup S.M., Hänni K.D., Leigh D.A., Lusby P.J., Ronaldson V.E., Slawin A.M.Z., Viterisi A. & Walker D.B., Catalytic "Active-Metal" Template Synthesis of [2]Rotaxanes, [3]Rotaxanes, and Molecular Shuttles, and Some Observations on the Mechanism of the Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne 1,3-Cycloaddition, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 11950-11963; Cheng H.M., Leigh D.A., Maffei F., McGonigal P.R., Slawin A.M. & Wu J., En Route to a Molecular Sheaf: Active Metal Template Synthesis of a [3]Rotaxane with Two Axles Threaded through One Ring, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 12298-12303; Danon J.J., Leigh D.A., McGonigal P.R., Ward J.W. & Wu J., Triply Threaded [4]Rotaxanes, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 12643-12647.

³¹ (a) Fernandes A., Viterisi A., Coutrot F., Potok S., Leigh D.A., Aucagne V. & Papot S., Rotaxane-Based Propeptides: Protection and Enzymatic Release of a Bioactive Pentapeptide, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 6443-6447; Chao S., Romuald C., Fournel-Marotte K., Clavel C. & Coutrot F., A Strategy Utilizing a Recyclable Macrocycle Transporter for the Efficient Synthesis of a Triazolium-Based [2]Rotaxane, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 6914-6919; Riss-Yaw B., Clavel C., Laurent P., Waelès P. & Coutrot F., The Importance of Length and Flexibility of Macrocycle-Containing Molecular Translocators for the Synthesis of Improbable [2]Rotaxanes, *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, 13659-13666. (b) Romuald C., Busseron E. & Coutrot F., Very Contracted to Extended *co*-Conformations with or without Oscillations in Two- and Three-Station [c2]Daisy Chains, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 6516-6531; Romuald C., Cazals G., Enjalbal C. & Coutrot F., Straightforward Synthesis of a Double-Lasso Macrocycle from a Nonsymmetrical [c2]Daisy Chain, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 184-187. (c) Clavel C., Romuald C., Brabet E. & Coutrot F., A pH-Sensitive Lasso-Based Rotaxane Molecular Switch, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 2982-2989. (d) Romuald C., Ardá A., Clavel C., Jiménez-Barbero J. & Coutrot F., Tightening or Loosening a pH-Sensitive Double-Lasso Molecular Machine Readily Synthesized from an Ends-Activated [c2]Daisy Chain, *Chem. Sci.*, **2012**, *3*, 1851-1857; Waelès P., Riss-Yaw B. & Coutrot F., Synthesis of a pH-Sensitive Hetero [4]Rotaxane Molecular Machine that Combines [c2]Daisy and [2]Rotaxane Arrangements, *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, 6837-6845; Legigan T., Riss-Yaw B., Clavel C. & Coutrot F., Active Esters as Pseudostoppers for Slippage Synthesis of [2]Pseudo-rotaxane Building Blocks: A Straightforward Route to Multi-Interlocked Molecular Machines, *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, 8835-8847.

2. Conception et synthèse

Dans cette seconde partie, le design des premières architectures supramoléculaires de type foldarotaxane ainsi que les stratégies synthétiques développées afin d'obtenir ces entités seront présentés. Au vu de l'excellente affinité du foldamère d'oligoamide aromatique $P_3Q_6A^FQ_6P_3$ **1**, replié sous forme d'hélice, vis-à-vis d'une station dicarbamate à sept sous-unités méthylènes,³² nous l'avons sélectionné en tant que foldamère hélicoïdal cible (figure 18). De plus, plusieurs rotaxanes composés d'un macrocycle dibenzo-24-couronne-8 (noté DB24C8) et d'une station dicarbamate nécessaire pour accueillir l'hélice **1** ont été préparés. Les modes opératoires ainsi que les caractérisations des molécules non publiées dans la littérature seront décrits dans la partie expérimentale.

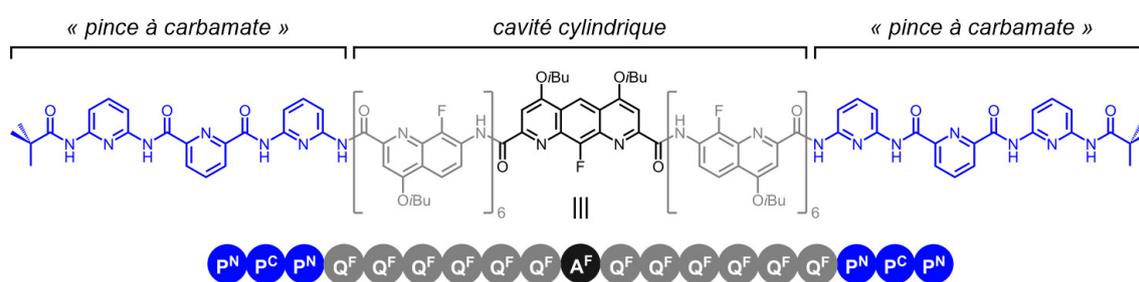


Figure 18. Structure du foldamère d'oligoamide aromatique hélicoïdal cible **1**.

2.1. Conception d'une architecture foldarotaxane

Rotaxanes de première génération

Dans un premier temps, nous avons abordé ce projet de thèse en concevant divers rotaxanes dans lesquels le site de reconnaissance ammonium, autour duquel est localisé le macrocycle, se trouve au centre d'une station dicarbamate, nécessaire pour accueillir le foldamère hélicoïdal. Ces rotaxanes diffèrent de par la longueur et la nature des espaceurs situés après la station dicarbamate. La déprotonation de la fonction ammonium engendrera la libre circulation du macrocycle le long de l'axe moléculaire du fait de la rupture des liaisons hydrogène initialement présentes entre le macrocycle et l'axe. L'hypothèse alors émise est que l'ajout du foldamère hélicoïdal devrait conduire à la formation d'un foldarotaxane dans lequel l'hélice aurait poussé le macrocycle autour de l'espaceur afin de pouvoir s'installer sur sa station (figure 19). Pour rappel, la présence d'une amine secondaire non protonée au centre de la station dicarbamate est compatible avec la cavité cylindrique du foldamère et ne perturbe donc pas le positionnement de l'hélice sur ce type de station.³³

³² Gan Q., Wang X., Kauffmann B., Rosu F., Ferrand Y. & Huc I., Translation of Rod-Like Template Sequences Into Homochiral Assemblies of Stacked Helical Oligomers, *Nat. Nanotech.*, **2017**, *12*, 447-452; Koehler V., Roy A., Huc I. & Ferrand Y., Foldaxanes: Rotaxane-like Architectures from Foldamers, *Acc. Chem. Res.*, **2022**, *55*, 1074-1085.

³³ Gan Q., Ferrand Y., Bao C., Kauffmann B., Grélard A., Jiang H. & Huc I., Helix-Rod Host-Guest Complexes with Shuttling Rates Much Faster than Disassembly, *Science*, **2011**, *331*, 1172-1175.

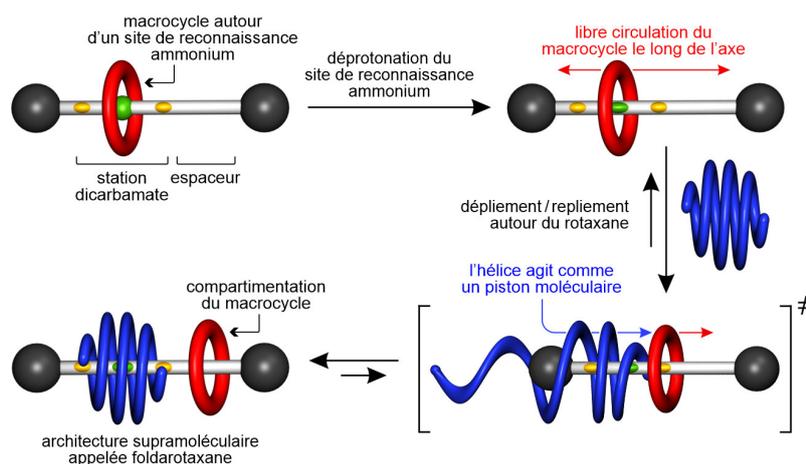


Figure 19. Représentation schématique de l'hypothèse de compartimentation d'un rotaxane, qui pourrait se produire suite à l'ajout et au positionnement d'un foldamère hélicoïdal sur une station dicarbamate sous sa forme déprotonée.

Pour ce faire, nous avons préparé les intermédiaires **25a** à **25c** et nos collaborateurs de Montpellier ont synthétisé les [2]rotaxanes **28a** à **28d** (figure 20). Ces molécules sont toutes composées d'un site de reconnaissance ammonium (en vert), permettant la reconnaissance du macrocycle DB24C8 (en rouge), par formation de liaisons hydrogène intermoléculaires entre les atomes d'oxygène de l'anneau (accepteurs de liaisons hydrogène) et la fonction ammonium de l'axe moléculaire (donneur de liaisons hydrogène).³⁴ Ce motif de reconnaissance ammonium est situé au centre d'une station dicarbamate (en orange) capable d'accueillir l'hélice P₃Q^F₆A^FQ^F₆P₃ **1** par formation de liaisons hydrogène entre les trimères de pyridines P^{NP}C^PN de l'hélice (donneurs de liaisons hydrogène) et les fonctions carbamates de la tige (accepteurs de liaisons hydrogène). Ces quatre rotaxanes diffèrent de par la nature et la longueur de l'espaceur (composé des fragments notés X et Y, en bleu) situé entre la station dicarbamate de l'hélice et le bouchon terminal de droite. Ces composés ont été préparés *via* une méthode appelée bouchonnage,³⁵ qui consiste dans un premier temps à concevoir les semi-rotaxanes **26a** à **26c**, par enfilage des axes **25a** à **25c** au sein d'un macrocycle DB24C8, conduisant à des constantes d'association K_a d'environ 150 L.mol⁻¹ dans le CD₂Cl₂ à 298 K.³⁶ Ensuite, les rotaxanes **28a** à **28c** ont été obtenus par couplage du bouchon **27a** avec les semi-rotaxanes **26a** à **26c**, respectivement. Le rotaxane **28d** a été obtenu quant à lui par couplage du bouchon **27b** avec le semi-rotaxane **26a**. Pour finir, les rotaxanes **28a** à **28d** ont été déprotonés par lavage avec une solution de soude 1 M, conduisant aux composés **29a** à **29d** et les analyses RMN ¹H résultantes ont révélé une déprotonation quantitative dans les quatre cas. La déprotonation permet le libre déplacement du macrocycle le long de l'axe, libérant ainsi partiellement la station dicarbamate nécessaire à la reconnaissance du foldamère hélicoïdal **1**.

³⁴ Ashton P.R., Glink P.T., Schiavo C., Stoddart J.F., Chrystal E.J., Menzer S., Williams D.J. & Tasker P.A., Doubly Encircled and Double-Stranded Pseudorotaxanes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, *34*, 1869-1871; Fyfe M.C., Glink P.T., Menzer S., Stoddart J.F., White A.J. & Williams D.J., Anion-Assisted Self-Assembly, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1997**, *36*, 2068-2070.

³⁵ Solladié N., Chambron J.C. & Sauvage J.P., Porphyrin-Stoppered [3]- and [5]-Rotaxanes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 3684-3692; Loeb S. & Wisner J., 1,2-Bis(4,4'-Dipyridinium)Ethane: A Versatile Dication for the Formation of [2]Rotaxanes with Dibenzo-24-Crown-8 Ether, *Chem. Commun.*, **1998**, *24*, 2757-2758.

³⁶ La détermination des constantes d'association entre le macrocycle DB24C8 et les axes moléculaires **25a** à **25c** au sein des semi-rotaxanes **26a** à **26c** a été effectuée en utilisant la formule suivante :

$$K_a = \frac{[\text{semi-rotaxane}]}{([\text{axe moléculaire}] \times [\text{DB24C8}])}$$

Avec [semi-rotaxane] = concentration de semi-rotaxane à l'équilibre, [axe moléculaire] = concentration d'axe moléculaire initiale et [DB24C8] = concentration de macrocycle non complexé, mesurées par RMN ¹H dans le CD₂Cl₂ à 298 K.

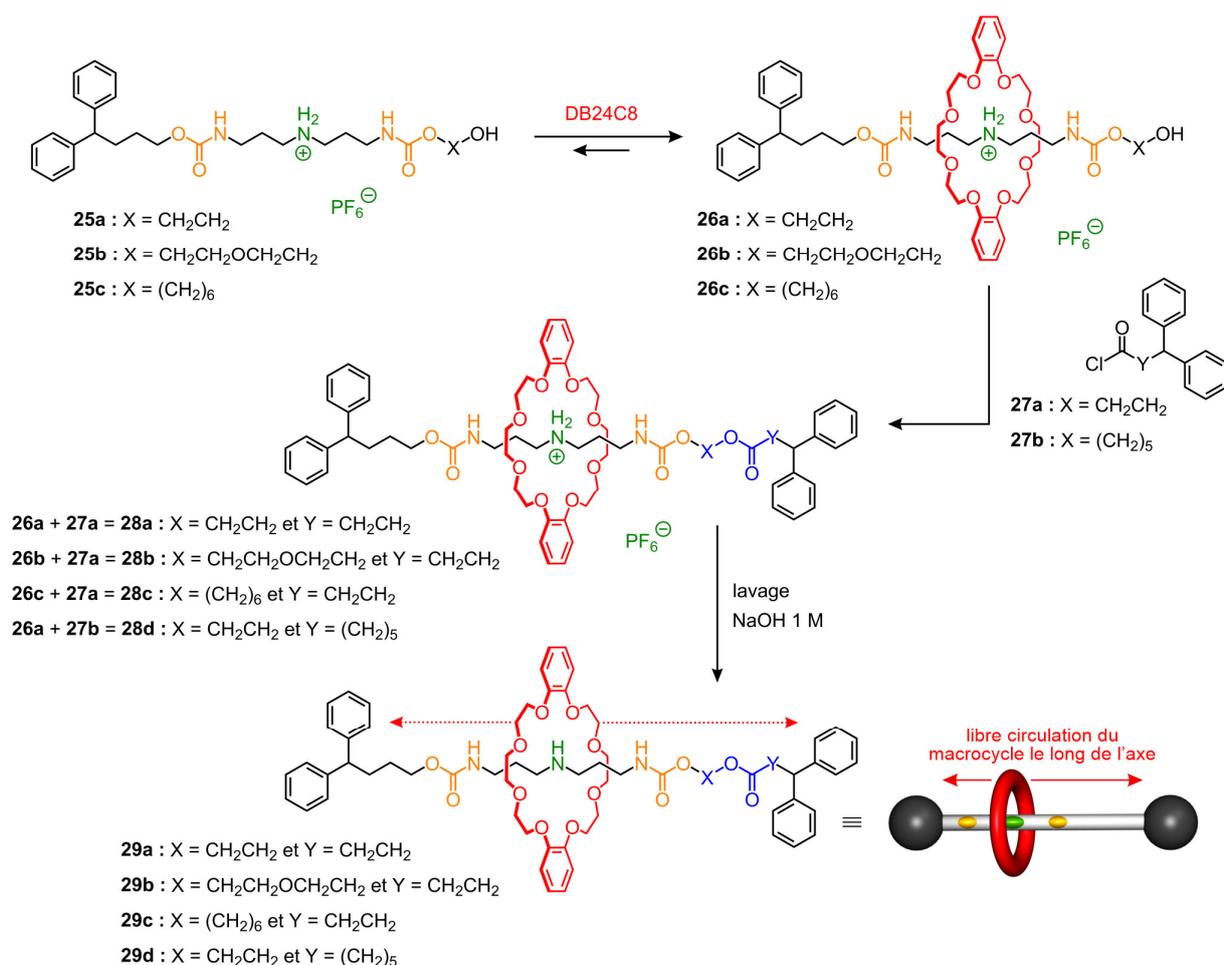


Figure 20. Structures et stratégie synthétique développée pour l'obtention des [2]rotaxanes de première génération **29a** à **29d** composés d'une station dicarbamate, nécessaire pour accueillir l'hélice **1**.

L'addition de l'hélice sur la station dicarbamate a été suivie par spectroscopie RMN ¹H. Pour ce faire, un tube RMN contenant une solution de l'hélice **1** dans le CDCl₃ à 1 mM a été préparé puis le rotaxane a été ajouté progressivement (par portion de 0,5 équiv.) et un spectre RMN a été mesuré entre chaque ajout, une fois l'équilibre thermodynamique atteint. Des études préliminaires ont montré que l'équilibre est atteint après six jours à température ambiante mais après seulement 48 h à 318 K. Les différents titrages réalisés entre l'hélice **1** et les rotaxanes déprotonés **29a** à **29c** ne conduisent pas à l'obtention des foldarotaxanes souhaités, seul l'agrégation de la simple hélice **1** en double hélice (**1**)₂ est observée (résultats du titrage entre le foldamère **1** et le rotaxane **29a** sur la figure 21a). En revanche, dans le cas du titrage entre l'hélice **1** et le rotaxane déprotoné **29d**, deux phénomènes supramoléculaires se produisent simultanément : la dimérisation de la simple hélice **1** en double hélice (**1**)₂ et l'enroulement de la simple hélice autour du rotaxane conduisant au foldarotaxane **1**⊃**29d** (figure 21b). En effet, l'analyse du spectre RMN obtenu après ajout de 2,5 équivalents de rotaxane et une fois l'équilibre atteint montre deux jeux de signaux, un jeu minoritaire correspondant au foldarotaxane **1**⊃**29d** et un jeu majoritaire correspondant à la double hélice (**1**)₂ (figure 21a). Dans ce cas, le foldarotaxane cible est obtenu, cependant la constante d'association entre l'hélice et la station dicarbamate de ce rotaxane s'élève seulement à K_a = 185 L.mol⁻¹ dans le CDCl₃ à 298 K, basée sur

l'intégration des signaux de la région des amides.³⁷ Deux hypothèses peuvent expliquer ces résultats : i. l'hélice ne se positionne pas ou peu sur sa station du fait d'une gêne stérique trop importante entre l'hélice et le macrocycle ; ii. des répulsions électrostatiques entre l'espaceur et le macrocycle conduiraient ce dernier à rester au niveau de la station dicarbamate, empêchant ou limitant donc l'hélice d'atteindre sa station. Des modèles moléculaires des foldarotaxanes **1**→**29a** et **1**→**29b**, obtenus en utilisant le champ de force moléculaire statique Merck (MMFFs), sont présentés sur la figure 21c.

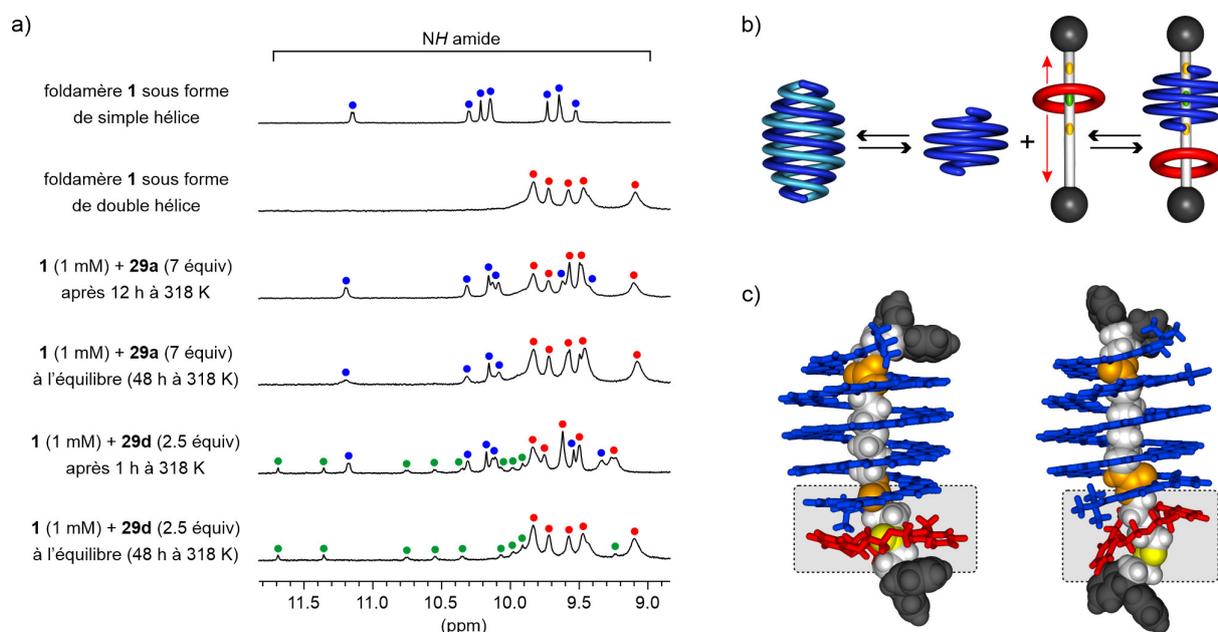


Figure 21. a) Résultats des titrages RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, 298 K) entre l'hélice **1** et les rotaxanes **29a** et **29d**. Les signaux des protons des amides de la simple hélice **1**, de la double hélice (**1**)₂ et du foldarotaxane **1**→**29d** sont marqués par des cercles bleus, rouges et verts, respectivement. b) Représentation schématique de l'équilibre entre le rotaxane déprotoné **29d** et le foldamère **1** sous forme de simple hélice, de double hélice ou de foldarotaxane. c) Modèles moléculaires des foldarotaxanes **1**→**29a** (gauche) et **1**→**29b** (droite). L'hélice, le macrocycle, les fonctions carbamates et la fonction ester sont représentés en bleu, rouge, orange et jaune, respectivement. Les rectangles délimitent des zones présentant d'éventuelles gênes stériques et/ou répulsions électrostatiques.

✚ Rotaxanes de deuxième génération

En 2016, dans la revue *Chemistry A European Journal*, le groupe de Frédéric Coutrot a reporté la synthèse de semi-rotaxanes composés de fonctions esters activés servant de pseudo-bouchons mais également de fonctions réactives en vue d'une extension ultérieure de l'axe moléculaire.³⁸ Ces compo-

³⁷ La détermination de la constante d'association entre l'hélice **1** et la station dicarbamate du rotaxane **29d** au sein du foldarotaxane **1**→**29d** a été effectuée en utilisant la formule suivante :

$$K_o = \frac{[\text{foldarotaxane}]^2}{([\text{double hélice}] \times [\text{rotaxane}]^2)}$$

Avec [foldarotaxane] = concentration de foldarotaxane à l'équilibre, [double hélice] = concentration de double hélice à l'équilibre et [rotaxane] = concentration de rotaxane non complexé, mesurées par RMN ¹H dans le CDCl₃ à 298 K.

³⁸ Legigan T., Riss-Yaw B., Clavel C. & Coutrot F., Active Esters as Pseudostoppers for Slippage Synthesis of [2]Pseudo-rotaxane Building Blocks: A Straightforward Route to Multi-Interlocked Molecular Machines, *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, 8835-8847.

sés entrelacés ont été préparés par enfillement³⁹ du macrocycle DB24C8 autour de divers axes moléculaires contenant un site de reconnaissance ammonium et variant de par la nature, la taille et les propriétés électroniques de leurs esters activés terminaux (figure 22a). Il a été montré que l'ester de type *para*-nitrophényle **30a** n'est pas suffisamment volumineux pour conduire à un semi-rotaxane stable alors que les esters de type *N*-hydroxyphthalimide **30e** et *ortho*-dimethyl-*para*-nitrophényle **30f** sont trop volumineux pour permettre l'enfillement du macrocycle DB24C8. De plus, dans le cas de l'ester **30g**, le processus d'enfillement n'a également pas lieu du fait de la taille trop importante du groupement pentafluorophényle mais également de la présence de répulsions électroniques entre les atomes de fluor de l'ester et les atomes d'oxygène du macrocycle. En revanche, les esters **30b** à **30d** se sont avérés de bons candidats pour la formation de semi-rotaxanes *via* un processus d'enfillement. En effet, les composés **31b** à **31d** ont été obtenus purs avec des rendements variant de 53 à 75 %. Dans la suite de cette étude, le semi-rotaxane **31d** a été sélectionné pour investiguer des réactions d'aminolyse étant donné que les esters de type *N*-hydroxysuccinimide sont connus pour être plus réactifs que les esters de type nitrophényle. Il a été montré que ce semi-rotaxane **31d** peut réagir efficacement avec des amines primaires (figure 22b), générant ainsi une stratégie synthétique d'allongement de l'axe moléculaire d'un rotaxane qui préserve l'entrelacement du macrocycle autour de cet axe.⁴⁰

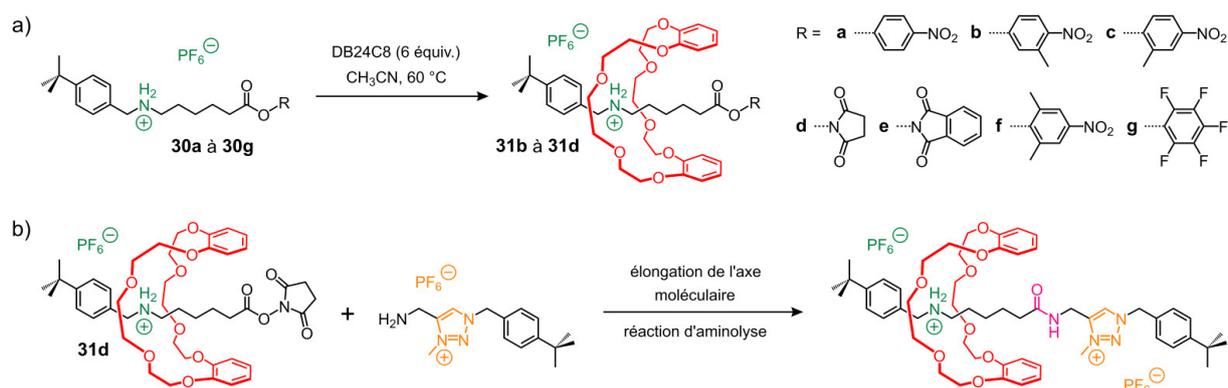


Figure 22. a) Structure des esters activés **30a** à **30g** et voie de synthèse des semi-rotaxanes **31b** à **31d**. b) Réaction d'aminolyse, à partir du semi-rotaxane **31d**, permettant l'élongation de l'axe d'un rotaxane.

Parmi les quatre [2]rotaxanes déprotonés de première génération **29a** à **29d** décrit précédemment, seulement un, à savoir le rotaxane **29d**, a conduit à l'obtention d'un foldarotaxane en présence de l'hélice **1**. Cependant, l'affinité entre le rotaxane et l'hélice est très faible (constante d'association K_a de 185 L.mol⁻¹ dans le CDCl₃). Afin de pallier ce problème, nous avons synthétisé le [2]rotaxane protoné

³⁹ Ashton P.R., Fyfe M.C., Schiavo C., Stoddart J.F., White A.J. & Williams D.J., A New Slippage Synthesis, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 5455-5458; Huang X., Huang S., Zhai B., Zhang Y., Xu Y. & Wang Q., Slipping Synthesis of Cucurbit[7]uril-Based [2]Rotaxane in Organic Environment, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 6414-6417; Chao S., Romuald C., Fournel-Marotte K., Clavel C. & Coutrot F., A Strategy Utilizing a Recyclable Macrocycle Transporter for the Efficient Synthesis of a Triazolium-Based [2]Rotaxane, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 6914-6919.

⁴⁰ Neal E.A. & Goldup S.M., Chemical Consequences of Mechanical Bonding in Catenanes and Rotaxanes: Isomerism, Modification, Catalysis and Molecular Machines for Synthesis, *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 5128-5142; Waelès P., Gauthier M. & Coutrot F., Challenges and Opportunities in the Post-Synthetic Modification of Interlocked Molecules, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, *60*, 16778-16799.

2-HPF₆ (figure 23a) dont l'axe moléculaire possède deux stations distinctes, un site de reconnaissance ammonium (en vert) pour accueillir le macrocycle (en rouge) et une station dicarbamate (en orange) pour accueillir l'hélice (en bleu). Basé sur le savoir-faire de nos collaborateurs de Montpellier, le rotaxane **2-HPF₆** a été préparé *via* une réaction d'aminolyse entre un semi-rotaxane fonctionnalisé par un ester activé de type *N*-hydroxysuccinimide et une station dicarbamate composée de part et d'autre d'un groupement encombrant et d'une amine primaire libre (figure 23b). Comme nous le verrons en détail dans la partie résultats et discussion de ce chapitre, ce rotaxane a permis l'obtention du foldarotaxane **1 \supset 2-HPF₆** suite à l'enroulement de l'hélice **1** autour de la station dicarbamate (figure 23c). Et contrairement au foldarotaxane **1 \supset 29d**, le complexe **1 \supset 2-HPF₆** présente une excellente affinité entre le rotaxane et l'hélice. Pour finir, l'axe non entrelacé **3-HPF₆** (figure 23a), c'est-à-dire l'axe moléculaire en forme d'haltère mais sans macrocycle, a également été synthétisé dans le but de concevoir le foldaxane correspondant et d'étudier l'impact thermodynamique de la présence d'un macrocycle sur l'association de l'hélice autour de sa station (figure 23d).

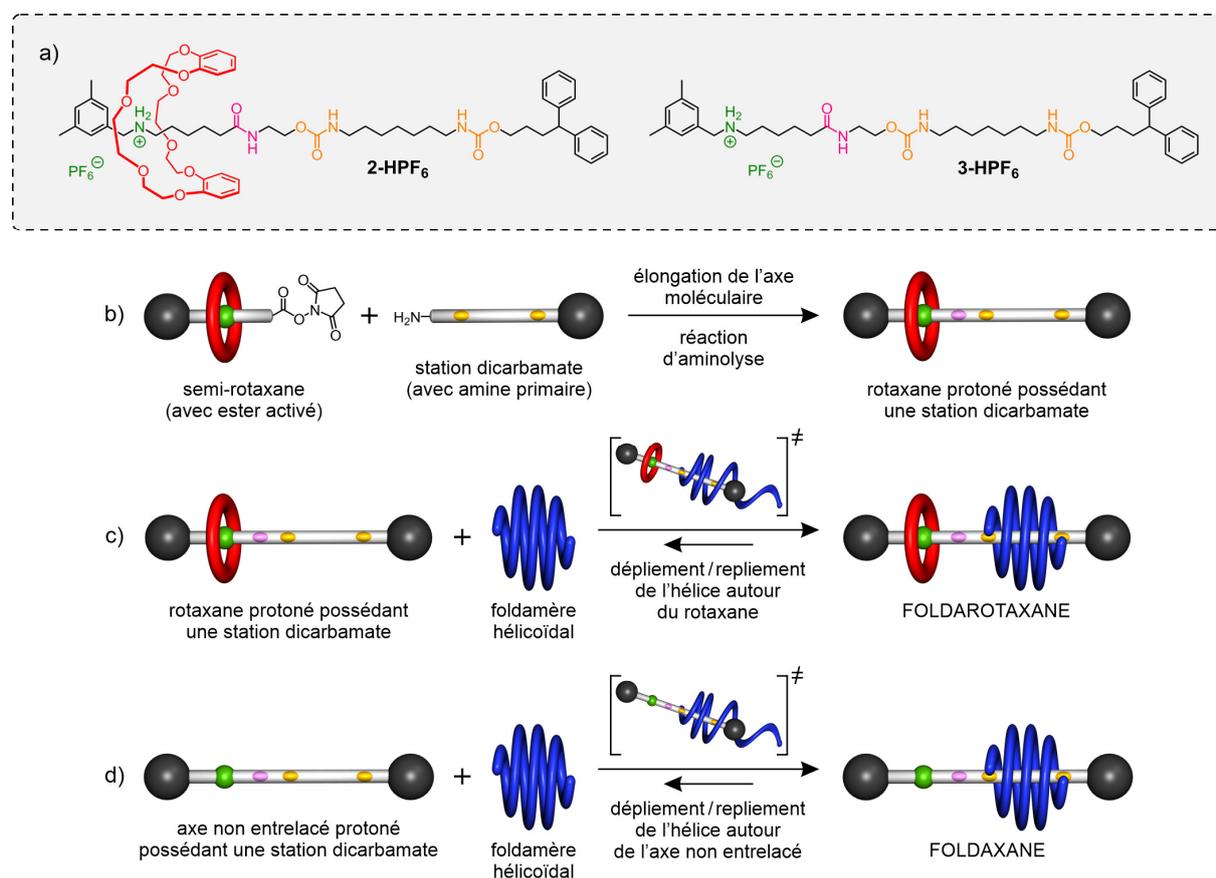


Figure 23. a) Formules du [2]rotaxane protoné **2-HPF₆** et de l'axe non entrelacé protoné correspondant **3-HPF₆**. Représentations schématiques b) de la synthèse par aminolyse du rotaxane **2-HPF₆**, c) de l'auto-assemblage du foldarotaxane protoné **1 \supset 2-HPF₆** et d) de l'auto-assemblage du foldaxane protoné correspondant **1 \supset 3-HPF₆**.

Au vu des résultats prometteurs observés avec le [2]rotaxane protoné **2-HPF₆**, deux autres [2]rotaxanes, dérivés de ce dernier, ont été synthétisés. L'objectif de ces nouveaux designs était d'introduire des contraintes au niveau de l'axe moléculaire pouvant se traduire par une diminution de l'affinité

entre l'hélice **1** et la station dicarbamate du rotaxane concerné. Le rotaxane déprotoné **2** (figure 24), obtenu par lavage de son homologue protoné **2-HPF₆** avec une solution aqueuse de soude 1 M, a été préparé. La déprotonation du site de reconnaissance ammonium engendre la rupture des liaisons hydrogène initialement présentes avec le macrocycle conduisant au déplacement de ce dernier sur l'espaceur éthanolamine, entre la fonction amide (en rose) et la fonction carbamate centrale (en orange) du fait de la formation de liaisons hydrogène intermoléculaires.^{41,42} Ce rotaxane **2** permettra d'évaluer l'impact thermodynamique, généré par la proximité du macrocycle vis-à-vis de la station dicarbamate, sur le phénomène d'enroulement de l'hélice autour du rotaxane. Pour finir, le rotaxane *N*-Boc protégé **2-Boc** (figure 24) a également été synthétisé, *via* déprotonation/carbamoylation⁴³ de son homologue protoné **2-HPF₆**, et comme précédemment, le macrocycle se localise au niveau de l'espaceur éthanolamine.⁴⁴ Le rotaxane **2-Boc** permettra quant à lui d'évaluer l'impact thermodynamique, généré par la proximité du macrocycle vis-à-vis de la station dicarbamate couplée à la présence d'un groupement encombrant (*tert*-butoxycarbonyle, Boc) sur l'axe moléculaire, sur l'association de l'hélice autour du rotaxane.

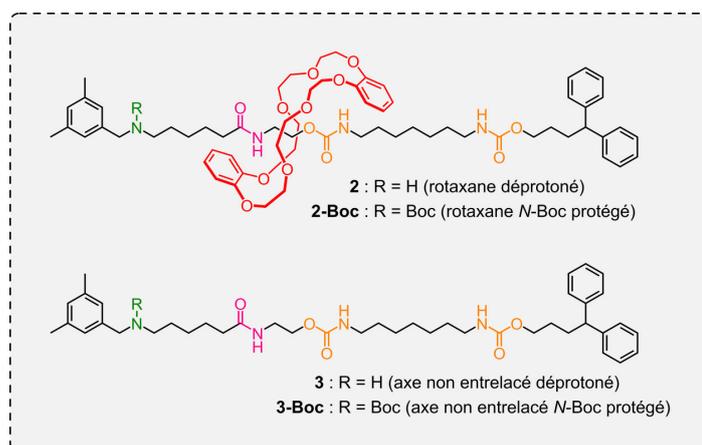


Figure 24. Formules des rotaxanes déprotoné **2** et *N*-Boc protégé **2-Boc** ainsi que des axes non entrelacés déprotoné **3** et *N*-Boc protégé **3-Boc**.

⁴¹ Exemples de rotaxanes avec interactions amide / DB24C8 : Bao X., Isaacsohn I., Drew A.F. & Smithrud D.B., Determining the Intracellular Transport Mechanism of a Cleft-[2]Rotaxane, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 12229-12238; Riss-Yaw B., Morin J., Clavel C. & Coutrot F., How Secondary and Tertiary Amide Moieties are Molecular Stations for Dibenzo-24-Crown-8 in [2]Rotaxane Molecular Shuttles?, *Molecules*, **2017**, *22*, 2017. Exemples de rotaxanes avec interactions carbamate / DB24C8 : Valentina S., Ogawa T., Nakazono K., Aoki D. & Takata T., Efficient Synthesis of Cyclic Block Copolymers by Rotaxane Protocol by Linear/Cyclic Topology Transformation, *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, 8759-8762; Aoki D., Aibara G., Uchida S. & Takata T., A Rational Entry to Cyclic Polymers via Selective Cyclization by Self-Assembly and Topology Transformation of Linear Polymers, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 6791-6794.

⁴² Le groupe du Dr. Frédéric Coutrot a mis en évidence le déplacement du macrocycle du site de reconnaissance ammonium vers l'espaceur éthanolamine, généré par la déprotonation de la fonction ammonium, par comparaison des spectres RMN ¹H des rotaxanes protoné **2-HPF₆** et déprotoné **2** et des axes non entrelacés protoné **3-HPF₆** et déprotoné **3**.

⁴³ Chao S., Romuald C., Fournel-Marotte K., Clavel C. & Coutrot F., A Strategy Utilizing a Recyclable Macrocycle Transporter for the Efficient Synthesis of a Triazolium-Based [2]Rotaxane, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 6914-6919; Waelès P., Clavel C., Fournel-Marotte K. & Coutrot F., Synthesis of Triazolium-Based Mono- and Tris-Branched [1]Rotaxanes using a Molecular Transporter of Dibenzo-24-Crown-8, *Chem. Sci.*, **2015**, *6*, 4828-4836.

⁴⁴ Comme dans le cas du rotaxane déprotoné **2**, le groupe du Dr. Frédéric Coutrot a mis en évidence le déplacement du macrocycle du site de reconnaissance ammonium vers l'espaceur éthanolamine, généré par la déprotonation / carbamoylation de la fonction ammonium, par comparaison des spectres RMN ¹H des rotaxanes protoné **2-HPF₆** et *N*-Boc protégé **2-Boc** et des axes non entrelacés protoné **3-HPF₆** et *N*-Boc protégé **3-Boc**.

2.2. Synthèse du foldamère d'oligoamide aromatique hélicoïdal **1**

Le foldamère d'oligoamide aromatique hélicoïdal **1** est composé de quatre monomères différents : la 2,6-diaminopyridine (notée P^N), l'acide pyridine-2,6-dicarboxylique (noté P^C), l'acide 7-amino-8-fluoro-quinoline-2-carboxylique (plus communément appelé fluoro-quinoline et noté Q^F) et l'acide 1,8-diaza-9-fluoro-anthracène-2,7-dicarboxylique (plus communément appelé fluoro-diazaanthracène et noté A^F). Chaque monomère induit, du fait de la taille de son squelette aromatique et du positionnement des substituants amine et acide, une courbure locale au sein de l'hélice.^{45a} La forme de l'objet replié résulte donc d'une combinaison linéaire de conformations préférentielles locales.^{45b} La sous-unité fluoro-anthracène code donc pour un diamètre plus important que la sous-unité fluoro-quinoline et cette dernière code quant à elle pour un diamètre plus important que les sous-unités pyridines (P^N ou P^C), conférant ainsi à la séquence **1** une forme globale de capsule hélicoïdale dont les extrémités sont ouvertes. La 2,6-diaminopyridine et l'acide pyridine-2,6-dicarboxylique sont des composés commerciaux et la synthèse des monomères Q^F et A^F étant décrite⁴⁶ et largement maîtrisée au sein du laboratoire, elle ne sera pas présentée dans ce manuscrit. La synthèse du foldamère **1**, basée sur une approche convergente, est publiée dans la littérature.⁴⁷ Cependant, nous savons que certains foldamères d'oligoamides aromatiques, repliés sous forme de simples hélices, ont la capacité de s'agréger en doubles hélices⁴⁸ et c'est notamment le cas des oligomères intermédiaires P₃Q₄^F et P₃Q₆^F.⁴⁹ Cela a pour conséquence de diminuer la réactivité de ces molécules lors des couplages suivants, rendant l'élongation de la séquence difficile. Afin de s'affranchir de ces phénomènes d'agrégation, la synthèse du foldamère **1** sera revisitée et effectuée à l'aide d'une stratégie synthétique visant à perturber

⁴⁵ (a) Huc I., Aromatic Oligoamide Foldamers, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 2004, 17-29; Koehler V., Roy A., Huc I. & Ferrand Y., Foldaxanes: Rotaxane-like Architectures from Foldamers, *Acc. Chem. Res.*, **2022**, 55, 1074-1085. (b) Garric J., Léger J.M. & Huc I., Molecular Apple Peels, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 1954-1958; Ferrand Y., Kendhale A.M., Kauffmann B., Grélard A., Marie C., Blot V., Pipelier M., Dubreuil D. & Huc I., Diastereoselective Encapsulation of Tartaric Acid by a Helical Aromatic Oligoamide, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 7858-7859; Chandramouli N., Ferrand Y., Lautrette G., Kauffmann B., Mackereth C.D., Laguerre M., Dubreuil D. & Huc I., Iterative Design of a Helically Folded Aromatic Oligoamide Sequence for the Selective Encapsulation of Fructose, *Nat. Chem.*, **2015**, 7, 334-341.

⁴⁶ Wilshire J.F.K., The Reaction of 1-Fluoro-2,6-Dinitrobenzene with Some Amino Acids, *Aust. J. Chem.*, **1967**, 20, 2809-2811; Gan Q., Bao C., Kauffmann B., Grélard A., Xiang J., Liu S., Huc I. & Jiang H., Quadruple and Double Helices of 8-Fluoroquinoline Oligoamides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 1715-1718; Bao C., Kauffmann B., Gan Q., Srinivas K., Jiang H. & Huc I., Converting Sequences of Aromatic Amino Acid Monomers into Functional Three-Dimensional Structures: Second-Generation Helical Capsules, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 4153-4156.

⁴⁷ Gan Q., Wang X., Kauffmann B., Rosu F., Ferrand Y. & Huc I., Translation of Rod-Like Template Sequences Into Homochiral Assemblies of Stacked Helical Oligomers, *Nat. Nanotech.*, **2017**, 12, 447-452.

⁴⁸ Berl V., Huc I., Khoury R.G., Krische M.J. & Lehn J.M., Interconversion of Single and Double Helices Formed from Synthetic Molecular Strands, *Nature*, **2000**, 407, 720-723; Berni E., Garric J., Lamit C., Kauffmann B., Léger J.M. & Huc I., Interpenetrating Single Helical Capsules, *Chem. Commun.*, **2008**, 17, 1968-1970; Gan Q., Li F., Li G., Kauffmann B., Xiang J., Huc I. & Jiang H., Heteromeric Double Helix Formation by Cross-Hybridization of Chloro- and Fluoro-Substituted Quinoline Oligoamides, *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 297-299; Shang J., Gan Q., Dawson S.J., Rosu F., Jiang H., Ferrand Y. & Huc I., Self-Association of Aromatic Oligoamide Foldamers into Double Helices in Water, *Org. Lett.*, **2014**, 16, 4992-4995.

⁴⁹ Bao C., Gan Q., Kauffmann B., Jiang H. & Huc I., A Self-Assembled Foldamer Capsule: Combining Single and Double Helical Segments in One Aromatic Amide Sequence, *Chem. Eur. J.*, **2009**, 15, 11530-11536; Denisov S.A., Gan Q., Wang X., Scarpantonio L., Ferrand Y., Kauffmann B., Jonusauskas G., Huc I. & McClenaghan N.D., Electronic Energy Transfer Modulation in a Dynamic Foldaxane: Proof-of-Principle of a Lifetime-Based Conformation Probe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 128, 1328-1333.

localement l'hélicité. Cette stratégie est basée sur la formation temporaire d'un amide tertiaire composé d'un groupement 2,4-diméthoxybenzyle (DMB) qui est labile en conditions acides. En présence de ce groupement DMB, l'hélicité sera perturbée localement, cependant en conditions acides, l'hélicité sera régénérée par clivage du groupement DMB et retour à une fonction amide secondaire (figure 25).^{50a} Cette stratégie a notamment permis à notre équipe de synthétiser une capsule hélicoïdale de 5 kDa permettant l'encapsulation sélective de xylobiose^{50b} et de rompre l'hélicité au sein de foldamères hélicoïdaux stables afin d'obtenir des macrocycles.^{50c}

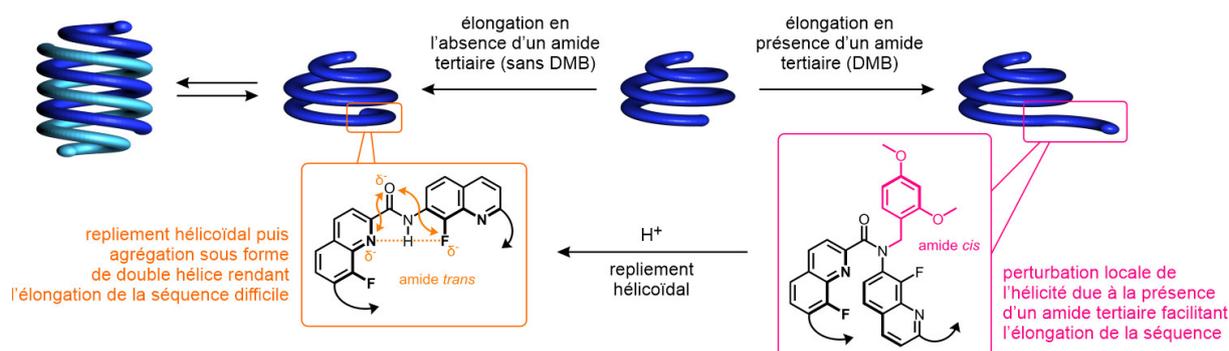


Figure 25. Principe de perturbation temporaire du repliement hélicoïdal, au sein d'un foldamère d'oligoamide aromatique, due à la présence d'un amide tertiaire fonctionnalisé par un groupement 2,4-diméthoxybenzyle (DMB).

Dans un premier temps, le trimère de pyridines PivHN-P^NP^CP^N-NH₂ **37**, qui joue le rôle de donneur de liaisons hydrogène lors du phénomène de reconnaissance moléculaire avec une fonction carbamate, a été synthétisé suivant la procédure décrite dans la littérature (schéma 1).⁵¹ Tout d'abord, la 2,6-diaminopyridine a été mono-protégée par un groupement Boc (composé **32**) puis le diacide 2,6-pyridinecarboxylique a été doublement activé pour donner le dichlorure d'acide correspondant (composé **33**). Ensuite, les composés **32** et **33** ont été couplés afin d'obtenir le trimère BocHN-P^NP^CP^N-NHBoc **34** qui a été mono-déprotégé pour donner le trimère BocHN-P^NP^CP^N-NH₂ **35**. Pour finir, l'amine libre a été fonctionnalisée par un groupement pivaloyle (composé **36**) et le groupement Boc a été déprotégé en conditions acides, conduisant au trimère cible PivHN-P^NP^CP^N-NH₂ **37**.

⁵⁰ (a) Zhang A., Ferguson J.S., Yamato K., Zheng C. & Gong B., Improving Foldamer Synthesis through Protecting Group Induced Unfolding of Aromatic Oligoamides, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 5117-5120. (b) Saha S., Kauffmann B., Ferrand Y. & Huc I., Selective Encapsulation of Disaccharide Xylobiose by an Aromatic Foldamer Helical Capsule, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, 13542-13546. (c) Urushibara K., Ferrand Y., Liu Z., Masu H., Pophristic V., Tanatani A. & Huc I., Frustrated Helicity: Joining the Diverging Ends of a Stable Aromatic Amide Helix to Form a Fluxional Macrocycle, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, 7888-7892; Urushibara K., Ferrand Y., Liu Z., Katagiri K., Kawahata M., Morvan E., D'Elia R., Pophristic V., Tanatani A. & Huc I., Accessing Improbable Foldamer Shapes with Strained Macrocycles, *Chem. Eur. J.*, **2021**, *27*, 11205-11215; Yao C., Kauffmann B., Huc I. & Ferrand Y., Self-Assembling Figure-of-Eight and Pseudoplectoneme Aromatic Oligoamide Ribbons, *Chem. Commun.*, **2022**, *58*, 5789-5792.

⁵¹ Berl V., Huc I., Khoury R.G. & Lehn J.M., Helical Molecular Programming: Folding of Oligopyridine-dicarboxamides into Molecular Single Helices, *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, 2798-2809; Bao C., Gan Q., Kauffmann B., Jiang H. & Huc I., A Self-Assembled Foldamer Capsule: Combining Single and Double Helical Segments in One Aromatic Amide Sequence, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 11530-11536.

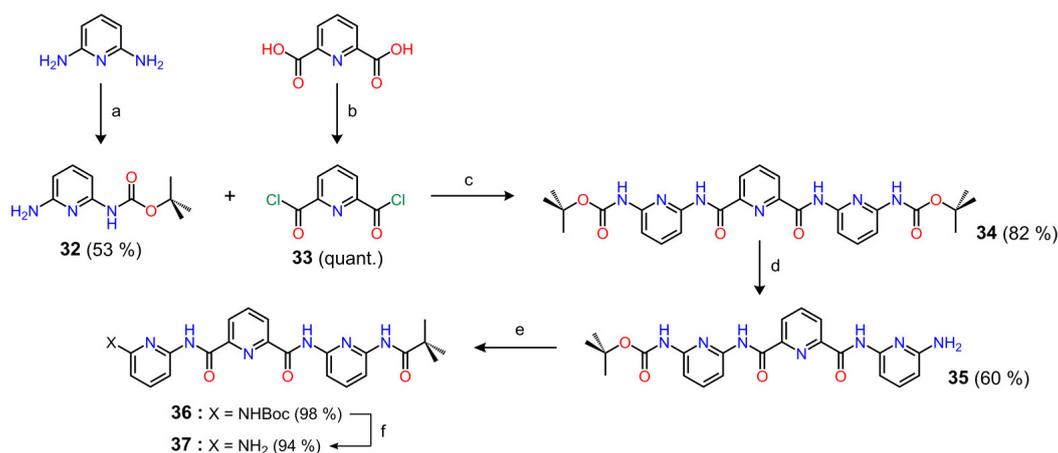


Schéma 1. Voie de synthèse du trimère PivHN-P^NP^CP^N-NH₂ **37** : (a) Boc₂O, LiHMDS, THF, 25 °C, 3 h ; (b) SOCl₂, reflux, 2 h ; (c) NEt₃, THF, 25 °C, 1 h ; (d) TMSI, CHCl₃, 25 °C, 30 min puis MeOH, reflux, 45 min ; (e) chlorure de pivaloyle, DIPEA, CHCl₃, 25 °C, 2 h ; (f) TFA, CH₂Cl₂, 25 °C, 2 h.

Ensuite, la séquence est allongée pour former le début de la cavité cylindrique. Pour ce faire, le dimère BocHN-Q^F₂-CO₂H **41** a été préparé suivant la procédure décrite dans la littérature (schéma 2A).^{52a} Le dimère BocHN-Q^F₂(DMB)-CO₂H **45** a été préparé *via* une réaction de couplage entre le chlorure d'acide **38** et l'amine secondaire **43** suivie d'une réaction de saponification (schéma 2B).^{52b} Puis, une réaction de couplage entre le trimère PivHN-P₃-NH₂ **37** et le dimère **41**, préalablement activé en chlorure d'acide BocHN-Q^F₂-COCl **42**, conduit à l'oligomère PivHN-P₃Q^F₂-NH₂ **48** après déprotection du groupement protecteur Boc. Un cycle supplémentaire de couplage/déprotection permet d'obtenir l'oligomère PivHN-P₃Q^F₄-NH₂ **50**. Pour finir, l'amine **50** est couplée avec le dimère **45**, préalablement activé en chlorure d'acide BocHN-Q^F₂(DMB)-COCl **46**, afin d'obtenir l'oligomère cible PivHN-P₃Q^F₄Q^F₂(DMB)-NH₂ **52**, après déprotection du groupement protecteur Boc (schéma 3). La présence d'un groupement DMB va perturber localement l'hélicité et ainsi éviter l'agrégation sous forme de double hélice. L'amine terminale est donc plus réactive et l'élongation de la séquence est facilitée.

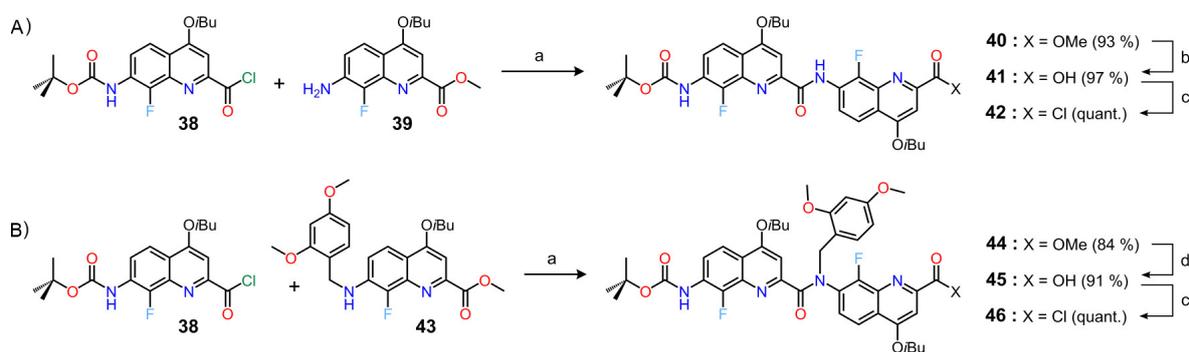


Schéma 2. Voies de synthèse des dimères activés (A) BocHN-Q^F₂-COCl **42** et (B) BocHN-Q^F₂(DMB)-COCl **46** : (a) DIPEA, CHCl₃, 25 °C, 12 h ; (b) NaOH, THF/H₂O, 25 °C, 2 h ; (c) réactif de Ghosez, CH₂Cl₂, 25 °C, 2 h ; (d) LiOH, THF/H₂O, 25 °C, 6 h.

⁵² (a) Gan Q., Bao C., Kauffmann B., Grélard A., Xiang J., Liu S., Huc I. & Jiang H., Quadruple and Double Helices of 8-Fluoroquinoline Oligoamides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 1715-1718. (b) Chenhao Yao, Thèse de doctorat en Chimie Organique, Université de Bordeaux, **2021**.

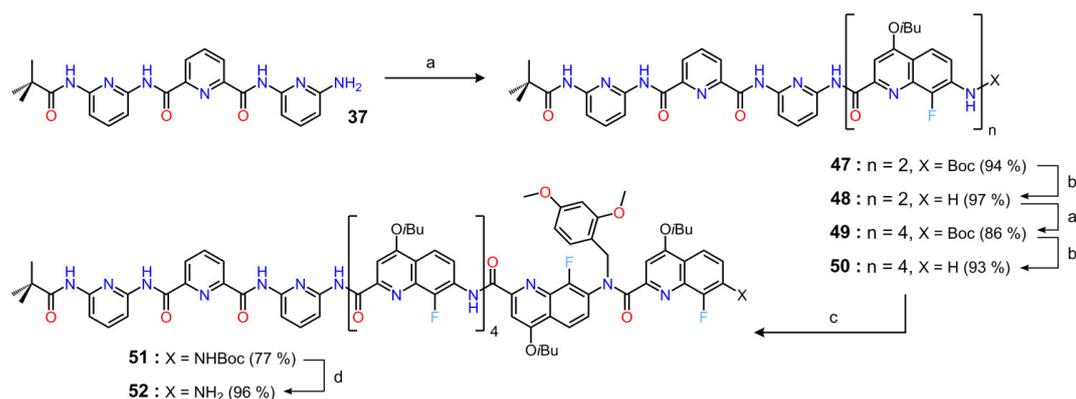


Schéma 3. Voie de synthèse de l'oligomère PivHN-P₃Q^F₄Q^F₂(DMB)-NH₂ **52** : (a) **42**, DIPEA, CHCl₃, 25 °C, 12 h ; (b) TFA, CH₂Cl₂, 25 °C, 2 h ; (c) **46**, DIPEA, CHCl₃, 25 °C, 12 h ; (d) HCl/dioxane, 25 °C, 2 h.

L'oligomère PivHN-P₃Q^F₄Q^F₂(DMB)-NH₂ **52** a ensuite été couplé avec le dichlorure d'acide **53** pour conduire au composé PivHN-P₃Q^F₄Q^F₂(DMB)A^FQ^F₂(DMB)Q^F₄P₃-NHPiv **54** avec 84 % de rendement. Cette séquence intermédiaire a été purifiée par chromatographie d'exclusion stérique avec recyclage⁵³ (GPC), permettant de séparer les différents composés d'un mélange en fonction de leurs poids moléculaires. Par la suite, les deux groupements 2,4-diméthoxybenzyle (DMB) ont été clivés en condition acide afin de régénérer les deux amides secondaires nécessaires au repliement hélicoïdal. Pour finir, la séquence cible a été purifiée par précipitation dans un mélange dichlorométhane / méthanol afin d'obtenir 165 mg de l'hélice PivHN-P₃Q^F₆A^FQ^F₆P₃-NHPiv **1** avec 82 % de rendement (schéma 4).

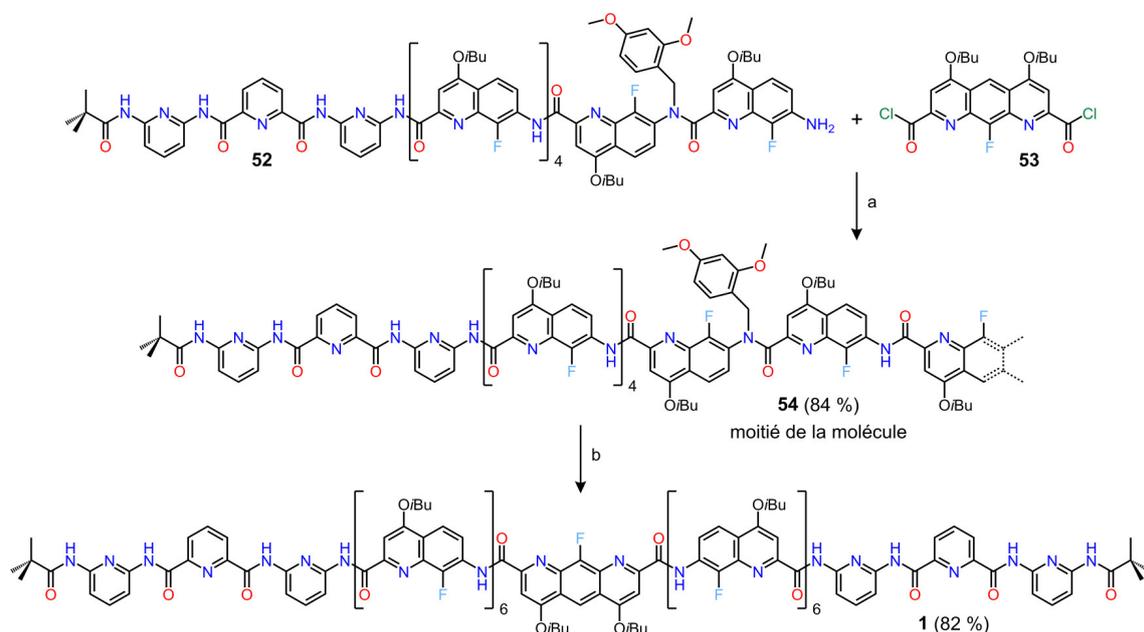


Schéma 4. Voie de synthèse du foldamère cible **1** : (a) DIPEA, CHCl₃, 25 °C, 12 h ; (b) TFA, CH₂Cl₂, 25 °C, 12 h. Dans le cas du composé **54**, seulement la moitié de l'oligomère a été représentée par soucis de clarté.

⁵³ Moore J.C., Gel Permeation Chromatography: A New Method for Molecular Weight Distribution of High Polymers, *J. Polym. Sci.*, **1964**, *2*, 835-843.

2.3. Synthèse des rotaxanes 2-HPF₆, 2 et 2-Boc et des axes 3-HPF₆, 3 et 3-Boc

Basé sur leur savoir-faire,⁵⁴ nos collaborateurs de Montpellier ont synthétisé le semi-rotaxane **59** (schéma 5). Tout d'abord, une réaction tandem amination réductrice puis protection *N*-Boc,⁵⁵ à partir de 3,5-diméthylbenzaldéhyde et de méthyl-6-amino-hexanoate, a permis l'obtention du composé **55**. Ensuite, l'ester de *N*-hydroxysuccinimide **57** a été préparé par saponification du composé **55**, suivi d'une réaction d'estérification. Et le semi-rotaxane **59** a été obtenu par déprotection du groupement protecteur Boc, suivi de l'échange des anions Cl⁻ en PF₆⁻ et de l'enfilement du macrocycle DB24C8.

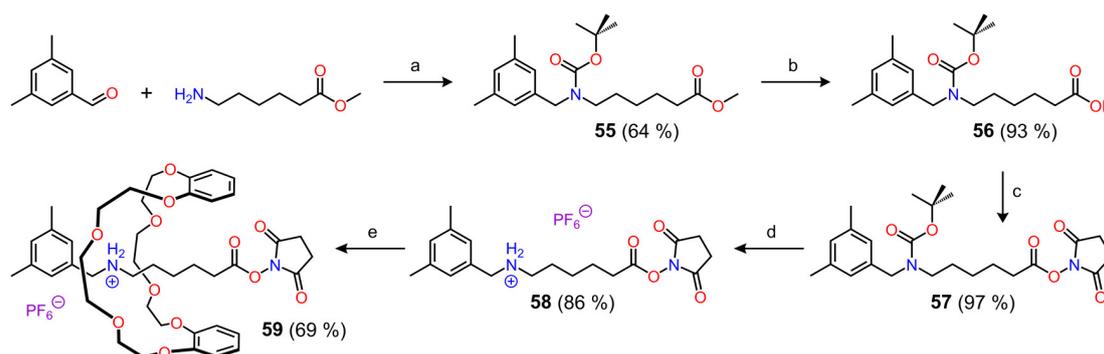


Schéma 5. Synthèse du semi-rotaxane **59** : a) NEt₃, MeOH, 25 °C, 2 h puis Boc₂O, STAB, MeOH, 25 °C, 12 h ; b) KOH, MeOH, reflux, 30 min puis HCl, CH₂Cl₂ ; c) *N*-hydroxysuccinimide, EDCI, DMAP, CH₂Cl₂, 25 °C, 2 jours ; d) HCl/dioxane, 25 °C, 30 min puis NH₄PF₆, CH₂Cl₂/H₂O milliQ, 25 °C, 30 min ; e) DB24C8, CH₃CN, 60 °C, 3 jours.

La synthèse de la station dicarbamate **67**, possédant un espaceur à sept sous-unités méthylènes, a été préparée au sein de notre laboratoire en suivant le chemin réactionnel présenté sur les schémas 6 et 7. Le composé **65** a été préparé en suivant la procédure décrite dans la littérature.⁵⁶ L'acide carboxylique **62** a été obtenu *via* une alkylation de Friedel-Crafts, puis il a été réduit pour obtenir l'alcool **63**, qui a quant à lui été activé afin d'obtenir le composé **64**. Ensuite, le mono-couplage à haute dilution entre un large excès de 1,7-diaminoheptane et l'alcool activé **64** a permis l'obtention de l'amine **65**. Par la suite, cette dernière a été couplée avec le composé **61**, préalablement synthétisé à partir d'éthanolamine par protection de l'amine puis activation de l'alcool, pour donner la station dicarbamate **66** dont l'amine a ensuite été déprotégée par hydrogénation pour obtenir le composé cible **67**.

⁵⁴ Legigan T., Riss-Yaw B., Clavel C. & Coutrot F., Active Esters as Pseudostoppers for Slippage Synthesis of [2]Pseudo-rotaxane Building Blocks: A Straightforward Route to Multi-Interlocked Molecular Machines, *Chem. Eur. J.*, **2016**, 22, 8835-8847; Riss-Yaw B., Métro T.X., Lamaty F. & Coutrot F., Association of Liquid-Assisted Grinding with Aging Accelerates the Inherently Slow Slipping-On of a Dibenzo-24-Crown-8 over the *N*-Hydroxysuccinimide Ester of an Ammonium-Containing Thread, *RSC Advances*, **2019**, 9, 21587-21590.

⁵⁵ Neelarapu R. & Petukhov P.A., A One-Pot Selective Synthesis of *N*-Boc Protected Secondary Amines: Tandem Direct Reductive Amination / *N*-Boc Protection, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 7056-7062.

⁵⁶ Miyano S., Tatsuoka T., Suzuki K., Imao K., Satoh F., Ishihara T., Hirotsu I., Kihara T., Hatta M., Horikawa Y. & Sumoto K., The Synthesis and Antilipidperoxidation Activity of 4,4-Diarylbutylamines and 4,4-Diarylbutanamides, *Chem. Pharm. Bull.*, **1990**, 38, 1570-1574; Gan Q., Ferrand Y., Bao C., Kauffmann B., Grélard A., Jiang H. & Huc I., Helix-Rod Host-Guest Complexes with Shuttling Rates Much Faster than Disassembly, *Science*, **2011**, 331, 1172-1175; Gan Q., Wang X., Kauffmann B., Rosu F., Ferrand Y. & Huc I., Translation of Rod-Like Template Sequences Into Homochiral Assemblies of Stacked Helical Oligomers, *Nat. Nanotech.*, **2017**, 12, 447-452.

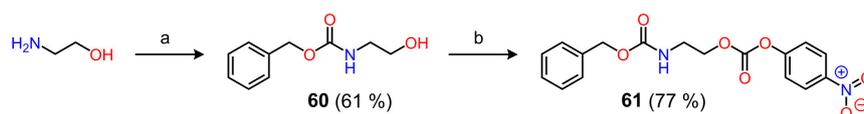


Schéma 6. Synthèse du composé intermédiaire **61** : a) chloroformate de benzyle, NEt_3 , CH_2Cl_2 , 25 °C, 12 h ; b) 4-nitrophényle chloroformate, NEt_3 , CH_2Cl_2 , 25 °C, 12 h.

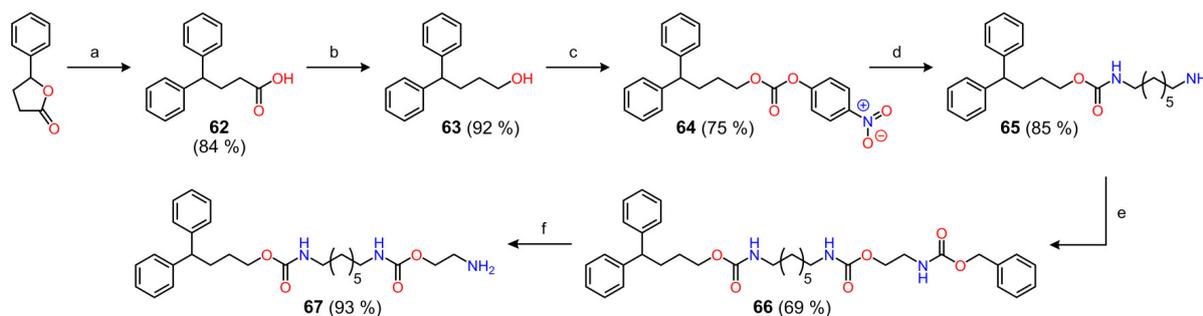


Schéma 7. Synthèse de la station dicarbamate **67** : a) benzène, AlCl_3 , 25 °C, 5 h ; b) LiAlH_4 , THF, 25 °C, 6 h ; c) 4-nitrophényle chloroformate, NEt_3 , CH_2Cl_2 , 25 °C, 12 h ; d) 1,7-diaminoheptane, CH_2Cl_2 , 25 °C, 12 h ; e) **61**, NEt_3 , CH_2Cl_2 , 25 °C, 12 h ; f) H_2 , Pd/C, MeOH, 25 °C, 24 h.

Le [2]rotaxane protoné **2-HPF₆** a été synthétisé par nos collaborateurs *via* une réaction de couplage entre le semi-rotaxane activé **59** et la station dicarbamate **67** possédant une amine primaire terminale, stratégie synthétique souvent utilisée pour allonger l'axe moléculaire d'un rotaxane.⁵⁷ Par la suite, le [2]rotaxane déprotoné **2** a été préparé par déprotonation de son homologue protoné **2-HPF₆** par le biais d'un lavage avec une solution de soude 1 M.⁵⁸ Le [2]rotaxane *N*-Boc protégé **2-Boc** a été obtenu quant à lui par carbamoylation⁵⁹ du rotaxane déprotoné **2** (schéma 8).

Pour finir, afin de caractériser les rotaxanes et d'étudier l'impact thermodynamique de la présence du macrocycle DB24C8 sur l'enroulement de l'hélice autour de sa station, le groupe de Montpellier a synthétisé les axes non entrelacés protoné **3-HPF₆**, déprotoné **3** et *N*-Boc protégé **3-Boc** (schéma 9). L'axe *N*-Boc protégé **3-Boc** a été préparé par couplage entre l'ester activé **57** et la station dicarbamate **67**. Puis l'axe protoné **3-HPF₆** a été obtenu par déprotection du groupement protecteur Boc de l'axe **3-Boc** suivi de l'échange des anions Cl^- en PF_6^- . Et l'axe déprotoné **3** a été synthétisé par le biais d'un lavage à la soude de son homologue protoné **3-HPF₆**.

⁵⁷ Zehnder D.W. & Smithrud D.B., Facile Synthesis of Rotaxanes through Condensation Reactions of DCC-[2]Rotaxanes, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 2485-2487; Dvornikovs V., House B.E., Kaetzel M., Dedman J.R. & Smithrud D.B., Host-[2]Rotaxanes as Cellular Transport Agents, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 8290-8301; Smukste I., House B.E. & Smithrud D.B., Host-[2]Rotaxane: Advantage of Converging Functional Groups for Guest Recognition, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 2559-2571; Legigan T., Riss-Yaw B., Clavel C. & Coutrot F., Active Esters as Pseudostoppers for Slippage Synthesis of [2]Pseudo-rotaxane Building Blocks: A Straightforward Route to Multi-Interlocked Molecular Machines, *Chem. Eur. J.*, **2016**, 22, 8835-8847.

⁵⁸ Eichstaedt K., Jaramillo-Garcia J., Leigh D.A., Marcos V., Pisano S. & Singleton T.A., Switching Between Anion-Binding Catalysis and Aminocatalysis with a Rotaxane Dual-Function Catalyst, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, 139, 9376-9381.

⁵⁹ Chao S., Romuald C., Fournel-Marotte K., Clavel C. & Coutrot F., A Strategy Utilizing a Recyclable Macrocycle Transporter for the Efficient Synthesis of a Triazolium-Based [2]Rotaxane, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 6914-6919; Waelès P., Clavel C., Fournel-Marotte K. & Coutrot F., Synthesis of Triazolium-Based Mono- and Tris-Branched [1]Rotaxanes using a Molecular Transporter of Dibenzo-24-Crown-8, *Chem. Sci.*, **2015**, 6, 4828-4836.

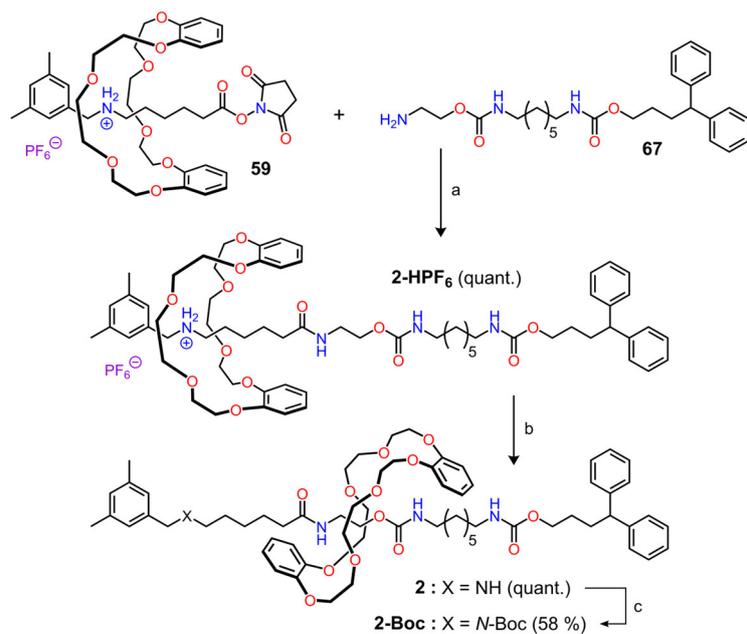


Schéma 8. Synthèse des [2]rotaxanes protoné **2-HPF₆**, déprotoné **2** et *N*-Boc protégé **2-Boc** : a) CH₂Cl₂, 25 °C, 12 h ; b) NaOH (1 M), CH₂Cl₂ ; c) Boc₂O, CH₂Cl₂, 25 °C, 16 h.

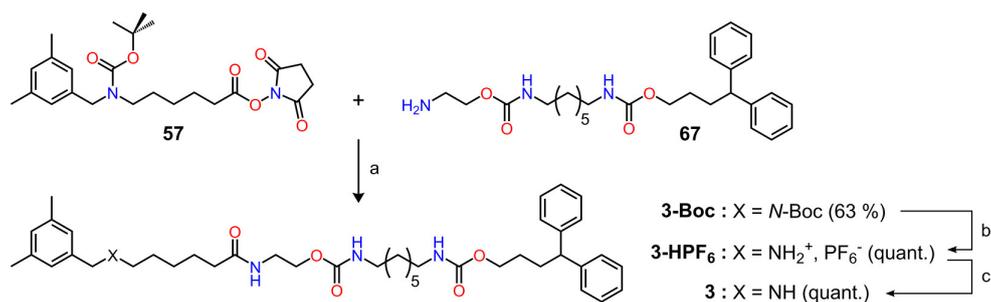


Schéma 9. Synthèse des axes non entrelacés protoné **3-HPF₆**, déprotoné **3** et *N*-Boc protégé **3-Boc** : a) CH₂Cl₂, 25 °C, 18 h ; b) HCl/dioxane, CH₂Cl₂, 25 °C, 1 h puis NH₄PF₆, CH₂Cl₂/H₂O milliQ, 25 °C, 30 min ; c) NaOH (1 M), CH₂Cl₂.

3. Résultats et discussion

Les rotaxanes sont au cœur de nombreuses machines moléculaires artificielles⁶⁰ du fait de la présence de mouvements de rotation^{61d} ou de translation^{61a} du macrocycle vis-à-vis de l'axe moléculaire en forme d'haltère. Ces machines synthétiques, plus communément appelées navettes moléculaires, peuvent donc être dotées de mouvements contrôlables, par le biais de divers stimuli externes comme par exemple le pH du milieu,^{61a} les processus redox^{61b} ou lumineux,^{61c} l'emploi de cations métalliques^{61d} ou encore la reconnaissance moléculaire.^{61e} Ce travail de thèse introduit une approche alternative dans laquelle la position du macrocycle le long d'un axe moléculaire en forme d'haltère est contrôlée par une entité supramoléculaire auxiliaire, à savoir un foldamère d'oligoamide aromatique hélicoïdal, lié de manière réversible (par liaisons hydrogène) autour du même axe moléculaire.

3.1. Auto-assemblage du foldarotaxane protoné **1**⊃**2**-HPF₆

Dans un premier temps, le groupe de Frédéric Coutrot a caractérisé le [2]rotaxane protoné **2**-HPF₆ par spectroscopie RMN ¹H. A l'état protoné, le macrocycle DB24C8 se localise autour du site de reconnaissance ammonium de l'axe moléculaire, du fait de la présence de liaisons hydrogène intermoléculaires entre les atomes d'oxygène de l'anneau et la fonction ammonium de la tige. De ce fait, la station dicarbamate de l'axe moléculaire, nécessaire pour accueillir le foldamère hélicoïdal **1**, est totalement libre et accessible. Il a été montré par RMN ¹H et ¹⁹F que le foldarotaxane **1**⊃**2**-HPF₆ se forme lors de l'ajout du rotaxane **2**-HPF₆ à une solution contenant le foldamère **1** (0,1 mM) sous forme de simple hélice (figure 26b à 26h). Cependant, la formation de ce complexe, *via* le dépliage de l'hélice simple suivi de son repliement autour de la station dicarbamate du rotaxane, est lente à 298 K et rentre en compétition avec la dimérisation de la simple hélice **1** en double hélice (**1**)₂ (produit cinétique, figure 26a). Afin de pallier ce phénomène d'agrégation, le mélange a été chauffé à 318 K dans le but de dissocier complètement la double hélice (**1**)₂ en simple hélice **1** et de consommer totalement cette dernière afin d'obtenir exclusivement le foldarotaxane **1**⊃**2**-HPF₆ (produit thermodynamique, figure 26a). Les spectres RMN ¹H correspondants (figure 26d et 26e) présentent trois jeux de signaux (facilement distinguables dans la région des amides) qui sont en échange lent à l'échelle de temps de la RMN. Ces trois jeux de signaux correspondent au complexe **1**⊃**2**-HPF₆ et au foldamère libre présent sous forme de simple hélice **1** et de double hélice (**1**)₂. De plus, le dédoublement des signaux sur le spectre RMN ¹H du complexe (figure 26f), comparé au spectre RMN ¹H de l'hélice simple libre (figure 26b), est une

⁶⁰ Bruns C.J. & Stoddart J.F., The Nature of the Mechanical Bond: From Molecules to Machines, *John Wiley & Sons*, **2016**; Leigh D.A., McTernan C.T. & Nussbaumer A.L., Artificial Molecular Machines, *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 10081-10206.

⁶¹ (a) Badjić J.D., Balzani V., Credi A., Silvi S. & Stoddart J.F., A Molecular Elevator, *Science*, **2004**, *303*, 1845-1849. (b) Dumartin M., Lipke M.C. & Stoddart J.F., A Redox-Switchable Molecular Zipper, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, *141*, 18308-18317. (c) Wang Q.C., Qu D.H., Ren J., Chen K. & Tian H., A Lockable Light-Driven Molecular Shuttle with a Fluorescent Signal, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *116*, 2715-2719. (d) Linke M., Chambron J.C., Heitz V., Sauvage J.P., Encinas S., Barigelletti F. & Flamigni L., Multiporphyrinic Rotaxanes: Control of Intramolecular Electron Transfer Rate by Steering the Mutual Arrangement of the Chromophores, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 11834-11844. (e) Martinez-Cuevas A., Berna J., Orenes R.A., Pastor A. & Alajarin M., Small-Molecule Recognition for Controlling Molecular Motion in Hydrogen-Bond-Assembled Rotaxanes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *126*, 6880-6885.

signature caractéristique d'une hélice symétrique enroulée autour d'un axe moléculaire dissymétrique.^{62a} L'intégration des signaux de la région des amides a permis de mesurer la constante d'association K_a entre la simple hélice **1** et la station dicarbamate du rotaxane protoné **2-HPF₆** et elle s'élève à 207 000 L.mol⁻¹ (± 1,9 %) dans le CDCl₃. D'un point de vue cinétique, l'auto-assemblage de ce complexe nécessite 90 h à 318 K (figure 26i) en partant d'un mélange composé du foldamère **1** replié sous forme de simple hélice (1 mM) et du rotaxane protoné **2-HPF₆** (2 mM). La cinétique de formation du foldarotaxane **1**⊃**2-HPF₆** est donc nettement plus lente que celle des foldaxanes précédemment décrit par notre équipe,⁶² probablement due à la présence du macrocycle DB24C8 qui perturbe et ralentit l'enroulement de l'hélice autour de la station dicarbamate.

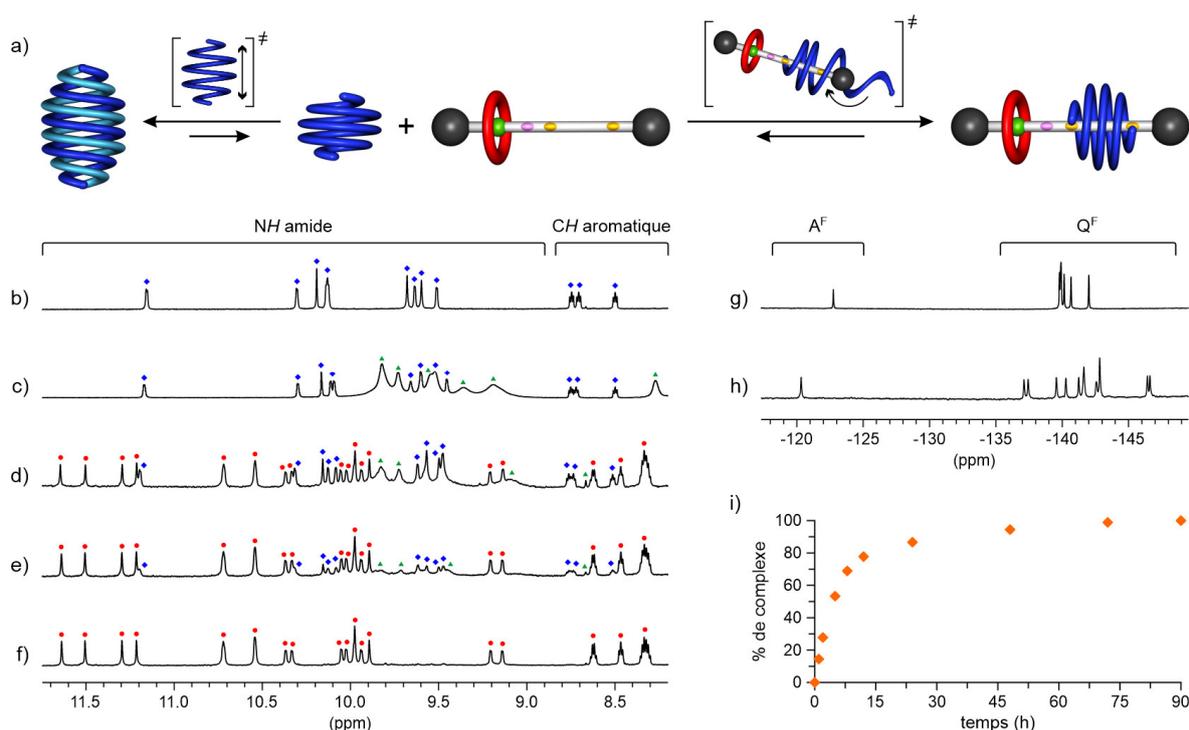


Figure 26. a) Représentation schématique de l'équilibre entre le rotaxane protoné **2-HPF₆** et le foldamère **1** sous forme de simple hélice, de double hélice ou de foldarotaxane. b-f) Extraits des spectres RMN ¹H (700 MHz, 298 K), montrant la région des amides et une partie de la région des aromatiques, du foldamère **1** (0,1 mM) dans le CDCl₃ sous forme b) de simple hélice obtenue par précipitation dans un mélange dichlorométhane/méthanol, c) d'un mélange de simple hélice et de double hélice une fois l'équilibre thermodynamique atteint et après ajout de d) 0,5 équiv., e) 1 équiv. et f) 2 équiv. de rotaxane protoné **2-HPF₆** au foldamère sous forme de simple hélice. Les signaux des protons de la simple hélice **1**, de la double hélice (**1**)₂ et du foldarotaxane **1**⊃**2-HPF₆** sont marqués par des losanges bleus, des triangles verts et des cercles rouges, respectivement. g,h) Spectres RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz, 298 K) g) de la simple hélice **1** libre et h) du foldarotaxane **1**⊃**2-HPF₆**. i) Graphique représentant le pourcentage de foldarotaxane **1**⊃**2-HPF₆** formé, en fonction du temps, suite au mélange à 318 K du foldamère **1** (1 mM) et du rotaxane protoné **2-HPF₆** (2 mM) obtenu par extraction de données RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, 298 K).

⁶² (a) Gan Q., Ferrand Y., Bao C., Kauffmann B., Grélard A., Jiang H. & Huc I., Helix-Rod Host-Guest Complexes with Shuttling Rates Much Faster than Disassembly, *Science*, **2011**, 331, 1172-1175. (b) Gan Q., Wang X., Kauffmann B., Rosu F., Ferrand Y. & Huc I., Translation of Rod-Like Template Sequences Into Homochiral Assemblies of Stacked Helical Oligomers, *Nat. Nanotech.*, **2017**, 12, 447-452.

Des mono-cristaux de la double hélice (**1**)₂ ont été obtenus par diffusion lente d'hexane sur une solution du duplex dans le 1,2-dichloroéthane. La structure cristalline (figure 27a), obtenue par diffraction des rayons X, présente une architecture de 37,4 Å de long et de 8,8 kDa dans laquelle chaque brin moléculaire hélicoïdal possède un pas de 6,8 Å. Des cristaux du foldarotaxane **1**⊃**2**-HPF₆ ont été obtenus quant à eux par diffusion lente d'hexane sur une solution du complexe dans le chlorobenzène. La structure cristallographique résultante (figure 27c) confirme le design initial, avec le macrocycle autour du site de reconnaissance ammonium et l'hélice au niveau de la station dicarbamate, et corrobore les études en solution (figure 26). De plus, cette structure présente une courbure de 86,1° au niveau de l'axe moléculaire (zoom figure 27b) du fait de la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre la fonction amide (donneur de liaison hydrogène) et la fonction carbamate centrale (accepteur de liaison hydrogène). Un empilement aromatique est observé entre une des deux unités aromatiques du macrocycle et le groupement encombrant terminal xyle de l'axe moléculaire (zoom figure 27c).

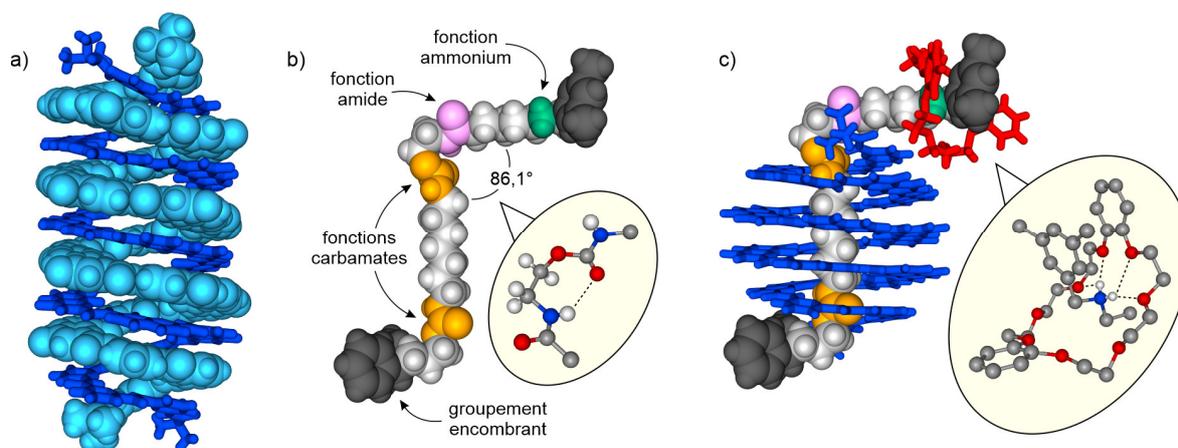


Figure 27. Structures cristallographiques, analysées par diffraction des rayons X, a) de la double hélice (**1**)₂, b) de l'axe moléculaire tel qu'il existe au sein du foldarotaxane **1**⊃**2**-HPF₆ avec un zoom au niveau de la courbure et c) du foldarotaxane **1**⊃**2**-HPF₆ avec un zoom sur le mode de reconnaissance ammonium/macrocycle. Sur la structure (a), un brin est en représentation tubulaire (bleu foncé) tandis que l'autre brin est en représentation CPK (bleu clair). Sur les structures (b) et (c), l'hélice (bleu foncé) et le macrocycle (rouge) sont en représentation tubulaire alors que l'axe moléculaire est en représentation CPK. Les liaisons hydrogène sont légendées avec des pointillés. Les chaînes latérales des hélices ainsi que les molécules de solvant ont été omises par soucis de clarté.

3.2. Auto-assemblage des foldarotaxanes déprotoné **1⊃**2** et *N*-Boc protégé **1**⊃**2**-Boc**

Dans la suite de cette étude, nous avons travaillé avec les rotaxanes déprotoné **2** et *N*-Boc protégé **2**-Boc afin d'étudier l'impact de la position du macrocycle le long de l'axe sur l'affinité de l'hélice pour sa station. Dans les deux cas, nos collaborateurs de Montpellier ont montré que la déprotonation ou la déprotonation/carbamoylation du site de reconnaissance ammonium engendre le déplacement du macrocycle entre la fonction amide et la fonction carbamate centrale, du fait de la formation de liaisons hydrogène intermoléculaires. Comparée au rotaxane protoné **2**-HPF₆ dans lequel la station de l'hélice était libre et accessible, la localisation du macrocycle au sein des rotaxanes **2** et **2**-Boc pourrait

perturber l'enroulement de l'hélice autour de sa station. En effet, une compétition entre l'hélice et le macrocycle vis-à-vis d'un même site de reconnaissance, en l'occurrence la fonction carbamate centrale, et/ou d'éventuels chocs stériques peuvent être envisagés. Cependant, l'ajout des rotaxanes déprotoné **2** ou *N*-Boc protégé **2-Boc** à une solution contenant le foldamère **1** (0,1 mM) sous forme de simple hélice conduit exclusivement aux foldarotaxanes **1**⊃**2** et **1**⊃**2-Boc**, respectivement (figures 28 et 29). En revanche, les constantes d'association K_a de ces complexes ont significativement diminué comparé au complexe **1**⊃**2-HPF₆** et s'élèvent seulement à 9 100 L.mol⁻¹ (± 2,2 %) et 3 800 L.mol⁻¹ (± 2,6 %) dans le CDCl₃ pour les foldarotaxanes déprotoné **1**⊃**2** et *N*-Boc protégé **1**⊃**2-Boc**, respectivement.

L'hélice **1** a donc une affinité vingt-trois fois plus faible pour le rotaxane déprotoné **2** que pour son homologue protoné **2-HPF₆**. Cette baisse d'affinité peut être en partie attribuée au fait que l'hélice rentre en compétition avec le macrocycle vis-à-vis de la reconnaissance par liaison hydrogène de la fonction carbamate centrale. Cependant, l'affinité entre la simple hélice **1** et le rotaxane déprotoné **2** reste forte et l'hélice peut donc être considérée comme un auxiliaire supramoléculaire permettant de compartimenter le rotaxane en poussant le macrocycle au niveau d'une portion de l'axe moléculaire pour laquelle il possède une affinité moindre. Les modèles moléculaires du rotaxane déprotoné **2** et du foldarotaxane correspondant **1**⊃**2** (figure 30), obtenus en utilisant le champ de force moléculaire statique Merck (MMFFs), permettent d'illustrer la compartimentation et le changement de conformation du macrocycle suite à la reconnaissance du foldamère hélicoïdal au niveau de sa station.

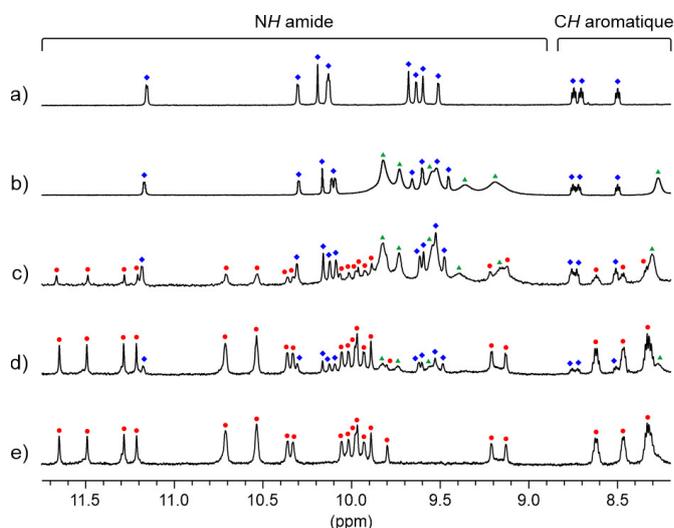


Figure 28. Extraits des spectres RMN ¹H (700 MHz, 298 K) du foldamère **1** (0,1 mM) dans le CDCl₃ sous forme a) de simple hélice, b) d'un mélange de simple hélice et de double hélice une fois l'équilibre atteint et après ajout de c) 0,5 équiv., d) 2,5 équiv. et e) 4 équiv. de rotaxane déprotoné **2** au foldamère sous forme de simple hélice. Les signaux des protons de la simple hélice **1**, de la double hélice (**1**)₂ et du foldarotaxane **1**⊃**2** sont marqués par des losanges bleus, des triangles verts et des cercles rouges, respectivement.

Dans le cas du foldarotaxane *N*-Boc protégé **1**⊃**2-Boc**, le groupement Boc (*tert*-butoxycarbonyle) agit comme un groupement encombrant placé au niveau de l'axe moléculaire et cela a pour effet de réduire l'espace disponible pour accommoder le macrocycle suite au positionnement de l'hélice sur sa station. De plus, lors de l'enroulement de l'hélice autour de ce rotaxane, la fonction amine protégée par un groupement Boc ne peut pas assister le déplacement du macrocycle par attraction électronique, contrairement au rotaxane déprotoné **2** qui possède quant à lui une amine secondaire libre qui est un site d'interaction très faible pour le macrocycle, mais qui permet tout de même d'assister ce dernier lors du phénomène de compartimentation. De ce fait, l'affinité entre l'hélice **1** et le rotaxane *N*-Boc

protégé **2-Boc** diminue par rapport à celle observée entre l'hélice **1** et le rotaxane déprotoné **2**, cependant la formation du foldarotaxane reste quantitative à des concentrations proche du micromolaire. Le modèle du foldarotaxane **1**⊃**2-Boc** (figure 30), obtenu en utilisant le champ de force moléculaire statique Merck (MMFFs), révèle un fort encombrant stérique entre l'hélice et le macrocycle. De plus, nous pouvons également observer que le groupement Boc localisé sur l'axe moléculaire (en vert) force le groupement encombrant terminal xyle (en noir) à presser le macrocycle contre l'hélice.

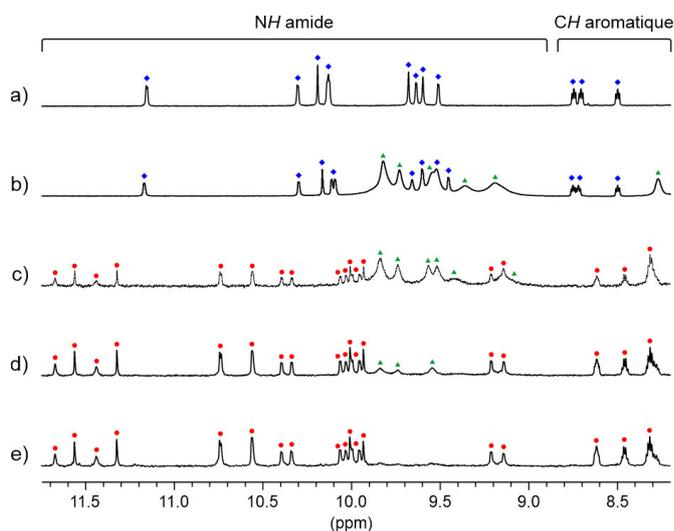
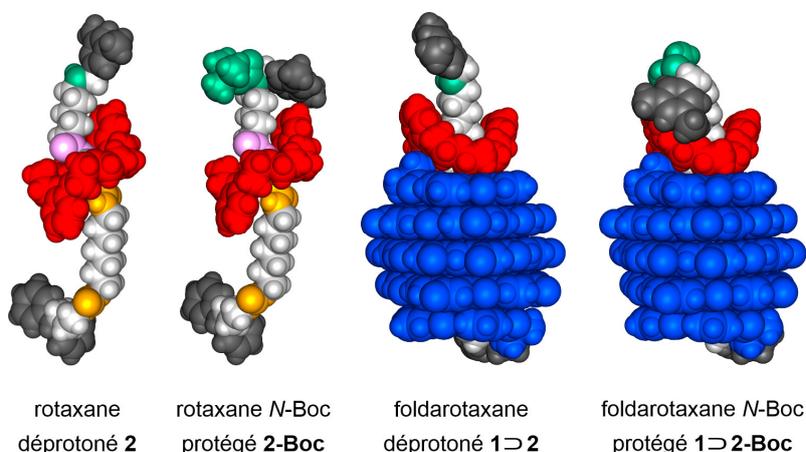


Figure 29. Extraits des spectres RMN ^1H (700 MHz, 298 K) du foldamère **1** (0,1 mM) dans le CDCl_3 sous forme a) de simple hélice, b) d'un mélange de simple hélice et de double hélice une fois l'équilibre atteint et après ajout de c) 0,5 équiv., d) 3 équiv. et e) 7 équiv. de rotaxane *N*-Boc protégé **2-Boc** au foldamère sous forme de simple hélice. Les signaux des protons de la simple hélice **1**, de la double hélice (**1**)₂ et du foldarotaxane **1**⊃**2-Boc** sont marqués par des losanges bleus, des triangles verts et des cercles rouges, respectivement.

Figure 30. Modèles moléculaires (MMFFs) en représentation CPK des rotaxanes **2** et **2-Boc** et des foldarotaxanes **1**⊃**2** et **1**⊃**2-Boc**. Les hélices sont bleues et les macrocycles sont rouges. Les fonctions amines (secondaires libres et *N*-Boc protégées), amides et carbamates sont représentées en vert, rose et orange, respectivement.



3.3. Auto-assemblage des foldaxanes **1**⊃**3-HPF**₆, **1**⊃**3** et **1**⊃**3-Boc**

Afin d'étudier l'impact thermodynamique de la présence du macrocycle le long de l'axe moléculaire, sur le phénomène d'enroulement de l'hélice autour de sa station, les foldaxanes **1**⊃**3-HPF**₆, **1**⊃**3** et **1**⊃**3-Boc** ont été préparés (figure 31a à 31h). Les constantes d'association entre le foldamère hélicoïdal **1** sous forme de simple hélice et les axes non entrelacés protoné **3-HPF**₆, déprotoné **3** et *N*-Boc protégé **3-Boc** ont été mesurées et s'élèvent à 375 000 L.mol⁻¹ (± 2,1 %), 397 000 L.mol⁻¹ (± 2,0 %) et 317 000 L.mol⁻¹ (± 2,5 %) dans le CDCl_3 , respectivement. Ces trois foldaxanes sont donc légèrement plus stables que le foldarotaxane protoné **1**⊃**2-HPF**₆, signifiant donc que le macrocycle ne perturbe pas signi-

ficativement l'enroulement de l'hélice au niveau de sa station, lorsque ce dernier est localisé autour du site de reconnaissance ammonium de l'axe moléculaire. Cependant, l'hélice **1** a une affinité bien supérieure pour les axes non entrelacés déprotoné **3** et *N*-Boc protégé **3-Boc** ($K_a = 397\ 000$ et $317\ 000$ L.mol⁻¹ dans le CDCl₃, respectivement) que pour les rotaxanes correspondants **2** et **2-Boc** ($K_a = 9\ 100$ et $3\ 800$ L.mol⁻¹ dans le CDCl₃, respectivement). Cette baisse d'affinité est due au fait que l'hélice peut agir comme un piston moléculaire afin de pousser et de compartimenter le macrocycle qui empiète sur sa station (figure 31j). D'un point de vue cinétique, la formation des foldaxanes est rapide (figure 31i), comparée à la cinétique de formation des foldarotaxanes (figure 26i). À titre de comparaison, l'assemblage du foldarotaxane protoné **1****2**-HPF₆ est quantitatif après une durée de 90 h alors que la formation quantitative du foldaxane protoné **1****3**-HPF₆ nécessite seulement 5 h, dans les mêmes conditions (1 mM de foldamère **1**, CDCl₃, 318 K).

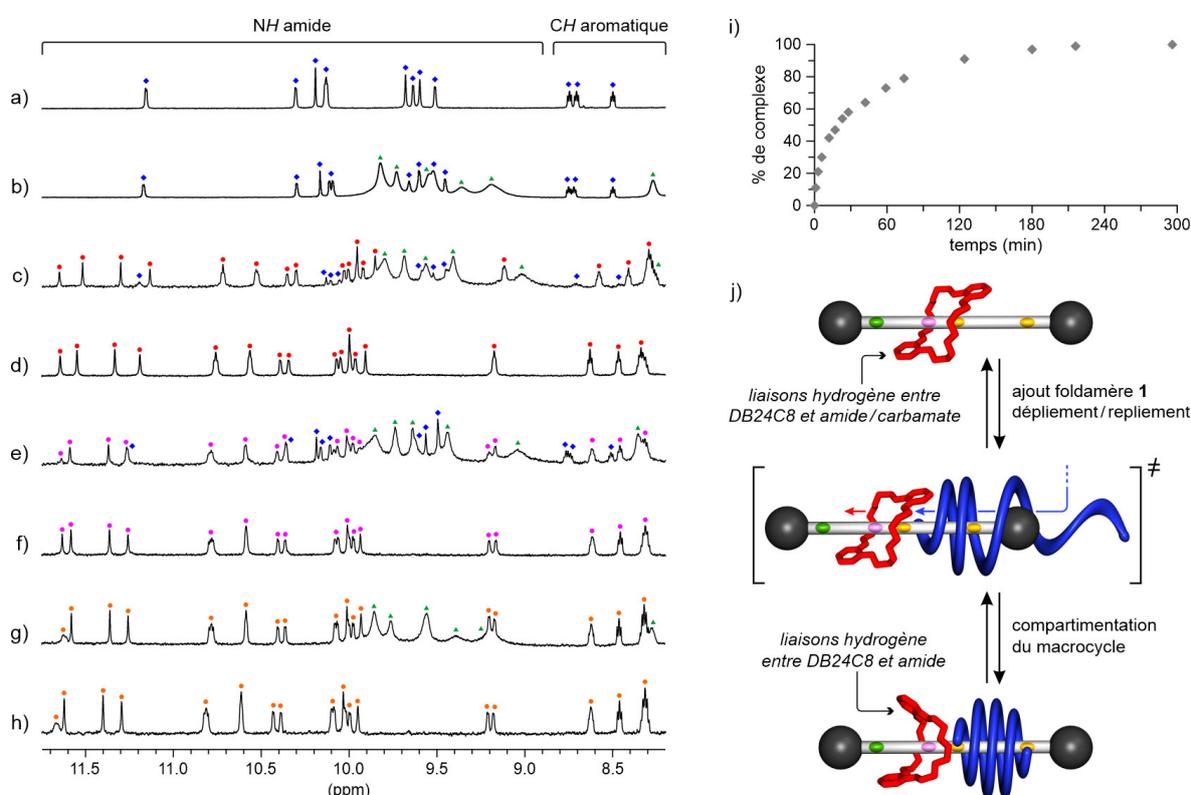


Figure 31. a-h) Extraits des spectres RMN ¹H (700 MHz, 298 K) du foldamère **1** (0,1 mM) dans le CDCl₃ sous forme a) de simple hélice obtenue par précipitation dans un mélange dichlorométhane / méthanol, b) d'un mélange de simple hélice et de double hélice une fois l'équilibre thermodynamique atteint et après ajout de c) 0,5 équiv. de **3**-HPF₆, d) 1,5 équiv. de **3**-HPF₆, e) 0,5 équiv. de **3**, f) 1,5 équiv. de **3**, g) 0,5 équiv. de **3-Boc** et h) 1,5 équiv. de **3-Boc** au foldamère sous forme de simple hélice. Les signaux des protons de la simple hélice **1**, de la double hélice (**1**)₂ et des foldaxanes **1****3**-HPF₆, **1****3** et **1****3**-Boc sont marqués par des losanges bleus, des triangles verts et des cercles rouges, roses et orange, respectivement. i) Graphique représentant le pourcentage de foldaxane **1****3**-HPF₆ formé, en fonction du temps, suite au mélange à 318 K du foldamère **1** (1 mM) et de l'axe protoné **3**-HPF₆ (1,5 mM) obtenu par extraction de données RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, 298 K). j) Représentation schématique du phénomène de compartimentation du rotaxane suite à la reconnaissance de l'hélice autour de sa station.

4. Conclusion et perspectives

Un foldarotaxane est une architecture supramoléculaire hybride entre un foldaxane et un rotaxane formé d'un axe moléculaire en forme d'haltère autour duquel se trouve à la fois un macrocycle et un foldamère hélicoïdal. Cette entité est formée par auto-assemblage, *via* un mécanisme d'enroulement d'un foldamère hélicoïdal autour d'un rotaxane, composé d'une station d'accueil pour l'hélice au niveau de son axe moléculaire. La conception, la synthèse et la caractérisation de trois foldarotaxanes ont été exposés et l'impact thermodynamique de la localisation du macrocycle autour de l'axe moléculaire, sur l'enroulement de l'hélice autour de sa station, a été discuté. Le foldarotaxane **1** et **1**-HPF₆, formé par auto-assemblage entre l'hélice simple **1** et le [2]rotaxane protoné **2**-HPF₆, présente une forte constante d'association ($K_a = 207\ 000\ \text{L}\cdot\text{mol}^{-1}$ dans le CDCl₃) du fait que le macrocycle DB24C8 est maintenu autour d'un site de reconnaissance ammonium (par formation de liaisons hydrogène intermoléculaires) et que la station dicarbamate de l'hélice est libre. Cependant, les foldarotaxanes **1** et **1**-Boc, formés à partir des [2]rotaxanes déprotoné **2** et *N*-Boc protégé **2**-Boc, présentent quant à eux des constantes d'association plus faibles ($K_a = 9\ 100$ et $3\ 800\ \text{L}\cdot\text{mol}^{-1}$ dans le CDCl₃, respectivement). En effet, en l'absence du site de reconnaissance ammonium, le macrocycle DB24C8 est localisé entre la fonction amide et la fonction carbamate centrale (également par formation de liaisons hydrogène intermoléculaires) et ce dernier empiète donc sur la station d'accueil de l'hélice. Le foldamère doit alors pousser et compartimenter le macrocycle sur une portion de l'axe moléculaire, plus ou moins encombrée (en fonction de la présence ou non du groupement Boc), pour laquelle il possède une affinité moindre. Ce choc stérique entre le macrocycle et l'hélice a donc pour effet de faire chuter les constantes d'association des foldarotaxanes déprotoné **1** et *N*-Boc protégé **1**-Boc, comparativement au foldarotaxane protoné **1**-HPF₆. Pour conclure, le macrocycle joue le rôle d'un modérateur contrôlable d'affinité entre l'axe moléculaire et l'hélice et inversement, l'hélice agit comme un auxiliaire supramoléculaire capable de compartimenter le macrocycle sur une portion de l'axe pour lequel il a peu d'affinité.

La suite de ce projet de thèse a consisté à investiguer les mouvements moléculaires coopératifs entre un foldamère hélicoïdal et un macrocycle au sein d'une architecture de type foldarotaxane. Plus précisément, nous avons utilisé l'hélice comme un piston moléculaire afin de pousser le macrocycle autour d'une portion de l'axe moléculaire pour laquelle il n'a absolument aucune affinité (figure 32). Le design est basé sur un [2]rotaxane dont l'axe moléculaire est constitué successivement d'un site de reconnaissance ammonium, autour duquel se trouve un macrocycle DB24C8, d'une station d'accueil pour un foldamère hélicoïdal dissymétrique,⁶³ composé d'une fonction carbamate et d'une fonction amide, et d'une portion d'axe dénuée de site d'interaction pour le macrocycle. La première hypothèse est que la déprotonation/carbamoylation du site de reconnaissance ammonium devrait engendrer le

⁶³ Wang X., Gan Q., Wicher B., Ferrand Y. & Huc I., Directional Threading and Sliding of a Dissymmetrical Foldamer Helix on Dissymmetrical Axles, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58, 4205-4209.

déplacement du macrocycle autour du second site de reconnaissance, à savoir la fonction amide⁶⁴ de la station d'accueil du foldamère hélicoïdal dissymétrique. La seconde hypothèse est que l'ajout du foldamère devrait engendrer le déplacement du macrocycle autour de la portion d'axe pour laquelle il n'a absolument aucune affinité. Dans la mesure où le foldamère hélicoïdal agit comme un piston moléculaire et pousse efficacement le macrocycle, il pourrait être intéressant d'augmenter la complexité du système en essayant de pousser le macrocycle autour d'un axe moléculaire répulsif comme par exemple une chaîne polyéthylène glycol ou encore une chaîne fluoro-carbonée.

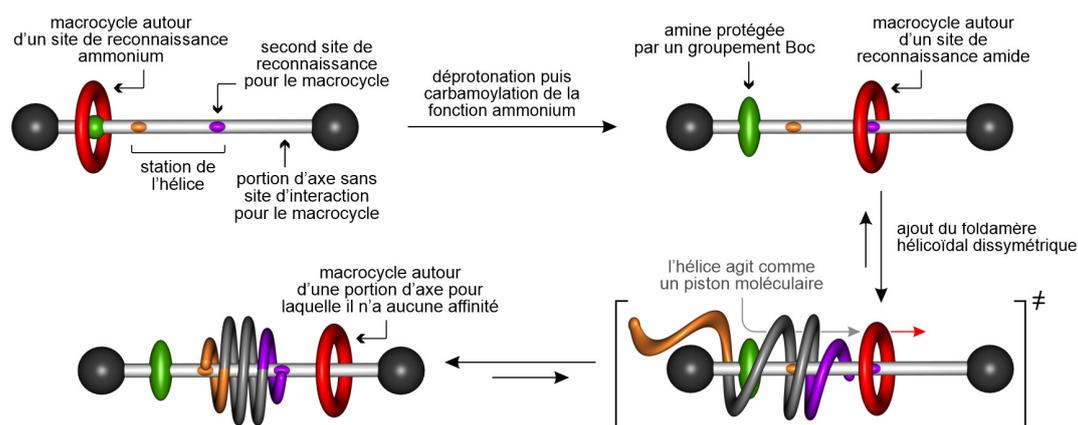


Figure 32. Représentation schématique de l'hypothèse de compartimentation d'un macrocycle, autour d'une portion d'axe moléculaire pour laquelle il ne présente aucune affinité, par le biais de l'utilisation d'un foldamère hélicoïdal dissymétrique jouant un rôle de piston moléculaire.

⁶⁴ Riss-Yaw B., Morin J., Clavel C. & Coutrot F., How Secondary and Tertiary Amide Moieties are Molecular Stations for Dibenzo-24-Crown-8 in [2]Rotaxane Molecular Shuttles?, *Molecules*, **2017**, 22, 2017.

5. Partie expérimentale

5.1. Methods for NMR, X-ray crystallography, molecular modeling and MS

Nuclear magnetic resonance spectroscopy: NMR spectra were recorded on three different NMR spectrometers: (1) an Avance II NMR spectrometer (Bruker Biospin) with a vertical 7.05 T narrow-bore / ultrashield magnet operating at 300 MHz for ^1H observation, 282 MHz for ^{19}F observation and 75 MHz for ^{13}C observation by means of a 5-mm direct BBO H/X probe with Z gradient capabilities; (2) an Avance 400 NMR spectrometer (Bruker Biospin) with a vertical 9.4 T narrow-bore/ultrashield magnet operating at 400 MHz for ^1H observation, 376 MHz for ^{19}F observation and 100 MHz for ^{13}C observation by means of a 5-mm direct QNP $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{31}\text{P}/^{19}\text{F}$ probe with gradient capabilities; (3) an Avance III NMR spectrometer (Bruker Biospin) with a vertical 16.45 T narrow-bore / ultrashield magnet operating at 700 MHz for ^1H observation by means of a 5-mm TXI $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ probe with Z gradient capabilities. Chemical shifts are reported in parts per million (δ , ppm) relative to the residual signal of the deuterated solvent used (respectively at 7.26 ppm and 2.50 ppm for CDCl_3 and $\text{DMSO-}d_6$ for ^1H spectrum and 77.16 ppm and 39.52 ppm for CDCl_3 and $\text{DMSO-}d_6$ for ^{13}C spectrum). ^1H NMR signal assignments were deduced from 2D $^1\text{H-}^1\text{H}$ NMR COSY while ^{13}C assignments were deduced from 2D $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ NMR HSQC. ^1H NMR splitting patterns with observed first-order coupling are designated as singlet (s), doublet (d), triplet (t), quartet (q), multiplet (m) or broad (br). Coupling constants (J) are reported in hertz (Hz). Data processing was performed with Topspin 4.0. Samples were not degassed. CDCl_3 from Sigma-Aldrich was used after filtration through a basic alumina pad.

Nuclear magnetic resonance titrations: Titrations were performed in an NMR tube (5 mm diameter) by adding aliquots of the guest stock solutions in CDCl_3 (rotaxanes or non-interlaced rods) by means of a microsyringe (25 μL) to a 500 μL solution of the foldamer **1** as a single helix in CDCl_3 (0.1 mM). After homogenization, the volume was reduced to 50 μL to reach a concentration of 1 mM. High concentration enhance the kinetic of binding *via* unfolding / refolding mechanism of the helix around the guest. Finally, the sample was heated to 318 K until the thermodynamic equilibrium was reached and after dilution to 0.1 mM and equilibration, NMR spectra were recorded (700 MHz, 298 K).

X-ray crystallography: The diffraction data for compounds (**1**)₂ and **1**⊂**2-HPF**₆ were collected at the IECB X-ray facility (CNRS UMS 3033 - INSERM US001, University of Bordeaux) with a Rigaku FRX rotating anode (2.9 kW) diffractometer using $\text{CuK}\alpha$ wavelength with a partial chi goniometer. The X-ray source is equipped with high flux Osmic Varimax mirrors and a Dectris Pilatus 300 K detector. Data were processed with the Rigaku Oxford Diffraction CrysAlisPro software (version 1.171.40.69a). Structures were solved with Shelxt and refined by full-matrix least-squares method on F^2 with Shelxl-2014 within Olex2. Only non-H atoms were refined with anisotropic displacement parameters. H atoms were positioned geometrically and constrained depending on their environment. Those H atoms were refined in

the riding-model approximation, with $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{CH}, \text{CH}_2, \text{NH})$. DFIX, AFIX and RIGU restraints were applied to model geometry of the molecules and thermal motion parameters mainly for *O*iBu side chains. For the structure of **1D2-HPF₆** the modelling strategy adopted was to build the foldarotaxane with RESI restraints on every monomer units. Due to the large disorder solvent content the SQUEEZE procedure was used to flattened the electron density map. For search and analysis of solvent accessible voids in the structures default parameters were applied: grid 0.20 Å, probe radius 1.2 Å and NStep 6. Calculated total potential solvent accessible void volumes and electron counts per unit cell are given in the CIF files. The final CIF files were checked using IUCR's checkcif algorithm. Due to the characteristics of the crystals, i.e. large volume fractions of disordered solvent molecules, weak diffraction intensity, incompleteness of the data and moderate resolution, a number of A level and B level alerts remain in the check CIF files. These alerts are inherent to the data and refinement procedures and do not reflect errors. The refinement statistics and CCDC numbers are given in the CIF files and the table below (subpart 5.4. of the experimental part).

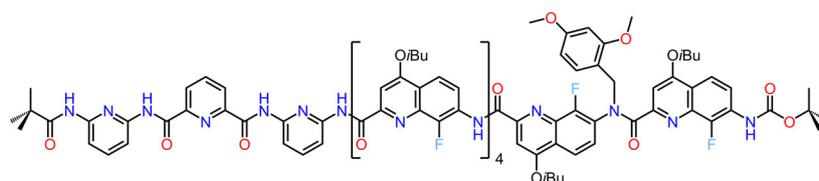
Molecular modeling: The X-ray crystal structure of **1D2-HPF₆** was used to build its energy minimized model. After the appropriate modifications on the model of **1D2-HPF₆**, the molecular models of **1D2** and **1D2-Boc** were obtained by minimization using the Merck Molecular Force Field static (MMFFs) implemented in MacroModel version 8.6 *via* Maestro version 6.5 (Schrödinger).

Electrospray ionisation mass spectrometry: ESI mass spectra were obtained using a Thermo Scientific Exactive Orbitrap spectrometer (Mass Spectrometry Laboratory, European Institute of Chemistry and Biology, UMS 3033). The instrument is equipped with an ESI source and experiment were recorded in positive mode. The spray voltage was maintained at 3 500 V and capillary temperature set at 220 °C. Sample were injected in the ESI source using a 250 µL hamilton syringe at 6 µL.min⁻¹.

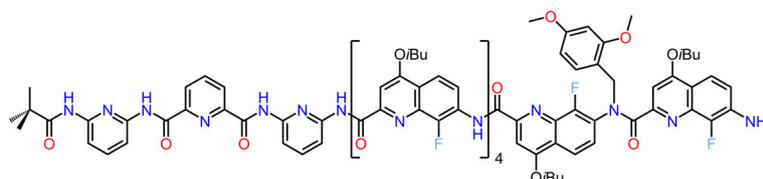
5.2. Methods for chemical synthesis

Reactions were carried out under a dry inert atmosphere unless otherwise specified. Commercial reagents were purchased from Sigma-Aldrich, Fisher Scientific or TCI Chemicals and were used without further purification. Dichloromethane (CH₂Cl₂) and tetrahydrofran (THF) were dried over alumina columns (MBRAUN SPS-800 solvent purification system). Chloroform (CHCl₃) was dried over oven dried potassium carbonate (K₂CO₃) then filtered and distilled from phosphorus pentoxide (P₂O₅). Triethylamine (NEt₃) and *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA) were distilled over calcium hydride (CaH₂). Reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) on Merck silica gel 60-F254 plates and observed under UV light. Column chromatography purifications were carried out on Merck GEDURAN Si60 (40 - 63 µm). Preparative recycling gel permeation chromatography (GPC) was performed on JAIGEL 20*600 mm columns (Japan Analytical Industry) at a flow rate of 7 mL.min⁻¹ or 10 mL.min⁻¹ with a mobile phase composed of 1 % (vol/vol) EtOH and 0.5 % (vol/vol) NEt₃ in CHCl₃, monitored by UV detector at 254 nm, 280 nm, 300 nm and 360 nm.

✚ Experimental procedures for the synthesis of the helical foldamer **1**

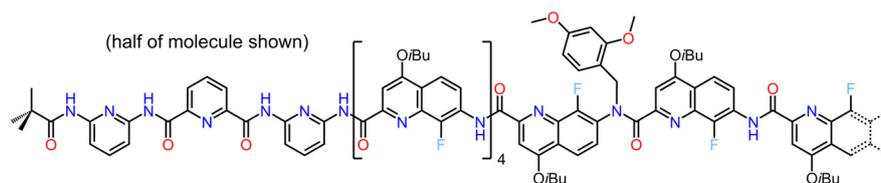


P₃Q^F₄Q^F₂(DMB)-Boc **51.** Heptamer amine P₃Q^F₄-NH₂ **50**^{65a} (470 mg, 0.32 mmol) and dry DIPEA (163 μL, 0.96 mmol) were dissolved in dry CHCl₃ (1 mL). Freshly prepared dimer acid chloride Q^F₂(DMB)-COCl **46**^{65b} (283 mg, 0.35 mmol) in dry CHCl₃ (500 μL) was added dropwise at room temperature. After stirring overnight, the mixture was washed with a 5 % aqueous solution of NH₄Cl (3 x 50 mL) and water (3 x 50 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness. The crude was purified by GPC then by precipitation in MeOH to give the target nonamer P₃Q^F₄Q^F₂(DMB)-Boc **51** (592 mg, 82 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 10.85 (2s, 2H), 10.54 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.65-8.40 (m, 2H), 8.20-8.05 (m, 2H), 8.01-7.79 (m, 3H), 7.65-7.25 (m, 12H), 7.13-6.79 (m, 8H), 6.64-6.43 (m, 4H), 5.82 (br, 1H), 5.68 (br, 1H), 4.40-4.15 (m, 8H), 4.12-3.98 (m, 4H), 3.94-3.79 (m, 4H), 3.75-3.65 (m, 2H), 2.44-2.24 (m, 6H), 1.42-1.14 (m, 45H), 0.78 (s, 9H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = -134.92, -136.33, -141.61, -141.84, -143.75, -144.82. HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₂₀H₁₂₀F₆N₁₉O₁₉⁺ [M+H]⁺ 2244.8907 found 2244.8881.

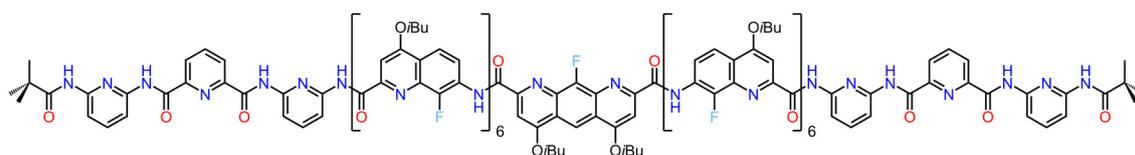


P₃Q^F₄Q^F₂(DMB)-NH₂ **52.** Nonamer P₃Q^F₄Q^F₂(DMB)-Boc **51** (250 mg, 0.11 mmol) was dissolved in a hydrogen chloride solution in dioxane (4 M, 3 mL) at room temperature under argon atmosphere. After 2 h, the mixture was neutralized with a saturated solution of NaHCO₃ until pH 8 and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Organic layers were washed with water (3 x 30 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to give the compound **52** (244 mg, quant.) which was used directly without further purification. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 10.84 (2s, 2H), 10.55 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.67-8.41 (m, 2H), 8.20-8.05 (m, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.92-7.78 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.57-7.22 (m, 10H), 7.15-6.77 (m, 8H), 6.64-6.42 (m, 4H), 6.24 (br, 1H), 5.81 (br, 1H), 5.66 (br, 1H), 5.48 (br, 2H), 4.38-4.16 (m, 6H), 4.11-4.00 (m, 3H), 3.92-3.79 (s, 3H), 3.74-3.66 (m, 2H), 3.52-3.42 (m, 4H), 2.44-2.24 (m, 6H), 1.41-1.12 (m, 36H), 0.80 (s, 9H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = -135.23, -141.52, -141.80, -143.76, -144.87, -152.76. HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₁₅H₁₁₂F₆N₁₉O₁₇⁺ [M+H]⁺ 2144.8382 found 2144.8353.

⁶⁵ (a) Bao C., Gan Q., Kauffmann B., Jiang H. & Huc I., A Self-Assembled Foldamer Capsule: Combining Single and Double Helical Segments in One Aromatic Amide Sequence, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 11530-11536. (b) Chenhao Yao, Thèse de doctorat en Chimie Organique, Université de Bordeaux, **2021**.



P₃Q₄F₂(DMB)A^FQ₂(DMB)Q₄P₃ 54. Nonamer amine P₃Q₄F₂(DMB)-NH₂ **52** (244 mg, 0.11 mmol) and dry DIPEA (112 μL, 0.66 mmol) were dissolved in dry CHCl₃ (3 mL). Freshly prepared diacid chloride ClOC-A^F-COCl **53**⁶⁶ (37 mg, 0.077 mmol) in dry CHCl₃ (1 mL) was added dropwise at room temperature. After stirring overnight, the mixture was washed with a 5 % aqueous solution of NH₄Cl (3 x 30 mL) and water (3 x 30 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness. The crude was purified by GPC to give the target intermediate P₃Q₄F₂(DMB)A^FQ₂(DMB)Q₄P₃ **54** (216 mg, 84 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 10.73 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 10.30 (2s, 2H), 10.24 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.66 (2s, 2H), 9.36 (s, 1H), 8.83-8.55 (m, 4H), 8.44-8.02 (m, 6H), 7.93-7.32 (m, 26H), 7.20-6.58 (m, 21H), 6.50-6.35 (m, 3H), 6.19 (d, 1H), 6.05-5.86 (m, 3H), 5.75 (d, 1H), 5.41-5.26 (m, 2H), 4.94-4.79 (m, 2H), 4.31-3.94 (m, 16H), 3.85-3.47 (m, 14H), 3.41-3.25 (m, 5H), 2.75-2.54 (m, 5H), 2.51-2.16 (m, 14H), 1.33-1.14 (m, 84H), 0.96-0.77 (m, 18H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -120.82, -127.00, -127.63, -138.26, -138.73, -138.95, -139.09, -139.34, -139.57, -139.99, -140.07, -140.30, -140.81. HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₅₂H₂₄₃F₁₃N₄₀O₃₈²⁺ [M+2H]²⁺ 2341.9047 found 2341.9073.

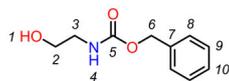


P₃Q₆A^FQ₆P₃ 1.⁶⁷ Intermediate oligomer P₃Q₄F₂(DMB)A^FQ₂(DMB)Q₄P₃ **54** (216 mg, 0.046 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (500 μL) and TFA (500 μL) was added. The yellow solution immediately turned red. After stirring overnight, the mixture was neutralized with a saturated solution of NaHCO₃ and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Organic layers were washed with water (3 x 30 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness. The crude was purified by precipitation in MeOH to give the pure foldamer **1** (165 mg, 82 %). ¹H NMR (700 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 11.12 (s, 2H), 10.29 (s, 2H), 10.21 (s, 2H), 10.16 (s, 2H), 10.14 (s, 2H), 9.75 (s, 2H), 9.65 (2s, 4H), 9.54 (s, 2H), 8.73 (t, 2H), 8.68 (t, 2H), 8.49 (t, 2H), 8.16 (t, 2H), 8.05 (t, 2H), 7.89 (d, 2H), 7.72 (d, 2H), 7.66-7.62 (m, 3H), 7.54 (s, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.24-7.22 (m, 6H), 7.22-7.14 (m, 12H), 7.11 (s, 1H), 7.09-7.06 (m, 4H), 6.86 (s, 2H), 6.76 (d, 2H), 6.65 (s, 2H), 6.51 (t, 2H), 4.14-4.07 (m, 12H), 4.07-3.98 (m, 10H), 3.94-3.84 (m, 6H), 2.50-2.35 (m, 14H), 1.45-1.20 (m, 84H), 0.37 (s, 18H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -122.12, -139.40, -139.47, -139.64, -139.81, -140.52, -141.48. HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₃₄H₂₂₃F₁₃N₄₀O₃₄²⁺ [M+2H]²⁺ 2191.8366 found 2191.8343.

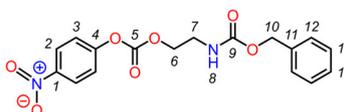
⁶⁶ Gan Q., Ferrand Y., Bao C., Kauffmann B., Grélard A., Jiang H. & Huc I., Helix-Rod Host-Guest Complexes with Shuttling Rates Much Faster than Disassembly, *Science*, **2011**, *331*, 1172-1175.

⁶⁷ Gan Q., Wang X., Kauffmann B., Rosu F., Ferrand Y. & Huc I., Translation of Rod-Like Template Sequences Into Homochiral Assemblies of Stacked Helical Oligomers, *Nat. Nanotech.*, **2017**, *12*, 447-452.

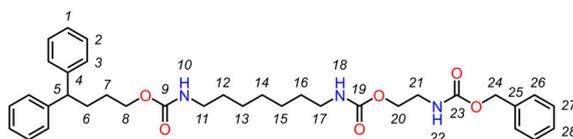
Experimental procedures for the synthesis of the dicarbamate station **67**



Compound 60. To ethanolamine (2 g, 32.7 mmol) and distilled NEt_3 (9.1 mL, 65.4 mmol) in dry CH_2Cl_2 (20 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of benzyl chloroformate (5.6 mL, 39.2 mmol) in dry CH_2Cl_2 (5 mL). Then the reaction mixture was allowed to come back at room temperature and was stirred overnight. The solution was evaporated and the residue was purified by flash chromatography (SiO_2) eluting with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100:0 to 97:3) to give the product **60** as a white solid (3.9 g, 61 %). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 7.42-7.26 (m, 5H, $\text{H}_8, \text{H}_9, \text{H}_{10}$), 7.18 (br, 1H, H_4), 5.00 (s, 2H, H_6), 4.63 (t, 1H, $^3J(\text{H}_1, \text{H}_2) = 5.5$ Hz, H_1), 3.43-3.34 (m, 2H, H_2), 3.10-3.01 (m, 2H, H_3). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 156.3 (C_5), 137.3 (C_7), 128.4 & 127.8 ($\text{C}_8, \text{C}_9, \text{C}_{10}$), 65.2 (C_6), 60.0 (C_2), 43.1 (C_3). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_3^+$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 196.0968 found 196.0993.

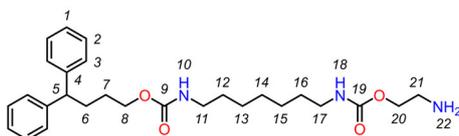


Compound 61. To a solution of 4-nitrophenyl chloroformate (3.8 g, 19.1 mmol) in dry CH_2Cl_2 (40 mL) was added dropwise a mixture of the compound **60** (3.1 g, 15.9 mmol) and distilled NEt_3 (6.6 mL, 47.7 mmol) in dry CH_2Cl_2 (30 mL) at 0 °C. Then the reaction mixture was allowed to proceed at room temperature overnight. The solution was evaporated and the residue was purified by flash chromatography (SiO_2) eluting with cyclohexane/ethyl acetate (80:20) to obtain the product **61** as a white solid (4.4 g, 77 %). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 8.36-8.28 (m, 2H, H_2), 7.59-7.50 (m, 3H, H_3, H_8), 7.41-7.26 (m, 5H, $\text{H}_{12}, \text{H}_{13}, \text{H}_{14}$), 5.05 (s, 2H, H_{10}), 4.26 (t, 2H, $^3J(\text{H}_6, \text{H}_7) = 5.3$ Hz, H_6), 3.42-3.34 (m, 2H, H_7). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 156.4 (C_9), 155.3 (C_1), 152.0 (C_5), 145.1 (C_4), 137.0 (C_{11}), 128.3 & 127.8 ($\text{C}_{12}, \text{C}_{13}, \text{C}_{14}$), 125.4 (C_2), 122.5 (C_3), 67.8 (C_6), 65.4 (C_{10}), 39.1 (C_7). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_7^+$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 361.1030 found 361.1073.



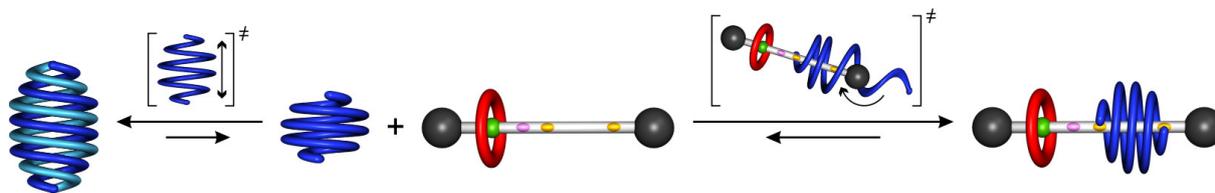
Compound 66. To a solution of the compound **61** (700 mg, 1.94 mmol) in dry CH_2Cl_2 (5 mL) was added dropwise a mixture of the free amine **65** (815 mg, 2.13 mmol) and distilled NEt_3 (1.1 mL, 7.76 mmol) in dry CH_2Cl_2 (5 mL) at 0 °C. Then the reaction mixture was allowed to proceed at room temperature overnight. The solution was washed with an aqueous solution of NaOH 1 M several times and dried over Na_2SO_4 . After filtration and concentration, the residue was purified by flash chromatography (SiO_2) eluting with cyclohexane/ethyl acetate (70:30 to 50:50) to obtain the product **66** as a colorless oil (810 mg, 69 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.43-7.16 (m, 15H, $\text{H}_1, \text{H}_2, \text{H}_3, \text{H}_{26}, \text{H}_{27}, \text{H}_{28}$), 5.31 (br, 1H, H_{22}), 5.14 (s, 2H, H_{24}), 4.91 & 4.79 (2br, 2H, $\text{H}_{10}, \text{H}_{18}$), 4.16 (t, 2H, $^3J(\text{H}_{20}, \text{H}_{21}) = 4$ Hz, H_{20}),

4.09 (t, 2H, $^3J(\text{H}_7, \text{H}_8) = 8 \text{ Hz}$, H_8), 3.94 (t, 1H, $^3J(\text{H}_5, \text{H}_6) = 8 \text{ Hz}$, H_5), 3.51-3.40 (m, 2H, H_{21}), 3.21-.3.11 (m, 4H, $\text{H}_{11}, \text{H}_{17}$), 2.20-2.08 (m, 2H, H_6), 1.67-1.55 (m, 2H, H_7), 1.54-1.42 (m, 4H, $\text{H}_{12}, \text{H}_{16}$), 1.37-1.28 (m, 6H, $\text{H}_{13}, \text{H}_{14}, \text{H}_{15}$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 156.8 ($\text{C}_9, \text{C}_{19}$), 156.4 (C_{23}), 144.8 (C_4), 136.5 (C_{25}), 128.6 & 128.2 ($\text{C}_{26}, \text{C}_{27}, \text{C}_{28}$), 128.5 (C_2), 127.8 (C_3), 126.2 (C_1), 66.8 (C_{24}), 64.6 (C_8), 63.6 (C_{20}), 51.0 (C_5), 41.0 (C_{21}), 40.9 & 40.8 ($\text{C}_{11}, \text{C}_{17}$), 31.9 (C_6), 29.9 & 29.8 ($\text{C}_{12}, \text{C}_{16}$), 28.8 ($\text{C}_{13}, \text{C}_{15}$), 27.7 (C_7), 26.6 (C_{14}). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{N}_3\text{O}_6^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 604.3381 found 604.3437.



Compound 67. Compound **66** (950 mg, 1.57 mmol) was dissolved in MeOH (100 mL) and 20 % activated Pd/C (190 mg) was added. The reaction mixture was stirred for 24 hours under hydrogen at atmospheric pressure. Then the reaction mixture was filtered through celite, eluted with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (80:20) and evaporated to offered the compound **67** as a colorless oil (700 mg, 93 %) which was used directly without further purification. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.35-7.15 (m, 10H, $\text{H}_1, \text{H}_2, \text{H}_3$), 4.93 & 4.80 (2br, 2H, $\text{H}_{10}, \text{H}_{18}$), 4.15-4.03 (m, 4H, $\text{H}_8, \text{H}_{20}$), 3.93 (t, 1H, $^3J(\text{H}_5, \text{H}_6) = 8 \text{ Hz}$, H_5), 3.23-3.10 (m, 4H, $\text{H}_{11}, \text{H}_{17}$), 2.97-2.88 (m, 2H, H_{21}), 2.20-2.06 (m, 2H, H_6), 1.71-1.56 (m, 4H, $\text{H}_7, \text{H}_{22}$), 1.54-1.44 (m, 4H, $\text{H}_{12}, \text{H}_{16}$), 1.39-1.26 (m, 6H, $\text{H}_{13}, \text{H}_{14}, \text{H}_{15}$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 156.8 & 156.6 ($\text{C}_9, \text{C}_{19}$), 144.8 (C_4), 128.5 (C_2), 127.8 (C_3), 126.2 (C_1), 66.9 (C_{20}), 64.6 (C_8), 51.0 (C_5), 41.4 (C_{21}), 40.9 ($\text{C}_{11}, \text{C}_{17}$), 31.9 (C_6), 29.9 ($\text{C}_{12}, \text{C}_{16}$), 28.9 ($\text{C}_{13}, \text{C}_{15}$), 27.7 (C_7), 26.6 (C_{14}). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 470.3013 found 470.3049.

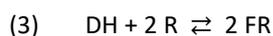
5.3. Determination of association constants



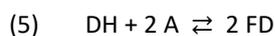
For the equilibrium shown in equation (1), the dimerization constant K_{dim} of the foldamer **1** is given by equation (2). For the equilibrium shown in equation (3), the association constant K_a between the foldamer **1** as a single helix and the dicarbamate station of a rotaxane is given by equation (4). By analogy, for the equilibrium shown in equation (5), the association constant K_a between the foldamer **1** as a single helix and the dicarbamate station of a non-interlocked axle is given by equation (6):



$$(2) \quad K_{dim} = \frac{[\text{DH}]}{[\text{SH}]^2}$$



$$(4) \quad K_a = \sqrt{\frac{[\text{FR}]^2 \times K_{dim}}{[\text{DH}] \times [\text{R}]^2}}$$



$$(6) \quad K_a = \sqrt{\frac{[\text{FD}]^2 \times K_{dim}}{[\text{DH}] \times [\text{A}]^2}}$$

Where : SH: foldamer **1** folded as a single helix

DH: foldamer **1** self-assembled as a double helix

R: rotaxane composed of a dicarbamate station for the foldamer **1**

A: non-interlocked axle composed of a dicarbamate station for the foldamer **1**

FR: foldarotaxane (axle surrounded by a DB24C8 macrocycle and wrapped by the helix **1**)

FD: foldaxane (axle wrapped by the helix **1**)

[SH] = concentration of the single helix **1** (mol.L⁻¹)

[DH] = concentration of the double helix (**1**)₂ (mol.L⁻¹)

[R] = concentration of the free rotaxane (mol.L⁻¹)

[A] = concentration of the free non-interlocked axle (mol.L⁻¹)

[FR] = concentration of the foldarotaxane at the thermodynamic equilibrium (mol.L⁻¹)

[FD] = concentration of the foldaxane at the thermodynamic equilibrium (mol.L⁻¹)

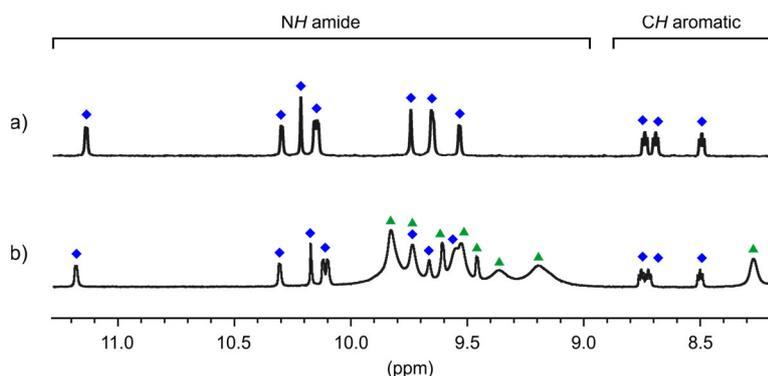


Figure S1. Part of the ^1H NMR spectra of the amide region (700 MHz) at 298 K of the foldamer **1** (0.1 mM) in CDCl_3 at a) $t = 0$ and b) $t = 72$ h (thermodynamic equilibrium). Proton signals of the free single helix **1** and the double helix (**1**)₂ are marked with blue diamonds and green triangles, respectively. Some aromatic resonances are also shown. The dimerization constant K_{dim} of the foldamer **1** was measured to be $2.5 \times 10^3 (\pm 2.4 \%) \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$ in CDCl_3 , based on the integration of amide resonances.

Table S1. K_a values summarized below were determined by ^1H NMR titrations (CDCl_3 , 700 MHz, 298 K) using equation (4) for foldarotaxanes (complexes **1**↔**2**-HPF₆, **1**↔**2** and **1**↔**2**-Boc) and equation (6) for foldaxanes (complexes **1**↔**3**-HPF₆, **1**↔**3** and **1**↔**3**-Boc). All experimental errors in the determination of K_a values are $< 5 \%$.

		Association constants K_a in CDCl_3 ($10^3 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$)					
Single helix		2 -HPF ₆	2	2 -Boc	3 -HPF ₆	3	3 -Boc
1		207 ($\pm 1.9 \%$)	9.1 ($\pm 2.2 \%$)	3.8 ($\pm 2.6 \%$)	375 ($\pm 2.1 \%$)	397 ($\pm 2.0 \%$)	317 ($\pm 2.5 \%$)

5.4. Structures and X-ray data for the double helix (**1**)₂ and the foldarotaxane **1**⊃**2**-HPF₆

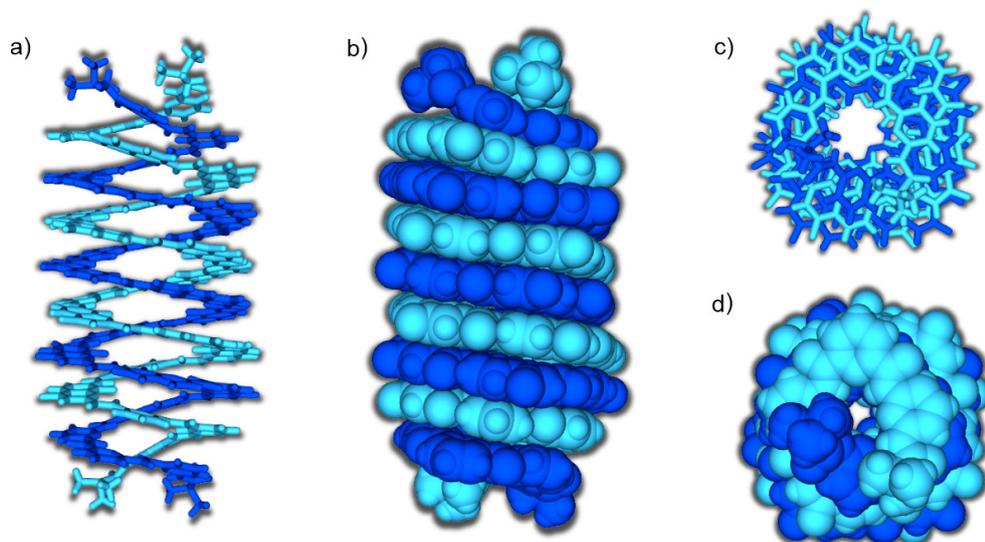


Figure S2. Side view of the double helix (**1**)₂ a) in tube representation and b) in CPK representation. Winding of the two molecular strands results in an approximately four and a half turns dimer with a length of 37.4 Å and an average π - π stacking distance of 3.5 Å. Top view of the double helix (**1**)₂ c) in tube representation and d) in CPK representation. The average internal diameter of the dimer is 6.6 Å at each extremity and 10.9 Å in the central cylindrical cavity. Helix side chains (O*i*Bu groups) have been removed for clarity.

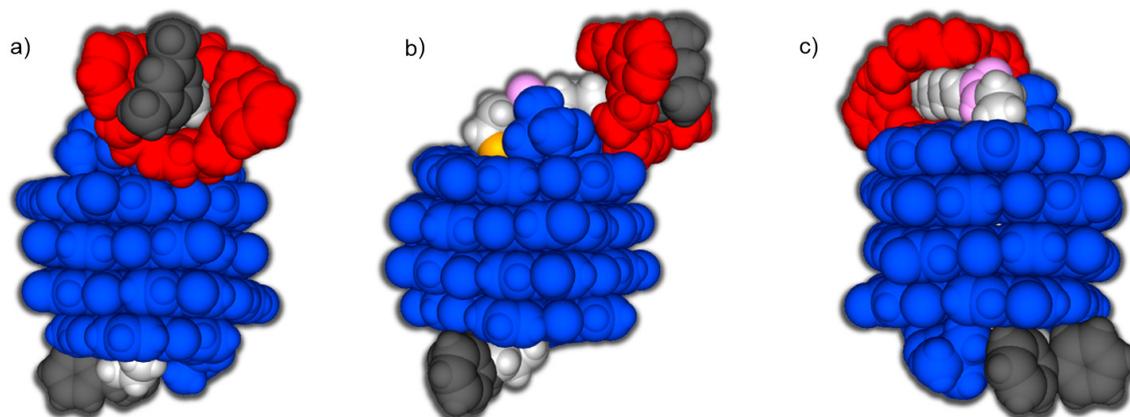


Figure S3. a) Front view, b) side view and c) rear view of the foldarotaxane **1**⊃**2**-HPF₆ in CPK representation. A kink of the dumbbell-shaped molecular axle with an angle of 86.1° is observed due to an intramolecular hydrogen bond (NH...O of 2.5 Å and 136.3°) between the amide function (H-bond donor) and the central carbamate function (H-bond acceptor). The DB24C8 macrocycle is located around the ammonium moiety due to the presence of four intermolecular hydrogen bonds (NH...O of 2.0 Å to 2.7 Å) and a π - π stacking with a distance of approximately 3.7 Å between one aromatic ring of the macrocycle and the xylyl stopper of the axle. The foldamer helix is wrapped around the dicarbamate station of the rod due to the presence of four intermolecular hydrogen bonds (NH...O of 1.9 Å to 3.1 Å) between the 2,6-pyridinedicarboxamide pinchers located at both ends of the helix and the two carbamate functions of the molecular axle. Helix side chains (O*i*Bu groups) have been removed.

Table S2. X-ray data and refinement statistics for the crystal structures of the double helix **(1)₂** (CCDC number : 2050780) and the protonated foldarotaxane **1 \rightarrow 2-HPF₆** (CCDC number : 2050779).

Identification code	(1)₂	1\rightarrow2-HPF₆
Chemical formula	C ₂₃₈ H ₂₃₀ Cl ₄ F ₁₃ N ₄₀ O ₃₄	C ₃₁₂ H ₃₂₄ Cl ₂ F ₁₃ N ₄₄ O ₄₇
Formula weight	4582.41 g.mol ⁻¹	5760.03 g.mol ⁻¹
Crystal system	Monoclinic	Triclinic
Space group	C2/c	P-1
Cell dimension (Å)	a = 50.7910(17) b = 24.6964(4) c = 50.4864(15)	a = 18.0431(4) b = 28.0019(6) c = 35.1727(8)
Angles (°)	α = 90 β = 114.623(4) γ = 90	α = 98.272(2) β = 98.635(2) γ = 91.043(2)
Volume	57570(3) Å ³	17372.1(7) Å ³
Temperature	130 K	130 K
Z	8	2
Density	1.058 g.cm ⁻¹	1.101 g.cm ⁻¹
Crystal size	0.1 x 0.1 x 0.05 mm	0.1 x 0.05 x 0.05 mm
Wavelength	1.54178 Å	1.54178 Å
Absorption coefficient	0.976 mm ⁻¹	0.923 mm ⁻¹
Unique data	33641	40737
Parameters/restraints	2996/154	3799/21547
R1, wR2	0.1582, 0.4450	0.0955, 0.2846
Goodness of fit	1.772	1.23

Chapitre 2

Conception et mise en fonctionnement
d'un piston moléculaire
artificiel basé sur un foldarotaxane

Article scientifique associé à ce chapitre :

« [3]Foldarotaxane-Mediated Synthesis of an Improbable [2]Rotaxane »

Koehler V., Gauthier M., Yao C., Fournel-Marotte K.,
Waelès P., Kauffmann B., Huc I., Coutrot F. & Ferrand Y.

Chem. Commun., **2022**, *58*, 8618-8621

ChemComm

Chemical Communications
rsc.li/chemcomm

Volume 58
Number 62
11 August 2022
Pages 8591–8724



ISSN 1359-7345



ROYAL SOCIETY
OF CHEMISTRY

COMMUNICATION
Frédéric Coutrot, Yann Ferrand et al.
[3]Foldarotaxane-Mediated Synthesis of an
Improbable [2]Rotaxane

1. Introduction et objectifs

Dans la Nature, de nombreuses machines moléculaires biologiques sont à l'origine de fonctions spectaculaires. Par exemple, l'ATP synthase¹ (figure 1) est un complexe protéique dont la fonction est de synthétiser l'adénosine triphosphate (ATP) à partir d'adénosine diphosphate (ADP) et de phosphate inorganique (P_i). D'un point de vue structural, ce moteur rotatif est composé d'un stator (partie fixe constituée des sous-unités a, b, δ, α et β) et d'un rotor (partie mobile constituée quant à elle des sous-unités c, γ et ε). Lorsque des protons passent de l'espace intermembranaire vers la matrice *via* la sous-unité a, le rotor subit un mouvement de rotation continu et à chaque fois que ce dernier subit une rotation complète, trois molécules d'ATP sont produites. Au sein des organismes vivants, l'hydrolyse de l'ATP constitue le « fioul biologique » nécessaire à la mise en fonctionnement des moteurs biologiques comme le complexe actine/myosine, responsable de la contraction musculaire.

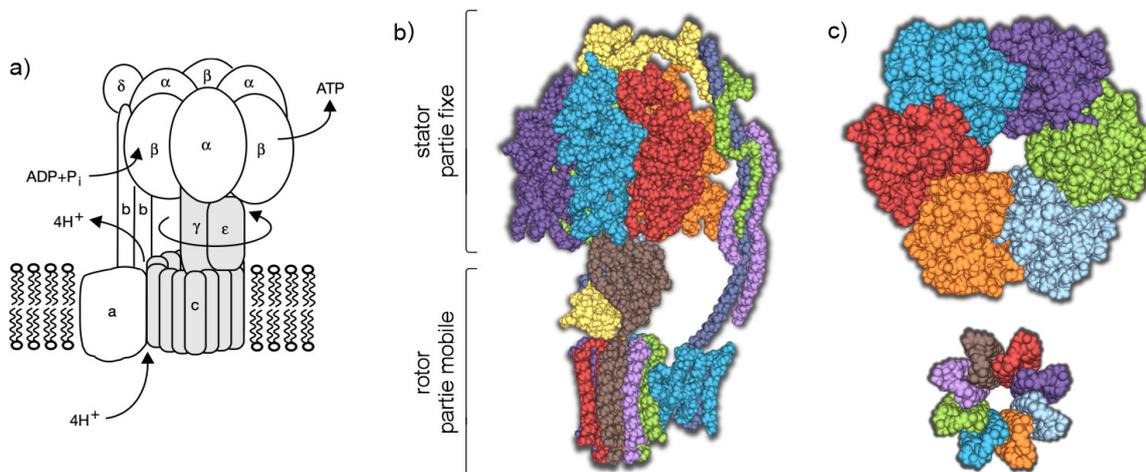


Figure 1. a) Représentation schématique du mécanisme d'action de l'ATP synthase et b) structure de ce complexe protéique (PDB : 5ARE) obtenue par microscopie électronique avec c) des zooms sur les sous-unités α et β du stator (en haut) et les sous-unités c du rotor (en bas).

Les fibres musculaires sont composées d'un ensemble de myofibrilles, elles-mêmes formées par une succession de sarcomères. Chaque sarcomère est constitué de filaments épais de myosine et de filaments fins d'actine. Le glissement des filaments d'actine par rapport aux filaments de myosine entraîne le raccourcissement des sarcomères et donc la contraction musculaire.² Plus précisément, les têtes de myosine catalysent l'hydrolyse de l'ATP (étape 1, figure 2), générant ainsi l'énergie chimique nécessaire pour que ces dernières se fixent sur les filaments d'actine (étape 2, figure 2). Il en résulte

¹ Rastogi V.K. & Girvin M.E., Structural Changes Linked to Proton Translocation by Subunit c of the ATP Synthase, *Nature*, **1999**, 402, 263-268; Stock D., Leslie A.G. & Walker J.E., Molecular Architecture of the Rotary Motor in ATP Synthase, *Science*, **1999**, 286, 1700-1705.

² Rayment I., Holden H.M., Whittaker M., Yohn C.B., Lorenz M., Holmes K.C. & Milligan R.A., Structure of the Actin-Myosin Complex and Its Implications for Muscle Contraction, *Science*, **1993**, 261, 58-65; Tortora G.J. & Derrickson B., Principles of Anatomy and Physiology, Wiley-VCH, **2006**.

donc des ponts d'union permettant le glissement des filaments d'actine le long des filaments de myosine (étape 3, figure 2). Pour finir, la fixation d'une nouvelle molécule d'ATP entraîne la dissociation du complexe actine / myosine (étape 4, figure 2) et un autre cycle peut commencer.

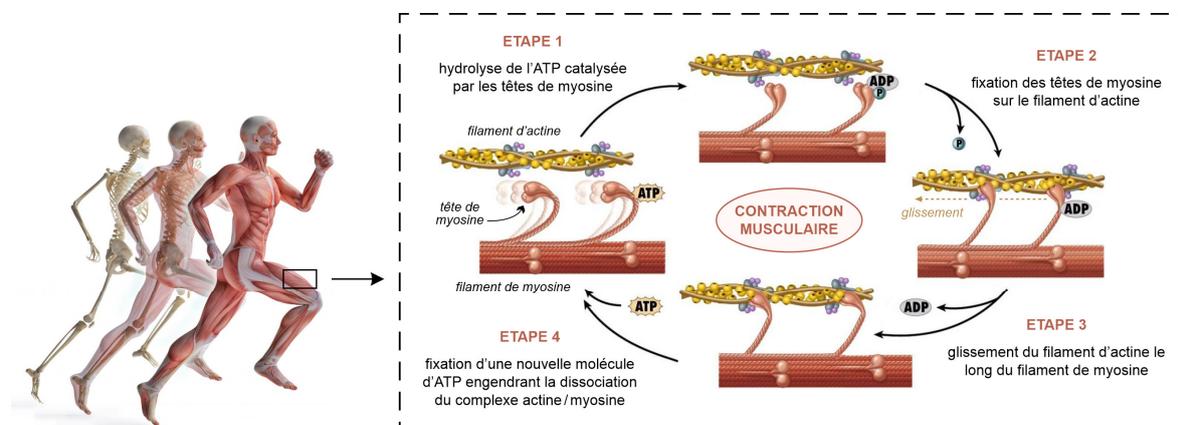


Figure 2. Représentation schématique du mécanisme d'action du complexe naturel actine / myosine, responsable du raccourcissement des sarcomères et donc de la contraction musculaire.

1.1. Molécules entrelacées et mouvements moléculaires

L'un des grands enjeux actuels de la chimie supramoléculaire est la conception de machines moléculaires synthétiques capables d'atteindre un niveau de complexité et d'efficacité se rapprochant de celui observé dans les processus biologiques.³ Inspirés par ces systèmes naturels, les chimistes se sont intéressés au cours des vingt dernières années à la conception, la synthèse et la mise en fonctionnement de machines moléculaires artificielles⁴ dont les mouvements peuvent être générés et contrôlés par le biais de l'utilisation de stimuli externes^{5a} ou de sources d'énergie d'origine chimique.^{5b} Les premiers travaux sur la route vers des machines moléculaires artificielles à mouvements contrôlés

³ Zhang L., Marcos V. & Leigh D.A., Molecular Machines with Bio-Inspired Mechanisms, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2018**, *115*, 9397-9404; Lancia F., Ryabchun A. & Katsonis N., Life-Like Motion Driven by Artificial Molecular Machines, *Nat. Rev. Chem.*, **2019**, *3*, 536-551.

⁴ Bruns C.J. & Stoddart J.F., The Nature of the Mechanical Bond: From Molecules to Machines, *John Wiley & Sons*, **2016**; Erbas-Cakmak S., Leigh D.A., McTernan C.T. & Nussbaumer A.L., Artificial Molecular Machines, *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 10081-10206; Baroncini M., Silvi S. & Credi A., Photo- and Redox-Driven Artificial Molecular Motors, *Chem. Rev.*, **2019**, *120*, 200-268; Kay E.R., Leigh D.A. & Zerbetto F., Synthetic Molecular Motors and Mechanical Machines, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 72-191; Balzani V., Credi A., Raymo F.M. & Stoddart J.F., Artificial Molecular Machines, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 3348-3391.

⁵ (a) Romuald C., Ardá A., Clavel C., Jiménez-Barbero J. & Coutrot F., Tightening or Loosening a pH-Sensitive Double-Lasso Molecular Machine Readily Synthesized from an Ends-Activated [c2]Daisy Chain, *Chem. Sci.*, **2012**, *3*, 1851-1857; Qiu Y., Song B., Pezzato C., Shen D., Liu W., Zhang L., Feng Y., Guo Q.H., Cai K., Li W., Chen H., Nguyen M.T., Shi Y., Cheng C., Astumian R.D., Li X. & Stoddart J.F., A Precise Polyrotaxane Synthesizer, *Science*, **2020**, *368*, 1247-1253; Ragazzon G., Baroncini M., Silvi S., Venturi M. & Credi A., Light-Powered Autonomous and Directional Molecular Motion of a Dissipative Self-Assembling System, *Nat. Nanotech.*, **2015**, *10*, 70-75. (b) Erbas-Cakmak S., Fielden S.D., Karaca U., Leigh D.A., McTernan C.T., Tetlow D.J. & Wilson M.R., Rotary and Linear Molecular Motors Driven by Pulses of a Chemical Fuel, *Science*, **2017**, *358*, 340-343; Amano S., Fielden S.D. & Leigh D.A., A Catalysis-Driven Artificial Molecular Pump, *Nature*, **2021**, *594*, 529-534.

remontent aux années 1980 avec la découverte de méthodes de synthèse efficaces permettant la conception de molécules entrelacées comme les rotaxanes^{6a} et les caténanes^{6b} (figure 3). Il s'agit de molécules dont les sous-unités ne sont pas maintenues par des liaisons covalentes mais par la conséquence mécanique de leur entrelacement. Plus précisément, un rotaxane est une molécule composée d'un axe moléculaire, enfilé au sein d'un macrocycle, et fonctionnalisé de part et d'autre par des groupements encombrants terminaux suffisamment larges afin de piéger l'axe au sein de l'anneau. Un caténane est une molécule constituée quant à elle de deux sous-unités macrocycliques imbriquées l'une dans l'autre. Au cours des années, des composés entrelacés de plus en plus complexes, plus communément appelés des nœuds moléculaires, ont été décrits dans la littérature.⁷ Les structures cristallographiques de certaines de ces molécules sont représentées sur la frise de la figure 4.⁸

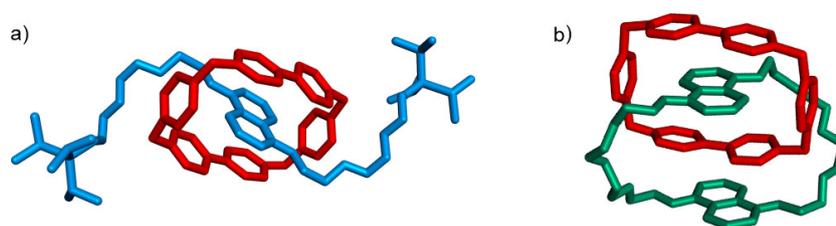


Figure 3. Structures cristallographiques, en représentation tubulaire, a) d'un [2]rotaxane^{6a} et b) d'un [2]caténane,^{6b} décrites par le groupe de Fraser Stoddart dans les années 1990.

⁶ (a) Bravo J.A., Raymo F.M., Stoddart J.F., White A.J. & Williams D.J., High Yielding Template-Directed Syntheses of [2]Rotaxanes, *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, *11*, 2565-2571. (b) Ashton P.R., Brown C.L., Chrystal E.J., Goodnow T.T., Kaifer A.E., Parry K.P., Philp D., Slawin A.M., Spencer N., Stoddart J.F. & Williams D.J., The Self-Assembly of a Highly Ordered [2]Catenane, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1991**, *9*, 634-639.

⁷ Beves J.E., Blight B.A., Campbell C.J., Leigh D.A. & McBurney R.T., Strategies and Tactics for the Metal-Directed Synthesis of Rotaxanes, Knots, Catenanes, and Higher Order Links, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 9260-9327; Ayme J.F., Beves J.E., Campbell C.J. & Leigh D.A., Template Synthesis of Molecular Knots, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 1700-1712; Gil-Ramírez G., Leigh D.A. & Stephens A.J., Catenanes: Fifty Years of Molecular Links, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 6110-6150; Fielden S.D., Leigh D.A. & Woltering S.L., Molecular Knots, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 11166-11194.

⁸ (a) Dietrich-Buchecker C.O., Sauvage J.P. & Kintzinger J.P., Templated Synthesis of Interlocked Macrocyclic Ligands, the Catenands. Preparation and Characterization of the Prototypical bis-30 Membered Ring System, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 5095-5098; Cesario M., Dietrich-Buchecker C.O., Guilhem J., Pascard C. & Sauvage J.P., Molecular Structure of a Catenand and Its Copper(I) Catenate: Complete Rearrangement of the Interlocked Macrocyclic Ligands by Complexation, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1985**, *5*, 244-247. (b) Dietrich-Buchecker C.O. & Sauvage J.P., A Synthetic Molecular Trefoil Knot, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1989**, *28*, 189-192; Dietrich-Buchecker C.O., Guilhem J., Pascard C. & Sauvage J.P., Structure of a Synthetic Trefoil Knot Coordinated to Two Copper(I) Centers, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1990**, *29*, 1154-1156. (c) Fujita M., Fujita N., Ogura K. & Yamaguchi K., Spontaneous Assembly of Ten Components into Two Interlocked, Identical Coordination Cages, *Nature*, **1999**, *400*, 52-55. (d) Park K.M., Kim S.Y., Heo J., Whang D., Sakamoto S., Yamaguchi K. & Kim K., Designed Self-Assembly of Molecular Necklaces, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 2140-2147. (e) Chichak K.S., Cantrill S.J., Pease A.R., Chiu S.H., Cave G.W., Atwood J.L. & Stoddart J.F., Molecular Borromean Rings, *Science*, **2004**, *304*, 1308-1312. (f) Peinador C., Blanco V. & Quintela J.M., A New Doubly Interlocked [2]Catenane, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 920-921. (g) Boyle M.M., Gassensmith J.J., Whalley A.C., Forgan R.S., Smaldone R.A., Hartlieb K.J., Blackburn A.K., Sauvage J.P. & Stoddart J.F., Stereochemistry of Molecular Figures-of-Eight, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 10312-10323. (h) Leigh D.A., Pritchard R.G. & Stephens A.J., A Star of David Catenane, *Nat. Chem.*, **2014**, *6*, 978-982.

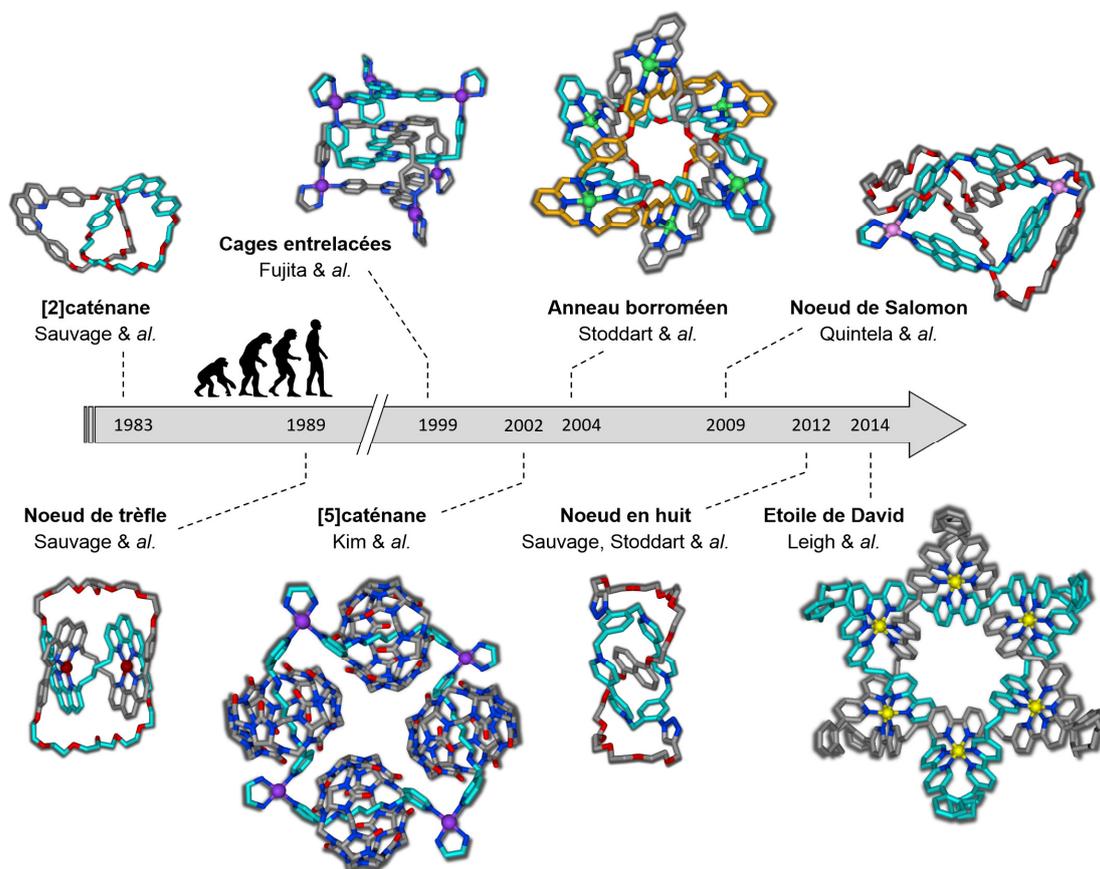


Figure 4. Structures cristallographiques d'une large variété de molécules entrelacées : un [2]caténane (Sauvage & al.),^{8a} un noeud de trèfle (Sauvage & al.),^{8b} des cages entrelacées (Fujita & al.),^{8c} un [5]caténane (Kim & al.),^{8d} un anneau borroméen (Stoddart & al.),^{8e} un noeud de Salomon (Quintela & al.),^{8f} un noeud en huit (Sauvage, Stoddart & al.)^{8g} et une étoile de David (Leigh & al.).^{8h}

D'un point de vue synthétique, plusieurs méthodes ont été mises au point au cours du temps afin d'obtenir des molécules entrelacées. Dans les années 1960, quelques chimistes ont décrit des molécules entrelacées préparées par synthèse dite statistique, qui est une approche conduisant à l'entrelacement de deux entités chimiques n'ayant aucune affinité l'une pour l'autre. Cette stratégie synthétique est donc basée sur la faible probabilité (voire très faible) que les deux entités chimiques présentes en solution s'entrelacent avant d'être piégées mécaniquement sous l'effet d'une réaction chimique. En 1960, Wasserman a décrit la première synthèse statistique d'un caténane^{9a} (figure 5a) par le biais d'une condensation acyloïne (couplage réductif) d'un diester éthylique possédant un espaceur à 32 atomes de carbone en présence d'un macrocycle à 34 atomes de carbone. Wasserman a ensuite décrit, dans un second article en 1962, que le caténane résultant a été isolé pur par chromatographie avec un rendement de 0,0001 %. En 1967, I.T. Harrison et S. Harrison ont reporté quant à eux la première synthèse statistique, sur support solide, d'un rotaxane,^{9b} comme présentée sur la fi-

⁹ (a) Wasserman E., The Preparation of Interlocking Rings: A Catenane, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 4433-4434; Wasserman E., Chemical Topology, *Sci. Am.*, **1962**, *207*, 94-102. (b) Harrison I.T. & Harrison S., Synthesis of a Stable Complex of a Macrocycle and a Threaded Chain, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 5723-5724. (c) Agam G. & Zilkha A., Synthesis of a Catenane by a Statistical Double-Stage Method, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 5214-5216.

gure 5b. Après 70 cycles réactionnels successifs suivis du clivage de la résine, le rotaxane cible a été obtenu avec 6 % de rendement. Un dernier exemple est le système décrit par Agam et Zilkha en 1976, appelé méthode statistique en deux étapes^{9c} (figure 5c). Tout d’abord, un [2]rotaxane est préparé par pénétration statistique d’une chaîne PEG 400 ($M \approx 400 \text{ g.mol}^{-1}$) au sein d’un macrocycle dibenzo-57-couronne-19 (noté DB57C19) avec 19 % de rendement. Puis, la cyclisation de ce [2]rotaxane conduit à un [2]caténane avec 14 % de rendement. D’autres groupes se sont intéressés quant à eux à la synthèse de composés entrelacés dirigée par des liaisons covalentes.¹⁰ Cette méthode repose sur la préorganisation des sous-unités moléculaires par le biais de liaisons covalentes qui pourront être par la suite clivées pour conduire aux produits entrelacés cibles. Ces stratégies, statistique et dirigée par des liaisons covalentes, permettent donc l’obtention de composés entrelacés mais avec un grand nombre d’étapes et de très faibles rendements.

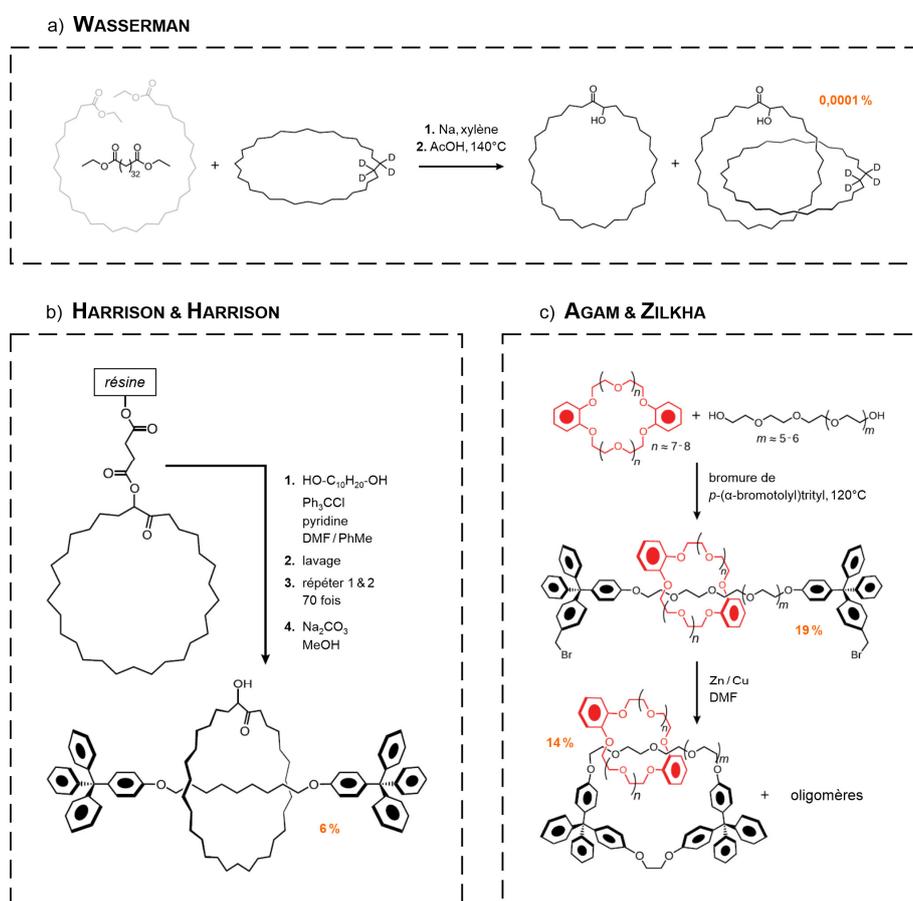


Figure 5. Synthèses statistiques a) du [2]caténane de Wasserman,^{9a} b) du [2]rotaxane de I.T. Harrison et S. Harrison^{9b} et c) du [2]caténane de Agam et Zilkha.^{9c}

¹⁰ Schill G. & Lüttringhaus A., The Preparation of Catena Compounds by Directed Synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1964**, *3*, 546-547; Schill G. & Zürcher C., [3]Catenanes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1969**, *8*, 988-988; Schill G., Logemann E. & Vetter W., Ozonolytic Degradation of a Catenane, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1972**, *11*, 1089-1090; Schill G., Schweickert N., Fritz H. & Vetter W., [2]-[Cyclohexatetraoctane][cyclooctacosane] Catenane, the First Hydrocarbon Catenane, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1983**, *22*, 889-891; Ünsal Ö. & Godt A., Synthesis of a [2]Catenane with Functionalities and 87-Membered Rings, *Chem. Eur. J.*, **1999**, *5*, 1728-1733; Kawai H., Umehara T., Fujiwara K., Tsuji T. & Suzuki T., Dynamic Covalently Bonded Rotaxanes Cross-Linked by Imine Bonds between the Axle and Ring: Inverse Temperature Dependence of Subunit Mobility, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 4281-4286.

Actuellement, plusieurs méthodes basées sur la chimie supramoléculaire permettent la préparation de molécules entrelacées avec de bons rendements. Ces stratégies synthétiques sont basées sur l'utilisation de sites de reconnaissance permettant la préorganisation des systèmes. Un exemple bien connu est la fonction ammonium qui permet la reconnaissance d'éthers couronnes (comme le macrocycle dibenzo-24-couronne-8, noté DB24C8) par formation de liaisons hydrogène intermoléculaires entre les protons de l'ammonium (donneurs de liaisons hydrogène) et les atomes d'oxygène de l'éther couronne (accepteurs de liaisons hydrogène).¹¹ Six voies de synthèse sont envisageables pour préparer un [2]rotaxane¹² (figure 6b), c'est-à-dire une molécule composée d'un macrocycle piégé mécaniquement autour d'un axe moléculaire en forme d'haltère (figure 6a). Le bouchonnage (« capping » en anglais) consiste à lier de manière covalente un groupement encombrant à chaque extrémité d'un pseudo[2]rotaxane (macrocycle reconnaissant un axe moléculaire sans bouchon *via* des interactions faibles, non-covalentes et réversibles, figure 6a). Une approche semblable consiste à introduire un bouchon sur l'extrémité non encombrée d'un semi[2]rotaxane (macrocycle reconnaissant un axe moléculaire possédant un bouchon, figure 6a).^{13a} La méthode de fermeture du macrocycle (« clipping » en anglais) résulte quant à elle d'une réaction de cyclisation sur un système préorganisé permettant la fermeture d'un macrocycle autour d'un axe moléculaire en forme d'haltère.^{13b} Ensuite, si le macrocycle est capable de s'insérer autour de l'axe moléculaire déjà fonctionnalisé par deux bouchons, la méthode

¹¹ Ashton P.R., Glink P.T., Schiavo C., Stoddart J.F., Chrystal E.J., Menzer S., Williams D.J. & Tasker P.A., Doubly Encircled and Double-Stranded Pseudorotaxanes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, *34*, 1869-1871; Fyfe M.C., Glink P.T., Menzer S., Stoddart J.F., White A.J. & Williams D.J., Anion-Assisted Self-Assembly, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1997**, *36*, 2068-2070; Ashton P.R., Fyfe M.C., Schiavo C., Stoddart J.F., White A.J. & Williams D.J., A New Slippage Synthesis, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 5455-5458; Chuang C.J., Li W.S., Lai C.C., Liu Y.H., Peng S.M., Chao I. & Chiu S.H., A Molecular Cage-Based [2]Rotaxane that Behaves as a Molecular Muscle, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 385-388.

¹² Bruns C.J. & Stoddart J.F., The Nature of the Mechanical Bond: From Molecules to Machines, *John Wiley & Sons*, **2016**; Xue M., Yang Y., Chi X., Yan X. & Huang F., Development of Pseudorotaxanes and Rotaxanes: From Synthesis to Stimuli-Responsive Motions to Applications, *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 7398-7501; Hänni K.D. & Leigh D.A., The Application of CuAAC Click Chemistry to Catenane and Rotaxane Synthesis, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 1240-1251.

¹³ (a) Solladié N., Chambron J.C. & Sauvage J.P., Porphyrin-Stoppered [3]- and [5]-Rotaxanes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 3684-3692; Tron A., Thornton P.J., Rocher M., Jacquot de Rouville H.P., Desvergne J.P., Kauffmann B., Buffeteau T., Cavagnat D., Tucker J.H. & McClenaghan N.D., Formation of a Hydrogen-Bonded Barbiturate [2]-Rotaxane, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 1358-1361. (b) Anelli P.L., Spencer N. & Stoddart J.F., A Molecular Shuttle, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 5131-5133; Da Ros T., Guldi D.M., Morales A.F., Leigh D.A., Prato M. & Turco R., Hydrogen Bond-Assembled Fullerene Molecular Shuttle, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 689-691. (c) Chao S., Romuald C., Fournel-Marotte K., Clavel C. & Coutrot F., A Strategy Utilizing a Recyclable Macrocycle Transporter for the Efficient Synthesis of a Triazolium-Based [2]Rotaxane, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 6914-6919; Catalán A.C. & Tiburcio J., Self-Assembly of Pseudo-Rotaxane and Rotaxane Complexes using an Electrostatic Slippage Approach, *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 9526-9529. (d) Yoon I., Narita M., Shimizu T. & Asakawa M., Threading-Followed-by-Shrinking Protocol for the Synthesis of a [2]Rotaxane Incorporating a Pd(II)-Salophen Moiety, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 16740-16741; Hsueh S.Y., Ko J.L., Lai C.C., Liu Y.H., Peng S.M. & Chiu S.H., A Metal-Free Threading-Followed-by-Shrinking Protocol for Rotaxane Synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 6643-6646. (e) Chiu C.W., Lai C.C. & Chiu S.H., Threading-Followed-by-Swelling: A New Protocol for Rotaxane Synthesis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 3500-3501; Ko J.L., Ueng S.H., Chiu C.W., Lai C.C., Liu Y.H., Peng S.M. & Chiu S.H., Using a Threading-Followed-by-Swelling Approach to Synthesize [2]Rotaxanes, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 6950-6960. (f) Aucagne V., Berná J., Crowley J.D., Goldup S.M., Hänni K.D., Leigh D.A., Lusby P.J., Ronaldson V.E., Slawin A.M.Z., Viterisi A. & Walker D.B., Catalytic Active-Metal Template Synthesis of [2]Rotaxanes, [3]Rotaxanes, and Molecular Shuttles, and Some Observations on the Mechanism of the Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne 1,3-Cycloaddition, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 11950-11963; Kohn D.R., Movsisyan L.D., Thompson A.L. & Anderson H.L., Porphyrin-Polyynes [3]- and [5]Rotaxanes, *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 348-351; Crowley J.D., Goldup S.M., Lee A.L., Leigh D.A. & McBurney R.T., Active Metal Template Synthesis of Rotaxanes, Catenanes and Molecular Shuttles, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 1530-1541.

est appelée enfilement du macrocycle (« slippage » en anglais).^{13c} Deux autres stratégies, appelées contraction du macrocycle (« shrinking » en anglais)^{13d} et gonflement du ou des bouchons (« swelling » en anglais),^{13e} consistent à transformer des pseudo-rotaxanes en rotaxanes par diminution de la taille du macrocycle et augmentation de la taille du ou des bouchons, respectivement. Pour finir, la synthèse par reconnaissance active (« active metal template » en anglais) consiste à utiliser un cation métallique qui servira à préorganiser les différents fragments (deux bouchons et un macrocycle) ainsi qu'à catalyser une réaction chimique entre les deux bouchons afin d'obtenir un rotaxane après démétallation.^{13f} Par exemple, le cation Cu^I permet la coordination des différentes sous-unités moléculaires dans un environnement tétraédrique et il permet également de catalyser une cycloaddition de Huisgen entre un bouchon possédant une fonction azoture et un bouchon possédant un alcyne terminal.

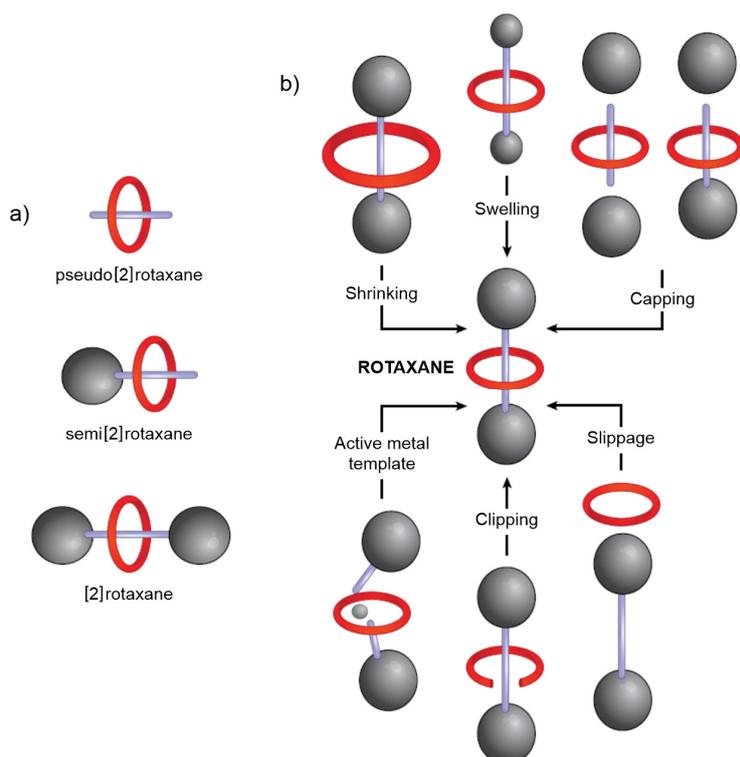


Figure 6. Représentations schématiques a) d'un pseudo-rotaxane, d'un semi-rotaxane et d'un rotaxane et b) des différentes stratégies synthétiques connues pour l'obtention d'un [2]rotaxane. Le nom des réactions est en anglais sur cette figure.

1.2. Machines moléculaires artificielles basées sur des rotaxanes et des caténanes

Suite au développement de nombreuses méthodes de synthèse efficaces conduisant à l'obtention de composés entrelacés comme des rotaxanes et des caténanes, les chimistes se sont intéressés à l'étude des mouvements moléculaires coopératifs entre les différentes sous-unités constituant ce type de molécule (figure 7).¹⁴ Au cours du temps, des molécules entrelacées de plus en plus complexes ont permis la conception de machines moléculaires artificielles, définies comme des molécules con-

¹⁴ Anelli P.L., Spencer N. & Stoddart J.F., A Molecular Shuttle, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 5131-5133; Bissell R.A., Córdova E., Kaifer A.E. & Stoddart J.F., A Chemically and Electrochemically Switchable Molecular Shuttle, *Nature*, **1994**, *369*, 133-137; Livoreil A., Dietrich-Buchecker C.O. & Sauvage J.P., Electrochemically Triggered Swinging of a [2]-Catenate, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 9399-9400.

sommant de l'énergie en vue d'accomplir une tâche. Par exemple, les navettes moléculaires¹⁵ sont des composés dans lesquels une ou plusieurs sous-unités peuvent se déplacer le long d'une autre de manière contrôlée, sous l'effet d'un stimuli externe. Au sein des rotaxanes, les mouvements rotationnels (figure 7b), c'est-à-dire orthogonaux à l'axe moléculaire, sont très limités. Cependant, les mouvements de translation (figure 7c), c'est-à-dire le long de l'axe moléculaire, ont très largement été observés et décrits dans la littérature. Ces mouvements Brownien sont généralement basés sur les sites de reconnaissance, par exemple ammonium et triazolium,¹⁶ nécessaires à la formation de ces architectures. Ces sites de reconnaissance peuvent donc servir de stations pour le macrocycle et des mouvements moléculaires, d'une station à l'autre, peuvent être observés.

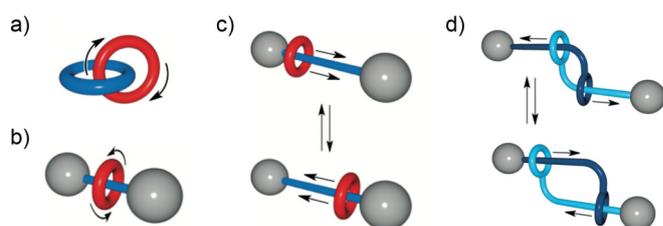


Figure 7. Représentations schématiques des mouvements de rotation au sein a) d'un caténane et b) d'un rotaxane et des mouvements de translation au sein c) d'un rotaxane et d) d'un dimère de rotaxanes.

En 2003, le groupe de David Leigh a reporté dans *Nature* une navette moléculaire artificielle, basée sur un [3]caténane.¹⁷ Dans cette architecture **8**, deux petits macrocycles identiques de type amide benzylique peuvent se déplacer, de manière parfaitement contrôlée, autour d'un large anneau composé de quatre stations moléculaires différentes pour ces macrocycliques (figure 8a). Les mouvements de cette machine moléculaire synthétique résultent de changements dans l'affinité relative des petits macrocycles envers les différentes stations présentes sur le large anneau, jouant un rôle de stator. Ces changements d'affinité sont induits par la lumière, la chaleur ou des stimuli chimiques. De plus, il a été montré que la présence du troisième macrocycle permet de limiter les degrés de liberté rotationnels de la molécule. En effet, les deux petits macrocycles bloquent mutuellement leurs mouvements conduisant à un enchaînement de mouvements séquentiels unidirectionnels (figure 8b). Initialement,

¹⁵ Balzani V., Gómez-López M. & Stoddart J.F., Molecular Machines, *Acc. Chem. Res.*, **1998**, *31*, 405-414; Collin J.P., Dietrich-Buchecker C., Gaviña P., Jimenez-Molero M.C. & Sauvage J.P., Shuttles and Muscles: Linear Molecular Machines Based on Transition Metals, *Acc. Chem. Res.*, **2001**, *34*, 477-487; Saha S. & Stoddart J.F., Photo-Driven Molecular Devices, *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, 77-92; Silvi S., Venturi M. & Credi A., Artificial Molecular Shuttles: From Concepts to Devices, *J. Mater. Chem.*, **2009**, *19*, 2279-2294; Bruns C.J. & Stoddart J.F., Rotaxane-Based Molecular Muscles, *Acc. Chem. Res.*, **2014**, *47*, 2186-2199.

¹⁶ Du G., Moulin E., Jouault N., Buhler E. & Giuseppone N., Muscle-Like Supramolecular Polymers: Integrated Motion From Thousands of Molecular Machines, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 12504-12508; Goujon A., Du G., Moulin E., Fuks G., Maaloum M., Buhler E. & Giuseppone N., Hierarchical Self-Assembly of Supramolecular Muscle-Like Fibers, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 703-707; Romuald C., Ardá A., Clavel C., Jiménez-Barbero J. & Coutrot F., Tightening or Loosening a pH-Sensitive Double-Lasso Molecular Machine Readily Synthesized from an Ends-Activated [c2]Daisy Chain, *Chem. Sci.*, **2012**, *3*, 1851-1857; Chao S., Romuald C., Fournel-Marotte K., Clavel C. & Coutrot F., A Strategy Utilizing a Recyclable Macrocycle Transporter for the Efficient Synthesis of a Triazolium-Based [2]Rotaxane, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 6914-6919; Waelès P., Clavel C., Fournel-Marotte K. & Coutrot F., Synthesis of Triazolium-Based Mono- and Tris-Branched [1]Rotaxanes Using a Molecular Transporter of Dibenzo-24-Crown-8, *Chem. Sci.*, **2015**, *6*, 4828-4836.

¹⁷ Leigh D.A., Wong J.K., Dehez F. & Zerbetto F., Unidirectional Rotation in a Mechanically Interlocked Molecular Rotor, *Nature*, **2003**, *424*, 174-179.

le macrocycle bleu se trouve sur la station la plus favorable A et le macrocycle violet se trouve sur la seconde station la plus favorable B. Après photoirradiation à 350 nm de la station fumaramide A, conduisant à la station maléamide notée A', la force des liaisons hydrogène entre cette nouvelle station A' et le macrocycle bleu diminue conduisant ce dernier à se déplacer autour de la troisième station la plus favorable C, étant donné que la deuxième plus favorable B est occupée par le macrocycle violet. Ensuite, une photoirradiation à 254 nm de la station *N,N'*-diméthylfumaramide B, conduisant à la station *N,N'*-diméthylmaléamide notée B', entraîne le déplacement du macrocycle violet vers la station la moins favorable D du fait que la station C est déjà occupée par le macrocycle bleu. Pour finir, l'isomérisation des stations de type maléamide A' et B' (sous l'action de la chaleur ou de la lumière en présence de dibrome), permettant de régénérer les stations de type fumaramide A et B, force le macrocycle bleu à se déplacer sur la station B et le macrocycle violet à se déplacer sur la station A. Un second enchaînement de stimuli est nécessaire afin de réinitialiser le système initial dans lequel les macrocycles bleu et violet reconnaissent les stations A et B, respectivement.

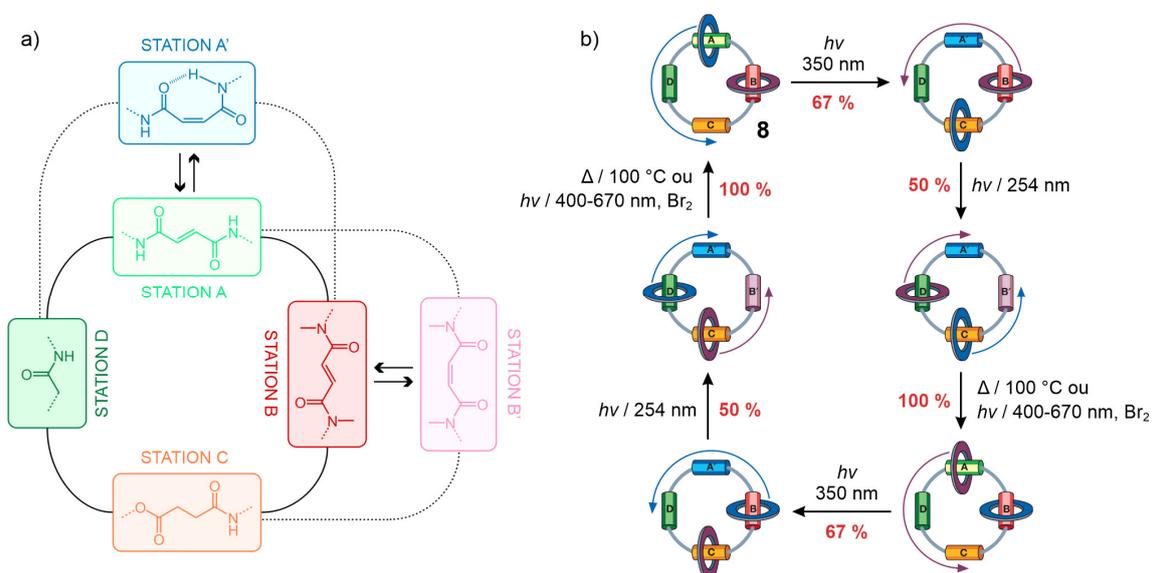


Figure 8. Représentations schématiques a) du large anneau composé de quatre stations différentes et b) de l'enchaînement de mouvements séquentiels unidirectionnels au sein du [3]rotaxane **8**.¹⁷

Plus récemment, l'équipe du Professeur Sheng-Hsien Chiu de l'Université de Taïwan a publié dans *Nature Chemistry* une architecture de type [c4]daisy chain capable de se contracter et de se relaxer.¹⁸ Cet article présente la synthèse du composé **9**, basée sur la sphère de coordination octaédrique d'un ion Zn^{II} permettant de préorganiser le système (figure 9a). Il a été montré qu'en l'absence de cations Zn^{II} , la forme dite contractée est obtenue (structure cristallographique figure 9e et 9f). Il s'agit d'une architecture monodimensionnelle dans laquelle les macrocycles reconnaissent les fonctions urées des axes moléculaires par le biais de liaisons hydrogène intermoléculaires (figure 9b). En revanche, l'ajout

¹⁸ Chang J.C., Tseng S.H., Lai C.C., Liu Y.H., Peng S.M. & Chiu S.H., Mechanically Interlocked Daisy-Chain-Like Structures as Multidimensional Molecular Muscles, *Nat. Chem.*, **2017**, *9*, 128-134; Fournel-Marotte K. & Coutrot F., Interlocked Molecules: Moving into Another Dimension, *Nat. Chem.*, **2017**, *9*, 105-106.

de cations Zn^{II} conduit à la forme dite étirée. Il s'agit cette fois-ci d'un édifice tridimensionnel dans lequel chaque cation Zn^{II} se coordine à la 2,2'-bipyridine (bidentate) de l'axe moléculaire, la 2,6-bis(hydroxyméthyl)pyridine (tridentate) du macrocycle ainsi qu'à une molécule de solvant (figure 9c). Pour conclure, cet édifice est capable de mimer le complexe biologique actine/myosine responsable de la contraction musculaire, par coordination et décoordination de cations Zn^{II} (figure 9d). De plus, la forme contractée s'étire d'environ 36 %, comparée à 27 % dans le cas des muscles biologiques linéaires.

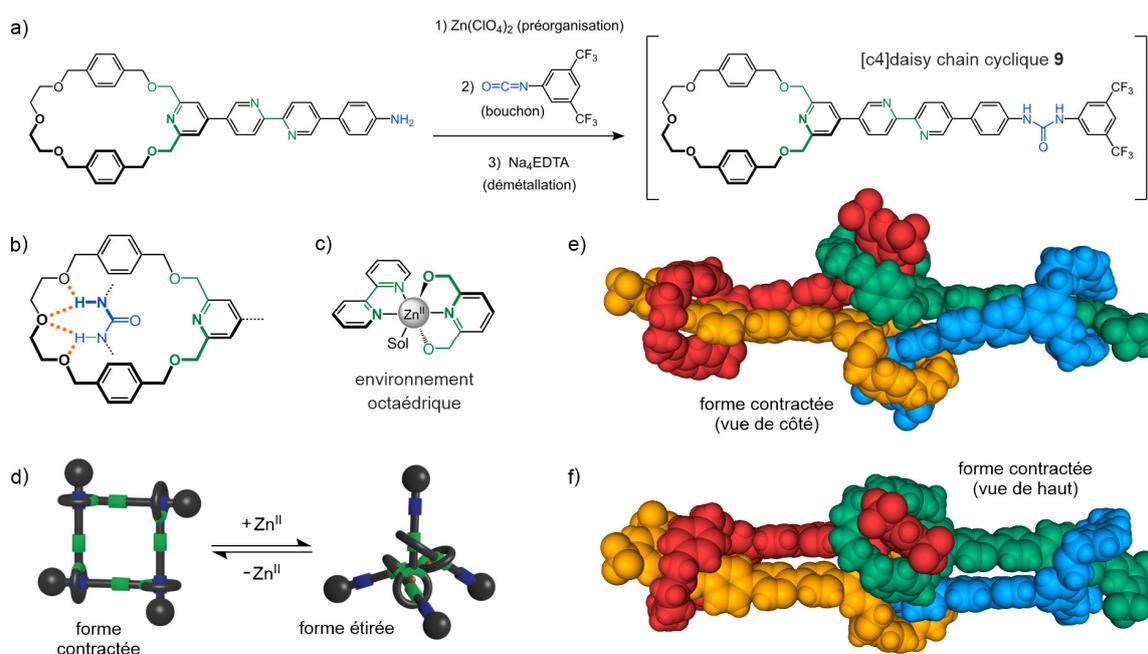


Figure 9. a) Voie de synthèse de la [c4]daisy chain cyclique **9**. Représentation schématique b) du mode de reconnaissance urée/macrocycle au sein de la forme contractée (les liaisons hydrogène sont représentées par des pointillés orange), c) de la sphère de coordination octaédrique de l'ion Zn^{II} au sein de la forme étirée et d) des mouvements de navette moléculaire générés et contrôlés par la coordination et la décoordination de cations Zn^{II} . Structure cristallographique, en représentation CPK, de l'architecture **9** sous forme contractée e) vue de côté et f) vue de haut. Les quatre sous-unités entrelacées ont des couleurs différentes.

Un dernier exemple de navette moléculaire très intéressant a été décrit par les équipes de Zhu et Loeb en 2018 dans la revue *Nature Chemistry*.¹⁹ Dans cette publication, ces deux équipes ont synthétisé le [3]rotaxane saturé **10**, c'est-à-dire ne possédant aucun site de reconnaissance libre (figure 10). Ce dernier est composé d'un axe moléculaire comportant deux sites de reconnaissance de type benzimidazole ainsi que deux macrocycles de tailles différentes, un 24-couronne-8 (noté 24C8, en rouge) et un benzo-30-couronne-8 (noté B30C8, en jaune). Il a été montré, par analyse RMN 1D et 2D, que chaque macrocycle passe d'une station à l'autre. En effet, du fait de la différence de taille entre ces deux macrocycles, le petit anneau est capable de passer à travers le plus gros, permettant ainsi un échange de position permanent. Dans cet exemple, les mouvements générés ne sont pas contrôlés

¹⁹ Zhu K., Baggi G. & Loeb S.J., Ring-Through-Ring Molecular Shuttling in a Saturated [3]Rotaxane, *Nat. Chem.*, **2018**, *10*, 625-630; Goldup S., Molecular Machines Swap Rings, *Nature*, **2018**, *557*, 39-40.

étant donné que l'axe moléculaire est symétrique et donc composé de deux stations identiques. Il s'agit ici d'une machine moléculaire dégénérée, au même titre que celle publiée par le groupe de Stoddart dans la revue *JACS* en 1991.²⁰ En revanche, elle présente une caractéristique qui était encore inconnue à ce jour, à savoir la capacité d'un petit macrocycle à passer au travers d'un macrocycle de taille supérieure, lors d'un mouvement de navette moléculaire basé sur un [3]rotaxane saturé.

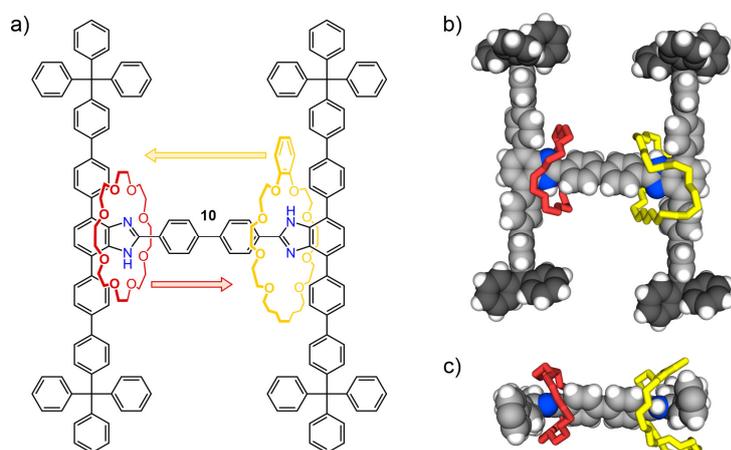
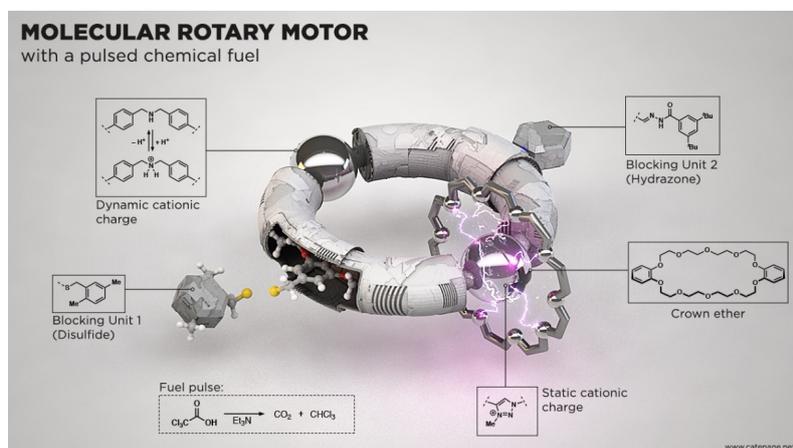


Figure 10. a) Formule du [3]rotaxane **10** composé de deux macrocycles de tailles différentes et structure cristallographique correspondante b) vue de face et c) vue de haut et dont les bouchons ont été omis par soucis de clarté.

Au cours des dix dernières années, de nombreux groupes de chimie dans le monde se sont également intéressés à la conception de moteurs et de pompes moléculaires artificiels.²¹ Ces machines sont donc capables d'accomplir une tâche de manière progressive, contrôlée et parfois même autonome,²² comme par exemple pomper des sous-unités macrocycliques autour d'un axe moléculaire.



²⁰ Anelli P.L., Spencer N. & Stoddart J.F., A Molecular Shuttle, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 5131-5133.

²¹ Kassem S., Van Leeuwen T., Lubbe A.S., Wilson M.R., Feringa B.L. & Leigh D.A., Artificial Molecular Motors, *Chem. Soc. Rev.*, **2017**, *46*, 2592-2621; Qiu Y., Feng Y., Guo Q.H., Astumian R.D. & Stoddart J.F., Pumps Through the Ages, *Chem.*, **2020**, *6*, 1952-1977; Baroncini M., Silvi S. & Credi A., Photo- and Redox-Driven Artificial Molecular Motors, *Chem. Rev.*, **2020**, *120*, 200-268; Dattler D., Fuks G., Heiser J., Moulin E., Perrot A., Yao X. & Giuseppone N., Design of Collective Motions from Synthetic Molecular Switches, Rotors and Motors, *Chem. Rev.*, **2020**, *120*, 310-433.

²² Ragazzon G., Baroncini M., Silvi S., Venturi M. & Credi A., Light-Powered Autonomous and Directional Molecular Motion of a Dissipative Self-Assembling System, *Nat. Nanotech.*, **2015**, *10*, 70-75; Wilson M.R., Solà J., Carlone A., Goldup S.M., Lebrasseur N. & Leigh D.A., An Autonomous Chemically Fuelled Small-Molecule Motor, *Nature*, **2016**, *534*, 235-240.

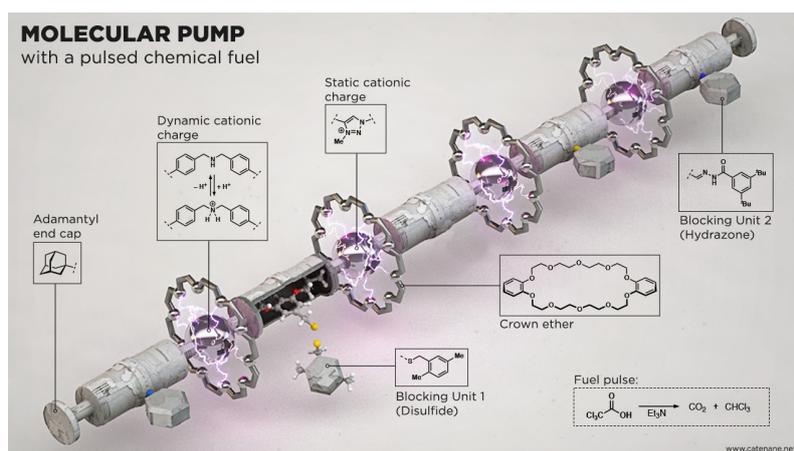


Figure 11. Représentations artistiques du moteur et de la pompe moléculaire publiés par le groupe du Pr. Leigh dans *Science* en 2017²³ (auteur : Dr. Johannes Richers).

En 2015, l'équipe du Professeur Stoddart a publié dans *Nature Nanotechnology* une pompe moléculaire artificielle.²⁴ Cette architecture **11** est composée d'une sous-unité redox-active viologène (notée V^{2+} sur la figure 12) fonctionnalisée de part et d'autre par une barrière coulombienne de type 3,5-diméthylpyridinium (notée PY^+) et un groupement isopropylphényle (noté IPP) jouant le rôle de ralentisseur stérique. Cet axe moléculaire permet de pomper des macrocycles tétracationiques (notés $CBPQT^{4+}$), par utilisation d'énergie redox, et de les piéger ensuite dans une trappe cinétique de type oligométhylène. Initialement, du fait des forces coulombiennes répulsives entre la sous-unité PY^+ et le macrocycle $CBPQT^{4+}$, ce dernier ne peut s'enfiler autour de la tige. En revanche, une étape de réduction permet d'atténuer les répulsions coulombiennes entre ce groupement PY^+ et le macrocycle $CBPQT^{2(+)}$ formé,²⁵ conduisant à la formation du complexe d'inclusion stable **I**. L'oxydation subséquente régénère le macrocycle sous sa forme tétracationique et engendre la déstabilisation de ce complexe (retour des répulsions coulombiennes). La dissociation du complexe **I** qui reconduirait à l'état initial serait thermodynamiquement favorisée, cependant elle est cinétiquement empêchée. Il en résulte donc le semi-rotaxane **II** dans lequel le macrocycle est à proximité du fragment IPP puis poussé et piégé autour de la chaîne oligométhylène, sous l'effet de la chaleur, pour conduire au [2]rotaxane **III**. L'ajout d'un second macrocycle qui conduirait au [3]rotaxane **IV** est bien plus ambitieux étant donné le risque de dissociation du premier macrocycle couplé à la difficulté d'ajouter deux anneaux tétracationiques sur un même axe moléculaire (répulsions électrostatiques). En revanche, il a été montré dans cet article que le [3]rotaxane **IV** a été obtenu *via* un second cycle redox (réduction, oxydation puis chauffage). Le premier macrocycle est piégé par le groupement IPP (l'empêchant de faire marche arrière) et l'ajout d'un second anneau est rendu possible grâce à une longueur de chaîne oligométhylène optimale.

²³ Erbas-Cakmak S., Fielden S.D., Karaca U., Leigh D.A., McTernan C.T., Tetlow D.J. & Wilson M.R., Rotary and Linear Molecular Motors Driven by Pulses of a Chemical Fuel, *Science*, **2017**, 358, 340-343.

²⁴ Cheng C., McGonigal P.R., Schneebeli S.T., Li H., Vermeulen N.A., Ke C. & Stoddart J.F., An Artificial Molecular Pump, *Nat. Nanotech.*, **2015**, 10, 547-553.

²⁵ Wang Y., Frasconi M. & Stoddart J.F., Introducing Stable Radicals into Molecular Machines, *ACS Cent. Sci.*, **2017**, 3, 927-935; Cai K., Zhang L., Astumian R.D. & Stoddart J.F., Radical-Pairing-Induced Molecular Assembly and Motion, *Nat. Rev. Chem.*, **2021**, 5, 447-465.

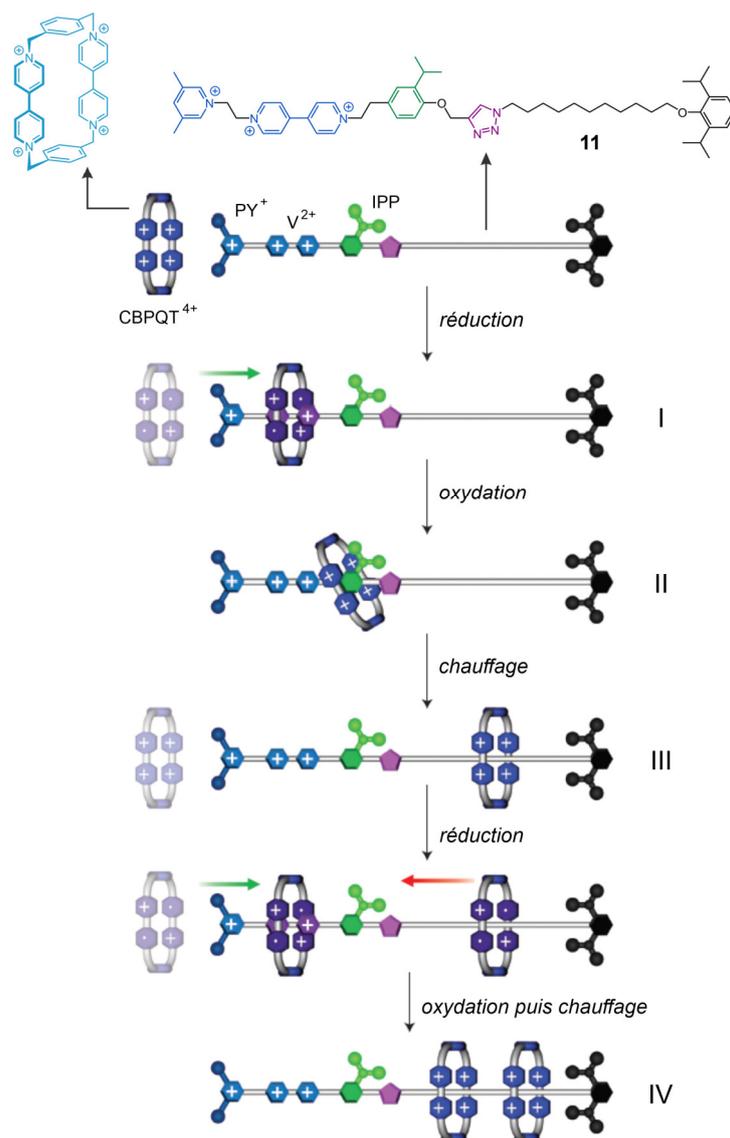


Figure 12. Structure et représentation schématique des mouvements générés par la pompe moléculaire publiée par Stoddart & *al.* dans *Nature Nanotechnology* en 2015,²⁴ conduisant à un [3]rotaxane sous l'influence de deux cycles redox successifs.

Plus récemment, dans la revue *Science* en 2020, le groupe de Stoddart a décrit une nouvelle pompe moléculaire artificielle, basée sur le même concept que celle vue précédemment (figure 12), permettant l'obtention de polyrotaxanes.²⁶ L'équipe a synthétisé l'axe moléculaire hexacationique **12** (figure 13) dont la chaîne polyéthylène glycol centrale (PEG 2 000, $M \approx 2\,000\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) est fonctionnalisée à chacune des deux extrémités par une pompe moléculaire synthétique. Celles-ci sont formées d'une barrière coulombienne notée PY⁺ (2,6-diméthylpyridinium), d'une sous-unité redox-active notée V²⁺ (viologène) puis d'un ralentisseur stérique noté IPP (isopropylphényle). En présence de macrocycles tétracationiques notés CBPQT⁴⁺ (figure 12) et sous l'effet d'un cycle de réduction/oxydation, chacune des deux pompes situées de part et d'autre de la chaîne PEG permet l'incorporation d'un macrocycle

²⁶ Qiu Y., Song B., Pezzato C., Shen D., Liu W., Zhang L., Feng Y., Guo Q.H., Cai K., Li W., Chen H., Nguyen M.T., Shi Y., Cheng C., Astumian R.D., Li X. & Stoddart J.F., A Precise Polyrotaxane Synthesizer, *Science*, **2020**, *368*, 1247-1253.

CBPQT⁴⁺ soit un total de deux macrocycles par cycle de réduction/oxydation. Et il a été montré que l'enchaînement de cycles a permis d'introduire 2, 4, 6, 8 et 10 macrocycles CBPQT⁴⁺ autour de l'axe hexacationique **12** conduisant à des polyrotaxanes chargés 14+, 22+, 30+, 38+ et 46+, respectivement. L'analyse de ces polyrotaxanes, par spectroscopie RMN et spectrométrie de masse, a révélé que cette pompe moléculaire artificielle est très efficace pour la production de polyrotaxanes dont le plus impressionnant est un [11]rotaxane possédant une charge globale de 46+ et obtenu simplement à partir de l'axe moléculaire **12** et de macrocycles CBPQT⁴⁺ après cinq cycles de réduction/oxydation.

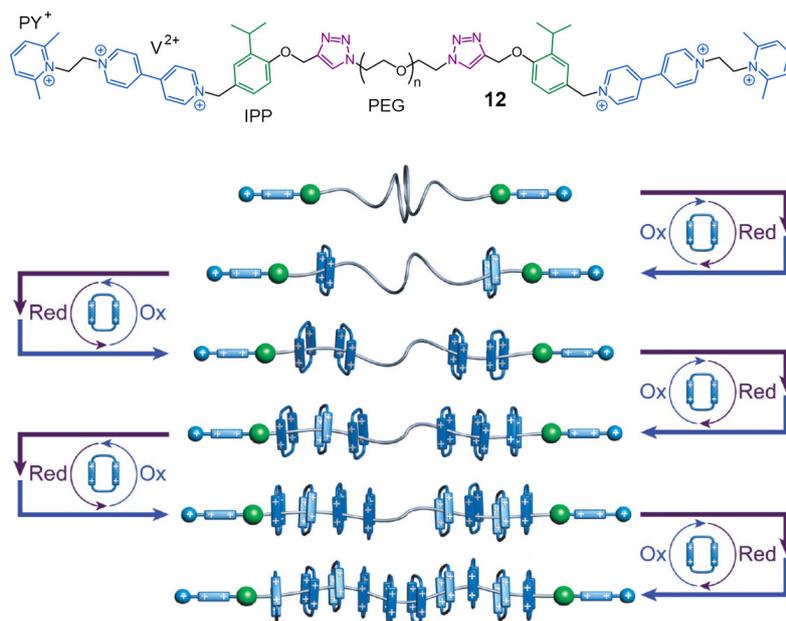


Figure 13. Structure et représentation schématique des mouvements générés par la pompe moléculaire publiée par Stoddart & *al.* dans *Science* en 2020,²⁶ conduisant à un [11]rotaxane sous l'influence de cinq cycles redox successifs.

Le groupe de David Leigh a reporté quant à lui, dans *Science* en 2017, un moteur moléculaire original, basé sur un [2]caténane, dont les mouvements peuvent être générés suite à une réaction chimique.²⁷ Ce [2]caténane **13** (figure 14a) est composé d'un macrocycle dibenzo-30-couronne-10 (noté DB30C10, en rouge) entrelacé autour d'un large anneau fonctionnalisé successivement par les groupements : dibenzylammonium (en bleu), disulfure (en violet), triazolium (en orange) et hydrazone (en jaune). Les groupements dibenzylammonium et triazolium servent de sites de reconnaissance pour le macrocycle alors que les sous-unités encombrées disulfure et hydrazone permettront quant à elles d'assurer un mouvement unidirectionnel. Lors d'études précédentes,²⁸ ce groupe a montré que le

²⁷ Erbas-Cakmak S., Fielden S.D., Karaca U., Leigh D.A., McTernan C.T., Tetlow D.J. & Wilson M.R., Rotary and Linear Molecular Motors Driven by Pulses of a Chemical Fuel, *Science*, **2017**, 358, 340-343.

²⁸ Von Delius M., Geertsema E.M. & Leigh D.A., A Synthetic Small Molecule That Can Walk Down a Track, *Nat. Chem.*, **2010**, 2, 96-101; Kassem S., Lee A.T., Leigh D.A., Markevicius A. & Solà J., Pick-up, Transport and Release of a Molecular Cargo Using a Small-Molecule Robotic Arm, *Nat. Chem.*, **2016**, 8, 138-143; Von Delius M., Geertsema E.M., Leigh D.A. & Slawin A.M., Synthesis and Solid State Structure of a Hydrazone-Disulfide Macrocycle and its Dynamic Covalent Ring-Opening Under Acidic and Basic Conditions, *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 8, 4617-4624.

groupe disulfure sera échangeable en conditions basiques (c'est-à-dire clivable puis réinstallable) tandis que le groupe hydrazone sera stable. Et inversement, en conditions acides, le groupe hydrazone sera échangeable alors que le groupe disulfure ne sera pas impacté. Dans un premier temps, il a été montré que le moteur peut entrer en mouvement par utilisation successive de base et d'acide (figure 14b). Initialement, le macrocycle est localisé autour de la fonction dibenzylammonium. L'ajout d'une base engendre la déprotonation de cet ammonium (la fonction triazolium devient donc un meilleur site d'interaction) et un échange au niveau de la fonction disulfure permettant au macrocycle de se déplacer (rotation de 180°) autour de la sous-unité triazolium. Puis, l'ajout d'un acide engendre la reprotonation de la dibenzylamine (qui redevient donc le meilleur site d'interaction) et un échange au niveau de la sous-unité hydrazone conduisant le macrocycle à revenir sur sa station initiale (seconde rotation de 180°). Dans un second temps, les mouvements ont été initiés par décarboxylation de l'acide trichloroacétique²⁹ catalysée par de la triéthylamine (figure 14c). Dans ce cas de figure, le macrocycle est initialement autour de la fonction triazolium et le milieu réactionnel est composé d'un mélange d'acide trichloroacétique et de triéthylamine (4:1 respectivement). Il en résulte donc la protonation de la dibenzylamine et l'échange au niveau de la fonction hydrazone permettant au macrocycle d'atteindre la station ammonium. Pendant cette rotation de 180°, la réaction de décarboxylation a eu lieu engendrant la consommation de l'acide trichloroacétique (converti en CHCl_3 et CO_2). Le milieu basique résultant permet la déprotonation de l'ammonium, l'échange au niveau de la fonction disulfure et donc le retour du macrocycle sur sa position initiale (à savoir la fonction triazolium) suite à une seconde rotation de 180°. Pour conclure, cet article décrit un moteur moléculaire dont le « carburant » est ni plus ni moins qu'une réaction chimique. De plus, ce système s'avère particulièrement efficace étant donné que 87 % des macrocycles initialement autour de la fonction triazolium ont subi une rotation complète et autonome de 360° après un cycle.

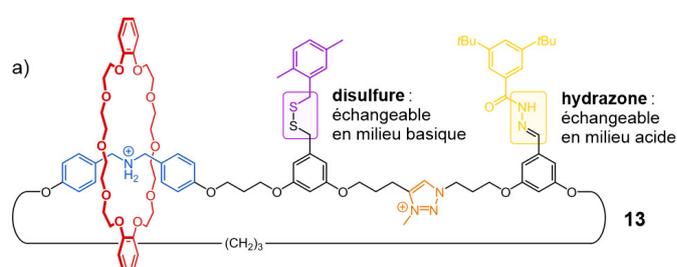
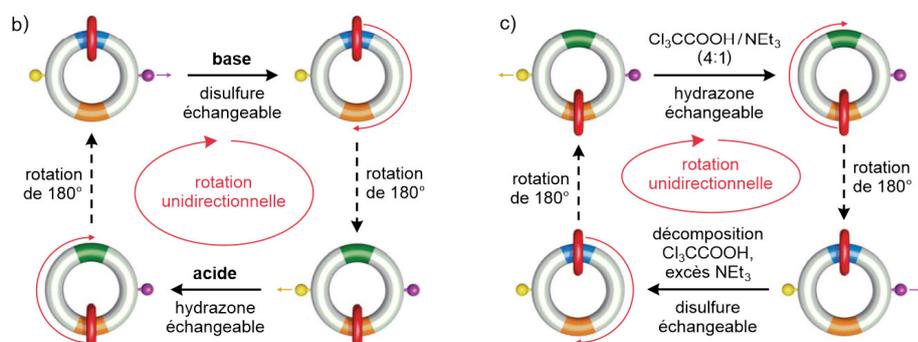


Figure 14. a) Structure du [2]caténaire **13** et représentations schématiques des mouvements induits b) par ajout de base et d'acide et c) par décarboxylation de l'acide trichloroacétique Cl_3CCOOH .



²⁹ Abe Y., Okamura H., Nakazono K., Koyama Y., Uchida S. & Takata T., Thermoresponsive Shuttling of Rotaxane Containing Trichloroacetate Ion, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 4122-4125.

Les machines moléculaires biologiques représentent une formidable source d'inspiration pour les chimistes. Ces biomolécules sont animées de mouvements moléculaires et conduisent à des fonctions remarquables comme par exemple la production d'ATP (ATP synthase), la synthèse de protéines (ribosome) ou encore la contraction musculaire (complexe actine/myosine). Basés sur ces connaissances, les chercheurs se sont intéressés à développer des machines moléculaires synthétiques capables d'accomplir des tâches comme la catalyse,³⁰ le transport de molécules³¹ ou une synthèse organique.³²

Par exemple, l'équipe de David Leigh a présenté dans *Science* en 2013 une machine moléculaire artificielle capable de synthétiser une séquence peptidique spécifique.³³ Le groupe s'est inspiré des performances du ribosome, capable de construire des protéines par assemblage d'acides aminés dont l'ordre est déterminé par l'ARN messager. L'architecture est basée sur le [2]rotaxane **14a** (représenté schématiquement à la figure 15) dont l'axe moléculaire est fonctionnalisé par des acides aminés réactifs, greffés sur l'axe *via* des liaisons faibles de type ester phénolique. Le macrocycle, quant à lui, est fonctionnalisé par un bras réactif composé d'un premier acide aminé cystéine (en jaune) ainsi que d'une amine primaire libre qui permettra l'élongation de la chaîne peptidique. L'ajout du second acide aminé (phénylalanine, en vert) sur le bras réactif est rendu possible par réaction du thiolate de la cystéine sur le premier ester phénolique de l'axe moléculaire (intermédiaire **14b**) conduisant au thioester correspondant. Ensuite, l'amine terminale présente sur le bras réactif réagit sur cet acide aminé activé (intermédiaire **14c**) afin de le transférer en bout de chaîne. Pour finir, le macrocycle peut se déplacer le long de l'axe moléculaire afin de greffer les autres acides aminés (leucine, en rouge puis alanine, en violet) étant donné que la barrière encombrante (à savoir le résidu phénylalanine) a été clivée (intermédiaire **14d**). Après l'ajout du dernier acide aminé (alanine, en violet), le macrocycle se détache de l'axe moléculaire pour conduire aux composés **14e** et **14f**, puis **14g** par clivage du macrocycle. Pour conclure, cette machine moléculaire artificielle permet la synthèse d'une séquence peptidique spécifique, à l'échelle du milligramme, de manière autonome et particulièrement efficace (aucun sous-produit n'a été observé par analyses HPLC et HRMS).

³⁰ Van Dijk L., Tilby M.J., Szpera R., Smith O.A., Bunce H.A. & Fletcher S.P., Molecular Machines for Catalysis, *Nat. Rev. Chem.*, **2018**, 2, 1-18; Blanco V., Carlone A., Hänni K.D., Leigh D.A. & Lewandowski B., A Rotaxane-Based Switchable Organocatalyst, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 5166-5169; Beswick J., Blanco V., De Bo G., Leigh D.A., Lewandowska U., Lewandowski B. & Mishiro K., Selecting Reactions and Reactants Using a Switchable Rotaxane Organocatalyst with Two Different Active Sites, *Chem. Sci.*, **2015**, 6, 140-143.

³¹ Von Delius M., Geertsema E.M. & Leigh D.A., A Synthetic Small Molecule That Can Walk Down a Track, *Nat. Chem.*, **2010**, 2, 96-101; Kassem S., Lee A.T., Leigh D.A., Markevicius A. & Solà J., Pick-up, Transport and Release of a Molecular Cargo Using a Small-Molecule Robotic Arm, *Nat. Chem.*, **2016**, 8, 138-143; Chen J., Wezenberg S.J. & Feringa B.L., Intramolecular Transport of Small-Molecule Cargo in a Nanoscale Device Operated by Light, *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 6765-6768; Martin C.J., Lee A.T., Adams R.W. & Leigh D.A., Enzyme-Mediated Directional Transport of a Small-Molecule Walker with Chemically Identical Feet, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, 139, 11998-12002.

³² Thordarson P., Bijsterveld E.J., Rowan A.E. & Nolte R.J., Epoxidation of Polybutadiene by a Topologically Linked Catalyst, *Nature*, **2003**, 424, 915-918; Kassem S., Lee A.T., Leigh D.A., Marcos V., Palmer L.I. & Pisano S., Stereodivergent Synthesis with a Programmable Molecular Machine, *Nature*, **2017**, 549, 374-378; Echavarren J., Gall M.A., Haertsch A., Leigh D.A., Spence J.T., Tetlow D.J. & Tian C., Sequence-Selective Decapeptide Synthesis by the Parallel Operation of two Artificial Molecular Machines, *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, 143, 5158-5165.

³³ Lewandowski B., De Bo G., Ward J.W., Pappmeyer M., Kuschel S., Aldegunde M.J., Gramlich P.M.E., Heckmann D., Goldup S.M., D'Souza D.M., Fernandes A.E. & Leigh D.A., Sequence-Specific Peptide Synthesis by an Artificial Small-Molecule Machine, *Science*, **2013**, 339, 189-193.

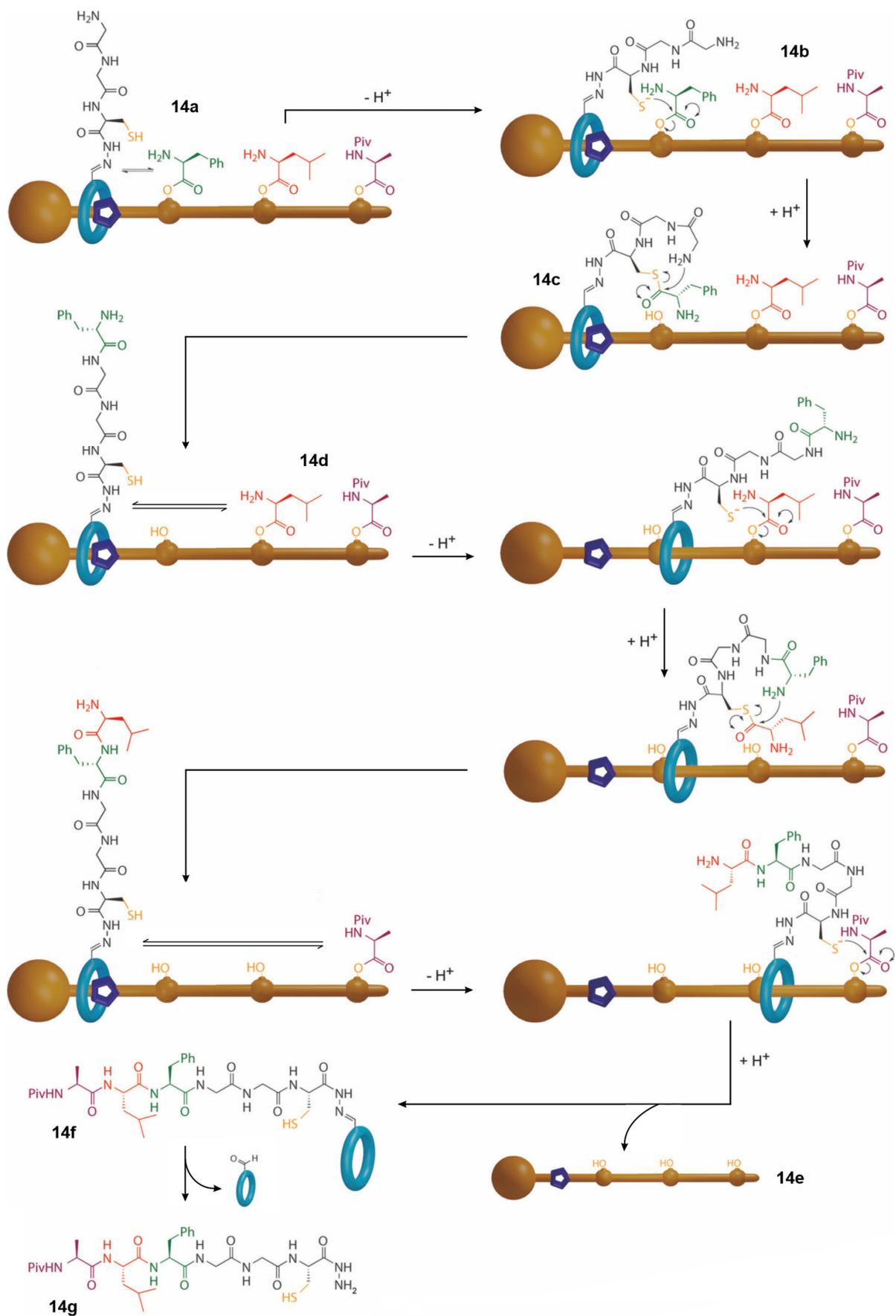
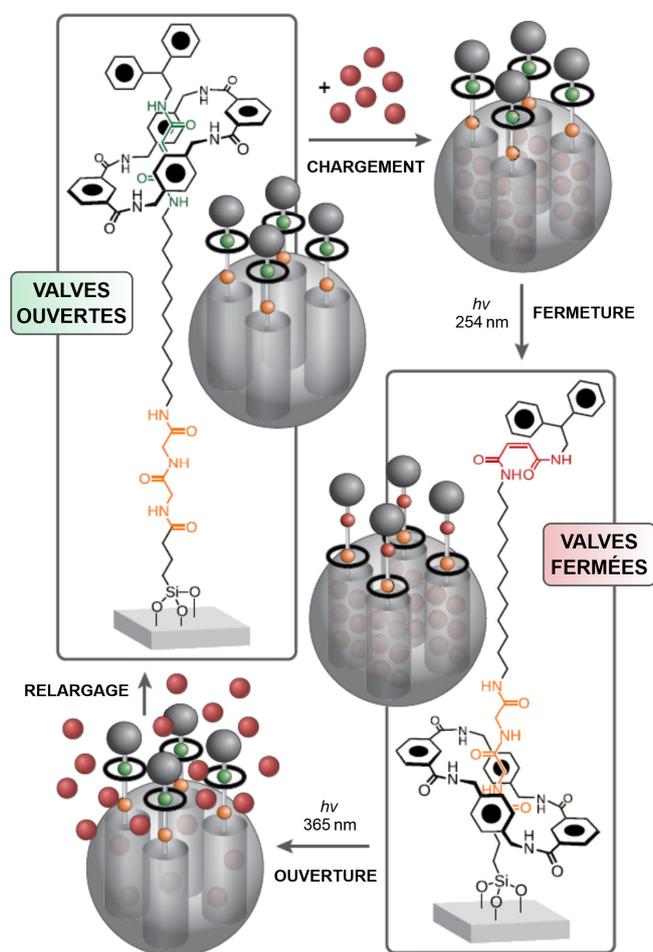


Figure 15. Représentation schématique du mécanisme d'action de la machine moléculaire artificielle permettant la synthèse d'une séquence peptidique, publiée par David Leigh & *al.* dans *Science* en 2013.³³

Et pour finir, au cours des vingt dernières années, la conception et la mise en fonctionnement de nanovalves, permettant l'incorporation puis le relargage de molécules, a fait l'objet de nombreuses recherches.³⁴ Cette technologie repose sur des nanoparticules de silice mésoporeuses dont les pores sont fonctionnalisés par des navettes moléculaires artificielles. Cela permet donc l'ouverture et la fermeture de ces pores *via* le contrôle des mouvements moléculaires pouvant avoir lieu au niveau de la navette greffée. Par exemple, le groupe de Berna a décrit dans *Chemical Communications* en 2015 des nanovalves contrôlées par voie photochimique.^{35a} Comme représentés sur la figure 16, les pores des nanoparticules de silice ont été fonctionnalisés par un [2]rotaxane composé d'un macrocycle de type amide benzylique et de deux sites de reconnaissance pour ce macrocycle à savoir une station fumaramide (en vert) et une station peptidique (en orange). Initialement, le macrocycle se trouve autour de la station fumaramide (station de plus forte affinité) conduisant à un système dans lequel les valves sont ouvertes et permettant ainsi le chargement de celles-ci avec des molécules invitées



(rhodamine B). Cependant, une irradiation lumineuse à 254 nm va générer une réaction d'isomérisation de la station fumaramide en station maléamide (en rouge). Cela va donc engendrer le déplacement du macrocycle autour de la station peptidique (qui devient alors la station de plus forte affinité) conduisant à un système dans lequel les valves sont fermées. Pour finir, une irradiation lumineuse à 365 nm permettra de régénérer la station fumaramide conduisant à la réouverture des valves et au relargage des molécules de rhodamine B.

Figure 16. Représentation schématique du mécanisme d'ouverture et de fermeture des nanovalves décrites par le groupe de Berna, contrôlé par voie photochimique et permettant le chargement et le relargage de rhodamine B. La figure provient de la référence 35b.

³⁴ Nguyen T.D., Tseng H.R., Celestre P.C., Flood A.H., Liu Y., Stoddart J.F. & Zink J.I., A Reversible Molecular Valve, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2005**, *102*, 10029-10034; Yan H., Teh C., Sreejith S., Zhu L., Kwok A., Fang W., Ma X., Nguyen K.T., Korzh V. & Zhao Y., Functional Mesoporous Silica Nanoparticles for Photothermal-Controlled Drug Delivery in Vivo, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 8373-8377; Ambrogio M.W., Pecorelli T.A., Patel K., Khashab N.M., Trabolsi A., Khatib H.A., Botros Y.Y., Zink J.I. & Stoddart J.F., Snap-Top Nanocarriers, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 3304-3307.

³⁵ (a) Martinez-Cuevas A., Valero-Moya S., Alajarin M. & Berna J., Light-Responsive Peptide [2]Rotaxanes as Gatekeepers of Mechanised Nanocontainers, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 14501-14504. (b) Bruns C.J. & Stoddart J.F., The Nature of the Mechanical Bond: From Molecules to Machines, *John Wiley & Sons*, **2016**.

1.3. Mouvements moléculaires au sein des foldaxanes

Les équipes d'Ivan Huc et Yann Ferrand ont conçu, synthétisé et caractérisé une large variété de pseudo-rotaxanes hélicoïdaux auto-assemblés, appelés des foldaxanes, à base de foldamères d'oligo-amides aromatiques repliés sous forme d'hélices et d'axes moléculaires ayant une forme d'haltère (voir la sous-partie 1.2. du chapitre 1). Ces foldaxanes peuvent être constitués d'une hélice simple symétrique,^{36a} d'une hélice simple dissymétrique^{36b} ou encore d'une hélice double antiparallèle^{36c} et sont formés par le biais du dépliement de l'hélice (simple ou double) et de son repliement subséquent autour d'une station d'accueil présente sur l'axe moléculaire. De plus, si l'axe moléculaire possède plusieurs stations d'accueil (identiques ou différentes) pour le foldamère hélicoïdal, ce dernier peut se déplacer d'une station à l'autre et agir comme une navette moléculaire hélicoïdale artificielle (figure 17b), au même titre qu'un macrocycle dans le cas d'un rotaxane (figure 17a).

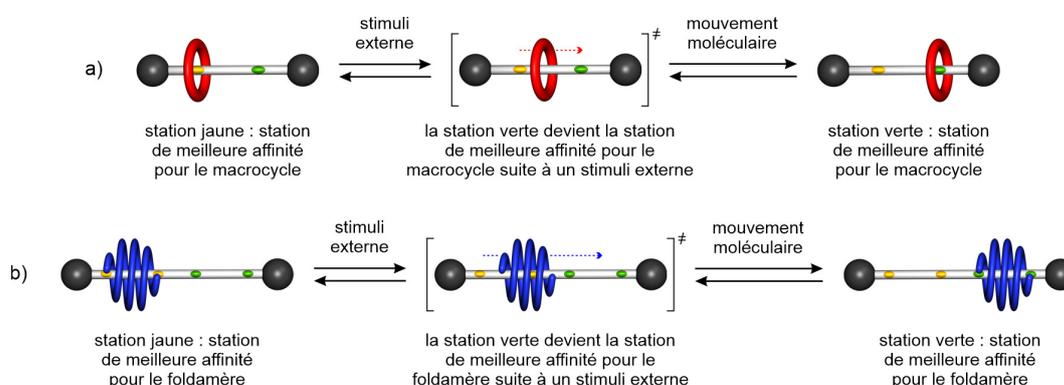


Figure 17. Représentations schématiques des mouvements moléculaires pouvant avoir lieu au sein a) d'un rotaxane et b) d'un foldaxane. Les axes moléculaires sont fixes alors que le macrocycle (en rouge) et le foldamère hélicoïdal (en bleu) jouent un rôle de navette moléculaire, suite à un stimuli externe.

Les foldaxanes basés sur des foldamères symétriques de type $P_3Q_n^F A_n^F Q_n^F P_3$ peuvent être animés de mouvements moléculaires. En effet, le foldamère d'oligoamide aromatique hélicoïdal peut jouer le rôle de navette moléculaire et donc se déplacer entre deux stations, identiques ou différentes, d'un même axe moléculaire. Dans le cas où les deux stations sont identiques, il en résulte une machine moléculaire dite dégénérée, c'est-à-dire sans aucun contrôle des mouvements moléculaires produits. Et dans le cas où les deux stations sont différentes, les mouvements de la machine moléculaire obtenue

³⁶ (a) Gan Q., Ferrand Y., Bao C., Kauffmann B., Grélard A., Jiang H. & Huc I., Helix-Rod Host-Guest Complexes with Shuttling Rates Much Faster than Disassembly, *Science*, **2011**, 331, 1172-1175; Gan Q., Wang X., Kauffmann B., Rosu F., Ferrand Y. & Huc I., Translation of Rod-Like Template Sequences Into Homochiral Assemblies of Stacked Helical Oligomers, *Nat. Nanotech.*, **2017**, 12, 447-452. (b) Wang X., Gan Q., Wicher B., Ferrand Y. & Huc I., Directional Threading and Sliding of a Dissymmetrical Foldamer Helix on Dissymmetrical Axles, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58, 4205-4209. (c) Ferrand Y., Gan Q., Kauffmann B., Jiang H. & Huc I., Template-Induced Screw Motions within an Aromatic Amide Foldamer Double Helix, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 7572-7575; Denisov S.A., Gan Q., Wang X., Scarpantonio L., Ferrand Y., Kauffmann B., Jonusauskas G., Huc I. & McClenaghan N.D., Electronic Energy Transfer Modulation in a Dynamic Foldaxane: Proof-of-Principle of a Lifetime-Based Conformation Probe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 128, 1350-1355; Wang X., Wicher B., Ferrand Y. & Huc I., Orchestrating Directional Molecular Motions: Kinetically Controlled Supramolecular Pathways of a Helical Host on Rodlike Guests, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, 139, 9350-9358.

peuvent être contrôlés *via* des stimuli externes comme par exemple le pH du milieu. Dans la revue *Science* de 2011, le groupe d'Ivan Huc a décrit un piston moléculaire artificiel dégénéré, basé sur une architecture de type foldaxane.³⁷ Il est basé sur l'hélice $P_3Q^F_4A^FQ^F_4P_3$ **15** et sur l'axe **16** composé de trois accepteurs de liaisons hydrogène, une fonction urée située au centre de deux fonctions carbamates, constituant ainsi deux stations pour l'hélice **15** (figure 18a). Ces deux stations carbamate / urée, formées d'espaces contenant cinq sous-unités méthylènes, sont identiques. Du fait de la mise en commun de la fonction urée entre ces deux stations, il a été montré par RMN 1H que le foldaxane résultant a une stœchiométrie 1:1. Cette observation a également été confirmée par diffraction des rayons X, suite à l'obtention de mono-cristaux du complexe **15**⊃**16**. Concernant l'aspect dynamique de cette architecture, des expériences de spectroscopie d'échange RMN ont permis d'affirmer que l'hélice se déplace entre les deux stations *via* un processus de glissement le long de l'axe moléculaire et non *via* un mécanisme de dépliage puis de repliage d'une station à l'autre (figure 18b).

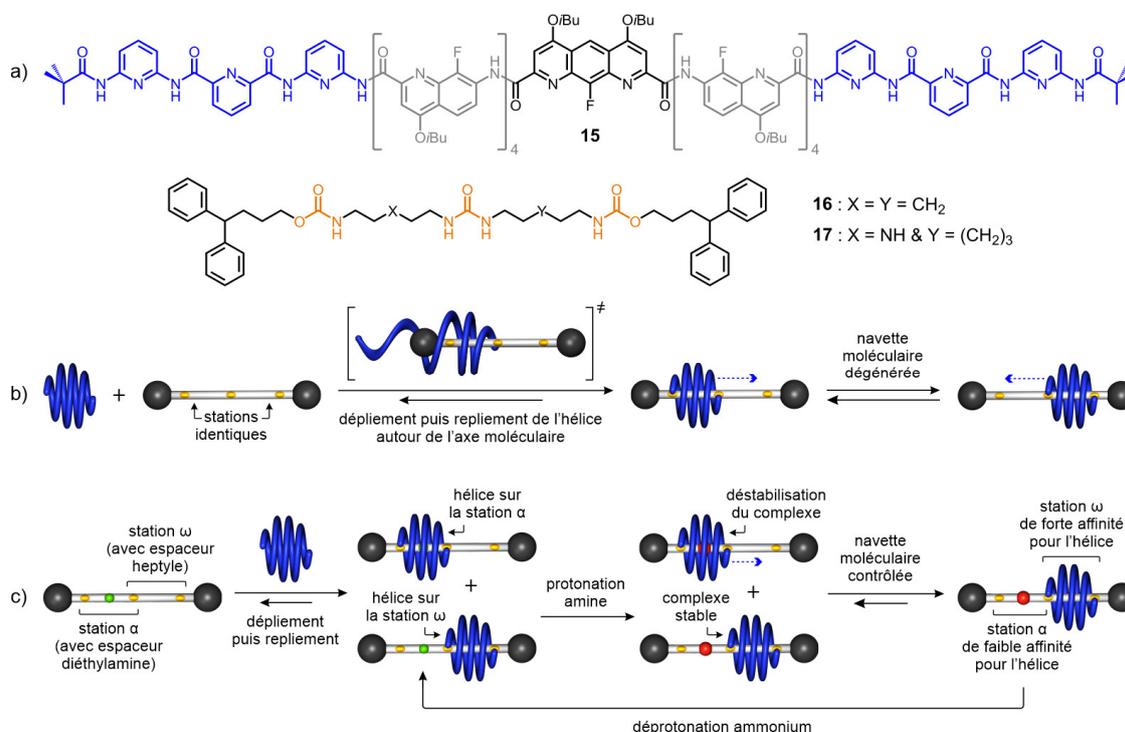


Figure 18. a) Structures du foldamère **15**, de l'axe moléculaire **16** composé de deux stations d'accueil identiques pour l'hélice et de l'axe **17** composé quant à lui de deux stations différentes. Représentations schématiques des mouvements moléculaires observés au sein des foldaxanes b) **15**⊃**16** et c) **15**⊃**17**. Les fonctions amines, ammoniums et les accepteurs de liaisons hydrogène sont représentés en vert, rouge et orange, respectivement.

Un second piston moléculaire, non dégénéré cette fois-ci, a également été synthétisé, caractérisé et mis en fonctionnement. Pour ce faire, l'axe moléculaire **17**, composé d'une station d'accueil avec un espaceur diéthylamine (notée α) et d'une station avec un espaceur heptyle (notée ω), a été préparé (figure 18a). Le titrage de l'hélice **15** avec cette tige **17** conduit au foldaxane **15**⊃**17** de stœchiométrie

³⁷ Gan Q., Ferrand Y., Bao C., Kauffmann B., Grélard A., Jiang H. & Huc I., Helix-Rod Host-Guest Complexes with Shuttling Rates Much Faster than Disassembly, *Science*, **2011**, *331*, 1172-1175.

1:1. Cependant, deux jeux de signaux sont observables sur le spectre RMN ^1H résultant, de proportions 58:42, signifiant donc que le foldamère hélicoïdal **15** a une affinité légèrement supérieure en faveur d'une des deux stations (α ou ω) de l'axe moléculaire **17**. À pH acide, l'amine secondaire de la station α se protone et conduit à une fonction ammonium, forçant ainsi l'hélice à rejoindre la station ω par glissement le long de l'axe moléculaire, conduisant exclusivement au foldaxane **15**→**17** ω (figure 18c). En effet, la cavité hydrophobe centrale de l'hélice étant incompatible avec la fonction ammonium, la station ω devient donc une station de meilleure affinité pour l'hélice que la station α sous forme protonée. Et inversement, à pH basique, la fonction amine de la station α est régénérée, reconduisant à un mélange composé des foldaxanes **15**→**17** α et **15**→**17** ω . Pour conclure, cet article met en évidence la faisabilité de la construction de machines moléculaires artificielles à mouvements contrôlés basés sur des architectures de type foldaxane.³⁸

Plus récemment, les groupes d'Ivan Huc et Yann Ferrand ont reporté dans *Angewandte Chemie* une machine moléculaire basée sur un foldaxane dont l'hélice est un foldamère d'oligoamide aromatique dissymétrique.³⁹ Comme nous l'avons vu dans le chapitre 1, les séquences de type $\text{P}_3\text{Q}^{\text{F}}_n\text{A}^{\text{F}}\text{Q}^{\text{F}}_n\text{P}_2\text{N}$ sont capables de lier des axes moléculaires dissymétriques composés de stations carbamate/amide. L'axe moléculaire **18** a donc été préparé (figure 19) et il est composé successivement d'une première station carbamate/amide (notée α , composée de sept sous-unités méthylènes, station de forte affinité pour l'hélice $\text{P}_3\text{Q}^{\text{F}}_6\text{A}^{\text{F}}\text{Q}^{\text{F}}_6\text{P}_2\text{N}$ **1**), d'un espaceur PEG 600 ($M \approx 600 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$), d'une seconde station carbamate/amide (notée ω , identique à la station α) et d'un groupement encombrant terminal (4,4-diphénylbutyle). Des études préliminaires, basées sur des axes modèles, ont démontré que l'enfilement de l'hélice autour d'un axe composé d'une station carbamate/amide *via* le trimère $\text{P}^{\text{N}}\text{P}^{\text{C}}\text{P}^{\text{N}}$ (en orange) est cinétiquement favorisé par rapport à l'enfilement *via* le trimère $\text{P}^{\text{N}}\text{P}^{\text{C}}\text{N}$ (en violet). C'est la raison pour laquelle les stations de la tige **18** sont fonctionnalisées par la fonction amide (en violet) puis par la fonction carbamate (en orange). En effet, il a été émis l'hypothèse que si l'enfilement de l'hélice *via* le trimère $\text{P}^{\text{N}}\text{P}^{\text{C}}\text{P}^{\text{N}}$ est favorisé cinétiquement, cet ordre (amide puis carbamate) devrait permettre d'obtenir le complexe « matching » (figure 19) prioritairement et majoritairement. Le titrage RMN ^1H de l'hélice **1** avec la tige **18** conduit après 7 minutes au foldaxane **1**→**18** α où l'hélice se trouve exclusivement sur la station α . De plus, aucune trace du complexe « mismatching » (figure 19) n'est observée étant donné que l'équilibre entre les complexes « matching » et « mismatching » est probablement atteint avant cette période de 7 minutes. Ensuite, l'hélice se déplace le long de la chaîne PEG 600 pour rejoindre la station ω et du fait que l'équilibre entre les complexes « matching » et « mismatching » était atteint avant le début de ce mouvement de translation, il en résulte un mouvement translationnel parfaitement orienté. Après l'équilibre thermodynamique entre les deux stations atteint, il en résulte un mélange composé de 50 % du foldaxane **1**→**18** α et 50 % du foldaxane **1**→**18** ω étant donné que les deux stations de l'axe moléculaire **18** sont identiques.

³⁸ Koehler V., Roy A., Huc I. & Ferrand Y., Foldaxanes: Rotaxane-like Architectures from Foldamers, *Acc. Chem. Res.*, **2022**, *55*, 1074-1085.

³⁹ Wang X., Gan Q., Wicher B., Ferrand Y. & Huc I., Directional Threading and Sliding of a Dissymmetrical Foldamer Helix on Dissymmetrical Axles, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, 4205-4209.

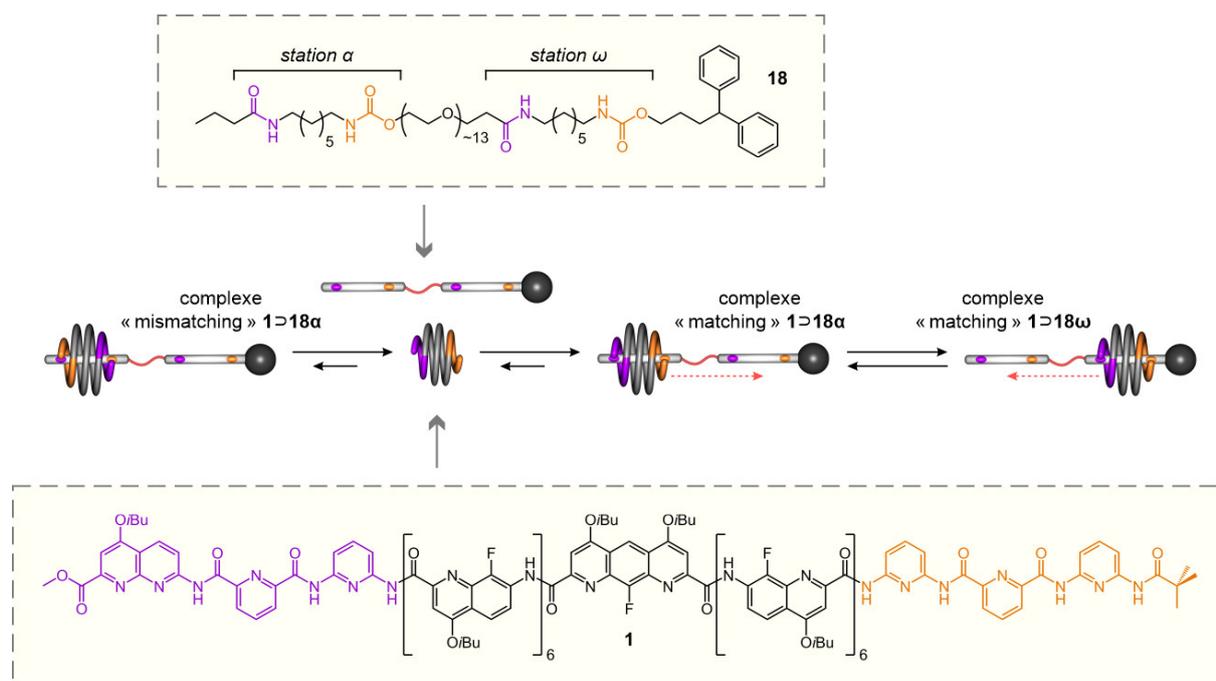


Figure 19. Formules du foldamère hélicoïdal dissymétrique **1** et de l'axe moléculaire **18** composé de deux stations d'accueil identiques pour l'hélice **1**, notées α et ω , de part et d'autre d'un espaceur PEG 600. Et représentation schématique des mouvements moléculaires observés au sein du foldaxane **1** \supset **18** correspondant.

Certains foldamères d'oligoamides aromatiques ont la capacité de s'agréger, en solution et à l'état solide, afin de former les doubles hélices correspondantes.⁴⁰ En 2011, il a été montré que la double hélice $(P_3Q^F_4)_2$,⁴¹ notée **(19a)₂**, peut être animée de mouvements de vissage/dévisage d'un brin par rapport à l'autre couplés à des mouvements de navette moléculaire le long de l'axe moléculaire en forme d'haltère **20**, formé de deux stations dicarbamates de longueurs différentes (figure 20).⁴² Le titrage du foldamère **(19a)₂** avec la tige **20** conduit à la formation du foldaxane **(19a)₂** \supset **20** dans lequel seul une double hélice se lie à l'axe moléculaire. En revanche, le foldaxane **(19a)₄** \supset **20** dans lequel deux doubles hélices viendraient se positionner sur l'axe moléculaire n'est pas observé. Le spectre RMN ¹H de cette architecture **(19a)₂** \supset **20** révèle deux jeux de signaux, l'un correspondant à l'isomère dans lequel la double hélice **(19a)₂** est sur la station composée de trois sous-unités méthylènes (en vert sur la figure 20) tandis que l'autre jeu de signaux correspond à l'isomère dans lequel la double hélice **(19a)₂** est sur la station composée de six sous-unités méthylènes (en bleu). Pour finir, une analyse RMN 2D EXSY (« exchange spectroscopy » en anglais) a permis de montrer que la double hélice **(19a)₂** adapte sa

⁴⁰ Berl V., Huc I., Khoury R.G., Krische M.J. & Lehn J.M., Interconversion of Single and Double Helices Formed from Synthetic Molecular Strands, *Nature*, **2000**, *407*, 720-723; Berni E., Garric J., Lamit C., Kauffmann B., Léger J.M. & Huc I., Interpenetrating Single Helical Capsules, *Chem. Commun.*, **2008**, *17*, 1968-1970; Gan Q., Li F., Li G., Kauffmann B., Xiang J., Huc I. & Jiang H., Heteromeric Double Helix Formation by Cross-Hybridization of Chloro- and Fluoro-Substituted Quinoline Oligoamides, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 297-299; Shang J., Gan Q., Dawson S.J., Rosu F., Jiang H., Ferrand Y. & Huc I., Self-Association of Aromatic Oligoamide Foldamers into Double Helices in Water, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 4992-4995.

⁴¹ Bao C., Gan Q., Kauffmann B., Jiang H. & Huc I., A Self-Assembled Foldamer Capsule: Combining Single and Double Helical Segments in One Aromatic Amide Sequence, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 11530-11536.

⁴² Ferrand Y., Gan Q., Kauffmann B., Jiang H. & Huc I., Template-Induced Screw Motions within an Aromatic Amide Foldamer Double Helix, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 7572-7575.

longueur à la longueur de la station dicarbamate *via* des mouvements de vissage/dévisage. D'autre part, l'analyse RMN 2D a permis de montrer que le déplacement de l'hélice d'une station à l'autre est le résultat du glissement du foldamère le long de l'axe et non la conséquence d'un phénomène de dépliage/repliage de la double hélice d'une station à l'autre.

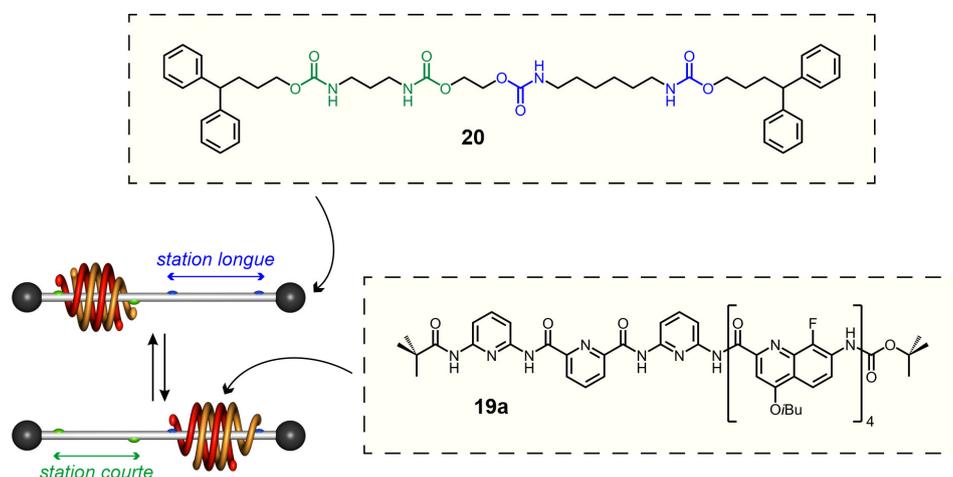


Figure 20. Mouvements de navette moléculaire au sein du foldaxane $(\mathbf{19a})_2 \supset \mathbf{20}$ composé de la double hélice $(\mathbf{19a})_2$ et de l'axe moléculaire en forme d'haltère $\mathbf{20}$ composé de deux stations dicarbamates de longueurs différentes (représentées en vert et bleu).

Quelques années plus tard, dans la revue *JACS*, il a été reporté des architectures de type foldaxane dans lesquelles une double hélice est animée d'un mouvement unidirectionnel le long d'un axe moléculaire. De plus, il a été montré qu'en fonction de l'encombrement stérique présent au niveau de la tige, deux mécanismes supramoléculaires peuvent expliquer cet aspect dynamique de la double hélice.⁴³ Les foldaxanes reportés dans cet article sont basés sur le foldamère $P_3Q^F_8$ $\mathbf{19b}$, auto-assemblé en double hélice antiparallèle $(\mathbf{19b})_2$,⁴⁴ qui jouera le rôle de navette moléculaire. De plus, l'axe moléculaire $\mathbf{21}$ composé successivement d'une station dicarbamate de faible affinité pour $(\mathbf{19b})_2$ (notée α , huit sous-unités méthylènes), d'un espaceur non encombré (éthylène glycol), d'une station dicarbamate de forte affinité pour $(\mathbf{19b})_2$ (notée ω , onze sous-unités méthylènes) et d'un groupement encombrant terminal (4,4-diphénylbutyle) a été synthétisé (figure 21a). L'axe moléculaire $\mathbf{22}$, identique à l'axe $\mathbf{21}$ mais possédant un groupement encombrant (motif anthracène à la place de la chaîne éthylène glycol) entre les deux stations dicarbamates a également été préparé (figure 21b). Le titrage de la double hélice $(\mathbf{19b})_2$ avec la tige $\mathbf{21}$ conduit au foldaxane $(\mathbf{19b})_2 \supset \mathbf{21a}$ après 15 minutes, par enfillement de la tige au sein de la cavité cylindrique centrale de la double hélice (figure 21a). D'après l'analyse RMN 1H à $t = 15$ minutes, cette dernière se trouve exclusivement sur la station α et aucune trace de double hélice libre n'est observée. Ensuite, la double hélice glisse le long de l'axe moléculaire afin de rejoindre

⁴³ Wang X., Wicher B., Ferrand Y. & Huc I., Orchestrating Directional Molecular Motions: Kinetically Controlled Supramolecular Pathways of a Helical Host on Rodlike Guests, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 9350-9358.

⁴⁴ Gan Q., Wang X., Kauffmann B., Rosu F., Ferrand Y. & Huc I., Translation of Rod-Like Template Sequences Into Homochiral Assemblies of Stacked Helical Oligomers, *Nat. Nanotech.*, **2017**, *12*, 447-452.

la station ω pour laquelle elle a une meilleure affinité. Après 56 heures, l'équilibre est atteint et il en résulte un mélange composé de 75 % du foldaxane $(19b)_2 \supset 21\omega$ où l'hélice se trouve sur la station ω (station de plus forte affinité pour $(19b)_2$, produit thermodynamique) et 25 % du foldaxane $(19b)_2 \supset 21\alpha$ où l'hélice se trouve sur la station α (station de plus faible affinité pour $(19b)_2$, produit cinétique).

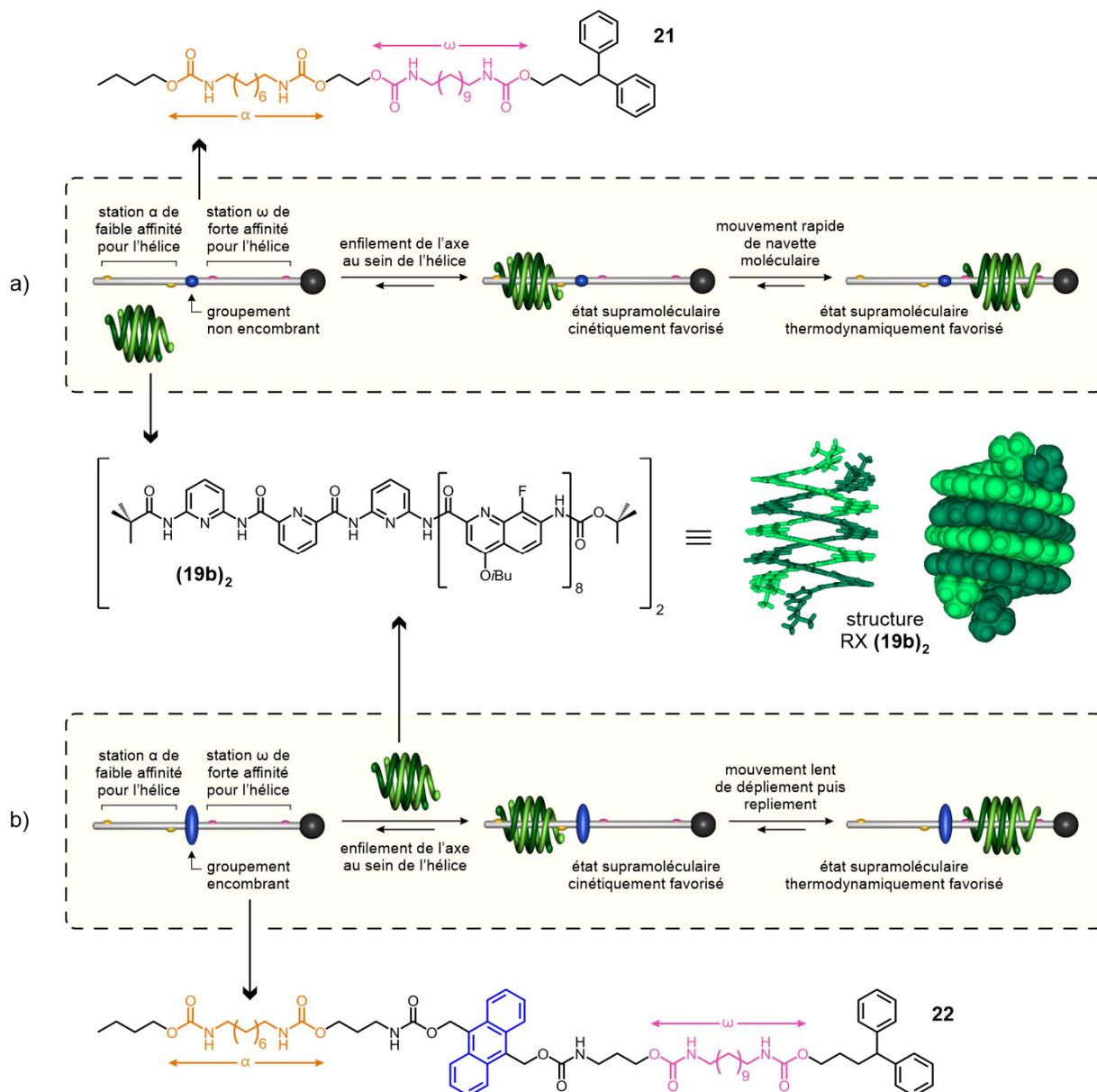


Figure 21. Formule et structure cristallographique, en représentation tubulaire et CPK, de la double hélice $(19b)_2$. Formules des axes moléculaires 21 et 22 composés de deux stations d'accueil différentes pour le foldamère (notées α et ω) séparées par un groupement non encombrant (éthylène glycol) et un groupement encombrant (anthracène), respectivement. Représentations schématiques des mouvements moléculaires présents au sein des foldaxanes a) $(19b)_2 \supset 21$ (enfilement de l'axe au sein de la cavité cylindrique de la double hélice puis mouvement de navette moléculaire de la part de cette dernière de la station de faible affinité α vers la station de forte affinité ω) et b) $(19b)_2 \supset 22$ (enfilement de l'axe au sein de la cavité cylindrique de la double hélice puis mécanisme de dépliement et de repliement subséquent de la part de cette dernière de la station α vers la station ω).

Concernant la tige **22**, le même mécanisme de départ se produit, à savoir l'enfilement de l'axe au sein de la cavité cylindrique de la double hélice (figure 21b), conduisant au foldaxane **(19b)₂⇌22α**. Cependant, la présence du groupement encombrant anthracène entre les deux stations dicarbamates empêche la double hélice de glisser le long de l'axe moléculaire. Cela engendre donc la dissociation de la double hélice au niveau de la station α suivie du dépliement puis du repliement de cette dernière au niveau de la station ω. Ce processus étant très lent, l'équilibre n'est atteint qu'après 14 jours et il en résulte un mélange composé de 76 % du foldaxane **(19b)₂⇌22ω** où la double hélice se trouve sur la station ω (produit thermodynamique) et 24 % du foldaxane **(19b)₂⇌22α** où la double hélice se trouve sur la station α (produit cinétique). Pour conclure, les deux foldaxanes présentent un caractère dynamique, cependant les mouvements moléculaires générés suivent des mécanismes supramoléculaires différents. En effet, en l'absence de groupement encombrant entre les deux stations dicarbamates, la double hélice peut glisser, rapidement et unidirectionnellement, le long de l'axe moléculaire pour conduire à l'état thermodynamiquement favorable. En revanche, en présence d'un groupement encombrant entre les deux stations, la double hélice se dissocie de la station pour laquelle elle a une faible affinité et elle rejoint la station pour laquelle elle a une forte affinité par le biais d'un processus lent de dépliement/repliement conduisant ainsi à l'état supramoléculaire le plus stable.

1.4. Piston moléculaire basé sur une architecture de type foldarotaxane

Dans le chapitre précédent, nous avons vu qu'un foldamère d'oligoamide aromatique symétrique, replié sous forme d'une hélice simple, peut lier des rotaxanes fonctionnalisés par une station d'accueil dicarbamate (voir les sous-parties 3.1. et 3.2. du chapitre 1). Ces architectures supramoléculaires, jusqu'alors inédites, sont appelées foldarotaxanes et la cohésion résulte de la formation de liaisons hydrogène intermoléculaires entre les extrémités du foldamère hélicoïdal (donneurs de liaisons hydrogène) et les deux fonctions carbamates du rotaxane (accepteurs de liaisons hydrogène).⁴⁵ Dans la suite de ce manuscrit, nous allons nous intéresser aux mouvements moléculaires coopératifs entre le foldamère hélicoïdal et le macrocycle, au sein d'une architecture de type foldarotaxane. Basées sur les connaissances du groupe de Frédéric Coutrot^{46a} et de celles de notre équipe,^{46b} nous avons conçu, synthétisé et caractérisé la mise en fonctionnement d'un piston moléculaire artificiel dans lequel un foldamère hélicoïdal dissymétrique pousse un macrocycle vers une portion de l'axe moléculaire pour laquelle ce dernier n'a aucune affinité (sans site de reconnaissance pour ce macrocycle).

⁴⁵ Gauthier M., Koehler V., Clavel C., Kauffmann B., Huc I., Ferrand Y. & Coutrot F., Interplay between a Foldamer Helix and a Macrocycle in a Foldarotaxane Architecture, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, *133*, 8380-8384.

⁴⁶ (a) Chao S., Romuald C., Fournel-Marotte K., Clavel C. & Coutrot F., A Strategy Utilizing a Recyclable Macrocycle Transporter for the Efficient Synthesis of a Triazolium-Based [2]Rotaxane, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 6914-6919; Waelès P., Clavel C., Fournel-Marotte K. & Coutrot F., Synthesis of Triazolium-Based Mono- and Tris-Branched [1]Rotaxanes using a Molecular Transporter of Dibenzo-24-Crown-8, *Chem. Sci.*, **2015**, *6*, 4828-4836; Riss-Yaw B., Clavel C., Laurent P., Waelès P. & Coutrot F., The Importance of Length and Flexibility of Macrocycle-Containing Molecular Translocators for the Synthesis of Improbable [2]Rotaxanes, *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, 13659-13666. (b) Gan Q., Ferrand Y., Bao C., Kauffmann B., Grélard A., Jiang H. & Huc I., Helix-Rod Host-Guest Complexes with Shuttling Rates Much Faster than Disassembly, *Science*, **2011**, *331*, 1172-1175; Wang X., Gan Q., Wicher B., Ferrand Y. & Huc I., Directional Threading and Sliding of a Dissymmetrical Foldamer Helix on Dissymmetrical Axles, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, 4205-4209.

2. Conception et synthèse

Dans ce chapitre, le design et la synthèse d'un piston moléculaire artificiel, basé sur un foldarotaxane, sera présentés. Dans un premier temps, l'enjeu était de pousser un macrocycle DB24C8 vers une portion d'un axe moléculaire pour laquelle ce dernier n'a aucune affinité, par le biais de l'utilisation du foldamère hélicoïdal symétrique $P_3Q^F_6A^FQ^F_6P_3$ **23** (figure 22), agissant comme un auxiliaire supra-moléculaire permettant de contrôler la position du macrocycle le long de l'axe. En effet, au vu de l'excellente affinité ($K_a = 345\,000\text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$ dans le CDCl_3)⁴⁷ entre ce foldamère **23** et une station dicarbamate composée de sept sous-unités méthylènes (composé **24**, figure 22), nous avons émis l'hypothèse que l'hélice serait capable de déplacer le macrocycle vers une portion de l'axe dénuée de site d'interaction pour ce dernier. Cependant, comme nous le verrons en détail par la suite, des difficultés synthétiques nous ont contraints à nous rabattre sur le foldamère hélicoïdal dissymétrique $P_3Q^F_6A^FQ^F_6P_2N$ **1** (figure 22), présentant une bonne affinité ($K_a = 28\,000\text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$ dans le CDCl_3)⁴⁸ vis-à-vis d'une station carbamate / amide composée de sept sous-unités méthylènes (composé **25**, figure 22). Les modes opératoires des molécules non recensées dans la littérature ainsi que les caractérisations correspondantes seront présentés dans la partie expérimentale.

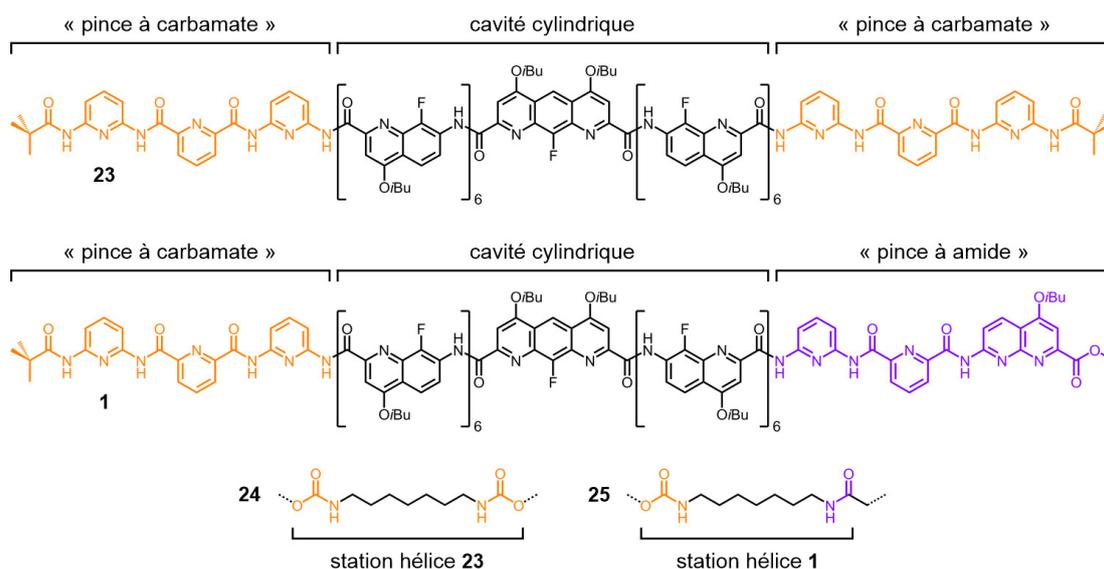


Figure 22. Formules des foldamères hélicoïdaux symétrique **23** et dissymétrique **1** ainsi que des axes moléculaires en forme d'haltère **24** et **25** composés respectivement d'une station dicarbamate et d'une station carbamate / amide.

⁴⁷ Gan Q., Wang X., Kauffmann B., Rosu F., Ferrand Y. & Huc I., Translation of Rod-Like Template Sequences Into Homochiral Assemblies of Stacked Helical Oligomers, *Nat. Nanotech.*, **2017**, *12*, 447-452; Koehler V., Roy A., Huc I. & Ferrand Y., Foldaxanes: Rotaxane-like Architectures from Foldamers, *Acc. Chem. Res.*, **2022**, *55*, 1074-1085.

⁴⁸ Wang X., Gan Q., Wicher B., Ferrand Y. & Huc I., Directional Threading and Sliding of a Dissymmetrical Foldamer Helix on Dissymmetrical Axles, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, 4205-4209.

2.1. Conception d'un piston moléculaire basé sur un foldarotaxane

✚ Rotaxane de première génération

Dans le journal *Angewandte Chemie* en 2014,⁴⁹ le groupe du Dr. Frédéric Coutrot a reporté une stratégie synthétique novatrice et efficace permettant l'obtention d'un [2]rotaxane composé d'un macrocycle DB24C8 et d'un axe moléculaire en forme d'haltère possédant uniquement un faible site de reconnaissance pour ce macrocycle, à savoir une fonction triazolium⁵⁰ (figure 23). Pour ce faire, le semi-rotaxane **26**, composé d'une fonction terminale *N*-hydroxysuccinimide, a été synthétisé par enfilage du macrocycle DB24C8 autour de l'axe non entrelacé correspondant. Ensuite, l'axe moléculaire du composé **26** a été allongé par le biais d'une réaction d'estérification conduisant au rotaxane **27** composé successivement d'une fonction ammonium (en vert) autour de laquelle est localisé le macrocycle DB24C8 (en rouge), d'un ester activé clivable de type *N*-hydroxysuccinimide NHS (en bleu) et d'une fonction triazolium (en orange) jouant le rôle de second site de reconnaissance pour le macrocycle. Par la suite, il a été montré qu'une réaction de déprotonation/carbamoylation de la fonction ammonium conduit au déplacement du macrocycle, le long de l'axe moléculaire et notamment au-dessus de la fonction NHS, jusqu'au site de reconnaissance triazolium (composé **28**). Pour finir, l'aminolyse de la fonction ester activée *via* l'utilisation d'une amine primaire fonctionalisée par un groupement encombrant permet l'obtention du rotaxane **29** avec un rendement global de 43 % (quatre étapes). En 2018, le groupe du Dr. Frédéric Coutrot a amélioré son système afin de concevoir le [2]rotaxane dit improbable **33**, dont l'axe moléculaire ne contient aucun site de reconnaissance pour le macrocycle DB24C8, avec un rendement global de 34 % sur quatre étapes⁵¹ (figure 24).

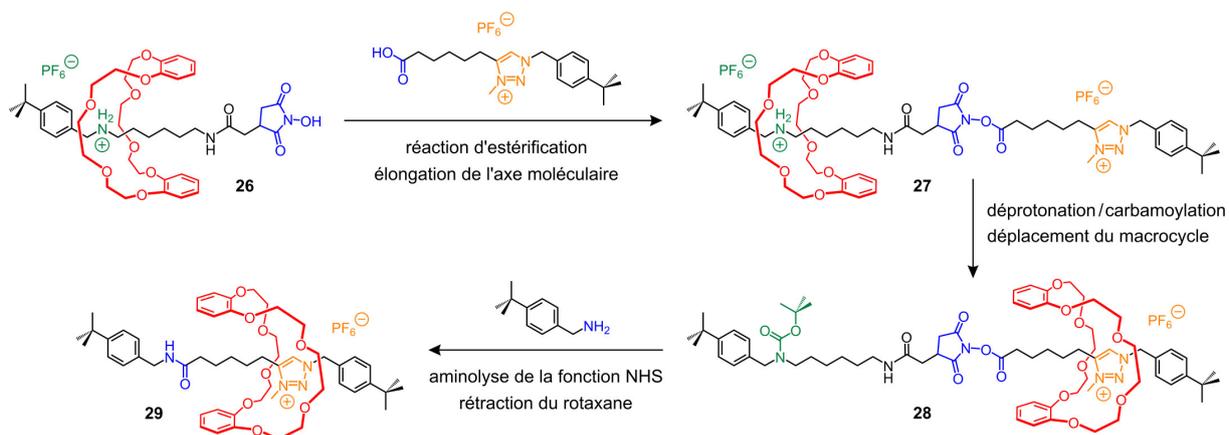


Figure 23. Stratégie synthétique, décrite par Coutrot & *al.*, permettant l'obtention du [2]rotaxane **29** composé d'un macrocycle DB24C8 et d'un axe possédant uniquement un faible site d'interaction pour le macrocycle.

⁴⁹ Chao S., Romuald C., Fournel-Marotte K., Clavel C. & Coutrot F., A Strategy Utilizing a Recyclable Macrocycle Transporter for the Efficient Synthesis of a Triazolium-Based [2]Rotaxane, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 6914-6919.

⁵⁰ Coutrot F., A Focus on Triazolium as a Multipurpose Molecular Station for pH-Sensitive Interlocked Crown-Ether-Based Molecular Machines, *ChemistryOpen*, **2015**, 4, 556-576.

⁵¹ Riss-Yaw B., Clavel C., Laurent P., Waelès P. & Coutrot F., The Importance of Length and Flexibility of Macrocycle-Containing Molecular Translocators for the Synthesis of Improbable [2]Rotaxanes, *Chem. Eur. J.*, **2018**, 24, 13659-13666.

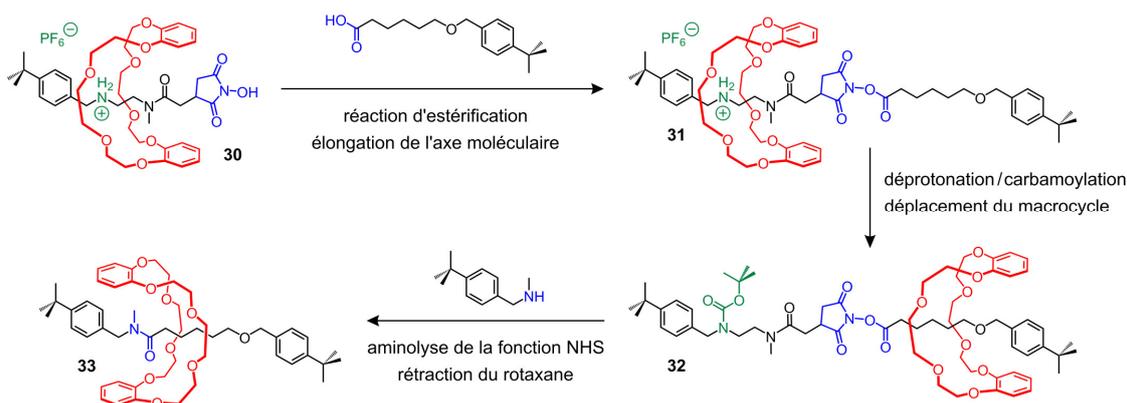


Figure 24. Stratégie synthétique, décrite par Coutrot & al., permettant l'obtention du [2]rotaxane **33** composé d'un macrocycle DB24C8 et d'un axe ne possédant aucun site d'interaction pour le macrocycle.

Basée sur l'expérience du groupe de Frédéric Coutrot ainsi que celle de notre équipe, nous avons conçu le [2]rotaxane **34-HPF₆** (figure 25). L'axe moléculaire en forme d'haltère est fonctionnalisé successivement d'un site de reconnaissance ammonium (en vert), autour duquel est localisé le macrocycle DB24C8 (en rouge), d'une station dicarbamate formée de sept sous-unités méthylènes (en orange), connue pour sa très bonne affinité vis-à-vis du foldamère hélicoïdal **23**, d'une fonction ester clivable de type *N*-hydroxysuccinimide (notée NHS, en bleu) et pour finir d'une portion d'axe hydrocarbonée (en noir), ne présentant aucune affinité vis-à-vis du macrocycle DB24C8. L'hypothèse formulée est que l'ajout d'un groupement encombrant Boc au niveau du site de reconnaissance ammonium, *via* une réaction de déprotonation/carbamoylation,⁵² devrait générer le déplacement du macrocycle au niveau de la station dicarbamate du fait de la formation de possibles liaisons hydrogène entre les atomes d'oxygène de l'anneau (accepteurs de liaisons hydrogène) et les protons des fonctions carbamates (donneurs de liaisons hydrogène).⁵³ Par la suite, l'ajout de l'hélice **23** devrait pousser le macrocycle au-dessus de la fonction NHS⁵² et engendrer le déplacement de ce dernier au niveau de la portion d'axe hydrocarbonée. La présence du groupement encombrant Boc devrait empêcher le macrocycle de retourner sur sa position initiale, induisant un mouvement unidirectionnel contrôlé du macrocycle DB24C8, vers une portion d'axe dénuée de site d'interaction, par le biais de l'utilisation d'un auxiliaire supramoléculaire, à savoir un foldamère hélicoïdal. De plus, la très bonne affinité anticipée entre l'hélice et la station dicarbamate du rotaxane **34-Boc**, au sein du foldarotaxane **23**→**34-Boc**, devrait permettre de piéger le macrocycle autour d'une portion d'axe pour laquelle il n'a pas d'affinité.

⁵² Chao S., Romuald C., Fournel-Marotte K., Clavel C. & Coutrot F., A Strategy Utilizing a Recyclable Macrocycle Transporter for the Efficient Synthesis of a Triazolium-Based [2]Rotaxane, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 6914-6919; Waelès P., Clavel C., Fournel-Marotte K. & Coutrot F., Synthesis of Triazolium-Based Mono- and Tris-Branched [1]Rotaxanes using a Molecular Transporter of Dibenzo-24-Crown-8, *Chem. Sci.*, **2015**, 6, 4828-4836; Riss-Yaw B., Clavel C., Laurent P., Waelès P. & Coutrot F., The Importance of Length and Flexibility of Macrocycle-Containing Molecular Translocators for the Synthesis of Improbable [2]Rotaxanes, *Chem. Eur. J.*, **2018**, 24, 13659-13666.

⁵³ Valentina S., Ogawa T., Nakazono K., Aoki D. & Takata T., Efficient Synthesis of Cyclic Block Copolymers by Rotaxane Protocol by Linear/Cyclic Topology Transformation, *Chem. Eur. J.*, **2016**, 22, 8759-8762; Aoki D., Aibara G., Uchida S. & Takata T., A Rational Entry to Cyclic Polymers via Selective Cyclization by Self-Assembly and Topology Transformation of Linear Polymers, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, 139, 6791-6794.

Le deuxième objectif est de cliver la fonction NHS du foldarotaxane **23**→**34-Boc** en utilisant l'amine primaire **4**, possédant un groupement terminal encombrant (figure 25). Cela devrait générer le rotaxane improbable^{52,54} **6**, possédant uniquement une fonction amide sur son axe moléculaire (très faible site de reconnaissance pour le macrocycle DB24C8),⁵⁵ et le foldaxane correspondant **23**→**35**. Par la suite, la purification du [2]rotaxane **6** devrait permettre de calculer un rendement de réaction qui pourrait être assimilé à l'efficacité du mécanisme d'action de notre piston moléculaire artificiel. Pour finir, il est important de noter que l'hélice **23** devrait pouvoir être recyclée une fois le clivage du foldarotaxane **23**→**34-Boc** terminé.

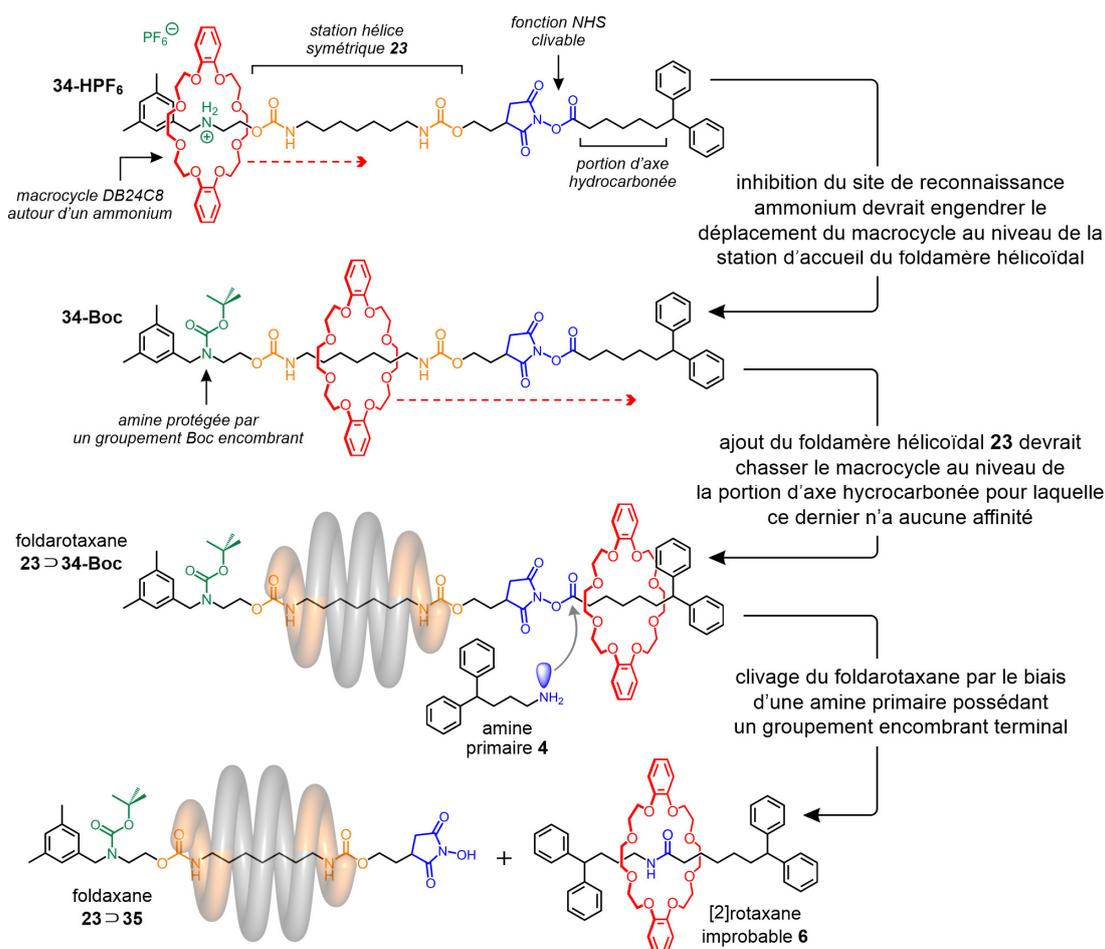


Figure 25. Structure du [2]rotaxane **34-HPF₆** composé d'un site de reconnaissance ammonium autour duquel est localisé un macrocycle DB24C8, d'une station d'accueil dicarbamate pour le foldamère hélicoïdal symétrique **23**, d'une fonction ester de type *N*-hydroxysuccinimide clivable et d'une portion d'axe hydrocarbonée. Représen-

⁵⁴ Hannam J.S., Lacy S.M., Leigh D.A., Saiz C.G., Slawin A.M. & Stichele S.G., Controlled Submolecular Translational Motion in Synthesis: A Mechanically Interlocking Auxiliary, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 3260-3264; Echavarren J., Gall M.A., Haertsch A., Leigh D.A., Marcos V. & Tetlow D.J., Active Template Rotaxane Synthesis through the Ni-Catalyzed Cross-Coupling of Alkylzinc Reagents with Redox-Active Esters, *Chem. Sci.*, **2019**, *10*, 7269-7273.

⁵⁵ Bao X., Isaacsohn I., Drew A.F. & Smithrud D.B., Determining the Intracellular Transport Mechanism of a Cleft-[2]Rotaxane, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 12229-12238; Riss-Yaw B., Morin J., Clavel C. & Coutrot F., How Secondary and Tertiary Amide Moieties are Molecular Stations for Dibenzo-24-Crown-8 in [2]Rotaxane Molecular Shuttles?, *Molecules*, **2017**, *22*, 2017; Tian C., Fielden S.D., Whitehead G.F., Vitorica-Yrezabal I.J. & Leigh D.A., Weak Functional Group Interactions Revealed through Metal-Free Active Template Rotaxane Synthesis, *Nat. Commun.*, **2020**, *11*, 744.

tation schématique de l'hypothétique mouvement unidirectionnel du macrocycle DB24C8 suite à une réaction de déprotonation / carbamoylation suivie de l'ajout de l'hélice **23**, agissant comme un piston moléculaire auxiliaire. Et représentation de l'hypothétique clivage du foldarotaxane **23**→**34-Boc**, par le biais de l'utilisation de l'amine primaire **4**, conduisant au [2]rotaxane improbable **6** et au foldaxane correspondant **23**→**35**.

D'un point de vue rétrosynthétique, la conception du [2]rotaxane **34-HPF₆** semblait plausible et abordable (figure 25). Cependant, d'un point de vue synthétique, cela s'est avéré bien plus complexe. En effet, la synthèse de ce composé nécessite une réaction d'estérification, en présence de DCC (*N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide, agent de couplage), entre le fragment *N*-hydroxysuccinimide **36** et l'acide carboxylique **37**. La synthèse du semi-rotaxane **36** nécessite quant à elle la préparation préalable des précurseurs **38** et **39**. La difficulté majeure rencontrée au cours de cette synthèse réside dans la formation d'une fonction carbamate en position β d'un groupement NHS et plus particulièrement dans la préparation de l'alcool activé **39**. La stratégie synthétique imaginée consistait à réduire la fonction acide carboxylique du composé **40** en alcool (figure 26, étape a) puis à former la fonction carbamate par activation préalable de l'alcool en carbonate (étape b). En revanche, malgré nos différentes tentatives, nous n'avons pas réussi à réduire la fonction acide carboxylique du composé **40**, du fait que les conditions de réaction ne sont pas compatibles avec la fonction NHS protégée par un groupement benzyle. Afin de pallier ce problème, nous avons donc décidé de repenser le design de notre rotaxane et d'introduire une fonction amide en position α du groupement NHS (figure 26, étape c).

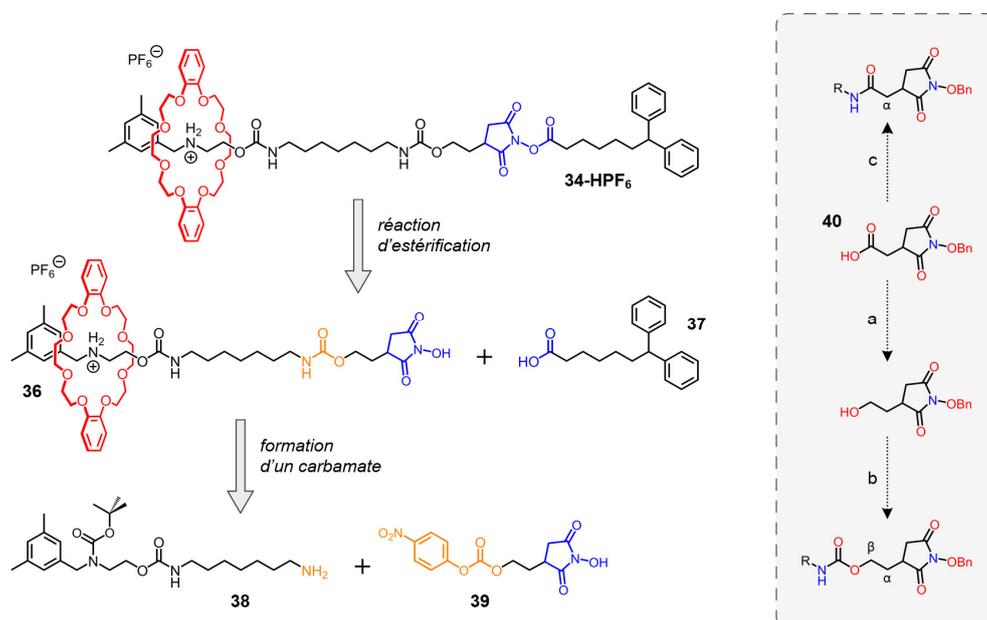


Figure 26. Schéma rétrosynthétique de la conception du rotaxane **34-HPF₆** composé d'un macrocycle DB24C8 localisé autour d'un site de reconnaissance ammonium, d'une station dicarbamate nécessaire pour accueillir le foldamère hélicoïdal **23**, d'une fonction ester clivable de type *N*-hydroxysuccinimide et d'une portion d'axe hydrocarbonée. L'encadré gris présente la stratégie synthétique imaginée en vue d'introduire une fonction carbamate en position β d'un groupement NHS et une fonction amide en position α d'un groupement NHS (a : réduction de l'acide carboxylique ; b : activation de l'alcool en carbonate puis couplage avec une amine primaire R-NH₂ ; c : couplage avec une amine primaire R-NH₂ en présence d'un agent de couplage).

✚ Rotaxane de deuxième génération

Au vu des difficultés synthétiques rencontrées lors de la préparation du [2]rotaxane **34-HPF₆** (figure 26), nous avons repensé le design de notre piston moléculaire artificiel. Précédemment, nous avons vu qu'il est relativement simple d'introduire une fonction amide en position α d'une fonction NHS protégée par un groupement benzyle (étape c de la figure 26), contrairement à l'incorporation d'une fonction carbamate en position β (étapes a et b). Le [2]rotaxane **3-HPF₆** (figure 27) a donc été synthétisé et le piston moléculaire résultant nécessitera l'emploi du foldamère hélicoïdal dissymétrique **1**, contrairement au design de première génération qui était basé quant à lui sur le foldamère hélicoïdal symétrique **23**. Pour ce faire, l'axe moléculaire du rotaxane **3-HPF₆** est fonctionnalisé successivement d'une fonction ammonium, autour de laquelle est localisé le macrocycle, d'une station carbamate / amide à sept sous-unités méthylènes, connue pour sa bonne affinité vis-à-vis du foldamère hélicoïdal **1**, d'une fonction ester clivable et pour finir d'une portion d'axe hydrocarbonée.

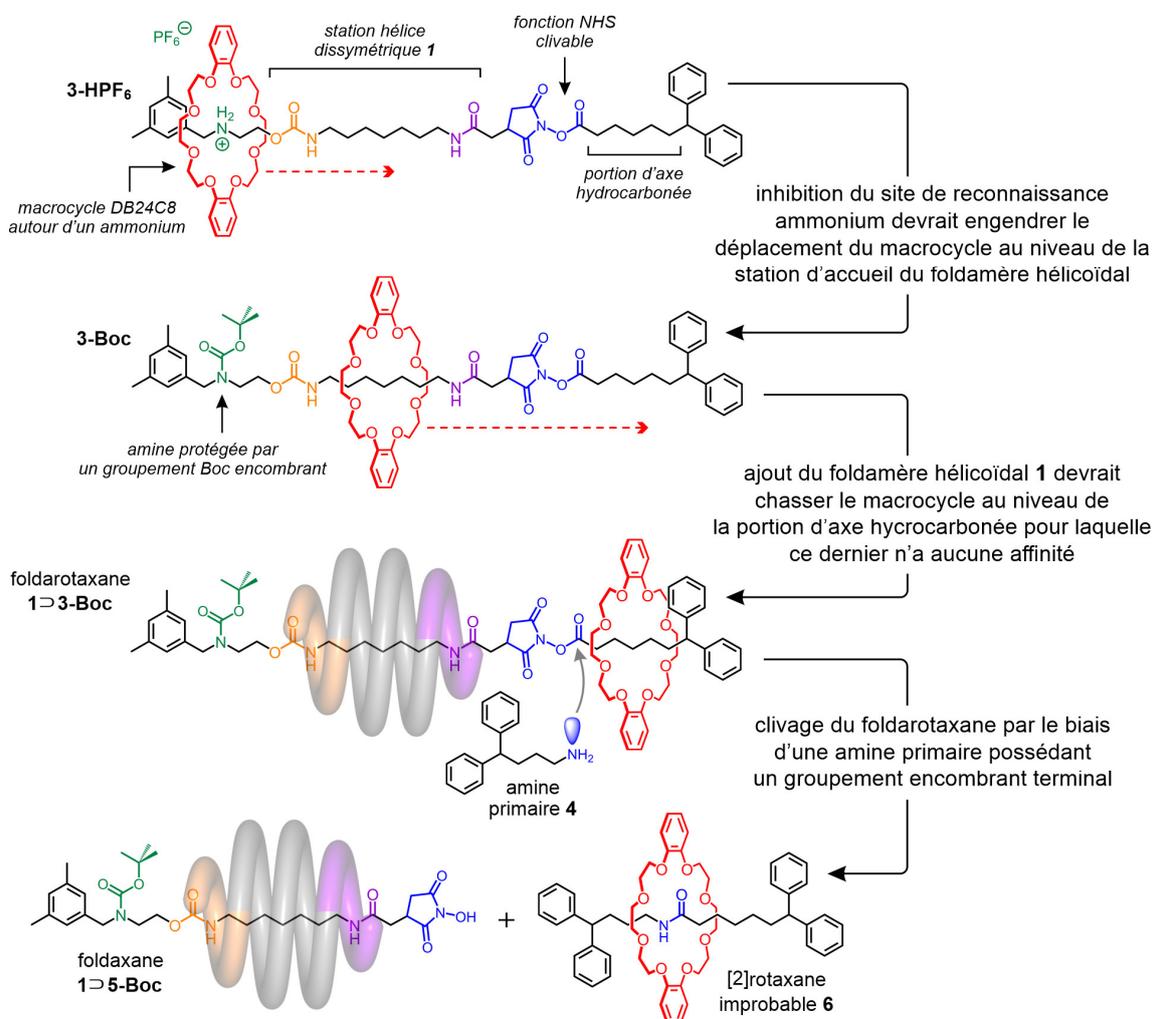


Figure 27. Structure du [2]rotaxane **3-HPF₆** et représentation schématique de l'hypothétique mouvement unidirectionnel du macrocycle, suite à une réaction de déprotonation/carbamoylation conduisant au rotaxane **3-Boc** suivie de l'ajout de l'hélice **1** permettant l'obtention du foldarotaxane **1 to 3-Boc**. Et représentation de l'hypothétique clivage du complexe **1 to 3-Boc** qui conduirait au rotaxane **6** et au foldaxane **1 to 5-Boc**.

2.2. Synthèse du foldamère d'oligoamide aromatique hélicoïdal dissymétrique 1

Le foldamère dissymétrique **1** est composé de cinq sous-unités monomériques différentes : la 2,6-diaminopyridine (notée P^N), l'acide pyridine-2,6-dicarboxylique (noté P^C), l'acide 7-amino-8-fluoroquinoline-2-carboxylique (plus communément appelé fluoro-quinoline et noté Q^F), l'acide 7-amino-1,8-naphthyridine-2-carboxylique (plus communément appelé naphthyridine et noté N) et l'acide 1,8-diaza-9-fluoro-anthracène-2,7-dicarboxylique (plus communément appelé fluoro-diazaanthracène et noté A^F). Les sous-unités monomériques P^N et P^C sont commerciales et la synthèse des monomères Q^F, N et A^F étant décrite dans la littérature,⁵⁶ elle ne sera pas exposée dans ce manuscrit. La séquence **1** est composée d'une cavité cylindrique centrale Q^F₆A^FQ^F₆ fonctionnalisée d'un côté par un trimère P^NP^CP^N (donneur de liaisons hydrogène) permettant la reconnaissance d'une fonction carbamate (accepteur de liaisons hydrogène) et de l'autre côté d'un trimère P^NP^CN (donneur de liaisons hydrogène) permettant la reconnaissance d'une fonction amide (accepteur de liaisons hydrogène). La synthèse de l'hélice **1** est publiée dans la littérature⁵⁷ et sera reproduite dans le cadre de ce projet.

Tout d'abord, le trimère H₂N-P^NP^CN-CO₂Me **47**, qui joue le rôle de donneur de liaisons hydrogène lors du phénomène de reconnaissance moléculaire avec une fonction amide, a été synthétisé (schéma 1). La 2,6-diaminopyridine mono-protégée **41**^{58a} a été couplée avec le diacide 2,6-pyridinecarboxylique mono-protégé **42**^{58b} afin d'obtenir le dimère BocHN-P^NP^C-CO₂Me **43**^{58c} puis le dimère BocHN-P^NP^C-CO₂H **44**, après saponification. Pour finir, le dimère **44** et le monomère naphthyridine amine **45** ont été couplés afin d'obtenir le trimère cible **47**, après déprotection du groupement Boc.

Ensuite, la séquence est allongée afin de former le début de la cavité cylindrique du foldamère hélicoïdal **1**. Pour ce faire, une réaction de couplage entre le trimère amine MeO₂C-NP₂-NH₂ **47** et le dimère activé BocHN-Q^F₂-COCl **48** (voir le schéma 2 du chapitre 1) conduit à l'oligomère MeO₂C-NP₂Q^F₂-NHBoc **49**. Le groupement protecteur Boc terminal est ensuite clivé en condition acide afin d'obtenir le pentamère amine MeO₂C-NP₂Q^F₂-NH₂ **50**. Pour finir, deux cycles supplémentaires de couplage et déprotection permettent d'obtenir l'oligomère intermédiaire MeO₂C-NP₂Q^F₆-NH₂ **54** (schéma 2).

⁵⁶ Wilshire J.F.K., The Reaction of 1-Fluoro-2,6-Dinitrobenzene with Some Amino Acids, *Aust. J. Chem.*, **1967**, *20*, 2809-2811; Gan Q., Bao C., Kauffmann B., Grélard A., Xiang J., Liu S., Huc I. & Jiang H., Quadruple and Double Helices of 8-Fluoroquinoline Oligoamides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 1715-1718; Bao C., Kauffmann B., Gan Q., Srinivas K., Jiang H. & Huc I., Converting Sequences of Aromatic Amino Acid Monomers into Functional Three-Dimensional Structures: Second-Generation Helical Capsules, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 4153-4156; Ferrand Y., Kendhale A.M., Garric J., Kauffmann B. & Huc I., Parallel and Antiparallel Triple Helices of Naphthyridine Oligoamides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 1778-1781.

⁵⁷ Wang X., Gan Q., Wicher B., Ferrand Y. & Huc I., Directional Threading and Sliding of a Dissymmetrical Foldamer Helix on Dissymmetrical Axles, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, 4205-4209.

⁵⁸ (a) Berl V., Huc I., Khoury R.G. & Lehn J.M., Helical Molecular Programming: Folding of Oligopyridine-dicarboxamides into Molecular Single Helices, *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, 2798-2809. (b) Kurashige N., Fuchida H., Tabata S., Uchinomiya S. & Ojida A., Discovery of Highly Reactive Peptide Tag by ELISA-type Screening for Specific Cysteine Conjugation, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2017**, *27*, 3486-3489. (c) Frimannsson D.O., McCabe T., Schmitt W., Lawler M. & Gunnlaugsson T., Synthesis and Crystallographic Analysis of Short Pyridine-Based Oligoamides as DNA-Targeting Supramolecular Binders, *Supramol. Chem.*, **2010**, *22*, 483-490.

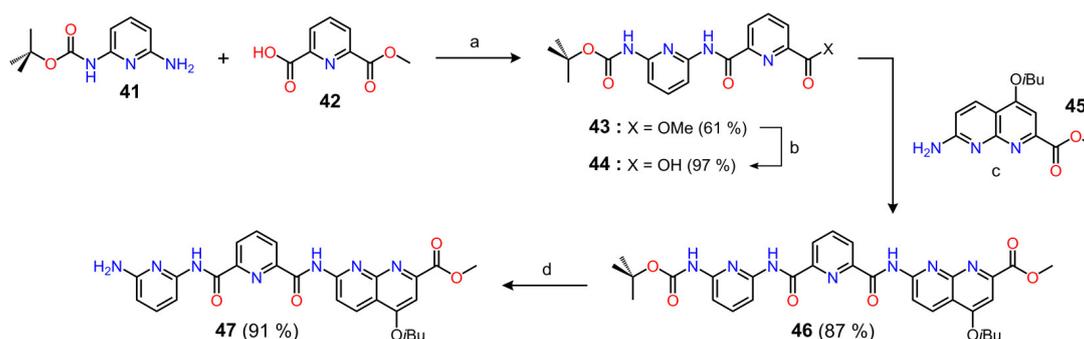


Schéma 1. Voie de synthèse du trimère MeO₂C-NP^CP^N-NH₂ **47** : a) DCC, HOBT, NEt₃, THF, 25 °C, 12 h ; b) NaOH, THF/H₂O, 25 °C, 3 h ; c) PyBOP, DIPEA, CHCl₃, 45 °C, 12 h ; d) TFA, CH₂Cl₂, 25 °C, 6 h.

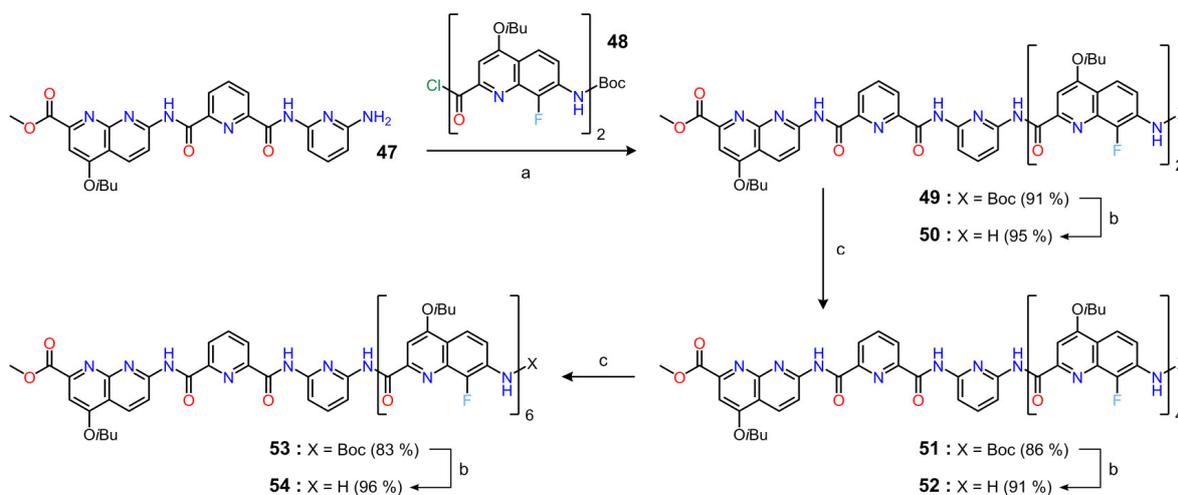


Schéma 2. Voie de synthèse de l'oligomère MeO₂C-NP₂Q^F₆-NH₂ **54** : a) DIPEA, CHCl₃, 25 °C, 12 h ; b) TFA, CH₂Cl₂, 25 °C, 4 h pour **50** et 6 h pour **52** et **54** ; c) **48**, DIPEA, CHCl₃, 25 °C, 12 h.

Le second oligomère intermédiaire PivHN-P₃Q^F₆A^F-COCl **63**, fonctionnalisé quant à lui par le trimère P^NP^CP^N qui joue le rôle de donneur de liaisons hydrogène lors du phénomène de reconnaissance moléculaire avec une fonction carbamate, a ensuite été préparé (schéma 3). Une réaction de couplage entre l'heptamère amine PivHN-P₃Q^F₄-NH₂ **55** (préparé à l'échelle du gramme dans le cadre du projet exposé précédemment, voir le schéma 3 du chapitre 1) et le dimère activé BocHN-Q^F₂-COCl **48** a permis d'obtenir le nonamère PivHN-P₃Q^F₆-NHoc **56**. Le clivage du groupement protecteur Boc terminal en condition acide a permis d'obtenir l'amine PivHN-P₃Q^F₆-NH₂ **57**. Par la suite, le monomère MeO₂C-A^F-CO₂Me **58** a été désymétrisé par le biais d'une mono-saponification, conduisant à l'acide carboxylique **59**, et ce dernier a été activé en chlorure d'acide afin d'obtenir le composé **60**. Ce chlorure d'acide MeO₂C-A^F-COCl **60** a ensuite été couplé avec l'oligomère PivHN-P₃Q^F₆-NH₂ **57** afin d'obtenir le segment intermédiaire PivHN-P₃Q^F₆A^F-CO₂Me **61** qui a par la suite été saponifié et activé conduisant ainsi au chlorure d'acide correspondant **63**. Pour finir, l'hélice dissymétrique P₃Q^F₆A^FQ^F₆P₂N **1**, fonctionnalisée de part et d'autre par une « pince à carbamate » (trimère P^NP^CP^N) et une « pince à amide » (trimère P^NP^CN), a été obtenue avec 70 % de rendement par le biais d'une réaction de couplage entre les oligomères intermédiaires MeO₂C-NP₂Q^F₆-NH₂ **54** et PivHN-P₃Q^F₆A^F-COCl **63** (schéma 4).

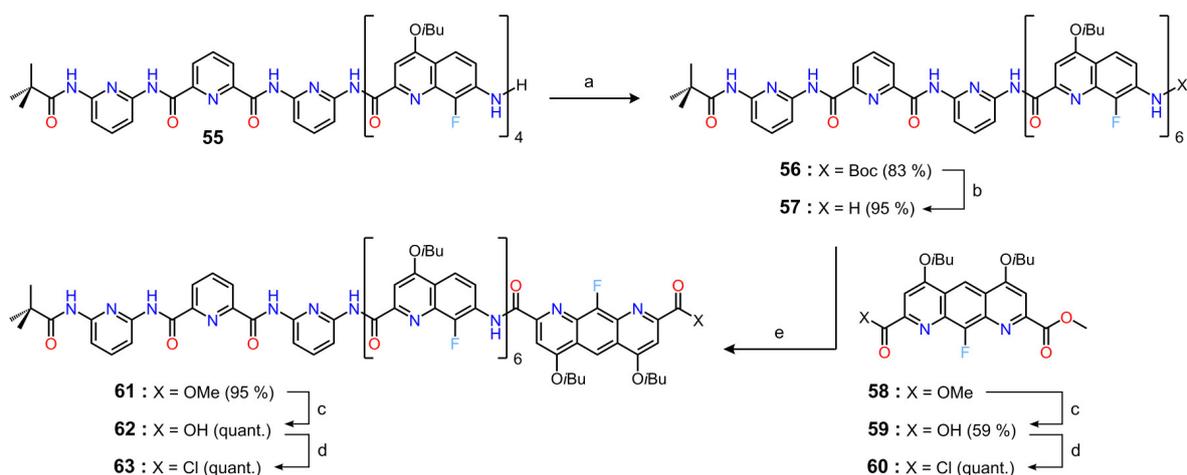


Schéma 3. Voie de synthèse de l'oligomère PivHN-P₃Q₆A^F-COCl **63** : a) **48**, DIPEA, CHCl₃, 25 °C, 12 h ; b) TFA, CH₂Cl₂, 25 °C, 6 h ; c) NaOH, THF / H₂O, 0 °C pour le composé **59** (mono-saponification) et 25 °C pour le composé **62**, 3 h ; d) chlorure d'oxalyle, CH₂Cl₂, 25 °C, 2 h ; e) DIPEA, CHCl₃, 25 °C, 12 h.

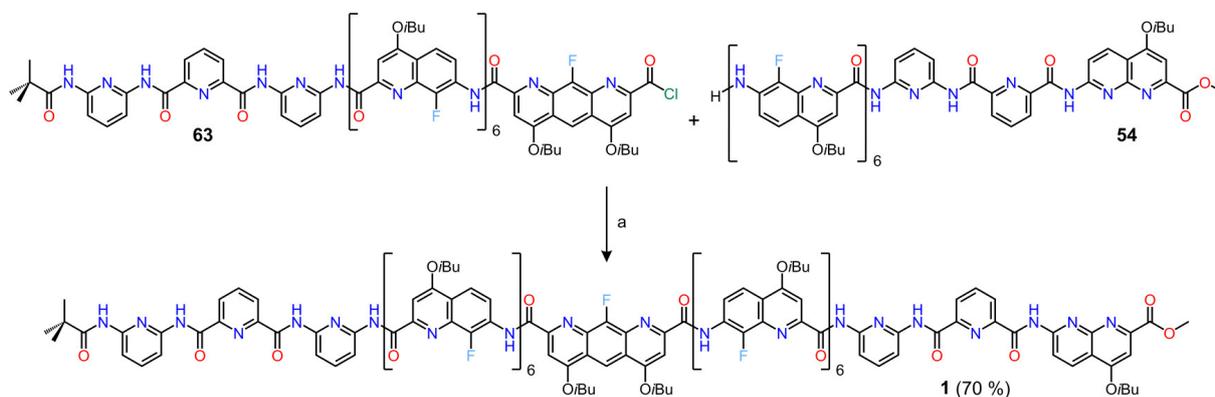


Schéma 4. Voie de synthèse de l'hélice dissymétrique **1** : a) DIPEA, CHCl₃, 25 °C, 12 h.

2.3. Synthèse de l'axe moléculaire **2**, des rotaxanes **3-HPF₆** et **3-Boc** et de l'amine **4**

Dans un premier temps, l'axe modèle **2** composé d'une station carbamate/amide à sept sous-unités méthylènes et d'une fonction *N*-hydroxysuccinimide NHS protégée par un groupement benzyle a été synthétisé au sein de notre laboratoire (schéma 5). L'intérêt de cet axe a été de s'assurer que la fonction NHS ne perturbe pas l'enroulement de l'hélice dissymétrique **1** au niveau de sa station d'accueil, avant de se lancer dans la synthèse des rotaxanes **3-HPF₆** et **3-Boc**. Pour ce faire, la 1,7-diaminoheptane commerciale a été mono-protégée par un groupement Boc^{59a} et l'amine primaire restante a été quant à elle protégée par un groupement Cbz pour conduire au composé **65** puis à

⁵⁹ (a) Dardonville C., Fernandez-Fernandez C., Gibbons S.L., Ryan G.J., Jagerovic N., Gabilondo A.M., Meana J.J. & Callado L.F., Synthesis and Pharmacological Studies of New Hybrid Derivatives of Fentanyl Active at the μ -Opioid Receptor and I₂-Imidazoline Binding Sites, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 6570-6580. (b) Schlemminger I., Mole D.R., McNeill L.A., Dhanda A., Hewitson K.S., Tian Y.M., Ratcliffe P.J., Pugh C.W. & Schofield C.J., Analogues of Dealanylalohopcin Are Inhibitors of Human HIF Prolyl Hydroxylases, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 1451-1454.

l'amine **66**, après clivage en condition acide du groupement protecteur Boc. Il est important de souligner que la mono-protection de la 1,7-diaminoheptane avec un groupement Cbz a été envisagée et testée, afin d'obtenir l'intermédiaire **66** en une seule étape, mais ne conduit qu'à 23 % de rendement. La stratégie synthétique présentée préalablement (étapes a-c, schéma 5) constitue une alternative, certes plus longue, mais cependant bien plus efficace (rendement globale de 63 % après trois étapes). Pour finir, l'acide carboxylique **67** a été préparé comme décrit dans la littérature^{59b} puis couplé avec l'amine **66** dans le but d'obtenir l'axe moléculaire modèle **2** avec 64 % de rendement.

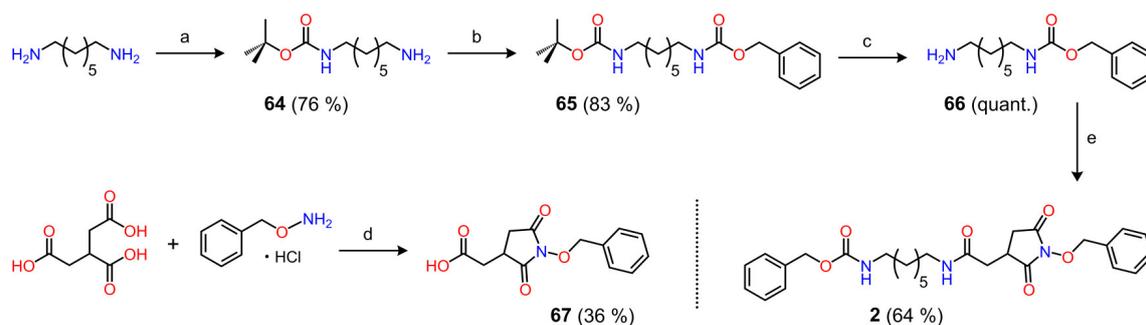


Schéma 5. Voie de synthèse de l'axe moléculaire modèle **2** : a) Boc_2O , CHCl_3 , 2 h à 0 °C puis 12 h à 25 °C ; b) chloroformate de benzyle, NaOH, 25 °C, 12 h ; c) TFA, CH_2Cl_2 , 25 °C, 4 h ; d) pyridine, toluène, Dean-Stark, reflux, 12 h ; e) **67**, BOP, NEt_3 , CH_2Cl_2 , 25 °C, 24 h.

Par la suite, Maxime Gauthier du groupe du Dr. Frédéric Coutrot a synthétisé les briques de construction nécessaires à la préparation des rotaxanes **3-HPF₆** et **3-Boc**, à savoir les composés **5-HPF₆** et **76** (schémas 6 et 7). Tout d'abord, une réaction tandem amination réductrice puis protection *N*-Boc, à partir de la 3,5-diméthylbenzaldéhyde et de l'éthanolamine, a permis l'obtention de l'alcool **68** qui a ensuite été activé en carbonate puis couplé avec l'intermédiaire **66**, conduisant au fragment **70**. Le groupement protecteur Cbz de ce dernier a été clivé par hydrogénation afin de générer l'amine **71** qui a été couplée avec l'acide carboxylique **67**, conduisant à l'intermédiaire **72**. Pour finir, le groupement protecteur Boc de l'amine a été clivé en condition acide puis le groupement protecteur benzyle de la fonction NHS a été clivé par hydrogénation, afin d'obtenir l'intermédiaire cible **5-HPF₆** (schéma 6).

Concernant l'axe encombré **76**, le chemin réactionnel qui a été suivi est présenté sur le schéma 7. L'acide 6-bromohexanoïque commercial, en présence de triphénylphosphine, a permis l'obtention du sel de phosphonium **74**. En présence d'une base forte (*n*-BuLi), ce sel de phosphonium a été transformé en ylure de phosphore puis une réaction de Wittig en présence de benzophénone a conduit à l'alcène **75**. L'acide carboxylique **76**, fonctionnalisé par un groupement encombrant terminal de type 4,4-diphénylbutyle, a été obtenu quant à lui par hydrogénation de l'intermédiaire **75**.

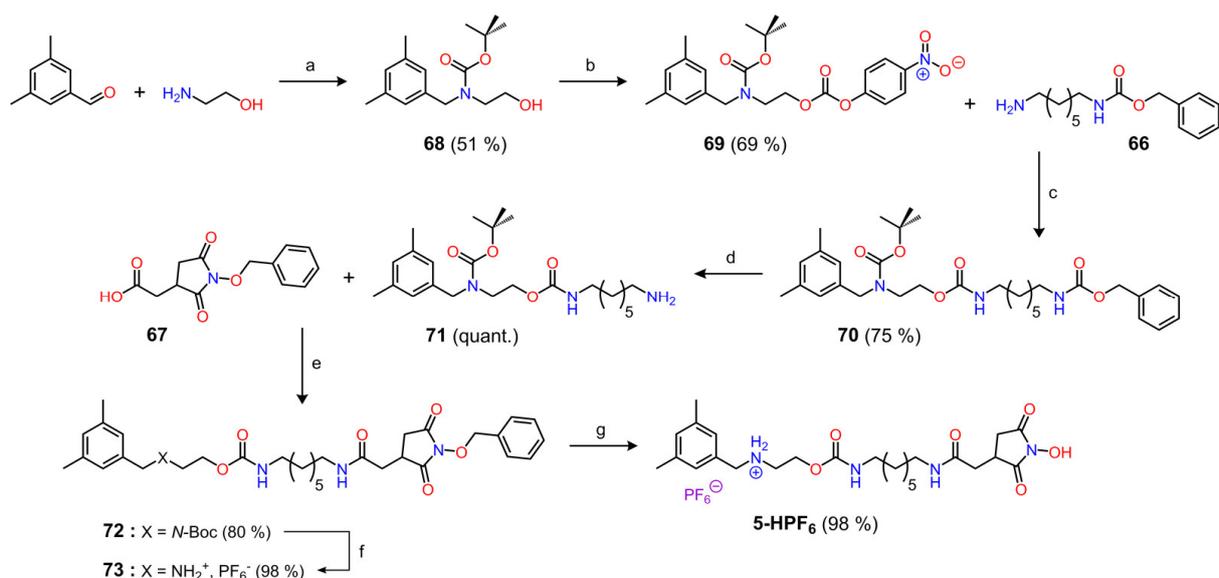


Schéma 6. Voie de synthèse de l'intermédiaire **5-HPF₆** : a) MeOH, 25 °C, 5 h puis Boc₂O, STAB, MeOH, 25 °C, 12 h ; b) 4-nitrophényle chloroformate, NEt₃, CHCl₃, 25 °C, 12 h ; c) NEt₃, CH₂Cl₂, 25 °C, 12 h ; d) H₂, Pd/C, MeOH, 25 °C, 15 min ; e) BOP, NEt₃, CH₂Cl₂, 25 °C, 2 jours ; f) HCl/dioxane, CH₂Cl₂, 25 °C, 1 h puis NH₄PF₆, CH₂Cl₂/H₂O milliQ, 25 °C, 20 min ; g) H₂, Pd/C, EtOH, 25 °C, 15 min.

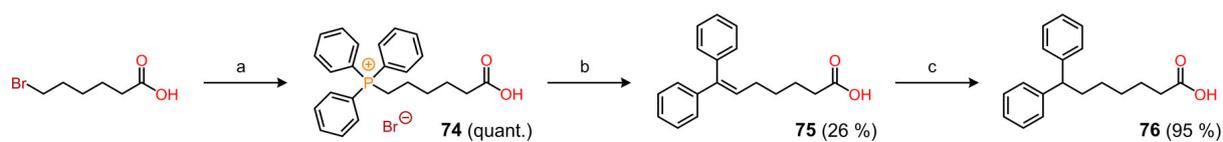
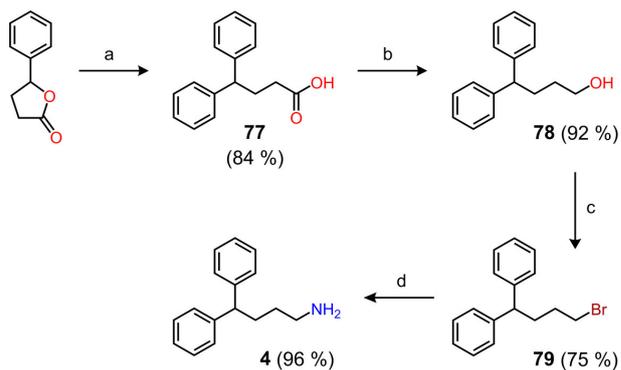
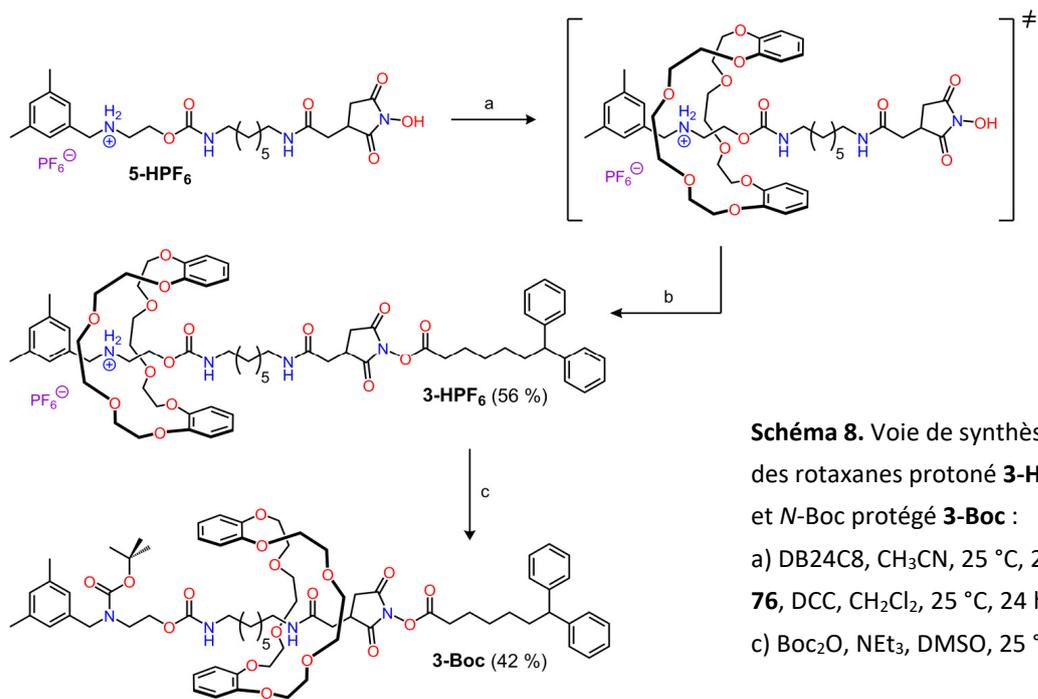


Schéma 7. Voie de synthèse de l'intermédiaire **76** : a) PPh₃, CH₃CN, reflux, 3 jours ; b) *n*-BuLi, THF, 0 °C, 1 h puis benzophénone, THF, 25 °C, 24 h ; c) H₂, Pd/C, EtOH, 25 °C, 1 h.

Une fois les intermédiaires **5-HPF₆** et **76** préparés, nos collaborateurs de Montpellier ont synthétisé les [2]rotaxanes protoné **3-HPF₆** et *N*-Boc protégé **3-Boc** (schéma 8). L'enfilement du macrocycle DB24C8 autour de l'axe moléculaire **5-HPF₆**, possédant un site de reconnaissance ammonium, a permis l'obtention du semi-rotaxane correspondant. Puis, une réaction de couplage avec l'acide carboxylique **76** a ensuite conduit au rotaxane protoné cible **3-HPF₆** avec un rendement global de 56 %. Le rotaxane *N*-Boc protégé **3-Boc** a été obtenu quant à lui à partir de son homologue protoné **3-HPF₆** par le biais d'une réaction de déprotonation puis de carbamylation, avec 42 % de rendement.

Pour finir, l'amine primaire **4**, possédant un groupement encombrant terminal 4,4-diphénylbutyle, a été synthétisée au sein de notre laboratoire en suivant la voie de synthèse du schéma 9. L'alcool **78** a été préparé comme décrit dans la littérature,⁶⁰ à partir de la γ -phényl- γ -butyrolactone commerciale *via* une alkylation de Friedel-Crafts suivie d'une réduction. Ensuite, une réaction d'Appel a permis l'obtention du dérivé bromé **79** et l'amine **4** a été obtenue par le biais d'une réaction de Gabriel.

⁶⁰ Miyano S., Tatsuoka T., Suzuki K., Imao K., Satoh F., Ishihara T., Hirotsu I., Kihara T., Hatta M., Horikawa Y. & Sumoto K., The Synthesis and Antilipidperoxidation Activity of 4,4-Diarylbutylamines and 4,4-Diarylbutanamides, *Chem. Pharm. Bull.*, **1990**, *38*, 1570-1574; Gan Q., Ferrand Y., Bao C., Kauffmann B., Grélard A., Jiang H. & Huc I., Helix-Rod Host-Guest Complexes with Shuttling Rates Much Faster than Disassembly, *Science*, **2011**, *331*, 1172-1175.



3. Résultats et discussion

Une navette moléculaire synthétique, basée sur une molécule entrelacée de type [2]rotaxane, est une machine moléculaire au sein de laquelle un macrocycle peut se déplacer entre plusieurs sites de reconnaissance d'un axe en forme d'haltère (figure 28a). Les mouvements résultants sont générés et contrôlés *via* l'utilisation de stimuli externes permettant de modifier l'affinité du macrocycle vis-à-vis des diverses stations moléculaires localisées sur l'axe.⁶¹ Ce projet introduit une approche novatrice et originale, basée sur un foldarotaxane,⁶² au sein duquel un foldamère d'oligoamide aromatique hélicoïdal agit comme un piston moléculaire afin de pousser et de compartimenter un macrocycle autour d'une portion d'axe dénuée de site de reconnaissance pour ce dernier (figure 28b).

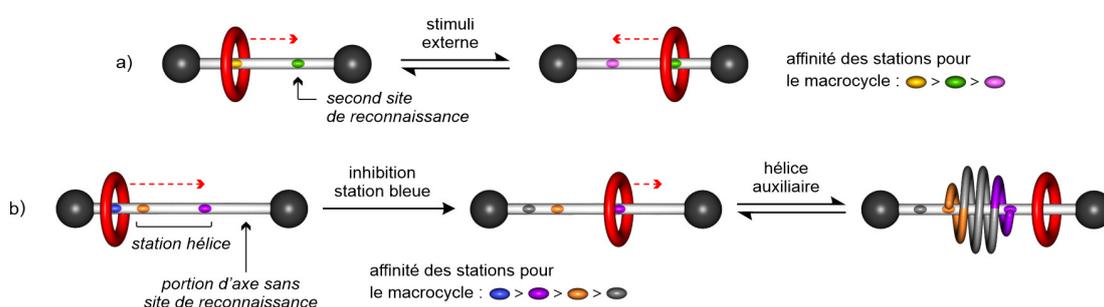


Figure 28. Représentations schématiques a) des mouvements d'un macrocycle au sein d'un [2]rotaxane, contrôlés par le biais de l'utilisation de stimuli externes, et b) du déplacement et de la compartimentation d'un macrocycle au sein d'une architecture supramoléculaire de type [3]foldarotaxane.

3.1. Étude de la formation par auto-assemblage du foldaxane modèle 1⇌2

Contrairement aux foldaxanes⁶³ et foldarotaxanes⁶² reportés antérieurement dans la littérature, le piston moléculaire artificiel cible **1⇌3-Boc**, basé sur une architecture de type foldarotaxane, requiert l'introduction d'une fonction *N*-hydroxysuccinimide (notée NHS) au niveau de l'axe moléculaire en vue de synthétiser des [2]rotaxanes dits improbables *via* une réaction d'aminolyse (voir figure 27). L'intérêt de l'axe moléculaire modèle **2** a été d'étudier la formation du foldaxane **1⇌2**, en solution et à l'état solide, afin de s'assurer que la fonction NHS ne perturbe pas l'association de l'hélice dissymétrique **1** autour de la station carbamate/amide et que l'espaceur entre les fonctions amide et NHS (une sous-unité méthylène) est suffisamment long pour éviter des chocs stériques entre l'hélice et le groupement

⁶¹ Bruns C.J. & Stoddart J.F., *The Nature of the Mechanical Bond: From Molecules to Machines*, John Wiley & Sons, **2016**; Leigh D.A., McTernan C.T. & Nussbaumer A.L., *Artificial Molecular Machines*, *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 10081-10206.

⁶² Gauthier M., Koehler V., Clavel C., Kauffmann B., Huc I., Ferrand Y. & Coutrot F., Interplay between a Foldamer Helix and a Macrocycle in a Foldarotaxane Architecture, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, *133*, 8380-8384.

⁶³ Gan Q., Ferrand Y., Bao C., Kauffmann B., Grélard A., Jiang H. & Huc I., Helix-Rod Host-Guest Complexes with Shuttling Rates Much Faster than Disassembly, *Science*, **2011**, *331*, 1172-1175; Gan Q., Wang X., Kauffmann B., Rosu F., Ferrand Y. & Huc I., Translation of Rod-Like Template Sequences Into Homochiral Assemblies of Stacked Helical Oligomers, *Nat. Nanotech.*, **2017**, *12*, 447-452; Wang X., Gan Q., Wicher B., Ferrand Y. & Huc I., Directional Threading and Sliding of a Dissymmetrical Foldamer Helix on Dissymmetrical Axles, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, 4205-4209; Koehler V., Roy A., Huc I. & Ferrand Y., Foldaxanes: Rotaxane-like Architectures from Foldamers, *Acc. Chem. Res.*, **2022**, *55*, 1074-1085.

NHS. Pour ce faire, l'axe **2** est composé successivement d'un groupement encombrant benzyle, d'une station carbamate/amide nécessaire à la reconnaissance de l'hélice **1**, d'une fonction NHS et d'un second groupement encombrant de type benzyle. De plus, il est important de souligner que cet axe **2** est composé d'un centre stéréogène et qu'il a été préparé sous la forme d'un mélange racémique (schéma 5). Il a été montré, par titrages RMN ^1H et ^{19}F , que l'ajout de l'axe **2** à une solution contenant l'hélice **1** conduit à l'émergence d'un nouveau jeu de signaux correspondant au foldaxane **1**↔**2**, en échange lent à l'échelle de temps de la RMN avec l'hélice libre **1** (figure 29a à 29f). Après l'ajout de deux équivalents d'axe, l'hélice est entièrement consommée et seul le foldaxane **1**↔**2**, possédant une constante d'association apparente de $8\,500\text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$ dans le CDCl_3 ,⁶⁴ est distinguable en solution (figure 29d et 29f). Comme attendu, le mélange de l'hélice racémique **1** (présente sous forme d'hélices P et M) avec l'axe **2** également présent sous la forme d'un mélange racémique (énantiomères R et S) conduit à l'obtention de deux jeux de signaux sur le spectre RMN ^1H du complexe **1**↔**2** (figure 29d). Ces deux jeux de signaux indiquent la présence d'un mélange de deux diastéréoisomères (figure 29g), à savoir les complexes P-**1**↔R-**2** (ou M-**1**↔S-**2**) et P-**1**↔S-**2** (ou M-**1**↔R-**2**). De plus, l'intégration des signaux de la région des amides indique la présence d'un mélange équimolaire entre les deux diastéréoisomères. Cela signifie donc une absence d'interaction entre l'hélice **1** et le centre stéréogène de l'axe **2** se traduisant par une absence de diastéréosélectivité en faveur d'un des deux diastéréoisomères.

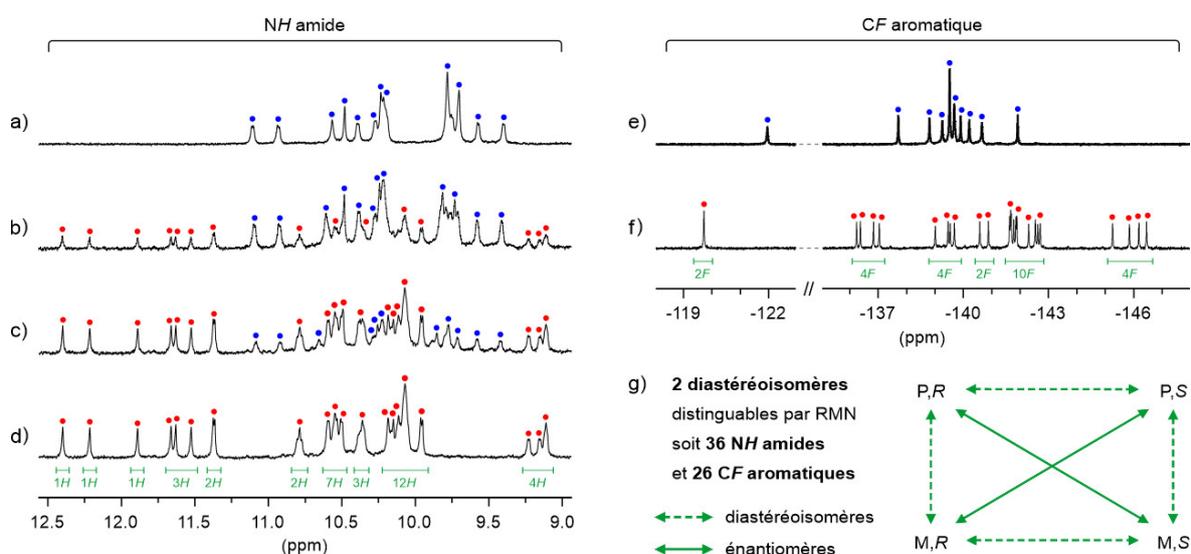


Figure 29. a-d) Extraits des spectres RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 298 K), montrant la région des amides, a) de l'hélice **1** et après ajout de b) 0,5 équiv., c) 1 équiv. et d) 2 équiv. d'axe moléculaire modèle **2**. e, f) Extraits des spectres RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz, 298 K) f) de l'hélice libre **1** et g) du foldaxane **1**↔**2**. Les signaux de l'hélice libre **1** et du foldaxane **1**↔**2** sont marqués par des cercles bleus et rouges, respectivement. g) Représentation schématique des quatre complexes supramoléculaires présents en solution et de leurs liens stéréochimiques.

⁶⁴ La détermination de la constante d'association apparente K_a entre le foldamère hélicoïdal dissymétrique **1** et la station d'accueil carbamate/amide de l'axe moléculaire modèle **2** au sein du foldaxane correspondant **1**↔**2** a été effectuée, par le biais de l'intégration des signaux de la région des amides, en utilisant la formule suivante :

$$K_a = [\text{foldaxane}] / ([\text{hélice}] \times [\text{axe}])$$

Avec [foldaxane] = concentration de foldaxane, [hélice] = concentration de simple hélice et [axe] = concentration d'axe non complexé, mesurées par RMN ^1H dans le CDCl_3 à 298 K.

Des mono-cristaux du foldaxane **1**⊃**2** ont été obtenus par diffusion lente d'hexane sur une solution du complexe dans le chlorobenzène et la structure cristallographique correspondante a été obtenue par diffraction des rayons X et résolue dans le groupe d'espace orthorhombique *Pbca* (figure 30a). Comme observé précédemment,⁶⁵ le trimère P^NP^CP^N de l'hélice **1** reconnaît la fonction carbamate de l'axe **2** (en orange sur la figure 30a) *via* la formation de trois liaisons hydrogène tandis que le trimère P^NP^CN de l'hélice reconnaît quant à lui la fonction amide de l'axe (en violet) *via* la formation de deux liaisons hydrogène. Cette structure corrobore les résultats obtenus en solution et permet de conclure que la présence d'une fonction NHS à proximité de la station carbamate/amide n'empêche pas l'hélice de se lier à sa station mais confirme également l'absence de diastéréosélectivité au sein du complexe **1**⊃**2**. En effet, les hélices P-**1** et M-**1** peuvent tout aussi bien se lier à l'axe moléculaire R-**2** ou S-**2** conduisant aux complexes P-**1**⊃R-**2** (ou M-**1**⊃S-**2**) et P-**1**⊃S-**2** (ou M-**1**⊃R-**2**). Pour finir, la longueur de l'espaceur situé entre la fonction amide et le groupement NHS semble idéale (figure 30b) étant donné qu'aucun choc stérique n'est identifiable entre l'hélice et la fonction NHS. Cette distance semble suffisamment courte pour empêcher un macrocycle DB24C8 de rester à « gauche » de la fonction NHS.

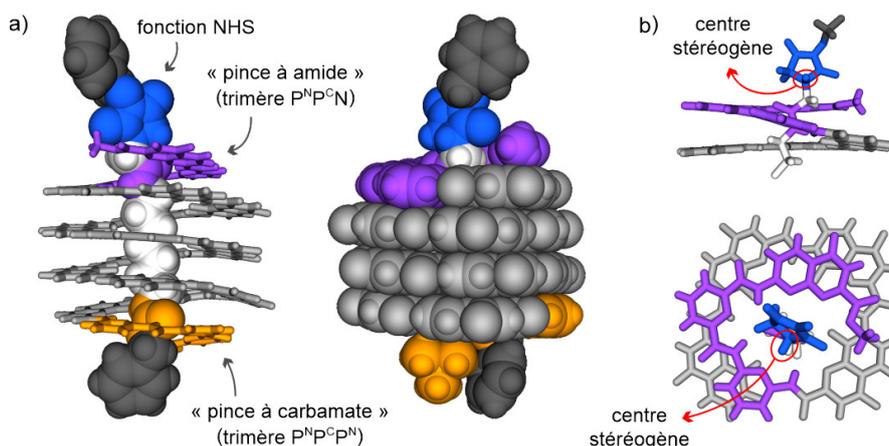


Figure 30. a) Structure cristallographique, obtenue par diffraction des rayons X, du foldaxane modèle **1**⊃**2** avec b) un zoom au niveau de la fonction *N*-hydroxysuccinimide vu de côté et vu de haut. Les modes de reconnaissance P^NP^CP^N⊃carbamate, P^NP^CN⊃amide, la fonction NHS et les groupements benzyles sont représentés en orange, violet, bleu et noir, respectivement. Les chaînes latérales de l'hélice et les molécules de solvant ont été omises.

3.2. Mise en fonctionnement du piston moléculaire artificiel **1**⊃**3**-Boc

Dans le chapitre précédent, nous avons vu qu'un foldamère d'oligoamide aromatique hélicoïdal (molécule hôte) peut lier un rotaxane (molécule invitée), *via* le dépliement et le repliement subséquent de l'hélice autour de l'axe moléculaire du rotaxane, conduisant à une architecture supramoléculaire inédite que nous avons appelée foldarotaxane (complexe hôte-invité). De plus, nous avons constaté que l'hélice peut agir comme un auxiliaire supramoléculaire capable de compartimenter le macrocycle

⁶⁵ Wang X., Gan Q., Wicher B., Ferrand Y. & Huc I., Directional Threading and Sliding of a Dissymmetrical Foldamer Helix on Dissymmetrical Axles, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58, 4205-4209.

sur une portion définie de l'axe moléculaire. Basés sur ces résultats préliminaires prometteurs, nous avons donc décidé de pousser la complexité de ce système encore plus loin en essayant d'utiliser un foldamère hélicoïdal comme un piston moléculaire afin de pousser un macrocycle autour d'une portion d'axe moléculaire pour laquelle il n'a aucune affinité. La figure 31 récapitule le design général ainsi que l'ensemble des étapes de ce projet. Tout d'abord, comme nous l'avons vu dans la partie conception et synthèse de ce chapitre, l'axe moléculaire **5-HPF₆**, composé successivement d'un site de reconnaissance ammonium, d'une station carbamate/amide et d'une fonction NHS, a été synthétisé. Le glissement du macrocycle DB24C8 autour de la fonction ammonium de l'axe **5-HPF₆** a ensuite conduit au semi-rotaxane correspondant qui a subi quant à lui une réaction d'estérification permettant l'élongation de l'axe moléculaire avec un fragment hydrocarboné dénué de site de reconnaissance pour le macrocycle (figure 31, étapes 1 et 2). Le [2]rotaxane protoné **3-HPF₆** résultant a par la suite été déprotoné / carbamoylé (inhibition du site de reconnaissance ammonium suite à l'ajout d'un groupement encombrant Boc), permettant l'obtention du [2]rotaxane *N*-Boc protégé **3-Boc**, dans le but de générer le déplacement du macrocycle au niveau du second site de reconnaissance, à savoir la fonction amide (étape 3). Pour finir, comme nous allons le voir en détail par la suite, l'ajout de l'hélice dissymétrique **1** autour de la station carbamate / amide de l'axe du rotaxane **3-Boc** a permis de pousser le macrocycle au-dessus de la fonction NHS et de le compartimenter autour de la portion d'axe hydrocarboné pour laquelle il ne présente aucune affinité, conduisant à l'obtention du foldarotaxane **1**→**3-Boc** (étape 4).

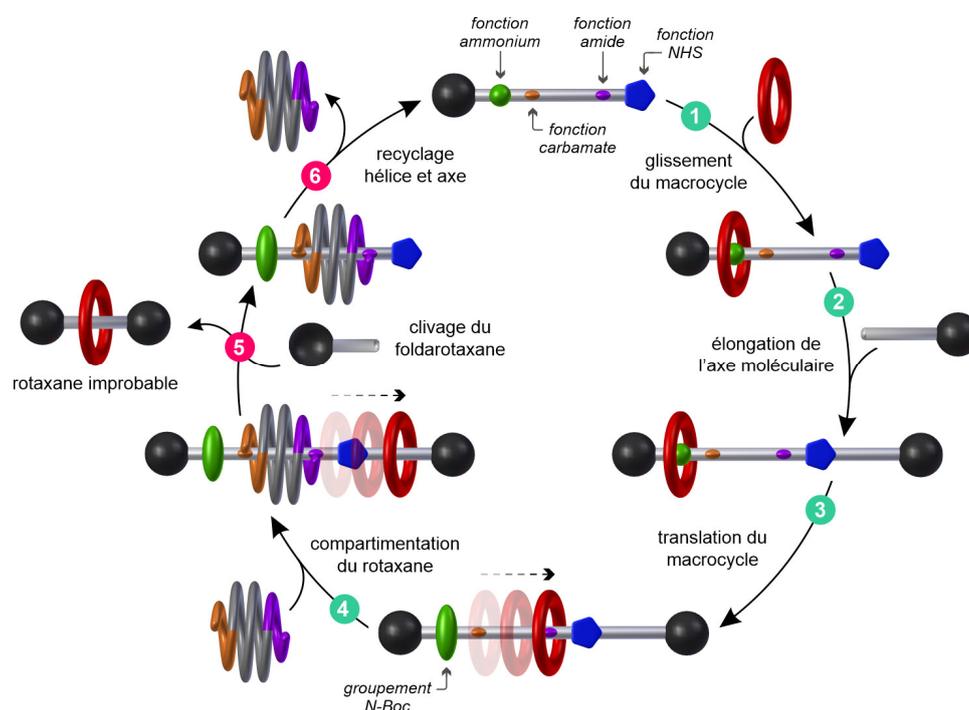


Figure 31. Représentation schématique de la synthèse du [2]rotaxane protoné **3-HPF₆** (étapes 1 et 2) et du déplacement unidirectionnel du macrocycle, de part et d'autre de l'axe moléculaire en forme d'haltère, suite à une réaction de déprotonation / carbamoylation conduisant au [2]rotaxane *N*-Boc protégé **3-Boc** (étape 3) suivie de l'ajout du foldamère hélicoïdal dissymétrique **1** agissant comme un piston moléculaire artificiel (étape 4). Le clivage du foldarotaxane **1**→**3-Boc** résultant, conduisant au rotaxane improbable **6**, ainsi que le recyclage de l'hélice **1** et de l'axe initial **5-HPF₆** (étapes 5 et 6) seront décrits dans la sous-partie suivante.

Dans un premier temps, le groupe du Dr. Frédéric Coutrot a caractérisé par spectroscopie RMN ^1H les [2]rotaxanes protoné **3-HPF₆** et *N*-Boc protégé **3-Boc**. A l'état protoné, le macrocycle DB24C8 se localise autour du site de reconnaissance ammonium de l'axe moléculaire. Et après une réaction de déprotonation/carbamoylation permettant l'introduction d'un groupement encombrant Boc au niveau de la fonction ammonium, le macrocycle se déplace autour du second site de reconnaissance, à savoir la fonction amide. Ensuite, l'ajout de ce rotaxane **3-Boc** (15 mM) à une solution contenant l'hélice dissymétrique **1** (6 mM) dans le CDCl_3 , à température ambiante et sous atmosphère inerte, ne conduit pas à l'obtention du foldarotaxane cible **1 \supset 3-Boc**, même après 14 jours (d'après un suivi RMN ^1H). Cela est probablement dû au fait que le macrocycle est localisé au niveau de la station d'accueil de l'hélice et que la barrière énergétique nécessaire afin que le foldamère pousse et compartimente le macrocycle au niveau de l'axe hydrocarboné est trop importante, rendant ainsi ce processus cinétiquement défavorisé. Afin de pallier ce problème, le mélange a été concentré (hélice à 24 mM et rotaxane à 60 mM) et chauffé à 328 K dans le but de forcer le foldamère hélicoïdal à rejoindre sa station tout en poussant le macrocycle au niveau de l'axe hydrocarboné, en passant au-dessus de l'ester de NHS de l'axe moléculaire (figure 32a). Les spectres RMN ^1H correspondants (figure 32b à 32e) montrent clairement l'émergence d'un nouveau jeu de signaux correspondant au foldarotaxane cible **1 \supset 3-Boc**. Cependant, le fait de chauffer le mélange à haute concentration engendre également la dimérisation de la simple hélice **1** en double hélice **(1)₂**, qui peut être parallèle ou antiparallèle (figure 32a). Ce phénomène d'agrégation rend la formation du foldarotaxane extrêmement lente, étant donné que la double hélice **(1)₂** doit dans un premier temps se dissocier en simple hélice **1** et que cette dernière doit ensuite rejoindre la station carbamate/amide de l'axe *via* un mécanisme de dépliage/repliement. Néanmoins, l'auto-assemblage du foldarotaxane **1 \supset 3-Boc** est quantitatif après six jours à haute concentration (hélice à 24 mM et rotaxane à 60 mM) et à 328 K (figure 32e).

Concernant la caractérisation à l'état solide du foldarotaxane cible **1 \supset 3-Boc**, des mono-cristaux ont été obtenus, après environ trois mois, par diffusion lente d'hexane sur une solution du complexe dans le chlorobenzène. Cependant, l'analyse par diffraction des rayons X a révélé que la structure cristalline résultante correspondait au foldaxane **1 \supset 5-Boc**, obtenu suite à l'hydrolyse de la fonction ester de type *N*-hydroxysuccinimide. Malgré plusieurs autres tentatives, dans des conditions différentes (concentration, solvant et précipitant), aucune structure cristallographique n'a pu être obtenue. Un modèle moléculaire, construit à partir de la structure cristallographique du foldaxane **1 \supset 2** et en utilisant le champ de force moléculaire statique Merck MMFFs, a donc été conçu (figure 33). Les études de spectroscopie RMN et de modélisation moléculaire permettent de conclure que l'association de l'hélice dissymétrique **1** autour de la station carbamate/amide du rotaxane **3-Boc** engendre le déplacement du macrocycle et la compartimentation du rotaxane. Etant donné que la partie « gauche » de l'axe moléculaire est encombré du fait de la présence d'un groupement Boc et de l'hélice **1**, le macrocycle DB24C8, initialement localisé autour de la fonction amide, est stériquement forcé à se déplacer autour de la portion d'axe hydrocarboné dénué de site de reconnaissance. Pour finir, un empilement aromatique est observé sur le modèle moléculaire du complexe **1 \supset 3-Boc**, entre les sous-unités aromatiques du macrocycle et le groupement terminal 4,4-diphénylbutyle de l'axe moléculaire (figure 33).

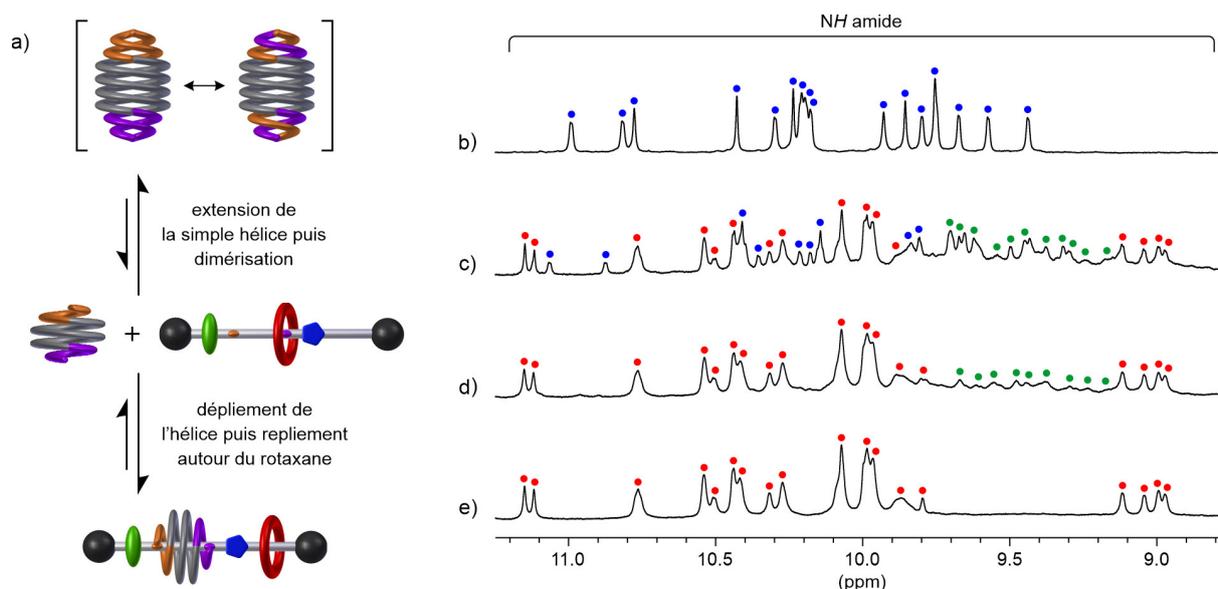


Figure 32. a) Représentation schématique de l'équilibre entre le [2]rotaxane *N*-Boc protégé **3-Boc** et le foldamère hélicoïdal dissymétrique sous forme de simple hélice **1**, de double hélice (**1**)₂ ou de foldarotaxane **1**⊃**3-Boc**. Du fait que la séquence **1** est dissymétrique, la double hélice (**1**)₂ peut être parallèle (représentation de gauche) ou antiparallèle (droite). b-e) Extraits des spectres RMN ¹H (CDCl₃, 700 MHz, 298 K), montrant une partie de la région des amides, b) du foldamère **1** (6 mM) sous forme de simple hélice et après ajout du rotaxane *N*-Boc protégé **3-Boc** (15 mM) à c) t = 18 h, d) t = 3 jours et e) t = 6 jours. Les signaux des protons du foldamère sous forme de simple hélice **1**, de double hélice (**1**)₂ et de foldarotaxane **1**⊃**3-Boc** sont marqués par des cercles bleus, verts et rouges, respectivement. Il est important de souligner que les conditions d'équilibration du système (hélice à 24 mM, rotaxane à 60 mM, 328 K) sont différentes des conditions utilisées lors des mesures RMN (hélice à 6 mM, rotaxane à 15 mM, 298 K). Le fait de chauffer l'échantillon à haute concentration permet de pallier la lente cinétique du système (auto-assemblage du foldarotaxane et compartimentation concomitante du rotaxane).

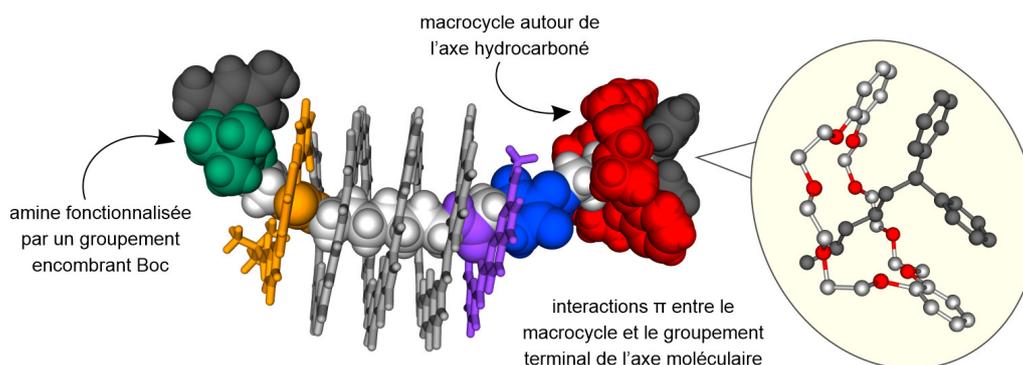


Figure 33. Modèle moléculaire, obtenu à partir de la structure cristallographique du foldaxane **1**⊃**2** et en utilisant le champ de force moléculaire statique Merck (MMFFs), du foldarotaxane **1**⊃**3-Boc** avec un zoom au niveau de l'empilement aromatique observé entre le macrocycle (en rouge) et le groupement encombrant terminal 4,4-diphénylbutyle (en noir) de l'axe moléculaire. Le macrocycle et l'axe moléculaire sont en représentation CPK alors que le foldamère hélicoïdal est quant à lui en représentation tubulaire. Les fonctions amine *N*-Boc protégée, carbamate, amide et ester de NHS sont représentées en vert, orange, violet et bleu, respectivement. Les chaînes latérales isobutoxy de l'hélice ont été omises par soucis de clarté.

3.3. Synthèse du [2]rotaxane improbable 6 via l'aminolyse du foldarotaxane 1 \rightarrow 3-Boc

L'équipe de David Leigh a été la première à développer une stratégie synthétique visant à concevoir un rotaxane dit improbable ou impossible, c'est-à-dire une entité ne présentant aucune interaction non-covalente (ou seulement de très faible) entre les sous-unités entrelacés (axe moléculaire et macrocycle).⁶⁶ Le système est basé sur un fragment d'axe composé d'un site de reconnaissance pour un macrocycle (station peptidique) et d'une « porte » moléculaire (éther de silyle encombré) dont les extrémités sont fonctionnalisées par un groupement encombrant et une fonction réactive (alcool). Ce fragment a ensuite été allongé avec une portion d'axe hydrocarboné fonctionnalisée par un groupement encombrant terminal, *via* une réaction d'estérification, conduisant à un axe moléculaire ayant une forme globale d'haltère (figure 34, étape 1). Puis, la formation d'un macrocycle de type amide benzylique autour de la station peptidique a permis l'obtention du rotaxane cible **A** (étape 2). Par la suite, l'ouverture de la « porte » (clivage de l'éther de silyle, étape 3), la translation du macrocycle de la station peptidique vers la portion d'axe hydrocarboné (générée par un changement de solvant, étape 4) et la fermeture de la « porte » (réinstallation de l'éther de silyle, étape 5) a permis d'isoler le rotaxane **B** avec 85 % de rendement. Pour finir, une réaction de transestérification en présence d'un acide carboxylique encombré a permis d'obtenir le rotaxane improbable **C** avec 78 % de rendement (étape 6). Et la structure cristallographique résultante présente uniquement de très faibles interactions (liaisons hydrogène) entre la fonction ester de l'axe et le macrocycle de type amide benzylique.

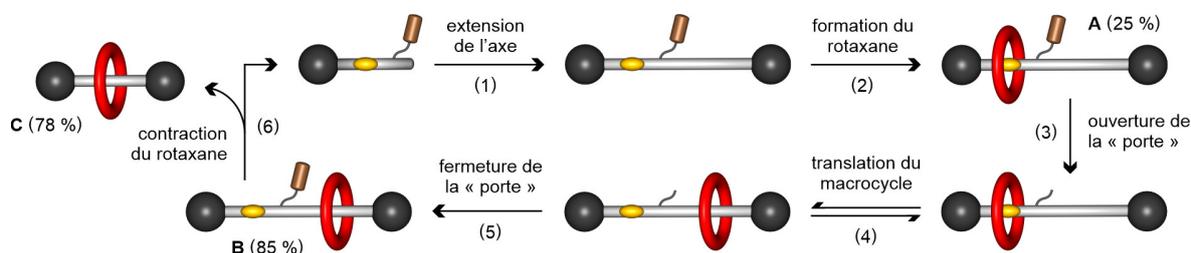


Figure 34. Représentation schématique de la stratégie synthétique développée par le groupe du Pr. Leigh en vue de préparer un rotaxane dit impossible. La station peptidique et la « porte » moléculaire sont représentées en jaune et brun, respectivement. Voir la référence 66 pour la structure des rotaxanes et des intermédiaires.

Plus récemment, le groupe de Frédéric Coutrot a lui aussi décrit un système permettant la synthèse de plusieurs rotaxanes improbables.⁶⁷ Pour ce faire, la portion d'axe moléculaire initiale est composée successivement d'un groupement encombrant, d'un site de reconnaissance ammonium et d'une fonction réactive de type *N*-hydroxysuccinimide. Dans un premier temps, le glissement d'un macrocycle DB24C8 autour de la fonction ammonium de l'axe a permis d'obtenir le semi-rotaxane correspondant (figure 35, étape 1) dont l'axe moléculaire a ensuite été allongé avec un axe hydrocarboné *via* une

⁶⁶ Hannam J.S., Lacy S.M., Leigh D.A., Saiz C.G., Slawin A.M. & Stichelell S.G., Controlled Submolecular Translational Motion in Synthesis: A Mechanically Interlocking Auxiliary, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 3260-3264.

⁶⁷ Riss-Yaw B., Clavel C., Laurent P., Waelès P. & Coutrot F., The Importance of Length and Flexibility of Macrocycle-Containing Molecular Translocators for the Synthesis of Improbable [2]Rotaxanes, *Chem. Eur. J.*, **2018**, 24, 13659-13666.

réaction d'estérification conduisant au rotaxane **A'** avec 65 % de rendement (étape 2). Par la suite, une réaction de déprotonation suivie d'une étape de carbamoylation ont permis l'inhibition du site de reconnaissance ammonium, *via* l'introduction d'un groupement encombrant Boc, générant ainsi la translation du macrocycle au niveau de la portion d'axe hydrocarboné (rotaxane **B'**, étape 3). Pour finir, une réaction d'aminolyse avec une amine encombrée a permis d'obtenir le rotaxane improbable **C'**, ne présentant absolument aucune interaction non-covalente entre l'axe moléculaire en forme d'haltère et le macrocycle DB24C8, avec 81 % de rendement (étape 4). De plus, il est à noter que le fragment d'axe initial peut être recyclé suite au clivage du groupement Boc (étape 5).

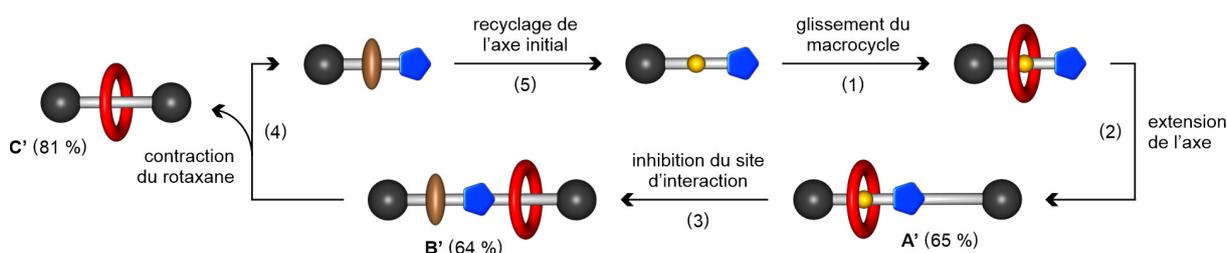


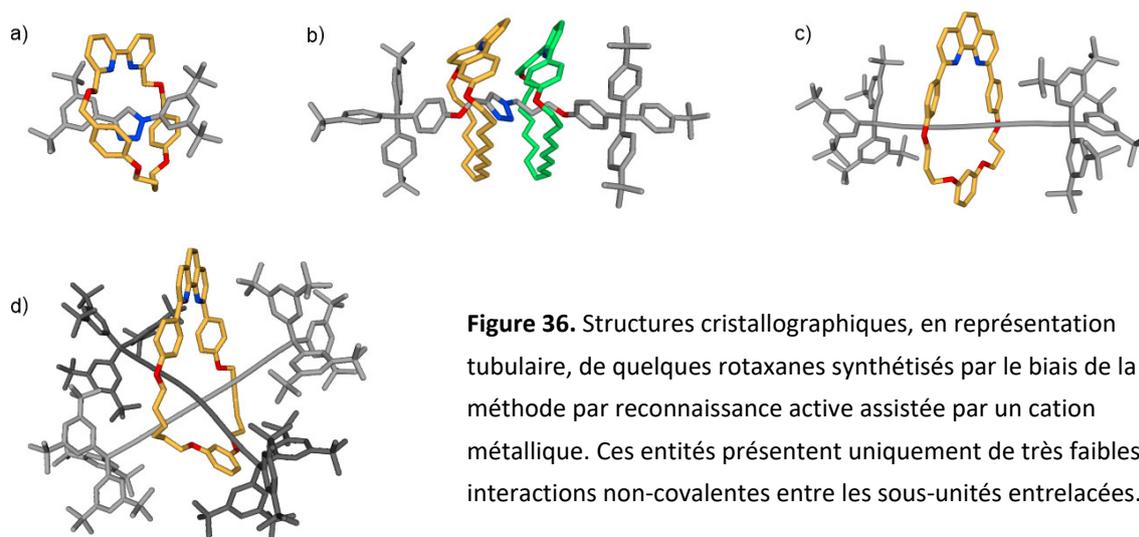
Figure 35. Représentation schématique de la stratégie développée par l'équipe du Dr. Coutrot afin de préparer des rotaxanes improbables. Les fonctions ammonium, amine *N*-Boc protégée et NHS sont représentées en jaune, brun et bleu, respectivement. Voir la référence 67 pour la structure des rotaxanes et des intermédiaires.

La synthèse de rotaxanes par le biais de la méthode par reconnaissance active constitue également une approche permettant l'obtention de composés entrelacés présentant uniquement de très faibles interactions entre l'axe moléculaire et le macrocycle.⁶⁸ Les groupes du Pr. Goldup et du Pr. Leigh ont notamment investigués la formation de rotaxanes par le biais d'une cycloaddition 1,3-dipolaire entre un azoture et un alcyne terminal, en présence de cuivre(I) nécessaire pour catalyser la réaction mais également afin de préorganiser les différentes sous-unités moléculaires dans un environnement tétraédrique. Cette stratégie synthétique a par exemple permis de synthétiser un [2]rotaxane^{69a} (figure 36a) et même un [3]rotaxane^{69b} (figure 36b) en une seule étape avec d'excellents rendements. L'équipe du Pr. Anderson a reporté quant à elle la synthèse de rotaxanes obtenus *via* un couplage de Cadiot-

⁶⁸ Crowley J.D., Goldup S.M., Lee A.L., Leigh D.A. & McBurney R.T., Active Metal Template Synthesis of Rotaxanes, Catenanes and Molecular Shuttles, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 1530-1541; Denis M. & Goldup S.M., The Active Template Approach to Interlocked Molecules, *Nat. Rev. Chem.*, **2017**, *1*, 1-17.

⁶⁹ (a) Lahlali H., Jobe K., Watkinson M. & Goldup S.M., Macrocycle Size Matters: "Small" Functionalized Rotaxanes in Excellent Yield Using the CuAAC Active Template Approach, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 4151-4155. (b) Aucagne V., Berná J., Crowley J.D., Goldup S.M., Hänni K.D., Leigh D.A., Lusby P.J., Ronaldson V.E., Slawin A.M.Z., Viterisi A. & Walker D.B., Catalytic Active-Metal Template Synthesis of [2]Rotaxanes, [3]Rotaxanes, and Molecular Shuttles, and Some Observations on the Mechanism of the Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne 1,3-Cycloaddition, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 11950-11963. (c) Movsisyan L.D., Franz M., Hampel F., Thompson A.L., Tykwinski R.R. & Anderson H.L., Polyyne Rotaxanes: Stabilization by Encapsulation, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 1366-1376. (d) Crowley J.D., Hänni K.D., Leigh D.A. & Slawin A.M., Diels-Alder Active-Template Synthesis of Rotaxanes and Metal-Ion-Switchable Molecular Shuttles, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 5309-5314. (e) Goldup S.M., Leigh D.A., Lusby P.J., McBurney R.T. & Slawin A.M., Active Template Synthesis of Rotaxanes and Molecular Shuttles with Switchable Dynamics by Four-Component Pd^{II}-Promoted Michael Additions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 3381-3384. (f) Crowley J.D., Hänni K.D., Lee A.L. & Leigh D.A., [2]Rotaxanes through Palladium Active-Template Oxidative Heck Cross-Couplings, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 12092-12093. (g) Hoekman S., Kitching M.O., Leigh D.A., Pappmeyer M. & Roke D., Goldberg Active Template Synthesis of a [2]Rotaxane Ligand for Asymmetric Transition-Metal Catalysis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 7656-7659.

Chodkiewicz entre un dérivé bromé et un alcyne terminal en présence de cuivre(I).^{69c} Cette approche synthétique a notamment permis la conception d'un [2]rotaxane (figure 36c) et d'un [3]rotaxane (figure 36d) dont les axes moléculaires sont composés d'une succession de douze atomes de carbone d'hybridation *sp* (appelés « polyynes rotaxanes » en anglais). Pour finir, d'autres types de réactions permettent la synthèse par reconnaissance active de rotaxanes présentant peu d'interactions entre les sous-unités entrelacées comme par exemple une cycloaddition de Diels-Alder,^{69d} une addition de Michael,^{69e} un couplage oxydant de Heck^{69f} ou encore une réaction de Goldberg.^{69g}



Dans la sous-partie précédente, il a été montré que le foldamère hélicoïdal dissymétrique **1** peut s'enrouler autour de la station carbamate/amide du rotaxane **3-Boc**, engendrant ainsi le déplacement et la compartimentation du macrocycle DB24C8 autour d'une portion d'axe hydrocarbonée pour laquelle il ne présente aucune affinité (figures 32 et 33). Le second objectif de ce projet a été de cliver la fonction *N*-hydroxysuccinimide NHS du foldarotaxane résultant **1**↳**3-Boc**, situé sur l'axe moléculaire entre le foldamère hélicoïdal et le macrocycle (représentée en bleu sur le modèle moléculaire de la figure 33), par le biais d'une réaction d'aminolyse (figure 37a). Le clivage de la fonction NHS du foldarotaxane **1**↳**3-Boc**, via l'utilisation de l'amine primaire **4** fonctionnalisée par un groupement encombrant terminal de type 4,4-diphénylbutyle, présente plusieurs intérêts :

- La réaction d'aminolyse entre le foldarotaxane **1**↳**3-Boc** et l'amine **4** a conduit à l'obtention du foldaxane **1**↳**5-Boc** et du [2]rotaxane dit improbable **6** (étape A de la figure 37a). La purification du rotaxane **6** et la détermination du rendement de cette synthèse nous a permis d'évaluer l'efficacité du concept de piston moléculaire. En effet, ce rendement peut être perçu comme le pourcentage de macrocycle qui a été déplacé de la fonction amide vers la portion d'axe hydrocarbonée, suite à l'ajout et au positionnement de l'hélice dissymétrique **1** autour de sa station.
- Ce concept de piston moléculaire artificiel, basé sur une architecture supramoléculaire de type foldarotaxane, permet également d'accéder aisément à des rotaxanes qui peuvent être qualifiés d'improbables étant donné que l'axe moléculaire possède seulement un très faible site d'interac-

tion pour le macrocycle DB24C8, à savoir une fonction amide (issue de la réaction d'aminolyse). Cet exemple constitue donc une preuve de concept d'une stratégie synthétique pour la préparation de composés entrelacés présentant de faibles interactions entre les différentes sous-unités.

- Le dernier avantage de ce système est la possibilité de pouvoir recycler le foldamère hélicoïdal **1** (synthèse longue, complexe et coûteuse) et l'axe moléculaire initial **5-HPF₆** *via* la dissociation du foldaxane **1⇨5-Boc** (étape B de la figure 37a). Une fois ces deux fragments isolés, un nouveau cycle peut être répété (voir figure 31) en vue de concevoir une autre molécule entrelacée.

L'amine **4** (16,5 mM) a donc été ajoutée dans un tube RMN contenant une solution du foldarotaxane **1⇨3-Boc** (6 mM) et la réaction de clivage a été suivie au cours du temps par spectroscopie RMN ¹H (CDCl₃, 700 MHz, 298 K). Sur les spectres correspondants (figure 37b-i), l'émergence d'un nouveau jeu de signaux est clairement identifiable, notamment dans la région des amides. Cette nouvelle espèce, en échange lent à l'échelle de temps de la RMN avec le foldarotaxane **1⇨3-Boc**, correspond au foldaxane **1⇨5-Boc**, sous-produit de la réaction d'aminolyse (figure 37a). Après 18 h (figure 37j), le clivage du foldarotaxane **1⇨3-Boc** conduisant au foldaxane **1⇨5-Boc** est quantitatif. A ce stade de l'étude, il semble raisonnable d'émettre l'hypothèse que le rotaxane improbable **6** devrait être lui aussi formé à l'issue de cette réaction d'aminolyse. Cependant, il est important de souligner que cette réaction doit être effectuée en condition parfaitement anhydre (tube RMN sous atmosphère inerte et utilisation de chloroforme deutéré préalablement séché sur de l'hydrure de calcium CaH₂ et distillé) étant donné que la présence de traces d'eau engendrerait une compétition entre réaction d'aminolyse et réaction d'hydrolyse vis-à-vis de la fonction NHS du foldarotaxane **1⇨3-Boc**.

Dans ce système, la dernière étape de purification a été effectuée à l'issue de la réaction de déprotonation/carbamoylation du [2]rotaxane protoné **3-HPF₆**, conduisant au [2]rotaxane *N*-Boc protégé **3-Boc**. En effet, l'aminolyse de la fonction *N*-hydroxysuccinimide du foldarotaxane **1⇨3-Boc** a été réalisée directement après la formation de ce complexe, sans purification intermédiaire. Une fois cette réaction d'aminolyse terminée, nous pouvons donc nous attendre à trouver dans le mélange réactionnel les différents composés présentés sur le schéma de la figure 38, à savoir :

- Le foldaxane **1⇨5-Boc** ainsi que le rotaxane improbable **6**, composés attendus à l'issue du clivage de la fonction NHS du foldarotaxane **1⇨3-Boc** par l'amine **4**.
- Le rotaxane *N*-Boc protégé **3-Boc** introduit en excès (2,5 équiv. par rapport au foldamère **1**) au cours de la formation du foldarotaxane **1⇨3-Boc** et l'amine **4** également introduite en excès (1,1 équiv. par rapport au rotaxane **3-Boc**) au moment de l'aminolyse du complexe **1⇨3-Boc**.
- Le semi-rotaxane **7.A** et l'axe moléculaire **7.B**, sous-produits de la réaction d'aminolyse provenant du clivage de la fonction NHS du rotaxane **3-Boc** introduit en excès à l'étape précédente.
- Le fragment **7.C** et le macrocycle DB24C8 qui proviendraient de l'éventuelle hydrolyse du foldarotaxane **1⇨3-Boc**, due à la présence de traces d'eau. L'hydrolyse du rotaxane **3-Boc** non complexé est également envisageable et conduirait au semi-rotaxane **7.A** et au fragment **7.C**.

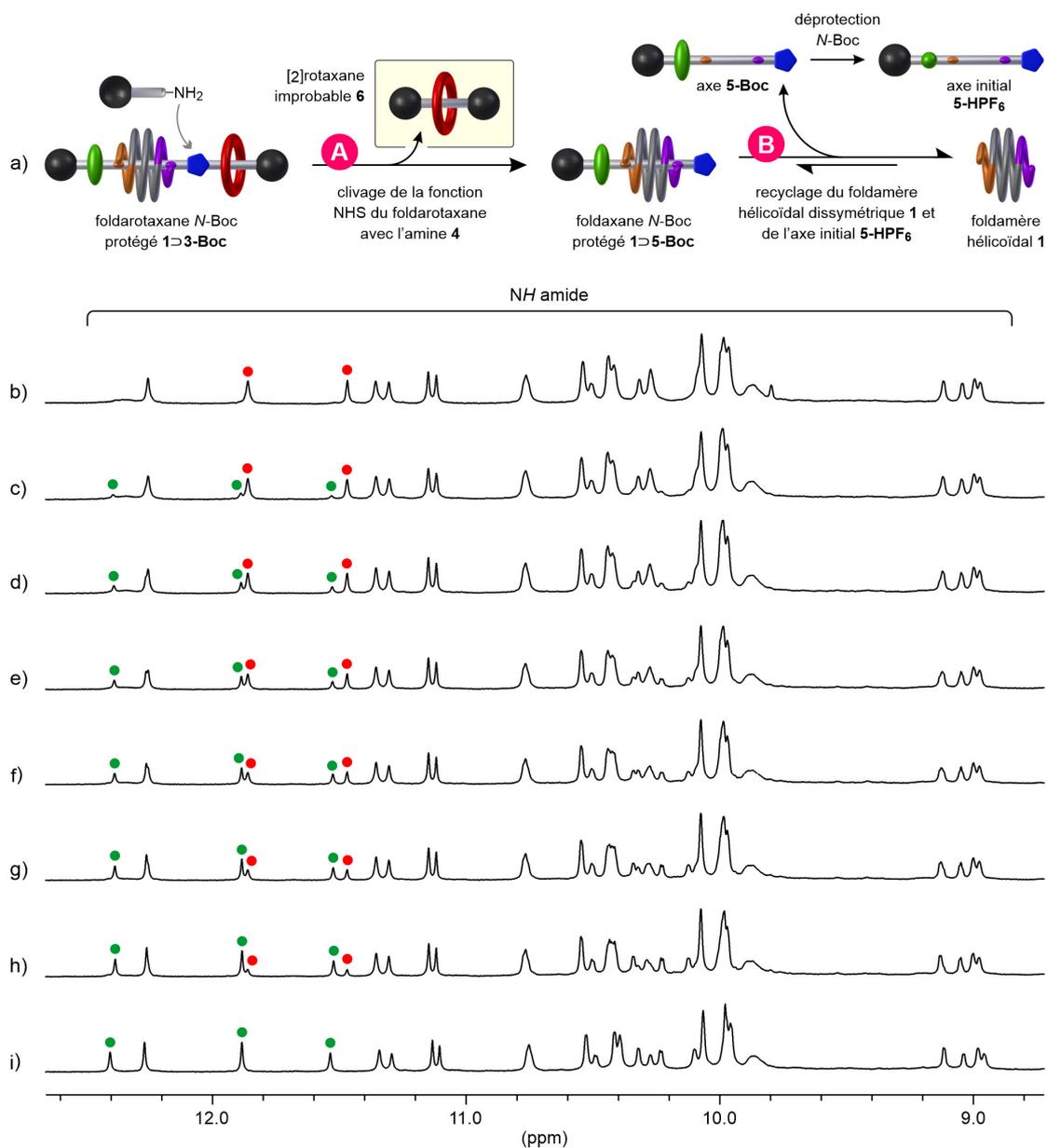


Figure 37. a) Représentation schématique de l'aminolyse du foldarotaxane $1 \rightarrow 3\text{-Boc}$, par le biais de l'utilisation de l'amine 4 , conduisant au rotaxane improbable cible 6 et au foldaxane $1 \rightarrow 5\text{-Boc}$, suivi du recyclage du foldamère hélicoïdal dissymétrique 1 et de l'axe initial 5-HPF_6 . b-i) Extraits des spectres RMN ^1H (CDCl_3 , 700 MHz, 298 K), montrant la région des amides, b) du foldarotaxane $1 \rightarrow 3\text{-Boc}$ (6 mM) et après ajout de l'amine 4 (16,5 mM) après c) 30 min, d) 1 h, e) 2 h, f) 3 h 30 min, g) 5 h, h) 10 h et i) 18 h. Les signaux des protons du foldarotaxane $1 \rightarrow 3\text{-Boc}$ et du foldaxane $1 \rightarrow 5\text{-Boc}$ sont marqués par des cercles rouges et verts, respectivement. j) Graphique représentant le pourcentage de foldaxane $1 \rightarrow 5\text{-Boc}$ formé, en fonction du temps, suite au mélange à 298 K du foldarotaxane $1 \rightarrow 3\text{-Boc}$ (6 mM) et de l'amine 4 (16,5 mM), obtenu par extraction de données RMN ^1H (CDCl_3 , 700 MHz, 298 K).

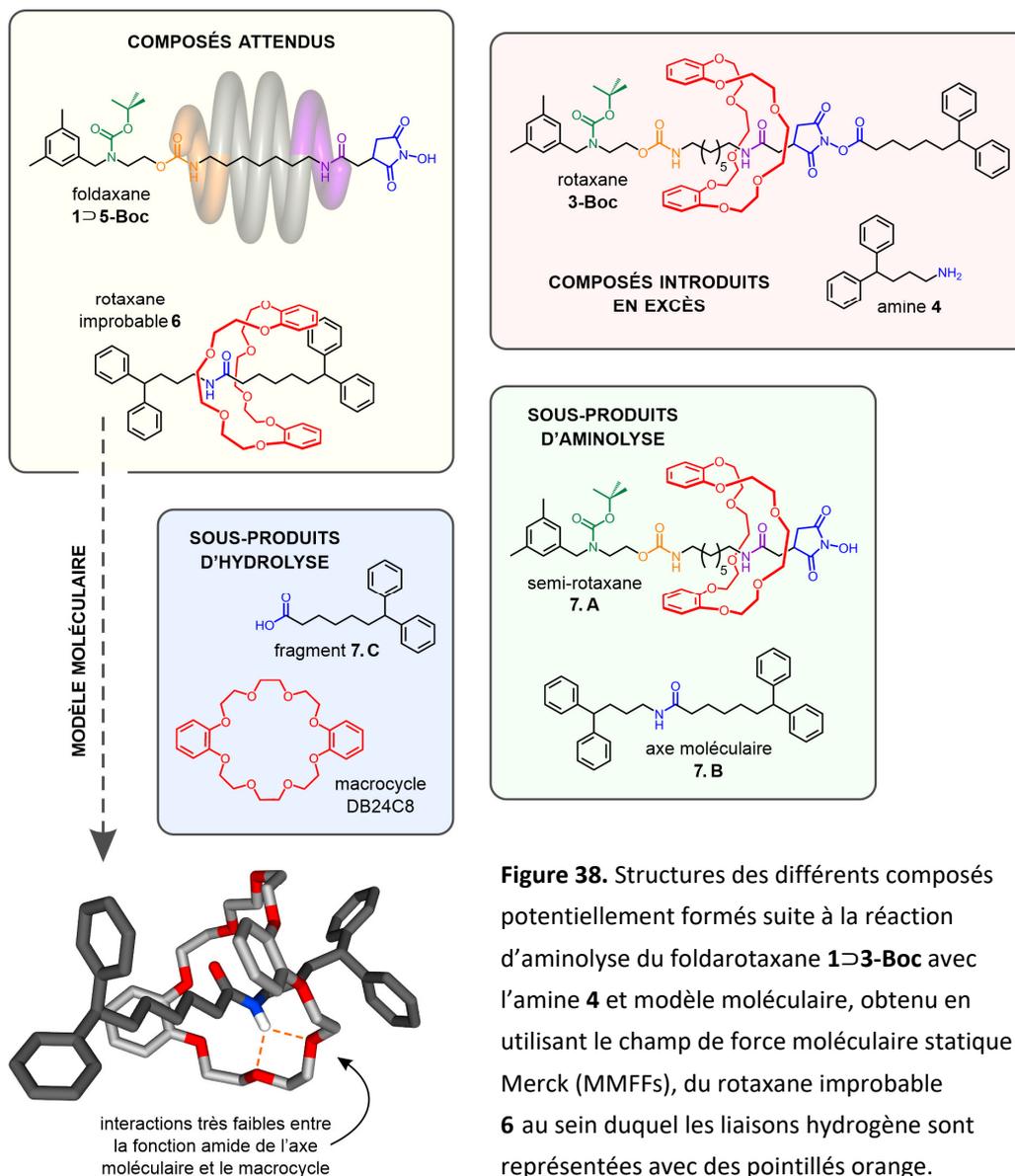


Figure 38. Structures des différents composés potentiellement formés suite à la réaction d'aminolyse du foldarotaxane 1⇨3-Boc avec l'amine 4 et modèle moléculaire, obtenu en utilisant le champ de force moléculaire statique Merck (MMFFs), du rotaxane improbable 6 au sein duquel les liaisons hydrogène sont représentées avec des pointillés orange.

Une analyse par spectrométrie de masse avec ionisation par électronébulisation du mélange obtenu après la réaction d'aminolyse du foldarotaxane 1⇨3-Boc a révélé la présence du foldaxane 1⇨5-Boc, des rotaxanes 3-Boc et 6, de l'amine 4 et des sous-produits d'aminolyse 7.A et 7.B. Cependant, aucune trace du sous-produit d'hydrolyse 7.C n'a été détecté. Ensuite, le mélange a été purifié dans un premier temps par chromatographie d'exclusion stérique avec recyclage (GPC) afin d'isoler le foldaxane 1⇨5-Boc (figure 39) puis par chromatographie sur gel de silice (SiO₂) afin d'isoler le rotaxane improbable cible 6 (figure 40). Puis, le foldaxane 1⇨5-Boc a été dissocié par ajout de méthanol sur une solution saturée du complexe dans le dichlorométhane afin de faire précipiter l'hélice 1 et de pouvoir ainsi la recycler (l'axe moléculaire 5-Boc se trouve quant à lui dans le filtrat). Concernant le rotaxane improbable 6, il a été isolé avec 87 % de rendement et une analyse par HPLC en phase inverse a révélé qu'il était pur à 93 %. Il est à noter que la réaction d'aminolyse du foldarotaxane 1⇨3-Boc, par le biais de l'utilisation de l'amine 4, résulte d'un mécanisme d'addition puis d'élimination. De ce fait, à chaque étape de la réaction, le macrocycle est localisé entre deux groupements suffisamment larges afin de

conserver la liaison mécanique et d'obtenir le rotaxane improbable cible **6**. Cet exemple met donc en lumière la possibilité d'utiliser un foldamère d'oligoamide aromatique hélicoïdal en tant qu'auxiliaire supramoléculaire afin de compartimenter un rotaxane en poussant le macrocycle autour d'une portion d'axe pour laquelle il ne présente aucune affinité. De plus, ce système supramoléculaire représente également une stratégie efficace pour préparer des rotaxanes dits improbables.

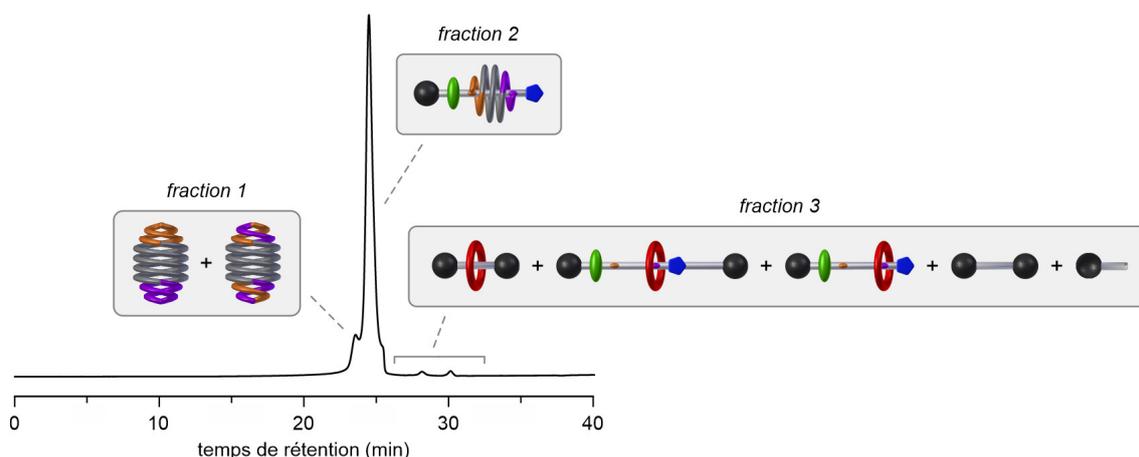


Figure 39. Profil de la purification par chromatographie d'exclusion stérique avec recyclage (GPC) après un cycle. Les différentes fractions ont été collectées séparément et la fraction 3, contenant le [2]rotaxane improbable cible **6**, a ensuite été purifiée par chromatographie sur gel de silice (SiO_2).

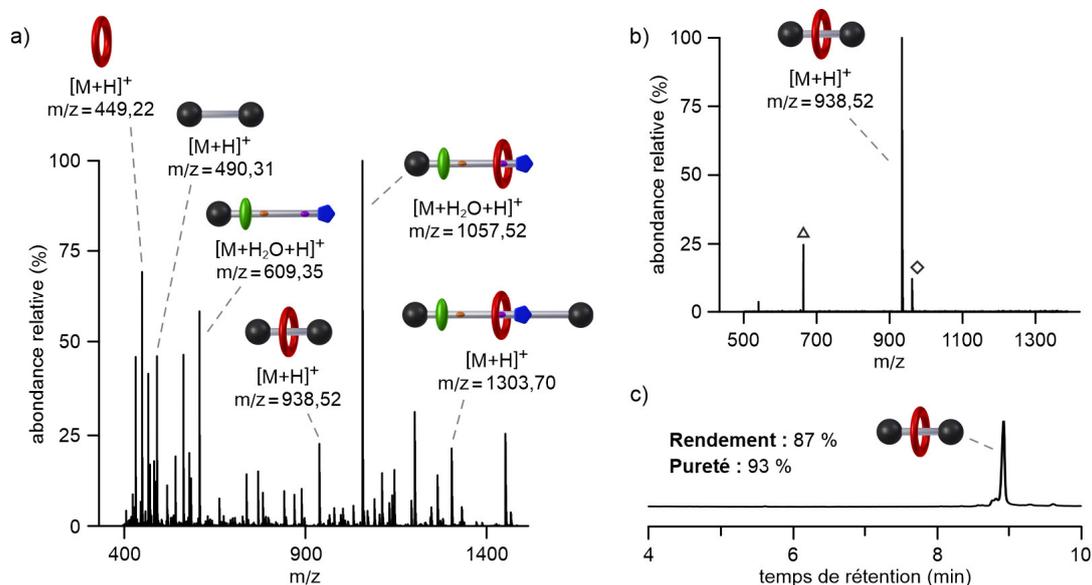


Figure 40. Espèces chargées détectées par spectrométrie de masse avec ionisation par électronébulisation (mode positif) a) du mélange réactionnel après aminolyse et chromatographie d'exclusion stérique avec recyclage et b) du rotaxane improbable **6** obtenu après chromatographie sur gel de silice. Les pics marqués par un triangle et un losange dénotent un artefact du spectromètre de masse (polysiloxane $[\text{C}_2\text{H}_6\text{SiO}]_8$) et une espèce non déterminée (valeur m/z de $[\mathbf{6}+28]$), respectivement. c) Chromatogramme HPLC en phase inverse (colonne C8, $\text{H}_2\text{O} + 0,1\% \text{ TFA} / \text{MeCN} + 0,1\% \text{ TFA} - 60:40$ à $0:100$, 293 K, 254 nm) du rotaxane cible **6** obtenu après purification par chromatographie sur gel de silice sur 87 % de rendement et 93 % de pureté.

4. Conclusion et perspectives

Au sein des rotaxanes, les mouvements moléculaires translationnels, de la sous-unité macrocyclique le long de l'axe moléculaire, sont généralement basés sur des sites de reconnaissance.⁷⁰ L'emploi de stimuli externes (chimiques, photochimiques ou encore électrochimiques) peut conduire à des changements d'affinité entre le macrocycle et les différents sites d'interaction présents sur l'axe, conduisant ainsi au déplacement contrôlé du macrocycle. En revanche, au sein des rotaxanes, les mouvements translationnels d'un macrocycle, vers une portion de l'axe moléculaire dénuée de site de reconnaissance pour ce dernier, sont plus rares.⁷¹

Dans ce chapitre, il a été montré que l'enroulement d'un foldamère d'oligoamide aromatique hélicoïdal, autour d'un rotaxane, permet de déplacer et de compartimenter le macrocycle autour d'une portion de l'axe moléculaire pour laquelle il ne présente aucune affinité. Ce système supramoléculaire est basé sur le [2]rotaxane **3-HPF₆** dont l'axe en forme d'haltère est composé successivement d'une fonction ammonium permettant la reconnaissance du macrocycle DB24C8, d'une station d'accueil pour l'hélice dissymétrique **1**, d'une fonction ester de type *N*-hydroxysuccinimide et d'une portion d'axe hydrocarboné. Dans un premier temps, la déprotonation de la fonction ammonium du rotaxane **3-HPF₆** suivie de la carbamoylation de l'amine secondaire résultante a engendré le déplacement du macrocycle au niveau du second site de reconnaissance de l'axe moléculaire, à savoir la fonction amide. Puis, l'ajout et le positionnement de l'hélice dissymétrique **1**, au niveau de la station carbamate/amide du rotaxane **3-Boc** résultant, a conduit au déplacement du macrocycle autour de la portion d'axe hydrocarboné. Le foldamère hélicoïdal peut donc être considéré comme un piston moléculaire artificiel permettant de déplacer unidirectionnellement le macrocycle vers une portion de l'axe moléculaire pour laquelle ce dernier n'a aucune affinité. De plus, l'importante stabilité du foldarotaxane **1**→**3-Boc** permet de compartimenter le macrocycle autour de cette portion d'axe hydrocarboné, l'empêchant donc de faire marche arrière et de retourner au niveau du site de reconnaissance amide. Pour finir, il a été montré que le clivage de la fonction *N*-hydroxysuccinimide du foldarotaxane **1**→**3-Boc**, par le biais de l'utilisation de l'amine primaire **4**, permet l'obtention du rotaxane **6** avec 87 % de rendement. De plus, du fait de la très faible affinité entre le macrocycle DB24C8 et l'axe moléculaire de ce rotaxane **6**, ce système supramoléculaire peut être présenté comme une preuve de concept vers la synthèse de molécules entrelacées dites improbables.

⁷⁰ Erbas-Cakmak S., Leigh D.A., McTernan C.T. & Nussbaumer A.L., Artificial Molecular Machines, *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 10081-10206; Kassem S., Van Leeuwen T., Lubbe A.S., Wilson M.R., Feringa B.L. & Leigh D.A., Artificial Molecular Motors, *Chem. Soc. Rev.*, **2017**, *46*, 2592-2621; Dattler D., Fuks G., Heiser J., Moulin E., Perrot A., Yao X. & Giuseppone N., Design of Collective Motions from Synthetic Molecular Switches, Rotors and Motors, *Chem. Rev.*, **2020**, *120*, 310-433.

⁷¹ Cheng C., McGonigal P.R., Schneebeli S.T., Li H., Vermeulen N.A., Ke C. & Stoddart J.F., An Artificial Molecular Pump, *Nat. Nanotech.*, **2015**, *10*, 547-553; Qiu Y., Song B., Pezzato C., Shen D., Liu W., Zhang L., Feng Y., Guo Q.H., Cai K., Li W., Chen H., Nguyen M.T., Shi Y., Cheng C., Astumian R.D., Li X. & Stoddart J.F., A Precise Polyrotaxane Synthesizer, *Science*, **2020**, *368*, 1247-1253; Riss-Yaw B., Clavel C., Laurent P., Waelès P. & Coutrot F., The Importance of Length and Flexibility of Macrocycle-Containing Molecular Translocators for the Synthesis of Improbable [2]Rotaxanes, *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, 13659-13666.

Dans l'optique de générer et de contrôler des mouvements moléculaires coopératifs encore plus complexes entre un macrocycle et un foldamère d'oligoamide aromatique hélicoïdal, la conception des [2]rotaxanes **80a** à **80d** (figure 40) pourrait être envisagée. En effet, nous avons vu précédemment que l'hélice **1** est capable de s'enrouler autour du [2]rotaxane **3-Boc** engendrant la compartimentation du macrocycle DB24C8 autour d'une portion d'axe hydrocarboné pour laquelle il n'a aucune affinité. Basé sur ces résultats, il serait intéressant d'essayer de pousser le macrocycle vers une portion d'axe moléculaire répulsive vis-à-vis de ce dernier. Par exemple, les rotaxanes **80a** à **80d** sont constitués d'un axe moléculaire en forme d'haltère composé successivement d'une station d'accueil pour le foldamère **1**, d'une fonction ester de NHS et d'une portion d'axe répulsive vis-à-vis du macrocycle DB24C8. Plus précisément, les rotaxanes **80a** et **80b** sont fonctionnalisés par une chaîne polyéthylène glycol et une chaîne fluorocarbonée, respectivement, pouvant présenter d'éventuelles répulsions électrostatiques vis-à-vis des atomes d'oxygène du macrocycle DB24C8. Le rotaxane **80c** est fonctionnalisé quant à lui d'une portion d'axe composé d'une sous-unité naphthalène encombrante. Pour finir, le rotaxane **80d** est fonctionnalisé par une portion d'axe hautement répulsive vis-à-vis du macrocycle DB24C8 du fait de la présence d'un groupement encombrant (sous-unité naphthalène) couplé à la présence d'atomes de fluor pouvant engendrer des répulsions électroniques avec le macrocycle DB24C8. Il serait donc intéressant d'étudier les limites de ce système supramoléculaire et de voir si le foldamère hélicoïdal **1** est en mesure de lier ces rotaxanes et ainsi pousser le macrocycle DB24C8 vers des portions d'axe moléculaire répulsives, voir hautement répulsives, vis-à-vis de ce dernier.

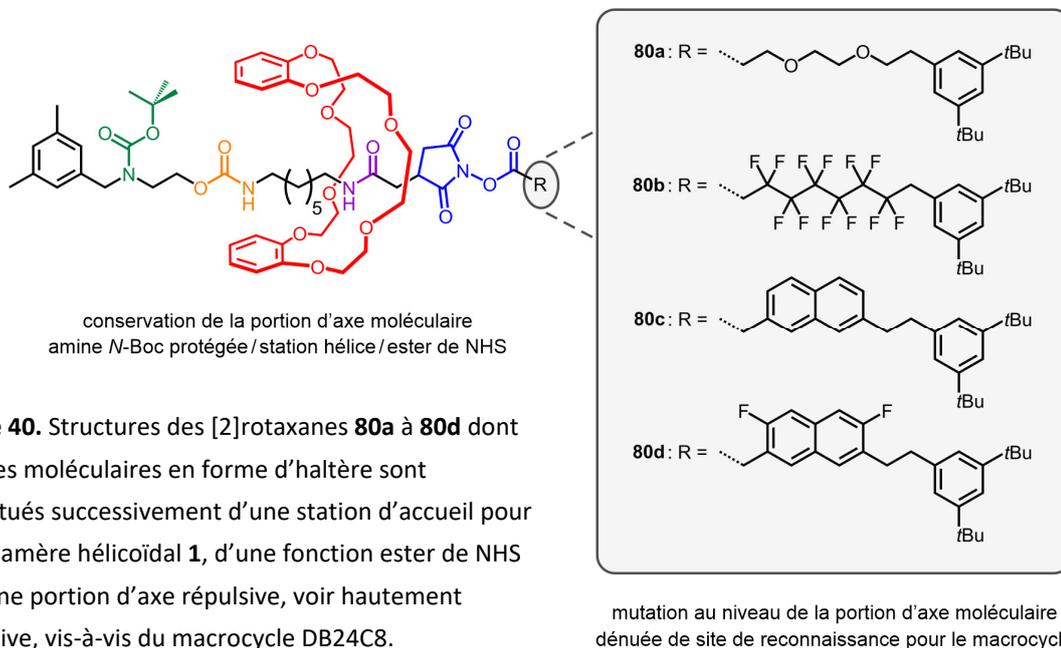


Figure 40. Structures des [2]rotaxanes **80a** à **80d** dont les axes moléculaires en forme d'haltère sont constitués successivement d'une station d'accueil pour le foldamère hélicoïdal **1**, d'une fonction ester de NHS et d'une portion d'axe répulsive, voir hautement répulsive, vis-à-vis du macrocycle DB24C8.

Plus ambitieux encore, nous pouvons imaginer transporter un cargo moléculaire de part et d'autre d'un axe moléculaire en forme d'haltère, par le biais de l'ajout de foldamères hélicoïdaux auxiliaires, repliés sous forme de simple hélice ou de double hélice, et agissant comme des pistons moléculaires (figure 41). L'idée consisterait à concevoir un [2]rotaxane composé successivement d'un groupement

encombrant fonctionnalisé par un cargo moléculaire (station de départ, notée A), d'une fonction ammonium autour de laquelle se trouve un macrocycle DB24C8, de trois stations d'accueils différentes pour des foldamères hélicoïdaux (stations bleue, jaune et verte) et pour finir d'un second groupement encombrant jouant le rôle de station d'arrivée (notée B). La première étape de ce système viserait à transférer le cargo de la station de départ A vers le macrocycle DB24C8, localisé autour de la fonction ammonium et maintenu autour de cette dernière *via* des liaisons hydrogène intermoléculaires. Par la suite, une réaction de déprotonation/carbamoylation du site de reconnaissance ammonium permettrait la libre circulation de l'anneau, fonctionnalisé par son cargo, le long de l'axe moléculaire. Ensuite, l'ajout et le positionnement de la simple hélice bleue, de la double hélice jaune puis de la double hélice verte, autour de leur station d'accueil respective, permettrait la compartimentation du macrocycle à proximité de la station d'arrivée B. Pour finir, le relargage du cargo au niveau de la station B engendrerait le transport unidirectionnel et contrôlé d'un cargo moléculaire le long d'un axe.

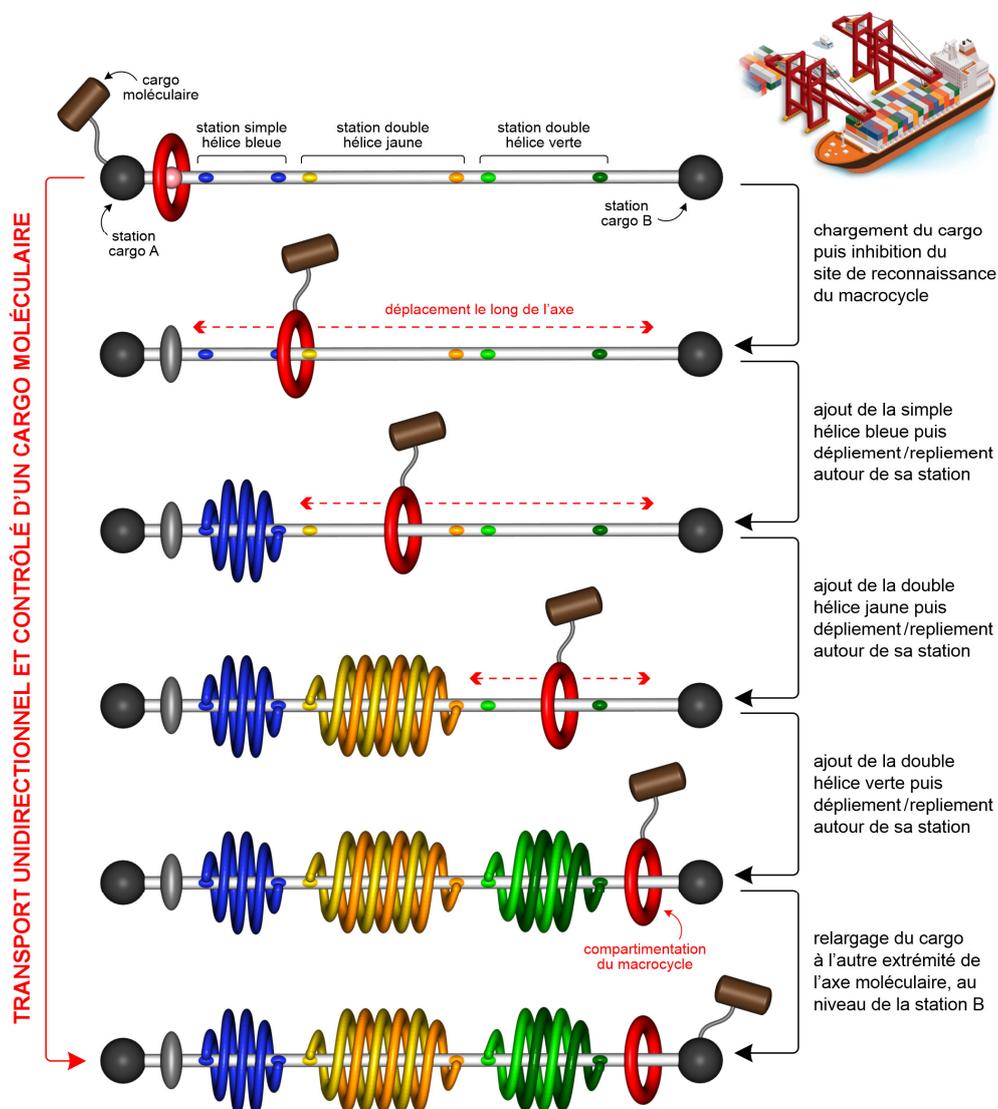


Figure 41. Représentation schématique du concept de transport unidirectionnel et contrôlé d'un cargo moléculaire, le long d'un axe en forme d'haltère, par le biais de l'utilisation de divers foldamères hélicoïdaux auxiliaires agissant comme des pistons moléculaires.

5. Partie expérimentale

5.1. Methods for NMR, X-ray crystallography, molecular modeling, HPLC and MS

Nuclear magnetic resonance spectroscopy: NMR spectra were recorded on three different NMR spectrometers: (1) an Avance II NMR spectrometer (Bruker Biospin) with a vertical 7.05 T narrow-bore/ultrashield magnet operating at 300 MHz for ^1H observation, 282 MHz for ^{19}F observation and 75 MHz for ^{13}C observation by means of a 5-mm direct BBO H/X probe with Z gradient capabilities; (2) an Avance 400 NMR spectrometer (Bruker Biospin) with a vertical 9.4 T narrow-bore/ultrashield magnet operating at 400 MHz for ^1H observation, 376 MHz for ^{19}F observation and 100 MHz for ^{13}C observation by means of a 5-mm direct QNP $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{31}\text{P}/^{19}\text{F}$ probe with gradient capabilities; (3) an Avance III NMR spectrometer (Bruker Biospin) with a vertical 16.45 T narrow-bore/ultrashield magnet operating at 700 MHz for ^1H observation by means of a 5-mm TXI $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ probe with Z gradient capabilities. Chemical shifts are reported in parts per million (δ , ppm) relative to the residual signal of the deuterated solvent used (respectively at 7.26 ppm and 2.50 ppm for CDCl_3 and $\text{DMSO-}d_6$ for ^1H spectrum and 77.16 ppm and 39.52 ppm for CDCl_3 and $\text{DMSO-}d_6$ for ^{13}C spectrum). ^1H NMR signal assignments were deduced from 2D $^1\text{H-}^1\text{H}$ NMR COSY while ^{13}C assignments were deduced from 2D $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ NMR HSQC. ^1H NMR splitting patterns with observed first-order coupling are designated as singlet (s), doublet (d), triplet (t), quartet (q), multiplet (m) or broad (br). Coupling constants (J) are reported in hertz (Hz). Data processing was performed with Topspin 4.0. Samples were not degassed. CDCl_3 from Sigma-Aldrich was used after filtration through a basic alumina pad.

X-ray crystallography: The diffraction data for compound **1** \rightarrow **2** were collected at the IECB X-ray facility (CNRS UMS 3033 - INSERM US001, University of Bordeaux) with a Rigaku FRX rotating anode (2.9 kW) diffractometer using $\text{CuK}\alpha$ wavelength with a partial chi goniometer (AFC11). The X-ray source is equipped with high flux Osmic Varimax mirrors and a Pixel Hybrid Dectris Eiger 1M detector. Data were processed with the Rigaku Oxford Diffraction CrysAlisPro software (version 1.171.41.118a). The crystal structure was solved with the dual-space algorithm implemented into Shelxt and refined by full-matrix least-squares method on F^2 with Shelxl-2014 within Olex2. Only non-H atoms of the backbones and side chains observable in the electron density maps were refined with anisotropic displacement parameters. H-atoms were refined in the riding-model approximation, with $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{CH}, \text{CH}_2, \text{NH})$. DFIX, AFIX, and RIGU restraints were applied to model geometry of the molecules and thermal motion parameters. Some residual electron density peaks observed in the difference Fourier maps could not be modelled. The PLATON/SQUEEZE procedure was applied. A solvent mask was calculated and 6 280 electrons were found in a volume of 26 832 \AA^3 in one void per unit cell. The solvent content was water, chloroform and *n*-hexane. The refinement statistics and CCDC number are given in the CIF file and table below (subpart 5.4. of the experimental part).

Molecular modeling: The X-ray crystal structure of the foldaxane **1** \rightarrow **2** was used to build its energy minimized molecular model. After the appropriate modifications of this model **1** \rightarrow **2**, the model of the

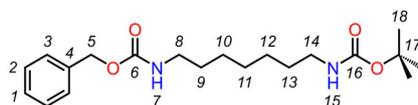
foldarotaxane **1**→**3-Boc** was obtained by minimization using the Merck Molecular Force Field static (MMFFs) implemented in MacroModel version 8.6 *via* Maestro version 6.5 (Schrödinger). Molecular model of the improbable [2]rotaxane **6** was built using the same method.

Reverse phase high performance liquid chromatography: RP-HPLC analyses were performed on an analytical system (Jasco LC-4000) using a RP-8 column (4.6*100 mm, 5 μm particle size) at 293 K. The mobile phase was composed of 0.1 % (vol/vol) TFA in H₂O (solvent A) and 0.1 % (vol/vol) TFA in CH₃CN (solvent B), monitored by UV detector (diode-array) at 214 nm, 254 nm and 300 nm. The gradient used for the analysis of the improbable [2]rotaxane **6** was A/B - 60:40 to 0:100 over a period of 10 min.

Electrospray ionisation mass spectrometry: ESI mass spectra were obtained using a Thermo Scientific Exactive Orbitrap spectrometer (Mass Spectrometry Laboratory, European Institute of Chemistry and Biology, UMS 3033). The instrument is equipped with an ESI source and experiment were recorded in positive mode. The spray voltage was maintained at 3 500 V and capillary temperature set at 220 °C. Sample were injected in the ESI source using a 250 μL hamilton syringe at 6 μL.min⁻¹.

5.2. Methods for chemical synthesis

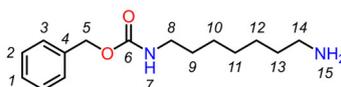
Reactions were carried out under a dry inert atmosphere unless otherwise specified. Commercial reagents were purchased from Sigma-Aldrich, Fisher Scientific or TCI Chemicals and were used without further purification. Dichloromethane (CH₂Cl₂) and tetrahydrofran (THF) were dried over alumina columns (MBRAUN SPS-800 solvent purification system). Chloroform (CHCl₃) was dried over oven dried potassium carbonate (K₂CO₃) then filtered and distilled from phosphorus pentoxide (P₂O₅). Triethylamine (NEt₃) and *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA) were distilled over calcium hydride (CaH₂). Reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) on Merck silica gel 60-F254 plates and observed under UV light. Column chromatography purifications were carried out on Merck GEDURAN Si60 (40 - 63 μm). Preparative recycling gel permeation chromatography (GPC) was performed on JAIGEL 20*600 mm columns (Japan Analytical Industry) at a flow rate of 7 mL.min⁻¹ or 10 mL.min⁻¹ with a mobile phase composed of 1 % (vol/vol) EtOH and 0.5 % (vol/vol) NEt₃ in CHCl₃, monitored by UV detector at 254 nm, 280 nm, 300 nm and 360 nm.



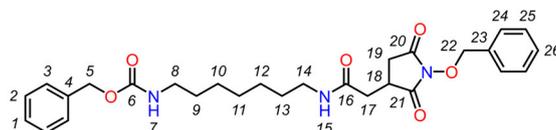
Compound 65. An aqueous solution of NaOH (15 wt. %, 16 mL) was prepared and was added on the compound **64**⁷² (1 g, 4.3 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature during 30 min and then cool down at 0 °C. Benzyl chloroformate (640 μL, 4.5 mmol) was added dropwise at 0 °C and after 30 min, the mixture was allowed to proceed at room temperature overnight. Then, EtOAc (50

⁷² Dardonville C., Fernandez-Fernandez C., Gibbons S.L., Ryan G.J., Jagerovic N., Gabilondo A.M., Meana J.J. & Callado L.F., Synthesis and Pharmacological Studies of New Hybrid Derivatives of Fentanyl Active at the μ-Opioid Receptor and I₂-Imidazoline Binding Sites, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 6570-6580.

mL) was added and the phases was separated. The organic phase was washed with a HCl solution (2 M, 50 mL), a NaOH solution (2 M, 50 mL) and brine (50 mL). The solution was dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to give the compound **65** (1.3 g, 83 %) which was used without further purification. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 7.40-7.27 (m, 5H, H₁, H₂, H₃), 7.23 (t, 1H, ³J(H₇, H₈) = 5.7 Hz, H₇), 6.76 (t, 1H, ³J(H₁₄, H₁₅) = 5.4 Hz, H₁₅), 5.00 (s, 2H, H₅), 2.97 (q, 2H, ³J(H₇, H₈) = 6.7 Hz, ³J(H₈, H₉) = 6.7 Hz, H₈), 2.88 (q, 2H, ³J(H₁₃, H₁₄) = 6.7 Hz, ³J(H₁₄, H₁₅) = 6.7 Hz, H₁₄), 1.36 (s, 9H, H₁₈), 1.28-1.14 (m, 10H, H₉, H₁₀, H₁₁, H₁₂, H₁₃). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 156.5 (C₆), 156.1 (C₁₆), 136.8 (C₄), 128.6 & 128.2 (C₁, C₂, C₃), 79.2 (C₁₇), 66.7 (C₅), 41.1 (C₁₄), 40.6 (C₈), 30.1 & 30.0 (C₉, C₁₃), 29.0 (C₁₀), 28.6 (C₁₈), 26.8 & 26.7 (C₁₁ & C₁₂). HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₀H₃₃N₂O₄⁺ [M+H]⁺ 365.2435 found 365.2432.

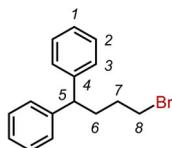


Compound 66. To a solution of the compound **65** (500 mg, 1.4 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) was added TFA dropwise (1 mL). After 4 h, the *N*-Boc deprotection was complete by TLC. The mixture was diluted with CH₂Cl₂ (8 mL) and neutralized with a saturated solution of NaHCO₃ (20 mL). The phases was separated and the organic phase was washed with water (3 x 20 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to give the compound **66** (370 mg, quant.) which was used directly without further purification. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.38-7.28 (m, 5H, H₁, H₂, H₃), 5.09 (s, 2H, H₅), 4.87 (br, 1H, H₇), 3.17 (q, 2H, ³J(H₇, H₈) = 8.0 Hz, ³J(H₈, H₉) = 8.0 Hz, H₈), 2.67 (t, 2H, ³J(H₁₃, H₁₄) = 8.0 Hz, H₁₄), 1.57-1.46 (m, 4H, H₉, H₁₅), 1.45-1.38 (m, 2H, H₁₃), 1.36-1.25 (m, 6H, H₁₀, H₁₁, H₁₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 156.5 (C₆), 136.8 (C₄), 128.6 & 128.2 (C₁, C₂, C₃), 66.6 (C₅), 42.2 (C₁₄), 41.2 (C₈), 33.6 (C₁₃), 30.0 (C₉), 29.2 (C₁₀), 26.8 (C₁₁, C₁₂). HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₅H₂₅N₂O₂⁺ [M+H]⁺ 265.1911 found 265.1917.

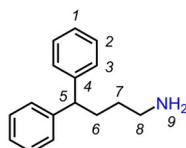


Compound 2. The amine **66** (200 mg, 0.76 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (10 mL) and washed with a 4 M solution of NaOH (3 x 25 mL). The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered, evaporated and azeotroped with dry toluene (3 x 25 mL). To this amine was added the acid **67** (200 mg, 0.76 mmol) and BOP (1 g, 2.3 mmol). Then, dry CH₂Cl₂ (2 mL) and distilled NEt₃ (530 μL, 3.8 mmol) was added under inert atmosphere and the colorless solution was allowed to proceed at room temperature during 24 h. The mixture was diluted in CH₂Cl₂ (10 mL) and was washed with a saturated solution of NH₄Cl (3 x 20 mL) and then with water (3 x 20 mL). The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated. The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO₂) eluting with cyclohexane/EtOAc (80:20 to 40:60) to obtain the pure axle **2** as a white powder (247 mg, 64 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.53-7.46 (m, 2H, H₁, H₂₆), 7.40-7.28 (m, 8H, H₂, H₃, H₂₄, H₂₅), 5.94 (br, 1H, H₁₅), 5.15 (s, 2H, H₅), 5.10 (s, 2H, H₂₂), 4.96 (br, 1H, H₇), 3.21-3.09 (m, 4H, H₈, H₁₄), 3.01-2.91 (m, 1H, H₁₈), 2.80 (dd, 1H, ²J(H₁₉, H_{19'}) = 18.0 Hz, ³J(H₁₉, H₁₈) = 9.0 Hz, H₁₉), 2.59 (d, 2H, ³J(H₁₇, H₁₈) = 8.0 Hz, H₁₇), 2.47 (dd, 1H, ²J(H₁₉, H_{19'}) = 18.0 Hz, ³J(H₁₉, H₁₈) = 5.0 Hz, H_{19'}), 1.52-1.37 (m, 4H, H₉, H₁₃), 1.33-1.23 (m, 6H, H₁₀, H₁₁, H₁₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 173.9, 170.9 & 169.2 (C₁₆, C₂₀, C₂₁), 156.6 (C₆), 136.7

(C₄), 133.6 (C₂₃), 129.9 & 129.4 (C₁, C₂₆), 128.6, 128.2 & 128.1 (C₂, C₃, C₂₄, C₂₅), 78.6 (C₂₂), 66.6 (C₅), 41.0 & 39.6 (C₈, C₁₄), 35.6 (C₁₇), 33.9 (C₁₈), 31.9 (C₁₉), 29.8 & 29.4 (C₉, C₁₃), 28.7, 26.6 & 26.5 (C₁₀, C₁₁, C₁₂). HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₈H₃₆N₃O₆⁺ [M+H]⁺ 510.2599 found 510.2607.



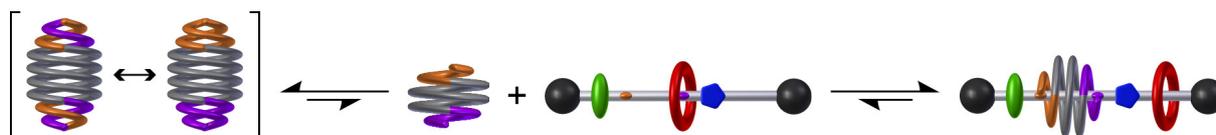
Coumpund 79. A solution of the alcohol **78**⁷³ (2 g, 8.8 mmol) and CBr₄ (3.8 g, 11.4 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL) was prepared and cool down at 0 °C. Then, PPh₃ (3 g, 11.4 mmol) was added by portions over a period of 15 min and the reaction was allowed to proceed at room temperature during 1 h under inert atmosphere. The solvent was evaporated and the crude mixture was purified by flash chromatography (SiO₂) eluting with cyclohexane/EtOAc (100:0 to 80:20) to give the pure product **79** (1.9 g, 75 %) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.35-7.23 (m, 8H, H₂, H₃), 7.23-7.17 (m, 2H, H₁), 3.94 (t, 1H, ³J(H₅, H₆) = 8.0 Hz, H₅), 3.42 (t, 2H, ³J(H₇, H₈) = 8.0 Hz, H₈), 2.23 (q, 2H, ³J(H₅, H₆) = 8.0 Hz, ³J(H₆, H₇) = 8.0 Hz, H₆), 1.85 (quint, 2H, ³J(H₆, H₇) = 8.0 Hz, ³J(H₇, H₈) = 8.0 Hz, H₇). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 144.6 (C₄), 128.7 & 127.9 (C₂, C₃), 126.4 (C₁), 50.7 (C₅), 34.2 (C₆), 33.9 (C₈), 31.3 (C₇). HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₆H₁₈Br⁺ [M+H]⁺ 289.0586 found 289.0583.



Coumpund 4. A solution of the compound **79** (1 g, 3.5 mmol) and potassium phthalimide (982 mg, 5.3 mmol) in dry DMF (25 mL) was prepared and heated overnight at 70 °C under inert atmosphere. Then, the solvent was removed under reduced pressure and CH₂Cl₂ (50 mL) was added. The precipitate was filtered and triturated with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). The resulting filtrate was evaporated, dissolved in EtOH (30 mL) and hydrazine monohydrate (509 μL, 10.5 mmol) was added. The reaction mixture was stirred during 4 h at 85 °C. The crude was evaporated, redissolved in CH₂Cl₂ (50 mL) and washed with a 4 M solution of NaOH (3 x 50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, evaporated and azeotroped with dry toluene (3 x 50 mL). The target amine **4** (757 mg, 96 %) was obtained as a colorless oil and used without further purification. The product was stored at 4 °C under inert atmosphere. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.33-7.24 (m, 8H, H₂, H₃), 7.22-7.16 (m, 2H, H₁), 3.91 (t, 1H, ³J(H₅, H₆) = 8.0 Hz, H₅), 2.72 (t, 2H, ³J(H₇, H₈) = 8.0 Hz, H₈), 2.10 (q, 2H, ³J(H₅, H₆) = 8.0 Hz, ³J(H₆, H₇) = 8.0 Hz, H₆), 1.43 (quint, 2H, ³J(H₆, H₇) = 8.0 Hz, ³J(H₇, H₈) = 8.0 Hz, H₇), 1.29 (br, 2H, H₉). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 145.1 (C₄), 128.5 & 127.9 (C₂, C₃), 126.2 (C₁), 51.4 (C₅), 42.3 (C₈), 33.1 (C₆), 32.5 (C₇). HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₆H₂₀N⁺ [M+H]⁺ 226.1590 found 226.1601.

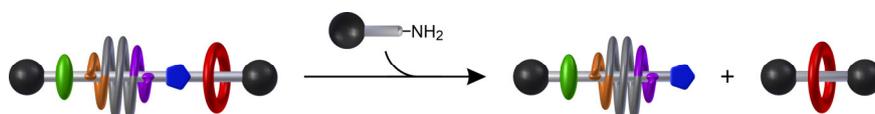
⁷³ Gan Q., Ferrand Y., Bao C., Kauffmann B., Grélard A., Jiang H. & Huc I., Helix-Rod Host-Guest Complexes with Shuttling Rates Much Faster than Disassembly, *Science*, **2011**, 331, 1172-1175.

5.3. Methods for the formation and the cleavage of the foldarotaxane 1 \supset 3-Boc



Self-assembly of the foldarotaxane 1 \supset 3-Boc and compartmentalization of the macrocycle:

The formation of the foldarotaxane **1 \supset 3-Boc** was performed in a NMR tube (5 mm diameter) by mixing the foldamer helix **1** (6 mM) and the *N*-Boc protected rotaxane **3-Boc** (15 mM) in CDCl₃ (500 μ L). After homogenization, the NMR sample was evaporated using a high vacuum line and then 125 μ L of CDCl₃ was added to the NMR tube in the purpose to increase concentrations (24 mM of the helix **1** and 60 mM of the rotaxane **3-Boc**). High concentration enhance the kinetic of binding *via* unfolding/refolding mechanism of the helix around the rotaxane. Then, the NMR tube was heated to 328 K and the self-assembly of the target foldarotaxane **1 \supset 3-Boc** was followed by ¹H NMR spectroscopy using a 700 MHz spectrometer at 298 K after the prior addition of 375 μ L of CDCl₃ (NMR acquisition in 500 μ L of CDCl₃ with 6 mM of the helix **1** and 15 mM of the rotaxane **3-Boc**). The thermodynamic equilibrium and the quantitative self-assembly of the foldarotaxane **1 \supset 3-Boc** is reach after 6 days at high concentrations (24 mM of the helix **1** and 60 mM of the rotaxane **3-Boc**) and high temperature (328 K).



Cleavage of the foldarotaxane 1 \supset 3-Boc and characterization of the improbable [2]rotaxane **6**:

Firstly, the NMR tube containing the previously formed foldarotaxane **1 \supset 3-Boc** was evaporated using a high vacuum line and then 500 μ L of a solution of the amine **4** in CDCl₃ (16.5 mM) was added. The cleavage of the NHS moiety of the foldarotaxane **1 \supset 3-Boc** was monitored over time by ¹H NMR spectroscopy using a 700 MHz spectrometer at 298 K. The emergence of a new set of signals is distinguishable on the resulting ¹H NMR spectra, corresponding to the foldaxane by-product **1 \supset 5-Boc**, in slow exchange at the NMR time scale with the initial foldarotaxane **1 \supset 3-Boc**. The aminolysis is quantitative after 18 h and the mixture was evaporated using a high vacuum line. Later, the mixture was injected on a preparative recycling gel permeation chromatography (GPC) in the purpose to remove the foldaxane by-product **1 \supset 5-Boc**. The GPC is composed of JAIGEL 20*600 mm columns at a flow rate of 10 mL.min⁻¹ and a UV detector at 254 nm, 280 nm, 300 nm and 360 nm. The mobile phase is composed of 1 % (vol/vol) EtOH and 0.5 % (vol/vol) NEt₃ in CHCl₃. Finally, the improbable [2]rotaxane **6** was isolated by flash chromatography (SiO₂) eluting with CH₂Cl₂/MeOH (100:0 to 80:20). The rotaxane **6** was analyzed by mass spectrometry (ESI) and the purity was determined by RP-HPLC.

5.4. X-ray data for the crystal structure of the foldaxane 1D2

Table S1. X-ray data and refinement statistics for the crystal structure of the foldaxane 1D2 (CCDC number : 2175298).

Identification code	1D2
Chemical formula	C ₂₆₇ H ₂₅₉ F ₁₃ N ₄₂ O ₄₂
Formula weight	4975.15 g.mol ⁻¹
Crystal system	Orthorhombic
Space group	Pbca
Cell dimension (Å)	a = 28.3005(4) b = 47.5333(10) c = 51.9586(7)
Angles (°)	α = 90 β = 90 γ = 90
Volume	69896(2) Å ³
Temperature	135 K
Z	8
Crystal size	0.08 × 0.05 × 0.05 mm
Wavelength	1.54178 Å
Absorption coefficient	0.580 mm ⁻¹
ρ_{calc}	0.946 cm ³
F(000)	20864.0
2θ range for data collection	4.012° to 102.76°
Index ranges	-26 ≤ h ≤ 28, -48 ≤ k ≤ 46, -47 ≤ l ≤ 52
Reflections collected	160074
Independent reflections	37609 [R _{int} = 0.0503, R _{sigma} = 0.0463]
Data/parameters/restraints	37609/3320/198
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]	R1 = 0.0953, wR2 = 0.2948
Final R indexes [all data]	R1 = 0.1333, wR2 = 0.3297
Goodness of fit on F²	1.159

Chapitre 3

Hybridation dans l'eau de foldamères
d'oligoamides aromatiques sous forme de
doubles hélices hétéromériques

1. Introduction et objectifs

Au sein des systèmes biologiques, le repliement des brins moléculaires basé sur des interactions faibles, non-covalentes et réversibles^{1a} est au cœur des phénomènes complexes, organisés et fonctionnels.^{1b} Dans le cas des protéines, l'enchaînement linéaire des acides aminés d'une séquence peptidique (structure primaire) induit une succession de repliements préférentiels locaux, *via* des interactions non-covalentes stabilisantes, conduisant à une structure secondaire (sous forme d'hélice ou de feuillet par exemple) ou une super structure secondaire (doigt de zinc, solénoïde ou encore superhélice). Par exemple, la structure cristallographique de la figure 1a représente une super structure secondaire arrangée sous forme d'un dimère d'hélices α , appelée glissière à leucine (« leucine zipper » en anglais).^{2a} La cohésion de ce type d'architecture résulte de contacts hydrophobes intermoléculaires entre résidus complémentaires couplés à des interactions de van der Waals. Dans la Nature, l'assemblage de brins moléculaires complémentaires sous forme d'hélices multiples, homomériques (brins identiques) ou hétéromériques (brins différents), est également observé. C'est le cas du complexe gramicidine-césium (figure 1b), auto-assemblé sur la forme d'une double hélice antiparallèle de 26 Å de long et dont chacun des deux brins est composé de 6,4 amino-acides par tour d'hélice.^{2b} De par sa structure, ce complexe sert de canal à ions transmembranaire étant donné qu'il possède une cavité cylindrique interne hydrophile et une facade externe hydrophobe. Pour finir, la structure de la figure 1c présente un arrangement sous forme de triple hélice parallèle de 84 Å de long, dérivé du collagène.^{2c}

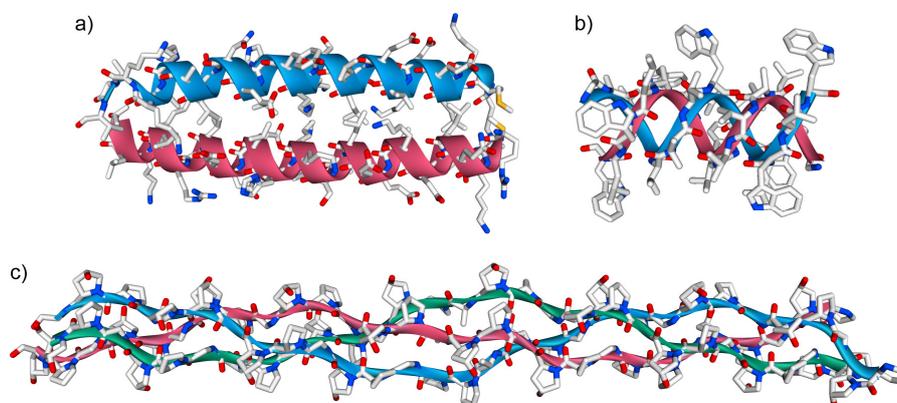


Figure 1. Structures cristallographiques, obtenues par diffraction des rayons X, a) d'un dimère d'hélices α (PDB : 1ZIK), b) d'un complexe gramicidine-césium (PDB : 1C4D) et c) d'un dérivé du collagène (PDB : 1CAG). Les structures sont représentées à la même échelle.

¹ (a) Anfinsen C.B., Principles that Govern the Folding of Protein Chains, *Science*, **1973**, *181*, 223-230. (b) Watson J.D. & Crick F.H., Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid, *Nature*, **1953**, *171*, 737-738; Rastogi V.K. & Girvin M.E., Structural Changes Linked to Proton Translocation by Subunit c of the ATP Synthase, *Nature*, **1999**, *402*, 263-268; Rayment I., Holden H.M., Whittaker M., Yohn C.B., Lorenz M., Holmes K.C. & Milligan R.A., Structure of the Actin-Myosin Complex and Its Implications for Muscle Contraction, *Science*, **1993**, *261*, 58-65.

² (a) Gonzalez L., Woolfson D.N. & Alber T., Buried Polar Residues and Structural Specificity in the GCN4 Leucine Zipper, *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **1996**, *3*, 1011-1018. (b) Wallace B.A. & Ravikumar K., The Gramicidin Pore: Crystal Structure of a Cesium Complex, *Science*, **1988**, *241*, 182-187. (c) Bella J., Eaton M., Brodsky B. & Berman H.M., Crystal and Molecular Structure of a Collagen-Like Peptide at 1.9 Å Resolution, *Science*, **1994**, *266*, 75-81.

La double hélice naturelle la plus connue est sans aucun doute la macromolécule d'ADN, l'acide désoxyribonucléique, contenant l'information génétique d'un être vivant (génome). La structure de ce biopolymère a été décrite par J. Watson et F. Crick dans la revue *Nature* en 1953.^{3a} L'ADN B (figure 2, le conformère *a priori* le plus courant parmi ADN A, ADN B et ADN Z) est constitué de deux brins polynucléotidiques antiparallèles enroulés l'un autour de l'autre, formant ainsi une double hélice droite de 2,0 nm de diamètre, composée de 10,1 paires de bases par tour et possédant un pas de 3,4 Å.^{3b} Les brins de la molécule d'ADN sont composés d'une succession de sous-unités 2'-désoxyribose (sucre dérivé du ribose) et phosphate, reliées entre elles *via* des liaisons phosphodiesters. Ces brins sont également fonctionnalisés par quatre nucléotides : la cytosine (notée C), la guanine (notée G), l'adénine (notée A) et la thymine (notée T), liées aux groupements pentoses *via* des liaisons osidiques. La cohésion sous forme de double hélice résulte de liaisons hydrogène intermoléculaires entre paires de bases complémentaires. En effet, une cytosine (motif pyrimidine) interagit avec une guanine (motif purine) à travers trois liaisons hydrogène (figure 2, en haut à droite) et une thymine (pyrimidine) interagit avec une adénine (purine) à travers deux liaisons hydrogène (figure 2, en bas à droite). De plus, l'empilement aromatique des noyaux pyrimidines et purines contribue à la stabilisation de cette structure.

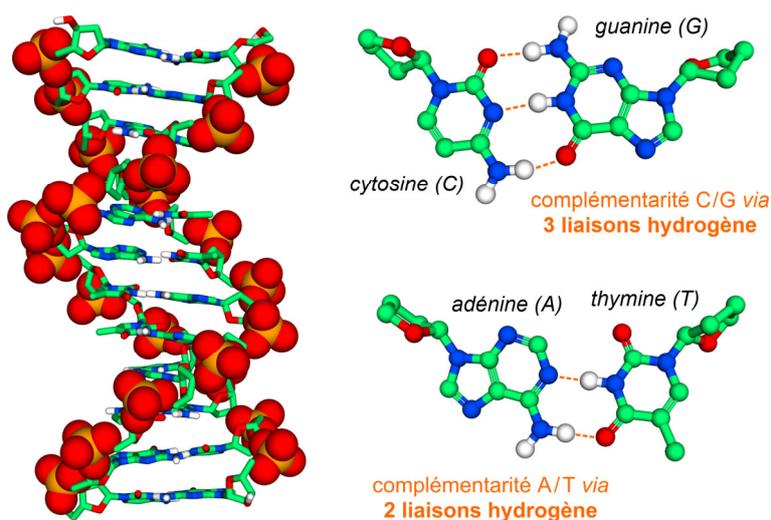


Figure 2. Structure cristallographique, obtenue par diffraction des rayons X, d'une portion d'ADN B sous forme de double hélice antiparallèle (PDB : 1D65) avec un zoom sur les modes de reconnaissance cytosine-guanine (en haut à droite) et adénine-thymine (en bas à droite). Sur la structure de gauche, les sous-unités phosphates sont en représentation CPK afin de mieux visualiser l'arrangement sous forme de double hélice. Les liaisons hydrogène sont représentées par des pointillés orange.

³ (a) Watson J.D. & Crick F.H., Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid, *Nature*, **1953**, 171, 737-738. (b) Wing R., Drew H., Takano T., Broka C., Tanaka S., Itakura K. & Dickerson R.E., Crystal Structure Analysis of a Complete Turn of B-DNA, *Nature*, **1980**, 287, 755-758; Edwards K.J., Brown D.G., Spink N., Skelly J.V. & Neidle S., Molecular Structure of the B-DNA Dodecamer d(CGCAATTGCG)₂: An Examination of Propeller Twist and Minor-Groove Water Structure at 2.2 Å Resolution, *J. Mol. Biol.*, **1992**, 226, 1161-1173.

1.1. Auto-assemblage sous forme de doubles hélices homomériques en milieu organique

Inspirés par les structures repliées et organisées des biopolymères, comme les doubles hélices de feglymycine,⁴ de gramicidine^{2b} ou encore d'ADN,^{3b} les chimistes se sont lancés dans la conception et la synthèse de brins moléculaires capables de s'auto-assembler en doubles hélices artificielles. De nos jours, les molécules hélicoïdales synthétiques sont relativement bien décrites dans la littérature. C'est par exemple le cas des hélicènes,^{5a} des peptides β ,^{5b} des oligourées,^{5c} des oligomères d'hydrazones aromatiques^{5d} ou des oligomères d'amides aromatiques.^{5e} En revanche, la conception de doubles hélices homomériques artificielles, issue de l'auto-assemblage de deux brins moléculaires identiques, a été moins étudiée. Comme nous le verrons en détail dans la sous-partie suivante, certaines classes de molécules hélicoïdales, comme les oligomères d'amides aromatiques, ont la capacité de s'agréger en solution et à l'état solide afin de conduire à des doubles hélices artificielles.

🌈 Hélicates linéaires à double brin

Au cours des années 1987 à 1990, le groupe du Professeur Jean-Marie Lehn a décrit des doubles hélices inorganiques appelées des hélicates,⁶ formées par auto-assemblage entre des ligands oligobipyridines et des cations Cu(I)^{7a} ou Ag(I).^{7b} La cohésion de ces architectures supramoléculaires stables résulte d'interactions de type métal-ligand entre les cations Cu(I) ou Ag(I) et les sous-unités 2,2'-bipyridines. En effet, chaque cation peut interagir avec deux 2,2'-bipyridines dans un environnement tétraédrique, conduisant à un repliement global sous forme de double hélice (figure 3a). Par la suite, de nombreux hélicates sous forme de doubles hélices ont été reportés dans la littérature, basés sur des interactions de type pyridine/Cd(II),^{8a} 1,10-phénantroline/Cu(I),^{8b} dipyrrine/Zn(II)^{8c} ou quinoline-

⁴ Bunkóczi G., Vértesy L. & Sheldrick G.M., The Antiviral Antibiotic Feglymycin: First Direct-Methods Solution of a 1000+ Equal-Atom Structure, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 1340-1342.

⁵ (a) Mori K., Murase T. & Fujita M., One-Step Synthesis of [16]Helicene, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 6847-6851. (b) Fernandes C., Faure S., Pereira E., Théry V., Declerck V., Guillot R. & Aitken D.J., 12-Helix Folding of Cyclobutane β -Amino Acid Oligomers, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 3606-3609. (c) Fremaux J., Fischer L., Arbogast T., Kauffmann B. & Guichard G., Condensation Approach to Aliphatic Oligoureia Foldamers: Helices with *N*-(Pyrrolidin-2-ylmethyl)ureido Junctions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 11382-11385. (d) Schmitt J.L., Stadler A.M., Kyritsakas N. & Lehn J.M., Helicity-Encoded Molecular Strands: Efficient Access by the Hydrazone Route and Structural Features, *Helv. Chim. Acta*, **2003**, *86*, 1598-1624. (e) Jiang H., Léger J.M. & Huc I., Aromatic δ -Peptides, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 3448-3449.

⁶ Piguet C., Bernardinelli G. & Hopfgartner G., Helicates as Versatile Supramolecular Complexes, *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 2005-2062; Paneerselvam A.P., Mishra S.S. & Chand D.K., Linear and Circular Helicates: A Brief Review, *J. Chem. Sci.*, **2018**, *130*, 1-18.

⁷ (a) Lehn J.M., Rigault A., Siegel J., Harrowfield J., Chevrier B. & Moras D., Spontaneous Assembly of Double-Stranded Helicates from Oligobipyridine Ligands and Copper(I) Cations: Structure of an Inorganic Double Helix, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1987**, *84*, 2565-2569. (b) Garrett T.M., Koert U., Lehn J.M., Rigault A., Meyer D. & Fischer J., Self-Assembly of Silver(I) Helicates, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1990**, *7*, 557-558.

⁸ (a) Constable E.C., Ward M.D. & Tocher D.A., Spontaneous Assembly of a Double-Helical Binuclear Complex of 2,2':6',2'':6'',2''':6''',2''''':6''''-Sexipyridine, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 1256-1258. (b) Yao Y., Perkovic M.W., Rillema D.P. & Woods C., Structures and Properties of Copper(II) and Copper(I) Complexes Containing an Ethane-Bridged Dimeric Phenanthroline Ligand, *Inorg. Chem.*, **1992**, *31*, 3956-3962. (c) Zhang F., Fluck A., Baudron S.A. & Hosseini M.W., Strapping a Benzaldehyde-Appended 2,2'-Bis-Dipyrrin Zn(II) Double-Stranded Helicate using Imine Bond Formation, *Dalton Trans.*, **2019**, *48*, 4105-4108. (d) Campbell V.E., De Hatten X., Delsuc N., Kauffmann B., Huc I. & Nitschke J.R., Cascading Transformations within a Dynamic Self-Assembled System, *Nat. Chem.*, **2010**, *2*, 684-687.

1,10-phénantroline/Cu(I)^{8d} (figure 3b à 3e, respectivement). Au cours du temps, des hélicates de plus en plus complexes ont été développés, notamment des hélicates auto-assemblés sous forme de triple hélice,^{9a} des hélicates cycliques,^{9b} des hélicates hétéronucléaires^{9c} (composés de différents cations métalliques) ou encore des hélicates hétéromériques^{9d} (composés de différents ligands). Le groupe de Jean-Marie Lehn a également montré que le fait de mélanger deux ligands différents en présence de deux cations métalliques différents conduit exclusivement à deux hélicates homomériques (n ligands identiques) et homonucléaire (m cations métalliques identiques).¹⁰ Cet exemple démontre donc la possibilité de former sélectivement des hélicates, *via* un processus supramoléculaire d'auto-assemblage, à partir d'une librairie de ligands et de cations métalliques. Pour finir, ces travaux basés sur la chimie de coordination métal-ligand ont ouvert la porte vers la conception d'édifices supramoléculaires bien plus sophistiqués comme des grilles,^{11a} des cages^{11b} et des nœuds moléculaires.^{11c}

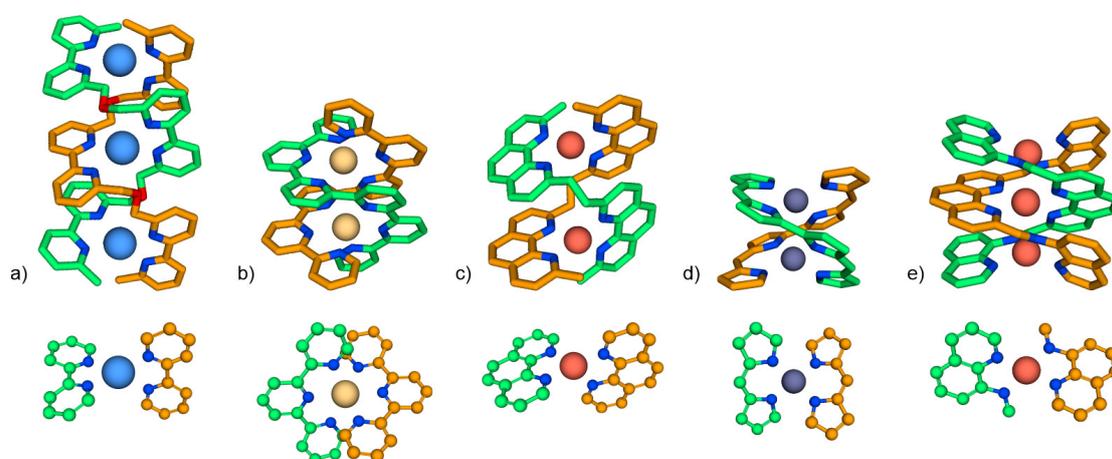


Figure 3. Structures cristallographiques d'une large librairie d'hélicates homomériques et homonucléaires stabilisés par des interactions ligand-métal de type a) 2,2'-bipyridine / Ag(I), b) pyridine / Cd(II), c) 1,10-phénantroline / Cu(I), d) dipyrriane / Zn(II) et e) quinoline·1,10-phénantroline / Cu(I). Sous chaque structure, un zoom sur la sphère de coordination du complexe polynucléaire est présenté. Par souci de clarté, les atomes de carbone des deux brins moléculaires ont des couleurs différentes (vert et orange). Toutes les structures cristallines sont à la même échelle et les atomes d'hydrogène ont été omis.

⁹ (a) Serr B.R., Andersen K.A., Elliott C.M. & Anderson O.P., A Triply-Bridged Dinuclear Tris(Bipyridine)Iron(II) Complex: Synthesis and Electrochemical and Structural Studies, *Inorg. Chem.*, **1988**, 27, 4499-4504; Corey E.J., Cywin C.L. & Noe M.C., Synthesis and X-Ray Structure of a Novel Chiral Trinuclear Titanium-Tetraol Complex, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 69-72. (b) Hasenknopf B., Lehn J.M., Kneisel B.O., Baum G. & Fenske D., Self-Assembly of a Circular Double Helicate, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1996**, 35, 1838-1840; Funeriu D.P., Lehn J.M., Baum G. & Fenske D., Double Subroutine Self-Assembly; Spontaneous Generation of a Nanocyclic Dodecanuclear Cu(I) Inorganic Architecture, *Chem. Eur. J.*, **1997**, 3, 99-104. (c) Piguet C., Bernardinelli G., Bünzli J.C.G., Petoud S. & Hopfgartner G., The First Structurally Characterized and Strongly Luminescent Self-Assembled Helical Heterodinuclear d-f Complex, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1995**, 24, 2575-2577. (d) Hasenknopf B., Lehn J.M., Baum G. & Fenske D., Self-Assembly of a Heteroduplex Helicate from Two Different Ligand Strands and Cu(II) Cations, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1996**, 93, 1397-1400.

¹⁰ Kramer R., Lehn J.M. & Marquis-Rigault A., Self-Recognition in Helicate Self-Assembly: Spontaneous Formation of Helical Metal Complexes from Mixtures of Ligands and Metal Ions, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1993**, 90, 5394-5398.

¹¹ (a) Ruben M., Rojo J., Romero-Salguero F.J., Uppadine L.H. & Lehn J.M., Grid-Type Metal Ion Architectures: Functional Metallosupramolecular Arrays, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 3644-3662. (b) Rizzuto F.J., Von Krbek L.K. & Nitschke J.R., Strategies for Binding Multiple Guests in Metal-Organic Cages, *Nat. Rev. Chem.*, **2019**, 3, 204-222. (c) Fielden S.D., Leigh D.A. & Woltering S.L., Molecular Knots, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, 56, 11166-11194.

🚩 Doubles hélices d'oligopyridines dicarboxamides

Quelques années plus tard, Jean-Marie Lehn et Ivan Huc ont décrit les premières doubles hélices synthétiques, formées par auto-assemblage de brins moléculaires de type oligopyridine dicarboxamide.¹² Ces oligomères sont constitués d'un enchaînement de sous-unités monomériques de type 2,6-diaminopyridine (notée P^N, figure 4b) et l'acide pyridine-2,6-dicarboxylique (noté P^C, figure 4c), reliées entre elles par le biais de liaisons amides. Au sein de l'oligomère formé, chaque sous-unité pyridine adopte une configuration *anti* du fait de l'établissement de liaisons hydrogène intramoléculaires stabilisantes (pointillés orange sur la figure 4b et 4c) et en l'absence de répulsions électrostatiques entre l'atome d'azote endocyclique et les deux atomes d'oxygène des fonctions carbonyles (flèches orange sur la figure 4b et 4c). Ces oligomères synthétiques se replient donc sous la forme d'une hélice, suite à une combinaison linéaire de conformations préférentielles locales.¹³

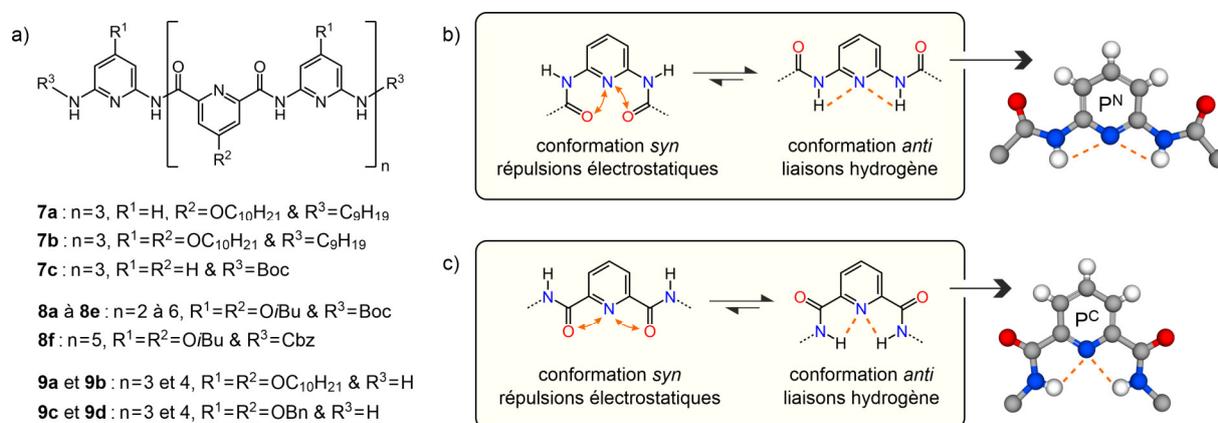


Figure 4. a) Formules des oligomères de type pyridine dicarboxamide, décrits par les groupes du Pr. Jean-Marie Lehn et du Pr. Ivan Huc, ayant la capacité de se replier sous forme de simple hélice et de s'auto-assembler sous forme de double hélice. Conformations *syn* et *anti* avec un extrait de structure cristalline en conformation *anti* b) de la sous-unité 2,6-diaminopyridine P^N et c) de la sous-unité acide pyridine-2,6-dicarboxylique P^C. Les répulsions électrostatiques et les liaisons hydrogène sont légendées par des flèches et des pointillés orange.

Les oligomères **7a** à **7c** (figure 4a), variant de par leurs chaînes latérales en position 4 (notées R¹ et R² pour les sous-unités monomériques P^N et P^C, respectivement) ainsi que par leurs groupements terminaux (notés R³), ont la capacité de s'auto-assembler sous forme de doubles hélices. En effet, il a été montré par spectroscopie RMN ¹H que le fait de concentrer l'oligomère engendre l'émergence d'un nouveau jeu de signaux, correspondant à la double hélice (signaux blindés dus à un effet de courant de cycle), en échange lent à l'échelle de temps de la RMN avec la simple hélice correspondante. De plus, ce phénomène d'auto-assemblage est réversible étant donné que le duplex peut être dissocié sous l'effet de la chaleur. Il en résulte donc un échange dynamique entre les états de simple et dou-

¹² Berl V., Huc I., Khoury R.G., Krische M.J. & Lehn J.M., Interconversion of Single and Double Helices Formed from Synthetic Molecular Strands, *Nature*, **2000**, 407, 720-723.

¹³ Huc I., Aromatic Oligoamide Foldamers, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 2004, 17-29; Hecht S. & Huc I., Foldamers: Structure, Properties and Applications, *Wiley-VCH*, **2007**.

ble hélices *via* extension et compression des brins moléculaires de type oligopyridine dicarboxamide (figure 5a). Concernant les constantes de dimérisation K_{dim} des oligomères **7a** et **7b**, elles s'élevèrent respectivement à 25-30 et $6,5 \cdot 10^4$ L.mol⁻¹ dans le CDCl₃ à 298 K. L'augmentation de la constante de dimérisation de l'oligomère **7b**, comparée à l'oligomère **7a**, peut être attribuée à l'augmentation du nombre d'interactions stabilisantes entre les chaînes latérales décyloxy en position 4 ainsi qu'à une augmentation du nombre d'interactions entre les noyaux aromatiques du fait de la présence de quatre chaînes latérales électrodonneuses (décyloxy, OC₁₀H₂₁) supplémentaires.

L'oligomère **7c** (figure 4a), moins soluble dans les solvants non-polaires du fait de l'absence des chaînes latérales R¹ et R², est donc plus enclin à cristalliser. Cela a permis d'obtenir des mono-cristaux de la forme monomérique de l'oligomère **7c**, dans un mélange DMSO/CH₃CN. La structure cristallographique correspondante (figure 5b) démontre bien un repliement hélicoïdal, sous la forme d'une simple hélice d'approximativement un tour et demi, composé de 4,5 sous-unités monomériques (P^N ou P^C) par tour d'hélice et possédant un pas de 3,5 Å. Des mono-cristaux du duplex (**7c**)₂ ont également été obtenus, dans un mélange nitrobenzène/heptane. La structure résultante (figure 5c et 5d) montre une architecture sous forme de double hélice d'approximativement deux tours et de 16,7 Å de long, composée de 4 sous-unités monomériques par tour d'hélice et possédant un pas de 7,2 Å. De plus, au sein de la double hélice, de nombreuses liaisons hydrogène intermoléculaires stabilisantes sont identifiables, entre les atomes d'azote des noyaux pyridines (accepteurs de liaisons hydrogène) et les protons des fonctions amides (donneurs de liaisons hydrogène).

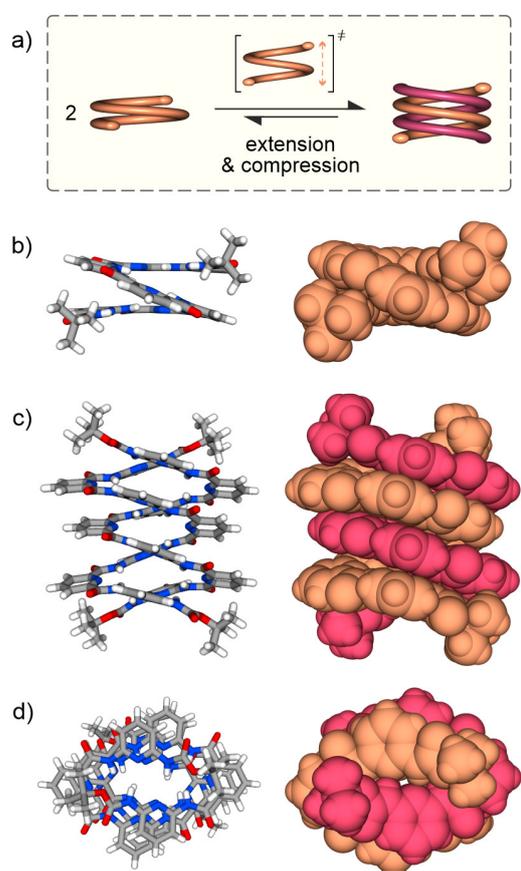


Figure 5. a) Représentation schématique du phénomène d'auto-assemblage des oligomères hélicoïdaux de type pyridine dicarboxamide, *via* un mécanisme d'extension et de compression des brins moléculaires. Structures cristallographiques, en représentation tubulaire (à gauche) et en représentation CPK (à droite), b) de la simple hélice **7c** vue de côté et c,d) de la double hélice (**7c**)₂ vue de côté et vue de haut, respectivement. Sur la structure de la double hélice en représentation CPK, les deux brins moléculaires sont identiques, des couleurs différentes ont été utilisées uniquement par soucis de clarté.

Par la suite, le groupe du Pr. Ivan Huc a continué d'investiguer l'auto-assemblage de ces foldamères de type oligopyridine dicarboxamide, notamment l'influence de la longueur de l'oligomère sur le phénomène de dimérisation.¹⁴ Pour ce faire, les oligomères **8a** à **8e** (pentamère, heptamère, nonamère, undécamère et tridécamère, respectivement), composés de chaînes latérales R¹ et R² de type isobutoxyle et de groupements terminaux R³ de type *tert*-butoxycarboxyle Boc, ont été synthétisés (voir figure 4a). Tout d'abord, il a été montré que la présence des chaînes latérales isobutoxy confère à ces séquences une bonne solubilité et une bonne cristallinité, même dans le cas des longs oligomères comme le tridécamère **8e**, auto-assemblé sous forme de double hélice (**8e**)₂ d'environ trois tours, de 2,6 nm de long et de 5,3 kDa. Les structures de la figure 6 confirment bien l'auto-assemblage sous forme de double hélice dans chacun des cas et montrent également l'encapsulation de une, deux, trois, quatre et cinq molécules d'eau, pour les doubles hélices (**8a**)₂ à (**8e**)₂, respectivement. Le motif structural est quasiment le même dans tous les duplex, à savoir une double hélice dont chaque brin est composé de quatre sous-unités monomériques par tour et possède un pas d'environ 7 Å. Ensuite, il a été reporté que plus les oligomères sont longs, plus ils sont enclins à s'auto-assembler. Les constantes de dimérisation K_{dim} s'étendent de 10⁴ à plus de 10⁶ L.mol⁻¹ dans le CDCl₃, solvant dans lequel la dimérisation est favorisée, contrairement au DMSO-*d*₆ et à la pyridine-*d*₅. Pour finir, plus les oligomères sont longs, plus la cinétique d'association et de dissociation des doubles hélices est lente. Par exemple, la cinétique d'association/dissociation de l'heptamère **8b** est de l'ordre de quelques minutes alors qu'elle est de l'ordre de plusieurs semaines dans le cas du tridécamère **8e**.

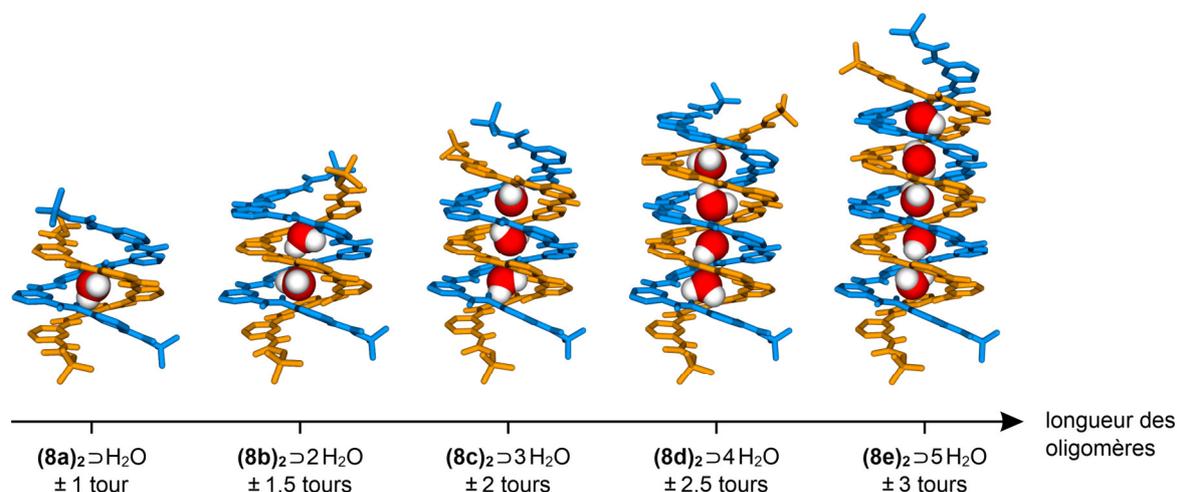


Figure 6. Structures cristallographiques, obtenues par diffraction des rayons X, du pentamère (**8a**)₂, de l'heptamère (**8b**)₂, du nonamère (**8c**)₂, de l'undécamère (**8d**)₂ et du tridécamère (**8e**)₂, encapsulant respectivement une, deux, trois, quatre et cinq molécules d'eau au sein de la cavité cylindrique de la double hélice. Sur chaque structure, les deux brins moléculaires sont identiques mais des couleurs différentes ont été utilisées uniquement par soucis de clarté. Les doubles hélices sont en représentation tubulaire et les molécules d'eau sont en représentation CPK. Les chaînes latérales isobutoxy ont été omises.

¹⁴ Baptiste B., Zhu J., Haldar D., Kauffmann B., Léger J.M. & Huc I., Hybridization of Long Pyridine-Dicarboxamide Oligomers into Multi-Turn Double Helices: Slow Strand Association and Dissociation, Solvent Dependence, and Solid State Structures, *Chem. Asian J.*, **2010**, 5, 1364-1375.

Précédemment, nous avons vu que la propension à dimériser des oligomères de type oligopyridine dicarboxamide dépend fortement de la longueur des brins hélicoïdaux et du solvant utilisé. D'autres facteurs, et plus particulièrement la nature des chaînes latérales R^1 et R^2 ainsi que la nature des groupements terminaux R^3 , peuvent influencer le phénomène de dimérisation. L'équipe du Pr. Ivan Huc a montré que les oligomères composés de chaînes latérales R^1 et R^2 alkoxy aliphatiques, comme par exemple des chaînes méthoxy $-OCH_3$, isobutoxy $-O^iBu$ ou encore décylxy $-OC_{10}H_{21}$, ne présentent pas d'interactions stabilisantes significatives lors de l'auto-assemblage de ces brins moléculaires sous forme de doubles hélices.¹⁵ Cependant, l'introduction de chaînes latérales R^1 et R^2 alkoxy aromatiques, à la place des chaînes alkoxy aliphatiques, augmente fortement la propension de ces oligomères à dimériser du fait de la mise en place d'interactions stabilisantes entre les noyaux aromatiques. En effet, l'heptamère **9c** et le nonamère **9d** (voir figure 4a), composés de chaînes latérales R^1 et R^2 de type benzyle $-OBn$, présentent d'excellentes constantes de dimérisation K_{dim} dans le $CDCl_3$ et même dans le $DMSO-d_6$ (tableau 1).¹⁵ Les doubles hélices **(9c)₂** et **(9d)₂** correspondantes ont également été caractérisées à l'état solide, par diffraction des rayons X, et les structures résultantes (figure 7) présentent de nombreux empilements aromatiques face-à-face (« face-to-face aromatic stacking » en anglais) et bord-à-face (« edge-to-face aromatic stacking » en anglais).¹⁵

Tableau 1. Constantes de dimérisation des oligomères **9a** à **9d**, mesurées par spectroscopie RMN 1H dans le $CDCl_3$ et dans le $DMSO-d_6$ à 298 K. Les traits (-) correspondent à des données non déterminées.

Solvants	Constantes de dimérisation K_{dim} à 298 K (L.mol ⁻¹)			
	Heptamère 9a ($R^1=R^2=OC_{10}H_{21}$)	Nonamère 9b ($R^1=R^2=OC_{10}H_{21}$)	Heptamère 9c ($R^1=R^2=OBn$)	Nonamère 9d ($R^1=R^2=OBn$)
$CDCl_3$	$6,9 \cdot 10^4$	$6,0 \cdot 10^4$	$5,3 \cdot 10^5$	$> 10^6$
$DMSO-d_6$	-	-	$1,2 \cdot 10^2$	$2,3 \cdot 10^3$

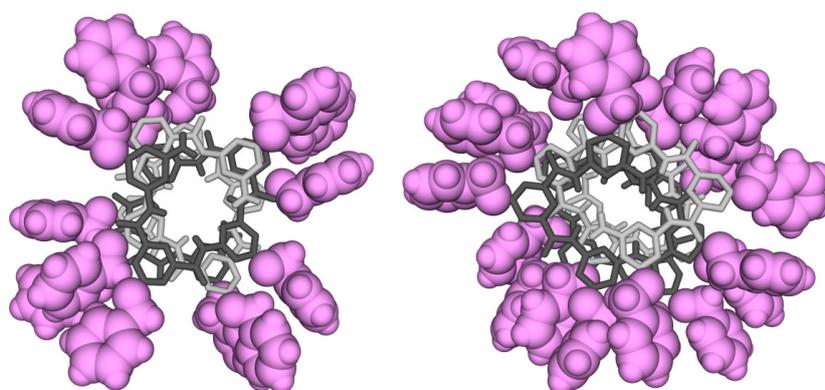


Figure 7. Structures cristallines, vue de dessus, des doubles hélices **(9c)₂** (gauche) et **(9d)₂** (droite). Les doubles hélices sont en représentation tubulaire (gris/noir) tandis que les chaînes latérales benzyles sont en représentation CPK (rose).

¹⁵ Haldar D., Jiang H., Léger J.M. & Huc I., Interstrand Interactions between Side Chains in a Double-Helical Foldamer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 5483-5486; Haldar D., Jiang H., Léger J.M. & Huc I., Double Versus Single Helical Structures of Oligopyridine-Dicarboxamide Strands. Part 2: The Role of Side Chains, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 6322-6330.

Le dernier paramètre pouvant influencer la propension à dimériser d'un oligomère de type oligopyridine dicarboxamide est la nature des groupements terminaux R^3 .¹⁶ Des études de spectroscopie RMN 1H dans le $CDCl_3$ et la pyridine- d_5 ont montrées que la constante de dimérisation K_{dim} de l'undécamère **8d** (figure 4a), composé de deux groupements terminaux R^3 de type *tert*-butoxycarbonyle (Boc), est de deux à trois ordres de grandeur supérieur à la constante de dimérisation de l'undécamère **8f** (figure 4a), composé quant à lui de deux groupements terminaux R^3 de type carboxybenzyle (Cbz). Cette différence est attribuée au fait que les groupements encombrants Boc de l'oligomère **8d** facilitent l'extension de la simple hélice, diminuant ainsi le coût enthalpique associé au phénomène de dimérisation, comparé aux groupements Cbz qui sont plats et peu encombrés. Cependant, la présence des groupements Boc ralentit la cinétique d'association/dissociation du duplex (**8d**)₂, comparé à la présence des groupements Cbz dans le cas du duplex (**8f**)₂. En effet, des chocs stériques peuvent avoir lieu entre les groupements Boc d'un brin moléculaire et ceux de l'autre brin moléculaire, lors du mécanisme de vissage/dévisage conduisant à l'auto-assemblage sous forme de double hélice.

🚦 Doubles hélices d'oligoamides aromatiques

Comme nous l'avons vu en détail précédemment, les foldamères d'oligoamides aromatiques hélicoïdaux de type oligopyridine dicarboxamide présentent une forte propension à dimériser, en solution et à l'état solide. L'exemple le plus marquant est probablement le tridécamère **8e** (figure 4a), auto-assemblé en double hélice (**8e**)₂ (figure 6) de 2,6 nm de long, de 5,3 kDa et présentant une constante de dimérisation dans le $CDCl_3$ de plus de 10^6 L.mol⁻¹. Par la suite, les groupes du Pr. Ivan Huc et du Dr. Yann Ferrand ont développé une large librairie de monomères diamines, diacides et amino-acides hétérocycliques aromatiques (figure 5a du chapitre 1), variant de par la taille de leurs unités aromatiques et du positionnement de leurs substituants amine et acide. Chaque monomère va induire une courbure locale au sein de l'hélice et la forme de l'objet replié résulte donc d'une combinaison linéaire de conformations préférentielles locales.¹⁷ Par exemple, un octamère de quinoline Q₈ se replie sous forme d'une simple hélice cylindrique (figure 8a).^{18a} En revanche, le fait d'introduire des monomères possédant une forte courbure (codant pour un petit diamètre d'hélice) à chaque extrémité d'une

¹⁶ Baptiste B., Zhu J., Haldar D., Kauffmann B., Léger J.M. & Huc I., Hybridization of Long Pyridine-Dicarboxamide Oligomers into Multi-Turn Double Helices: Slow Strand Association and Dissociation, Solvent Dependence, and Solid State Structures, *Chem. Asian J.*, **2010**, 5, 1364-1375.

¹⁷ Huc I., Aromatic Oligoamide Foldamers, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 2004, 17-29; Ferrand Y. & Huc I., Designing Helical Molecular Capsules Based on Folded Aromatic Amide Oligomers, *Acc. Chem. Res.*, **2018**, 51, 970-977.

¹⁸ (a) Jiang H., Léger J.M. & Huc I., Aromatic δ -Peptides, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 3448-3449. (b) Ferrand Y., Kendhale A.M., Kauffmann B., Grélard A., Marie C., Blot V., Pipelier M., Dubreuil D. & Huc I., Diastereoselective Encapsulation of Tartaric Acid by a Helical Aromatic Oligoamide, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 7858-7859. (c) Gan Q., Bao C., Kauffmann B., Grélard A., Xiang J., Liu S., Huc I. & Jiang H., Quadruple and Double Helices of 8-Fluoroquinoline Oligoamides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 1715-1718. (d) Berni E., Garric J., Lamit C., Kauffmann B., Léger J.M. & Huc I., Interpenetrating Single Helical Capsules, *Chem. Commun.*, **2008**, 17, 1968-1970; Mateus P., Chandramouli N., Mackereth C.D., Kauffmann B., Ferrand Y. & Huc I., Allosteric Recognition of Homomeric and Heteromeric Pairs of Monosaccharides by a Foldamer Capsule, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, 59, 5797-5805. (e) Chandramouli N., Ferrand Y., Kauffmann B. & Huc I., Citric Acid Encapsulation by a Double Helical Foldamer in Competitive Solvents, *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 3939-3942; Wang X., Wicher B., Ferrand Y. & Huc I., Orchestrating Directional Molecular Motions: Kinetically Controlled Supramolecular Pathways of a Helical Host on Rodlike Guests, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, 139, 9350-9358.

séquence et des monomères possédant une faible courbure (codant pour un grand diamètre d'hélice) au centre de la séquence conduit à une capsule moléculaire hélicoïdale, c'est-à-dire une simple hélice ovoïdale. C'est notamment le cas de l'oligomère $Q_3PN_2pppN_2PQ_3$ (figure 8b), connu pour encapsuler l'acide tartrique avec une excellente affinité, sélectivité et diastéréosélectivité.^{18b} Ces équipes ont également montré que certaines séquences ont la capacité de s'auto-assembler sous forme d'hélice double, triple et même quadruple (figure 5d du chapitre 1). Les oligomères de quinolines Q_n (Q étant l'acide 8-amino-quinoline-2-carboxylique) se replient sous forme d'hélices simples cylindriques mais n'ont en revanche pas la capacité de s'auto-assembler en hélices multiples du fait d'un rayon de courbure trop étroit. Cependant, les oligomères hélicoïdaux de fluoro-quinolines Q^F_n (Q^F étant l'acide 7-amino-8-fluoro-quinoline-2-carboxylique) ont quant à eux la capacité de s'auto-assembler, en solution et à l'état solide, sous forme d'hélices multiples étant donné que ces oligomères possèdent un rayon de courbure bien plus important que les oligomères de quinolines Q_n . En effet, un tétramère de fluoro-quinolines Q^F_4 peut s'agréger sous forme d'une hélice quadruple tandis qu'un octamère de fluoro-quinolines Q^F_8 peut s'agréger quant à lui sous forme d'une double hélice cylindrique antiparallèle (figure 8c).^{18c} De plus, les séquences possédant un trimère de quinolines Q_3 (codant pour un petit diamètre d'hélice) à chaque extrémité, agissant comme des « chapeaux moléculaires », ne peuvent pas s'auto-assembler. Toutefois, le fait de remplacer ce trimère de quinolines Q_3 par un dimère de quinolines Q_2 ou un trimère de pyridines P_3 permet l'interpénétration de capsules hélicoïdales conduisant à des doubles hélices ovoïdales (figure 8d et 8e).^{18d} Pour finir, le fait de retirer un des deux « chapeaux moléculaires » d'une capsule hélicoïdale conduit à l'auto-assemblage de la séquence correspondante sous la forme d'une double hélice ovoïdale antiparallèle (figure 8f et 8g).^{18e}

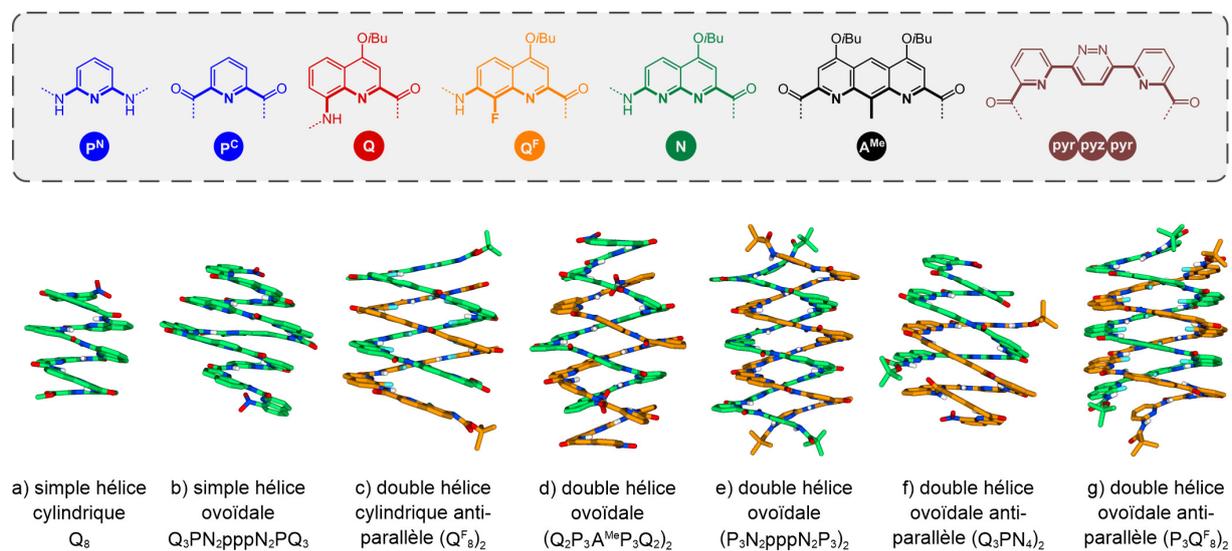


Figure 8. Structures cristallographiques, obtenues par diffraction des rayons X, d'une large variété de foldamères d'oligoamides aromatiques a,b) repliés sous forme de simples hélices et c-g) auto-assemblés sous forme de doubles hélices. Dans le cas des doubles hélices, les atomes de carbone des deux brins moléculaires ont des couleurs différentes (vert et orange) par soucis de clarté. Toutes les structures cristallines sont à la même échelle et les chaînes latérales, les molécules de solvant et les molécules encapsulées ont été omises par soucis de clarté. La structure des monomères utilisés ainsi que leurs abréviations sont représentées dans l'encadré gris.

Les quinolines Q sont composées d'une fonction acide en position 2 et d'une fonction amine en position 8, générant ainsi un angle de courbure (angle entre la fonction acide et la fonction amine) de 60° (figure 9a). L'enchaînement de n sous-unités monomériques de type quinolines conduit donc à un oligomère replié sous la forme d'une hélice canonique du fait de l'établissement de liaisons hydrogène intramoléculaires, de la présence de répulsions électrostatiques, de la conjugaison du système et de l'empilement aromatique (figure 9a). Il a par exemple été montré qu'un octamère de quinolines Q_8 se replie sous la forme d'une simple hélice de 13 Å de long^{19a} (figure 9c) et qu'un 48-mer de quinolines Q_{48} conduit à une hélice de 7 nm de long.^{19b}

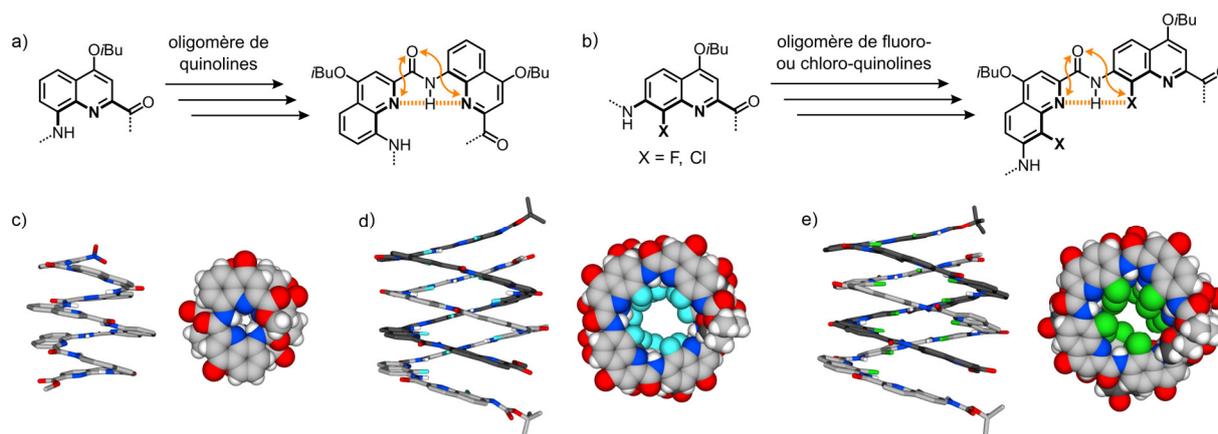


Figure 9. Modes de repliement au sein a) d'un oligomère de quinolines Q_n et b) d'un oligomère de fluoro- ou chloro-quinolines Q^n_X . Les liaisons hydrogène et les répulsions électrostatiques sont représentées par des pointillés et des flèches orange, respectivement. Structures cristallographiques des octamères c) Q_8 , d) Q_8^F et e) Q_8^{Cl} . L'oligomère Q_8 est replié sous forme d'une simple hélice cylindrique alors que les oligomères Q_8^F et Q_8^{Cl} sont auto-assemblés sous forme de doubles hélices antiparallèles cylindriques. Dans le cas des doubles hélices, les atomes de carbone des deux brins moléculaires ont des couleurs différentes (noir et gris).

Les monomères de type fluoro-quinolines Q^F et chloro-quinolines Q^{Cl} sont quant à eux composés d'une fonction acide en position 2, d'une fonction amine en position 7 et d'un substituant halogéné (F ou Cl) en position 8, générant ainsi un angle de courbure de 120° (figure 9b). De ce fait, contrairement aux oligomères hélicoïdaux de quinolines Q_n , les oligomères de fluoro-quinolines Q^n_F et de chloro-quinolines Q^n_{Cl} ont la capacité de se replier sous forme d'hélices simples et de s'auto-assembler, en solution et à l'état solide, afin de conduire à des hélices multiples stables.²⁰ En effet, le rayon de courbure des oligomères Q^n_F et Q^n_{Cl} étant plus large que celui des oligomères Q_n , le mécanisme d'extension des brins moléculaires, conduisant à l'auto-assemblage en hélices multiples, est favorisé

¹⁹ (a) Jiang H., Léger J.M. & Huc I., Aromatic δ -Peptides, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 3448-3449. (b) Li X., Qi T., Srinivas K., Massip S., Maurizot V. & Huc I., Synthesis and Multibromination of Nanosized Helical Aromatic Amide Foldamers via Segment-Doubling Condensation, *Org. Lett.*, **2016**, 18, 1044-1047.

²⁰ (a) Gan Q., Bao C., Kauffmann B., Grélard A., Xiang J., Liu S., Huc I. & Jiang H., Quadruple and Double Helices of 8-Fluoroquinoline Oligoamides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 1715-1718. (b) Gan Q., Li F., Li G., Kauffmann B., Xiang J., Huc I. & Jiang H., Heteromeric Double Helix Formation by Cross-Hybridization of Chloro- and Fluoro-Substituted Quinoline Oligoamides, *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 297-299.

du fait d'un coup enthalpique moins important. Par exemple, les octamères Q_8^F et Q_8^Cl s'auto-assemblent sous forme de doubles hélices antiparallèles cylindriques de 19 Å de long (figure 9d et 9e, respectivement) et présentent des constantes de dimérisation de $8,5 \cdot 10^5 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$ dans le $CDCl_3$ à 298 K dans les deux cas. Pour finir, il est intéressant de souligner que certains foldamères d'oligoamides aromatiques hélicoïdaux ont la capacité de s'auto-assembler sous forme d'hélices multiples d'ordres supérieurs. A titre d'exemples, un tétramère de naphtyridines N_4 conduit à une triple hélice²¹ et un tétramère de fluoro-quinolines Q_4^F conduit à une hélice quadruple.^{20a}

En 2016, dans la revue *Chemical Communications*, les groupes d'Ivan Huc et Yann Ferrand ont reporté la conception d'une double hélice antiparallèle, possédant une forme de capsule hélicoïdale et capable d'encapsuler une molécule invitée d'acide citrique au sein de la cavité cylindrique centrale du duplex.²² La séquence **10** (figure 10a) est composée d'un trimère de quinolines Q_3 permettant d'éviter l'agrégation sous forme de double hélice parallèle (forte courbure et donc petit diamètre d'hélice) et agissant comme un « chapeau moléculaire » afin d'isoler complètement la molécule invitée du solvant. Un tétramère de naphtyridines N_4 est relié au segment Q_3 par le biais d'un monomère 2,6-diaminopyridine. Les oligomères de naphtyridines sont connus pour s'auto-assembler sous forme d'hélices multiples^{23a} mais également pour leurs capacités à lier des fonctions acides carboxyliques^{23b} via la formation de liaisons hydrogène intermoléculaires entre les atomes d'azote endocycliques des sous-unités naphtyridines (accepteurs de liaisons hydrogène) et les protons des fonctions acides carboxyliques (donneurs de liaisons hydrogène). Il a été montré, par le biais d'études en solution et à l'état solide, que la séquence **10** a la capacité de s'auto-assembler sous la forme d'une double hélice antiparallèle $(\mathbf{10})_2$ et la constante de dimérisation résultante s'élève à $K_{dim} = 6,8 \cdot 10^4 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$ dans l'acétone- d_6 à 298 K. La structure cristallographique du duplex $(\mathbf{10})_2$ confirme comme attendu l'agencement des segments Q_3 (en bleu) et PN_4 (en vert) sous forme de simple hélice et de double hélice, respectivement (figure 10b, gauche). Pour finir, la capsule hélicoïdale $(\mathbf{10})_2$ est composée d'une cavité cylindrique centrale polaire $(PN_4)_2$ possédant un volume de 210 \AA^3 et pouvant accueillir une molécule d'acide citrique **11** et deux molécules d'eau (figure 10b, droite), même dans des mélanges de solvants polaires et protiques compétitifs comme le mélange acétone- d_6 /méthanol- d_3 (9:1 vol/vol).

²¹ Ferrand Y., Kendhale A.M., Garric J., Kauffmann B. & Huc I., Parallel and Antiparallel Triple Helices of Naphthyridine Oligoamides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 1778-1781.

²² Chandramouli N., Ferrand Y., Kauffmann B. & Huc I., Citric Acid Encapsulation by a Double Helical Foldamer in Competitive Solvents, *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 3939-3942.

²³ (a) Ferrand Y., Kendhale A.M., Garric J., Kauffmann B. & Huc I., Parallel and Antiparallel Triple Helices of Naphthyridine Oligoamides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 1778-1781. (b) Ferrand Y., Kendhale A.M., Kauffmann B., Grélard A., Marie C., Blot V., Pipelier M., Dubreuil D. & Huc I., Diastereoselective Encapsulation of Tartaric Acid by a Helical Aromatic Oligoamide, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 7858-7859; Lautrette G., Wicher B., Kauffmann B., Ferrand Y. & Huc I., Iterative Evolution of an Abiotic Foldamer Sequence for the Recognition of Guest Molecules with Atomic Precision, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 10314-10322; Mateus P., Jacquet A., Méndez-Ardoy A., Bouloy A., Kauffmann B., Pecastaings G., Buffeteau T., Ferrand Y., Bassani D.M. & Huc I., Sensing a Binding Event through Charge Transport Variations using an Aromatic Oligoamide Capsule, *Chem. Sci.*, **2021**, *12*, 3743-3750.

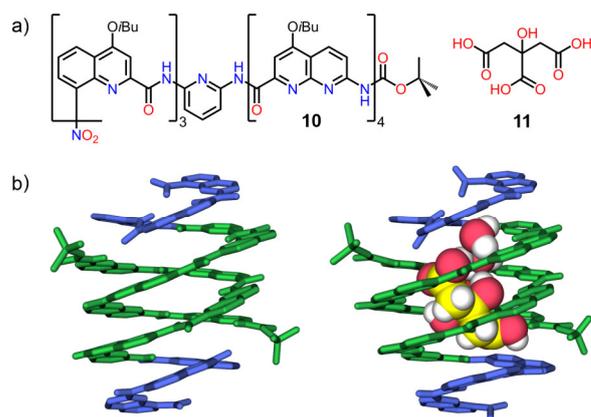


Figure 10. a) Formules de l'oligomère **10** et de l'acide citrique **11**. b) Structures cristallographiques de la double hélice **(10)₂** (gauche) et du complexe **(10)₂ · 11** (droite) avec les atomes de carbone et d'oxygène de l'acide citrique et des deux molécules d'eau en jaune et rose, respectivement.

Par la suite, les équipes d'Ivan Huc et Yann Ferrand se sont intéressées à concevoir des capsules hélicoïdales dont le volume interne des cavités cylindriques centrales est de plus en plus important.²⁴ La séquence hélicoïdale **12** (figure 11a) est fonctionnalisée à chaque extrémité par des trimères de quinolines Q₃ permettant de boucher la cavité cylindrique centrale de l'hélice mais également d'empêcher son agrégation sous forme d'hélices multiples. Ces trimères Q₃ sont reliés à une cavité cylindrique centrale par le biais de monomères 2,6-diaminopyridines. La cavité centrale est composée quant à elle de quatre sous-unités naphtyridines, connues pour lier des acides carboxyliques par le biais de liaisons hydrogène, et d'une sous-unité centrale pyridine-pyridazine-pyridine. Il a été montré que cet oligomère **12** se replie sous forme d'une simple hélice ovoïdale (figure 8b), possédant une cavité interne de 166 Å³ et pouvant accueillir une molécule d'acide tartrique **14** (figure 11c), *via* la formation de liaisons hydrogène intermoléculaires, avec une constante d'association s'élevant à 5 300 L.mol⁻¹ dans un mélange CDCl₃/DMSO (9:1 vol/vol).²⁵ Plus récemment, il a été reporté que le fait de remplacer les deux trimères de quinolines Q₃ de la séquence **12** par deux dimères de pyridines P₂ permet la dimérisation de la séquence **13** résultante (figure 11b).²⁶ En effet, des études en solution et à l'état solide ont révélé la formation d'une double hélice ovoïdale (constante de dimérisation K_{dim} de 4.10⁵ L.mol⁻¹ dans le mélange CDCl₃/DMSO - 9:1 vol/vol) de 2 nm de long et possédant une cavité interne de 280 Å³ (figure 12), contre 166 Å³ dans le cas de la simple hélice **12**. Cette cavité interne bien plus volumineuse que celle de la simple hélice **12** est en mesure d'accueillir deux molécules de xylopyranose **15** (figure 11c) conduisant au complexe homomérique **(13)₂ · (15)₂** (figure 12, constantes d'association K_a de 69 200 et 31 600 L.mol⁻¹, dans le mélange CDCl₃/DMSO - 9:1 vol/vol, pour l'encapsulation de la première et de la seconde molécule de xylopyranose, respectivement). Pour finir, l'ajout d'arabinopyranose **16** (figure 11c) à une solution du complexe homomérique **(13)₂ · (15)₂** génère la formation du complexe hétéromérique **(13)₂ · (15 · 16)** (figure 12, constante d'association K_a de 46 800 L.mol⁻¹, dans le mélange CDCl₃/DMSO - 9:1 vol/vol, pour l'encapsulation de la molécule d'arabinopyranose).

²⁴ Ferrand Y. & Huc I., Designing Helical Molecular Capsules Based on Folded Aromatic Amide Oligomers, *Acc. Chem. Res.*, **2018**, *51*, 970-977; Saha S., Kauffmann B., Ferrand Y. & Huc I., Selective Encapsulation of Disaccharide Xylobiose by an Aromatic Foldamer Helical Capsule, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, 13542-13546.

²⁵ Ferrand Y., Kendhale A.M., Kauffmann B., Grélard A., Marie C., Blot V., Pipelier M., Dubreuil D. & Huc I., Diastereoselective Encapsulation of Tartaric Acid by a Helical Aromatic Oligoamide, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 7858-7859.

²⁶ Mateus P., Chandramouli N., Mackereth C.D., Kauffmann B., Ferrand Y. & Huc I., Allosteric Recognition of Homomeric and Heteromeric Pairs of Monosaccharides by a Foldamer Capsule, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, 5797-5805.

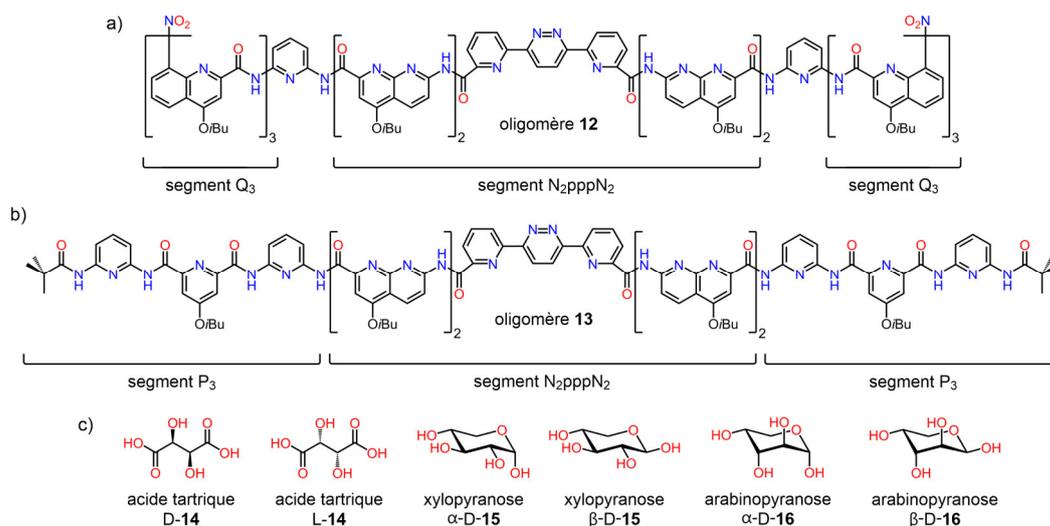


Figure 11. Formules des oligomères a) **12** et b) **13** constitués de la même cavité cylindrique centrale (segment N_2pppN_2) mais possédant des segments différents à chaque extrémité. La séquence **12** est fonctionnalisée par deux segments Q_3 ne permettant pas la formation d'une double hélice alors que la séquence **13** est fonctionnalisée par deux segments P_3 rendant possible la dimérisation de l'oligomère **13** en double hélice $(13)_2$. c) Formules des molécules invitées **14** (acide tartrique), **15** (xylopyranose) et **16** (arabinopyranose).

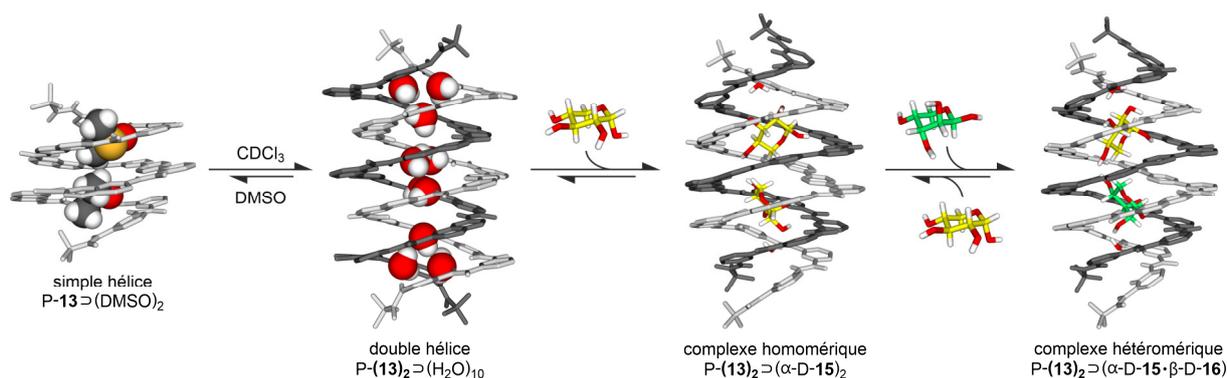


Figure 12. Représentation schématique de la dimérisation de la simple hélice **13**, conduisant à la double hélice ovoïdale $(13)_2$ et de l'encapsulation des molécules invitées **15** et **16**, au sein de la cavité cylindrique centrale de cette double hélice, conduisant aux complexes homomérique $(13)_2 \supset (15)_2$ et hétéromérique $(13)_2 \supset (15 \cdot 16)$. Les structures de la simple hélice **13**, de la double hélice $(13)_2$ et du complexe $(13)_2 \supset (15)_2$ ont été obtenues par diffraction des rayons X et la structure du complexe $(13)_2 \supset (15 \cdot 16)$ a été obtenue par modélisation moléculaire (champ de force moléculaire statique Merck MMFFs). Les atomes de carbone des molécules de xylopyranose et d'arabinopyranose sont représentés en jaune et vert, respectivement.

🔗 Doubles hélices à base d'oligomères de type pyridine-pyrimidine

Au cours des années 1990, le groupe du Pr. Jean-Marie Lehn a montré que des oligomères composés alternativement de sous-unités monomériques de type pyridine et pyrimidine ont la capacité de se replier sous forme d'hélices stables, en solution ainsi qu'à l'état solide (figure 13a). Ce repliement hélicoïdal est dû au fait que la liaison simple C-C entre deux sous-unités monomériques adjacentes adopte une conformation *trans* suite aux répulsions électrostatiques entre les atomes d'azote endo-

cycliques (comme dans le cas d'une sous-unité 2,2'-bipyridine). Les structures cristallographiques des oligomères **17a** à **17d** confirment le repliement hélicoïdal de ce type d'oligomère ainsi que l'arrangement *trans* des liaisons entre les monomères pyridine et pyrimidine (figure 13c).²⁷ Par exemple, l'hélice **17d** est composée de trois tours, possède un pas de 3,75 Å et une longueur d'environ 11 Å. De plus, dans le cas de l'oligomère hélicoïdal **17b**, il a été montré que l'ajout d'ions Ag⁺ conduit à la formation par auto-assemblage d'une double hélice composée de deux brins moléculaires et de deux cations Ag⁺. L'élucidation de la structure cristallographique de cette architecture a révélé que la cohésion de ce duplex résulte de la coordination de chaque cation Ag⁺ à deux sous-unités bipyridines terminales, chacune provenant d'un brin moléculaire (figure 13d). Plus intéressant encore, ce système est réversible étant donné que l'ajout du 2,2,2-cryptand **18** (figure 13b) permet de séquestrer les cations Ag⁺ et de régénérer l'oligomère **17b** sous forme de simple hélice. Pour finir, le 2,2,2-cryptand sous sa forme protonée **18-2H⁺** (figure 13b) n'est plus en mesure de séquestrer les ions Ag⁺ signifiant donc que l'ajout successif d'acide et de base à ce système supramoléculaire dynamique permet un échange entre les états de simple hélice (forme contractée de 3,6 Å de long) et de double hélice (forme étendue de 10,3 Å de long, comparable à l'oligomère **17d** sous forme de simple hélice en terme de longueur).^{27b}

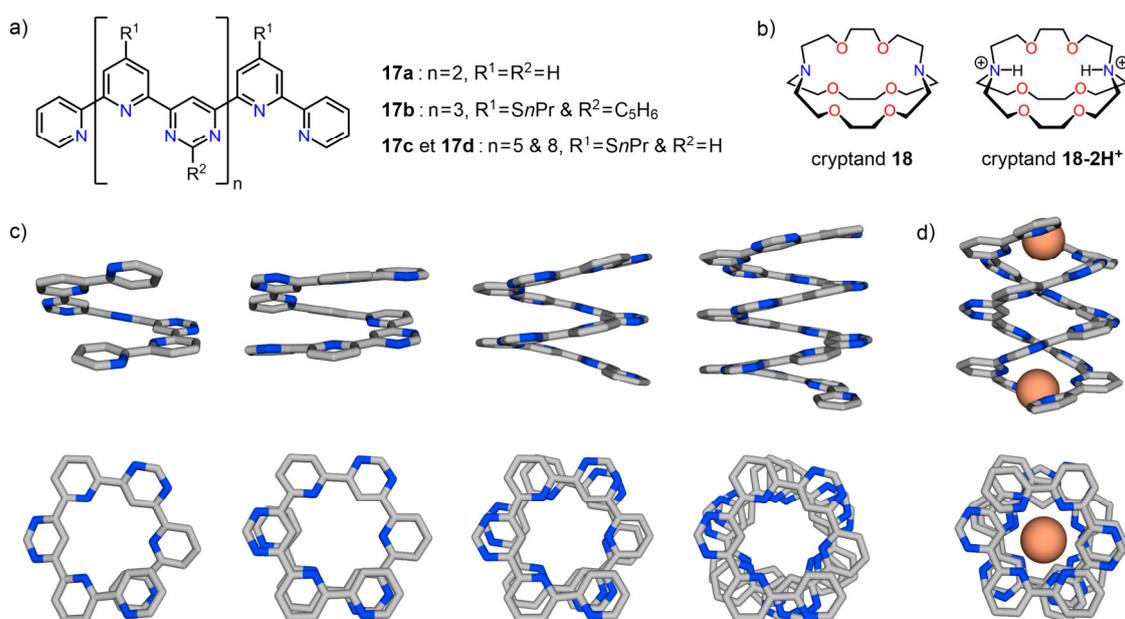


Figure 13. Formules a) des oligomères **17a** à **17d** et b) des 2,2,2-cryptands **18** et **18-2H⁺**. Structures cristallographiques en représentation tubulaire, vues de face (en haut) et de haut (en bas), c) des oligomères hélicoïdaux **17a** à **17d** (de gauche à droite) et d) de la double hélice (**17b-Ag⁺**)₂ avec les cations Ag⁺ en représentation CPK. Les chaînes latérales R¹ et R² ont été omises par soucis de clarté.

²⁷ (a) Hanan G.S., Lehn J.M., Kyritsakas N. & Fischer J., Molecular Helicity: A General Approach for Helicity Induction in a Polyheterocyclic Molecular Strand, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1995**, 7, 765-766; Bassani D.M., Lehn J.M., Baum G. & Fenske D., Designed Self-Generation of an Extended Helical Structure from an Achiral Polyheterocyclic Strand, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1997**, 36, 1845-1847; Ohkita M., Lehn J.M., Baum G. & Fenske D., Helicity Coding: Programmed Molecular Self-Organization of Achiral Nonbiological Strands into Multiturn Helical Superstructures: Synthesis and Characterization of Alternating Pyridine-Pyrimidine Oligomers, *Chem. Eur. J.*, **1999**, 5, 3471-3481. (b) Barboiu M., Vaughan G., Kyritsakas N. & Lehn J.M., Dynamic Chemical Devices: Generation of Reversible Extension/Contraction Molecular Motion by Ion-Triggered Single/Double Helix Interconversion, *Chem. Eur. J.*, **2003**, 9, 763-769.

🚧 Doubles hélices à base d'oligomères de type aryle-triazole

Précédemment, nous avons vu que les oligomères hélicoïdaux de type pyridine-pyrimidine avaient la capacité de s'auto-assembler en double hélice, suite à l'utilisation de cations Ag^+ . L'équipe du Pr. Amar Flood s'est intéressée quant à elle à l'utilisation d'anions afin d'engendrer l'auto-assemblage d'oligomères de type aryle-triazole sous forme de doubles hélices. Tout d'abord, ces oligomères sont constitués alternativement de sous-unités monomériques de type triazole et aryle (phényle ou pyridine), reliées entre elles par le biais de liaisons simples C-C, et fonctionnalisés à chaque extrémité de la séquence par une sous-unité terminale (phényle ou azobenzène). Les oligomères **19** et **20**²⁸ (figure 14a et 14b) adoptent un repliement hélicoïdal partiel du fait de la formation de liaisons hydrogène intramoléculaires (figure 14c) entre les fonctions amides des sous-unités phényles (donneurs de liaisons hydrogène) et les sous-unités triazoles (accepteurs de liaisons hydrogène). En revanche, l'ajout de chlorure de sodium NaCl engendre un repliement hélicoïdal global autour d'un anion Cl^- suite à l'établissement de liaisons hydrogène supplémentaires de type $\text{CH}\cdots\text{Cl}^-$ (figure 14c), au sein de la cavité cylindrique du foldamère, entre les fonctions triazoles (donneurs de liaisons hydrogène) et l'anion Cl^- (accepteur de liaisons hydrogène).²⁹ La structure cristalline de l'architecture **20-Cl** confirme bien la formation d'un complexe de stœchiométrie 1:1 et montre que les sous-unités terminales *E*-azobenzène, localisées de part et d'autre de la séquence, agissent comme des « chapeaux moléculaires » afin de séquestrer complètement l'anion Cl^- au sein de la cavité hélicoïdale (figure 14d à 14f).

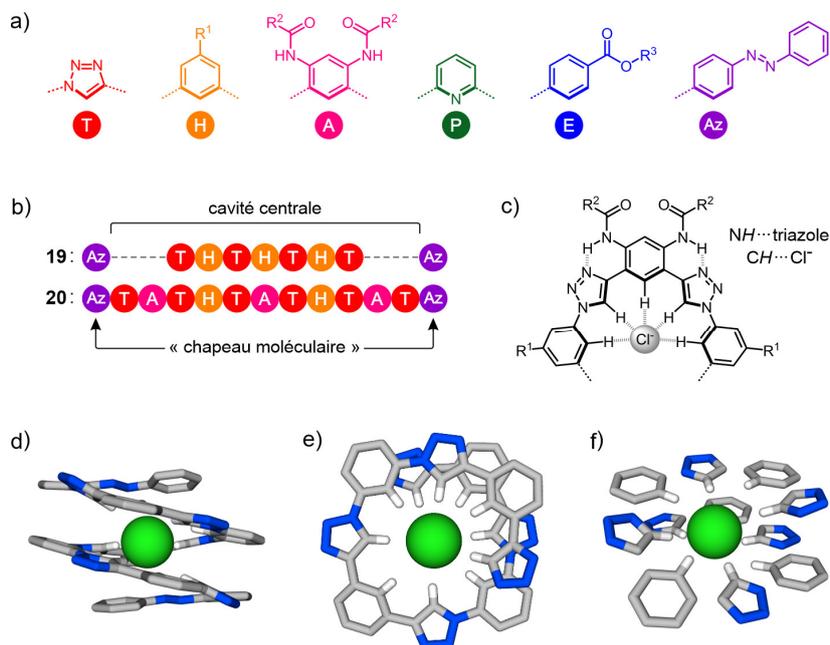


Figure 14. a) Monomères utilisés dans la conception de foldamères aryle-triazole. b) Représentations schématiques des oligomères **19** et **20**. c) Mode de repliement des foldamères aryle-triazole autour d'un anion Cl^- . Structure du complexe **20-Cl** d) vue de face, e) vue de haut sans les sous-unités azobenzène et f) vue de coté avec uniquement les monomères impliqués dans des liaisons hydrogène de type $\text{CH}\cdots\text{Cl}^-$.

²⁸ Hua Y. & Flood A.H., Flipping the Switch on Chloride Concentrations with a Light-Active Foldamer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 12838-12840; Hua Y., Liu Y., Chen C.H. & Flood A.H., Hydrophobic Collapse of Foldamer Capsules Drives Picomolar-Level Chloride Binding in Aqueous Acetonitrile Solutions, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 14401-14412.

²⁹ Hua Y. & Flood A.H., Click Chemistry Generates Privileged CH Hydrogen-Bonding Triazoles: The Latest Addition to Anion Supramolecular Chemistry, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 1262-1271.

Quelques années plus tard, le groupe du Pr. Amar Flood a montré que les foldamères de type aryle-triazole avaient également la capacité de s'auto-assembler sous forme de doubles hélices assistées par des anions Cl^- , plus ou moins stables en fonction de la séquence primaire de ces oligomères.³⁰ Pour ce faire, les séquences symétriques **21** à **24**, composées de treize résidus et variant de par la nature des sous-unités en position 3 et 7, ont été synthétisées (figure 15). Parmi les monomères disponibles (figure 14a), la sous-unité A (phényle) est connue pour former des liaisons hydrogène stabilisantes avec un anion Cl^- (figure 14c) alors que la sous-unité P (pyridine) est connue quant à elle pour engendrer des répulsions électrostatiques vis-à-vis d'un anion Cl^- . De ce fait, l'introduction d'une sous-unité A à chaque extrémité d'une séquence primaire (en position 3) et d'une sous-unité P au centre de la séquence (en position 7) favorisera l'auto-assemblage de l'oligomère résultant sous forme de double hélice (complexe de stœchiométrie 2:2 composé de deux brins moléculaires et de deux anions Cl^-). C'est le cas de l'oligomère **22** (figure 15b), qui s'est avéré être la double hélice la plus stable parmi les séquences **21** à **24**, du fait de la formation de multiples liaisons hydrogène de type $\text{CH}\cdots\text{Cl}^-$ au cœur de la cavité du duplex, d'interactions de type dipôle-dipôle entre les deux brins moléculaires et en l'absence de répulsions électrostatiques de type pyridine- Cl^- . En revanche, la séquence **23** (figure 15c), composée de sous-unités P en position 3 et 7 aura plutôt tendance à se replier sous la forme d'une simple hélice (complexe de stœchiométrie 1:1 composé d'un brin moléculaire et d'un anion Cl^-) étant donné que la double hélice présenterait des répulsions électrostatiques de type pyridine- Cl^- au sein de la cavité du duplex et un empilement répulsif des deux brins moléculaires. Pour conclure, l'équilibre entre simple hélice et double hélice peut être contrôlé en programmant préalablement de l'information chimique au sein de la séquence primaire des oligomères de type aryle-triazole.

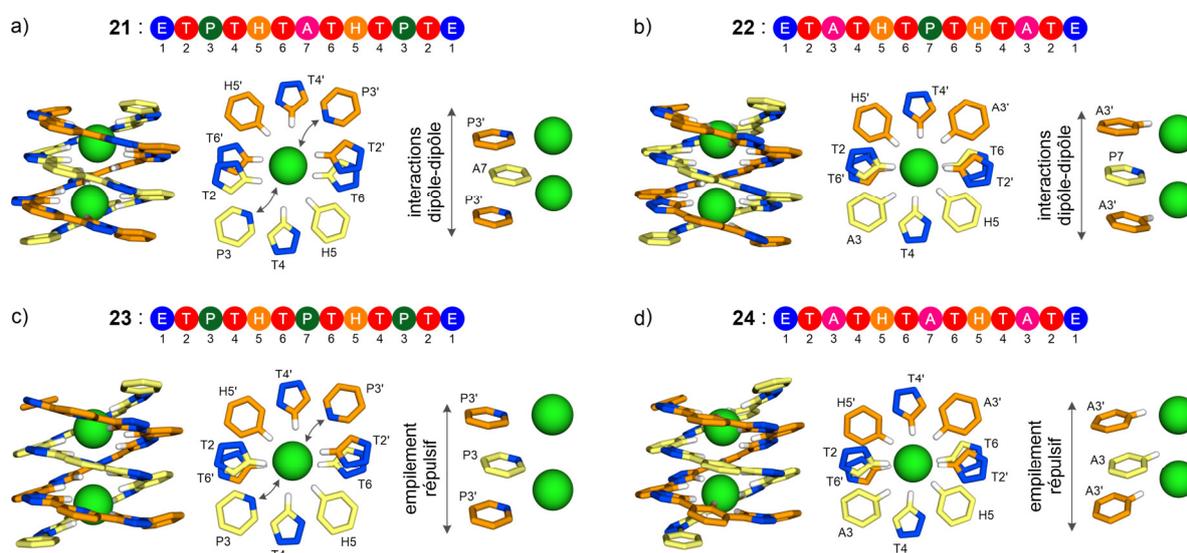


Figure 15. Représentation schématique de la séquence primaire de l'oligomère et modèle moléculaire (géométrie optimisée DFT) de la double hélice correspondante (gauche) composée de deux brins (jaune et orange) et de deux anions Cl^- (vert) avec des zooms sur les interactions entre la double hélice et un anion Cl^- (centre) et sur l'empilement aromatique entre les deux brins (droite) dans le cas des foldamères a) **21**, b) **22**, c) **23** et d) **24**.

³⁰ Liu Y., Parks F.C., Zhao W. & Flood A.H., Sequence-Controlled Stimuli-Responsive Single-Double Helix Conversion between 1:1 and 2:2 Chloride-Foldamer Complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 15477-15486.

La même année, l'équipe du Pr. Flood a montré qu'il est possible de contrôler le repliement hélicoïdal d'un foldamère photoactif de type aryle-triazole, en fonction de la taille de l'anion utilisé.³¹ En effet, en présence d'anions possédant un volume inférieur à 45 Å³ (Cl⁻, Br⁻, NO₂⁻, I⁻ et NO₃⁻), l'oligomère **19** vu précédemment (figure 14b) va se replier sous la forme d'une simple hélice autour de cet anion, conduisant à un complexe de stœchiométrie 1:1 (figure 16). Par la suite, il a été montré que le fait d'irradier ce complexe à 365 nm va engendrer une réaction d'isomérisation réversible des deux sous-unités azobenzènes terminales (*trans* vers *cis*) conduisant à la déstabilisation du complexe et au relargage de l'anion. En revanche, en présence d'anions possédant un volume supérieur à 45 Å³ (SCN⁻, BF₄⁻, ClO₄⁻, ReO₄⁻, PF₆⁻ et SbF₆⁻), l'oligomère **19** va s'auto-assembler sous la forme d'une double hélice chiral autour de cet anion, conduisant à un complexe de stœchiométrie 2:1 (figure 16). En revanche, l'irradiation de ce complexe à 365 nm va engendrer une réaction d'isomérisation réversible des deux sous-unités azobenzènes terminales conduisant à la déstabilisation du complexe et au repliement de l'oligomère **19** sous la forme d'une simple hélice racémique autour de l'anion.

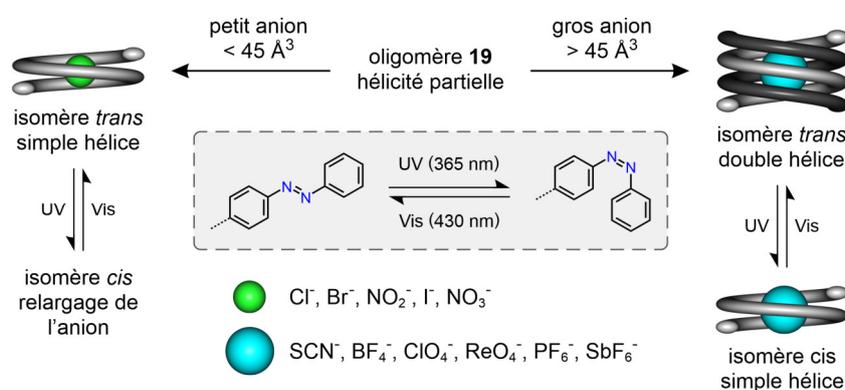


Figure 16. Représentation schématique du repliement hélicoïdal du foldamère **19** sous la forme d'une simple hélice (complexe 1:1, à gauche) ou d'une double hélice (complexe 2:1, à droite) en fonction de la taille de l'anion encapsulé. Et représentation du comportement de ces complexes suite à une irradiation lumineuse à 365 nm engendrant une réaction d'isomérisation réversible des deux sous-unités azobenzènes (encadré gris).

🚧 Doubles hélices à base de polymères de type *m*-terphényle

En 2013, dans la revue *Angewandte Chemie International Edition*, le groupe du Pr. Eiji Yashima a décrit la synthèse et la caractérisation structurale d'un polymère auto-assemblé sous la forme d'une double hélice homomérique avec contrôle de l'induction d'hélicité par le biais d'interactions chirales non-covalentes de type acide-base.³² Le polymère **26**, composé de sous-unités de type *m*-terphényle fonctionnalisées par des groupements acides carboxyliques, s'auto-assemble sous la forme d'une dou-

³¹ Parks F.C., Liu Y., Debnath S., Stutsman S.R., Raghavachari K. & Flood A.H., Allosteric Control of Photofoldamers for Selecting between Anion Regulation and Double-to-Single Helix Switching, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 17711-17723.

³² Makiguchi W., Kobayashi S., Furusho Y. & Yashima E., Formation of a Homo Double Helix of a Conjugated Polymer with Carboxy Groups and Amplification of the Macromolecular Helicity by Chiral Amines Sandwiched between the Strands, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 5275-5279.

ble hélice racémique **(26)₂** par le biais de la formation de liaisons hydrogène intermoléculaires entre deux fonctions acides carboxyliques, chacune provenant d'un brin moléculaire différent (figure 17b), comme analysé à l'état solide dans le cas du composé modèle **(25)₂** (figure 17a et 17d). De plus, il a été montré qu'en présence de pipéridine **27**, le polymère **26** s'auto-assemble sous la forme d'une double hélice dans laquelle deux molécules de pipéridine s'intercalent entre deux fonctions acides carboxyliques pour former un réseau de liaisons hydrogène intermoléculaires cycliques (figure 17c), comme caractérisé par diffraction des rayons X dans le cas du complexe d'inclusion modèle **(25-27)₂** (figure 17e). Pour finir, l'utilisation d'une amine chirale, comme la *N*-méthylpipéridine **28**, conduit à l'obtention d'une double hélice avec contrôle de l'induction d'hélicité du fait d'un transfert d'information chirale des ammoniums vers le squelette de la double hélice, une fois de plus caractérisé à l'état solide dans le cas du complexe d'inclusion modèle **(25-28)₂** (figure 17f).

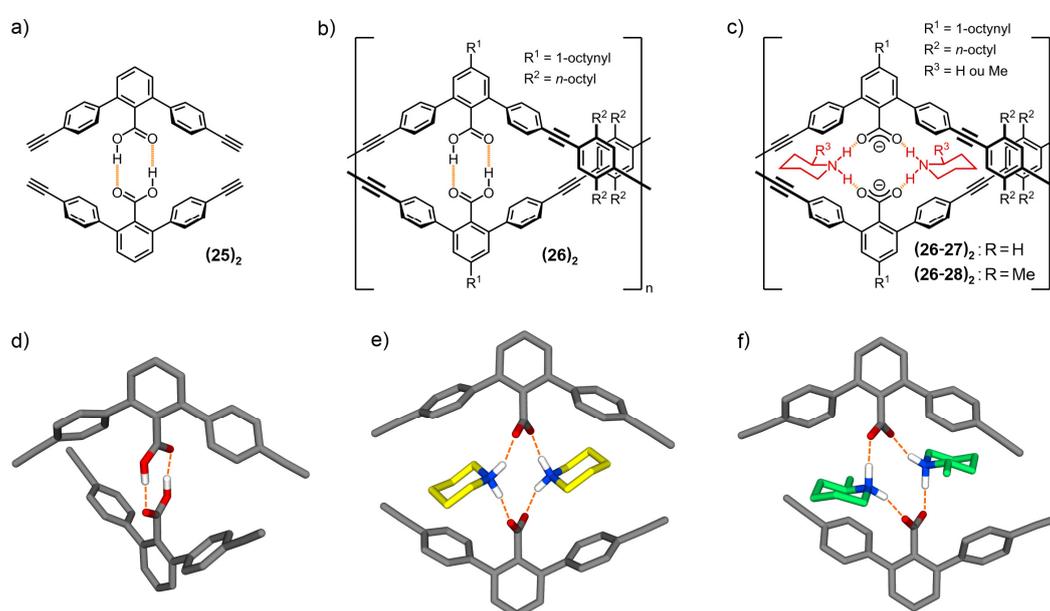


Figure 17. Formules a) du composé modèle **(25)₂**, b) du polymère **(26)₂** auto-assemblé sous la forme d'une double hélice et c) des complexes d'inclusion **(26-27)₂** et **(26-28)₂** dont les composés **27** et **28** sont de la pipéridine et de la *N*-méthylpipéridine, respectivement. Structures cristallographiques d) du composé modèle **(25)₂** et des complexes d'inclusion modèles e) **(25-27)₂** et f) **(25-28)₂**. Les liaisons hydrogène sont représentées avec des pointillés orange. Sur les structures cristallographiques, les atomes de carbone de la pipéridine et de la *N*-méthylpipéridine sont représentés en jaune et vert, respectivement.

1.2. Hybridation sous forme de doubles hélices hétéromériques en milieu organique

Dans la sous-partie précédente, nous avons vu que certains brins moléculaires synthétiques avaient la capacité de s'auto-assembler, en solution et à l'état solide, sous la forme de doubles hélices homomériques stables.³³ Cependant, le phénomène d'hybridation de deux brins moléculaires synthétiques différents (qui diffèrent par leur structure chimique) mais néanmoins complémentaires, conduisant à

³³ Haldar D. & Schmuck C., Metal-Free Double Helices from Abiotic Backbones, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 363-371; Huc I., Aromatic Oligoamide Foldamers, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, *2004*, 17-29.

des doubles hélices hétéromériques, est nettement moins étudié. La sous-partie suivante a pour objectif de recenser quelques exemples de doubles hélices hétéromériques à base d'oligoamides aromatiques (groupes du Pr. Huc, du Dr. Ferrand et du Pr. Jiang), d'oligomères de type *m*-terphényle (groupe du Pr. Yashima) et d'oligomères de type éthynylhelicène (groupe du Pr. Yamaguchi).

🚦 Doubles hélices hétéromériques d'oligoamides aromatiques

Précédemment, nous avons vu que les foldamères de type oligopyridine dicarboxamide (figure 4) ont la capacité de s'auto-assembler sous forme de doubles hélices homomériques (figures 5 et 6) avec d'excellentes constantes de dimérisation K_{dim} dans le $CDCl_3$.³⁴ Par la suite, il a été reporté dans la revue *JACS* en 2005 que la *N*-oxydation des oligomères **29a** et **29b** (figure 18a), en présence d'acide méta-chloroperbenzoïque (*m*CPBA), conduit aux séquences **30a** et **30b** dans lesquelles seuls les deux résidus 2,6-diaminopyridines terminaux sont oxydés (sous forme de pyridine *N*-oxyde).³⁵ Il a été montré que les oligomères **29a** et **30a** ont la capacité de s'auto-assembler en doubles hélices homomériques (**29a**)₂ et (**30a**)₂ avec des constantes de dimérisation K_{dim} de 30 et 125 L.mol⁻¹ dans le $CDCl_3$ à 298 K, respectivement. De plus, un mélange équimolaire des oligomères **29a** et **30a** conduit à un phénomène d'hybridation générant la double hélice hétéromérique (**29a**·**30a**) avec une constante d'association K_a de 1 140 L.mol⁻¹ dans le $CDCl_3$ à 298 K, signifiant donc que la double hélice hétéromérique (**29a**·**30a**) est bien plus stable que les doubles hélices homomériques (**29a**)₂ et (**30a**)₂ correspondantes.³⁶ Pour finir, les séquences **29b** et **30b**, semblables aux séquences **29a** et **30a** mais composées de deux sous-unités pyridines en moins et possédant des groupements R¹ et R² plus enclins à cristalliser, ont également été synthétisées. Les doubles hélices homomériques (**29b**)₂ et (**30b**)₂ (figure 18b et 18c) ainsi que la double hélice hétéromérique (**29b**·**30b**) (figure 18d) ont été caractérisées à l'état solide.³⁶

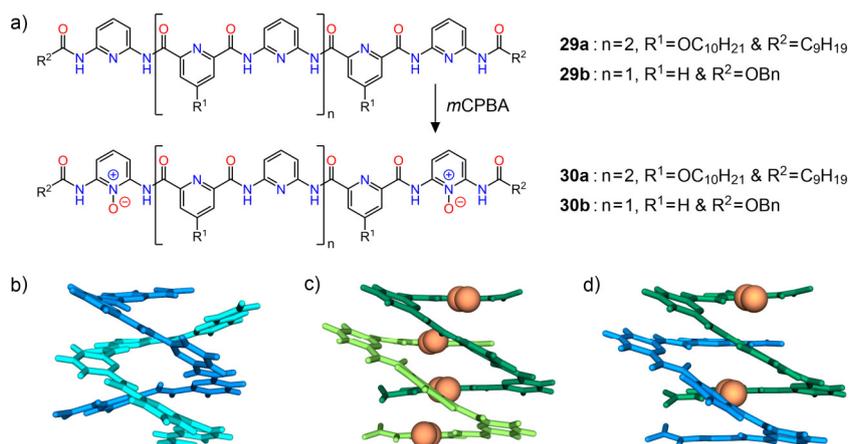


Figure 18. a) Formules des oligomères **29a**, **29b**, **30a** et **30b**. Structures cristallines des doubles hélices b) (**29b**)₂, c) (**30b**)₂ et d) (**29b**·**30b**). Les hélices et les fonctions *N*-oxydes sont en représentation tubulaire et CPK, respectivement.

³⁴ Baptiste B., Zhu J., Haldar D., Kauffmann B., Léger J.M. & Huc I., Hybridization of Long Pyridine-Dicarboxamide Oligomers into Multi-Turn Double Helices: Slow Strand Association and Dissociation, Solvent Dependence, and Solid State Structures, *Chem. Asian J.*, **2010**, 5, 1364-1375.

³⁵ Dolain C., Zhan C., Léger J.M., Daniels L. & Huc I., Folding Directed *N*-Oxidation of Oligopyridine-Dicarboxamide Strands and Hybridization of Oxidized Oligomers, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 2400-2401.

³⁶ Zhan C., Léger J.M. & Huc I., Cross-Hybridization of Pyridinedicarboxamide Helical Strands and their *N*-Oxides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 4625-4628.

Quelques années plus tard, le groupe du Pr. Jiang a montré dans la revue *Chemical Communications* qu'un mélange équimolaire des oligomères Q^F_8 et Q^{Cl}_8 conduit à la formation de la double hélice hétéromérique correspondante ($Q^F_8 \cdot Q^{Cl}_8$), *via* un processus d'hybridation.³⁷ Pour rappel, les oligomères Q^F_8 et Q^{Cl}_8 (figure 19a) ont la capacité de s'auto-assembler sous forme de doubles hélices homomériques (figure 19b et 19c) avec des constantes de dimérisation K_{dim} de $8,5 \cdot 10^5 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$ dans le CDCl_3 à 298 K.^{37,38} Cependant, malgré cette haute stabilité, le mélange des deux oligomères conduit à 70 % de double hélice hétéromérique ($Q^F_8 \cdot Q^{Cl}_8$) une fois l'équilibre thermodynamique atteint (300 h à une concentration de 2 mM contre 50 h à 50 mM), soit une proportion supérieure au 50 % attendu dans le cas d'une distribution statistique des séquences Q^F_8 et Q^{Cl}_8 entre les différentes doubles hélices. Cette préférence en faveur du duplex hétéromérique peut être attribuée à une complémentarité stérique entre les atomes de fluor et de chlore au sein de la cavité de la double hélice, comme on peut le voir sur le modèle moléculaire (champ de force moléculaire statique Merck MMFFs) de la figure 19d.

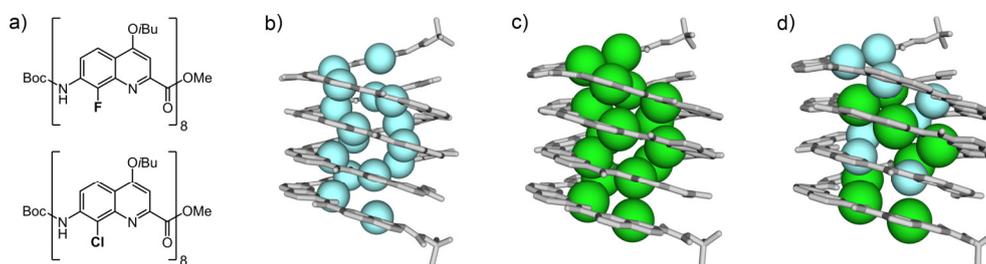


Figure 19. a) Formules des oligomères Q^F_8 et Q^{Cl}_8 . Structures des doubles hélices b) $(Q^F_8)_2$, c) $(Q^{Cl}_8)_2$ et d) $(Q^F_8 \cdot Q^{Cl}_8)$. Les structures des doubles hélices homomériques $(Q^F_8)_2$ et $(Q^{Cl}_8)_2$ ont été obtenues par diffraction des rayons X et la structure de la double hélice hétéromérique $(Q^F_8 \cdot Q^{Cl}_8)$ a été obtenue par modélisation moléculaire (MMFFs).

En 2014, dans la revue *Angewandte Chemie International Edition*, les groupes du Pr. Huc et du Dr. Ferrand ont décrit une approche post-synthétique, basée sur la formation d'une double hélice hétéromérique, afin d'augmenter le volume de la cavité cylindrique centrale d'un foldamère d'oligoamide aromatique.³⁹ Pour ce faire, les oligomères symétriques **31a** et **31b** (figure 20a) ont été synthétisés. La séquence **31a** est constituée de cinq sous-unités diazaanthracènes (segment noté A_5), codant pour un large diamètre d'hélice et permettant ainsi l'auto-assemblage de cet oligomère sous forme de double hélice **(31a)₂** (figure 20b). La séquence **31b** est quant à elle fonctionnalisée à chaque extrémité du segment A_5 par des tétramères de quinolines (segments notés Q_4) empêchant l'oligomère de s'auto-assembler en double hélice et agissant également comme des « bouchons moléculaires » placés de part et d'autre de la cavité cylindrique de la séquence (figure 20c). Il a été montré que malgré l'importante stabilité de la double hélice homomérique **(31a)₂** (K_{dim} supérieure à $10^7 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$ dans le CDCl_3 à

³⁷ Gan Q., Li F., Li G., Kauffmann B., Xiang J., Huc I. & Jiang H., Heteromeric Double Helix Formation by Cross-Hybridization of Chloro- and Fluoro-Substituted Quinoline Oligoamides, *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 297-299.

³⁸ Gan Q., Bao C., Kauffmann B., Grélard A., Xiang J., Liu S., Huc I. & Jiang H., Quadruple and Double Helices of 8-Fluoroquinoline Oligoamides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 1715-1718.

³⁹ Singleton M.L., Pirotte G., Kauffmann B., Ferrand Y. & Huc I., Increasing the Size of an Aromatic Helical Foldamer Cavity by Strand Intercalation, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 13140-13144.

298 K), cette dernière est en mesure de se dissocier afin qu'un brin monomérique s'intercale au niveau du segment A₅ de l'oligomère **31b** conduisant ainsi à la double hélice hétéromérique (**31a-31b**) (figure 20d) avec une constante d'association K_a supérieure à 10^5 L.mol⁻¹ dans le CDCl₃ à 298 K. Pour finir, des études de diffraction des rayons X ont permis de démontrer que l'hybridation de la double hélice hétéromérique (**31a-31b**) conduit à l'obtention post-synthétique d'une cavité centrale de 150 Å³.

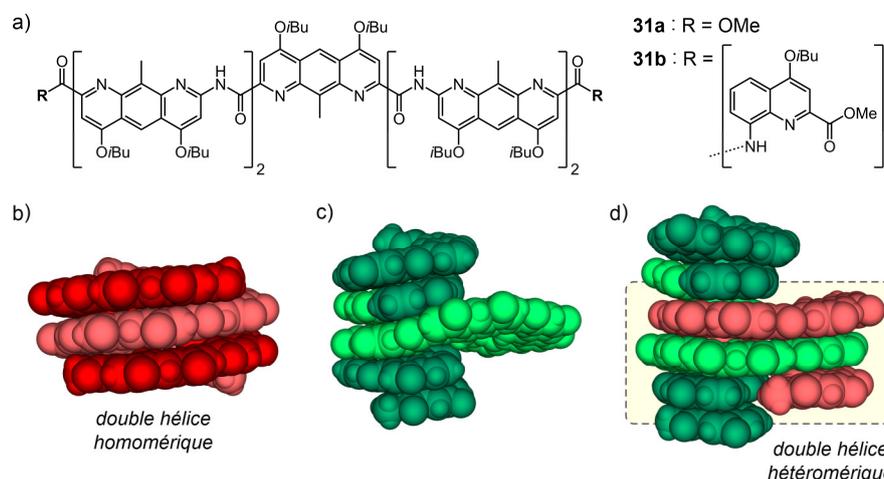


Figure 20. a) Formules des foldamères d'oligoamides aromatiques hélicoïdaux **31a** et **31b**. Structures cristallographiques en représentation CPK b) de la double hélice homomérique (**31a**)₂, c) de la simple hélice **31b** et d) de la double hélice hétéromérique (**31a-31b**). Les chaînes latérales isobutoxyles ont été omises par soucis de clarté. Les trois structures sont à la même échelle sur cette figure.

🚦 Doubles hélices hétéromériques à base d'oligomères de type *m*-terphényle

Le groupe du Pr. Eiji Yashima, de l'Université de Nagoya, a décrit de nombreuses doubles hélices hétéromériques issues d'un phénomène d'hybridation entre deux brins moléculaires complémentaires de type *m*-terphényle.⁴⁰ Dans la revue *Angewandte Chemie International Edition*, il a été reporté la synthèse des composés **32a** et **32b** (figure 21a) qui sont des brins moléculaires de type *m*-terphényle fonctionnalisés par deux groupements amidines (en bleu) et deux groupements acides carboxyliques (en rose), respectivement.⁴¹ Il a été montré, par le biais d'études en solution et à l'état solide, que le fait de mélanger les composés **32a** et **32b** engendre la formation de liaisons hydrogène intermoléculaires entre les fonctions amidiniums et carboxylates, conduisant à un réseau de liaisons hydrogène cyclique (assemblage non-covalent) et donc à une double hélice hétéromérique stable (figure 21c). De plus, il est important de souligner que la présence de deux groupements chiraux de type 1-phényl-éthyle au niveau de chaque fonction amidine permet d'induire et de contrôler efficacement l'hélicité

⁴⁰ Yashima E., Maeda K. & Furusho Y., Single- and Double-Stranded Helical Polymers: Synthesis, Structures, and Functions, *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, 1166-1180.

⁴¹ Tanaka Y., Katagiri H., Furusho Y. & Yashima E., A Modular Strategy to Artificial Double Helices, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 3867-3870; Ito H., Furusho Y., Hasegawa T. & Yashima E., Sequence- and Chain-Length-Specific Complementary Double-Helix Formation, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 14008-14015; Yamada H., Wu Z.Q., Furusho Y. & Yashima E., Thermodynamic and Kinetic Stabilities of Complementary Double Helices Utilizing Amidinium-Carboxylate Salt Bridges, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 9506-9520.

au sein du duplex (les groupements *(R)*-1-phényléthyle conduisent à une hélice droite alors que les groupements *(S)*-1-phényléthyle conduisent à une hélice gauche). Quelques années plus tard, ce même groupe a décrit la conception d'une double hélice hétéromérique dans laquelle la cohésion entre les deux brins moléculaires résulte de la formation d'esters boroniques cycliques.⁴² Les brins moléculaires *m*-terphényle **33a** et **33b** (figure 21b), composés respectivement de deux fonctions diols (en vert) et de deux esters boroniques (en orange), ont été synthétisés. Une fois de plus, il a été montré par le biais d'études en solution et à l'état solide, que le fait de mélanger les composés **33a** et **33b**, dans le toluène à 90 °C, génère la formation de deux esters boroniques cycliques (assemblage covalent) conduisant ainsi à l'obtention d'une double hélice hétéromérique (figure 21d). Contrairement à l'exemple précédent, cette double hélice est obtenue sous la forme d'un mélange racémique (50 % d'hélice droite et 50 % d'hélice gauche, aucun contrôle de l'induction d'hélicité) étant donné que des mouvements rotationnels peuvent avoir lieu au niveau des liaisons C-B et C-C des sous-unités de type *m*-terphényle (voir les flèches grises de la figure 21d).

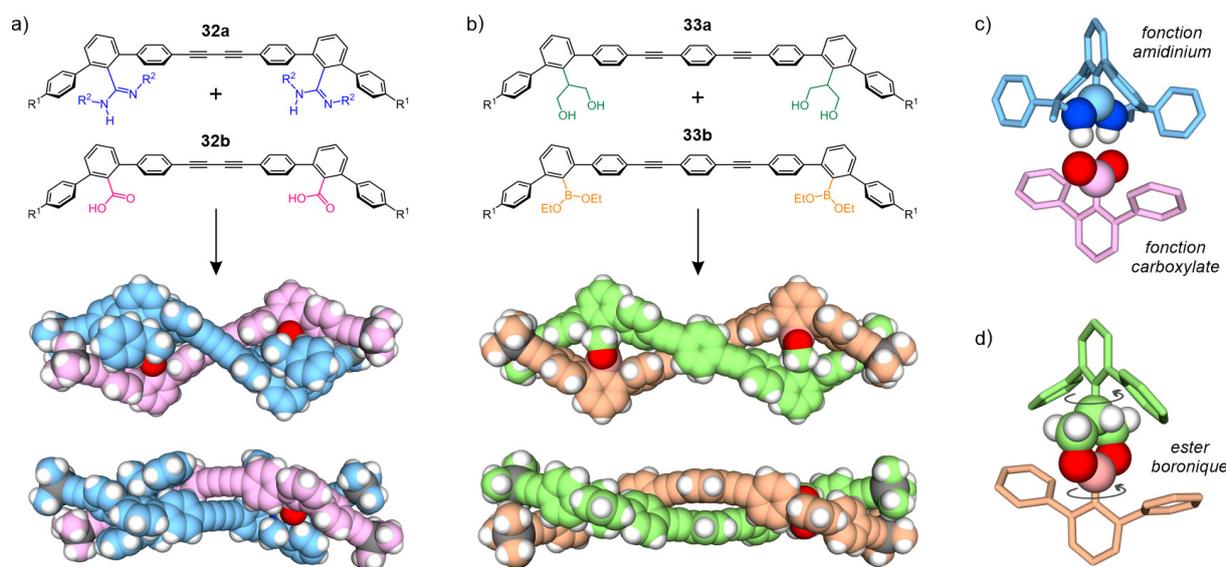


Figure 21. a) Formules des brins moléculaires de type *m*-terphényle **32a** et **32b** composés de deux fonctions amidines (en bleu) et de deux fonctions acides carboxyliques (en rose), respectivement. Et structure cristalline en représentation CPK de la double hélice hétéromérique (**32a-32b**) vue de face (en haut) et de haut (en bas). b) Formules des brins moléculaires **33a** et **33b** composés de deux fonctions diols (en vert) et de deux fonctions esters boroniques (en orange), respectivement. Et structure cristalline en représentation CPK de la double hélice hétéromérique (**33a-33b**) vue de face (en haut) et de haut (en bas). Vues détaillées sur c) le complexe binaire amidinium/carboxylate (assemblage non-covalent) de la double hélice (**32a-32b**) et d) l'ester boronique cyclique (assemblage covalent) de la double hélice (**33a-33b**). $R^1 = 2$ -TMS-éthynyle et $R^2 = 1$ -phényléthyle.

⁴² Iida H., Ohmura K., Noda R., Iwahana S., Katagiri H., Ousaka N., Hayashi T., Hijikata Y., Irle S. & Yashima E., Double-Stranded Helical Oligomers Covalently Bridged by Rotary Cyclic Boronate Esters, *Chem. Asian J.*, **2017**, *12*, 927-935.

🚧 Doubles hélices hétéromériques à base d'oligomères de type éthynylhélécène

Le groupe du Pr. Yamaguchi a décrit, au cours des années 2000, la conception de doubles hélices homomériques et hétéromériques à partir de brins moléculaires de type éthynylhélécène. Dans un premier temps, les oligomères (*M*)-**34** et (*P*)-**34** (figure 22a), composés respectivement de sous-unités de type [4]hélécène d'hélicité *M* et *P* ainsi que de groupements aryles fonctionnalisés par des chaînes latérales électroattractives $-\text{COO}n\text{C}_{10}\text{H}_{21}$ (« soft arenes » en anglais), ont été synthétisés. L'équipe a montré que ces oligomères ont la capacité de s'auto-assembler, en fonction du solvant utilisé^{43a} et de la température,^{43b} sous forme de dimères supramoléculaires dont la structure globale la plus probable est une double hélice homomérique. Ensuite, les oligomères (*M*)-**35** et (*P*)-**35** (figure 22b), composés respectivement de sous-unités de type [4]hélécène d'hélicité *M* et *P* ainsi que de groupements aryles fonctionnalisés par des chaînes latérales électrodonneuses $-n\text{C}_8\text{F}_{17}$ (« hard arenes » en anglais), ont été préparés. Et il a été montré, exactement comme dans le cas des oligomères (*M*)-**34** et (*P*)-**34**, que ces composés s'auto-assemblent sous forme de doubles hélices homomériques.⁴⁴ Pour finir, l'équipe a également reporté que le fait de mélanger les oligomères (*P*)-**34** et (*P*)-**35** conduit à l'auto-assemblage des deux doubles hélices homomériques correspondantes alors que le fait de mélanger les oligomères (*M*)-**34** et (*P*)-**35** conduit à l'hybridation de la double hélice hétéromérique correspondante.⁴⁴

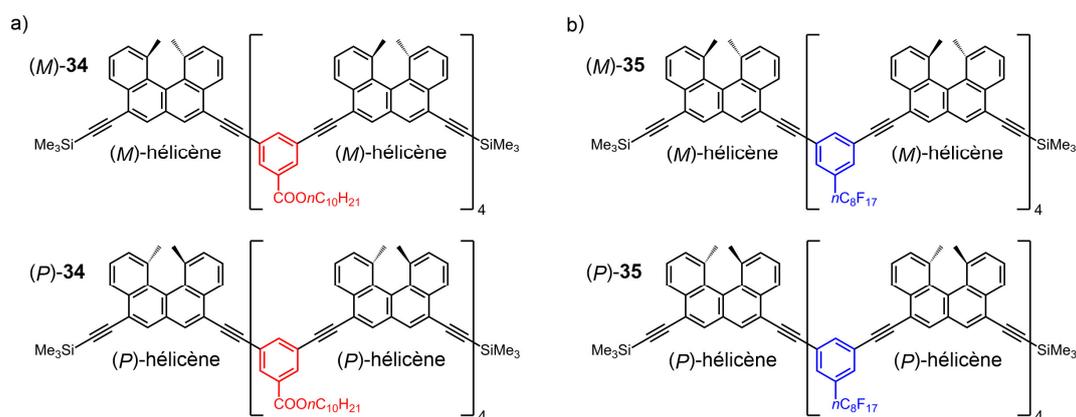


Figure 22. Structures des oligomères de type éthynylhélécène a) (*M*)-**34** et (*P*)-**34** composés de sous-unités aryles pauvres en électrons (chaînes latérales électroattractives $-\text{COO}n\text{C}_{10}\text{H}_{21}$, en rouge) et b) (*M*)-**35** et (*P*)-**35** composés de sous-unités aryles riches en électrons (chaînes latérales électrodonneuses $-n\text{C}_8\text{F}_{17}$, en bleu). Les oligomères dénommés (*M*) et (*P*) sont composés de cinq sous-unités de type [4]hélécène d'hélicité *M* (hélice gauche) et *P* (hélice droite), respectivement.

⁴³ (a) Sugiura H., Nigorikawa Y., Saiki Y., Nakamura K. & Yamaguchi M., Marked Effect of Aromatic Solvent on Unfolding Rate of Helical Ethynylhelicene Oligomer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 14858-14864. (b) Sugiura H. & Yamaguchi M., Helix-Dimer–Random-Coil Thermal Switching Process of Ethynylhelicene Heptamer Highly Sensitive to its Environment, *Chem. Lett.*, **2007**, 36, 58-59.

⁴⁴ Amemiya R., Saito N. & Yamaguchi M., Hetero-Double-Helix Formation by an Ethynylhelicene Oligomer Possessing Perfluorooctyl Side Chains, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 7137-7144.

1.3. Doubles hélices homomériques et hétéromériques en milieu aqueux

Au cœur des systèmes biologiques, l'auto-assemblage de brins moléculaires sous forme de doubles hélices est fréquemment rencontré⁴⁵ et cette propriété structurale confère aux macromolécules correspondantes d'incroyables fonctions telles que le stockage de l'information génétique dans le cas de la double hélice d'ADN. Comme nous l'avons vu dans les deux sous-parties précédentes, les chimistes ont développé plusieurs classes d'oligomères synthétiques ayant la capacité de s'auto-assembler en doubles hélices homomériques et même de s'hybrider sous forme de doubles hélices hétéromériques en milieu organique. Cependant, comme nous allons le voir dans cette sous-partie, très peu d'oligomères synthétiques ont la capacité de former des doubles hélices artificielles en milieu aqueux.

Doubles hélices homomériques en milieu aqueux

En 2006, dans la revue *JACS*, le groupe du Pr. Yashima a reporté la synthèse et la caractérisation des premières doubles hélices homomériques artificielles solubles en milieu aqueux, basées sur des brins moléculaires de type oligorésorcinol.^{46a} Pour ce faire, le trimère **36a**, l'hexamère **36b** et le nonamère **36c** (figure 23b) ont été synthétisés et ces oligomères sont parfaitement solubles dans l'eau du fait de la présence de six, douze et dix-huit fonctions hydrosolubilisantes -OH, respectivement. Il a été montré, notamment par le biais d'études de spectroscopie RMN et de diffraction des rayons X, que les composés **36a** à **36c** ont la capacité de s'auto-assembler dans l'eau conduisant à un mélange racémique de doubles hélices homomériques d'hélicité *M* et *P* (figure 23a) suite à l'établissement d'interactions stabilisantes entre les sous-unités aromatiques. En revanche, l'ajout de méthanol ou l'augmentation de la température génère la dissociation des doubles hélices conduisant à des oligomères non repliés avec une conformation aléatoire (« random coil conformation » en anglais). Le nonamère **36d** (figure 23b), possédant un groupement chiral de type (*S*)-2-méthylbutyle à chaque extrémité de la séquence, a également été préparé. Et il a été montré, par le biais d'études de dichroïsme circulaire dans l'eau, que la présence de ces groupements chiraux induit l'hélicité de la double hélice en faveur d'un des deux diastéréoisomères possibles à savoir *M*-(**36d**)₂ ou *P*-(**36d**)₂. L'année suivante, cette même équipe a décrit un système supramoléculaire en milieu aqueux, basé sur un macrocycle de type β -cyclodextrine, permettant de contrôler le dépliement et le repliement d'une double hélice de type oligorésorcinol.^{46b} En effet, nous avons vu précédemment que l'oligomère **36c** s'auto-assemble sous la forme d'une double hélice (**36c**)₂ dans l'eau (figure 23d). Cependant, l'ajout de β -cyclodextrine (figure 23c) engendre la dissociation du duplex (**36c**)₂ et la formation d'un complexe supramoléculaire, pou-

⁴⁵ Watson J.D. & Crick F.H., Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid, *Nature*, **1953**, *171*, 737-738; Wallace B.A. & Ravikumar K., The Gramicidin Pore: Crystal Structure of a Cesium Complex, *Science*, **1988**, *241*, 182-187; Bunkóczi G., Vértesy L. & Sheldrick G.M., The Antiviral Antibiotic Feglymycin: First Direct-Methods Solution of a 1000+ Equal-Atom Structure, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 1340-1342.

⁴⁶ (a) Goto H., Katagiri H., Furusho Y. & Yashima E., Oligoresorcinols Fold into Double Helices in Water, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 7176-7178. (b) Goto H., Furusho Y. & Yashima E., Supramolecular Control of Unwinding and Rewinding of a Double Helix of Oligoresorcinol using Cyclodextrin/Adamantane System, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 109-112.

vant être assimilé à un pseudo[3]rotaxane, constitué d'un brin oligomérique replié sous la forme d'une simple hélice autour de laquelle deux molécules de β -cyclodextrine se sont enfilées (figure 23e). Pour finir, il a été montré que l'ajout d'adamantane engendre la formation d'un complexe cyclodextrine-adamantane permettant le retour de l'oligorésorcinol **36c** sous forme de double hélice (**36c**)₂.

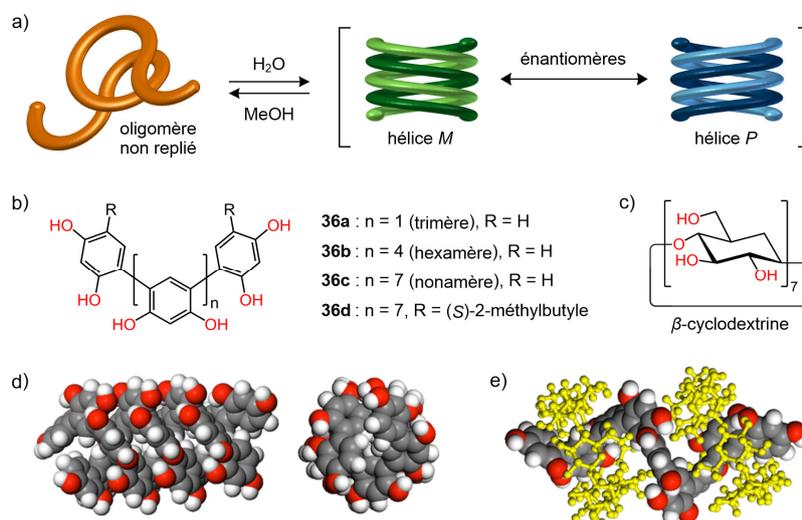


Figure 23. a) Représentation schématique de l'auto-assemblage sous forme de doubles hélices (mélange racémique *M* et *P*) d'un brin moléculaire de type oligorésorcinol possédant une conformation aléatoire. Formules b) des oligomères **36a** à **36d** et c) du macrocycle β -cyclodextrine. Modèle moléculaire (Compass Force Field) d) de la double hélice (**36c**)₂ vue de face (à gauche) et vue de haut (à droite) et e) du pseudo[3]rotaxane **36c**·2 (β -CD) avec les deux macrocycles β -cyclodextrines représentés en jaune.

En 2014, les groupes du Pr. Ivan Huc et du Dr. Yann Ferrand ont reporté quant à eux la conception de doubles hélices homomériques antiparallèles solubles en milieu aqueux, basées sur des oligomères d'amides aromatiques.⁴⁷ Les foldamères **37a** et **37b** (figure 24b) sont composés respectivement d'un tétramère de fluoro-quinolines (segment Q^F₄, en bleu) et d'un hexamère de fluoro-quinolines (segment Q^F₆, en bleu), fonctionnalisés à l'extrémité C-terminal par un trimère de quinolines (segment Q₃, en gris). De plus, les sous-unités monomériques quinolines Q et fluoro-quinolines Q^F constituant les oligomères **37a** et **37b** sont fonctionnalisées par des chaînes latérales de type ornithine -O(CH₂)₃NH₃⁺, CF₃CO₂⁻, conférant une très bonne solubilité dans l'eau. Comme nous l'avons déjà vu précédemment, les segments de type Q^F₄ et Q^F₆ possèdent un large diamètre d'hélice permettant l'auto-assemblage sous forme d'hélices multiples⁴⁸ via l'extension des brins moléculaires contrairement aux segments Q₃

⁴⁷ Shang J., Gan Q., Dawson S.J., Rosu F., Jiang H., Ferrand Y. & Huc I., Self-Association of Aromatic Oligoamide Foldamers into Double Helices in Water, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 4992-4995.

⁴⁸ (a) Gan Q., Bao C., Kauffmann B., Grélard A., Xiang J., Liu S., Huc I. & Jiang H., Quadruple and Double Helices of 8-Fluoroquinoline Oligoamides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 1715-1718. (b) Ferrand Y., Gan Q., Kauffmann B., Jiang H. & Huc I., Template-Induced Screw Motions within an Aromatic Amide Foldamer Double Helix, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 7572-7575. (c) Denisov S.A., Gan Q., Wang X., Scarpantonio L., Ferrand Y., Kauffmann B., Jonusauskas G., Huc I. & McClenaghan N.D., Electronic Energy Transfer Modulation in a Dynamic Foldaxane: Proof-of-Principle of a Lifetime-Based Conformation Probe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *128*, 1328-1333.

possédant un faible diamètre d'hélice rendant ce type d'agrégation impossible. Il a été montré, par le biais d'études en solution et en phase gazeuse, que les foldamères **37a** et **37b** s'auto-assemblent sous forme de doubles hélices antiparallèles en milieu aqueux (figure 24a). Les structures modélisées (champ de force moléculaire statique Merck MMFFs) des doubles hélices (**37a**)₂ (figure 24c) et (**37b**)₂ (figure 24d) correspondent comme attendu la présence d'une cavité cylindrique centrale sous forme de double hélice (en bleu) fonctionnalisée à chaque extrémité par des segments Q₃ sous forme de simple hélice (en gris), nécessaires afin d'éviter la formation des doubles hélices parallèles correspondantes. A titre d'exemple, il a également été reporté que la double hélice (**37a**)₂ possède une constante de dimérisation K_{dim} de 10³ L.mol⁻¹ dans le mélange H₂O/DMSO-*d*₆ - 20:80 tandis que cette dernière s'élève à 10⁵ L.mol⁻¹ dans le mélange H₂O/DMSO-*d*₆ - 26:74. En revanche, dans l'eau pure, la constante de dimérisation de la double hélice (**37a**)₂ est trop importante pour pouvoir être mesurée par spectroscopie RMN. Pour finir, l'agrégation d'un segment Q^F₄ en solvant organique (chloroforme) est nettement moins favorable que dans l'eau,^{48a} probablement du à la présence d'effets hydrophobes stabilisants en milieu aqueux.

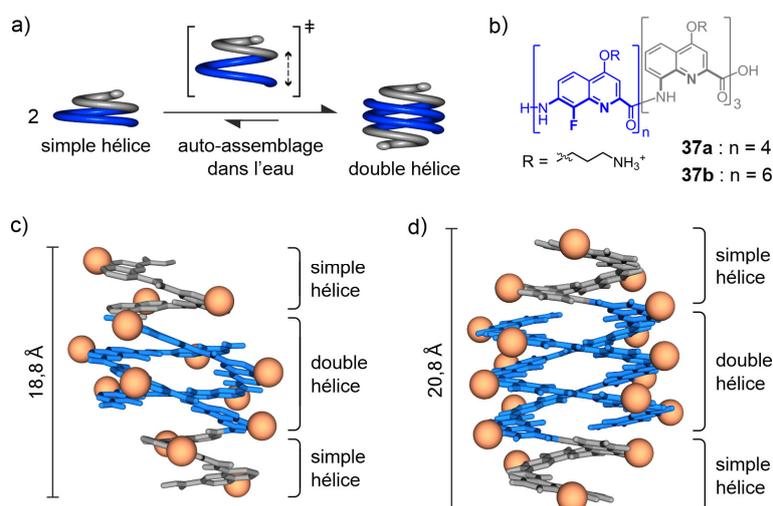


Figure 24. a) Représentation schématique de l'auto-assemblage dans l'eau d'un foldamère d'oligoamide aromatique sous forme de simple hélice conduisant à la formation d'une double hélice homomérique antiparallèle. b) Formules des oligomères **37a** et **37b**. Modèles moléculaires (MMFFs) des doubles hélices c) (**37a**)₂ et d) (**37b**)₂. Les sphères brunes représentent la position des chaînes latérales hydrosolubilisantes -O(CH₂)₃NH₃⁺.

🚦 Doubles hélices hétéromériques en milieu aqueux

Dans la littérature, très peu d'exemples de doubles hélices hétéromériques solubles en milieu aqueux sont recensés. Le groupe du Pr. Yashima a décrit dans la revue *JACS* en 2007 l'hybridation dans l'eau de doubles hélices hétéromériques composées de brins moléculaires de type oligorésorcinol et oligosaccharide.⁴⁹ Précédemment, nous avons vu que l'oligomère **36c** (figure 23b) a la capacité de

⁴⁹ Goto H., Furusho Y. & Yashima E., Double Helical Oligoresorcinols Specifically Recognize Oligosaccharides via Heteroduplex Formation through Noncovalent Interactions in Water, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 9168-9174.

s'auto-assembler sous la forme d'une double hélice homomérique (**36c**)₂ dans l'eau (figure 23a). Cependant, l'ajout d'un brin moléculaire de type oligosaccharide conduit à la dissociation de la double hélice homomérique et à l'hybridation de la double hélice hétéromérique correspondante (figure 25a). Dans un premier temps, les oligosaccharides Mal₇(α-1,4), Iso₇(α-1,6), Cel₇(β-1,4) et Lam₇(β-1,6) ont été utilisés (figure 25b). Il a été montré que l'ajout d'un oligosaccharide à une solution aqueuse contenant la double hélice (**36c**)₂ conduit à la formation d'une double hélice hétéromérique composée d'un brin moléculaire de type oligorésorcinol et de deux brins moléculaires de type oligosaccharide. Les constantes d'association K_a (déterminées par dichroïsme circulaire dans l'eau à 0 °C) des complexes résultants, de stœchiométrie 1:2, s'élèvent à $2,7 \cdot 10^3 \text{ M}^{-3}$; $3,9 \cdot 10^2 \text{ M}^{-3}$ et $8,1 \text{ M}^{-3}$ dans le cas des oligosaccharides Iso₇(α-1,6), Mal₇(α-1,4) et Lam₇(β-1,6), respectivement (problème de solubilité dans le cas de l'oligosaccharide Cel₇(β-1,4)). En revanche, l'ajout de l'oligosaccharide Dex₂₀(α-1,6) (figure 25b) conduit quant à lui à la formation d'une double hélice hétéromérique de stœchiométrie 1:1 (un brin de type oligorésorcinol et un brin de type oligosaccharide) possédant une constante d'association K_a de $3,5 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ dans l'eau à 0 °C.

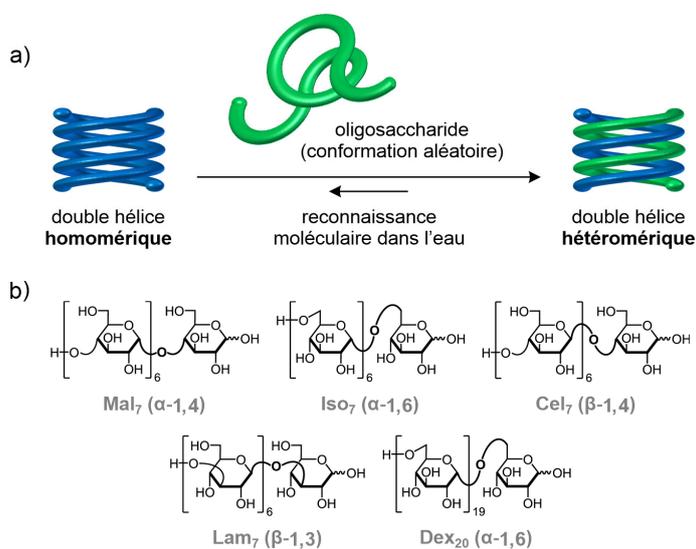


Figure 25. a) Représentation schématique de l'hybridation dans l'eau d'une double hélice hétéromérique. b) Formules des différents oligosaccharides.

1.4. Doubles hélices hétéromériques à base de foldamères d'oligoamides aromatiques

Dans l'introduction de ce chapitre, nous avons vu que les chimistes ont conçu de nombreux brins moléculaires artificiels ayant la capacité de s'auto-assembler sous forme de doubles hélices homomériques^{50a} ou de s'hybrider sous forme de doubles hélices hétéromériques,^{50b} en milieu organique.

⁵⁰ (a) Berl V., Huc I., Khoury R.G., Krische M.J. & Lehn J.M., Interconversion of Single and Double Helices Formed from Synthetic Molecular Strands, *Nature*, **2000**, 407, 720-723; Berni E., Garric J., Lamit C., Kauffmann B., Léger J.M. & Huc I., Interpenetrating Single Helical Capsules, *Chem. Commun.*, **2008**, 17, 1968-1970; Liu Y., Parks F.C., Zhao W. & Flood A.H., Sequence-Controlled Stimuli-Responsive Single-Double Helix Conversion between 1:1 and 2:2 Chloride-Foldamer Complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, 140, 15477-15486. (b) Gan Q., Li F., Li G., Kauffmann B., Xiang J., Huc I. & Jiang H., Heteromeric Double Helix Formation by Cross-Hybridization of Chloro- and Fluoro-Substituted Quinoline Oligoamides, *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 297-299; Tanaka Y., Katagiri H., Furusho Y. & Yashima E., A Modular Strategy to Artificial Double Helices, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 117, 3935-3938.

De plus, les chimistes se sont également intéressés à concevoir des doubles hélices homomériques solubles en milieu aqueux.^{51a} Cependant, la conception de doubles hélices hétéromériques dans l'eau, résultant d'un phénomène d'hybridation, est nettement moins étudiée à l'exception du système basé sur des oligomères de type oligorésorcinol et oligosaccharide décrit par le groupe du Pr. Yashima (voir figure 25).^{51b} Dans la continuité de ces travaux, nous nous sommes intéressés, par le biais de ce travail de thèse, à concevoir des doubles hélices hétéromériques solubles dans l'eau, basées sur des foldamères d'oligoamides aromatiques. L'objectif principal a donc été de synthétiser des oligomères possédant de l'information chimique, codée au sein de la séquence primaire (enchaînement de monomères), en vue de générer un phénomène d'hybridation dans l'eau. Dans un premier temps, une large variété de doubles hélices homomériques, basées sur des oligoamides aromatiques et solubles dans l'eau, ont été conçues (figure 26a). Ensuite, l'hybridation de deux doubles hélices homomériques différentes, pouvant éventuellement conduire à la formation d'une double hélice hétéromérique, a été étudiée. Pour ce faire, l'ensemble des combinaisons possibles de deux doubles hélices homomériques a été investigué (figure 26b) en vue de recenser la double hélice hétéromérique la plus stable (figure 26c).

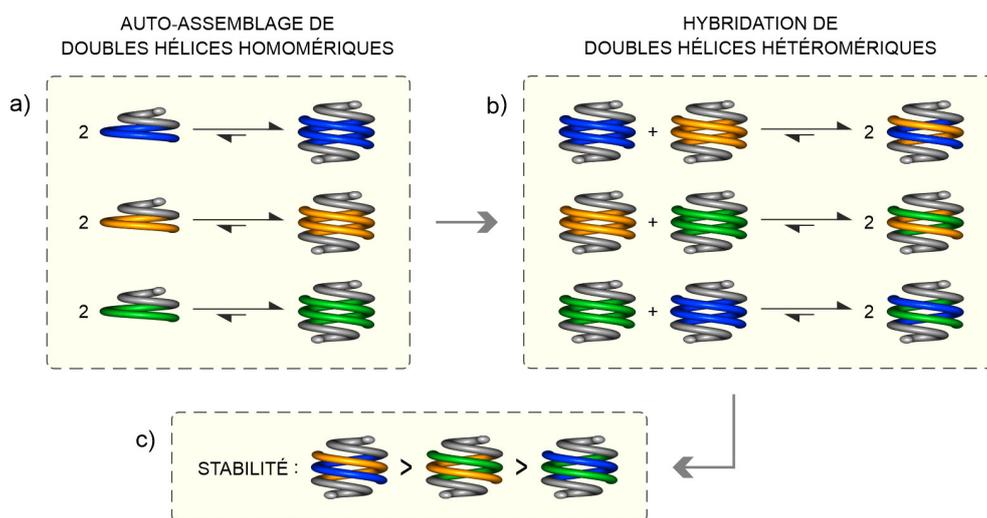


Figure 26. Représentations schématiques a) de l'auto-assemblage d'une large variété de doubles hélices homomériques antiparallèles, b) de l'hybridation des potentielles doubles hélices hétéromériques résultantes et c) du classement, en terme de stabilité, des doubles hélices hétéromériques.

⁵¹ (a) Goto H., Katagiri H., Furusho Y. & Yashima E., Oligoresorcinsols Fold into Double Helices in Water, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 7176-7178; Shang J., Gan Q., Dawson S.J., Rosu F., Jiang H., Ferrand Y. & Huc I., Self-Association of Aromatic Oligoamide Foldamers into Double Helices in Water, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 4992-4995. (b) Goto H., Furusho Y. & Yashima E., Double Helical Oligoresorcinsols Specifically Recognize Oligosaccharides via Heteroduplex Formation through Non-covalent Interactions in Water, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 9168-9174.

2. Conception et synthèse

Dans cette seconde partie, la conception de plusieurs doubles hélices hétéromériques à base de foldamères d'oligoamides aromatiques solubles en milieux aqueux sera présentée. De plus, les stratégies synthétiques nécessaires à l'obtention des différents monomères ainsi que les méthodes de synthèse sur support solide des oligomères⁵² seront exposées. Pour finir, les modes opératoires et les caractérisations des nouvelles molécules seront décrits dans la partie expérimentale.

2.1. Conception de doubles hélices hétéromériques en milieu aqueux

Dans la continuité des travaux de notre équipe concernant l'auto-assemblage en milieu aqueux de foldamères d'oligoamides aromatiques sous forme de doubles hélices homomériques,⁵³ nous nous sommes intéressés, par le biais de ce travail de thèse, à l'hybridation de doubles hélices hétéromériques dans l'eau issue du mélange de deux doubles hélices homomériques différentes (figure 27a). Ce phénomène d'hybridation résulte donc de la dissociation des doubles hélices homomériques suivie de l'association de deux brins hélicoïdaux, moléculairement différents mais cependant complémentaires, conduisant à l'obtention d'une double hélice hétéromérique. En 2010, H. Jiang et I. Huc ont montré que le mélange équimolaire des oligomères Q_8^F et Q_8^{Cl} , dans le $CDCl_3$ à 296 K, conduit à la formation de la double hélice hétéromérique ($Q_8^F \cdot Q_8^{Cl}$) avec 70 % de conversion due à une complémentarité de taille entre les atomes de fluor et de chlore logés au sein de la cavité cylindrique centrale du duplex (voir figure 19d).⁵⁴ Cela souligne donc l'importance de la nature des substituants en position 8 des sous-unités quinolines sur le phénomène d'hybridation. Suite à cette observation, nous avons synthétisé une large librairie de monomères de type quinoline solubles en milieu aqueux, composés de divers substituants en position 8 (fluor F, chlore Cl, méthoxyle OMe ou éthoxyle OEt) variant de par leurs tailles et leurs propriétés électroniques (figure 27b). Par la suite, les foldamères **1** à **6** (figure 27e) ont été préparés de manière à ce qu'ils s'auto-assemblent sous la forme de doubles hélices homomériques antiparallèles. En effet, les segments Q_4^X ($X = F, Cl, OMe$ ou OEt) codent pour un large diamètre d'hélice (figure 27d) permettant l'agrégation sous forme de double hélice. Cependant, les segments Q_3 et Q_6 codent pour un faible diamètre d'hélice (figure 27c) rendant ce type d'agrégation impossible et permettant ainsi de pallier la formation des doubles hélices parallèles correspondantes. De plus, il est à noter que les oligomères **5** et **6** sont semblables aux séquences **3** et **4** mais qu'ils ont été allongés par un segment Q_6 à la place d'un segment Q_3 . Cette différenciation a été introduite dans le but d'étudier l'impact cinétique de la longueur des oligomères sur le phénomène d'hybridation.

⁵² Baptiste B., Douat-Casassus C., Laxmi-Reddy K., Godde F. & Huc I., Solid Phase Synthesis of Aromatic Oligoamides: Application to Helical Water-Soluble Foldamers, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 7175-7185; Dawson S.J., Hu X., Claerhout S. & Huc I., Solid Phase Synthesis of Helically Folded Aromatic Oligoamides, *Meth. Enzym.*, **2016**, *580*, 279-301.

⁵³ Shang J., Gan Q., Dawson S.J., Rosu F., Jiang H., Ferrand Y. & Huc I., Self-Association of Aromatic Oligoamide Foldamers into Double Helices in Water, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 4992-4995.

⁵⁴ Gan Q., Li F., Li G., Kauffmann B., Xiang J., Huc I. & Jiang H., Heteromeric Double Helix Formation by Cross-Hybridization of Chloro-and Fluoro-Substituted Quinoline Oligoamides, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 297-299.

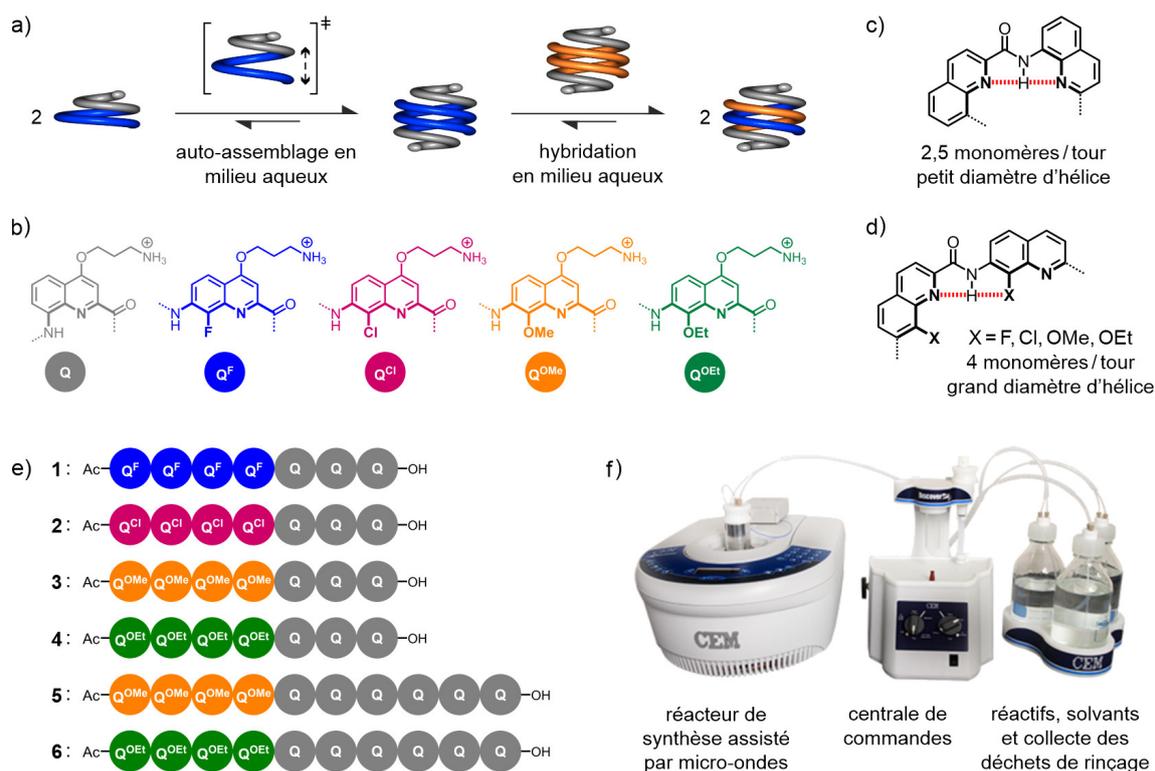


Figure 27. a) Représentation schématique de l'auto-assemblage d'une simple hélice conduisant à une double hélice homomérique antiparallèle suivi de l'ajout d'une seconde double hélice homomérique conduisant à l'hybridation de la double hélice hétéromérique antiparallèle correspondante. Structures b) des différentes sous-unités monomériques quinolines, c) d'un dimère Q_2 possédant une forte courbure et donc un petit diamètre d'hélice et d) d'un dimère Q^X_2 ($X = F, Cl, OMe$ ou OEt) possédant une faible courbure et donc un grand diamètre d'hélice. e) Représentation schématique des foldamères d'oligoamides aromatiques hydrosolubles **1** à **6**. f) Synthétiseur semi-automatisé avec réacteur de synthèse fermé et assisté par micro-ondes (Discover Bio, CEM Corporation) permettant la synthèse sur support solide des oligomères hydrosolubles **1** à **6**.

Les oligomères **1** à **6** présentés ci-dessus ont été conçus suite à des études de modélisation moléculaire en utilisant le champ de force moléculaire statique Merck (MMFFs) dans l'eau. Les modélisations des séquences **1** à **4**, auto-assemblées sous forme de doubles hélices homomériques (**1**)₂ à (**4**)₂, sont représentées sur la figure 28. Dans le cas des doubles hélices (**1**)₂ à (**3**)₂ (figure 28a à 28c), nous pouvons voir une bonne complémentarité de taille entre les huit substituants (F, Cl ou OMe) des sous-unités quinolines Q^X au sein de la cavité cylindrique centrale des doubles hélices. En revanche, dans le cas de la double hélice (**4**)₂ (figure 28d), nous pouvons clairement observer que le volume de la cavité centrale du duplex n'est pas en mesure d'accueillir convenablement les huit substituants éthoxyles engendrant une torsion au niveau des segments Q_3 terminaux (rupture de l'empilement aromatique entre les segments Q^{OEt}_4 et Q_3). De plus, des modélisations des doubles hélices hétéromériques (**1-2**), (**2-3**), (**1-3**) et (**1-4**) ont également été préparées et sont exposées sur la figure 29. Dans le cas des doubles hélices (**1-2**) et (**2-3**) (figure 29a et 29b), nous pouvons voir une bonne complémentarité de taille entre les différents substituants ($X = F, Cl$ ou OMe) des sous-unités quinolines Q^X . Cependant, de nombreux vides au sein de la cavité cylindrique centrale des duplex sont identifiables. En revanche, dans le cas des duplex (**1-3**) et (**1-4**) (figure 29c et 29d), nous pouvons voir que les huit

substituants des sous-unités quinolines Q^X comblent parfaitement la cavité cylindrique centrale des duplex. D'autre part, les sous-unités fluoro-quinolines Q^F sont des monomères relativement pauvres en électrons (du fait du caractère électroattracteur de l'atome de fluor en position 8) alors que les monomères méthoxy-quinolines Q^{OMe} et éthoxy-quinolines Q^{OEt} sont relativement riches en électrons (caractère électrodonneur des groupements méthoxyle et éthoxyle). Nous pouvons donc émettre l'hypothèse qu'en plus d'une complémentarité de taille entre les substituants F et OMe ou F et OEt, une potentielle complémentarité électronique entre les segments Q^F_4 et Q^{OMe}_4 ou Q^F_4 et Q^{OEt}_4 est une hypothèse raisonnable. Au vu de ces études de modélisation, les duplex **(1·3)** et **(1·4)** semblent donc de bons candidats pour la conception de doubles hélices hétéromériques dans l'eau.

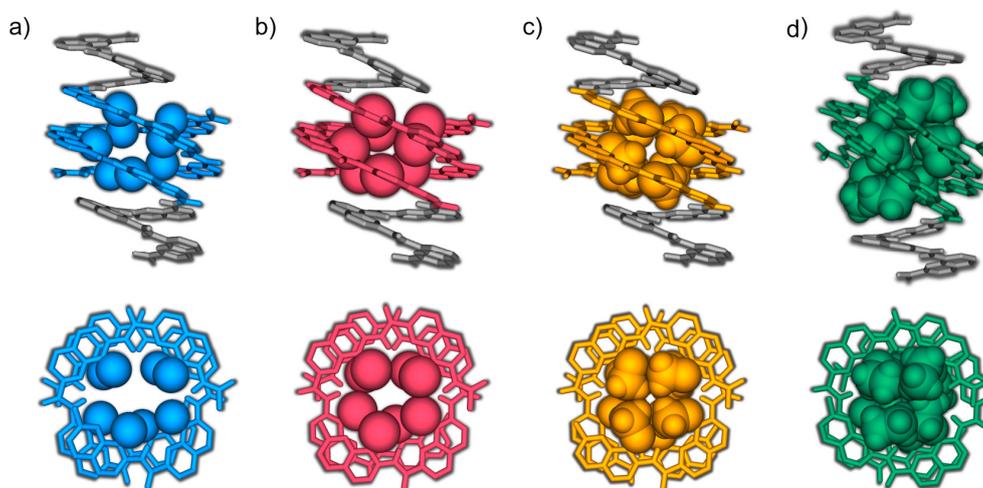


Figure 28. Modèles moléculaires (MMFFs dans l'eau) des doubles hélices homomériques antiparallèles a) **(1)₂**, b) **(2)₂**, c) **(3)₂** et d) **(4)₂**. Les hélices sont en représentation tubulaire et les substituants en position 8 des sous-unités quinolines Q^X , logés au sein de la cavité du duplex, sont en représentation CPK. Les segments Q_3 , Q^F_4 , Q^{Cl}_4 , Q^{OMe}_4 et Q^{OEt}_4 sont représentés en gris, bleu, rose, orange et vert, respectivement.

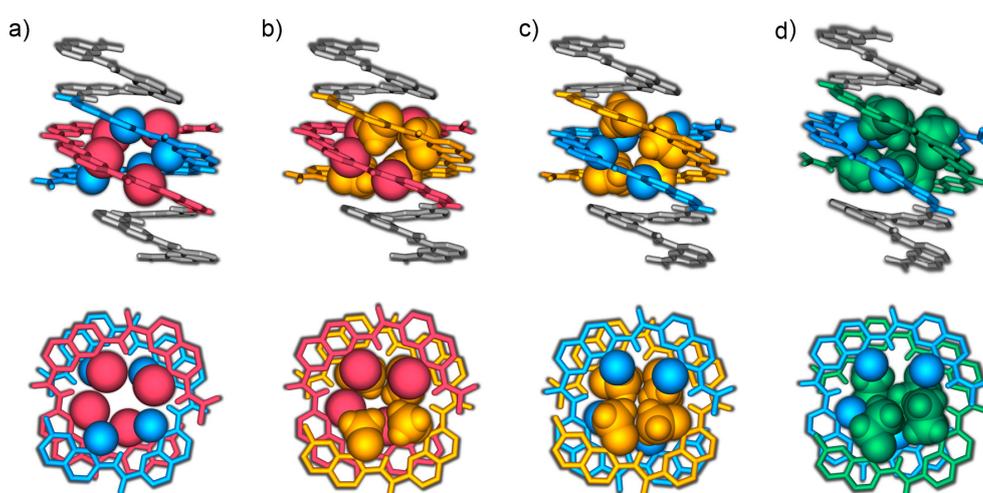


Figure 29. Modèles moléculaires (MMFFs dans l'eau) des doubles hélices hétéromériques antiparallèles a) **(1·2)**, b) **(2·3)**, c) **(1·3)** et d) **(1·4)**. Les hélices sont en représentation tubulaire et les substituants en position 8 des sous-unités quinolines Q^X sont en représentation CPK. Les segments Q_3 , Q^F_4 , Q^{Cl}_4 , Q^{OMe}_4 et Q^{OEt}_4 sont représentés en gris, bleu, rose, orange et vert, respectivement.

2.2. Synthèse des monomères Q, Q^F, Q^{Cl}, Q^{OMe} et Q^{OEt}

Comme nous le verrons en détail dans la sous-partie suivante, les oligomères hydrosolubles **1** à **6** (figure 27e) ont été préparés par synthèse sur support solide en employant une approche synthétique appelée la stratégie Fmoc.⁵⁵ Cette méthode de synthèse consiste à greffer un monomère Fmoc-acide sur une résine, *via* son extrémité C-terminal, puis à déprotéger le groupement Fmoc de son extrémité N-terminal en vue de répéter ces deux étapes (couplage puis déprotection) jusqu'à l'obtention de l'oligomère cible. Les sous-unités monomériques nécessaires à la synthèse des séquences **1** à **6** doivent donc posséder une fonction acide carboxylique en position 2 et une fonction amine N-Fmoc protégée en position 8 dans le cas du monomère Q (figure 30a) et en position 7 dans le cas des monomères Q^F, Q^{Cl}, Q^{OMe} et Q^{OEt} (figure 30b). Concernant la chaîne latérale en position 4, la fonction amine aliphatique terminale est protégée par un groupement Boc (clivable en condition acide), orthogonal au groupement Fmoc (clivable quant à lui en condition basique). Ainsi, lors du clivage de la résine en condition acide, les groupements Boc des monomères seront quantitativement déprotégés, ce qui permettra d'obtenir des groupements ammoniums hydrosolubles -O(CH₂)₃NH₃⁺, semblables à ceux des acides aminés de type ornithine.

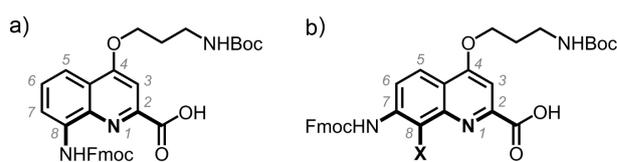


Figure 30. Représentation de la fonctionnalisation des monomères cibles a) Q et b) Q^X (avec X = F, Cl, OMe ou OEt).

Les voies de synthèse des monomères Q (figure 30a) et Q^F (figure 30b, X = F) étant décrites dans la littérature,⁵⁶ elles ne seront pas exposées dans ce manuscrit. Pour ce qui est de la synthèse des monomères Q^{OMe} et Q^{OEt} (schéma 1), les voies de synthèse développées durant ce travail de thèse sont quasiment similaires et la première étape consiste en une réaction de Sandmeyer, à partir de la 2,6-dinitroaniline commerciale, permettant l'obtention du 2-chloro-1,3-dinitrobenzène **38** avec 73 % de rendement. Ensuite, une réaction de substitution aromatique nucléophile à partir de méthanolate de sodium (NaOMe) ou d'éthanolate de sodium (NaOEt) conduit aux composés **39a** (97 %) et **39b** (86 %), respectivement. L'obtention des quinolines **43a** et **43b** résulte d'une succession de quatre étapes à

⁵⁵ Chan W. & White P., *Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach*, Oxford University Press, **2000**; Baptiste B., Douat-Casassus C., Laxmi-Reddy K., Godde F. & Huc I., Solid Phase Synthesis of Aromatic Oligoamides: Application to Helical Water-Soluble Foldamers, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 7175-7185; Dawson S.J., Hu X., Claerhout S. & Huc I., Solid Phase Synthesis of Helically Folded Aromatic Oligoamides, *Meth. Enzym.*, **2016**, *580*, 279-301.

⁵⁶ Synthèse du monomère Q : Peet N.P., Baugh L.E., Sunder S. & Lewis J.E., Synthesis and Antiallergic Activity of some Quinolinones and Imidazoquinolinones, *J. Med. Chem.*, **1985**, *28*, 298-302; Gillies E.R., Deiss F., Staedel C., Schmitter J.M. & Huc I., Development and Biological Assessment of Fully Water-Soluble Helical Aromatic Amide Foldamers, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 4081-4084; Baptiste B., Douat-Casassus C., Laxmi-Reddy K., Godde F. & Huc I., Solid Phase Synthesis of Aromatic Oligoamides: Application to Helical Water-Soluble Foldamers, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 7175-7185. Synthèse du monomère Q^F : Wilshire J.F.K., The Reaction of 1-Fluoro-2,6-Dinitrobenzene with Some Amino Acids, *Aust. J. Chem.*, **1967**, *20*, 2809-2811; Gan Q., Bao C., Kauffmann B., Grélard A., Xiang J., Liu S., Huc I. & Jiang H., Quadruple and Double Helices of 8-Fluoroquinoline Oligoamides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 1715-1718; Shang J., Gan Q., Dawson S.J., Rosu F., Jiang H., Ferrand Y. & Huc I., Self-Association of Aromatic Oligoamide Foldamers into Double Helices in Water, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 4992-4995.

savoir une mono-réduction d'un des deux groupements nitro (étape c), une addition de Michael avec l'éthynedicarboxylate de diméthyle conduisant à l'obtention d'un fumarate (étape d), une cyclisation à 260 °C dans le diphényle éther (étape e) et une réaction de Mitsunobu permettant l'introduction de la chaîne latérale souhaitée (étape f). Pour finir, les monomères Q^{OMe} et Q^{OEt} ont été obtenus par le biais de la réduction du groupement nitro (étape g), de la saponification de l'ester de méthyle (étape h) et de la protection par un groupement Fmoc de l'acide aminé résultant (étape i).

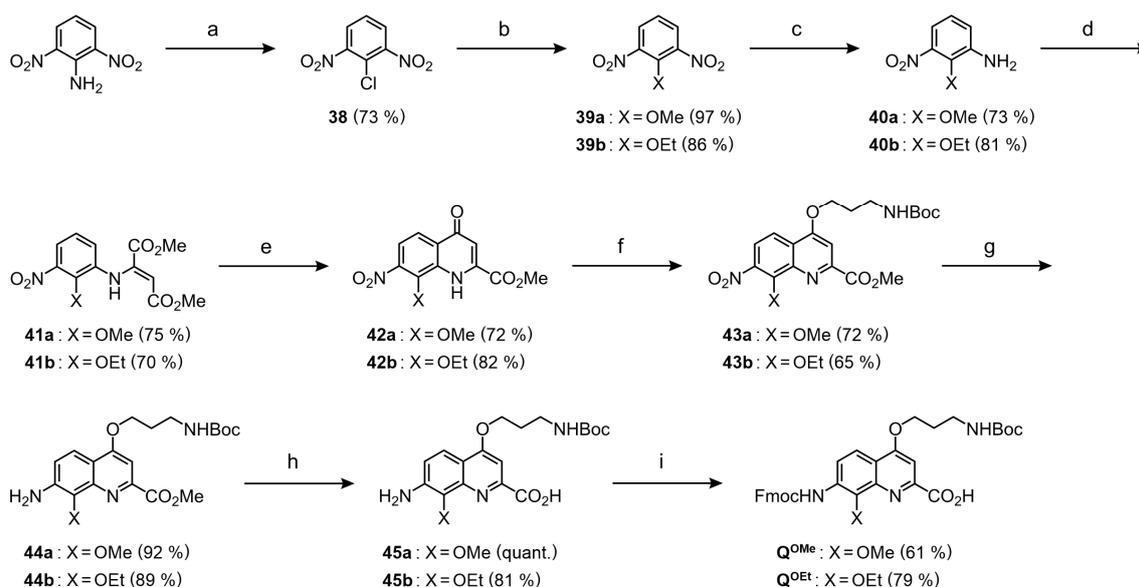


Schéma 1. Synthèse des monomères Q^{OMe} et Q^{OEt} : a) NaNO₂, H₂SO₄, AcOH, 40 °C, 30 min puis CuCl, HCl, 80 °C, 30 min ; b) NaOMe, MeOH pour **39a** et NaOEt, EtOH pour **39b**, 0 °C puis 40 °C, 30 min ; c) Fe, AcOH/MeOH, 90 °C pour **40a** et 100 °C pour **40b**, 30 min ; d) éthynedicarboxylate de diméthyle, MeOH, 25 °C, 12 h pour **41a** et 24 h pour **41b** ; e) diphényle éther, 260 °C, 10 min ; f) *tert*-butyl(3-hydroxypropyl)carbamate, PPh₃, DIAD, THF, 0 °C puis 25 °C, 12 h ; g) H₂, Pd/C, EtOAc pour **44a** et EtOAc/MeOH pour **44b**, 25 °C, 12 h ; h) KOH, THF/MeOH/H₂O, 25 °C, 1 h 30 min ; i) Fmoc-Cl, NaHCO₃, dioxane/H₂O, 25 °C, 12 h.

La préparation du monomère Q^{Cl} s'est avérée plus complexe d'un point de vue synthétique. Dans un premier temps, nous avons abordé cette synthèse en utilisant une approche semblable à celle développée pour préparer les monomères Q^{OMe} et Q^{OEt} (schéma 2). Tout d'abord, le composé **38** a été désymétrisé afin d'obtenir l'amine **46** avec 62 % de rendement, conduisant quant à elle sans difficulté majeure à l'obtention de la quinoline **49** par le biais d'une addition de Michael (étape b), d'une cyclisation thermique (étape c) et d'une réaction de Mitsunobu (étape d). Le composé **49** résultant a ensuite été réduit par hydrogénation dans l'acétate d'éthyle afin d'obtenir l'amine aromatique **50** avec un rendement quantitatif. Cependant, malgré de nombreuses tentatives dans des conditions différentes, l'installation du groupement protecteur Fmoc n'a pas abouti au composé cible **51** (seul le produit de départ est identifiable par CCM et RMN, même après 4 jours à 85 °C). Cet échec est probablement dû à la présence de l'atome de chlore électro attracteur, en position 8 du motif quinoline, ayant pour conséquence de diminuer la réactivité de l'amine aromatique en position 7. Afin de pallier ce problème, une stratégie synthétique différente a été abordée (schéma 3).

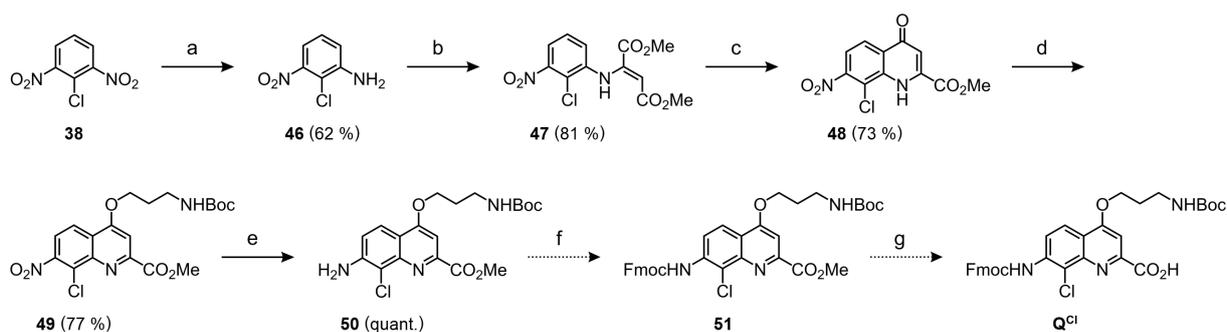


Schéma 2. Première approche synthétique envisagée en vue de préparer le monomère Q^{Cl} : a) Fe, AcOH/MeOH, 90 °C, 30 min ; b) éthynedicarboxylate de diméthyle, MeOH, 25 °C, 24 h ; c) diphényle éther, 260 °C, 10 min ; d) *tert*-butyl(3-hydroxypropyl)carbamate, PPh₃, DIAD, THF, 0 °C puis 25 °C, 1 h ; e) H₂, Pd/C, EtOAc, 25 °C, 12 h ; f) Fmoc-Cl, dioxane, 85 °C, 4 jours ; g) Lil, EtOAc, 85 °C. Les conditions expérimentales de l'étape f n'ont pas permis l'obtention du composé cible **51**. D'autres conditions ont été investiguées, notamment l'emploi de Fmoc-OSu à la place de Fmoc-Cl, mais ne seront pas détaillées étant donné qu'elles n'ont pas permis d'aboutir au composé cible. L'étape g), à savoir la déprotection nucléophile de l'ester de méthyle, n'a donc pas été effectuée.

Le produit de départ de cette nouvelle stratégie synthétique est l'acide 2-chloro-3-nitrobenzoïque commercial dont la fonction acide carboxylique a dans un premier temps été protégée sous la forme d'un ester de benzyle. Par la suite, le groupement nitro du composé **52** résultant a été réduit en utilisant du sulfate de cuivre pentahydraté en présence de tétrahydroborate de sodium. Le motif chloroquinoline **56**, fonctionnalisé en position 2 par un ester de méthyle et en position 7 par un ester de benzyle, a ensuite été obtenu après trois étapes de synthèse à savoir une addition de Michael (étape c, 65 %), une cyclisation thermique (étape d, 83 %) et une réaction de Mitsunobu (étape e, 99 %). Pour finir, l'ester de benzyle a été déprotégé *via* une hydrogénation catalytique et l'acide carboxylique **57** résultant a été engendré dans un réarrangement de Curtius permettant l'installation d'une amine *N*-Fmoc protégée en position 7. La dernière étape de cette suite réactionnelle est la déprotection nucléophile de l'ester de méthyle permettant l'obtention du monomère Q^{Cl} avec 84 % de rendement.

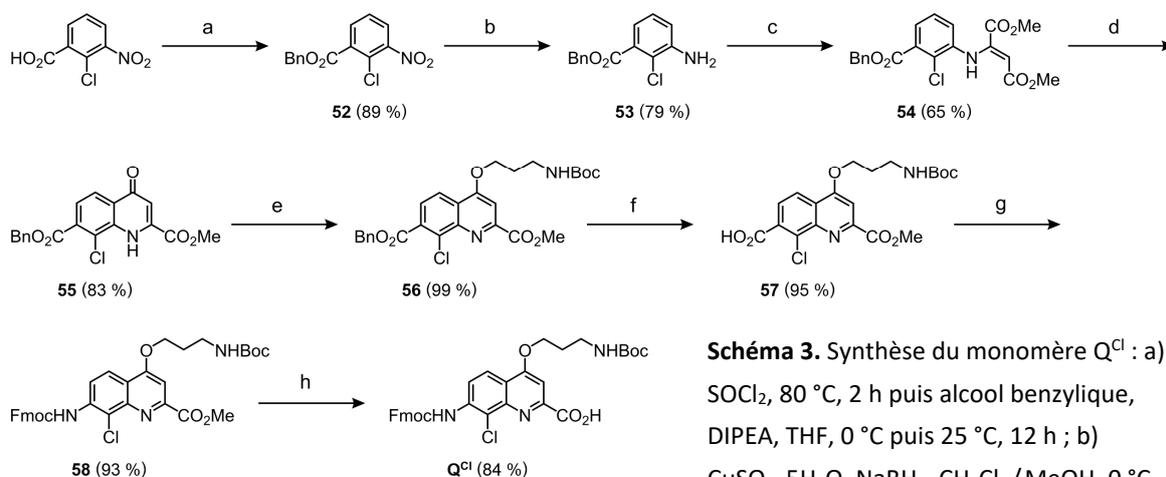


Schéma 3. Synthèse du monomère Q^{Cl} : a) SOCl₂, 80 °C, 2 h puis alcool benzylique, DIPEA, THF, 0 °C puis 25 °C, 12 h ; b) CuSO₄ · 5H₂O, NaBH₄, CH₂Cl₂/MeOH, 0 °C, 30 min ; c) éthynedicarboxylate de diméthyle, MeOH, 25 °C, 12 h ; d) diphényle éther, 260 °C, 10 min ; e) *tert*-butyl(3-hydroxypropyl)carbamate, PPh₃, DIAD, THF, 0 °C puis 25 °C, 3 h ; f) H₂, Pd/C, DMF, 25 °C, 15 min ; g) 9-fluorèneméthanol, azoture de diphénylphosphoryle, DIPEA, toluène, 85 °C, 5 h ; h) Lil, EtOAc, 85 °C, 12 h.

2.3. Synthèse des foldamères d'oligoamides aromatiques 1 à 6

Les foldamères d'oligoamides aromatiques hydrosolubles **1** à **6** (figure 27e) ont été préparés par synthèse sur support solide (SPS) assistée par micro-ondes. Cette approche synthétique a été introduite par Robert Bruce Merrifield au cours des années 1960^{57a} et cette découverte lui a permis d'obtenir le Prix Nobel de Chimie en 1984.^{57b} Le principe consiste à greffer un monomère sur une résine insoluble puis à incorporer étape par étape les sous-unités monomériques suivantes, par le biais de réactions de couplage, jusqu'à l'obtention de l'oligomère cible. Le principal avantage de la synthèse sur support solide, par rapport à la synthèse en solution, est que cette méthode ne nécessite pas de purification entre les différentes étapes de couplage. En effet, étant donné que l'oligomère d'intérêt est greffé sur la résine, un simple lavage de cette dernière permet d'éliminer les résidus de couplage, notamment les réactifs qui ont été introduits en excès afin de maximiser les rendements. De nos jours, la synthèse sur support solide permet la préparation d'une large variété d'oligomères comme par exemple des peptides- β ,^{58a} des peptides- γ ,^{58b} des oligourées^{58c} ou encore des oligoamides aromatiques.^{58d,e}

Les oligomères **1**, **3** et **4** ont été préparés par synthèse sur support solide (schéma 4) à partir de la résine Cl-MPA Protide (CEM Corporation). Cette résine a été sélectionnée car elle permet la synthèse des oligomères cibles en stratégie Fmoc. De plus, elle est clivable en condition acide, ce qui a permis de cliver l'oligomère de la résine et de déprotéger les groupements Boc des chaînes latérales des sous-unités quinolines en une seule étape. Tout d'abord, le premier monomère de la séquence a été greffé sur la résine à l'aide d'iodure de césium et de DIPEA dans le DMF. Les monomères suivants ont été quant à eux couplés au niveau de l'extrémité *N*-terminal de l'oligomère greffé *via* la déprotection du groupement Fmoc du dernier monomère de la séquence suivie d'une réaction de couplage entre l'amine aromatique résultante et le chlorure d'acide du monomère à introduire, formé *in situ* à l'aide de triphénylphosphine, de trichloroacétonitrile et de collidine dans un mélange THF/CHCl₃ - 1:1.^{58e} Afin d'assurer une déprotection quantitative des groupements Fmoc et de maximiser les rendements des réactions de couplage, chaque étape (déprotection et couplage) a été répétée deux fois. De plus, dans

⁵⁷ (a) Merrifield R.B., Solid Phase Peptide Synthesis. I. The Synthesis of a Tetrapeptide, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 2149-2154. (b) Merrifield R.B., Solid Phase Synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1985**, *24*, 799-810.

⁵⁸ (a) Arvidsson P.I., Rueping M. & Seebach D., Design, Machine Synthesis, and NMR-Solution Structure of a β -Heptapeptide Forming a Salt-Bridge Stabilised 3_{14} -Helix in Methanol and in Water, *Chem. Commun.*, **2001**, *7*, 649-650; Raguse T.L., Lai J.R. & Gellman S.H., Environment-Independent 14-Helix Formation in Short β -Peptides: Striking a Balance between Shape Control and Functional Diversity, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 5592-5593. (b) Farrera-Sinfreu J., Zaccaro L., Vidal D., Salvatella X., Giralte E., Pons M., Albericio F. & Royo M., A New Class of Foldamers Based on cis- γ -Amino-L-proline^{1,2}, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 6048-6057. (c) Semetey V., Rognan D., Hemmerlin C., Graff R., Briand J.P., Marraud M. & Guichard G., Stable Helical Secondary Structure in Short-Chain *N,N'*-Linked Oligoureas Bearing Proteinogenic Side Chains, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1893-1895. (d) König H.M., Gorelik T., Kolb U. & Kilbinger A.F., Supramolecular PEG-co-Oligo(*p*-benzamide)s Prepared on a Peptide Synthesizer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 704-708; Campbell F., Plante J.P., Edwards T.A., Warriner S.L. & Wilson A.J., *N*-Alkylated Oligoamide α -Helical Proteomimetics, *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, 2344-2351; Baptiste B., Douat-Casassus C., Laxmi-Reddy K., Godde F. & Huc I., Solid Phase Synthesis of Aromatic Oligoamides: Application to Helical Water-Soluble Foldamers, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 7175-7185; 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., Structure of a Complex Formed by a Protein and a Helical Aromatic Oligoamide Foldamer at 2.1 Å Resolution, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 883-887. (e) Bindl D., Heinemann E., Mandal P.K. & Huc I., Quantitative Helix Handedness Bias through a Single H vs. CH₃ Stereochemical Differentiation, *Chem. Commun.*, **2021**, *57*, 5662-5665.

le but d'accélérer la cinétique des réactions de couplage, ces dernières ont été assistées par micro-ondes (50 W à 50 °C durant 15 min). A titre d'information, il faut environ 1 h pour ajouter un monomère à la séquence soit un total d'environ 7 h pour préparer un des heptamères cibles **1**, **3** ou **4**. La synthèse sur support solide assistée par micro-ondes permet donc d'obtenir des oligomères d'amides aromatiques à haut poids moléculaires, de manière semi-automatisée et en très peu de temps. Pour finir, une fois l'ensemble des monomères couplés, le groupement terminal Fmoc des séquences résultantes a été déprotégé et les amines correspondantes ont été acétylées afin d'éviter une potentielle réaction de trifluoroacétylation lors du clivage de la résine en présence de TFA.⁵⁹ Les oligomères ont ensuite été clivés de la résine en condition acide, ce qui a également permis de déprotéger les groupements Boc des chaînes latérales. Et les oligomères **1**, **3** et **4** ont alors été obtenus sous forme d'un solide jaune orangé avec 82 % (30 mg), 88 % (32 mg) et 94 % (35 mg) de rendement, respectivement.

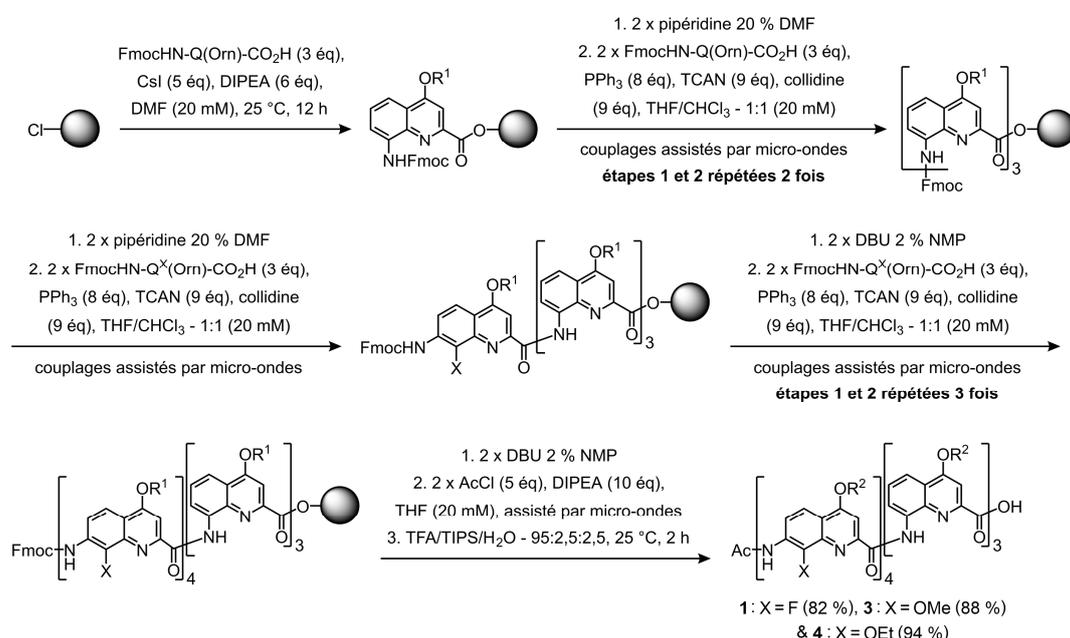


Schéma 4. Synthèse sur support solide, assistée par micro-ondes, des oligomères hydrosolubles **1**, **3** et **4** à partir de la résine Cl-MPA Protide. Conditions pour les réactions de déprotection des groupements Fmoc : pipéridine 20 % DMF pour les monomères Q et DBU 2 % NMP pour les monomères Q^X (X = F, OMe et OEt), 25 °C, 5 min puis 10 min. Conditions pour les réactions de couplage : 50 W, 50 °C, 2 x 15 min. Conditions pour l'acétylation finale : 50 W, 50 °C, 2 x 5 min. Avec : X = F, OMe ou OEt, R¹ = (CH₂)₃NHBoc et R² = (CH₂)₃NH₃⁺, CF₃CO₂⁻.

La synthèse de l'oligomère **2** a posé quant à elle quelques problèmes. Malgré plusieurs tentatives, le couplage du premier monomère FmocHN-Q^{Cl}-CO₂H sur le trimère Q₃-NH₂ greffé sur la résine, par le biais de la formation *in situ* du chlorure d'acide correspondant, s'est avéré incomplet. En effet, un miniclivage (clivage de quelques billes de résine en vue d'effectuer une analyse en cours de synthèse) a été effectué et l'analyse LCMS résultante a révélé qu'il restait 31 % d'amine Q₃-NH₂. Afin de pallier ce problème, une approche synthétique légèrement différente a été envisagée (schéma 5) et elle consiste à

⁵⁹ Shang J., Gan Q., Dawson S.J., Rosu F., Jiang H., Ferrand Y. & Huc I., Self-Association of Aromatic Oligoamide Foldamers into Double Helices in Water, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 4992-4995.

coupler des chlorures d'acides FmocHN-Q^{Cl}-COCl préparés préalablement en utilisant le réactif de Ghosez et non préparé *in situ* comme précédemment. Cette méthode a permis l'obtention de l'oligomère **2** avec 90 % de rendement, soit 35 mg de séquence cible.

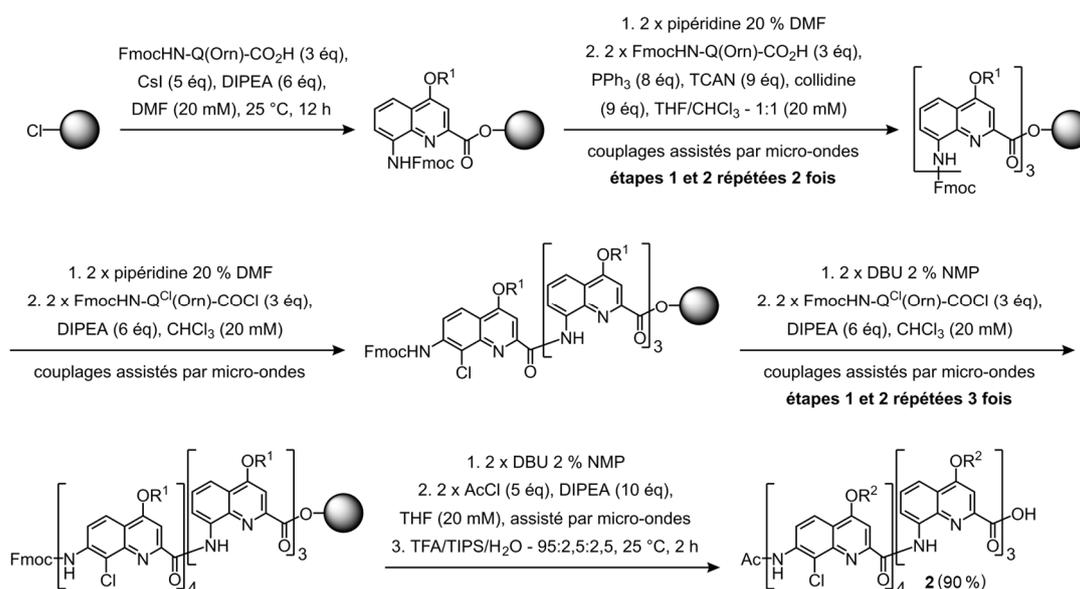


Schéma 5. Synthèse sur support solide, assistée par micro-ondes, de l'oligomère hydrosoluble **2** à partir de la résine Cl-MPA Protide. Conditions pour les réactions de déprotection des groupements Fmoc : pipéridine 20 % DMF pour les monomères Q et DBU 2 % NMP pour les monomères Q^{Cl}, 25 °C, 5 min puis 10 min. Conditions pour la préparation préalable des chlorures d'acides : FmocHN-Q^{Cl}-CO₂H, réactif de Ghosez, CHCl₃, 25 °C, 2 h puis séchage à 1 mbar, 25 °C, 2 h. Conditions pour les réactions de couplage : 50 W, 50 °C, 2 x 15 min. Conditions pour l'acétylation finale : 50 W, 50 °C, 2 x 5 min. Avec : R¹ = (CH₂)₃NHBoc et R² = (CH₂)₃NH₃⁺,CF₃CO₂⁻.

Pour finir, les foldamères hydrosolubles **5** et **6** ont également été préparés par synthèse sur support solide à partir de la résine Cl-MPA Protide (schéma 6). Pour rappel, ces séquences ont été conçues afin d'étudier l'impact cinétique de la longueur des oligomères sur le phénomène d'hybridation en milieu aqueux. Une approche synthétique similaire à celle développée pour la synthèse des séquences **1**, **3** et **4** (schéma 4), à savoir l'élongation des oligomères par le biais de réactions de couplage avec formation *in situ* de chlorures d'acides, a été employée. Les séquences **5** et **6** ont été obtenues sous forme d'un solide jaune orangé avec 93 % (49 mg) et 95 % (51 mg) de rendement, respectivement.

Les oligomères **1** à **6** ont ensuite été analysés par spectroscopie RMN ¹H (700 MHz) dans un mélange H₂O/D₂O - 95:5 (vol/vol) à 323 K en utilisant une séquence permettant de supprimer le signal de l'eau (appelée « excitation sculpting »). Ces oligomères sont parfaitement solubles dans l'eau à une concentration de 1 mM, les spectres RMN résultants ont été mesurés à une température de 323 K dans le but d'obtenir des signaux fins et bien définis (signaux larges à température ambiante). Les spectres des oligomères **1** à **6** présentent un seul jeu de signaux, facilement distinguable dans la région des amides et des aromatiques, et l'intégration de ces signaux nous a permis de conclure que les séquences cibles **1** à **6** ont été obtenues pures (figure 31). Aucune étape de purification n'a donc été nécessaire une fois le clivage des oligomères effectué. De plus, la nature et la pureté de ces oligomères ont également été confirmées par le biais d'analyses LCMS.

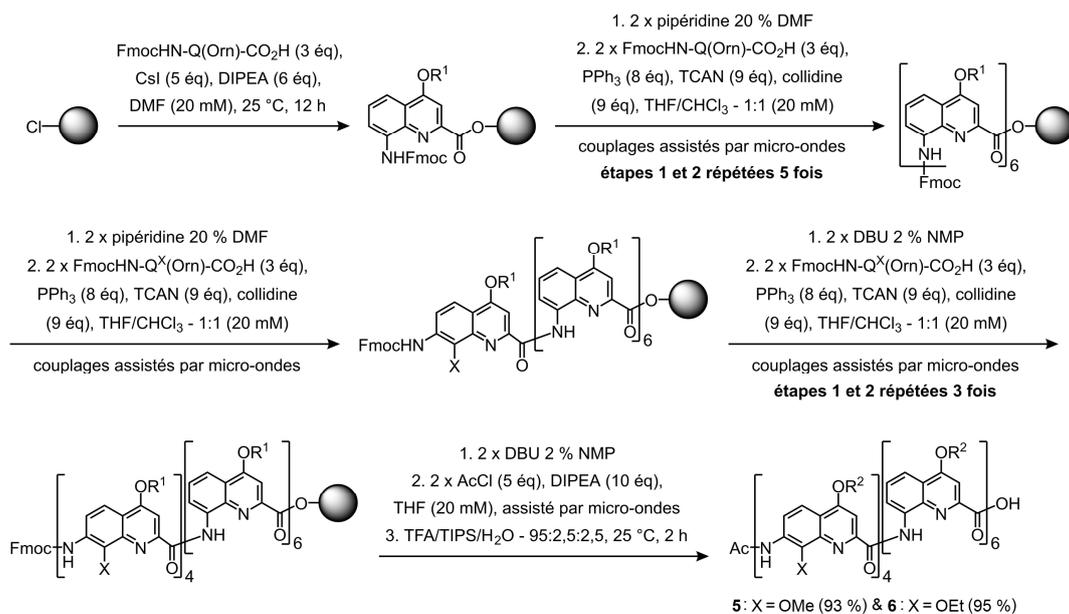


Schéma 6. Synthèse sur support solide, assistée par micro-ondes, des oligomères **5** et **6** à partir de la résine Cl-MPA Protide. Conditions pour les réactions de déprotection des groupements Fmoc : pipéridine 20 % DMF pour les monomères Q et DBU 2 % NMP pour les monomères Q^{OMe} et Q^{OEt}, 25 °C, 5 min puis 10 min. Conditions pour les réactions de couplage : 50 W, 50 °C, 2 x 15 min. Conditions pour l'acétylation finale : 50 W, 50 °C, 2 x 5 min. Avec : X = OMe ou OEt, R¹ = (CH₂)₃NHBoc et R² = (CH₂)₃NH₃⁺, CF₃CO₂⁻.

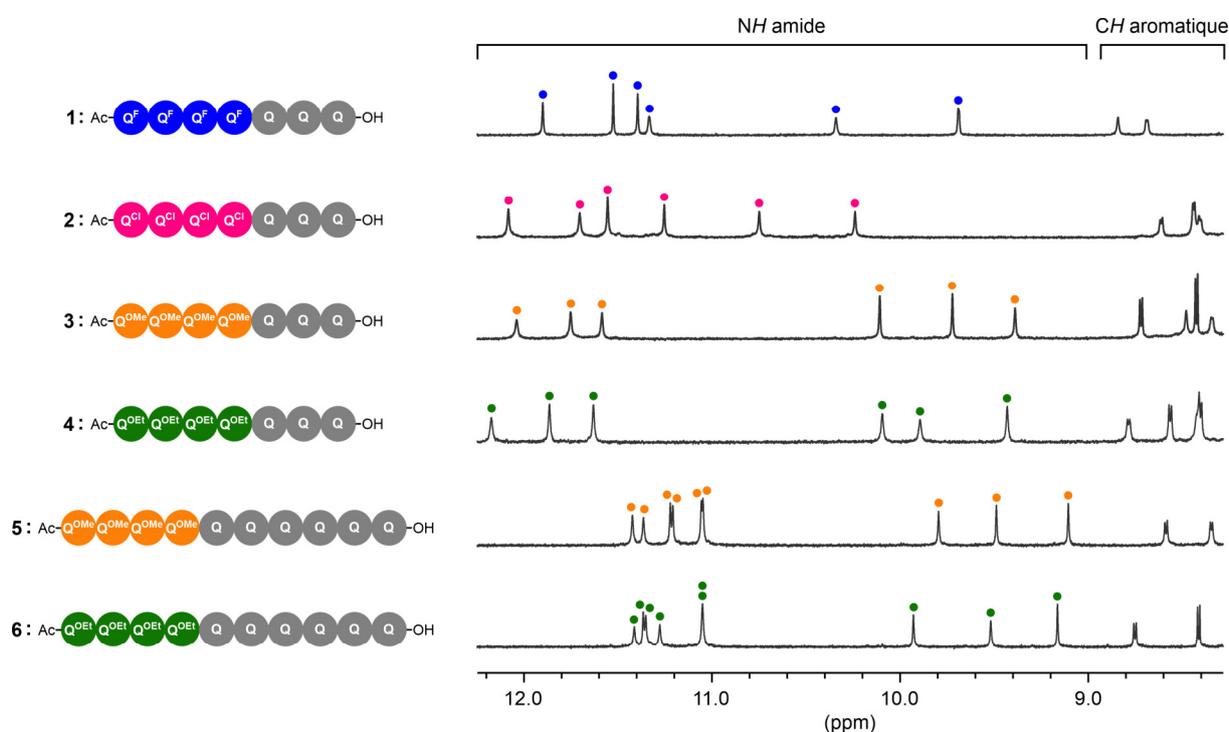


Figure 31. Extraits des spectres RMN ¹H (700 MHz, 323 K), montrant la région des amides et une partie de la région des aromatiques, des oligomères hydrosolubles **1** à **6** (1 mM) dans un mélange H₂O/D₂O - 95:5 (vol/vol). Les signaux des amides sont marqués par des cercles. A titre d'information, le signal correspondant au proton de l'amide du groupement NHAc se trouve quant à lui dans la région des aromatiques. Les spectres ont été calibrés par rapport à un étalon interne (TSP-*d*₄, 1 mM, calibré à δ = 0 ppm).

3. Résultats et discussion

Les foldamères d'oligoamides aromatiques ont la capacité de se replier sous forme d'hélices du fait de l'établissement de liaisons hydrogène, de répulsions électrostatiques, de la conjugaison du système et de l'empilement aromatique.^{60a} Certains oligomères d'amides aromatiques ont également la capacité de s'auto-assembler en hélices multiples, en milieu organique ou aqueux.^{60b} Dans la continuité des travaux de notre équipe sur l'hybridation de brins moléculaires d'oligoamides aromatiques,^{60c} nous nous sommes intéressés par le biais de ce travail de thèse à concevoir, synthétiser et caractériser des doubles hélices hétéromériques solubles en milieu aqueux.

3.1. Auto-assemblage dans l'eau des doubles hélices homomériques (1)₂ à (6)₂

L'auto-assemblage en milieu aqueux des oligomères **1** à **6**, sous forme de doubles hélices homomériques (**1**)₂ à (**6**)₂, a été dans un premier temps investigué par spectroscopie RMN ¹H (figure 32). Dans le DMSO-*d*₆, solvant connu pour défavoriser l'agrégation des foldamères d'oligoamides aromatiques, les oligomères **1** et **3** à **6** présentent un seul jeu de signaux à une concentration de 1 mM, correspondant à la simple hélice Q^X₄Q_n (avec X = F, OMe ou OEt et n = 3 ou 6). En revanche, l'augmentation de la proportion d'eau pure (sans tampon, pH7) engendre l'apparition d'un nouveau jeu de signaux issue d'un phénomène d'auto-assemblage sous forme de double hélice homomérique (Q^X₄Q_n)₂ (avec X = F, OMe ou OEt et n = 3 ou 6). Dans le cas des oligomères **1**, **3** et **5**, l'échange entre les états de simple hélice et de double hélice est lent à l'échelle de temps de la RMN (coexistence de deux jeux de signaux) alors que dans le cas des oligomères **4** et **6**, cet échange est rapide (coalescence). Les signaux des amides des doubles hélices sont blindés par rapport à ceux des simples hélices correspondantes, signature caractéristique d'un effet de courant de cycle issu de l'augmentation de l'empilement aromatique intermoléculaire dans le cas des duplex. De plus, un seul jeu de signaux est identifiable dans l'eau pure et la multiplicité de ces signaux indique que les doubles hélices sont antiparallèles, signifiant donc que les segments Q₃ ou Q₆ permettent d'éviter efficacement la formation des doubles hélices parallèles. Le comportement de l'oligomère **2** est quant à lui différent. En effet, dans le DMSO-*d*₆ à 1 mM, deux jeux de signaux sont identifiables sur le spectre RMN résultant, signifiant la présence d'un mélange entre les états de simple hélice et de double hélice. Nous pouvons donc émettre l'hypothèse que la double hélice (**2**)₂ est probablement plus stable que ces homologues vus précédemment étant donné que l'auto-assemblage commence dans un solvant compétitif (DMSO). Et l'augmentation de la proportion d'eau conduit exclusivement à la double hélice homomérique antiparallèle (**2**)₂. Pour finir, l'auto-assemblage des oligomères **1** à **6** a été étudié par spectrométrie de masse (figures 33 et 34).

⁶⁰ (a) Huc I., Aromatic Oligoamide Foldamers, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 2004, 17-29. (b) Berl V., Huc I., Khoury R.G., Krische M.J. & Lehn J.M., Interconversion of Single and Double Helices Formed from Synthetic Molecular Strands, *Nature*, **2000**, 407, 720-723; Shang J., Gan Q., Dawson S.J., Rosu F., Jiang H., Ferrand Y. & Huc I., Self-Association of Aromatic Oligoamide Foldamers into Double Helices in Water, *Org. Lett.*, **2014**, 16, 4992-4995. (c) Gan Q., Li F., Li G., Kauffmann B., Xiang J., Huc I. & Jiang H., Heteromeric Double Helix Formation by Cross-Hybridization of Chloro- and Fluoro-Substituted Quinoline Oligoamides, *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 297-299; Singleton M.L., Pirotte G., Kauffmann B., Ferrand Y. & Huc I., Increasing the Size of an Aromatic Helical Foldamer Cavity by Strand Intercalation, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 13140-13144.

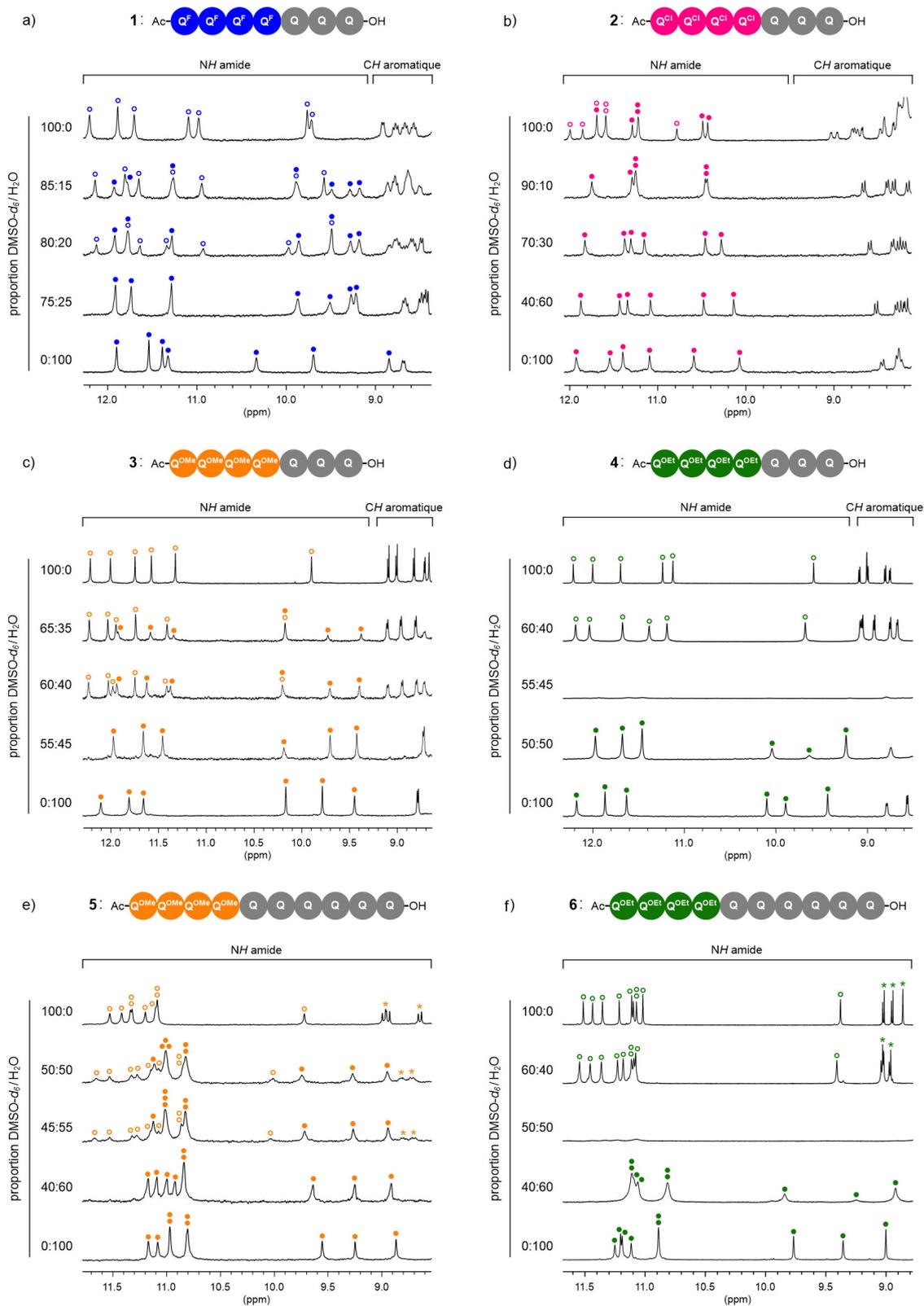


Figure 32. Extraits des spectres RMN ^1H des oligomères hydrosolubles **1** à **6** (1 mM) dans différentes proportions DMSO- d_6 /H $_2$ O (vol/vol). Les signaux des protons des amides des hélices simples et doubles sont marqués par des cercles vides et pleins, respectivement. Les signaux marqués d'une étoile correspondent à des protons aromatiques localisés dans la région des amides. Les expériences (a), (b), (c) et (e) ont été réalisées avec un spectromètre 300 MHz à 323 K alors que les expériences (d) et (f) ont été réalisées avec un spectromètre 700 MHz à 293 K. Les spectres ont été calibrés par rapport à un étalon interne (TSP- d_4 , 1 mM, calibré à $\delta = 0$ ppm).

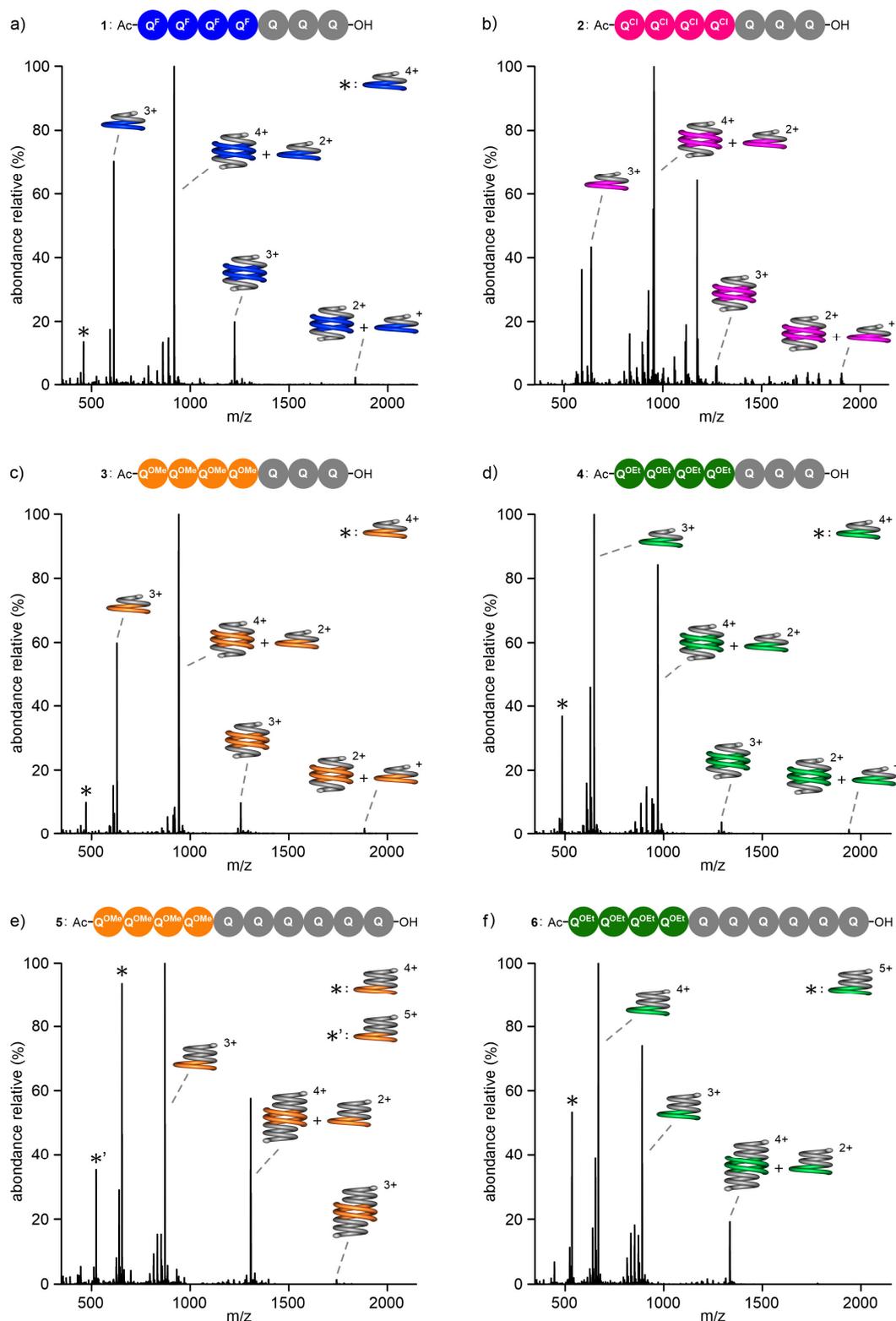


Figure 33. Espèces chargées détectées par spectrométrie de masse avec ionisation par électronébulisation (mode positif) dans le cas des oligomères **1** à **6** (20 μ M dans l'eau ultrapure). D'après les études de spectroscopie RMN ^1H , l'auto-assemblage des doubles hélices homomériques (**1**)₂ à (**6**)₂ est quantitatif mais les conditions d'analyse en phase gazeuse engendrent la dissociation partielle des doubles hélices conduisant à la détection des simples hélices correspondantes. Des fragments au sein desquels une ou plusieurs chaînes latérales hydrosolubilisantes $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_3^+$ ont été clivées sont également identifiables. Dans le cas de l'analyse (b), deux pics n'ont pas pu être identifiés.

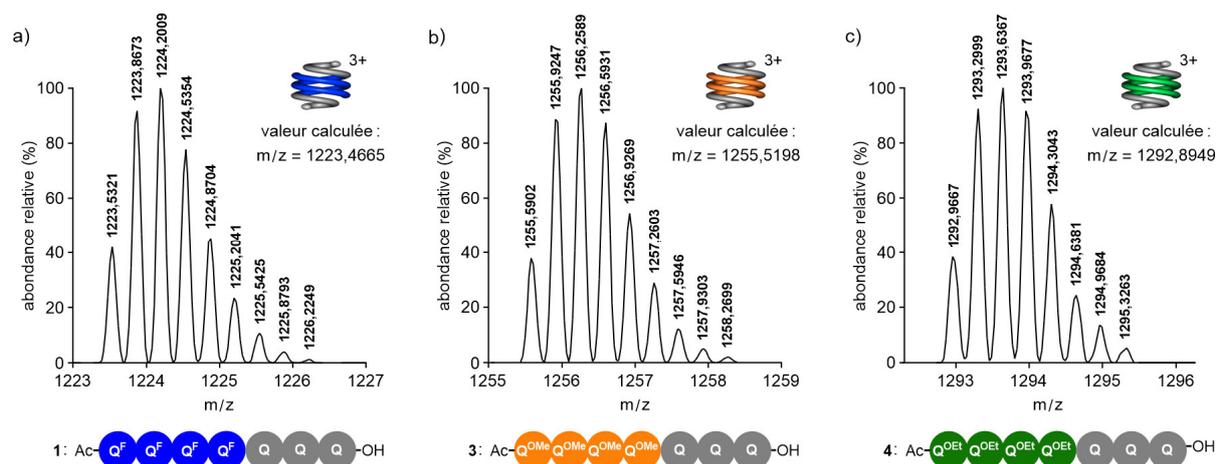


Figure 34. Distribution isotopique observée dans le cas de quelques doubles hélices homomériques chargées 3+, à savoir a) **(1)₂**, b) **(3)₂** et c) **(4)₂**. Conditions d'analyse : spectromètre de masse avec ionisation par électronébulisation, mode positif, oligomère dans l'eau ultrapure à une concentration de 20 μM .

3.2. Hybridation dans l'eau des doubles hélices hétéromériques **(1·2)**, **(2·3)**, **(1·3)** et **(1·4)**

Nous avons vu précédemment, par le biais d'étude en solution (figure 32), en phase gazeuse (figures 33 et 34) et de modélisation moléculaire (figure 28), que les oligomères hydrosolubles **1** à **4** ont la capacité de s'auto-assembler en milieu aqueux sous forme de doubles hélices homomériques stables **(1)₂** à **(4)₂**. D'un point de vue structural, ces duplex diffèrent par la nature et la taille des substituants logés au sein de la cavité cylindrique centrale. Basés sur ces observations, nous avons décidé d'investiguer la potentielle hybridation dans l'eau de deux doubles hélices homomériques différentes afin de voir s'il est possible d'obtenir une double hélice hétéromérique possédant différents substituants au sein de sa cavité centrale. Dans un premier temps, les doubles hélices $(\text{Q}^{\text{F}}_4\text{Q}_3)_2$ **(1)₂** et $(\text{Q}^{\text{Cl}}_4\text{Q}_3)_2$ **(2)₂** ont été mélangées dans l'eau ($\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ - 95:5 vol/vol) au sein d'un tube RMN. Après 10 min, 1 h, 6 h et 12 h à température ambiante, seul un mélange équimolaire des doubles hélices **(1)₂** et **(2)₂** est identifiable par spectroscopie RMN ^1H (figure 35c). L'échantillon a ensuite été chauffé à 50 °C afin d'accélérer la cinétique d'hybridation. L'analyse RMN ^1H résultante a révélé une diminution progressive de l'intensité des signaux relatifs aux doubles hélices homomériques **(1)₂** et **(2)₂** et l'apparition simultanée d'un nouveau jeu de signaux (figure 35d). Cette nouvelle espèce a été attribuée à la double hélice hétéromérique antiparallèle **(1·2)** au vu de la multiplicité des signaux émergents (deux fois plus de signaux dans le cas du duplex hétéromérique que dans le cas des duplex homomériques) et cette hypothèse a été confirmée par spectrométrie de masse (figure 36a). Après 12 h à 50 °C, l'équilibre thermodynamique est atteint et la proportion de double hélice hétéromérique **(1·2)** s'élève à 78 %. Par la suite, la même expérience a été réalisée avec les doubles hélices homomériques $(\text{Q}^{\text{Cl}}_4\text{Q}_3)_2$ **(2)₂** et $(\text{Q}^{\text{OMe}}_4\text{Q}_3)_2$ **(3)₂**. Une fois de plus, la double hélice hétéromérique **(2·3)** ne se forme pas à température ambiante, même après 12 h (figure 35g). En revanche, le fait de chauffer l'échantillon à 50 °C engendre l'hybridation progressive de la double hélice **(2·3)** (figure 35h). L'équilibre thermodynamique est atteint après 12 h et la proportion de double hélice **(2·3)** s'élève à 87 %, comparé à 78 % dans le cas du duplex **(1·2)**. La nature du duplex **(2·3)** a également été confirmée par spectrométrie de masse (figure 36b).

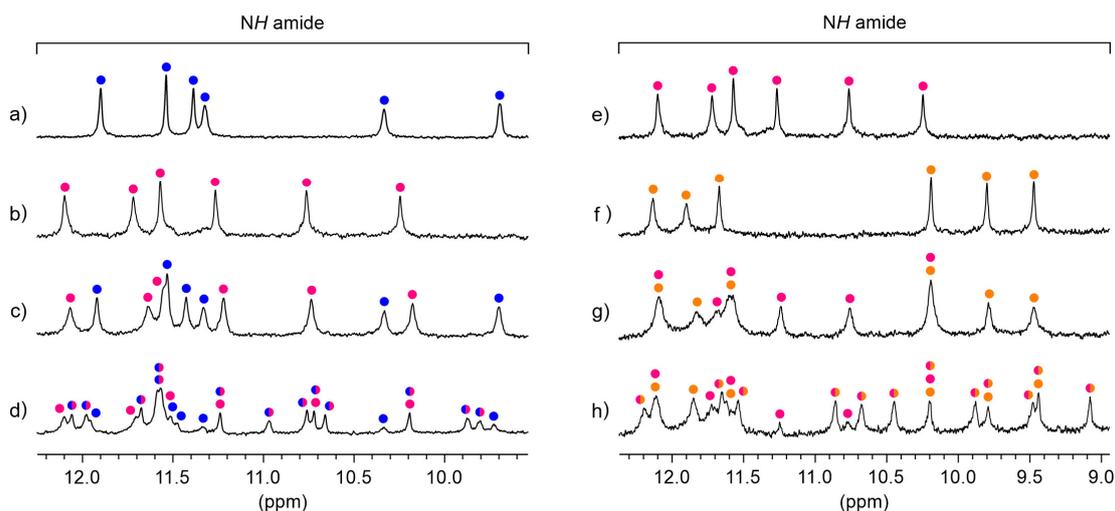


Figure 35. a-d) Extraits des spectres RMN ^1H ($\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ - 95:5 vol/vol, 300 MHz, 323 K) des doubles hélices homomériques a) $(\mathbf{1})_2$ (0,5 mM), b) $(\mathbf{2})_2$ (0,5 mM) et d'un mélange des doubles hélices $(\mathbf{1})_2$ (0,5 mM) et $(\mathbf{2})_2$ (0,5 mM) après c) 12 h à 25 °C puis d) 12 h à 50 °C. Les signaux des protons des amides des doubles hélices $(\mathbf{1})_2$, $(\mathbf{2})_2$ et $(\mathbf{1}\cdot\mathbf{2})$ sont marqués par des cercles de couleur bleue, rose et bleu/rose, respectivement. e-h) Extraits des spectres RMN ^1H ($\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ - 95:5 vol/vol, 300 MHz, 323 K) des doubles hélices homomériques e) $(\mathbf{2})_2$ (0,5 mM), f) $(\mathbf{3})_2$ (0,5 mM) et d'un mélange des doubles hélices $(\mathbf{2})_2$ (0,5 mM) et $(\mathbf{3})_2$ (0,5 mM) après g) 12 h à 25 °C puis h) 12 h à 50 °C. Les signaux des protons des amides des doubles hélices $(\mathbf{2})_2$, $(\mathbf{3})_2$ et $(\mathbf{2}\cdot\mathbf{3})$ sont marqués par des cercles de couleur rose, orange et rose/orange, respectivement. Les spectres ont été calibrés par rapport au TSP- d_4 (0,5 mM).

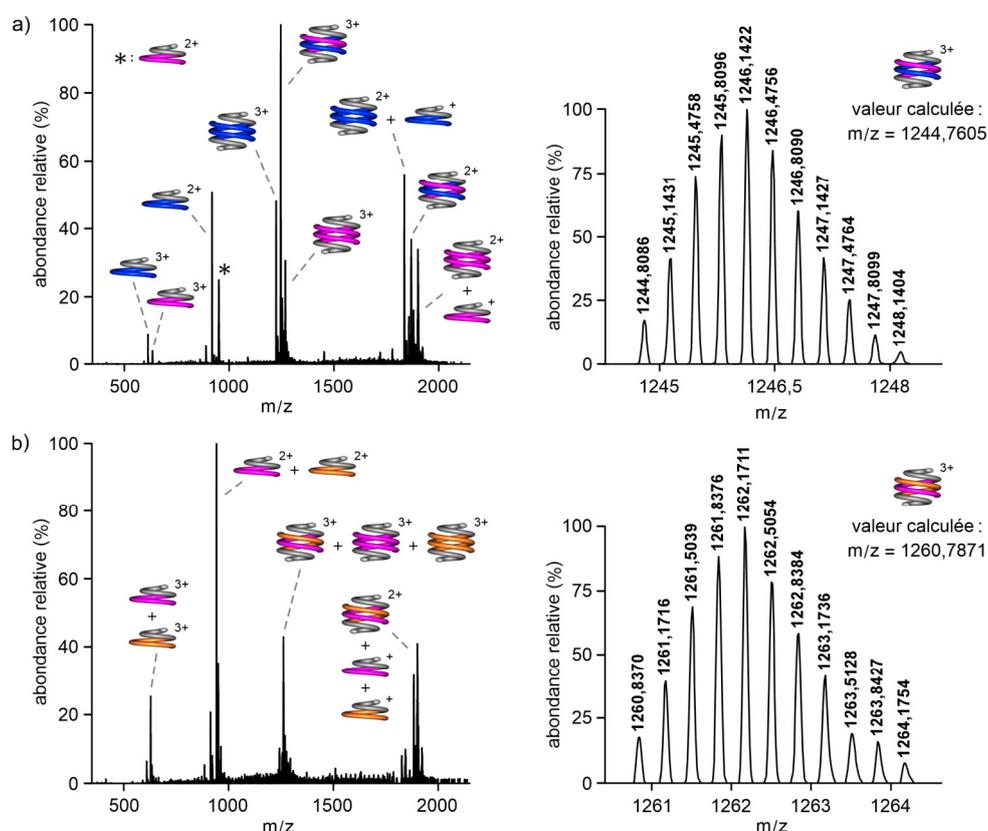


Figure 36. Espèces chargées détectées par spectrométrie de masse (ionisation par électronébulisation, mode positif) suite à un mélange équimolaire des doubles hélices homomériques a) $(\mathbf{1})_2$ et $(\mathbf{2})_2$ et b) $(\mathbf{2})_2$ et $(\mathbf{3})_2$ avec un zoom sur la distribution isotopique des doubles hélices hétéromériques chargées 3+ a) $(\mathbf{1}\cdot\mathbf{2})_2$ et b) $(\mathbf{2}\cdot\mathbf{3})_2$.

Le mélange équimolaire des doubles hélices homomériques antiparallèles **(1)₂** et **(2)₂** ou **(2)₂** et **(3)₂** conduit à l'hybridation lente (environ 12 h à 50 °C) des doubles hélices hétéromériques antiparallèles **(1·2)** et **(2·3)** dans l'eau avec des proportions de 78 et 87 % (mesurées par spectroscopie RMN ¹H), respectivement. Ces deux expériences démontrent donc la possibilité de concevoir des doubles hélices hétéromériques en milieu aqueux à base de brins moléculaires de type Q^X₄Q_n (avec X = F, Cl, OMe ou OEt et n = 3 ou 6). Cependant, le phénomène d'hybridation est lent et non quantitatif. Dans le but de savoir si d'autres combinaisons de doubles hélices homomériques conduiraient à de meilleurs résultats, les duplex (Q^F₄Q₃)₂ **(1)₂** et (Q^{OMe}₄Q₃)₂ **(3)₂** puis (Q^F₄Q₃)₂ **(1)₂** et (Q^{OEt}₄Q₃)₂ **(4)₂** ont été mélangés dans l'eau. Les études de spectroscopie RMN ¹H et ¹⁹F (figures 37 et 38) et de spectrométrie de masse (partie expérimentale) montrent la formation immédiate et quantitative des doubles hélices hétéromériques antiparallèles **(1·3)** et **(1·4)**. L'hybridation quantitative de ces duplex peut être attribuée à :

- Une bonne complémentarité de taille entre les quatre atomes de fluor et les quatre groupements alcoyles (OMe ou OEt) au sein de la cavité cylindrique centrale de la double hélice comme exposée sur les modèles (champ de force moléculaire statique Merck MMFFs) des figures 37 et 38.
- Une potentielle complémentarité électronique entre les sous-unités Q^F, pauvres en électrons (du fait du caractère électroattracteur de l'atome de fluor en position 8) et les sous-unités Q^{OMe} ou Q^{OEt}, riches en électrons (du fait du caractère électrodonneur des groupements OMe ou OEt).

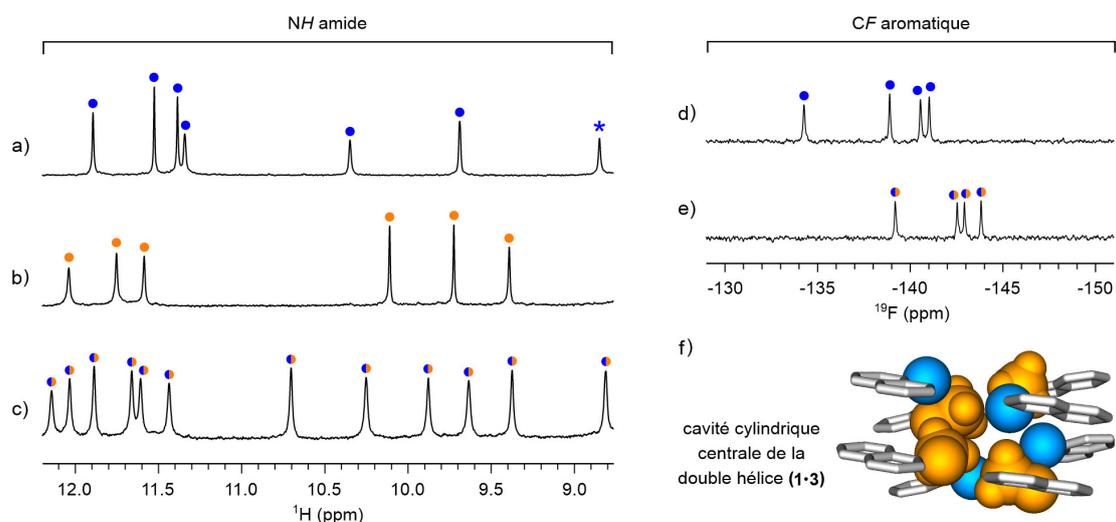


Figure 37. a-c) Extraits des spectres RMN ¹H (H₂O/D₂O - 95:5 vol/vol, 700 MHz, 323 K) des doubles hélices homomériques a) **(1)₂** (0,5 mM), b) **(3)₂** (0,5 mM) et c) d'un mélange des doubles hélices **(1)₂** (0,5 mM) et **(3)₂** (0,5 mM) après 10 min à 25 °C. Les signaux des protons des amides des doubles hélices **(1)₂**, **(3)₂** et **(1·3)** sont marqués par des cercles de couleur bleue, orange et bleu/orange, respectivement. Le signal marqué d'une étoile bleue correspond au proton de la fonction NHAc terminale de l'oligomère **1**. Les spectres RMN ¹H ont été calibrés par rapport au TSP-*d*₄ (étalon interne à 0,5 mM, calibré à δ = 0 ppm). d,e) Extraits des spectres RMN ¹⁹F (H₂O/D₂O - 95:5 vol/vol, 376 MHz, 323 K) des doubles hélices e) **(1)₂** (0,5 mM) et f) **(1·3)** (1 mM). Les signaux des doubles hélices **(1)₂** et **(1·3)** sont marqués par des cercles de couleur bleue et bleu/orange, respectivement. Les spectres RMN ¹⁹F ont été calibrés par rapport au TFE (étalon externe, calibré à δ = -76,76 ppm). f) Modèle moléculaire (MMFFs) de la double hélice **(1·3)**. Seuls les monomères impliqués dans la cavité centrale sont représentés. Les atomes de fluor et les groupements méthoxyles sont représentés en bleu et en orange, respectivement.

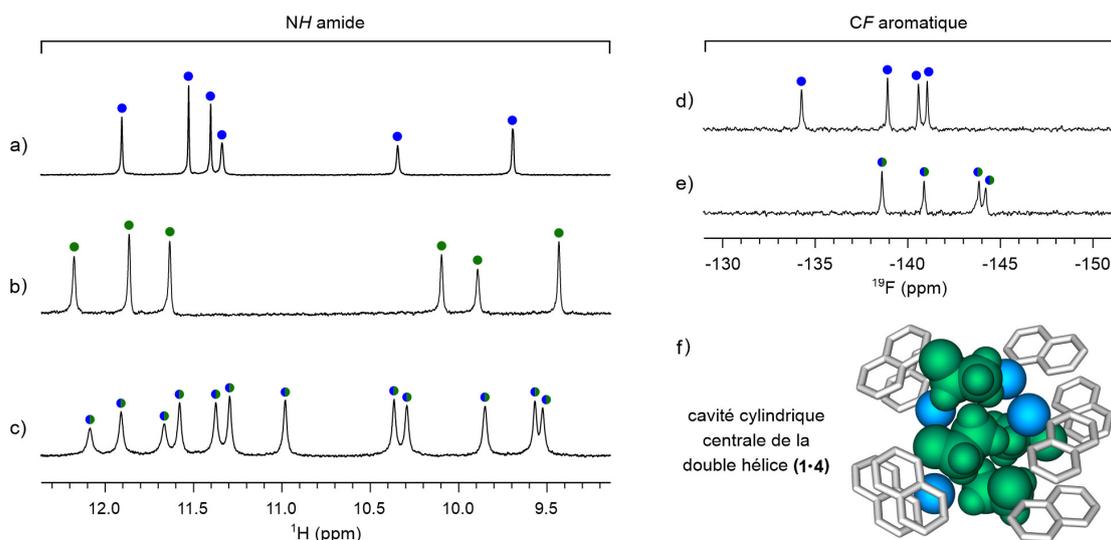


Figure 38. a-c) Extraits des spectres RMN ^1H ($\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ - 95:5 vol/vol, 700 MHz, 323 K) des doubles hélices homomériques a) **(1)₂** (0,5 mM), b) **(4)₂** (0,5 mM) et c) d'un mélange des doubles hélices **(1)₂** (0,5 mM) et **(4)₂** (0,5 mM) après 10 min à 25 °C. Les signaux des protons des amides des doubles hélices **(1)₂**, **(4)₂** et **(1·4)** sont marqués par des cercles de couleur bleue, verte et bleu/vert, respectivement. Les spectres RMN ^1H ont été calibrés par rapport au TSP- d_4 (étalon interne à 0,5 mM, calibré à $\delta = 0$ ppm). d,e) Extraits des spectres RMN ^{19}F ($\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ - 95:5 vol/vol, 376 MHz, 323 K) des doubles hélices e) **(1)₂** (0,5 mM) et f) **(1·4)** (1 mM). Les signaux des doubles hélices **(1)₂** et **(1·4)** sont marqués par des cercles de couleur bleue et bleu/vert, respectivement. Les spectres RMN ^{19}F ont été calibrés par rapport au TFE (étalon externe, calibré à $\delta = -76,76$ ppm). f) Modèle moléculaire (MMFFs) de la double hélice **(1·4)**. Seuls les monomères impliqués dans la cavité centrale sont représentés. Les atomes de fluor et les groupements éthoxyles sont représentés en bleu et en vert, respectivement.

3.3. Influence de la longueur des oligomères sur la cinétique d'hybridation dans l'eau

Dans la sous-partie précédente, nous avons notamment vu que l'hybridation dans l'eau des doubles hélices hétéromériques **(1·3)** et **(1·4)**, à partir des doubles hélices homomériques correspondantes, est instantanée et quantitative. L'objectif principal de cette sous-partie est d'étudier l'impact cinétique de la longueur des oligomères sur le phénomène d'hybridation en milieu aqueux. Pour ce faire, les doubles hélices ($\text{Q}^{\text{F}_4\text{Q}_3}$)₂ **(1)₂** et ($\text{Q}^{\text{OMe}_4\text{Q}_6}$)₂ **(5)₂** puis ($\text{Q}^{\text{F}_4\text{Q}_3}$)₂ **(1)₂** et ($\text{Q}^{\text{OEt}_4\text{Q}_6}$)₂ **(6)₂** ont été mélangées dans l'eau et le phénomène d'hybridation a été suivi par spectroscopie RMN ^1H et ^{19}F (figures 39 et 40). Dans les deux cas, la cinétique d'hybridation est lente à l'échelle de temps de la RMN. L'intensité des deux jeux de signaux relatifs aux doubles hélices homomériques diminue progressivement et un nouveau jeu de signaux, attribué à la double hélice hétéromérique correspondante, émerge. L'hybridation des doubles hélices **(1·5)** et **(1·6)** nécessite respectivement 1 h 30 min et 15 min à 1 mM et 50 °C. La cinétique d'hybridation des duplex **(1·5)** et **(1·6)**, comparée à celle des duplex **(1·3)** et **(1·4)**, est donc plus lente. Cela peut être attribué à l'augmentation de la stabilité des doubles hélices homomériques **(5)₂** et **(6)₂** (un segment Q_6 à chaque extrémité de la cavité centrale) du fait d'un empilement aromatique plus important que dans le cas des doubles hélices **(3)₂** et **(4)₂** (un segment Q_3 à chaque extrémité de la cavité centrale). Il est donc raisonnable d'émettre l'hypothèse que la cinétique de dissociation des duplex **(5)₂** et **(6)₂** sera plus lente que la cinétique de dissociation des duplex **(3)₂** et **(4)₂**, engendrant

un phénomène d'hybridation plus lent dans le cas des doubles hélices **(1·5)** et **(1·6)**, comparé aux doubles hélices **(1·3)** et **(1·4)**. Pour finir, le fait que la cinétique d'hybridation de la double hélice **(1·6)** (15 min) soit six fois plus rapide que celle du duplex **(1·5)** (1 h 30 min) peut être attribué à une potentielle déstabilisation de la double hélice **(6)₂**, et donc une cinétique de dissociation rapide, du fait de la présence de huit groupements encombrants éthoxyles au sein de la cavité cylindrique centrale.

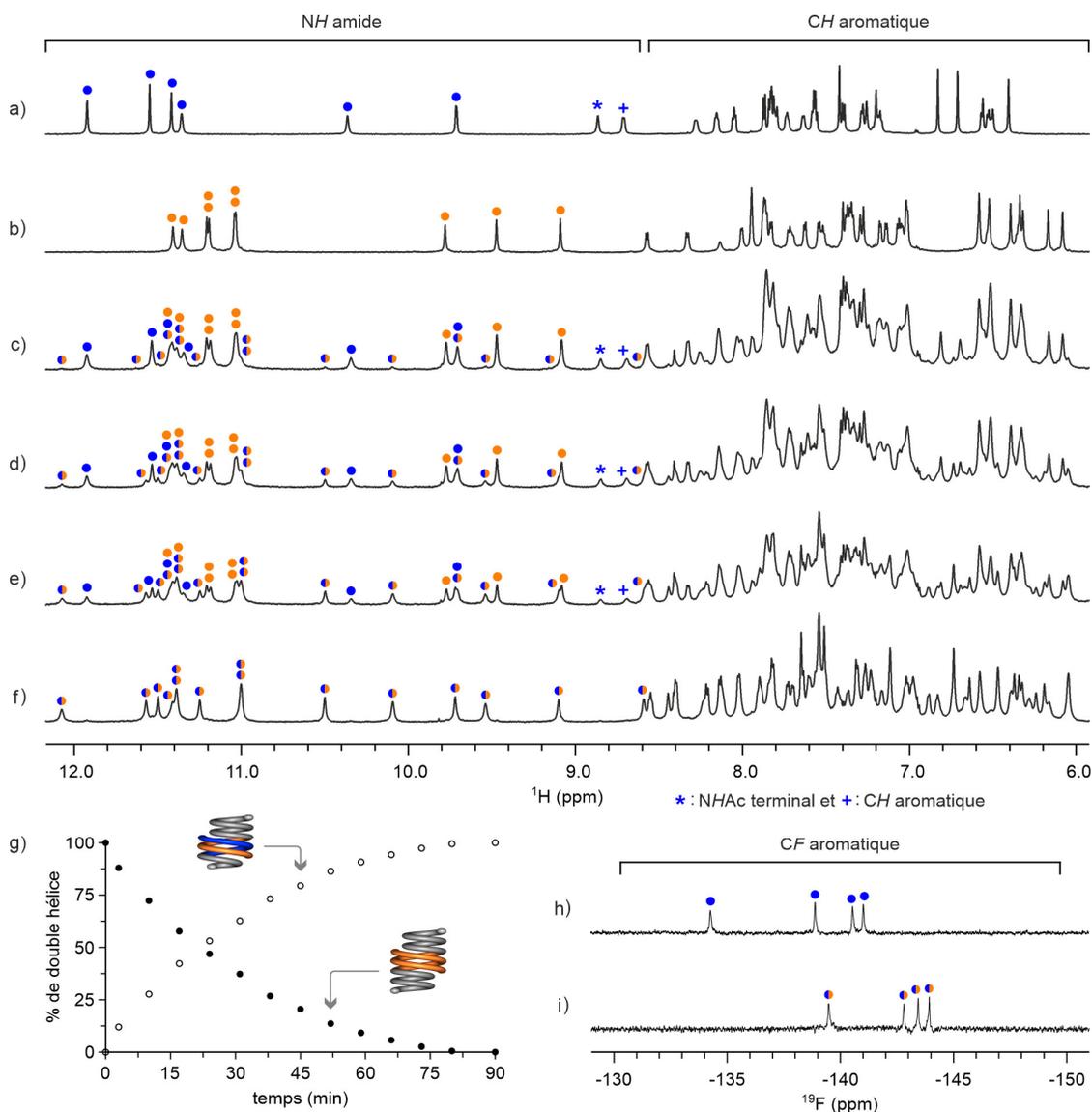


Figure 39. a-f) Extraits des spectres RMN ^1H ($\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ - 95:5 vol/vol, 700 MHz, 323 K, calibrés par rapport au TSP- d_4) des doubles hélices homomériques a) **(1)₂** (0,5 mM), b) **(5)₂** (0,5 mM) et c) d'un mélange des doubles hélices **(1)₂** (0,5 mM) et **(5)₂** (0,5 mM) après c) 3 min, d) 20 min, e) 40 min et f) 1 h 30 min à 50 °C. Les signaux des protons des amides des doubles hélices **(1)₂**, **(5)₂** et **(1·5)** sont marqués par des cercles de couleur bleue, orange et bleu/orange, respectivement. g) Graphique représentant le pourcentage des doubles hélices **(5)₂** (cercles pleins) et **(1·5)** (cercles vides), en fonction du temps, suite au mélange à 50 °C des duplex **(1)₂** (0,5 mM) et **(5)₂** (0,5 mM). Les courbes ont été obtenues par extraction de données RMN ^1H ($\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ - 95:5 vol/vol, 700 MHz, 323 K). h,i) Extraits des spectres RMN ^{19}F ($\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ - 95:5 vol/vol, 376 MHz, 323 K, calibrés par rapport au TFE) des doubles hélices h) **(1)₂** (0,5 mM) et i) **(1·5)** (1 mM). Les signaux des doubles hélices **(1)₂** et **(1·5)** sont marqués par des cercles de couleur bleue et bleu/orange, respectivement.

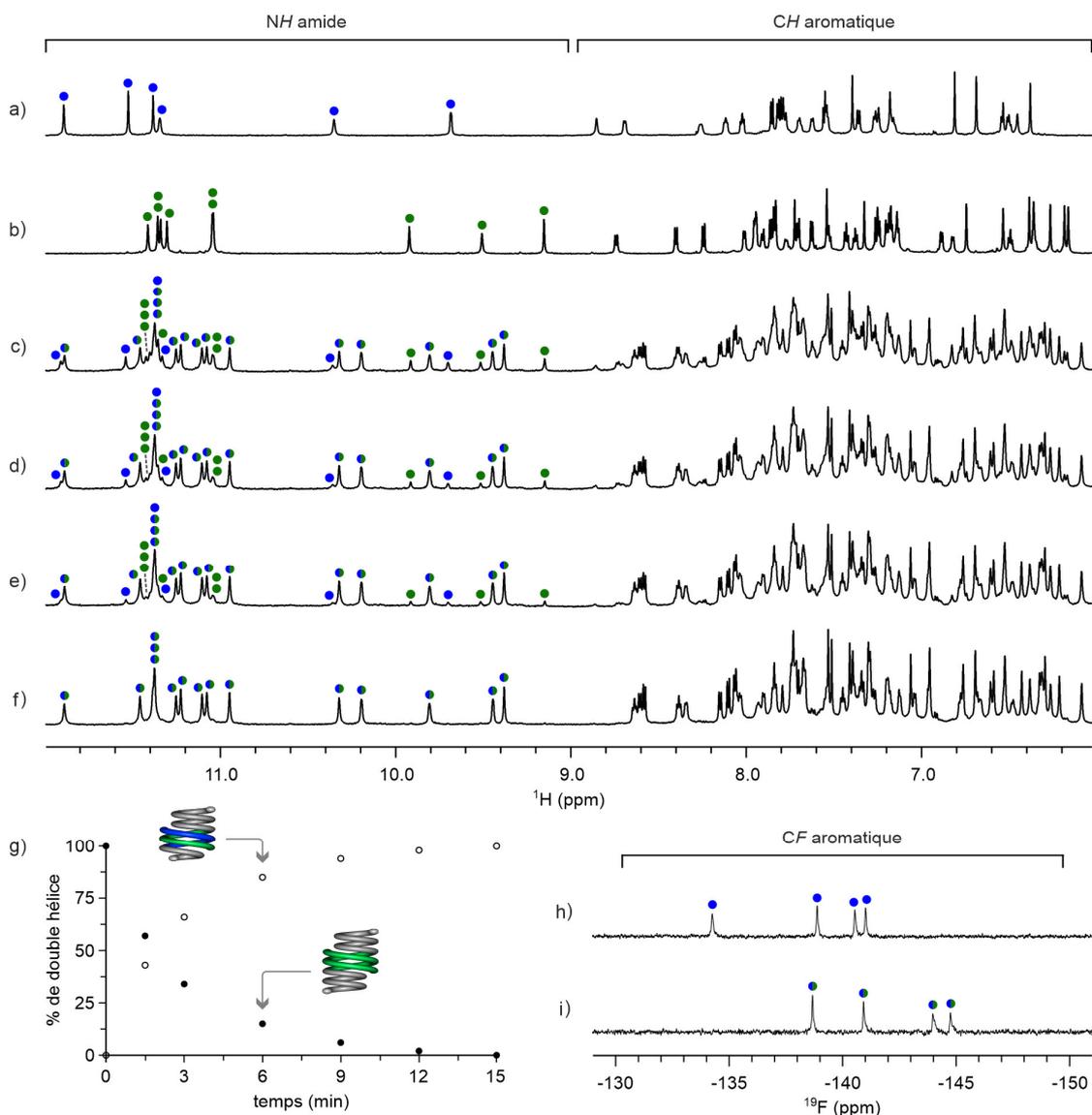


Figure 40. a-f Extraits des spectres RMN ^1H ($\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ - 95:5 vol/vol, 700 MHz, 323 K, calibrés par rapport au TSP- d_4) des doubles hélices homomériques a) **(1)₂** (0,5 mM), b) **(6)₂** (0,5 mM) et c) d'un mélange des doubles hélices **(1)₂** (0,5 mM) et **(6)₂** (0,5 mM) après c) 3 min, d) 6 min, e) 9 min et f) 15 min à 50 °C. Les signaux des protons des amides des doubles hélices **(1)₂**, **(6)₂** et **(1·6)** sont marqués par des cercles de couleur bleue, verte et bleu/vert, respectivement. g) Graphique représentant le pourcentage des doubles hélices **(6)₂** (cercles pleins) et **(1·6)** (cercles vides), en fonction du temps, suite au mélange à 50 °C des duplex **(1)₂** (0,5 mM) et **(6)₂** (0,5 mM). Les courbes ont été obtenues par extraction de données RMN ^1H ($\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ - 95:5 vol/vol, 700 MHz, 323 K). h,i) Extraits des spectres RMN ^{19}F ($\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ - 95:5 vol/vol, 376 MHz, 323 K, calibrés par rapport au TFE) des doubles hélices h) **(1)₂** (0,5 mM) et i) **(1·6)** (1 mM). Les signaux des doubles hélices **(1)₂** et **(1·6)** sont marqués par des cercles de couleur bleue et bleu/vert, respectivement.

En complément des études de spectroscopie RMN ^1H et ^{19}F , des études de spectrométrie de masse ont confirmé la nature des duplex hétéromériques **(1·5)** et **(1·6)** (partie expérimentale). Cependant, afin de confirmer sans ambiguïté que ces duplex sont bien assemblés sous forme de doubles hélices hétéromériques, des expériences de spectroscopie RMN à deux dimensions ont été effectuées. Dans un premier temps, des expériences à deux dimensions de type ^1H - ^{13}C HSQC ont permis de recenser les

signaux correspondant aux protons des substituants méthoxyles OCH_3 et éthoxyles OCH_2CH_3 dans le cas des doubles hélices **(1·5)** et **(1·6)**, respectivement (expériences non exposées dans ce manuscrit). Par la suite, des expériences à deux dimensions de type 1H - ^{19}F HOESY ont permis de détecter des corrélations dans l'espace entre les atomes de fluor et les protons des substituants méthoxyles ou éthoxyles, logés au sein de la cavité cylindrique centrale des doubles hélices hétéromériques (figure 41). Pour conclure, les études de spectroscopie RMN 1D et 2D, couplées aux études de spectrométrie de masse, permettent d'affirmer que le mélange équimolaire des doubles hélices homomériques antiparallèles **(1)₂** et **(5)₂** ou **(1)₂** et **(6)₂** conduit à l'hybridation quantitative en milieu aqueux des doubles hélices hétéromériques antiparallèles **(1·5)** et **(1·6)**.

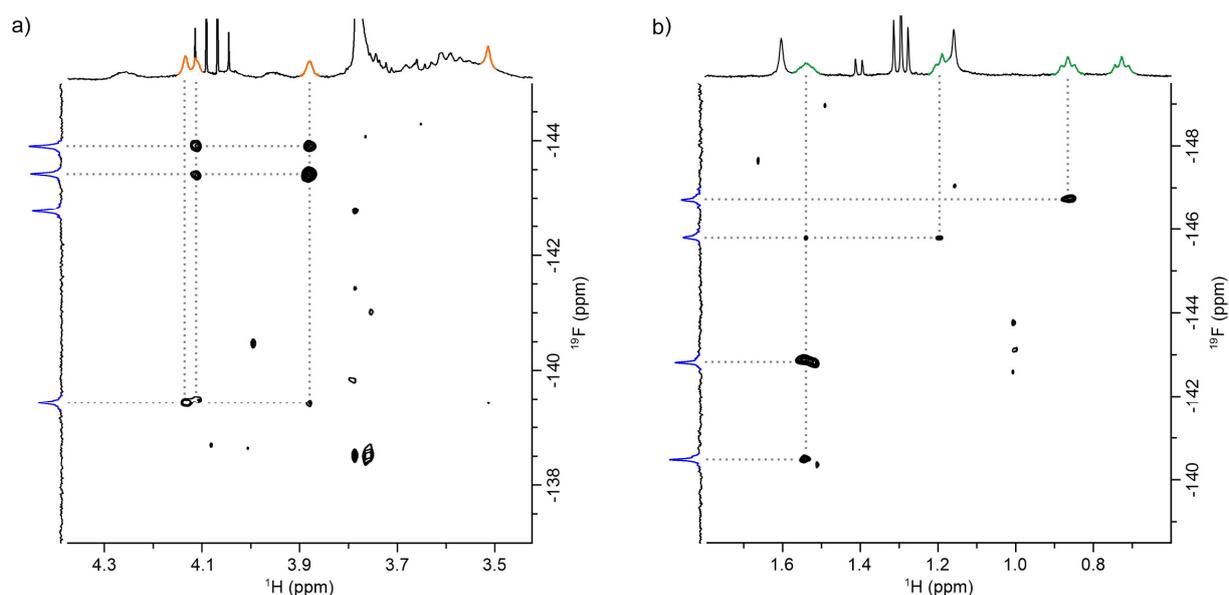


Figure 41. Extraits des spectres RMN 2D de type 1H - ^{19}F HOESY (H_2O/D_2O - 95:5 vol/vol, 400 MHz, 323 K) des doubles hélices hétéromériques a) **(1·5)** (2 mM, temps de mélange D8 = 1 s) et b) **(1·6)** (2 mM, temps de mélange D8 = 0,5 s). Les signaux relatifs aux protons des groupements méthoxyles OCH_3 et éthoxyles OCH_2CH_3 sont en orange et vert, respectivement. Les signaux relatifs aux atomes de fluor sont représentés quant à eux en bleu. Les spectres RMN 1H et ^{19}F ont été calibrés par rapport au TSP- d_4 (étalon interne, 1 mM, calibré à $\delta = 0$ ppm) et au TFE (étalon externe dans un insert coaxial, calibré à $\delta = -76,76$ ppm).

4. Conclusion et perspectives

En solvant organique, de nombreux oligomères synthétiques ont la capacité de s'auto-assembler sous forme de doubles hélices homomériques (par le biais de l'interpénétration de deux brins moléculaires identiques) et même dans certains cas de s'hybrider sous forme de doubles hélices hétéromériques (composées quant à elles de deux brins moléculaires différents). C'est notamment le cas des oligomères de type amide aromatique,^{61a} aryle-triazole^{61b} et *m*-terphényle.^{61c} En revanche, en milieu aqueux, très peu d'exemples de doubles hélices synthétiques sont décrits dans la littérature.⁶² Au cours de ce travail de thèse, il a été montré dans un premier temps que les foldamères d'oligoamides aromatiques hélicoïdaux **1** à **6** ont la capacité de s'auto-assembler quantitativement dans l'eau conduisant aux doubles hélices homomériques antiparallèles (**1**)₂ à (**6**)₂ correspondantes. Par la suite, l'hybridation dans l'eau de six doubles hélices hétéromériques antiparallèles a également été présentée (tableau 2). Une hybridation quantitative des doubles hélices (**1**·**3**) et (**1**·**4**), attribuée à une excellente complémentarité de taille entre les différents substituants en position 8 des sous-unités quinolines Q^X (X = F, OMe ou OEt) logés au sein de la cavité du duplex ainsi qu'à une complémentarité électronique des deux brins moléculaires, a notamment été exposée. Et pour finir, l'influence de la longueur des oligomères sur le phénomène d'hybridation a été étudiée par le biais de la préparation des doubles hélices (**1**·**5**) et (**1**·**6**) et nous avons vu que plus les oligomères sont longs, plus la cinétique d'hybridation dans l'eau est lente. De plus, nous avons également observé lors de cette étude que la présence de groupements encombrants au sein de la cavité d'un duplex homomérique (comme des groupements éthoxyles OEt) engendre la dissociation rapide de la double hélice homomérique correspondante et de ce fait une hybridation rapide en présence d'un brin moléculaire complémentaire.

⁶¹ (a) Berl V., Huc I., Khoury R.G., Krische M.J. & Lehn J.M., Interconversion of Single and Double Helices Formed from Synthetic Molecular Strands, *Nature*, **2000**, *407*, 720-723; Berni E., Garric J., Lamit C., Kauffmann B., Léger J.M. & Huc I., Interpenetrating Single Helical Capsules, *Chem. Commun.*, **2008**, *17*, 1968-1970; Mateus P., Chandramouli N., Mackereth C.D., Kauffmann B., Ferrand Y. & Huc I., Allosteric Recognition of Homomeric and Heteromeric Pairs of Monosaccharides by a Foldamer Capsule, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, 5797-5805; Zhan C., Léger J.M. & Huc I., Cross-Hybridization of Pyridinedicarboxamide Helical Strands and their *N*-Oxides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 4625-4628; Gan Q., Li F., Li G., Kauffmann B., Xiang J., Huc I. & Jiang H., Heteromeric Double Helix Formation by Cross-Hybridization of Chloro- and Fluoro-Substituted Quinoline Oligoamides, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 297-299; Singleton M.L., Pirotte G., Kauffmann B., Ferrand Y. & Huc I., Increasing the Size of an Aromatic Helical Foldamer Cavity by Strand Intercalation, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 13140-13144. (b) Liu Y., Parks F.C., Zhao W. & Flood A.H., Sequence-Controlled Stimuli-Responsive Single-Double Helix Conversion between 1:1 and 2:2 Chloride-Foldamer Complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 15477-15486; Parks F.C., Liu Y., Debnath S., Stutsman S.R., Raghavachari K. & Flood A.H., Allosteric Control of Photofoldamers for Selecting between Anion Regulation and Double-to-Single Helix Switching, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 17711-17723. (c) Makiguchi W., Kobayashi S., Furusho Y. & Yashima E., Formation of a Homo Double Helix of a Conjugated Polymer with Carboxy Groups and Amplification of the Macromolecular Helicity by Chiral Amines Sandwiched between the Strands, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 5275-5279; Tanaka Y., Katagiri H., Furusho Y. & Yashima E., A Modular Strategy to Artificial Double Helices, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 3867-3870.

⁶² Goto H., Katagiri H., Furusho Y. & Yashima E., Oligoresorcinols Fold into Double Helices in Water, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 7176-7178; Goto H., Furusho Y. & Yashima E., Supramolecular Control of Unwinding and Rewinding of a Double Helix of Oligoresorcinol using Cyclodextrin/Adamantane System, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 109-112; Shang J., Gan Q., Dawson S.J., Rosu F., Jiang H., Ferrand Y. & Huc I., Self-Association of Aromatic Oligoamide Foldamers into Double Helices in Water, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 4992-4995; Goto H., Furusho Y. & Yashima E., Double Helical Oligoresorcinols Specifically Recognize Oligosaccharides via Heteroduplex Formation through Noncovalent Interactions in Water, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 9168-9174.

Tableau 2. Conditions expérimentales pour la formation des différentes doubles hélices hétéromériques antiparallèles (concentration de 1 mM dans un mélange H₂O/D₂O - 95:5 vol/vol). Les conversions ont été mesurées par spectroscopie RMN ¹H (300 ou 700 MHz, 323 K).

Double hélice	Température	Temps de réaction	Conversion
(1·2)	50 °C	12 h	78 %
(2·3)	50 °C	12 h	87 %
(1·3)	50 °C	≈ 10 min	quant.
(1·4)	50 °C	≈ 10 min	quant.
(1·5)	50 °C	1 h 30 min	quant.
(1·6)	50 °C	15 min	quant.

Dans la continuité de ce projet, il pourrait être intéressant d'essayer de concevoir des doubles hélices hétéromériques antiparallèles en s'affranchissant des segments Q₃ nécessaires afin de pallier la formation des doubles hélices parallèles correspondantes. A titre d'information, notre groupe a montré précédemment que des oligomères de type fluoro-quinoline Q^F₈ et chloro-quinoline Q^{Cl}₈ s'auto-assemblent exclusivement sous forme de doubles hélices homomériques antiparallèles (figure 19) et non sous la forme de doubles hélices parallèles.⁶³ De plus, au vu de la complémentarité entre les monomères fluoro-quinoline Q^F et méthoxy-quinoline Q^{OMe} exposée précédemment, il pourrait être intéressant de tenter de générer un système de codage en milieu aqueux qui serait basé sur des doubles hélices hétéromériques composées d'oligomères d'amides aromatiques. Par exemple, dans le meilleur des cas, le mélange des oligomères **A** à **D** (figure 42a) conduiraient exclusivement aux doubles hélices hétéromériques antiparallèles (**A·B**) (modèle moléculaire sur la figure 42b) et (**C·D**) (modèle moléculaire sur la figure 42c) parmi les vingt doubles hélices potentielles (à savoir quatre doubles hélices homomériques parallèles, quatre doubles hélices homomériques antiparallèles, six doubles hélices hétéromériques parallèles et six doubles hélices hétéromériques antiparallèles). Pour conclure, de l'information chimique serait introduite au sein de la séquence primaire des oligomères (enchaînement des différents monomères) dans le but de former sélectivement deux doubles hélices hétéromériques antiparallèles et de séquestrer les potentielles dix-huit autres doubles hélices. Ce système supramoléculaire serait donc basé sur un processus d'auto-assemblage et d'auto-reconnaissance semblable au système décrit par le groupe de Jean-Marie Lehn en 1993 et basé sur des hélicates.⁶⁴

⁶³ Gan Q., Bao C., Kauffmann B., Grélard A., Xiang J., Liu S., Huc I. & Jiang H., Quadruple and Double Helices of 8-Fluoroquinoline Oligoamides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 1715-1718; Gan Q., Li F., Li G., Kauffmann B., Xiang J., Huc I. & Jiang H., Heteromeric Double Helix Formation by Cross-Hybridization of Chloro-and Fluoro-Substituted Quinoline Oligoamides, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 297-299.

⁶⁴ Kramer R., Lehn J.M. & Marquis-Rigault A., Self-Recognition in Helicate Self-Assembly: Spontaneous Formation of Helical Metal Complexes from Mixtures of Ligands and Metal Ions, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1993**, *90*, 5394-5398.

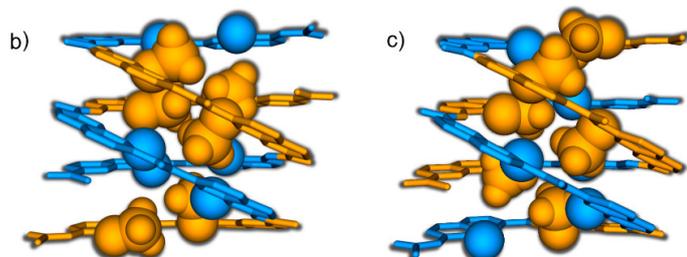
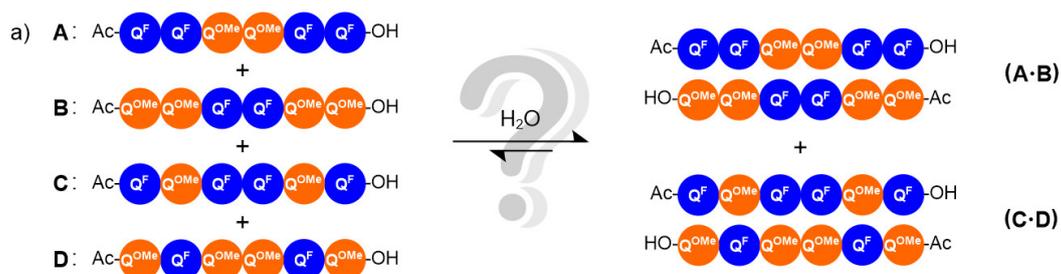


Figure 42. a) Exemple hypothétique de code en milieu aqueux basé sur des doubles hélices hétéromériques composées d'oligomères d'amides aromatiques et modèles moléculaires (champ de force moléculaire statique Merck MMFFs) des doubles

hélices hétéromériques antiparallèles b) (A·B) et c) (C·D). Les doubles hélices sont en représentation tubulaire alors que les substituants en position 8 des sous-unités quinolines (atome de fluor ou groupement méthoxyle), logés au sein de la cavité cylindrique des duplex, sont en représentation CPK. Les sous-unités fluoro-quinolines Q^F et méthoxy-quinolines Q^{OMe} sont en bleu et orange, respectivement. Les chaînes latérales hydrosolubilisantes ornithines O(CH₂)₃NH₃⁺ (en position 4 des sous-unités quinolines) ont été omises par soucis de clarté.

Une autre perspective tout aussi intéressante au vu de ces résultats prometteurs serait de concevoir un complexe protéique hétéromérique stabilisé par le biais d'une double hélice hétéromérique antiparallèle (figure 43). En effet, si l'un des deux brins moléculaires de la double hélice est fonctionnalisé par un espaceur capable d'interagir avec une protéine A et que le second brin moléculaire du duplex est en mesure d'interagir quant à lui avec une protéine B, l'hybridation en milieu aqueux de la double hélice hétéromérique correspondante conduirait à un complexe protéique hétéromérique composé d'une double hélice et de deux protéines différentes à proximité l'une de l'autre. De ce fait, le processus d'hybridation permettrait de stabiliser des interactions entre deux protéines différentes comme par exemple les protéines cyclophiline A et calcineurine B (figure 43).

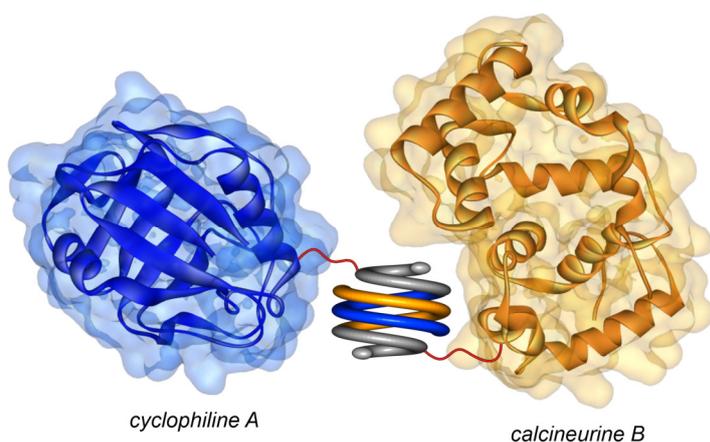


Figure 43. Représentation schématique d'un complexe protéique hétéromérique stabilisé par le biais d'une double hélice hétéromérique antiparallèle et composé des protéines cyclophiline A (PDB : 1LOP) et calcineurine B (PDB : 1AUI).

5. Partie expérimentale

5.1. Methods for NMR, MS and molecular modeling

Nuclear magnetic resonance spectroscopy: NMR spectra were recorded on four different NMR spectrometers: (1) an Avance II NMR spectrometer (Bruker BioSpin) with a vertical 7.05 T narrow-bore / ultrashield magnet operating at 300 MHz for ^1H observation, 282 MHz for ^{19}F observation and 75 MHz for ^{13}C observation by means of a 5-mm BBFO ^{15}N - ^{31}P $^{19}\text{F}/^1\text{H}$ probe with Z gradient capabilities; (2) an Avance III HD 400 NMR spectrometer (Bruker BioSpin) with a vertical 9.4 T narrow-bore / ultrashield magnet operating at 400 MHz for ^1H observation, 376 MHz for ^{19}F observation and 100 MHz for ^{13}C observation by means of a 5-mm Smartprobe ^{109}Ag - ^{31}P $^{19}\text{F}/^1\text{H}$ with gradient capabilities; (3) an Avance NEO NMR spectrometer (Bruker BioSpin) with a vertical 16.45 T narrow-bore / ultrashield magnet operating at 700 MHz for ^1H observation by means of a 5-mm TXI $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ probe with Z gradient capabilities; (4) an Avance NEO NMR spectrometer (Bruker BioSpin) with a 18 T standard bore magnet operating at 800 MHz for ^1H observation by means of a 5-mm TCI $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ cryoprobe with Z gradient capabilities. Chemical shifts are reported in parts per million (δ , ppm) relative to the residual signal of the deuterated solvent used (respectively at 7.26 ppm and 2.50 ppm for CDCl_3 and $\text{DMSO-}d_6$ for ^1H spectrum and 77.16 ppm and 39.52 ppm for CDCl_3 and $\text{DMSO-}d_6$ for ^{13}C spectrum). ^1H and ^{19}F NMR acquisitions of water soluble oligomers were performed in $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ - 95:5 (vol/vol) solvent mixture. ^1H NMR spectra were performed using a water suppression method (excitation sculpting) and spectra were calibrated by the means of an internal NMR standard: 3-(trimethylsilyl)propionic-2,2,3,3- d_4 acid sodium salt (TSP- d_4) calibrated at $\delta = 0$ ppm. ^{19}F NMR spectra were performed using a proton decoupling method and spectra were calibrated by the means of an external NMR standard (coaxial insert): 2,2,2-trifluoroethanol (TFE) calibrated at $\delta = -76.76$ ppm. ^1H NMR splitting patterns with observed first-order coupling are designated as singlet (s), doublet (d), triplet (t), quartet (q), quintet (quin), multiplet (m) or broad (br). Data processing was performed with Topspin 4.0. Samples were not degassed. CDCl_3 from Sigma-Aldrich was used after filtration through a basic alumina pad.

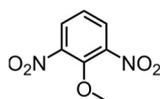
Electrospray ionisation mass spectrometry: ESI mass spectra were obtained using a Thermo Scientific Exactive Orbitrap spectrometer equipped with a HESI electrospray source (Mass Spectrometry Laboratory, European Institute of Chemistry and Biology, UMS 3033). The experiments were performed in positive ion mode using soft source conditions. The spray voltage was maintained at 3.7 kV, the capillary temperature was 140 °C, the skimmer voltage was 10 V, the gate lens inject was 6.2 V and the tube lens offset was 195 V. Samples were dissolved in ultrapure water and were injected in the HESI source using a 250 μL hamilton syringe at 6 $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$. In-source collisions induced partial homomeric and heteromeric duplex dissociation when using a high skimmer voltage.

Molecular modeling: Energy minimized molecular models in water of homomeric and heteromeric double helices were obtained by minimization using the Merck Molecular Force Field static (MMFFs) implemented in MacroModel version 8.6 *via* Maestro version 6.5 (Schrödinger).

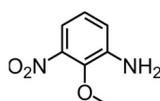
5.2. Methods for monomers synthesis

Reactions were carried out under a dry inert atmosphere unless otherwise specified. Commercial reagents were purchased from Sigma-Aldrich, Fisher Scientific or TCI Chemicals and were used without further purification. Dichloromethane (CH_2Cl_2), tetrahydrofuran (THF) and toluene were dried over alumina columns (MBRAUN SPS-800 solvent purification system). Chloroform (CHCl_3) was dried over oven dried potassium carbonate (K_2CO_3), filtered and distilled from phosphorus pentoxide (P_2O_5). Triethylamine (NEt_3) and *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA) were distilled over calcium hydride (CaH_2). Reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) on Merck silica gel 60-F254 plates and observed under UV light. Column chromatography purifications were carried out on Merck GEDURAN Si60 (40-63 μm). Q and Q^F monomers were prepared as described in the literature.⁶⁵

✚ Experimental procedures for the synthesis of the Q^{OMe} monomer



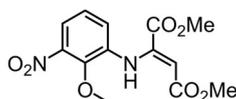
Compound 39a. To a solution of 2-chloro-1,3-dinitrobenzene (32 g, 0.16 mol) in distilled MeOH (80 mL) was added dropwise a sodium methoxide solution (30 wt. % in MeOH, 44.4 mL, 0.24 mol) at 0 °C under argon atmosphere. After the addition, the yellow suspension was heated at 40 °C during 30 min and finally the suspension turned purple. The reaction mixture was poured into ice and vigorously stirred during 15 min. Then the precipitate was filtered and wash with water (3 x 300 mL) to give, after drying in vacuum oven, the compound **39a** (30.4 g, 97 %), which was used directly without further purification. ¹H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 298 K): δ (ppm) = 8.05 (d, 2H), 7.37 (t, 1H), 4.08 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 298 K): δ (ppm) = 147.71, 145.42, 129.28, 124.15, 64.85. HRMS (ESI): *m/z* calcd for $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_5^+$ [M+H]⁺ 199.0349 found 199.0353.



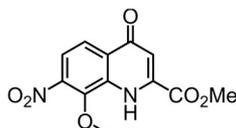
Compound 40a. A solution of 2-methoxy-1,3-dinitrobenzene **39a** (30 g, 0.15 mol) in AcOH (300 mL) and MeOH (300 mL) was heated to 90 °C. Reduced iron powder (25.1 g, 0.45 mol) was added in portions over a period of 15 min and then the mixture was heated to reflux for 15 min. The hot reaction mixture was filtered through celite and eluted with CH_2Cl_2 (\approx 1.5 L). The filtrate was neutralized with a sodium hydroxide solution (4 M) until pH 8, extracted with CH_2Cl_2 (3 x 500 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated to dryness. Then the crude compound was purified by flash chromatography (SiO_2) eluting with cyclohexane/ethyl acetate - 85:15 to give the pure product **40a** (18.5 g, 73 %). ¹H NMR (CDCl_3 , 300

⁶⁵ Gillies E.R., Deiss F., Staedel C., Schmitter J.M. & Huc I., Development and Biological Assessment of Fully Water-Soluble Helical Aromatic Amide Foldamers, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 4081-4084; Baptiste B., Douat-Casassus C., Laxmi-Reddy K., Godde F. & Huc I., Solid Phase Synthesis of Aromatic Oligoamides: Application to Helical Water-Soluble Foldamers, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 7175-7185; Shang J., Gan Q., Dawson S.J., Rosu F., Jiang H., Ferrand Y. & Huc I., Self-Association of Aromatic Oligoamide Foldamers into Double Helices in Water, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 4992-4995.

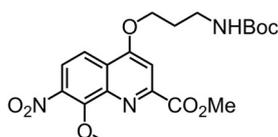
MHz, 298 K): δ (ppm) = 7.23-7.16 (m, 1H), 7.04-6.90 (m, 2H), 4.07 (br, 2H), 3.91 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 298 K): δ (ppm) = 144.16, 142.35, 140.20, 124.40, 119.88, 114.07, 61.01. HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 169.0608 found 169.0606.



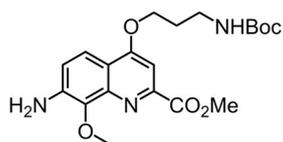
Compound 41a. To a solution of compound **40a** (18 g, 0.11 mol) in MeOH (650 mL) was added dropwise dimethyl acetylenedicarboxylate (14.8 mL, 0.12 mol) and the solution was stirred at room temperature overnight. The crude mixture was concentrated (\approx 350 mL) then the precipitate was filtered and washed with cold MeOH (3 x 50 mL) to give the fumarate **41a** (24.8 g, 75 %) as a yellow solid. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 298 K): δ (ppm) = 9.68 (br, 1H), 7.56-7.48 (m, 1H), 7.16-7.01 (m, 2H), 5.64 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 298 K): δ (ppm) = 169.69, 163.89, 146.43, 145.09, 144.63, 136.45, 125.37, 124.06, 119.89, 96.36, 62.17, 53.05, 51.60. HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_7^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 311.0874 found 311.0868.



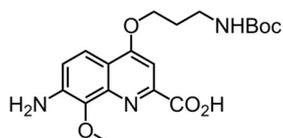
Compound 42a. A mixture of compound **41a** (24 g, 0.08 mol) and diphenyl ether (350 mL) was heated at 260 °C during 10 min. After cooling at room temperature, the product began to precipitate. The mixture was diluted with cyclohexane (700 mL) to complete the precipitation. The solid was filtered and then triturated in cyclohexane (3 x 700 mL) and diethyl ether (300 mL) to afford the pure compound **42a** (15.6 g, 72 %). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 298 K): δ (ppm) = 9.41 (br, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.08 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 298 K): δ (ppm) = 178.49, 162.84, 143.80, 143.00, 137.09, 134.58, 129.11, 121.53, 119.33, 113.23, 63.31, 54.27. HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_6^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 279.0612 found 279.0627.



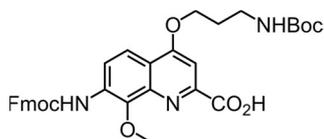
Compound 43a. A mixture of compound **42a** (5 g, 18.0 mmol), triphenylphosphine (6.1 g, 23.4 mmol) and *tert*-butyl(3-hydroxypropyl)carbamate (4.1 g, 23.4 mmol) in anhydrous THF (70 mL) was cooled to 0 °C under argon atmosphere. Diisopropyl azodicarboxylate (4.6 mL, 23.4 mmol) was added dropwise and after the addition, the mixture was allowed to proceed at room temperature overnight. The solvent was evaporated and the mixture was purified by flash chromatography (SiO_2) eluting with cyclohexane/ethyl acetate - 90:10 to 60:40 to give the product **43a** (5.6 g, 72 %). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 298 K): δ (ppm) = 8.00 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.69 (br, 1H), 4.45 (s, 3H), 4.37 (t, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.43 (q, 2H), 2.19 (quin, 2H), 1.44 (s, 9H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 298 K): δ (ppm) = 165.68, 162.77, 156.09, 151.08, 149.66, 143.69, 143.33, 125.48, 122.03, 117.11, 102.82, 79.63, 67.29, 64.59, 53.35, 37.73, 29.49, 28.48. HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_8^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 436.1714 found 436.1737.



Compound 44a. Compound **43a** (5.5 g, 12.6 mmol) was dissolved in ethyl acetate (150 mL) and Pd/C (10 %, 550 mg) was added to the solution. The mixture was stirred under H₂ atmosphere at room temperature overnight. The mixture was filtered through celite and eluted with CH₂Cl₂/MeOH - 90:10 (500 mL) to give the pure amine **44a** (4.7 g, 92 %), which was used directly without further purification. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 298 K): δ (ppm) = 7.80 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.74 (br, 1H), 4.30 (t, 2H), 4.26 (br, 2H), 4.17 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.41 (q, 2H), 2.14 (quin, 2H), 1.44 (s, 9H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 298 K): δ (ppm) = 166.76, 162.56, 156.06, 148.46, 143.71, 140.47, 139.65, 119.37, 117.54, 116.15, 98.24, 79.40, 66.47, 61.32, 52.91, 37.96, 29.40, 28.47. HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₀H₂₈N₃O₆⁺ [M+H]⁺ 406.1973 found 406.1995.



Compound 45a. Compound **44a** (4.5 g, 11.1 mmol) was dissolved in a mixture of THF (36 mL), MeOH (18 mL) and H₂O (6 mL). To this solution was added KOH (1.9 g, 33.3 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature. After 1 h 30 min, the reaction was neutralized with acetic acid (1.9 mL, 33.3 mmol), organic solvents were removed under reduced pressure and the compound precipitated out of water. This precipitate was filtered and washed with water (3 x 100 mL) to give, after drying in vacuum oven, the amino acid **45a** (4.3 g, quantitative), which was used directly without further purification. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz, 298 K): δ (ppm) = 7.71 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.95 (br, 1H), 5.77 (br, 2H), 4.29 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.16 (q, 2H), 1.96 (quin, 2H), 1.36 (s, 9H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz, 298 K): δ (ppm) = 165.51, 163.19, 155.66, 149.15, 142.84, 141.43, 136.11, 119.49, 117.53, 113.52, 97.14, 77.53, 66.56, 60.23, 36.87, 28.92, 28.22. HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₉H₂₆N₃O₆⁺ [M+H]⁺ 392.1816 found 392.1832.



Compound Q^{OMe}. Compound **45a** (4 g, 10.2 mmol) was dissolved in dioxane (120 mL) and a solution of 10 % NaHCO₃ in H₂O was added (300 mL). Then, a solution of 9-fluorenylmethyl chloroformate (2.9 g, 11.2 mmol) in dioxane (30 mL) was added dropwise at 0 °C over a period of 1 h. After 12 h at room temperature, the mixture was neutralized with citric acid 5 % until pH 4. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 300 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂) eluting with CH₂Cl₂/MeOH - 100:0 to 90:10 and then by preparative HPLC (C18) eluting with H₂O/CH₃CN - 100:0 to 0:100 over a period of 45 min, to give the pure compound **Q^{OMe}** (3.8 g, 61 %). ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz, 298 K): δ (ppm) = 9.37 (br, 1H), 8.04-7.75 (m, 6H), 7.50-7.30 (m, 5H), 6.97 (br, 1H), 4.48 (d, 2H), 4.40-4.27 (m, 3H), 4.14 (s, 3H), 3.19 (q, 2H),

1.99 (quin, 2H), 1.36 (s, 9H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz, 298 K): δ (ppm) = 166.58, 162.20, 155.68, 153.96, 149.13, 145.21, 143.76, 142.31, 140.79, 131.61, 127.72, 127.13, 125.36, 122.69, 120.14, 119.05, 116.19, 99.89, 77.54, 66.57, 66.30, 62.15, 46.61, 36.87, 28.91, 28.21. HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_8^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 614.2497 found 614.2530.

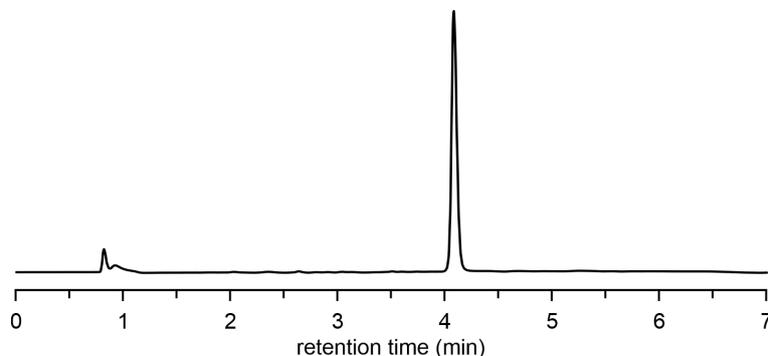
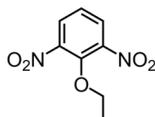
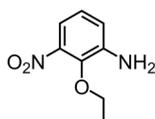


Figure S1. RP-HPLC chromatogram of the Q^{OMe} monomer. Conditions: Jasco LC-4000 analytical system, RP-18 column (4.6*100 mm, 5 μm particle size), H_2O + 0.1 % (vol/vol) TFA / CH_3CN + 0.1 % (vol/vol) TFA - 100:0 to 0:100 over a period of 7 min, 323 K, UV detector at 254 nm.

✚ Experimental procedures for the synthesis of the Q^{OEt} monomer

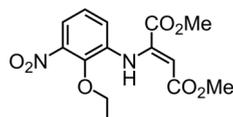


Compound 39b. To a solution of 2-chloro-1,3-dinitrobenzene (10 g, 49.4 mmol) in distilled EtOH (25 mL) was added dropwise a sodium ethoxide solution (21 wt. % in EtOH, 24.0 mL, 74.1 mmol) at 0 °C under argon atmosphere. After the addition, the yellow suspension was heated at 40 °C during 30 min and finally the suspension turned purple. The reaction mixture was poured into ice and vigorously stirred during 15 min. Then the precipitate was filtered and wash with water (3 x 150 mL) to give, after drying in vacuum oven, the compound **39b** (9 g, 86 %), which was used directly without further purification. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 298 K): δ (ppm) = 8.03 (d, 2H), 7.35 (t, 1H), 4.25 (q, 2H), 1.45 (t, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 298 K): δ (ppm) = 146.76, 145.71, 129.12, 123.91, 74.24, 15.42. HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_5^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 213.0506 found 213.0504.

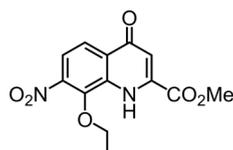


Compound 40b. A solution of 2-ethoxy-1,3-dinitrobenzene **39b** (8.8 g, 41.5 mmol) in AcOH (90 mL) and MeOH (90 mL) was heated to 100 °C. Reduced iron powder (6.7 g, 0.12 mol) was added in portions over a period of 10 min and then the mixture was heated to reflux for 20 min. The hot reaction mixture was filtered through celite and eluted with CH_2Cl_2 (\approx 500 mL). The filtrate was neutralized with a sodium hydroxide solution (4 M) until pH 8, extracted with CH_2Cl_2 (3 x 250 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated to dryness. Then the crude compound was purified by flash chromatography

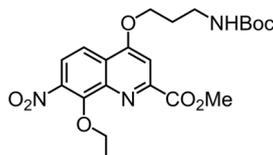
(SiO₂) eluting with cyclohexane/ethyl acetate - 85:15 to give the pure product **40b** (6.1 g, 81 %). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 298 K): δ (ppm) = 7.19 (dd, 1H), 7.03-6.89 (m, 2H), 4.15-3.98 (m, 4H), 1.43 (t, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 298 K): δ (ppm) = 144.30, 142.57, 139.34, 124.18, 119.71, 114.01, 69.73, 15.66. HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₈H₁₁N₂O₃⁺ [M+H]⁺ 183.0764 found 183.0765.



Compound 41b. To a solution of compound **40b** (5.9 g, 32.4 mmol) in MeOH (100 mL) was added dropwise dimethyl acetylenedicarboxylate (4.4 mL, 35.6 mmol) and the solution was stirred at room temperature during 24 h. The crude was concentrated (≈ 50 mL) then the precipitate was filtered and washed with cold MeOH (3 x 25 mL) to give the fumarate **41b** (7.4 g, 70 %) as a yellow solid. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 298 K): δ (ppm) = 9.71 (s, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.14-7.00 (m, 2H), 5.62 (s, 1H), 4.06 (q, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.39 (t, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 298 K): δ (ppm) = 169.65, 163.88, 146.51, 144.82, 144.15, 136.60, 125.15, 123.87, 119.85, 95.91, 71.15, 53.00, 51.56, 15.21. HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₄H₁₇N₂O₇⁺ [M+H]⁺ 325.1030 found 325.1031.

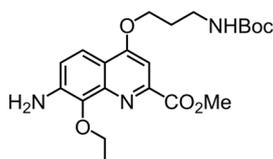


Compound 42b. A mixture of compound **41b** (7.2 g, 22.2 mmol) and diphenyl ether (80 mL) was heated at 260 °C during 10 min. After cooling at room temperature, the product began to precipitate. The mixture was diluted with cyclohexane (200 mL) to complete the precipitation. The solid was filtered and then triturated in cyclohexane (3 x 200 mL) and diethyl ether (70 mL) to afford the pure compound **42b** (5.3 g, 82 %). ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz, 298 K): δ (ppm) = 12.42 (br, 1H), 8.06-7.86 (m, 2H), 7.59 (br, 1H), 4.68 (br, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.40 (t, 3H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz, 298 K): δ (ppm) = 164.76, 162.99, 148.89, 143.20, 130.00, 125.07, 120.49, 118.58, 117.68, 106.36, 72.44, 52.94, 15.42. HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₃H₁₃N₂O₆⁺ [M+H]⁺ 293.0768 found 293.0768.

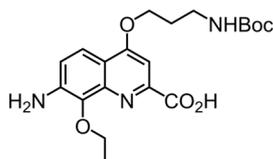


Compound 43b. A mixture of compound **42b** (5 g, 17.1 mmol), triphenylphosphine (5.8 g, 22.2 mmol) and *tert*-butyl(3-hydroxypropyl)carbamate (3.9 g, 22.2 mmol) in anhydrous THF (70 mL) was cooled to 0 °C under argon atmosphere. Diisopropyl azodicarboxylate (4.4 mL, 22.2 mmol) was added dropwise and after the addition, the mixture was allowed to proceed at room temperature overnight. The solvent was evaporated and the crude was purified by flash chromatography (SiO₂) eluting with cyclohexane/ethyl acetate - 90:10 to 60:40 to give the product **43b** (5 g, 65 %). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 298 K): δ (ppm) = 7.98 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.81-4.68 (m, 3H), 4.36 (t, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.43 (q,

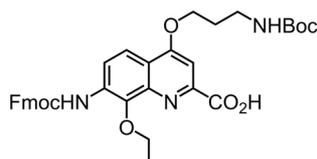
2H), 2.18 (quin, 2H), 1.58 (t, 3H), 1.43 (s, 9H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 298 K): δ (ppm) = 165.60, 162.67, 156.07, 150.40, 149.41, 143.76, 143.53, 125.30, 121.90, 116.82, 102.67, 79.51, 73.58, 67.21, 53.21, 37.67, 29.42, 28.43, 15.68. HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_8^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450.1871 found 450.1874.



Compound 44b. Compound **43b** (4.8 g, 10.7 mmol) was dissolved in ethyl acetate (108 mL) and MeOH (12 mL) then Pd/C (10 %, 480 mg) was added to the solution. The mixture was stirred under H_2 atmosphere at room temperature overnight. Then the reaction mixture was filtered through celite and eluted with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ - 90:10 (300 mL) to give the amine **44b** (4 g, 89 %), which was used directly without further purification. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 298 K): δ (ppm) = 7.78 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.76 (br, 1H), 4.49 (q, 2H), 4.30 (t, 2H), 4.25 (br, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.41 (q, 2H), 2.13 (quin, 2H), 1.49 (t, 3H), 1.44 (s, 9H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 298 K): δ (ppm) = 166.76, 162.56, 156.05, 148.27, 143.83, 140.84, 138.89, 119.31, 117.30, 116.19, 98.18, 79.43, 69.83, 66.49, 52.88, 38.00, 29.40, 28.48, 16.03. HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_6^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 420.2129 found 420.2127.



Compound 45b. Compound **44b** (3.8 g, 9.1 mmol) was dissolved in a mixture of THF (30 mL), MeOH (15 mL) and H_2O (5 mL). To this solution was added KOH (1.5 g, 27.3 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature. After 1 h 30 min, the reaction was neutralized with acetic acid (1.6 mL, 27.3 mmol), organic solvents were removed under reduced pressure and the compound precipitated out of water. This precipitate was filtered and washed with water (3 x 70 mL) to give, after drying in vacuum oven, the amino acid **45b** (3 g, 81 %), which was used directly without further purification. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz, 298 K): δ (ppm) = 7.71 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.96 (br, 1H), 5.77 (br, 2H), 4.30 (t, 2H), 4.23 (q, 2H), 3.16 (q, 2H), 1.96 (quin, 2H), 1.42-1.29 (m, 12H). ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz, 298 K): δ (ppm) = 164.99, 163.66, 155.71, 149.14, 143.46, 140.92, 134.44, 119.49, 117.60, 113.42, 97.14, 77.60, 68.24, 66.75, 36.89, 28.93, 28.25, 15.61. HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_6^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 406.1973 found 406.1970.



Compound Q^{OEt}. Compound **45b** (2.8 g, 6.9 mmol) was dissolved in dioxane (70 mL) and a solution of 10 % NaHCO_3 in H_2O was added (160 mL). Then, a solution of 9-fluorenylmethyl chloroformate (2 g, 7.6 mmol) in dioxane (10 mL) was added dropwise at 0 °C over a period of 1 h. After 12 h at room

temperature, the mixture was neutralized with citric acid 5 % until pH 4. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 100 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂) eluting with CH₂Cl₂/MeOH - 100:0 to 90:10 and then by preparative HPLC (C18) eluting with H₂O/CH₃CN - 100:0 to 0:100 over a period of 45 min, to give the pure compound **Q^{OEt}** (3.4 g, 79 %). ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz, 298 K): δ (ppm) = 9.20 (br, 1H), 8.00-7.75 (m, 6H), 7.49-7.29 (m, 5H), 6.98 (br, 1H), 4.54-4.43 (m, 4H), 4.39-4.28 (m, 3H), 3.19 (q, 2H), 1.99 (quin, 2H), 1.41-1.30 (m, 12H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz, 298 K): δ (ppm) = 166.59, 162.23, 155.69, 153.90, 149.08, 144.28, 143.75, 142.41, 140.81, 131.95, 127.72, 127.10, 125.33, 122.82, 120.15, 119.12, 116.06, 99.92, 77.53, 70.02, 66.58, 66.28, 46.60, 36.88, 28.92, 28.22, 15.50. HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₃₅H₃₈N₃O₈⁺ [M+H]⁺ 628.2653 found 628.2654.

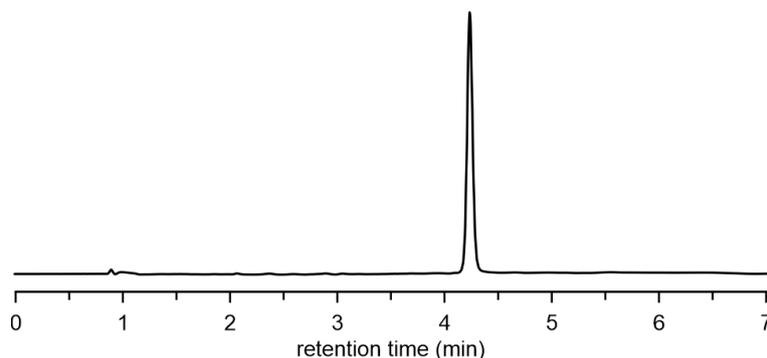
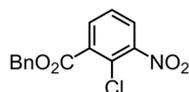
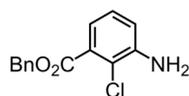


Figure S2. RP-HPLC chromatogram of the **Q^{OEt}** monomer. Conditions: Jasco LC-4000 analytical system, RP-18 column (4.6*100 mm, 5 μm particle size), H₂O + 0.1 % (vol/vol) TFA / CH₃CN + 0.1 % (vol/vol) TFA - 100:0 to 0:100 over a period of 7 min, 323 K, UV detector at 254 nm.

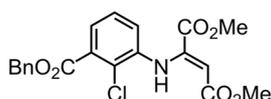
✚ Experimental procedures for the synthesis of the **Q^{Cl}** monomer



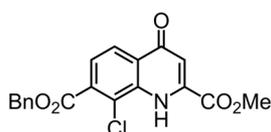
Compound 52. To 2-chloro-3-nitrobenzoic acid (24 g, 0.12 mol) was added thionyl chloride (87 mL, 1.2 mol) and the resulting suspension was heated at 80 °C during 2 h to give the corresponding acid chloride. The solution was evaporated to dryness and a mixture of benzyl alcohol (14.6 mL, 0.14 mol) and DIPEA (40.8 mL, 0.24 mol) in THF (60 mL) was added dropwise at 0 °C. After 1 h, the solution was allowed to proceed at room temperature overnight. Then the mixture was washed with a saturated solution of NH₄Cl (3 x 200 mL) and H₂O (3 x 200 mL). The resulting organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude compound was purified by flash chromatography (SiO₂) eluting with cyclohexane/ethyl acetate - 95:5 to 90:10 to give the pure product **52** (31.3 g, 89 %). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 298 K): δ (ppm) = 7.96 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.51-7.35 (m, 6H), 5.41 (s, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 298 K): δ (ppm) = 164.13, 150.01, 134.92, 133.80, 133.24, 128.77, 128.75, 128.59, 127.42, 127.23, 125.72, 68.13. HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₄H₁₁ClNO₄⁺ [M+H]⁺ 292.0371 found 292.0376.



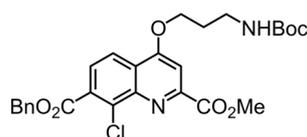
Compound 53. A solution of compound **52** (31.2 g, 0.11 mol) in CH_2Cl_2 (30 mL) was cooled down at 0 °C and NaBH_4 (20.8 g, 0.55 mol) was added by portions over a period of 30 min. Then MeOH (60 mL) was added slowly to the solution and $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (69.9 g, 0.28 mol) was added by portions over a period of 30 min. During the addition, the solution became a blue suspension then a black suspension. The mixture was evaporated at 30 °C and the crude was purified by flash chromatography (SiO_2) eluting with CH_2Cl_2 to give the compound **53** (22.1 g, 77 %). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 298 K): δ (ppm) = 7.49-7.30 (m, 5H), 7.19 (dd, 1H), 7.09 (t, 1H), 6.88 (dd, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.19 (br, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 298 K): δ (ppm) = 166.18, 144.21, 135.83, 131.05, 128.72, 128.49, 128.45, 127.04, 120.68, 118.63, 117.95, 67.28. HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClNO}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 262.0629 found 262.0633.



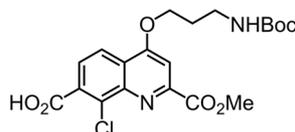
Compound 54. To a solution of compound **53** (22 g, 0.08 mol) in MeOH (230 mL) was added dropwise dimethyl acetylenedicarboxylate (11 mL, 0.09 mol) and the solution was stirred at room temperature overnight. The crude mixture was concentrated (\approx 80 mL) then the precipitate was filtered and washed with cold MeOH (3 x 20 mL) to give the fumarate **54** (20.5 g, 63 %) as a yellow solid. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 298 K): δ (ppm) = 9.87 (br, 1H), 7.53-7.30 (m, 6H), 7.18 (t, 1H), 6.87 (dd, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 298 K): δ (ppm) = 169.43, 165.53, 164.27, 145.98, 138.81, 135.50, 131.70, 128.71, 128.50, 128.47, 126.54, 125.84, 124.63, 123.31, 97.40, 67.54, 53.00, 51.62. HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClNO}_6^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 404.0895 found 404.0901.



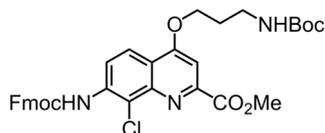
Compound 55. A mixture of compound **54** (20 g, 0.05 mol) and diphenyl ether (120 mL) was heated at 260 °C during 10 min. After cooling at room temperature, the product began to precipitate. The mixture was diluted with cyclohexane (300 mL) to complete the precipitation. The solid was filtered and then triturated in cyclohexane (3 x 300 mL) and diethyl ether (100 mL) to afford the pure compound **55** (15.3 g, 82 %), which was used directly without further purification. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 298 K): δ (ppm) = 9.57 (br, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.52-7.35 (m, 5H), 7.02 (d, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.07 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 298 K): δ (ppm) = 178.64, 164.50, 162.68, 136.93, 136.28, 135.00, 133.22, 128.77, 128.71, 128.58, 128.48, 125.09, 124.85, 122.82, 112.49, 68.01, 54.19. HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClNO}_5^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 372.0633 found 372.0647.



Compound 56. A mixture of compound **55** (5 g, 13.4 mmol), triphenylphosphine (4.6 g, 17.4 mmol) and *tert*-butyl(3-hydroxypropyl)carbamate (3.0 g, 17.4 mmol) in anhydrous THF (70 mL) was cooled to 0 °C under argon atmosphere. Diisopropyl azodicarboxylate (3.4 mL, 17.4 mmol) was added dropwise and after the addition, the mixture was allowed to proceed at room temperature during 3 h. The obtained precipitate was filtered and washed with cold THF (3 x 30 mL) to give the compound **56** (5.6 g, 79 %). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 298 K): δ (ppm) = 8.18 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54-7.31 (m, 5H), 5.47 (s, 2H), 4.71 (br, 1H), 4.37 (t, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.42 (q, 2H), 2.18 (quin, 2H), 1.43 (s, 9H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 298 K): δ (ppm) = 165.94, 165.91, 162.80, 156.06, 150.45, 145.30, 135.43, 134.81, 132.71, 128.77, 128.59, 128.45, 127.60, 124.68, 120.64, 102.62, 79.68, 67.89, 67.34, 53.59, 37.78, 29.51, 28.51. HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₇H₃₀ClN₂O₇⁺ [M+H]⁺ 529.1736 found 529.1754.

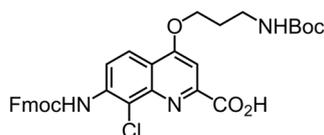


Compound 57. Compound **56** (3 g, 5.7 mmol) was dissolved in DMF (60 mL) and Pd/C (10 %, 300 mg) was added to the solution. The mixture was stirred under H₂ atmosphere at room temperature during 30 min. Then the reaction mixture was immediately filtered through celite, eluted with CH₂Cl₂/MeOH - 90:10 (250 mL) and solvents were evaporated under reduced pressure. The resulting oily crude mixture was dissolved in EtOAc (150 mL) and washed with water (5 x 150 mL). The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to give the carboxylic acid **57** (2.2 g, 88 %) which was used directly without further purification. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz, 298 K): δ (ppm) = 13.88 (br, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.97 (br, 1H), 4.39 (t, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.20 (q, 2H), 2.01 (quin, 2H), 1.34 (s, 9H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz, 298 K): δ (ppm) = 167.18, 165.16, 162.39, 155.66, 150.23, 144.06, 134.69, 131.40, 126.80, 123.45, 120.92, 102.52, 77.54, 67.26, 52.90, 36.75, 28.79, 28.19. HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₀H₂₄ClN₂O₇⁺ [M+H]⁺ 439.1267 found 439.1272.



Compound 58. Compound **57** (1.5 g, 3.4 mmol) and 9-fluorenylmethanol (4.0 g, 20.4 mmol) was dissolved in dry toluene (40 mL) and then DIPEA (1.2 mL, 6.8 mmol) and diphenylphosphoryl azide (1.5 mL, 6.8 mmol) was added. The mixture was stirred at 80 °C during 24 h and was then evaporated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO₂) eluting with cyclohexane/ethyl acetate - 100:0 to 70:30 to give the pure product **58** (1.9 g, 88 %). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 298 K): δ (ppm) = 8.53 (br, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.84-7.76 (m, 2H), 7.71-7.62 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.49-7.31 (m, 4H), 4.73 (br, 1H), 4.59 (d, 2H), 4.41-4.29 (m, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.43 (q, 2H), 2.18 (quin, 2H), 1.44 (s, 9H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 298 K): δ (ppm) = 166.03, 162.80, 156.05, 153.08, 150.17,

145.13, 143.58, 141.44, 137.24, 128.01, 127.30, 125.10, 121.04, 120.23, 120.13, 119.24, 118.98, 100.82, 79.58, 67.85, 67.07, 53.44, 47.07, 37.81, 29.47, 28.48. HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{34}H_{35}ClN_3O_7^+$ $[M+H]^+$ 632.2158 found 632.2177.



Compound Q^{Cl}. Compound **58** (1.8 g, 2.8 mmol) was dissolved in degassed EtOAc (160 mL) and then Lil (1.1 g, 8.4 mmol) was added. The solution was stirred at 85 °C under inert atmosphere overnight. After cooling to room temperature, the mixture was acidified with a 5 % solution of citric acid until pH 4. The organic phase was extracted, washed with water (3 x 100 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to give the compound **Q^{Cl}** (1.6 g, 92 %). ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz, 298 K): δ (ppm) = 13.45 (br, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.95-7.88 (m, 2H), 7.87-7.75 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.48-7.30 (m, 4H), 6.98 (br, 1H), 4.50 (d, 2H), 4.40-4.30 (m, 3H), 3.20 (q, 2H), 2.00 (quin, 2H), 1.35 (s, 9H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz, 298 K): δ (ppm) = 166.35, 162.29, 155.67, 153.84, 150.99, 144.61, 143.67, 140.79, 137.38, 127.72, 127.12, 125.32, 124.76, 124.16, 120.21, 120.14, 119.53, 101.15, 77.53, 66.92, 66.45, 46.56, 36.79, 28.85, 28.20. HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{33}H_{33}ClN_3O_7^+$ $[M+H]^+$ 618.2002 found 618.2021.

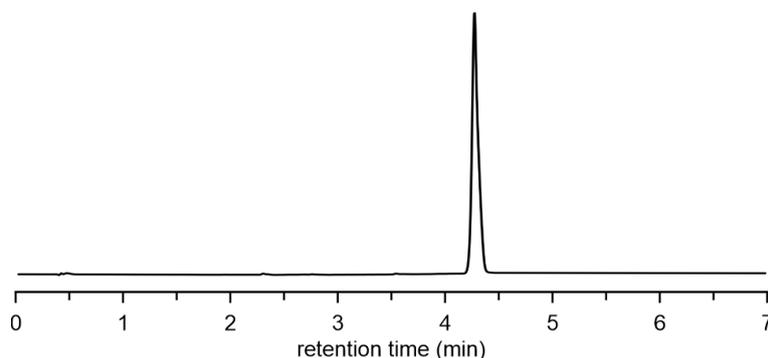


Figure S3. RP-HPLC chromatogram of the **Q^{Cl}** monomer. Conditions: Jasco LC-4000 analytical system, RP-18 column (4.6*100 mm, 5 μ m particle size), H₂O + 0.1 % (vol/vol) TFA / CH₃CN + 0.1 % (vol/vol) TFA - 100:0 to 0:100 over a period of 7 min, 323 K, UV detector at 254 nm.

5.3. General method for solid phase synthesis of aromatic oligoamide foldamers

Material: The microwave-assisted solid phase synthesis of aromatic oligoamide foldamers **1-6** was carried out on a Discover Bio CEM[®] microwave oven in a closed vessel mode. The temperature of the reaction mixture within the reactor vessel was monitored with an optical fiber probe. Cl-MPA ProTide[®] resin was purchased from CEM Corporation. Peptide grade DMF and NMP was used.

Loading of the first monomer on the resin: Cl-MPA ProTide[®] resin (0.16 mmol/g, 200 mg, 0.032 mmol), monomer Fmoc-Q-OH (0.096 mmol, 3 equiv.) and CsI (0.16 mmol, 5 equiv.) were mixed in dry DMF (20 mM) followed by the addition of dry DIPEA (0.192 mmol, 6 equiv.). The resulting mixture was shaken

overnight at room temperature. Then the resin was washed carefully with DMF (3 x 3 mL), MeOH (3 x 3 mL), CH₂Cl₂/MeOH (1:1 vol/vol, 3 x 3 mL) and finally CH₂Cl₂ (3 x 3 mL).

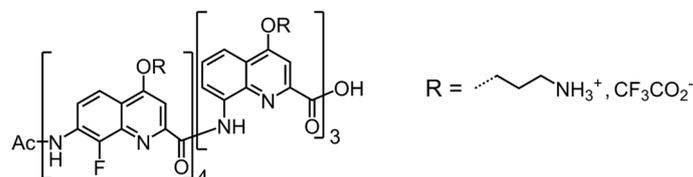
Fmoc deprotection: Fmoc protecting groups of quinoline monomers **Q**, grafted on the resin, were removed by the addition of 20 % (vol/vol) solution of piperidine in DMF (3 mL) and the resin was gently stirred at room temperature during 5 min. The resin was washed briefly with DMF (2 x 3 mL) and the same process was repeated during 10 min. Then the resin was washed carefully with DMF (3 x 3 mL) and dry THF (3 x 3 mL). Fmoc protecting groups of 8-substituted quinoline monomers (**Q^F**, **Q^{Cl}**, **Q^{OMe}** and **Q^{OEt}**), grafted on the resin, were removed by the addition of 2 % (vol/vol) solution of DBU in NMP (3 mL) and the resin was gently stirred at room temperature during 5 min. The resin was washed briefly with NMP (2 x 3 mL) and the same process was repeated during 10 min. Then the resin was washed carefully with NMP (3 x 3 mL), DMF (3 x 3 mL) and dry THF (3 x 3 mL).

Coupling reactions with freshly prepared acid chlorides (Q^{Cl} monomers): In a round bottom flask, monomer acid (3 equiv.) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (1 mL) under Ar atmosphere and Ghosez's reagent (1-chloro-*N,N*-2-trimethyl-1-propenylamine, 3.6 equiv.) was added. The resulting mixture was stirred during 1 h under Ar atmosphere at room temperature and the corresponding freshly prepared acid chloride was dried using a high vacuum line during approximately 1 h. Monomer acid chloride (3 equiv.) was then redissolved in dry CHCl₃ (500 μL) and added on the resin, previously covered by dry CHCl₃ (500 μL) and containing DIPEA (6 equiv.). The resulting mixture was treated with microwaves (50 W, 50 °C, 15 min) and the resin was washed briefly with dry CHCl₃ (2 x 3 mL). The same process was repeated and finally the resin was washed carefully with CHCl₃ (3 x 3 mL) and DMF (3 x 3 mL).

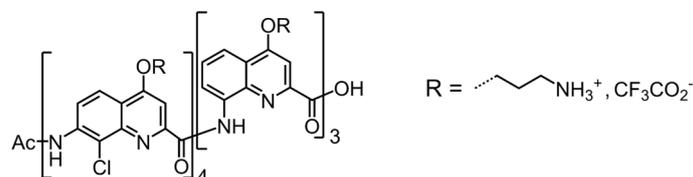
Coupling reactions with *in situ* acid chlorides activation (Q, Q^F, Q^{OMe} and Q^{OEt} monomers): Monomer acid (3 equiv.) and PPh₃ (8 equiv.) was dissolved in dry CHCl₃ (500 μL) followed by the addition of trichloroacetonitrile (9 equiv.) and the corresponding *in situ* prepared acid chloride was added on the resin, previously covered by dry THF (500 μL) and containing collidine (9 equiv.). The resulting mixture was treated with microwaves (50 W, 50 °C, 15 min). The resin was washed briefly with CHCl₃ (2 x 3 mL) and dry THF (2 x 3 mL). The same process was repeated and finally the resin was washed carefully with CHCl₃ (3 x 3 mL), THF (3 x 3 mL) and DMF (3 x 3 mL).

Final acetylation: At the end of the solid phase synthesis of the target oligomer, the *N*-terminus of the sequence was acetylated. The last Fmoc protecting group of the 8-substituted quinoline (**Q^F**, **Q^{Cl}**, **Q^{OMe}** or **Q^{OEt}**) was removed by the addition of 2 % (vol/vol) solution of DBU in NMP (3 mL) and the resin was gently stirred at room temperature during 5 min. The resin was washed briefly with NMP (2 x 3 mL) and the same process was repeated during 10 min. The resin was washed carefully with NMP (3 x 3 mL), DMF (3 x 3 mL) and dry THF (3 x 3 mL). Then dry THF (1 mL) was added on the resin followed by DIPEA (10 equiv.) and acetyl chloride (5 equiv.). The resulting mixture was treated with microwaves (50 W, 50 °C, 5 min) and the resin was washed briefly with dry THF (2 x 3 mL). The same process was repeated and finally the resin was washed carefully with THF (3 x 3 mL) and DMF (3 x 3 mL).

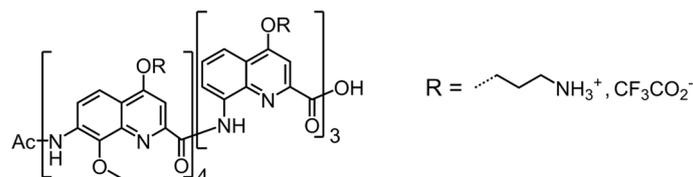
Resin cleavage: The resin was washed carefully with DMF (3 x 5 mL), MeOH (3 x 5 mL), CH₂Cl₂/MeOH (1:1 vol/vol, 3 x 5 mL) and CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). A mixture of TFA/TIPS/H₂O (95:2.5:2.5 vol/vol/vol, 4 mL) was added and the resin was vigorously stirred during 6 h at room temperature. The resin was removed by filtration, washed with CH₂Cl₂ (3 x 2 mL) and the filtrate was evaporated. The resulting oily solid was triturated with Et₂O and the oligomer was obtained after removing Et₂O by centrifugation.



Oligomer Ac-Q^F₄Q₃-OH **1**: Prepared on a 13.9 μmol scale (100 mg of Cl-MPA ProTide[®] resin, 0.139 mmol/g) using the general procedure reported above, the oligomer **1** was obtained as a yellow solid and was used without further purification (30 mg, 82 %). ¹H NMR (H₂O/D₂O - 95:5 vol/vol, 700 MHz, 323 K, calibrated with TSP-*d*₄): δ (ppm) = 11.89 (s, 1H), 11.53 (s, 1H), 11.39 (s, 1H), 11.34 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.12 (t, 1H), 8.02 (t, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.81-7.76 (m, 2H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.20-7.12 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.52-6.46 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 3.67-3.07 (m, 24H), 2.69-2.13 (m, 18H). ¹⁹F NMR (H₂O/D₂O - 95:5 vol/vol, 376 MHz, 323 K, calibrated with TFE): δ (ppm) = -134.7, -139.2, -140.8, -141.3.

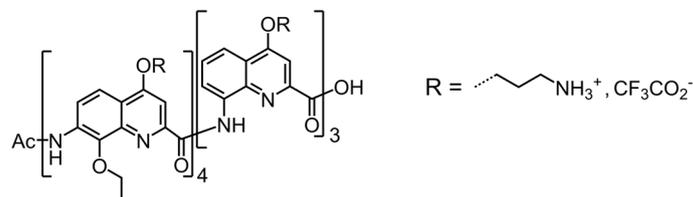


Oligomer Ac-Q^{Cl}₄Q₃-OH **2**: Prepared on a 14.4 μmol scale (100 mg of Cl-MPA ProTide[®] resin, 0.144 mmol/g) using the general procedure reported above, the oligomer **2** was obtained as an orange solid and was used without further purification (35 mg, 90 %). ¹H NMR (H₂O/D₂O - 95:5 vol/vol, 700 MHz, 323 K, calibrated with TSP-*d*₄): δ (ppm) = 12.10 (s, 1H), 11.72 (s, 1H), 11.57 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.28-8.19 (m, 2H), 7.96 (d, 1H), 7.77-7.60 (m, 8H), 7.45 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.81 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.73-3.12 (m, 24H), 2.71-2.08 (m, 18H).

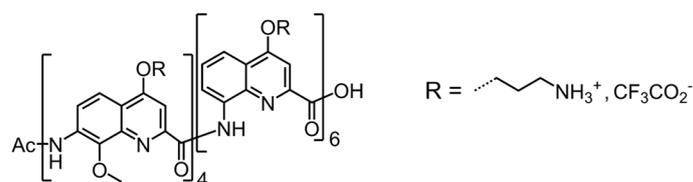


Oligomer Ac-Q^{OMe}₄Q₃-OH **3**: Prepared on a 13.6 μmol scale (100 mg of Cl-MPA ProTide[®] resin, 0.136 mmol/g) using the general procedure reported above, the oligomer **3** was obtained as a yellow solid and was used without further purification (32 mg, 88 %). ¹H NMR (H₂O/D₂O - 95:5 vol/vol, 700 MHz, 323 K, calibrated with TSP-*d*₄): δ (ppm) = 12.06 (s, 1H), 11.68 (s, 1H), 11.61 (s, 1H), 10.17 (s, 1H),

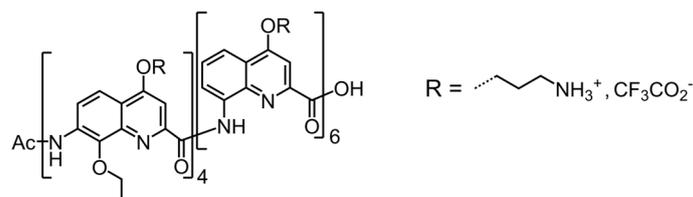
9.78 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 6.81 (t, 1H), 6.75-6.65 (m, 3H), 6.60 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.35-3.23 (m, 36H), 2.60-2.02 (m, 18H).



Oligomer Ac-Q^{OEt}₄Q₃-OH **4**: Prepared on a 13.6 μmol scale (100 mg of Cl-MPA ProTide[®] resin, 0.136 mmol/g) using the general procedure reported above, the oligomer **4** was obtained as a yellow solid and was used without further purification (35 mg, 94 %). ¹H NMR (H₂O/D₂O - 95:5 vol/vol, 700 MHz, 323 K, calibrated with TSP-*d*₄): δ (ppm) = 12.18 (s, 1H), 11.87 (s, 1H), 11.63 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.46-8.37 (m, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.97-7.92 (m, 2H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50-7.43 (m, 3H), 7.36-7.28 (m, 2H), 7.11-7.01 (m, 2H), 6.92 (t, 1H), 6.63-6.51 (m, 3H), 6.48 (s, 1H), 4.27-3.11 (m, 32H), 2.67-2.07 (m, 18H), 1.56 (t, 3H), 1.20 (t, 3H), 0.85 (t, 3H), 0.75 (t, 3H).



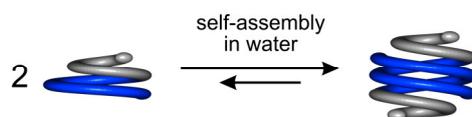
Oligomer Ac-Q^{OMe}₄Q₆-OH **5**: Prepared on a 14.1 μmol scale (100 mg of Cl-MPA ProTide[®] resin, 0.141 mmol/g) using the general procedure reported above, the oligomer **5** was obtained as a yellow solid and was used without further purification (49 mg, 93 %). ¹H NMR (H₂O/D₂O - 95:5 vol/vol, 700 MHz, 323 K, calibrated with TSP-*d*₄): δ (ppm) = 11.40 (s, 1H), 11.34 (s, 1H), 11.20 (s, 1H), 11.18 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.96-7.90 (m, 2H), 7.89-7.84 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.38-7.32 (m, 4H), 7.29 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.07-7.02 (m, 2H), 7.02-6.99 (m, 2H), 6.59-6.55 (m, 2H), 6.54-6.50 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.36-6.32 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.32-3.08 (m, 38H), 2.69-2.01 (m, 34H).



Oligomer Ac-Q^{OEt}₄Q₆-OH **6**: Prepared on a 14.1 μmol scale (100 mg of Cl-MPA ProTide[®] resin, 0.141 mmol/g) using the general procedure reported above, the oligomer **6** was obtained as a yellow solid and was used without further purification (51 mg, 95 %). ¹H NMR (H₂O/D₂O - 95:5 vol/vol, 700 MHz,

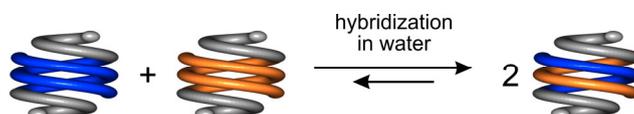
323 K, calibrated with TSP- d_4): δ (ppm) = 11.41 (s, 1H), 11.37 (s, 1H), 11.35 (s, 1H), 11.28 (s, 1H), 11.05 (m, 2H), 9.93 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.02 (br, 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.89-7.83 (m, 3H), 7.78 (d, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.46 (t, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 3H), 7.17-7.13 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.51 (t, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.39-6.35 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.32-3.07 (m, 34H), 2.73-2.09 (m, 34H), 1.54 (t, 3H), 1.21 (t, 3H), 0.86 (t, 3H), 0.73 (t, 3H).

5.4. Methods for the formation of homomeric and heteromeric double helices in water



Homomeric double helices formation by self-assembly in water:

Solutions of oligomers **1** to **6** (1 mM) in different DMSO- d_6 / H₂O solvent mixtures (500 μ L) were prepared in NMR tubes (5 mm diameter). After homogenization and equilibration, ¹H NMR spectra were recorded using a water suppression method (excitation sculpting) at 323 K on a 300 MHz spectrometer for oligomers **1**, **2**, **3** and **5** and at 293 K on a 700 MHz spectrometer for oligomers **4** and **6**. In the case of the oligomer **1**, ¹⁹F NMR spectra (decoupling proton) at 323 K were also recorded on a 300 MHz spectrometer. In pure DMSO (solvent known to disfavor the aggregation of aromatic oligoamide foldamers), oligomers **1** and **3** to **6** are folded as single helices whereas the oligomer **2** is already present as a mixture of the single helix **2** (minor species) and the double helix (**2**)₂ (major species). When the proportion of water increase, the quantitative self-assembly of single helices into homomeric double helices is observed (slow exchange at the NMR time scale between the single and the double helix for oligomers **1**, **2**, **3** and **5** and fast exchange at the NMR time scale for oligomers **4** and **6**). ¹H and ¹⁹F NMR spectra were calibrated based on the residual signal of TSP- d_4 (internal NMR standard) and TFE (external NMR standard, coaxial insert), respectively.



Heteromeric double helices formation by hybridization in water:

Separately, solutions of two different oligomers (1 mM) in a H₂O / D₂O - 95:5 (vol/vol) solvent mixture (500 μ L) containing TSP- d_4 (1 mM) as internal NMR standard were prepared in two different NMR tubes (5 mm diameter). After homogenization and equilibration, ¹H NMR spectra at 323 K were recorded on a 700 MHz spectrometer using a water suppression method (excitation sculpting) and the oligomer concentration of each NMR sample were adjusted, by integration using the singlet of the TSP- d_4 at δ = 0 ppm, in the purpose to have exactly the same concentration between both sequences. Then, both NMR samples are separately freeze-dried and finally mixed together in a H₂O / D₂O - 95:5 (vol/vol) sol-

vent mixture (500 μL). The dissociation of both homomeric double helices and the hybridization of the corresponding heteromeric double helix was followed by ^1H and ^{19}F NMR (decoupling proton) at 323 K using a 700 MHz spectrometer for ^1H observation and a 400 MHz spectrometer for ^{19}F observation. Heteromeric double helices were also characterized by 2D ^1H - ^{19}F HOESY NMR in the purpose to observe correlations between the different substituents (e.g. fluorine atoms and proton atoms of alkoxy groups) inside the central cylindrical cavity of the double helix. ^1H and ^{19}F NMR spectra were calibrated with TSP- d_4 (internal NMR standard) and TFE (external NMR standard), respectively.

5.5. NMR spectra of heteromeric double helices (1·2), (2·3), (1·3), (1·4), (1·5) and (1·6)

In subsections 3.2. and 3.3. of this chapter, only the amide region of heteromeric double helices (1·2), (2·3), (1·3) and (1·4) was shown for reasons of space and clarity. Figures S4 to S6 presented below were added in the purpose to show amide and aromatic regions of the six water soluble heteromeric double helices mentioned in this chapter: (1·2), (2·3), (1·3), (1·4), (1·5) and (1·6).

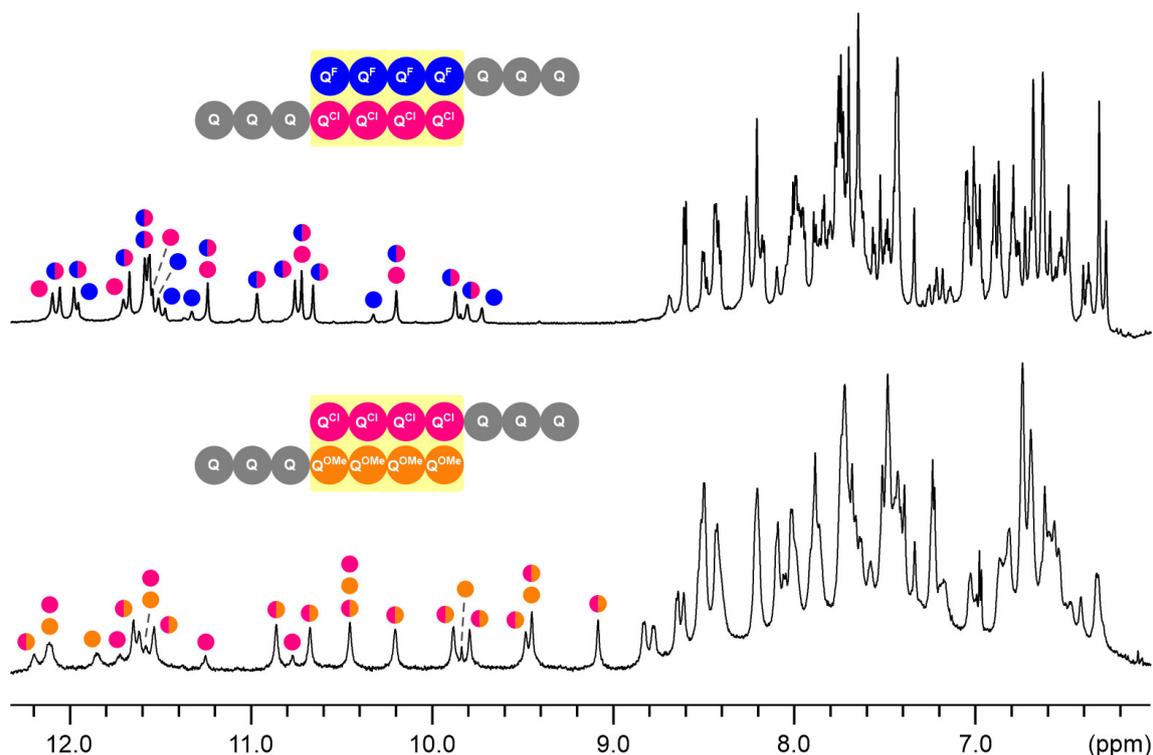


Figure S4. Amide and aromatic regions of ^1H NMR spectra (700 MHz, 323 K) in $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ - 95:5 (vol/vol) of heteromeric double helices (1·2) (top) and (2·3) (bottom). Amide signals of double helices (1·2), (2·2), (3·2), (1·2) and (2·3) are marked with blue, pink, orange, blue/pink and pink/orange circles, respectively. The proportion of heteromeric double helices (1·2) and (2·3) are 78 and 87 %, respectively.

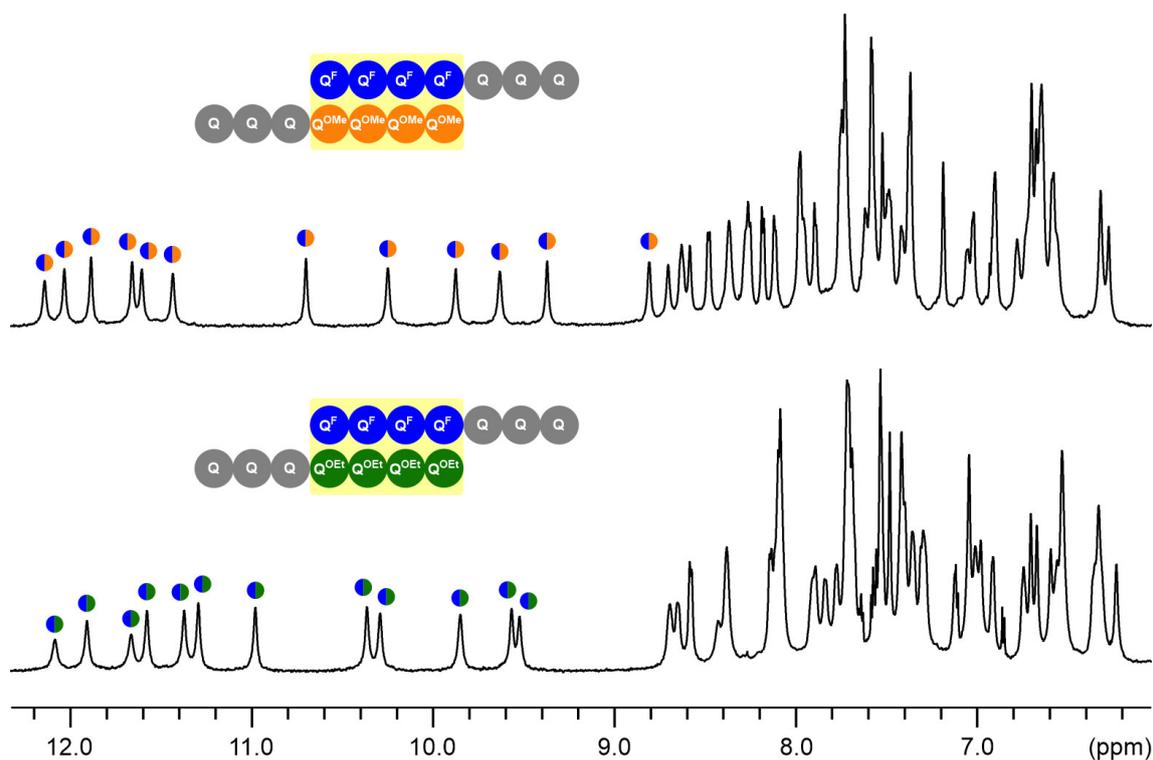


Figure S5. Amide and aromatic regions of ^1H NMR spectra (700 MHz, 323 K) in $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ - 95:5 (vol/vol) of heteromeric double helices **(1-3)** (top) and **(1-4)** (bottom). Amide signals of double helices **(1-3)** and **(1-4)** are marked with blue/orange and blue/green circles, respectively. The hybridization is quantitative in both cases.

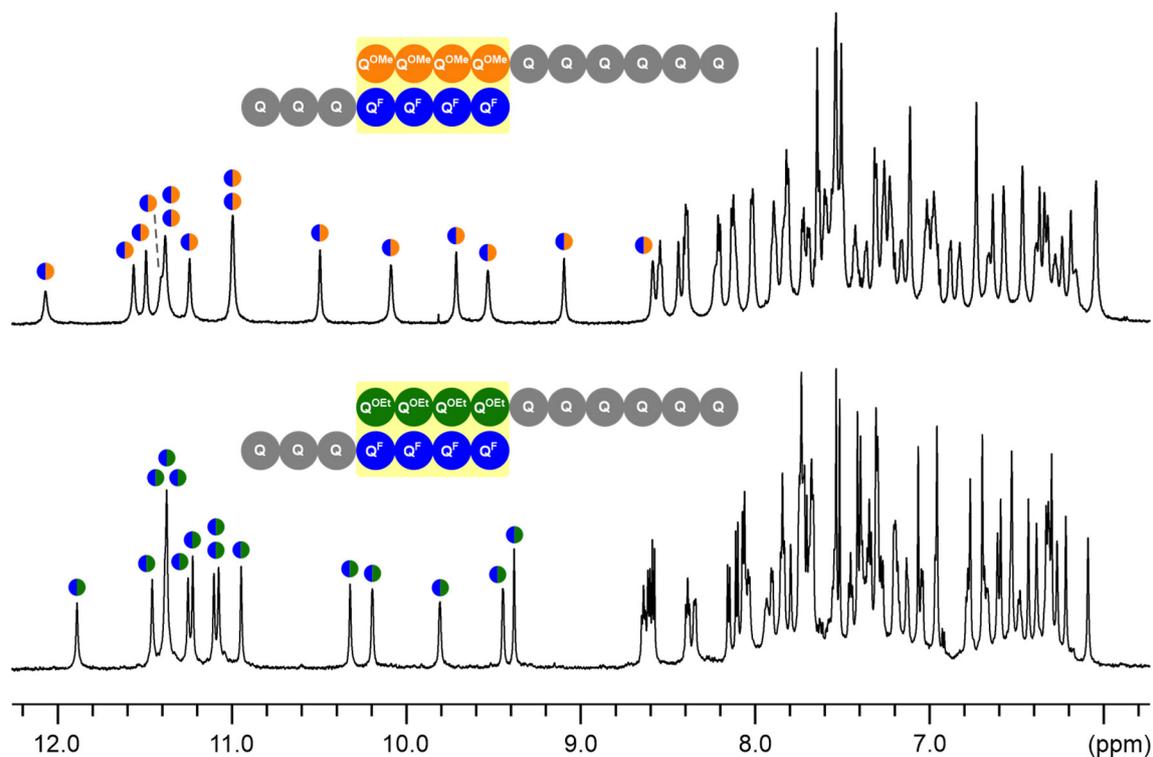


Figure S6. Amide and aromatic regions of ^1H NMR spectra (700 MHz, 323 K) in $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ - 95:5 (vol/vol) of heteromeric double helices **(1-5)** (top) and **(1-6)** (bottom). Amide signals of double helices **(1-5)** and **(1-6)** are marked with blue/orange and blue/green circles, respectively. The hybridization is quantitative in both cases.

5.6. Mass spectra of heteromeric double helices (1·3), (1·4), (1·5) and (1·6)

In subsections 3.1. and 3.2., only the mass spectra of homomeric double helices (1)₂ to (6)₂ and heteromeric double helices (1·2) and (2·3) were shown. The figure S7 and the table S1 exposed below show the data of the mass analysis of heteromeric double helices (1·3), (1·4), (1·5) and (1·6).

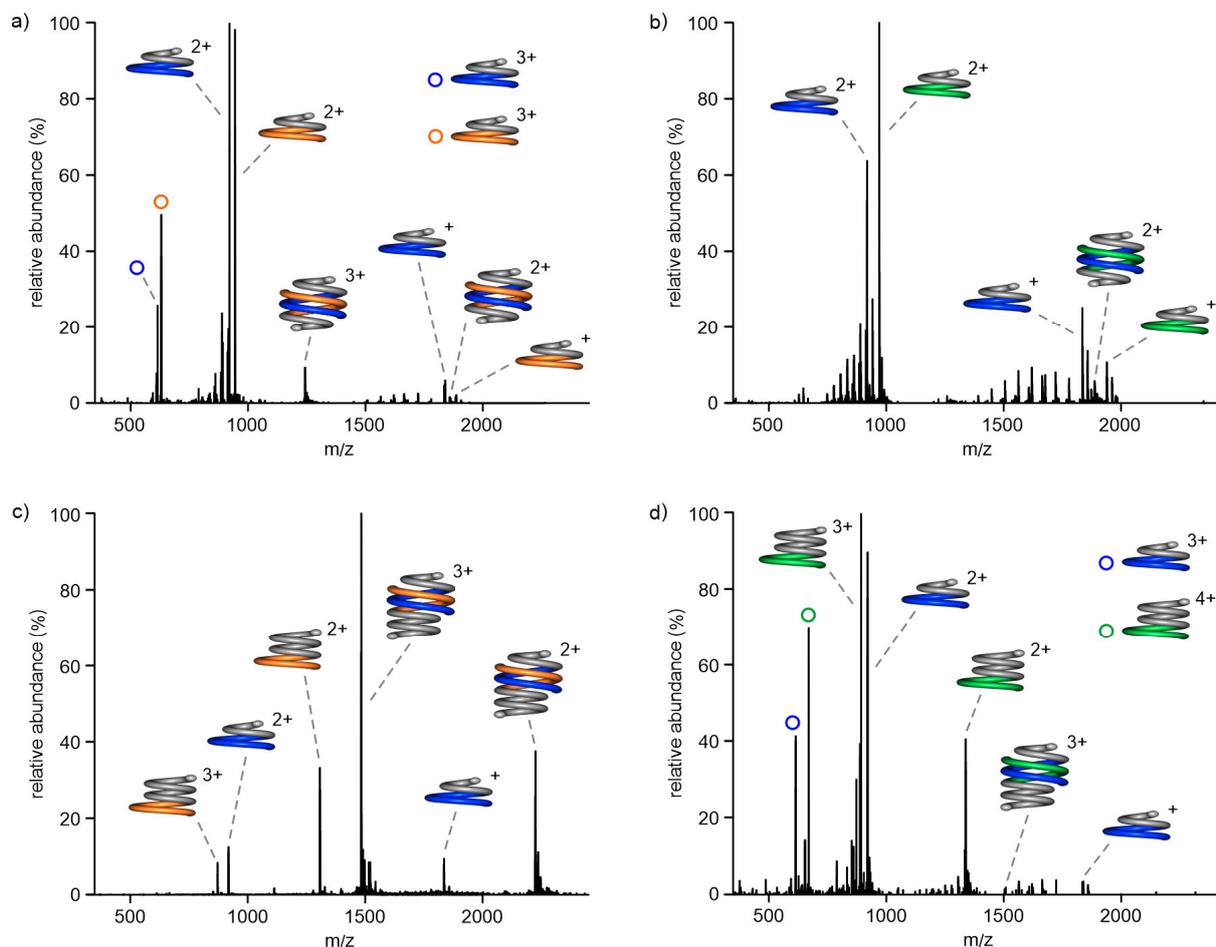


Figure S7. Species observed by electrospray ionization mass spectrometry (positive mode) of a 20 μM solution in ultrapure water of heteromeric double helices a) (1·3), b) (1·4), c) (1·5) and d) (1·6). The mass analysis conditions lead to a partial dissociation of the duplexes and the cleavage of one or more ornithine-like side chains.

Double helix	Calculated mass	Experimental mass
$[(1\cdot3)+2\text{H}]^{2+}$	1858.7362	1858.6898
$[(1\cdot4)+2\text{H}]^{2+}$	1886.7675	1886.8012
$[(1\cdot5)+3\text{H}]^{3+}$	1482.5940	1482.6503
$[(1\cdot6)+3\text{H}]^{3+}$	1501.2815	1501.2515

Table S1. Calculated and experimental m/z values for heteromeric double helices (1·3) and (1·4) with a charge state of +2 and (1·5) and (1·6) with a charge state of +3.

5.7. Structural comparison between double helices (1·3), (1·4), (1·5) and (1·6)

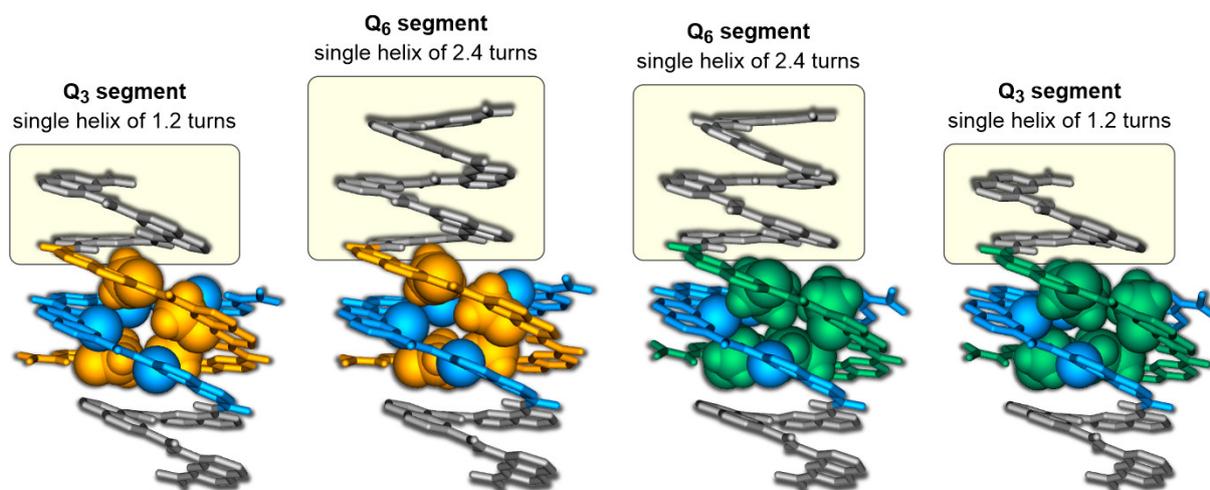


Figure S8. Energy-minimized structures (using Merck Molecular Force Field static, MMFFs) of heteromeric double helices (1·3), (1·5), (1·4) and (1·6) in water (from left to right). Double helices are shown in tube representation without hydrogen atoms and the substituents in position 8 (F, OMe or OEt) of 8-substituted quinoline monomers are shown in CPK representation with hydrogen atoms. Quinolines Q, fluoro-quinolines Q^F, methoxy-quinolines Q^{OMe} and ethoxy-quinolines Q^{OEt} are colored in grey, blue, orange and green, respectively. Lateral side chains in position 4 of quinoline monomers, which are outside the cylindrical cavity, were omitted for clarity.

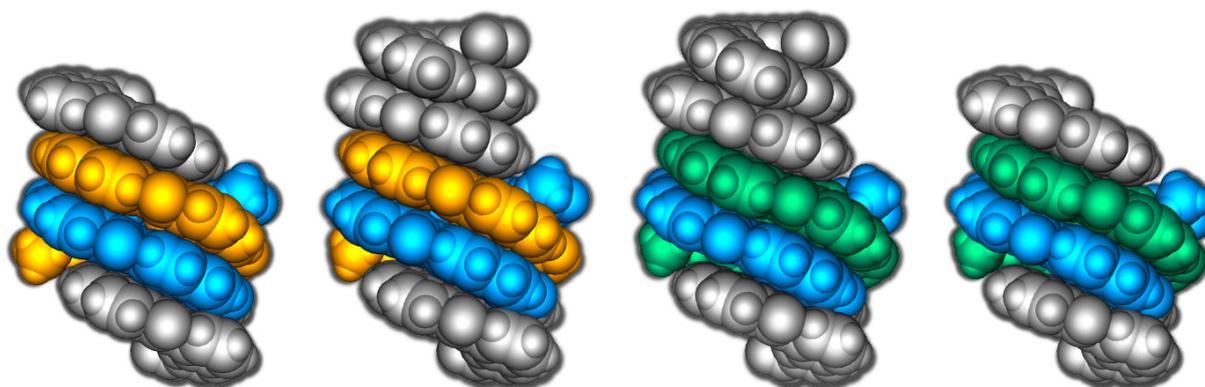


Figure S9. Energy-minimized structures (using Merck Molecular Force Field static, MMFFs) of heteromeric double helices (1·3), (1·5), (1·4) and (1·6) in water (from left to right). Double helices are shown in CPK representation with hydrogen atoms. Quinolines Q, fluoro-quinolines Q^F, methoxy-quinolines Q^{OMe} and ethoxy-quinolines Q^{OEt} are colored in grey, blue, orange and green, respectively. Lateral side chains in position 4 of quinoline monomers, which are outside the cylindrical cavity, were omitted for clarity.

Conclusion générale et perspectives

Les recherches menées au cours de ce travail de thèse et exposées dans ce manuscrit confirment que les foldamères d'oligoamides aromatiques sont d'excellents candidats pour la conception d'architectures repliées stables, organisées et fonctionnelles. En effet, l'importante librairie de monomères hétérocycliques aromatiques couplée à la forte prédictibilité concernant le repliement de ces brins oligomériques nous a permis de développer des architectures supramoléculaires artificielles à base de foldamères hélicoïdaux en milieu organique mais également en milieu aqueux.

Les foldamères d'amides aromatiques hélicoïdaux, symétriques ou dissymétriques, ont la capacité de se déplier puis de se replier autour d'axes moléculaires possédant une forme globale d'haltère, *via* un mécanisme d'auto-assemblage dynamique, conduisant à des architectures supramoléculaires qui ont été appelées foldaxanes (figure 1a). Dans la continuité de ces travaux et en collaboration avec l'équipe du Dr. Frédéric Coutrot, nous avons montré que ces foldamères hélicoïdaux ont également la possibilité de lier des rotaxanes, conduisant à des entités que nous avons appelées foldarotaxanes dans lesquelles une hélice et un macrocycle sont localisés autour d'un même axe (figure 1b). Par la suite, nous nous sommes intéressés aux mouvements moléculaires coopératifs entre l'hélice et le macrocycle au sein d'un foldarotaxane et nous avons constaté que l'hélice est en mesure de compartimenter le macrocycle au niveau d'une portion de l'axe pour laquelle il n'a aucune affinité. De plus, nous avons montré que l'introduction d'une fonction clivable (ester de *N*-hydroxysuccinimide) au niveau de l'axe peut conduire après aminolyse du foldarotaxane à la synthèse d'un rotaxane dit improbable étant donné qu'il ne présente pas d'interaction entre l'axe et le macrocycle (figure 1c).

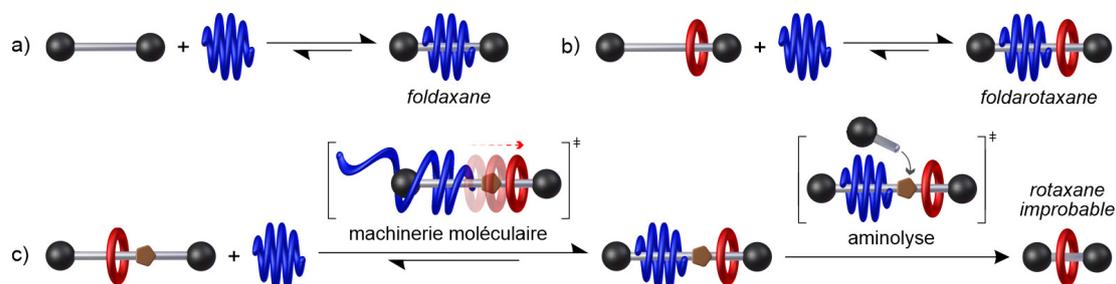


Figure 1. Représentations schématiques de la formation par auto-assemblage dynamique a) d'un foldaxane et b) d'un foldarotaxane. c) Représentation du mécanisme de compartimentation d'un macrocycle au niveau d'une portion d'axe pour laquelle il n'a aucune affinité, par le biais de l'utilisation d'une hélice auxiliaire, permettant la synthèse d'un rotaxane improbable ne présentant aucune interaction entre l'axe et le macrocycle.

Au vu de l'efficacité avec laquelle le foldamère hélicoïdal compartimente le macrocycle autour d'une portion d'axe pour laquelle ce dernier n'a aucune affinité, il pourrait être intéressant d'essayer de généraliser ce système à la synthèse d'une vaste variété de molécules entrelacées improbables. En effet, la fonctionnalisation du macrocycle et du bouchon situé à proximité de ce macrocycle pourrait conduire à la formation de liaisons covalentes entre les différentes sous-unités entrelacées, ce qui pourrait permettre d'obtenir par exemple un [1]rotaxane, un [2]caténane ou une figure en huit (figure 2a). La conception d'un foldarotaxane composé de deux macrocycles pourrait permettre quant à lui d'obtenir des molécules entrelacées improbables plus sophistiquées (figure 2b) comme un [3]rotaxa-

ne, un [3]caténane, un [1]rotaxane noué (appelé « knotaxane » dans la littérature¹) ou encore un [3]rotaxane ponté (appelé « bonnane » dans la littérature²). Suite aux connaissances acquises par le biais de ce travail de thèse, nous pourrions concevoir par la suite des assemblages supramoléculaires encore plus complexes et fonctionnels comme un [4]foldarotaxane au sein duquel deux hélices joueraient le rôle de bouchons non covalents en vue de piéger un macrocycle autour d'un axe moléculaire (figure 2c). Pour finir, le transport unidirectionnel d'un cargo moléculaire le long d'un axe moléculaire en forme d'haltère pourrait être investigué (figure 2d). En effet, le chargement d'un cargo au niveau d'un macrocycle suivi de l'ajout de différents foldamères hélicoïdaux, sous forme de simples hélices et/ou de doubles hélices, devrait générer la compartimentation du macrocycle et ainsi permettre le relargage du cargo moléculaire à l'autre extrémité de l'axe moléculaire en forme d'haltère.

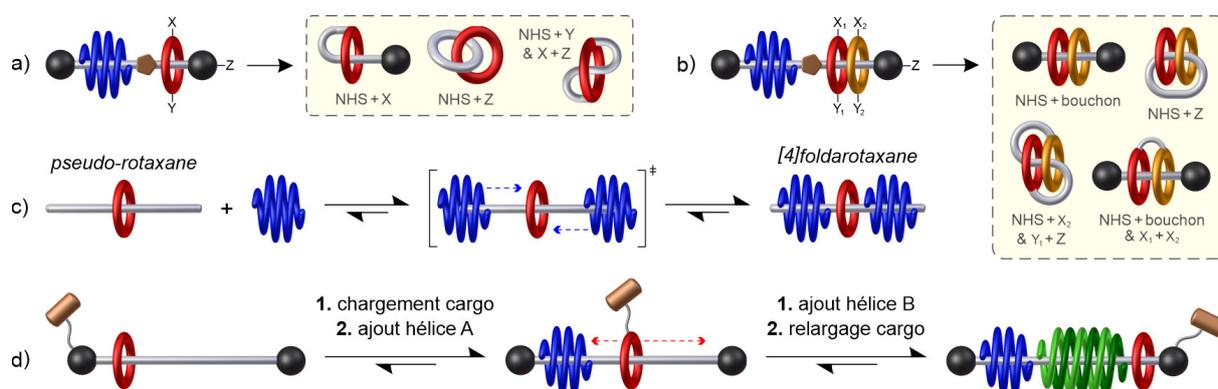


Figure 2. Représentations schématiques de la formation de molécules entrelacées improbables basée sur a) un [3]foldarotaxane composé d'une hélice et d'un macrocycle et b) un [4]foldarotaxane composé d'une hélice et de deux macrocycles. Représentation c) de la formation d'un [4]foldarotaxane dans lequel les deux hélices servent de bouchons non covalents afin de piéger le macrocycle autour de l'axe et d) du transport d'un cargo moléculaire le long d'un axe suite à la formation par auto-assemblage d'une architecture de type [5]foldarotaxane.

La seconde partie de ce travail de thèse s'est focalisée sur l'hybridation de doubles hélices hétéromériques en milieu aqueux à base de foldamères d'oligoamides aromatiques. Il a notamment été montré que les brins moléculaires Ac-Q^F₄Q₃-OH et Ac-Q^{OMe}₄Q₃-OH s'hybrident quantitativement dans l'eau du fait d'une complémentarité de taille entre les atomes de fluor et les groupements méthoxyles au sein de la cavité du duplex mais également du fait d'une complémentarité électronique entre les deux brins moléculaires. D'un point de vue structural, les trimères de quinolines, localisés au niveau de l'extrémité C-terminale de chaque séquence et repliés sous forme de simples hélices, forcent les brins moléculaires à s'associer sous la forme d'une double hélice antiparallèle possédant une forme globale ovoïdale (figure 3a). De plus, la double hélice hétéromérique résultante est fonctionnalisée par des chaînes latérales ornithines -O(CH₂)₃NH₃⁺ conférant une excellente solubilité dans l'eau. En revanche,

¹ Lukin O., Kubota T., Okamoto Y., Schelhase F., Yoneva A., Müller W.M., Müller U. & Vögtle F., Knotaxanes - Rotaxanes with Knots as Stoppers, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 4542-4545; Duden T. & Lüning U., Towards a Real Knotaxane, *Chemistry*, **2020**, 2, 305-321.

² Radha Kishan M., Parham A., Schelhase F., Yoneva A., Silva G., Chen X., Okamoto Y. & Vögtle F., Bridging Rotaxanes' Wheels - Cyclochiral Bonnanes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 7296-7299.

la flexibilité de ces chaînes diminue considérablement sa cristallinité. De ce fait, il pourrait être intéressant de remplacer les chaînes latérales ornithines par des chaînes plus enclines à cristalliser³ en vue d'obtenir une structure cristallographique d'une double hélice hétéromérique dans l'eau. De plus, au vu de ces résultats, il pourrait être envisagé de moduler de manière contrôlée la forme et la structure des doubles hélices hétéromériques en modifiant le nombre et la nature des monomères utilisés. Par exemple, des études de modélisation moléculaire (champ de force moléculaire statique Merck, MMFFs) montrent que la suppression des segments Q₃ couplée à l'allongement des segments Q₄^F et Q₄^{OMe} en Q₈^F et Q₈^{OMe} devrait conduire à la formation d'une double hélice cylindrique antiparallèle de 17,8 Å de long et possédant un diamètre interne de 9,7 Å (figure 3b). Pour finir, la substitution des sous-unités quinolines Q^X (avec X = F ou OMe) par des sous-unités diazaanthracènes A^X (avec X = F, OMe ou OEt) devrait augmenter le volume de la cavité cylindrique de la double hélice hétéromérique (figure 3c) ce qui pourrait éventuellement conduire à l'interpénétration d'un troisième brin moléculaire, différent des deux premiers en terme de structure chimique, ce qui conduirait à une triple hélice hétéromérique de 30,5 Å de long (figure 3d).

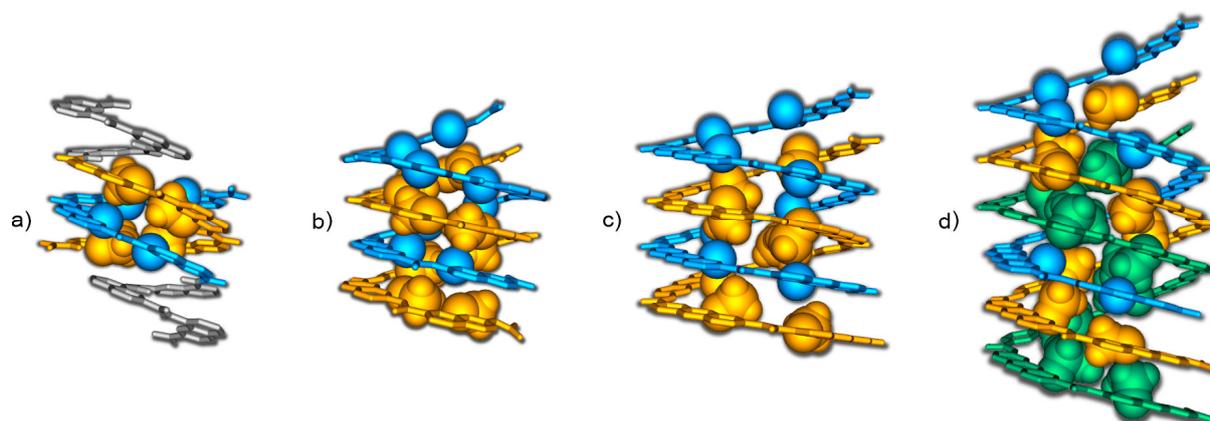


Figure 3. Structures à énergie minimisée, obtenues en utilisant le champ de force moléculaire statique Merck dans l'eau, de doubles hélices hétéromériques antiparallèles composées de deux brins moléculaires hélicoïdaux différents à savoir a) Ac-Q₄^FQ₃-OH (gris et bleu) et Ac-Q₄^{OMe}Q₃-OH (gris et orange), b) Ac-Q₈^F-OH (bleu) et Ac-Q₈^{OMe}-OH (orange) et c) Ac-A₈^F-OH (bleu) et Ac-A₈^{OMe}-OH (orange). d) Structure à énergie minimisée d'une triple hélice hétéromérique antiparallèle composée de trois brins différents à savoir Ac-A₈^F-OH (bleu), Ac-A₈^{OMe}-OH (orange) et Ac-A₈^{OEt}-OH (vert). Les hélices multiples sont en représentation tubulaire et les substituants localisés au sein des cavités cylindriques sont en représentation CPK. Les chaînes latérales ont été omises.

³ Hu X., Dawson S.J., Mandal P.K., de Hatten X., Baptiste B. & Huc I., Optimizing Side Chains for Crystal Growth from Water: A Case Study of Aromatic Amide Foldamers, *Chem. Sci.*, **2017**, *8*, 3741-3749.

Productions scientifiques

Publications :

1. Gauthier M., Koehler V., Clavel C., Kauffmann B., Huc I., Ferrand Y. & Coutrot F., Interplay between a Foldamer Helix and a Macrocycle in a Foldarotaxane Architecture, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, *60*, 8380-8384.
2. Koehler V., Roy A., Huc I. & Ferrand Y., Foldaxanes: Rotaxane-like Architectures from Foldamers, *Acc. Chem. Res.*, **2022**, *55*, 1074-1085.
3. Koehler V., Gauthier M., Yao C., Fournel-Marotte K., Waelès P., Kauffmann B., Huc I., Coutrot F. & Ferrand Y., [3]Foldarotaxane-Mediated Synthesis of an Improbable [2]Rotaxane, *Chem. Commun.*, **2022**, *58*, 8618-8621.

Communications orales :

1. Koehler V., Foldarotaxane Supramolecular Edifices for the Versatile Synthesis of Improbable Interlocked Molecules, Journée de l'institut de Chimie et Biologie des Membranes et des Nano-objets – **7 mars 2019**, *Bordeaux*.
2. Koehler V., Interplay between a Foldamer Helix and a Macrocycle in a Foldarotaxane Architecture, Journée de l'institut de Chimie et Biologie des Membranes et des Nano-objets – **8 juillet 2021**, *Bordeaux*.
3. Koehler V., Selective Catalytic Decarboxylation within Aromatic Foldamer Capsules, Bordeaux Symposium on Foldamers, 7th edition – **13 au 15 septembre 2021**, *Bordeaux*.
4. Koehler V., Cross-Hybridization of Aromatic Oligoamide Helices in Water, Chemistry meets Biology seminar – **12 mai 2022**, *Bordeaux*.

Communication par voie d'affiche :

1. Koehler V., Dynamic Cross-Hybridization of Quinoline Oligoamides into Heteromeric Double Helices: Towards Stabilization of Protein Complexes, Bordeaux Symposium on Foldamers, 7th edition – **13 au 15 septembre 2021**, *Bordeaux*.

Machinerie moléculaire à base de foldarotaxanes et hybridation de foldamères d'oligoamides aromatiques dans l'eau

Les foldamères d'oligoamides aromatiques sont des oligomères artificiels capables d'adopter des conformations repliées bien définies comme des hélices ou des feuillets, en solution et à l'état cristallin, suite à l'établissement d'interactions non-covalentes et réversibles. L'auto-assemblage d'une structure hélicoïdale autour d'un axe moléculaire possédant une forme d'haltère, *via* un mécanisme dynamique de dépliement puis de repliement de l'hélice autour de l'axe, conduit à une architecture supramoléculaire appelée foldaxane. Dans la continuité de ces travaux, une entité combinant les propriétés structurales d'un foldaxane et d'un rotaxane, appelée foldarotaxane et composée d'un axe en forme d'haltère autour duquel se trouve à la fois un foldamère hélicoïdal et un macrocycle, a été conçue et caractérisée. Les mouvements moléculaires coopératifs contrôlables entre les deux sous-unités de cette architecture supramoléculaire a permis de concevoir une machine moléculaire artificielle permettant la synthèse efficace d'un rotaxane dit improbable étant donné qu'il ne présente aucune interaction non-covalente entre l'axe et le macrocycle. En parallèle, la synthèse sur support solide d'oligomères d'amides aromatiques hydro-solubles a été effectuée. L'auto-assemblage de ces brins moléculaires hélicoïdaux dans l'eau, sous forme de doubles hélices homomériques possédant une forme ovoïdale, a été caractérisé et s'est avéré quantitatif. Le mélange équimolaire de deux doubles hélices homomériques qui diffèrent par leur structure chimique conduit à leur dissociation et à l'hybridation de deux brins différents mais néanmoins complémentaires, conduisant à la formation quantitative d'une double hélice hétéromérique dans l'eau. L'efficacité de ce processus peut être attribuée à une complémentarité de taille entre les différents substituants logés au sein de la cavité centrale de la double hélice mais également à une complémentarité électronique entre les brins moléculaires constituant le duplex.

Mots-clés : foldamères d'oligoamides aromatiques, foldarotaxanes, auto-assemblage, hybridation.

Foldarotaxanes based molecular machinery and hybridization of aromatic oligoamide foldamers in water

Aromatic oligoamide foldamers are artificial oligomers capable of adopting well-defined folded conformations such as helices or sheets, in solution and in the crystalline state, based on the establishment of non-covalent and reversible interactions. The self-assembly of a helical structure around a dumbbell-shaped molecular axle, *via* a dynamic mechanism of unfolding then refolding of the helix around the axle, leads to a supramolecular architecture called foldaxane. In the continuity of this work, an entity combining the structural properties of a foldaxane and a rotaxane, called foldarotaxane and composed of a dumbbell-shaped axle around which there are both a helical foldamer and a macrocycle, was synthesized and characterized. The controllable cooperative molecular motions between the two subunits of this supramolecular architecture made it possible to design an artificial molecular machine allowing the efficient synthesis of a so-called improbable rotaxane that it does not present any non-covalent interaction between the axle and the macrocycle. In parallel, the solid phase synthesis of water-soluble aromatic amide oligomers was carried out. The self-assembly of these helical molecular strands in water, that leads to homomeric double helices possessing a capsule shape, has been characterized and proved to be quantitative. The equimolar mixing of two homomeric double helices which differ in their chemical structure leads to their dissociation and to the hybridization of two different but nevertheless complementary strands, leading to the quantitative formation of a heteromeric double helix in water. The efficiency of this process can be attributed to a size complementarity between the different substituents located within the central cavity of the double helix but also to an electronic complementarity between the molecular strands constituting the duplex.

Keywords: aromatic oligoamide foldamers, foldarotaxanes, self-assembly, hybridization.

Chimie et Biologie des Membranes et des Nano-objets (CBMN)

Institut Européen de Chimie et de Biologie (IECB)
2 rue Robert Escarpit, 33600 Pessac, FRANCE