

Direction des bibliothèques

AVIS

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

Vers la synthèse d'hélices organiques fonctionnalisées avec des nucléobases

Par

Steve Jacques-Lefebvre

Département de Chimie

Faculté des Arts et des Sciences

Présenté à la Faculté des Études Supérieures

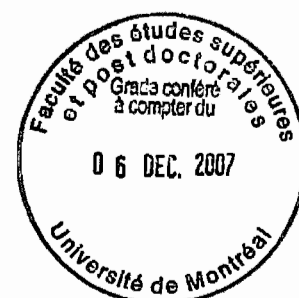
En vue de l'obtention du grade de

Maîtrise ès Science (M. Sc.)

En chimie

Juin 2007

© Steve Jacques-Lefebvre, 2007



Université de Montréal

Faculté des Études Supérieures

Ce mémoire intitulé :

**Vers la synthèse d'hélices organiques fonctionnalisées avec des
nucléobases**

Présenté par :

Steve Jacques-Lefebvre

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Professeure Joelle Pelletier

Présidente-rapporteur

Professeure Andreea R. Schmitzer

Directrice de recherche

Professeur William D. Lubell

Membre du jury

SOMMAIRE

Ce mémoire présente la synthèse de différents monomères. Ces monomères ont été synthétisés dans le but de former des oligoarylamides. Ces monomères pourront également être fonctionnalisés par des nucléobases dans l'ultime but de créer une hélice organique capable d'arrêter la réplication cellulaire de cellules cancéreuses.

Dans un premier temps, différents monomères ont été synthétisés. Par la suite, des tentatives de fonctionnalisation de différents monomères par des nucléobases ont été effectuées. En troisième lieu, des tentatives de polycondensation de la 2,6-diaminopyridine ont été réalisées avec différents monomères aromatiques ayant des fonctions acides carboxyliques. Des essais de formation d'oligoarylamides ont également eu lieu sur support solide. Les monomères pourraient être ajoutés sur support solide selon la séquence désirée de nucléobases. Cela servirait aux oligoarylamides afin de se fixer à de l'ADN en processus de réplication dans le but d'arrêter la réplication cellulaire. Des tests de liaison préliminaires ont été effectués entre différents brins d'ADN et un trimère pyridine-dicarboxamide afin de tester l'intercalation de ce dernier dans la double hélice.

Le travail présenté dans ce mémoire constitue un premier pas vers la synthèse d'oligoarylamides fonctionnalisés par des nucléobases. Avec les petites avancées effectuées et présentées dans ce document, le projet pourra prendre un développement important, surtout pour ce qui est de l'identification d'inhibiteurs potentiels de la réplication cellulaire.

MOTS CLÉS

Chimie supramoléculaire, synthèse sur support solide, liaisons hydrogène, repliement, fonctionnalisation, nucléobases, polycondensation, modélisation moléculaire

ABSTRACT

This thesis presents the synthesis of different monomers. These monomers have been synthesized to form oligoarylamides. These monomers could be functionalized by nucleobases to create an organic helice able to stop cell replication.

Firstly, different monomers have been synthesized. Then, the functionalization of different monomers by nucleobases has been tried. Thirdly, direct polycondensation of 2,6-diaminopyridine has been done with aromatic carboxylic acid derivatives in order to form oligomers. Formation of oligoarylamides on a solid support has also been tried. The monomers could be added on solid support depending on the desired sequence. These organic helices could associate with DNA and stop its replication process. Preliminary tests have been done between DNA and a pyridine-dicarboxamide trimer to test its intercalation in the double helix.

The work presented in this thesis constitutes the beginning towards the synthesis of functionalized oligoarylamides by nucleobases. With the small advances presented in this document, the project could take an important development for the identification of potential inhibitors of cell replication.

KEY WORDS

Supramolecular chemistry, solid support synthesis, hydrogen bond, folding, functionalization, nucleobases, polycondensation, molecular modelling

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	IV
MOTS CLÉS	V
ABSTRACT	VI
KEY WORDS	VII
TABLE DES MATIÈRES	VIII
LISTE DES FIGURES	XI
LISTE DES SCHÉMAS	XV
LISTE DES ABRÉVIATIONS	XVII
REMERCIEMENTS	XIX
CHAPITRE 1	
Introduction	1
1.1 Hélicité	2
1.2 Chiralité	3
1.3 Auto-assemblage	5
1.4 Systèmes synthétiques s'auto-organisant en simples hélices	7
1.5 Hélicité induite par des interactions intermoléculaires, solvophobes et de coordination des atomes	11
1.6 Systèmes synthétiques en double et triple hélices	16
1.7 Intérêt biologique potentiel des hélices synthétiques : Hypothèse de ce projet	21
1.8 Modélisation moléculaire	23
1.9 Références	27

CHAPITRE 2

Repliement des oligopyridines-dicarboxamides en simples hélices moléculaires	34
2.1 Conformation	35
2.2 Aspects géométriques	40
2.3 Méthodologie de synthèse	44
2.4 Aspects structuraux	46
2.5 Conclusion	54
2.6 Références	54

CHAPITRE 3

Synthèse de monomères de type arylamide	58
3.1 Synthèse d'un trimère	59
3.2 Synthèse de monomères fluorés	64
3.3 Synthèse de monomères dérivés de l'acide chélidamique	68
3.4 Essais de greffage de nucléobases sur l'acide chélidamique	70
3.5 Essais de greffage de nucléobases sur d'autres monomères	74
3.6 Conclusion et Perspectives	81
3.7 Partie expérimentale	82
3.8 Références	96

CHAPITRE 4

Essais de synthèse des oligoarylamides	97
4.1 Polycondensation	98
4.2 Choix de la stratégie sur support solide	108
4.3 Résultats	109
4.4 Conclusion et Perspectives	119
4.5 Partie expérimentale	120
4.6 Références	122

CHAPITRE 5

Conclusion et Perspectives	123
5.2 Références	129

LISTE DES FIGURES

CHAPITRE 1

Figure 1.1. Chiralité des hélices <i>P</i> et <i>M</i>	3
Figure 1.2. a) Structure du fragment de Klenow et b) d'une hélice alpha	4
Figure 1.3. Illustration d'une double hélice d'ADN	5
Figure 1.4. Liaisons hydrogène se produisant entre les différentes bases de l'ADN	6
Figure 1.5. Interactions π - π entre deux cycles aromatiques : a) face-à-face b) face-côté	7
Figure 1.6. a) Alternance de <i>n</i> -propylthio-pyridine et de pyrimidine ($n = 8$) et b) Alternance de <i>n</i> -propylthio-pyridine et de phénylpyrimidine ($n = 3$)	9
Figure 1.7. Structure en hélice grâce à des ponts hydrogène situés à l'extérieur de l'hélice grâce à des groupes méthoxy en position méta et les hydrogènes des groupements amides	10
Figure 1.8. Un dérivé peptide- δ aromatique de la quinoline ($n = 8$) formant une structure hélicoïdale grâce à des ponts hydrogène intramoléculaires	11
Figure 1.9. Formation d'une hélice à partir d'un dérivé de la phénantroline	12
Figure 1.10. Structure cristalline d'un octamère de type quinoline	13
Figure 1.11. Un brin oligoguanidium forme une hélice dans une solution aqueuse	14
Figure 1.12 Repliement d'éthers couronnes dans des solvants polaires grâce aux empilements aromatiques et à l'effet du solvant	15
Figure 1.13. Triple hélicate formé avec trois brins identiques complexés avec du Nickel(II)	17

Figure 1.14. Un complexe double hélicoïdal d'oligonucléosides généralisé par l'assemblage spontané de deux brins oligobipyridiniques	18
Figure 1.15. Formation d'un système de 3 hélices en tonneau grâce à des interactions hydrophobes entre les différentes hélices	19
Figure 1.16. A) Un oligoamide aromatique fonctionnalisé B) s'auto-associe grâce aux interactions π - π entre 2 cycles aromatiques sur le pourtour de l'hélice	20
Figure 1.17. Polymérisation anionique asymétrique du triphénylméthyle métacrylate en utilisant un ligand chiral	20
Figure 1.18. Intercalation de l'hélice organique fonctionnalisée avec des nucléobases à l'intérieur de la fourche de réplication	23
Figure 1.19. Conformère de minimum d'énergie obtenu lors d'une recherche conformationnelle (HyperChem 7.5)	24
 CHAPITRE 2	
Figure 2.1. Formation de ponts hydrogène intramoléculaires selon différentes conformations	36
Figure 2.2. Préférences conformationnelles des liaisons aryle-amides	37
Figure 2.3. Préférences conformationnelles de plusieurs liaisons aryle-CONH	39
Figure 2.4. Structure cristalline montrant l'effet coopératif des liaisons hydrogène	39
Figure 2.5. La courbure des oligomères aromatiques dépend des liaisons hydrogène intramoléculaires présentes à l'intérieur ou à l'extérieur de l'oligomère et sur le motif de substitution (<i>ortho</i> , <i>mé</i> ta) des cycles aromatiques	41

Figure 2.6. Forte courbure introduite par le codon d'hélicité 2'-pyridyl-2-pyridinecarboxamide, l'angle de 39° étant déterminé par modélisation	42
Figure 2.7. Formation d'un macrocycle dans des conditions concentrées	43
Figure 2.8. Formation d'un undécamère hélicoïdal	43
Figure 2.9. Synthèse d'un undécamère oligopyridine-dicarboxamides	45
Figure 2.10. Spectre de RMN ¹ H des brins moléculaires trimérique, pentamérique, heptamérique et undécamérique ayant des fonctions amines terminales dans le DMSO[D ₆]	50
Figure 2.11. Représentation des noyaux alpha (a), beta (B), gamma (y) et delta (d) ainsi que des protons H3, H4 et H5 qui sont associés aux différents noyaux	50
 CHAPITRE 3	
Figure 3.1. Structure cristalline en deux dimensions du trimère-Boc (2)	61
Figure 3.2. Structure cristalline du trimère-Boc (2)	62
Figure 3.3. a) Oligomère linéaire avant la formation de liaisons hydrogène et b) Oligomère avec des liaisons hydrogène intramoléculaires formant une structure en hélice	66
Figure 3.4. Structure des dérivés de nucléotides	71
Figure 3.5. Conformation d'énergie minimale d'un hexamère de type pyridine-dicarboxamides fonctionnalisé avec une cytosine	80

CHAPITRE 4

- Figure 4.1.** Structure chimique d'un tour de l'hélice polymérique poly-uréiodophthalimide 100
- Figure 4.2.** Chromatogramme du log du poids moléculaire du polymère contrôle, l'éthylène glycol, en fonction du temps de rétention 106
- Figure 4.3.** Chromatogramme de la réaction #11 qui représente le log du poids moléculaire en fonction du temps de rétention 107
- Figure 4.4.** Structure de la résine "rink amide" MBHA protégé avec un groupement Fmoc 109
- Figure 4.5.** Chromatogramme du mélange réactionnel non purifié analysé après une tentative de 12 additions 111
- Figure 4.6.** Chromatogramme du mélange réactionnel non purifié analysé après une tentative de formation d'un dodécamère 112
- Figure 4.7.** Chromatogramme du mélange réactionnel non purifié analysé après 6 additions 116
- Figure 4.8.** Chromatogramme du mélange réactionnel non purifié analysé après une tentative de 12 additions 117

CHAPITRE 5

- Figure 5.1.** Formation des structures secondaires avec l'ADN simple et double brin en fonction de la séquence des nucléobases greffées sur le squelette oligoarylamide 127

LISTE DES SCHÉMAS

CHAPITRE 3

- Schéma 3.1.** Synthèse d'un trimère-NH₂ (*N*², *N*⁶-bis(3-aminophényl)pyridine-2,6-dicarboxamide) à partir du 1,3-diaminobenzène 60
- Schéma 3.2.** Synthèse d'un heptamère à partir du trimère-NH₂ (3) 63
- Schéma 3.3.** Synthèse de l'acide 2-fluoroisophtalique à partir du 2-fluoro-*m*-xylène 64
- Schéma 3.4.** Synthèse du 4-fluoro-3,5-diaminobenzoate de méthyle à partir de l'acide 4-fluorobenzoïque 65
- Schéma 3.5.** Synthèse du 4-méthoxy-3,5-dinitrobenzoate de méthyle à partir de l'acide 4-fluoro-3,5-dinitrobenzoïque 67
- Schéma 3.6.** Synthèse de l'acide 4-benzyloxypyridine-2,6-dicarboxylique à partir de l'acétone et du diéthyle oxalate 68
- Schéma 3.7.** Tentative de fonctionnalisation de l'acide chélidamique par le 6-chlorométhyluracile 72
- Schéma 3.8.** Synthèse proposée de l'acide 4-aminopyridine-2,6-dicarboxylique à partir de l'acide chélidamique 73
- Schéma 3.9.** Deux voies de synthèse du 3,5-bis(*tert*-butyloxycarbamate)benzoate d'éthyle à partir de l'acide 3,5-diaminobenzoïque 75
- Schéma 3.10.** Synthèse du 3,5-bis(*tert*-butyloxycarbamate)benzyl-4-méthylbenzènesulfonate à partir du 3,5-bis(*tert*-butyloxycarbamate)benzoate d'éthyle 76
- Schéma 3.11.** a) Tentatives de fonctionnalisation du 5-hydroxyméthyl-1,3-bis-*tert*-butyloxyphénylène-carbamate avec a) l'acide thymine-1-acétique et b) la *N*-acétylcytosine 77

Schéma 3.12. Tentatives effectuées pour la fonctionnalisation du 3,5-bis(*tert*-butyloxycarbamate)benzyl-4-méthylbenzènesulfonate avec a) l'adénine et b) la *N*-acétylcytosine 78

Schéma 3.13. Future tentative de fonctionnalisation de l'acide thymine-1-acétique sur la 4-aminopyridine-2,6-dicarboxylate de méthyle 79

CHAPITRE 4

Schéma 4.1. Tentatives de polymérisation de la 2,6-diaminopyridine dans différentes conditions réactionnelles 103

Schéma 4.2. Déprotection de groupements benzyloxy provenant d'une éventuelle polycondensation de la 2,6-diaminopyridine 108

Schéma 4.3. Vers la synthèse d'un octamère oligoarylamide composé d'acide pyridine-2,6-dicarboxylique et de 1,3-diaminobenzène 110

Schéma 4.4. Vers la synthèse d'un octamère oligoarylamide avec l'aide d'un trimère-NH₂ (3) 112

Schéma 4.5. Vers la synthèse d'une hélice oligoarylamide avec le 1,3-diaminobenzène et l'acide 4-benzyloxy pyridine-2,6-dicarboxylique sur support solide 114

Schéma 4.6. Vers la synthèse d'une nouvelle hélice composée d'acide thiophène-2,5-dicarboxylique et de 1,3-diaminobenzène (n = 3) 115

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Å	Angstrom
α	Alpha
ACN	Acétonitrile
AcOEt	Acétate d'éthyle
ADN	Acide désoxyribonucléique
AE	Analyse élémentaire
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyle
BOP	(Benzotriazol-1-yloxy) tris(diméthylamino) phosphoniumhexafluorophosphate
°C	Degré Celsius
CCM	Chromatographie sur couche mince
δ	Déplacement chimique en partie par million
d	Doublet
dd	Doublet de doublets
DCM	Dichlorométhane
DIC	Diisopropylcarbodiimide
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
DMAP	<i>N,N</i> -diméthyl-4-aminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
eq.	Équivalent
Fmoc	9-fluorénylméthoxycarbonyle
g	Gramme
h	Heure(s)
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>

<i>J</i>	Constante de couplage (Hz)
μL	Microlitre
LC-MS	<i>Liquid Chromatography-Mass Spectrometer</i>
<i>m</i>	Méta
m	Multiplet
Me	Méthyle
MeOH	Méthanol
mg	Milligramme
MHz	Mégahertz
Min	Minute
mL	Millilitre
mmol	Millimole
mol	Mole
<i>o</i>	ortho
nm	Nanomètre
<i>p</i>	para
pf	Point de fusion
ppm	Partie par million
<i>R_f</i>	Facteur de rétention
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
TA	Température ambiante
s	Singulet
t	Triplet
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
UV	Ultraviolet

REMERCIEMENTS

J'aimerais remercier la professeure Andreea Schmitzer de m'avoir accueilli dans son groupe de recherche. Ainsi, j'ai pu effectuer ma formation en tant que chimiste. Sa passion pour la science, sa rigueur scientifique ainsi que sa compréhension ont été pour moi une grande source de motivation. Elle m'a également permis d'effectuer un travail en même temps que mes études, ce qui me servira dans ma carrière d'enseignant.

Je remercie également le service du laboratoire de résonance magnétique nucléaire, le service du laboratoire de diffraction des rayons X et le service de spectrométrie de masse.

Un grand merci à tous les membres du groupe pour leur support scientifique. Un merci spécial à Nadim, Marc et Dominic avec qui je me suis lié d'amitié. Un autre merci aux stagiaires, Freddy, Bob et Oliver qui sont venus me donner un coup de main indispensable.

Toute cette belle aventure n'aurait pas été possible sans l'appui inconditionnel de ma famille (Denis, Nicole et Francis) même s'ils ne savaient pas trop ce que je faisais exactement. Un merci tout spécial à ma copine Nathalie qui m'a aidé et soutenu par son amour.

Chapitre 1

Introduction

1.1 Hélicité

Des structures et des motifs sous forme d'hélice sont présents de façon importante dans la nature, surtout au niveau biologique. De manière générale, une structure en hélice est une courbe enroulée sur un cylindre de révolution et s'éloignant d'une distance constante (le pas) à chaque tour et dont le point de départ de la courbure n'est pas bien défini.¹ On retrouve ce motif par exemple dans les hélices α qui constituent une partie importante des protéines afin qu'elles puissent exercer leurs rôles biologiques. Il y a également l' α -amylose qui est un bio-polymère hélicoïdal de 100 à 300 unités de *D*-glucose que l'on retrouve dans l'amidon.² L'amidon est ainsi une source importante de sucre et d'énergie. Les microtubules, qui servent à donner une rigidité à la cellule contre les chocs qu'elle peut subir, s'auto-associent aussi en structure hélicoïdale.² On peut ajouter le collagène,³ composant majeur des tissus connecteurs et l' α -kératine, un composé très important des cheveux qui adoptent des structures hélicoïdales. L'exemple le plus connu est cependant la double hélice d'acide désoxyribonucléique (ADN), découvert par le duo Watson-Crick, qui renferme le code génétique qui nous est propre à chacun.⁴ Bref, on retrouve la structure hélicoïdale partout à l'intérieur de nous et autour de nous. On peut alors penser s'inspirer de la nature afin de la mimer et ainsi créer des molécules qui possèdent une forme hélicoïdale et par la même occasion, exploiter leurs propriétés potentielles.

1.2 Chiralité

Au sens chimique, une hélice est une molécule chirale qui ne possède pas obligatoirement de centre chiral (Fig. 1.1). La chiralité provient de l'entité du système moléculaire. Elle est caractérisée par le sens de torsion de sa structure.⁵ Son pas est dit à droite (symbole *P* pour plus) s'il est dans le sens dont tournent les aiguilles d'une montre lorsqu'on progresse le long de l'axe de l'hélice en s'éloignant de l'observateur. Son pas est à gauche (symbole *M* pour moins) si l'hélice croît dans le sens inverse des aiguilles d'une montre toujours en s'éloignant de l'observateur.

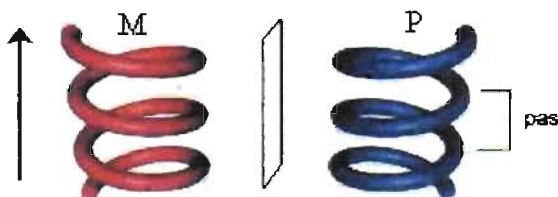


Figure 1.1: Chiralité des hélices *P* et *M*.⁶

En plus de sa direction, une hélice moléculaire est caractérisée par son pas (distance entre 2 unités de recouvrement) et le nombre d'unités par tour. Par exemple, l'hélice α est une structure secondaire permettant aux protéines qui contiennent 3,6 acides aminés par tour et de pas de 0,54 nm de se replier.² On la retrouve notamment dans le fragment de Klenow de l'ADN polymérase I (Fig. 1.2).⁵ L'ADN polymérase I est responsable de la réplication de l'ADN.

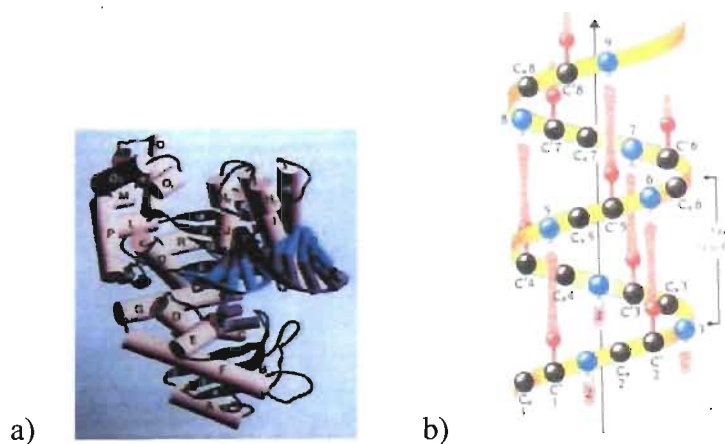


Figure 1.2 : a) Structure du fragment de Klenow (où les cylindres représentent des hélices alpha)³ et b) d'une hélice alpha (où les traits rouges représentent des liaisons hydrogène).⁷

Seules les hélices α de pas droit (P) sont retrouvées dans les protéines, due à la chiralité des acides aminés naturels de type L . En effet, la position de la chaîne latérale sur le carbone chiral donne exclusivement un énantiomère. L'ADN est également de type P (Fig. 1.3). Il est constitué de deux brins polynucléotidiques antiparallèles qui sont associés par des ponts hydrogène entre les bases puriques et pyrimidiques. L'appariement se fait entre l'adénine et la thymine (A-T) et également entre la cytosine et la guanine (C-G). L'hélice possède 10,4 paires de nucléotides par tour et son diamètre est de 2,37 nm. Les bases sont placées dans un plan quasiment perpendiculaire à celui de l'axe. Entre les chaînes désoxyriboses-phosphates, se dessinent deux sillons, l'un majeur et l'autre mineur.

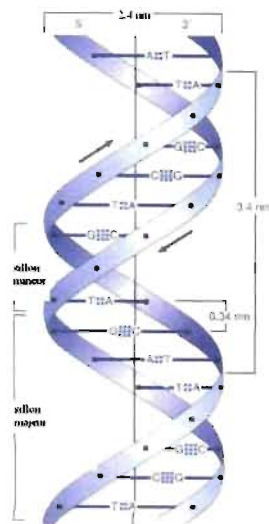


Figure 1.3 : Illustration d'une double hélice d'ADN.⁸

1.3 Auto-assemblage

La formation d'hélices repose sur la chimie supramoléculaire. La chimie supramoléculaire est définie comme étant la chimie au-delà des molécules, comme elle a été définie par le professeur Jean-Marie Lehn, lors de l'obtention du Prix Nobel de Chimie en 1987.⁹ L'association des systèmes supramoléculaires est basée sur des interactions de faible énergie. Elle repose sur des interactions non covalentes de type pont hydrogène, interactions π - π , van der Waals, solvophobes et des liens de coordination avec des métaux. Le pont hydrogène représente une forme de liaison non covalente particulière (Fig. 1.4). L'atome d'hydrogène doit être rattaché à un oxygène, un azote ou un fluor pour ainsi jouer le rôle de donneur de ponts hydrogène. L'atome d'hydrogène interagit avec les paires d'électrons libres des atomes accepteurs comme O, N et F. Les énergies de liaison sont de l'ordre de 4 à 120 kJ par mole.¹⁰ Ceci représente une attraction dipôle-dipôle particulièrement forte. Le pont hydrogène possède un caractère directionnel, ce qui implique que

l'interaction sera plus forte si le donneur et l'accepteur sont près l'un de l'autre. L'angle est également un facteur à considérer. Un donneur et un accepteur auront une interaction plus forte s'ils sont face-à-face versus un couple donneur-accepteur qui sont décalés l'un par rapport à l'autre. L'énergie de 40 kJ/mole du pont hydrogène est nettement plus basse que l'énergie de 400 kJ/mole d'une liaison covalente. Cependant, les liaisons hydrogène peuvent être présentes en grand nombre dans les macromolécules et ainsi les stabiliser d'une manière importante. C'est ce qui se produit dans l'ADN, car à chaque paire de bases, il y a deux liaisons hydrogène entre l'adénine et la thymine et trois entre la cytosine et la guanine.

Voici une figure illustrant les liaisons hydrogène entre les paires de bases :

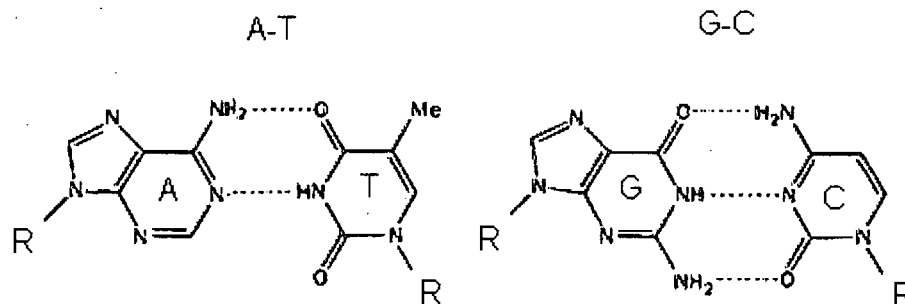


Figure 1.4 : Liaisons hydrogène se produisant entre les différentes bases de l'ADN (R = ribose + phosphate).¹¹

Les interactions π - π ont également un rôle important à jouer en chimie supramoléculaire (Fig. 1.5). Les deux cycles aromatiques sont riches en électrons sur le pourtour du cycle grâce à la délocalisation des électrons π . L'échafaudage σ du centre du cycle est quant à lui pauvre car les électrons π ne couvrent pas le centre. Il

existe 2 façons pour les cycles aromatiques de pouvoir interagir entre eux : face-à-face et face-côté (Fig. 5). Pour ces deux façons d'interagir entre eux, une région riche en électrons se place vis-à-vis une région pauvre donnant ainsi lieu à des interactions de l'ordre de 0 à 50 kJ par mole. Les cycles aromatiques doivent se superposer à une distance d'environ 3,5 Å afin qu'il y ait le maximum d'interaction.

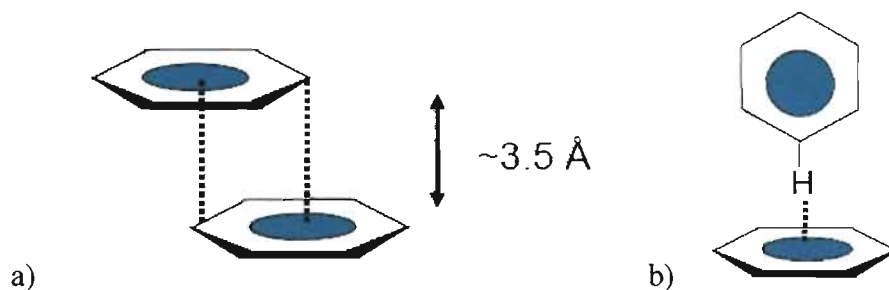


Figure 1.5 : Interactions π - π entre deux cycles aromatiques : a) face-à-face b) face-côté.¹⁰

1.4 Systèmes synthétiques s'auto-organisant en simples hélices

Un des premiers exemples de molécules synthétiques dont l'hélicité repose sur l'encombrement stérique au sein d'un squelette moléculaire rigide est la synthèse des hexahélicènes par Newman *et al.* en 1956.¹² Une extension notable de ces systèmes est la préparation d'un tridécahélicènes (plus de deux tours) par une réaction de double photocyclisation, décrite par Martin *et al.*¹³ Katz *et al.* se servent d'hélicènes substitués par des longues chaînes alkyles pour observer une auto-organisation hiérarchique des disques hélicoïdaux en fibres macroscopiques ayant des propriétés de cristaux liquides.¹⁴ Bell *et al.* ont décrit la synthèse de systèmes d'hétérohélicènes oligopyridiniques mono hélicoïdaux. Ces ligands peuvent former des complexes de stoechiométrie 1 : 1 avec des ions métalliques comme le Na^+ .¹⁵ On

peut ajouter des oligomères polyoxapolyspiroalkanones qui ont également une structure prédéterminée¹⁶ ainsi que des molécules <<gelder>>.¹⁷ Un concept général a été introduit par Lehn *et al.* pour la génération forcée d'hélicité moléculaire par auto-organisation de brins oligohétérocycliques codés. Il repose sur la notion de codons d'hélicité qui imposent le repliement sous forme d'hélice. En employant des séquences étendues de codons d'hélicité pyridine-pyrimidine, la génération de simples hélices moléculaires a été réalisée jusqu'à quatre tours avec six hétérocycles par tour.¹⁸ Ce système est basé sur la préférence de la 2,2'-bipyridine d'adopter une conformation transoïde. Les pyridines et les pyrimidines s'alternent et sont connectées entre elles par la position *mé*ta, ce qui leur procure la bonne orientation pour permettre aux cycles aromatiques de s'empiler et ainsi induire une hélicité avec l'aide des ponts hydrogène. Lehn *et al.* ont réussi à former au maximum une hélice pyridine-pyrimidine de 11 unités.¹⁹ Une extension importante de cette méthodologie est l'augmentation du diamètre des hélices, réalisée à l'aide d'une séquence du codon d'hélicité pyridine-pyridazine.²⁰ Le brin moléculaire ainsi généré est maintenu dans une conformation hélicoïdale et forme un objet hexagonal à douze hétérocycles par tour, ayant un diamètre extérieur de 25 Å et une cavité centrale de 8 Å. Lehn *et al.* ont créé un système encore une fois basé sur l'alternance de pyridine-pyrimidine mais cette fois-ci ce sont des liens hydrazones qui les unient (Fig. 1.6).²¹ Ces travaux ont été réalisés dans le but d'augmenter la facilité de synthèse mais cela demandait encore beaucoup d'efforts.

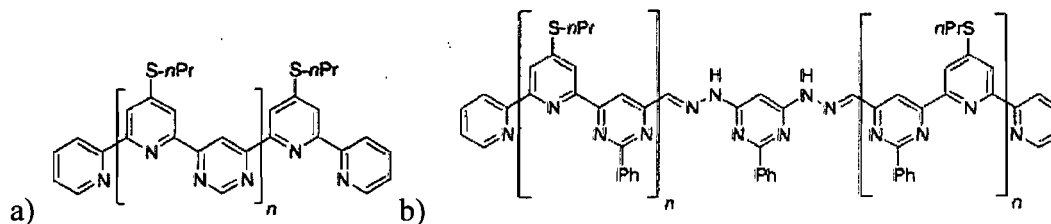


Figure 1.6 : a) Alternance de *n*-propylthio-pyridine et de pyrimidine ($n = 8$) et b) Alternance de *n*-propylthio-pyridine et de phénylpyrimidine ($n = 3$).²⁰

Dans la même lignée, Hamilton *et al.* ont montré que des dérivés d'antranilamide étendus peuvent se replier en structures secondaires hélicoïdales grâce à la stabilisation des conformations en hélice par des liaisons hydrogène intramoléculaires et par empilements aromatiques.²² Ils ont également utilisé la reconnaissance moléculaire pour créer des liaisons hydrogène entre un hôte diaminopyridine et un invité cyanurate afin d'induire une hélice.²³ Le ratio est de 2 équivalents de cyanurate pour 1 équivalent du composé hôte.

Une nouvelle classe de foldamères a été introduite par Gong *et al.* (Fig. 1.7). Ils décrivent le repliement en hélice de presque un tour d'un hexaamide. Cette auto-organisation est due à la formation de liaisons hydrogène dans une séquence linéaire d'oligoaryle-diamides convenablement substitués.²⁴ La particularité de leur hélice est la présence de liaisons hydrogène à l'extérieur de l'hélice et non à l'intérieur.

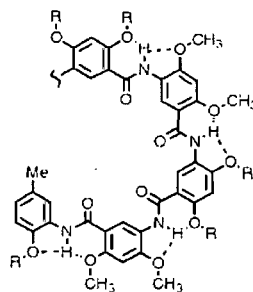


Figure 1.7 : Structure en hélice grâce à des ponts hydrogène situés à l'extérieur de l'hélice grâce à des groupes méthoxy en position *mé*ta et les hydrogènes des groupements amides.²³

Ils ont également été capables de varier et de contrôler le diamètre de l'intérieur des hélices en disposant bien les donneurs et les accepteurs de ponts hydrogène.^{21, 25} Ils ont ainsi réussi à créer des cavités possédant des diamètres entre 10 et 30 Å.²⁶ Gong *et al.* ont aussi travaillé sur un oligo(*m*-phénylène éthylène) ayant une structure rigide. Les liaisons hydrogène s'exercent également sur le pourtour de l'hélice.²⁷ Un foldamère tel que décrit par Hill *et al.* est un oligomère qui se replie dans un état conformationnel stable en solution. Les structures du foldamère sont stabilisées par une multitude d'interactions non covalentes entre les différentes unités monomériques.²⁸

Une hélice α constituée de peptides oligotétrahydrofuranes a été synthétisée par Koert *et al.* Cette hélice pouvait s'insérer dans une bicouche phospholipidique. Elle formait ainsi un canal laissant passer les cations.²⁹ Huc *et al.* ont tout récemment synthétisé une série d'hélices amphipatiques basée sur des oligoamides quinolines ayant des chaînes hydrophiliques aminopropoxy sur un côté et des

groupes hydrophobiques isopropoxy de l'autre côté.³⁰ Ils ont également créé des oligoamides aromatiques dérivés de la quinoline (Fig. 1.8).³¹

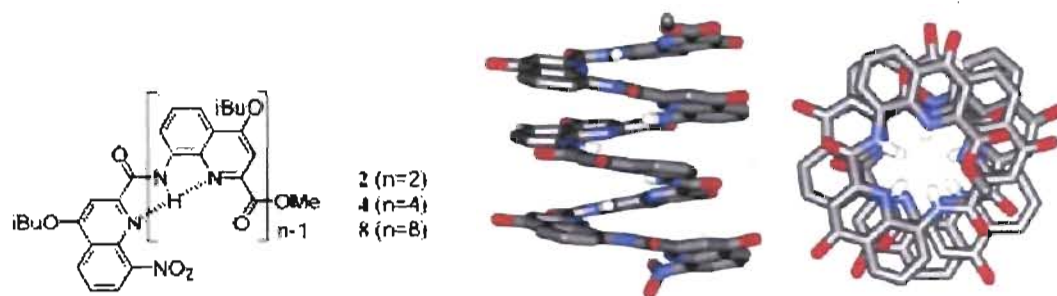


Figure 1.8 : Un dérivé peptide- δ aromatique de la quinoline ($n = 8$) formant une structure hélicoïdale grâce à des ponts hydrogène intramoléculaires.²⁹

1.5 Hélicité induite par des interactions intermoléculaires, solvophobes et de coordination des atomes

L'hélicité peut être le résultat d'interactions intermoléculaires, telles que la formation de liaisons hydrogènes entre des molécules complémentaires.³² Hamilton *et al.* ont démontré l'auto-assemblage de simples hélices par la reconnaissance moléculaire entre des diacides dicarboxyliques et des unités bis-aminopyridiniques.³³ Anslyn *et al.*³⁴ ont présenté un exemple qui repose sur des motifs de reconnaissance auto-complémentaires dans une unité de terpyridine monomérique. Les liaisons hydrogène qui codent l'auto-assemblage hélicoïdal sont disposées vers l'intérieur de l'hélice.³⁵ Le groupe de Li *et al.* se sont servis des liaisons hydrogène F...H-N afin de créer une hélice capable de lier un ion dialkylammonium.³⁶ Le groupe de Yi *et al.* ont également pu insérer des liaisons hydrogène entre les O des groupements méthoxy et les H des groupements amides

pour former une hélice à six monomères.³⁷ Ils ont aussi utilisé des liaisons hydrazides pour former un tridécamère dans le but de reconnaître des saccharides.³⁸ Des liaisons hydrogènes peuvent être créées en introduisant des liens amides entre un dérivé isobutyle de la phénantroline (1,10-phénantroline-2,9-diacide) et un *o*-phénylènediamine pour former une hélice à onze monomères.³⁹ Les liaisons sont assez fortes pour stabiliser la structure dans le méthanol (Fig. 1.9).

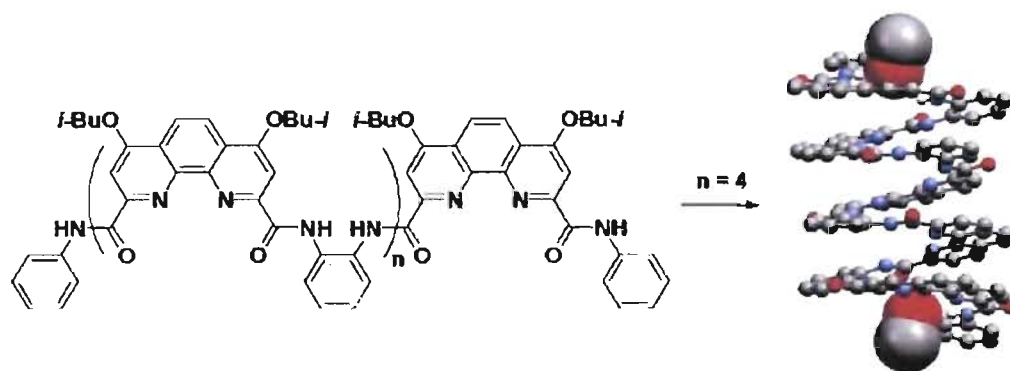


Figure 1.9 : Formation d'une hélice à partir d'un dérivé de la phénantroline.³⁵

Moore *et al.* ont conçu un oligomère amphiphile phénylacétylénique qui se replie spontanément en structure hélicoïdale.⁴⁰ Le repliement est induit et peut être contrôlé par des interactions solvophobes. Les groupes hydrophobes dans l'oligomère s'associent pour former une structure compacte capable d'exclure le solvant polaire. Les hélices formées par les oligophénylacétylènes ont une cavité bien définie qui peut être utilisée pour l'inclusion de petites molécules.⁴¹ Ils ont synthétisé plusieurs dérivés afin de pouvoir contrôler le sens de torsion de l'hélice.⁴² Ils ont entre autre inséré des groupements chiraux, comme par exemple un binaphthol, ce qui leur a permis d'obtenir des excès diastéréoisomères importants. Ils ont pu insérer un ligand en forme de bâtonnet à l'intérieur de leur hélice.^{43, 44, 45}

Le groupe de Huc *et al.* a été capable de contrôler la chiralité d'un foldamère oligoamide issu d'un dérivé de la quinoline en attachant des groupements chiraux en position terminale (Fig. 1.10). En variant les groupes chiraux, ils ont réussi à obtenir des excès diastéréoisomères de 9 à 83%.⁴⁶

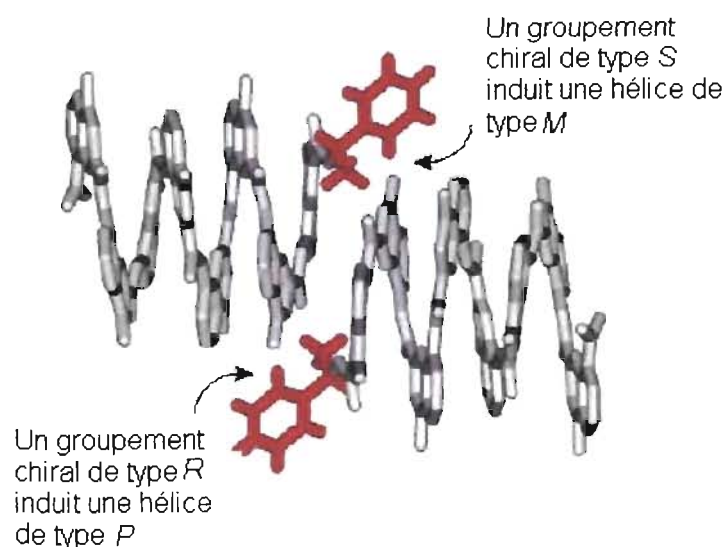


Figure 1.10 : Structure cristalline d'un octamère de type quinoline. Un groupement chiral *R* induit une hélice de type *P* alors qu'un groupement chiral *S* induit une hélice de type *M*.⁴⁴

Le groupe de Meijer *et al.* a réussi à synthétiser un foldamère poly(uréiodophthalimide) chiral dans l'eau, en faisant réagir une diamine avec un diisocyanate et un équivalent de 4-diméthylaminopyridine.⁴⁷ Le groupe de Kohmoto *et al.* a obtenu un signal de dichroïsme circulaire en installant des groupes chiraux à leur système hélicoïdal de naphthalène lié par des liaisons iminodicarbonyles.⁴⁸

Un brin oligoguadinium s'empile grâce aux empilements aromatiques et expose ainsi ses charges positives vers l'extérieur afin d'interagir avec le solvant et d'éloigner le plus possible les groupements aromatiques (Fig. 1.11).⁴⁹

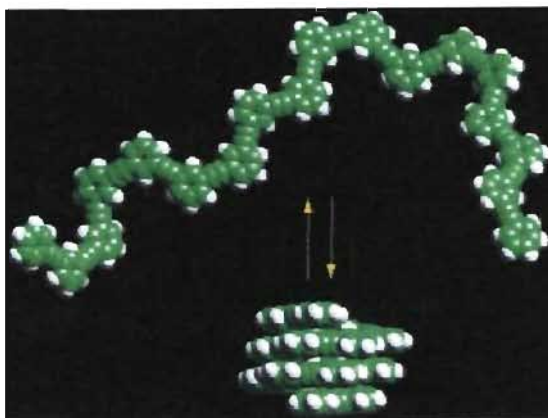


Figure 1.11 : Un brin oligoguadinium forme une hélice dans une solution aqueuse.⁴⁹

Un autre système composé principalement de cycles aromatiques a été reporté par Iverson et Lokey. Il s'agit d'aedamères.⁵⁰ C'est un système qui allie des cycles diimides 1,4,5,8-naphthalénetétracarboxyliques et des 1,5-dialkoxynaphthalènes tout en ayant des lysines chargées.⁵⁰ Un dérivé de cet aedamère a la capacité de s'intercaler dans le sillon majeur de l'ADN.⁵¹ Des dérivés de l'acide cholique peuvent être également utilisés afin de créer des foldamères amphiphiles possédant une cavité hydrophile lorsqu'ils sont placés dans un solvant non polaire.⁵²

Le groupe de Gallagher *et al.* a glycolysé une pyrrolidine *trans*- β -acide aminé dans le but de pouvoir sonder les interactions carbohydate-carbohydate.⁵³ L'effet du solvant serait également la cause du repliement d'un composé

oligo(éthylène glycol) dans des solvants polaires tel que l'acétonitrile, formant ainsi un empilement d'éthers couronnes (Fig. 1.12).⁵⁴

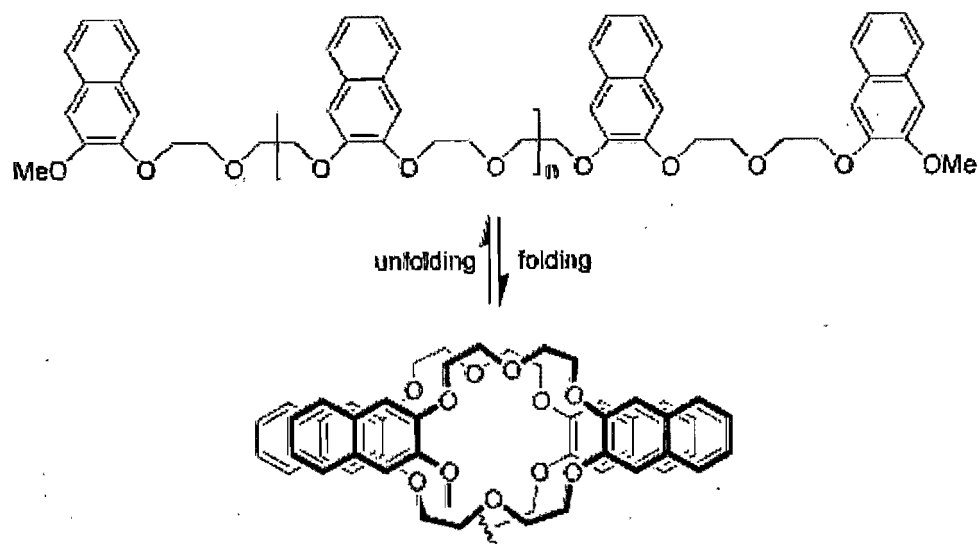


Figure 1.12 : Repliement d'éthers couronnes dans des solvants polaires grâce aux empilements aromatiques et à l'effet du solvant.⁵²

En plus des interactions solvophobes, l'introduction des groupements de coordination d'ions métalliques pointant vers l'intérieur de la cavité du brin replié constitue un deuxième niveau de contrôle de la structure secondaire en hélice.⁵⁵ Un exemple de complexation des métaux est celui de Zelewsky *et al.* Ce groupe montre un simple complexe double-hélicoïdal de palladium.⁵⁶ Un polymère conjugué en forme de simple hélice peut être obtenu par la simple réaction d'orthophénylènediamine et d'un hexahélicène, possédant à chaque bout des fonctionnalités salicylaldehydes, en présence d'acétate de nickel.⁵⁷ Une variété de brins d'oligopyridines a été synthétisée et complexée pour former des hélicates simples brins en utilisant du Fe(II) et du Cu(I).⁵⁸ Certains groupes de recherche ont été capables de contrôler la formation des hélices à partir d'un brin linéaire en

contrôlant les conditions de la solution. On peut citer notamment le groupe de Hecht qui est sur la voie de synthétiser une hélice photocontrôlable. En effet, ils ont réussi à incorporer un groupe azobenzène dans un oligo(*m*-phénylène éthylène) et il est bien reconnu que les groupes azobenzènes s'isomérisent passant de la conformation *trans* vers la conformation *cis*.⁵⁹ Le groupe de Lehn a, quant à lui, trouvé qu'en protonnant sélectivement un brin linéaire oligoamide, une hélice se forme.⁶⁰ Le groupe de Parquette *et al.* a réussi à insérer jusqu'à 8 liaisons contenant des azobenzènes. Les azobenzènes relient les monomères pyridine 2,6-dicarboxamides et *m*-(phénylazo)azobenzènes qui s'alternent. En utilisant la lumière à une longueur d'onde de 350 nm, ils ont trouvé que ce ne sont pas tous les groupes azobenzènes qui s'isomérisent lorsque la longueur de l'hélice augmente.⁶¹

Toutes ces interactions réversibles permettent de rechercher la conformation hélicoïdale la plus stable et ainsi trouver un équilibre au niveau des mécanismes cinétiques et thermodynamiques de correction d'erreur lors du repliement en hélice.

1.6 Systèmes synthétiques en double et triple hélices

Des ligands peuvent s'auto-sélectionner pour former des doubles-hélicates à coordination métallique.⁶² Après le mélange des ligands, seuls les brins de même longueur se mettent quantitativement ensemble pour former des homohélicates, sans traces d'hétérohélicates également possibles. D'autres ligands linéaires polybypyridiniques ont été également utilisés avec succès pour générer des structures supramoléculaires en hélice triple,⁶³ hélice quadruple⁶⁴, en hélices

circulaires⁶⁵ ou encore des auto-assemblages hélicoïdaux à sous-programmes multiples.⁶⁶ Des hélicates en triple hélice peuvent être formées (Fig. 1.13).⁶⁷ Deux brins différents (A = tris(bypyridine) et B = tris(terpyridine)) mis en présence de Ni(II) et Cu(I) ne s'assemblent pas aléatoirement. A s'associe avec A et B s'associe avec B. Ces interactions font intervenir des cations stabilisés par des doublets d'électrons libres.

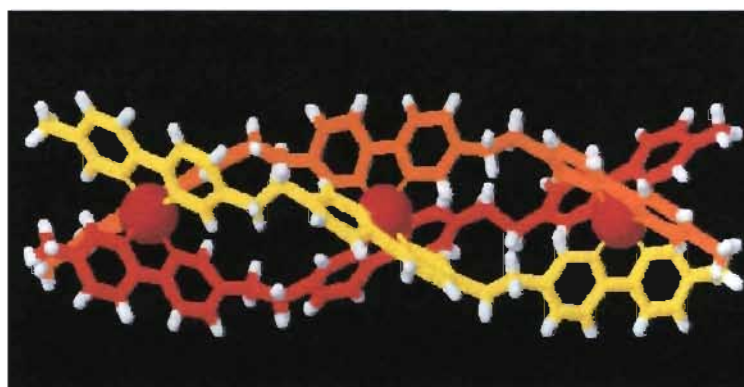


Figure 1.13 : Triple hélicate formé avec trois brins identiques complexés avec du Nickel(II).⁶⁷

Le groupe de J.-M. Lehn a également été capable de créer des complexes doubles hélicoïdaux d'oligonucléosides générés par l'assemblage spontané de deux brins oligobipyridiniques substitués avec des ions de cuivre (I) (Fig. 1.14).⁶⁸

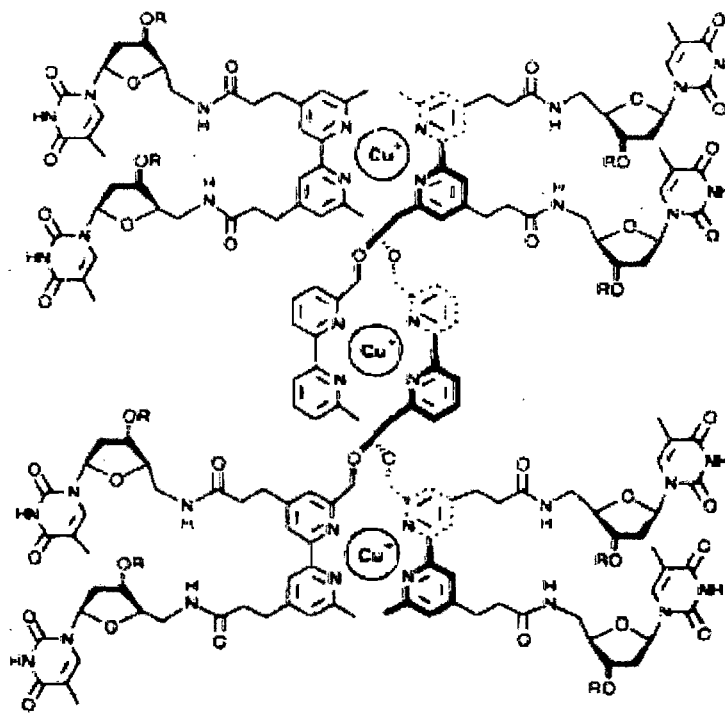


Figure 1.14 : Un complexe double hélicoïdal d'oligonucléosides généré par l'assemblage spontané de deux brins oligobipyridiniques.⁶⁸

Leur structure contraste avec celle de l'ADN : les charges positives sont localisées à l'intérieur des brins et les bases nucléiques porteuses de l'information génétique sont positionnées à l'extérieur de l'hélice. Bell *et al.* ont pu démontrer la formation d'un assemblage double-hélicoïdal induite par de faibles interactions non-directionnelles d'un ion alcalin, le sodium, avec un ligand organique préorganisé en hélice. Une stabilisation supplémentaire provient des interactions favorables d'empilement aromatique entre les brins.⁶⁹ L'utilisation d'un métal de transition

(Co^{2+} ou Ni^{2+}) permet de séquestrer trois ligands 2-2'-bipyridine. Le complexe qui en résulte augmente les contacts hydrophobes et aide à former un système de trois hélices peptidiques en tonneau (Fig. 1.15).⁷⁰

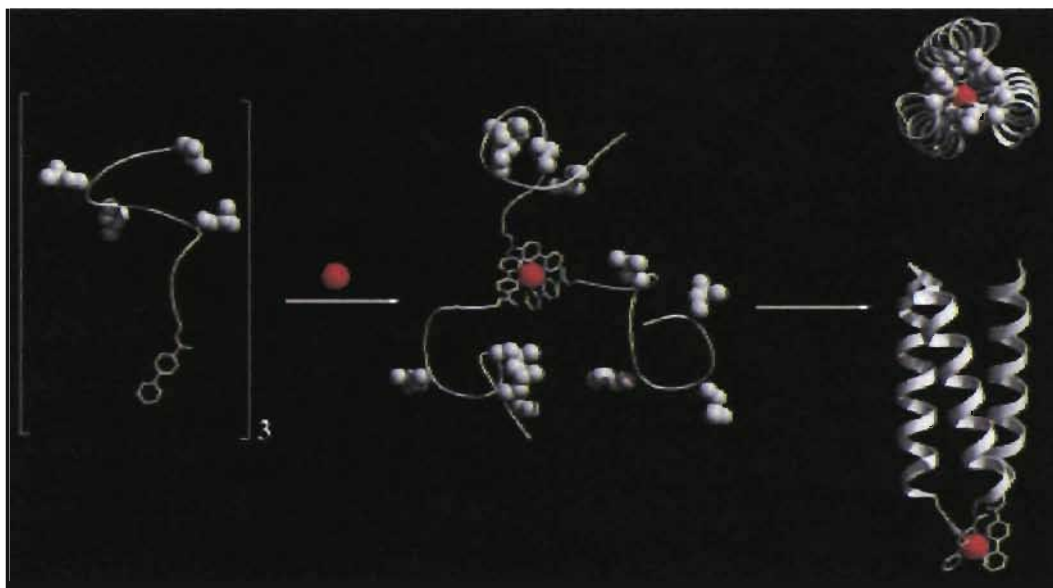


Figure 1.15 : Formation d'un système de 3 hélices en tonneau grâce à des interactions hydrophobes entre les différentes hélices (les boules rouges représentent les cations Ni^{2+} ou Co^{2+}).⁷⁰

Une contribution à la synthèse de double hélice a été réalisée par Huc *et al.* en greffant des groupes benzyloxy au lieu de décyloxy. Cela augmente le taux d'association de deux monomères en dimère de 100 fois grâce aux interactions π - π entre 2 cycles aromatiques sur le pourtour de l'hélice (Fig. 1.16).⁷¹

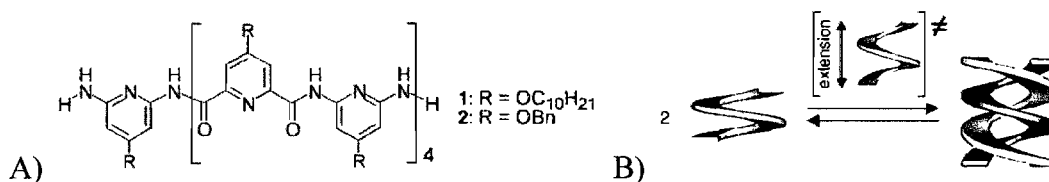


Figure 1.16 : A) Un oligoamide aromatique fonctionnalisé B) s'auto-associe grâce aux interactions π - π entre 2 cycles aromatiques sur le pourtour de l'hélice.⁷¹

Il existe également beaucoup de possibilités quant à la formation de polymères synthétiques en double hélice. Une analyse par diffraction des rayons X pour le poly(méthyle métacrylate) isotactique révèle un pas double-hélicoïdal de 21 Å et 10 unités monomériques par tour d'hélice.⁷² On peut également faire réagir un *o*-phénylènediamine avec un dérivé d'un hélicène et ensuite avec du Ni(OAc)₂ pour former un oligomère ayant une structure d'une base de Schiff insérée dans la structure principale.⁵⁶ Plusieurs autres monomères ont été synthétisés avec différentes fonctions polymérisables comme par exemple des dérivés du méthyle métacrylate et se retrouvent dans un article de revue complet à ce sujet (Fig. 1.17).⁷³

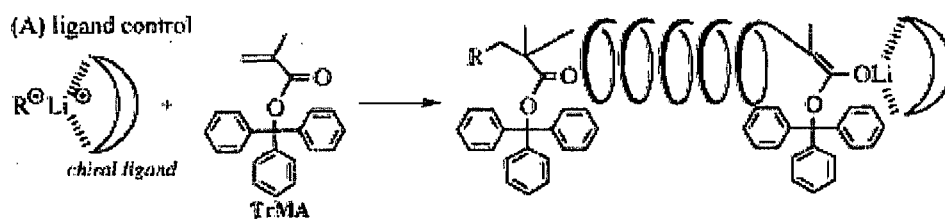


Figure 1.17 : Polymérisation anionique asymétrique du triphénylméthyle métacrylate en utilisant un ligand chiral.⁷³

1.7 Intérêt biologique potentiel des hélices synthétiques : Hypothèse de ce projet

Le cancer est maintenant l'une des maladies les plus mortelles sur Terre. Le cancer est défini comme un ensemble de cellules non différenciées qui, échappant au contrôle de l'organisme, se multiplient indéfiniment, envahissent les tissus voisins en les détruisant, et se répandent dans l'organisme en métastases.² Les traitements actuels utilisés contre le cancer incluent des traitements toxiques et dangereux pour les personnes souffrantes. Nous n'avons qu'à penser au méthotrexate, un médicament qui diminue, voire même empêche la réplication cellulaire.² Il empêche également la réplication cellulaire des cellules saines, ce qui se traduit par la perte des cheveux et l'affaiblissement général de la santé de la personne. L'utilisation de médicaments à répétition peut entraîner à long terme une résistance face au traitement.³ Il faut alors sans cesse continuer à trouver de nouvelles solutions moins invasives et toujours plus sélectives envers les cellules cancéreuses. Beaucoup de recherches s'effectuent présentement dans ce domaine en vue d'une solution miracle. Des petites molécules capables de traverser la membrane cellulaire et d'aller interagir avec une séquence d'ADN prédéterminée représenteraient des outils intéressants en biologie moléculaire et en médecine humaine.

Lors de la réplication cellulaire, le double brin d'ADN de la cellule-mère se dissocie à certains endroits pour former des fourches de réplication. Dans ces fourches, l'ADN polymérase ajoute des nucléotides complémentaires aux molécules d'ADN temporairement simple brin.² L'ADN simple brin pourrait servir à ce

moment-là de cible thérapeutique.³ Il s'agirait de synthétiser une hélice organique polyamide fonctionnalisée avec des bases d'ADN de séquence spécifique. Les bases d'ADN, insérées sur le pourtour de l'hélice, viendraient en contact avec l'ADN simple brin et s'y lieraient. Ces liaisons seraient également complémentaires car il s'agirait des mêmes bases d'ADN que l'on retrouve dans l'ADN génomique. Ces liaisons complémentaires empêcheraient l'ADN polymérase d'effectuer son travail et la forcerait à se dissocier de l'ADN simple brin car l'hélice lui bloquerait le chemin. La réplication cellulaire ne pourrait pas alors avoir lieu en entier. Notre séquence de bases d'ADN sur l'hélice pourrait être contrôlée selon la séquence reconnue responsable du défaut génétique. Elle pourrait ainsi se lier à une séquence spécifique dans les cellules cancéreuses et ne pas se lier aux cellules saines car ces cellules n'auraient pas la même séquence. Cette molécule serait liposoluble et pourrait ainsi traverser la membrane cellulaire constituée de phospholipides, afin de cibler une séquence pré-déterminée. La figure 1.18 illustre de façon sommaire le principe de liaison de l'hélice fonctionnalisée avec de l'ADN en processus de réplication cellulaire.

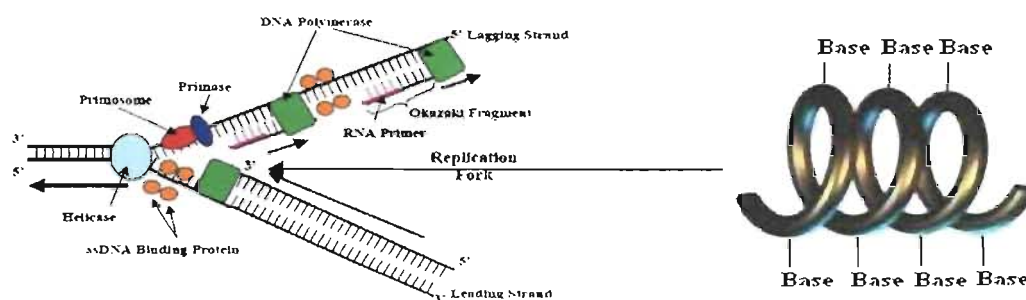


Figure 1.18 : Proposition pour l'intercalation de l'hélice organique fonctionnalisée avec des nucléobases à l'intérieur de la fourche de réplication.⁷⁴

Les liaisons qui favoriseraient la formation du complexe hélice organique/ADN simple brin sont de type pont hydrogène, tout comme dans l'ADN normal (voir chapitre 1.8).

1.8 Modélisation moléculaire

Une modélisation moléculaire a été effectuée avant d'amorcer le projet afin de valider notre hypothèse de recherche.⁷⁵ Cette modélisation a été réalisée avec le logiciel HyperChem 7.5 sur un dodécamère constitué d'acide 2,6-dicarboxylique et de 1,3-phénylènediamine non substitué. Une recherche conformationnelle pour le dodécamère afin d'identifier sa conformation de plus basse énergie a été effectuée. Le conformère choisi à la fin est celui de plus basse énergie, mais également celui qui a été retrouvé à plusieurs cycles de minimisation de l'énergie et a donc la plus grande probabilité d'exister sous cette forme dans la réalité (Fig. 1.19).

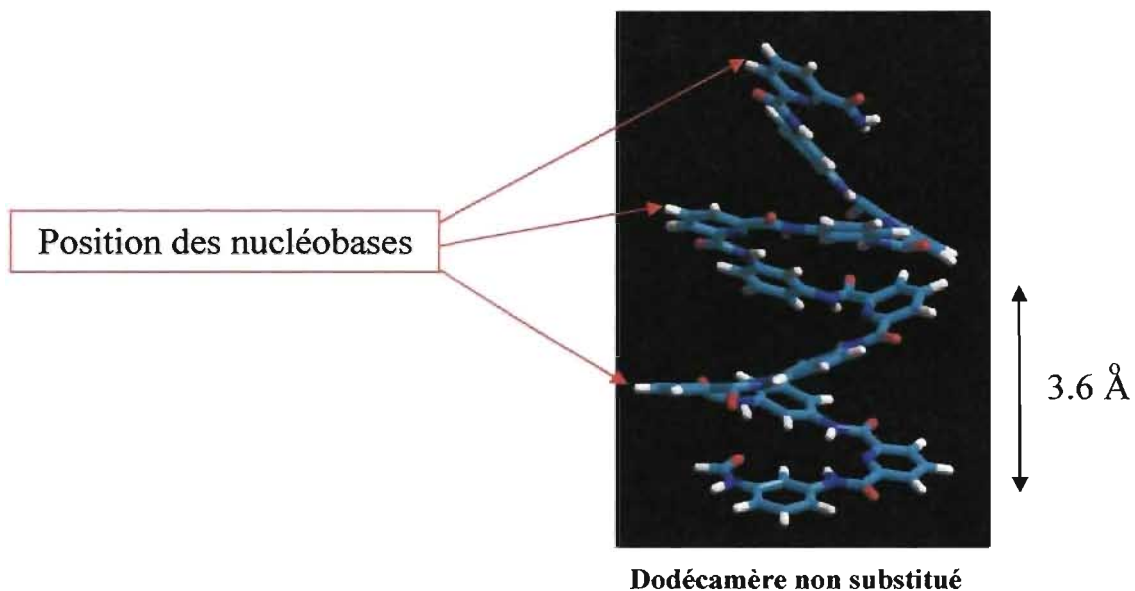


Figure 1.19: Conformère de minimum d'énergie obtenu lors d'une recherche conformationnelle (HyperChem 7.5) (solvant implicite, $\epsilon = 80$).⁷⁶

Les nucléobases seraient aux endroits indiqués par les flèches rouges ainsi que de l'autre côté de l'hélice. Elles seraient ainsi sur la pyridine à tous les deux monomères. On peut remarquer dans ce conformère que la distance entre deux cycles aromatiques superposés est la même que celle entre deux bases d'ADN successives, soit 3.6 Å. Cette même distance augmentera les possibilités d'interaction entre l'hélice fonctionnalisée et l'ADN. Cette situation optimisera la force des ponts hydrogène car les ponts hydrogène sont directionnels. Cette distance permet également un bon recouvrement et une bonne interaction au niveau des cycles aromatiques.

Les hélices organiques ont démontré beaucoup d'importance ces dernières années en recherche dans le but de mieux comprendre le mécanisme d'assemblage des structures secondaires en hélice. Ces structures en hélice sont d'ailleurs très présentes dans les cellules et elles jouent différents rôles biologiques tous aussi importants les uns que les autres pour assurer le bon fonctionnement des cellules. Elles pourraient également servir à la conception d'un inhibiteur spécifique contre les cellules cancéreuses.

Comme nous l'avons illustré au début de ce chapitre, les structures et les motifs en forme d'hélice ou de spirale sont très présents dans la nature. On retrouve la présence d'hélices lors de l'arrangement en spirale des compartiments d'une coquille, la formation de tourbillons hélicoïdaux lors d'une tornade et la structure en double hélice de l'acide désoxyribonucléique (ADN). L'hélicité a ainsi inspiré la création de vis, de ressorts et même d'escaliers en colimaçon.

Ce mémoire présente nos efforts pour la synthèse d'hélices organiques fonctionnalisées avec des bases d'ADN dans le but de créer des agents intercalants de l'ADN lorsque la cellule est en processus de réplication. Cette hélice pourrait ainsi jouer le rôle d'un inhibiteur de la transcription cellulaire des cellules cancéreuses. Tout comme l'ADN, cet inhibiteur aurait également une structure hélicoïdale, ce qui améliorerait les interactions développées lors de l'intercalation en plus de la complémentarité topologique. Dans le premier chapitre, on y présente une revue de la littérature sur les simples, doubles et même triples hélices organiques. On y retrouve également un exposé des interactions supramoléculaires qui mènent à la formation d'hélices. Le chapitre 2 traite quant à lui, du repliement des oligopyridines-dicarboxamides en simples hélices moléculaires, qui seront les molécules de base de notre structure hélicoïdale. Le chapitre 3 présente la synthèse de différents monomères à utiliser pour la synthèse de ces hélices. Le chapitre 4 est consacré aux tentatives d'oligomérisation de ces monomères, par polycondensation directe ou par la synthèse sur support solide. Le chapitre 5 présente des tests préliminaires d'intercalation dans l'ADN et les perspectives de ce projet.

1.10 Références

- (1) D.W. Thompson, *Growth and Form*; Cambridge, University Press, 1942, p.748.
- (2) Koolman, J.; Röhm, K.-H. *Atlas de poche de Biochimie*; Les Éditions Médecine-Sciences, 1999, 470 pages.
- (3) Voet, Donald and Judith G. *Biochemistry*; John Wiley & Sons, 1990, 1380 p.
- (4) Watson, J.D.; Crick, F.H.C. *Nature* **1953**, *171*, 737.
- (5) E. L. Eliel; S. H. Wilen; L. N. Mander. *Stereochemistry of Organic Compounds*; New York, John Wiley and Sons, inc., 1994, Chap.14.
- (6) Volker Berl, Thèse de doctorat : Aspects structuraux, combinatoires et dynamiques d'auto-assemblages organiques. Université de Strasbourg I, **2000**, 296 p.
- (7) Branden, C.; Tooze, B. *Introduction à la structure des protéines*; De Boeck Université, 1996, 302 p.
- (8) Raven, P. H.; Johnson, G. B. *Biology*; WCB McGraw-Hill, 1999, 1284 p.
- (9) a) Anon. *Angewandte Chemie, International Edition* **2007**, *17*, 2976. b) Anon. *Journal of Analytical Chemistry* **2006**, *4*, 406.
- (10) Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular chemistry*; John Wiley & Sons, 2000, 745 p.
- (11) Neidle, S. *Nucleic Acid Structure and Recognition*; Oxford University Press, 2002, 212 p.

- (12) a) Newman, M. S.; Lutz, W. B.; Lednicer, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3420. b) Newman, M. S.; Lednicer, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4765.
- (13) Martin, R.H.; Defay, N.; Figeys, H.P.; Flammang-Barbieux, M.; Cosyn, J.-P.; Gelbcke, M.; Schurter, J. *J. Tetrahedron*, **1969**, *25*, 4985.
- (14) Nuckolls, C.; Katz, T. J.; Castellanos, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3767.
- (15) Bell, T. W.; Jousselin, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6283.
- (16) Gange, D.; Magnus P.; Bass, L.; Arnold, E. V.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2134.
- (17) Kiupel, B.; Niederal, C.; Nieger, M.; Grimme, S.; Vögtle, F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 3031.
- (18) Ohkita, M.; Lehn, J.-M.; Baum, G.; Fenske, D. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3471.
- (19) Schmitt, J.-L.; Stadler, A.-M.; Kyritsakas, N.; Lehn, J.-M. *Helvetica Chimica Acta* **2003**, *86*, 1598.
- (20) Cuccia, L. A.; Lehn, J.-M.; Homo, J.-C.; Schmutz, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, *37*, 233.
- (21) Gardinier, K. M.; Khoury, R. G.; Lehn, J.-M. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 4124.
- (22) a) Hamuro, Y.; Geib, J. S.; Hamilton, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10587. b) Hamuro, Y.; Geib, J. S.; Hamilton, A. D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 446.

- (23) Berl, V.; Krische, M. J.; Huc, I.; Lehn, J.-M.; Schmutz, R. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1938.
- (24) Zhu, J.; Parra, R. D.; Zeng, H.; Skrzypczak-Jankun, E.; Zeng, X.-C.; Gong, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 4219.
- (25) Yuan, L.; R. Sanford, M.; Feng, W.; Zhang, A.; Zhu, J.; Zeng, H.; Yamato, K.; Li, M.; S. Ferguson, J.; Gong, B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10660.
- (26) Gong, B.; Zeng, H.; Zhu, J.; Yua, L.; Han, Y.; Cheng, S.; Furukawa, M.; D. Parra R.; Y. Kovalvsky A.; Skrzypczak-Jankun E.; Martinovi S.; D. Smith R.; Zheng C.; Szyperski T.; Cheng Zeng X. *PNAS*, **2002**, *99*, 11583.
- (27) Yang, X.; Yuan, L.; Yamato, K.; L. Brown, A.; Feng, W.; Furukawa, M.; C. Zeng, X.; Gong, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3148.
- (28) Hill, J.; Hill, D.; J. Mio, M.; B. Prince, R.; S. Hughes, M.; S. Moore, J. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3893.
- (29) Schrey, A.; Vescovi, A.; Knoll, A.; Rickert, C.; Koert, U. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 900.
- (30) Gillies, E. R.; Dolain, C.; Léger, J.-M.; Huc, I. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7931.
- (31) Jiang, H.; Léger, J.-M.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3448.
- (32) Karle, I. L.; Ranganathan, D.; Haridas, V. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 2777.
- (33) Geib, S. J.; Vicent, C.; Fan, E.; Hamilton, A. D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1993**, *32*, 119.

- (34) Huang, C.-Y.; Lynch, V.; Anslyn, E. V. *Angewandte Chemie* **1992**, *9*, 1259.
- (35) Huang, C.-Y.; Lynch, V.; Anslyn, E. V. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1244.
- (36) Li, C.; Ren, S.-F.; Hou, J.-L.; Yi, H.-P.; Zhu, S.-Z.; Jiang, X.-K.; Li, Z.-T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5725.
- (37) Yi, H.-P.; Li, C.; Hou, J.-L.; Jiang, X.-K.; Li, Z.-T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7974.
- (38) Hou, J.-L.; Shao, X.-B.; Chen, G.-J.; Zhou, Y.-X.; Jiang, X.-K.; Li, Z.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12386.
- (39) Hu, Z.-Q.; Hu, H.-Y.; Chen, C. F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1131.
- (40) Nelson, J. C.; Saven, J. G.; Moore, J. S.; Wolynes, P. G. *Science*, **1997**, *277*, 1793.
- (41) Prince, R. B.; Barnes, S. S.; Moore, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2758.
- (42) a) Prince, R. B.; Brunsveld, L.; Meijer, E. W.; Moore, J. S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 228. b) Gin, M. S.; Yokozawa, T.; Prince, R. B.; Moore, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2643. c) Gin, M. S.; Moore, J. S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 135.
- (43) Tanatani, A.; S. Hughes, T.; S. Moore, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *47*, 325.
- (44) Goto, K.; S. Moore, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1683.
- (45) Tanatani, A.; J. Moi, M.; S. Moore, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1792.

- (46) Dolain C.; Jiang H.; Léger J.-M.; Guionneau P.; Huc I. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 12943.
- (47) W. Sinkeldam, R.; H. C. J. van Houtem, M.; Pieterse, K.; A. J. M. Vekemens, J.; Meijer, E. W. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6129.
- (48) Masu, H.; Sakai, M.; Kishikawa, K.; Yamamoto, M.; Yamaguchi, K.; Kohmoto, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1423.
- (49) Tanatani, A.; Kagechika, H.; Azumaya, I.; Yamaguchi, K.; Shudo, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 1135.
- (50) Lokey, R. S.; Iverson, B. L. *Nature* **1995**, *375*, 303.
- (51) Lokey, R. S.; Kwok, Y.; Guelev, V.; Pursell, C. J.; Hurley, L. H.; Iverson, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7202.
- (52) Zhao, Y.; Zhong, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17894.
- (53) Simpson, G. L.; H. Gordon, A.; M. Lindsay, D.; Promsawan, N.; P. Crump, N.; Mulholland, K.; Hayter, B. R.; Gallagher, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10638.
- (54) Hou, J.L.; Jia, M.-X.; Jiang, X.-K.; Li, Z.-T.; Chen, G.-J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6228.
- (55) Prince, R. B.; Okada, T.; Moore, J. S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1999**, *38*, 233.
- (56) Deuschel-Cornioley, C.; Stoeckli-Evans, H.; Von Zelewsky, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 121.

- (57) Dai, Y.; Katz, T. J.; Nichols, D. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 2109.
- (58) Lehn, J.-M.; Rigault, A.; Siegel, J.; Harrowfield, B.; Chevrier, B. Moras, D. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1987**, *84*, 2565.
- (59) Khan, A.; Hecht, S. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4764.
- (60) Dolain, C.; Maurizot, V.; Huc, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2737.
- (61) Tie, C.; C. Gallucci, J.; R. Parquette, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1162.
- (62) Lehn, J.-M. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2455.
- (63) Krämer, R.; Lehn, J.-M.; Decian, A.; Fischer, J.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 703.
- (64) Baxter, P. N. W.; Lehn, J.-M.; Baum, G.; Fenske, D. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 4510.
- (65) a) Hasenknopf, B.; Lehn, J.-M.; Kneisel, B. O.; Baum, G.; Fenske, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1838. b) Hasenknopf, B.; Lehn, J.-M.; Boumediene, N.; Dupont-Gervais, A.; Van Dorsselaer, A.; Kneisel, B.; Fenske, D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10956.
- (66) a) Funeriu, D. P.; Lehn, J.-M.; Baum, G.; Fenske, D. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 99. b) Funeriu, D. P.; Lehn, J.-M.; Fromm, K. M.; Fenske, D. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2013.
- (67) Traunger, J. W.; Baird, E. E.; Dervan, P. B. *Nature* **1996**, *382*, 559.

- (68) Koert, M.; Harding, M.; Lehn, J.-M. *Nature*, **1990**, *346*, 339.
- (69) Bell, T. W.; Jousselin, H. *Nature* **1994**, *367*, 441.
- (70) Case, M. A.; Mclendon, G. L. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 754.
- (71) Haldar, D.; Jiang, H.; Léger, J.-M.; Huc, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5483.
- (72) Krämer, R.; Lehn, J.-M.; Marquis-Rigault, A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1993**, *90*, 5394.
- (73) Nakano T.; Okamoto Y. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 4013.
- (74) Devor, E. J. Integrated DNA technologies (company) **2005**
(<http://www.idtdna.com/support/technical/TechnicalBulletinPDF/DNAReplication.pdf>) (Juin 2007)
- (75) Schmitzer, A. Résultats non publiés.

Chapitre 2

Repliement des oligopyridines-dicarboxamides en simples hélices moléculaires

2.0 Introduction

La revue de littérature du chapitre 1 démontre que les hélices ont fait l'objet d'une attention spéciale ces dernières années. Cela a mené à leur implantation dans divers systèmes synthétiques.¹ La plupart de ces systèmes fonctionnent grâce aux interactions intramoléculaires attractives et/ou répulsives pour restreindre les conformations et ainsi induire des hélices à partir des brins linéaires. Le contrôle de la formation des motifs hélicoïdaux à partir de composés totalement artificiels représente un intéressant défi pour les chimistes supramoléculaires. Le groupe de Lehn *et al.* s'est attardé ainsi à ce défi et a rapporté une nouvelle famille de brins moléculaires oligomériques de type pyridine-carboxamide.²

2.1 Conformation

Lehn *et al.* ont créé une nouvelle classe de foldamères³ (oligomère qui se replie dans un état conformationnel stable en solution).⁴ Ils ont notamment synthétisé des oligomères de séquences alternées d'unités 2,6-diaminopyridine et de 2,6-dicarbonylpyridine. Dans ce brin linéaire, les conformations préférentielles des connexions pyridine-NH et des amides CO-NH restreignent la rotation libre autour de ces liaisons. En effet, le caractère partiellement double de la liaison amide, due à la résonance, empêche la rotation libre de cette liaison. La présence de groupements aryles augmente la conjugaison du système et limite davantage la rotation autour de ce lien. L'amide préfère donc une conformation *trans* et les carbonyles établissent des interactions favorables avec les protons aromatiques en position 3 et 5 du noyau diaminopyridine. (Fig. 2.1, a) Dans cette conformation, les dipôles N-H ont une

orientation antiparallèle par rapport aux paires d'électrons libres des azotes des pyridines. C'est l'ensemble de ces facteurs géométriques qui bloquent les unités pyridine-2,6-*bis*-aminocarbonyle dans une géométrie planaire *s-trans/s-trans*. (Fig. 2.1, b) Cela donne alors une unité monomérique courbée. (Fig. 2.1, c)

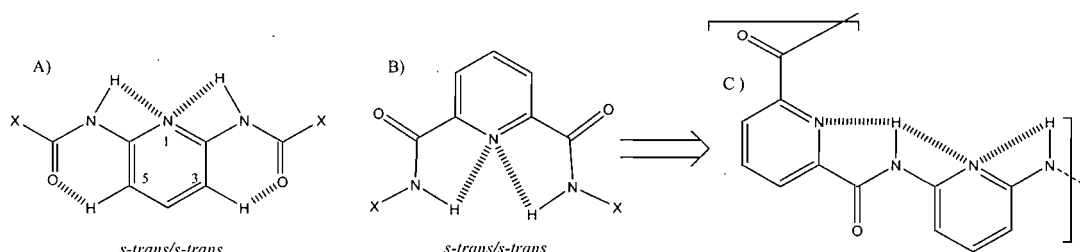


Figure 2.1 : Formation de ponts hydrogène intramoléculaires selon différentes conformations.

Des minimums d'énergie (par des études de modélisation moléculaire en recherche conformationnelle) sont trouvés dans les conformations *syn* et *anti* lorsque les fonctions aryles et amides sont coplanaires.⁵ Les conformations *syn* et *anti* peuvent être discriminées en utilisant des interactions attractives ou répulsives entre les amides et les autres groupes fonctionnels sur le groupe aryle. La rotation autour du lien amide-aryle peut être restreinte en utilisant un pont hydrogène entre le proton de l'amide et un accepteur de pont hydrogène à la position ortho sur le groupe aryle (Fig. 2.1, a-d).

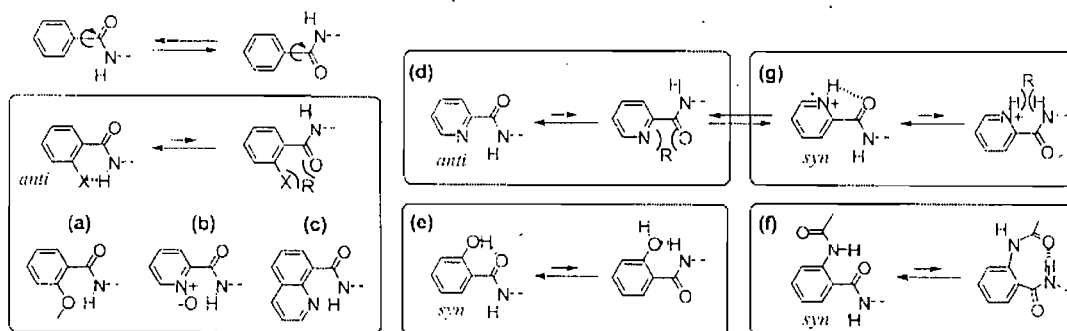


Figure 2.2 : Préférences conformationnelles des liaisons aryle-amides (R signifie répulsions électrostatiques).⁶

Lorsque l'accepteur de liaisons hydrogène est exocyclique, une conformation *anti* est stabilisée par la formation d'un cycle à six membres reliés par des liaisons hydrogène (Fig. 2.2, a-c). L'accepteur de pont hydrogène peut être l'oxygène d'une fonction éther,⁷ l'azote d'un groupe *N*-oxide⁸ ou un atome d'azote d'un anneau aromatique fusionné.⁹ L'ampleur de la stabilisation dépend de l'habilité de l'accepteur à lier l'hydrogène (ex : l'azote d'un groupe *N*-oxide est un meilleur accepteur que l'oxygène d'un éther).¹⁰ La rotation dépend également des interactions répulsives entre l'accepteur et le groupe carbonyle de l'amide dans la conformation *syn*. Lorsque l'accepteur de liaisons hydrogène est endocyclique, par exemple un atome d'azote d'une pyridine (Fig. 2.2, d), la liaison hydrogène forme alors un cycle à 5 membres. Cette liaison hydrogène est plus longue et possède une orientation moins favorable comparativement à l'accepteur exocyclique. Par contre, la conformation *anti* est largement préférée, probablement due à la forte répulsion entre l'atome d'azote de la pyridine et le carbonyle de l'amide, et cette unité de répétition en est une des plus utilisées.¹¹

La restriction de la rotation aryle-amide peut également survenir par la présence d'un donneur de ponts hydrogène sur la partie aryle, par exemple des groupements OH,¹² NH,¹³ ou N⁺H (Fig. 2.2, e-g).¹⁴ Ces groupements forment des liaisons hydrogène avec le groupement carbonyle de l'amide, ce qui stabilise la conformation *syn*. Dans le cas des donneurs exocycliques (OH et NH), la conformation *anti* est également stabilisée par une liaison hydrogène, mais celle-ci est plus faible que dans la conformation *syn* dû à la présence de donneurs et d'accepteurs faibles⁸ (Fig. 2.2, e) ou à une orientation moins favorable (Fig. 2.2, f). Quand le donneur de liaisons hydrogène est N⁺H (Fig. 2.2, g), la répulsion entre le NH et le N⁺H peut conduire à la conformation *anti*. La répulsion est due aux angles restreints que peuvent adopter le lien aryle-amide, ce qui cause de l'encombrement stérique. La conformation *syn* est alors préférée car il y a formation d'une liaison hydrogène mais elle se déprotonne facilement pour donner la conformation *anti* de la base correspondante (Fig. 2.2, d). D'une façon similaire, la conformation *anti* peut être stabilisée à l'aide d'une liaison hydrogène entre le NH de l'amide et des groupements accepteurs en position *ortho* sur le noyau aryle. Le cycle formé par les liaisons hydrogène peut en être un à six membres avec des accepteurs comme un carbonyle¹⁵ ou le 2-pyridyle¹⁶ (Fig. 2.3, a-b). Le cycle peut également être à 5 membres avec des substituents alkoxy,¹⁷ thioalkoxy,¹⁸ ou *N*-oxides¹⁹ (Fig. 2.3, c-d). Même un cycle à 4 membres comprenant un accepteur endocyclique azote d'une pyridine peut être créé (Fig. 2.2, e).²⁰ Encore une fois, les interactions répulsives entre l'accepteur et le groupe carbonyle de l'amide contribuent probablement de façon significative à la stabilisation de la conformation *anti*. La conformation *syn* peut être stabilisée par un donneur de ponts hydrogène (N⁺H) (Fig. 2.3, f).²¹

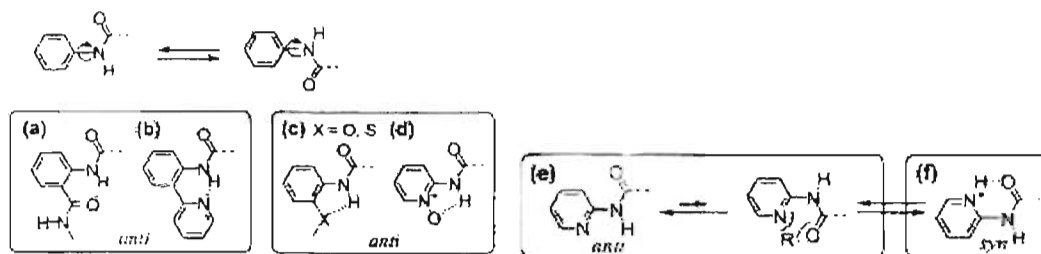


Figure 2.3 : Préférences conformationnelles de plusieurs liaisons aryle-CONH (R signifie répulsions électrostatiques).⁶

Dans le cas du (*o*-méthoxyaryl)-CONH-(*o*-méthoxyaryl), les liaisons hydrogène entre le proton de l'amide et les oxygènes des éthers auraient un effet coopératif : ils se renforcent mutuellement (Fig. 2.4).²²

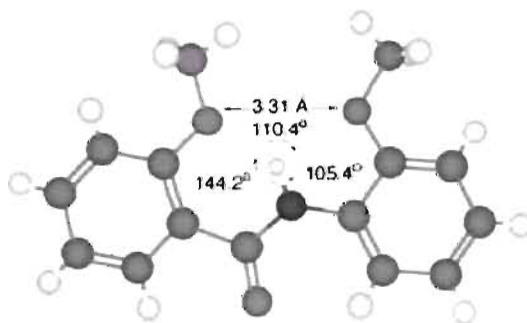


Figure 2.4 : Structure cristalline montrant l'effet coopératif des liaisons hydrogène.²²

Toutes ces interactions influencent donc sur la rotation des liens aryle-amide et ainsi sur leur capacité à pouvoir former des hélices.

2.2 Aspects Géométriques

En conséquence de ces prédispositions géométriques, le groupe de Lehn *et al.* prévoyait une forte courbure du brin linéaire d'unités répétitives pyridine-2,6-dicarboxamides. En effet, la formation d'une hélice débute quand l'orientation des groupements fonctionnels amine et acide forment un angle plus petit que 180° . La déviation de la planarité des cycles aromatiques et des liens amides est due à de petits changements d'angles de torsion de chaque lien amide. Quand un tour d'hélice comprend plusieurs unités, cette torsion est considérée minime étant donné qu'elle est distribuée sur plusieurs liaisons.²³ Par opposition, pour les hélices qui sont composées de quelques unités, les torsions sont de plus forte amplitude.²⁴ Le diamètre des hélices et le nombre d'unités par tour peuvent être contrôlés en variant certains paramètres :

1) Le principal facteur du diamètre de l'hélice est l'orientation relative de l'amine et de l'acide sur deux cycles aromatiques consécutifs. Gong *et al.* ont créé des hélices avec un large diamètre en variant le rapport des monomères substitués en *mé*ta et en *para*.²⁵ Lorsque les angles atteignent 60° , des hélices très courbées sont formées (Fig. 2.5, d-e)²⁴ ;

2) La taille des monomères influe également le diamètre de l'hélice. Pour une orientation de 120° entre les groupements amine et acide, les gros monomères induisent des diamètres plus grands, alors que des petits monomères forment de petits diamètres (Fig. 2.5-a).²⁶ La taille du groupe aryle n'influence pas le nombre d'unités par tour ;

3) Le diamètre dépend également de la disposition des ponts hydrogène. En considérant des unités formant un angle de 120° entre les groupements amine et acide, six unités par tour sont attendus (Fig. 2.5, c). En pratique, 4,5 unités sont nécessaires pour un tour, lorsque les liaisons hydrogène se forment à l'intérieur de l'hélice (Fig. 2.5, a). Par contre, lorsque les liaisons hydrogène se forment à l'extérieur, le brin est partiellement linéarisé et cela mène à 8 unités par tour d'hélice (Fig. 2.5, b).²⁷ La même situation est rencontrée lorsque les groupements amine et acide sont orientés à 60° (Fig. 2.5, d-f) (le nombre d'unités par tour peut varier entre 2.5 et 3.5)²⁸ et lorsqu'ils sont à 180° , le brin se linéarise considérablement.²⁹

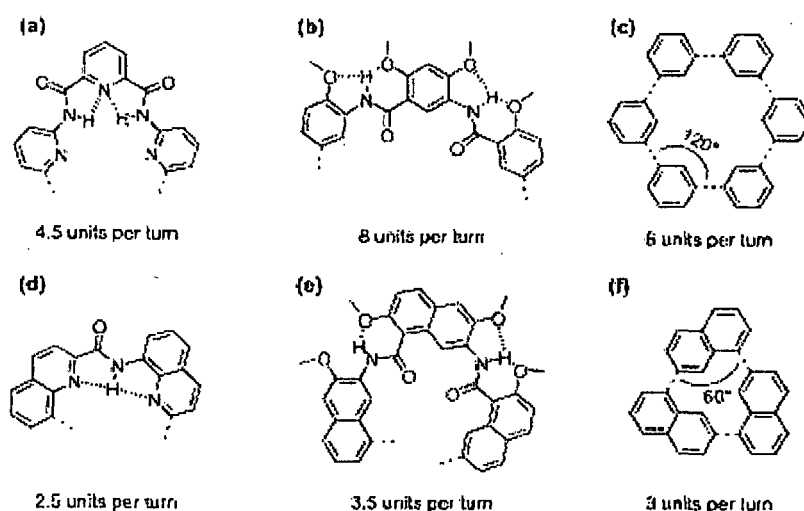


Figure 2.5 : La courbure des oligomères aromatiques dépend des liaisons hydrogène intramoléculaires présentes à l'intérieur ou à l'extérieur de l'oligomère et sur le motif de substitution (*ortho*, *méta*) des cycles aromatiques.⁶

Des études de modélisation moléculaire, effectuées sur le codon d'hélicité 2'-pyridyl-2-pyridinecarboxamide (logiciel *Macromodel*, champs de force Amber)

révèlent un angle d'environ 39° entre les substituants en position 6 et 6' dans la conformation stabilisée par des liaisons hydrogène.³

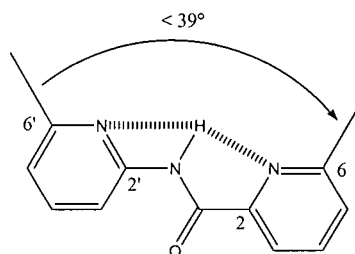


Figure 2.6 : Forte courbure introduite par le codon d'hélicité 2'-pyridyl-2-pyridinecarboxamide, l'angle de 39° étant déterminé par modélisation.³

Les données cristallographiques des structures analogues, disponibles de la <<Cambridge Crystallographic Database>> confirment les calculs par des valeurs aussi basses que 35° dans le solide.³⁰ Cette valeur est significativement inférieure à celle de 60° que l'on attendrait pour des centres sp^2 idéaux ayant une symétrie trigonale planaire de 120° . L'adoption de conformations courbées³⁰ et la diminution de l'angle du codon d'hélicité pourraient expliquer la formation préférentielle du macrocycle tétrapyridyle par condensation de la 2,6-diaminopyridine et du dichlorure de l'acide 4-décyloxy-pyridine-2,6-dicarbonyle. Ce macrocycle se forme avec un rendement de 30% dans des conditions concentrées (3,6mM), montrant la forte prédisposition de ce système pour la cyclisation.

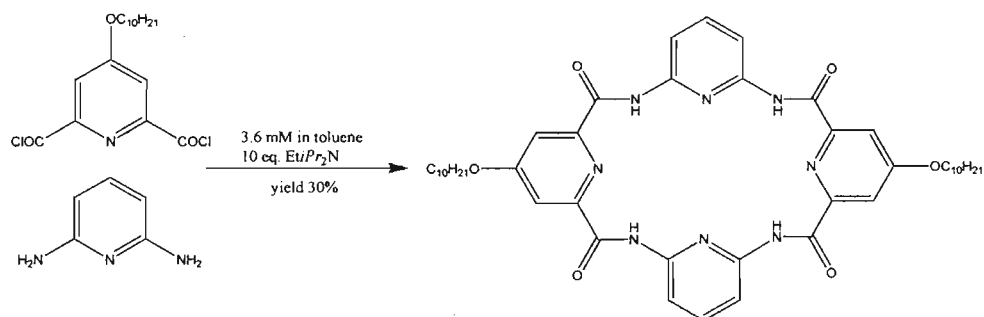


Figure 2.7 : Formation d'un macrocycle dans des conditions concentrées.³

En plus du rendement élevé du tétramère macrocyclique, aucune trace de l'hexamère cyclique n'a été détectée (ce qu'on aurait pu attendre en tenant compte des centres sp^2 à symétrie planaire trigonale de 120°)³² ni de cycles plus larges. En conséquence de ces prédispositions géométriques, une forte courbure du brin linéaire est attendue.

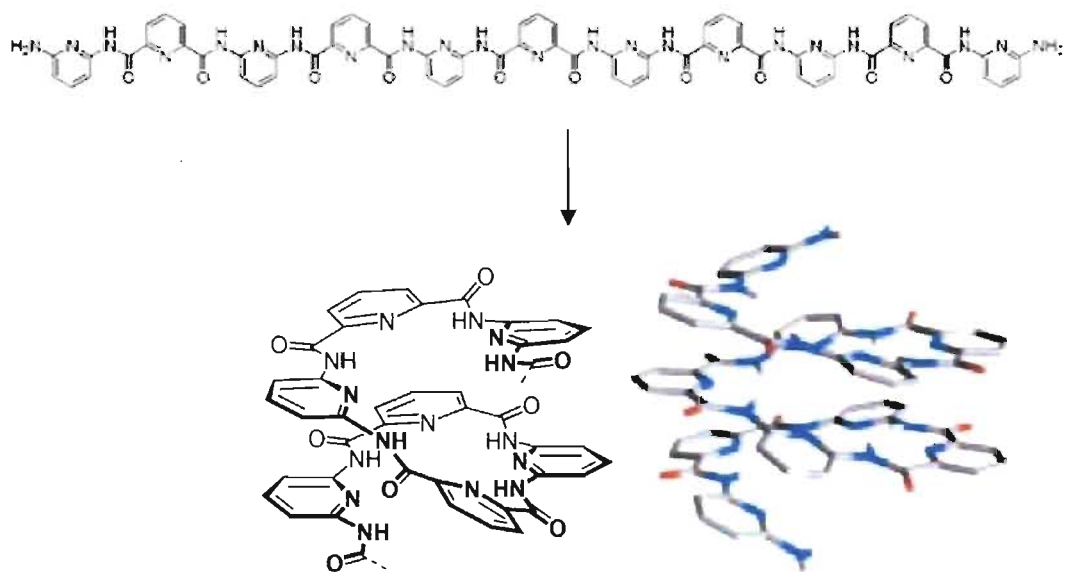


Figure 2.8 : Formation d'un undécamère hélicoïdal.³

L'introduction d'unités pyridine-2,6-dicarboxamides provoque ainsi la formation de liaisons hydrogène intramoléculaires avec les atomes d'hydrogène des amides adjacents pour alors former une hélice.

2.3 Méthodologie de Synthèse

La stratégie utilisée dans la littérature pour la synthèse des oligopyridines-dicarboxamides est convergente et est réalisée en solution. Les acides carboxyliques sont activés en formant des chlorures d'acyle et un couplage s'ensuit. Ils peuvent être également protégés en esters et les esters peuvent être facilement saponifiés sans que cela touche les liens amides. Les amines peuvent être obtenus en réduisant les groupes nitro ou en déprotégeant des carbamates. Pour synthétiser rapidement les hélices, les dimères sont obtenus à partir de deux monomères et les tétramères sont obtenus à partir de deux dimères. Le groupe de Lehn a élaboré différentes stratégies de synthèse pour obtenir les oligopyridines-dicarboxamides désirés. Cela leur a permis de préparer un grand nombre de dérivés de longueur variable et de motifs de substitution différents, ayant toujours un nombre impair de noyaux aromatiques. Voici la stratégie de synthèse que le groupe de J.-M. Lehn a utilisée pour assembler onze monomères, soit un undécamère, l'oligomère le plus long obtenu dans la littérature:

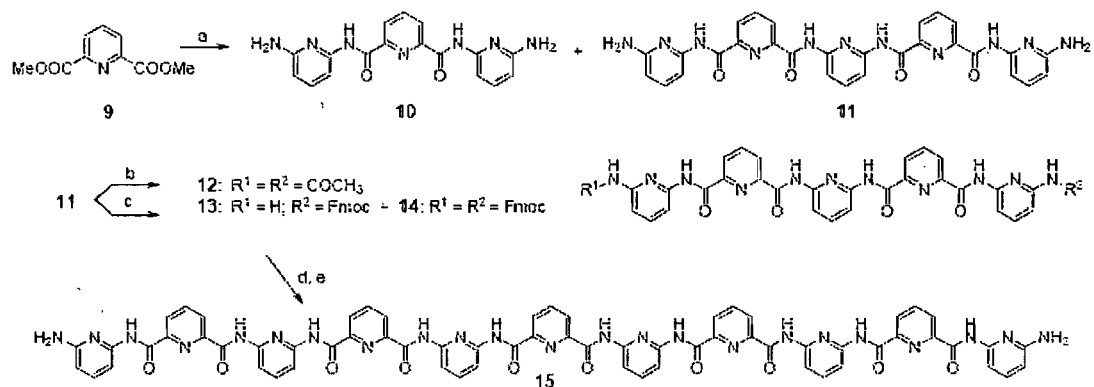


Figure 2.9 : Synthèse d'un undécamère oligopyridine-dicarboxamides.³

Le diméthyle 2,6-pyridinedicarboxylate avec un excès du monosel de lithium conduit à la formation du trimère et à une petite quantité du pentamère. Le trimère n'est que très peu soluble dans les solvants organiques communs, ce qui empêche sa conversion ultérieure en heptamère. Par exemple dans des conditions de monoacylation appliquées à une suspension du trimère dans le THF, le produit diacylé est quantitativement obtenu, car après la première étape d'acylation hétérogène, le produit monoacylé est solubilisé et réagit rapidement une deuxième fois en solution. Par contre, la diamine du pentamère est remarquablement plus soluble que le trimère, ce qui permet sa fonctionnalisation ultérieure, rendant accessible l'undécamère. La diacylation avec le chlorure d'acétyle permet l'obtention du pentamère protégé aux deux extrémités. La monoprotection de l'amine avec le groupement protecteur Fmoc a pu être réalisée dans le THF, conduisant au pentamère mono-protégé et au pentamère bis-protégé comme produit secondaire. Le traitement du pentamère mono-protégé avec un demi-équivalent du dichlorure de l'acide pyridine-2,6-dicarboxylique, suivi immédiatement d'une étape de déprotection (pipéridine, DMF) permet l'obtention de la diamine undécamérique

15. Cette dernière ne peut être dissoute que dans du DMSO chaud, ce qui empêche sa transformation ultérieure en unités plus longues.

En utilisant la même stratégie, le même groupe a synthétisé un heptamère fonctionnalisé avec une chaîne décyloxy sur la pyridine méthyldicarboxylate en position 4. Ils ont débuté leur synthèse en utilisant l'acide chélidamique. Ils ont ajouté une longue chaîne pour augmenter la solubilité de leur hélice dans des solvants halogénés et aromatiques. Cependant, ce produit a une faible cristallinité et il est ainsi difficile d'obtenir des structures cristallines.

Du côté des difficultés de synthèse, on retrouve la formation d'hélices dans le milieu réactif à partir des oligomères. Cela crée de l'encombrement stérique et empêche l'accessibilité des fonctions réactives. Un autre problème est qu'il est difficile de bien sécher les oligoamides aromatiques car des molécules d'eau sont liées par des ponts hydrogène dans l'hélice. Le problème le plus important reste cependant le faible rendement pour l'obtention de longs oligomères.

2.4 Aspects Structuraux

Les structures en hélice peuvent être caractérisées avec l'aide de certaines techniques. Cela survient principalement du fait que les conformations sont bien stables. Les oligoamides aromatiques ont la propriété de cristalliser facilement. Par conséquent, une technique fort utile de caractérisation est la diffraction des rayons X. Par contre, la cristallinité requiert souvent l'absence de longues chaînes alkyles.

Cela compromet alors leur solubilité dans les solvants organiques communs. Il faut à ce moment-là utiliser la spectroscopie RMN en solution pour les analyser.³ Lorsque les conformations sont bien définies, cela donne lieu à des spectres bien définis. Habituellement, le déblindage des hydrogènes des liens amides impliqués dans les liaisons hydrogène et/ou le blindage des protons aromatiques impliqués dans les interactions π - π sont facilement observables. Une RMN en deux dimensions (NOESY) permet de vérifier le couplage des différents hydrogènes dans la structure hélicoïdale.³ La modélisation moléculaire est quant à elle utilisée afin de prédire les conformations. On utilise en général une minimisation d'énergie suivie d'une dynamique moléculaire.³

Les structures larges peuvent subir des changements conformationnels de grande amplitude. Ces transitions peuvent ne pas être contrôlées et appartiennent à la dynamique intrinsèque des oligomères. Elles peuvent être également enclenchées par des stimuli externes. La transition conformationnelle la plus commune au niveau des foldamères aromatiques oligoamides est l'inversion d'hélice. Une hélice *P* est habituellement en équilibre avec une hélice de type *M*. Les deux hélices sont alors des images miroirs et par conséquent, des énantiomères. La plupart des hélices synthétiques dans la littérature jusqu'à présent ne comportent pas de centre chiral. Lors de la cristallisation, les deux énantiomères se retrouvent sous la forme solide. Lors de la spectroscopie RMN, les deux énantiomères peuvent causer un couplage diastéréotopique de plusieurs signaux. Des agents chiraux peuvent cependant être utilisés pour déplacer l'équilibre vers une des deux hélices.^{4,6} La température de coalescence de ces signaux permet d'estimer le taux d'inversion de l'hélice et par

conséquent sa stabilité relative par rapport à un état partiellement déplié. Ce taux d'inversion varie avec la nature chimique de l'oligomère, avec sa longueur et avec le solvant. Lorsqu'une hélice est favorisée par rapport à son énantiomère, un signal d'hélice- α peut être obtenu en utilisant le dichroïsme circulaire, technique utilisée généralement pour observer les structures secondaires des peptides et protéines. Un mélange racémique n'entraîne aucun signal en dichroïsme circulaire.

En général, les hélices provenant des oligoamides aromatiques tendent à être plus stables que les peptides- α et leurs homologues aliphatiques. Par exemple, les petits oligoamides de la 2,6-diaminopyridine et de l'acide 2,6-pyridinedicarboxylique se replient en hélice dans l'eau.³³ Des simulations de dynamique moléculaire montrent qu'un brin heptamérique linéaire prend 1 nanoseconde pour former une hélice.⁸ La structure en hélice provenant d'un octamère dérivé de la quinoline est stable dans le DMSO à 120°C.^{4,6} La stabilité accrue des hélices aromatiques oligoamides par rapport aux hélices- α aliphatiques comporte plusieurs raisons : 1) La conjugaison des orbitales π complique la rotation des liaisons aryle-amide ; 2) la superposition des groupes aromatiques et des liens amides est stabilisée par des interactions π - π ; 3) les liaisons hydrogène surviennent entre deux unités consécutives (un heptamère donne lieu à six liaisons hydrogène) ; 4) dans quelques cas, les liaisons hydrogène sont dirigés à l'intérieur de l'hélice et sont à l'abri du solvant ; 5) les liaisons hydrogène sont perpendiculaires par rapport à l'axe de l'hélice, ce qui crée seulement des distorsions mineures pour les ponts hydrogène.

Des valeurs typiques pour les diamètres des hélices sont entre 11.1 et 13.5Å.³ (λ des rayons X = 0.5040Å) Les diamètres de leurs cavités sont entre 5.6 et 8.1Å. La plupart des fonctions polaires sont orientées vers l'intérieur. Les molécules de solvant sont présentes dans tous les cas, mais elles sont disposées entre les hélices et non pas à l'intérieur des cavités. La formation d'hélice implique une légère déviation de la conformation planaire préférée des brins moléculaires. Les angles de torsion résultant entre des noyaux hétérocycliques adjacents sont similaires d'une structure à l'autre (13.4° en moyenne).

Formation de simples hélices en solution

Les solutions diluées des brins oligomériques dans le chloroforme ou le DMSO deutérés donnent des spectres RMN ¹H fins, ce qui est en accord avec la présence d'espèces bien définies. Il y aurait ainsi une structure symétrique par rapport au noyau pyridine central. Pour l'heptamère 0.9mM dans le chloroforme, la formation de liaisons hydrogène intramoléculaires se manifeste par un déblindage important des signaux d'amide NH. Trois des quatre signaux ont des déplacements de 10.86, de 10.43 et de 10.27 ppm. L'amide terminal, n'étant pas impliqué dans la formation de liaisons hydrogène intramoléculaires résonne à une fréquence de 7.54 ppm. La comparaison du spectre de l'heptamère à un trimère montre qu'un certain nombre de signaux sont substantiellement déplacés vers des champs forts, suggérant des interactions par empilement aromatique dans l'heptamère (Fig. 2.10).

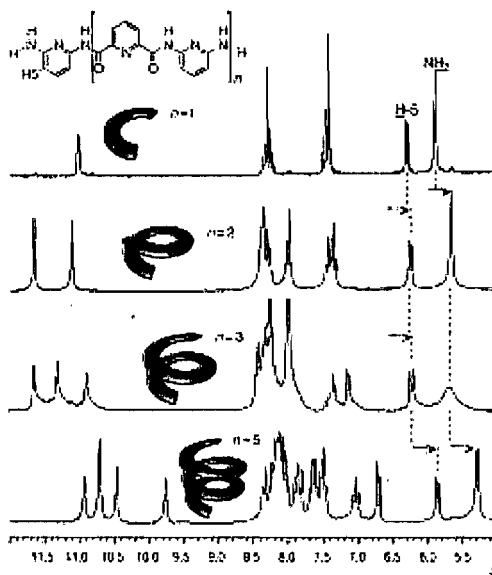


Figure 2.10 : Spectre de RMN ^1H des brins moléculaires trimérique, pentamérique, heptamérique et undécamérique ayant des fonctions amines terminales dans le $\text{DMSO}[\text{D}_6]$.³

Les signaux des protons des noyaux diaminopyridine terminaux (noyau α (Fig. 2.11)) dans l'heptamère ont des déplacements chimiques de 7.52, 7.89 (H-3 et H-5) et de 7.62 ppm (H-4), tandis que leurs déplacements dans le trimère sont de 7.90, 8.01 (H-3 et H-5) et de 7.62 ppm (H-4).

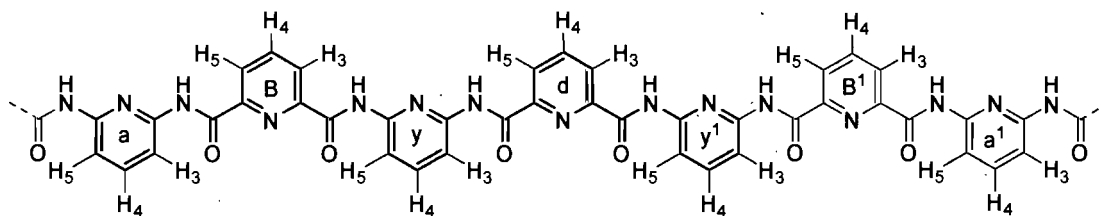


Figure 2.11 : Représentation des noyaux alpha (a), beta (B), gamma (y) et delta (d) ainsi que des protons H3, H4 et H5 qui sont associés aux différents noyaux.

Ces dernières valeurs sont plutôt comparables à celle des noyaux diaminopyridiniques centraux (noyau γ) du pentamère : 7.89, 8.18 (H-3 et H-5) et de 7.74 ppm (H-4). Les deux signaux H-3 et H-5 des noyaux pyridine-2,6-dicarbonyle (noyau β) sont situés à 7.40 et à 7.88 ppm. Ceci constitue une très grande différence, de presque 0.5 ppm, malgré le fait que les substituants sont presque identiques en position 2 et 6 de cette unité hétérocyclique. À titre de comparaison, le signal H-3/H-5 de la pyridine centrale dans le trimère est de 7.92 ppm. L'ensemble de ces données est en bon accord avec une structure hélicoïdale de l'heptamère en solution. Les résultats d'analyse par RMN suggèrent un recouvrement aromatique des noyaux pyridine périphériques α et d'une partie des noyaux β . Un tel recouvrement correspond bien aux 1.5 tours de l'hélice observés à l'état solide pour l'heptamère.

Le repliement des brins en hélices est piloté par la formation de liaisons hydrogène intramoléculaires et par des interactions d'empilement. Ces forces jouent un rôle très important dans des solvants peu polaires tel que le chloroforme. La dissolution de ces composés dans un solvant polaire, dans le DMSO par exemple, pourrait conduire à la déstabilisation de la structure hélicoïdale à cause de la forte compétition des sites de liaisons hydrogène intramoléculaires avec le solvant. En prenant le spectre du trimère comme référence ($n=1$), on ne constate qu'une faible variation des déplacements chimiques des signaux vers les champs forts pour le pentamère et l'heptamère. Ces variations sont beaucoup moins importantes si on les compare à ce qu'ils peuvent observer dans le chloroforme. Pour l'undécamère, on peut par contre constater des variations plus importantes des déplacements chimiques, ce qui suggère la présence d'une conformation hélicoïdale. Les protons

H-5 et NH₂ de la pyridine terminale sont significativement plus blindés que dans le pentamère ou dans l'heptamère. Pourtant ces protons devraient avoir des environnements similaires pour chaque longueur d'hélice. La forte variation de leurs déplacements chimiques suggère ainsi une forte augmentation de l'hélice avec la longueur du brin.

Le repliement d'un brin moléculaire non-chiral en hélice chirale pourrait conduire à la diastéréotopie de certains signaux dans les spectres RMN du proton, notamment pour les protons méthyléniques des chaînes décyl oxy de l'heptamère. En réalité, aucune trace de protons diastéréotopiques n'a été détectée, ni à température ambiante, ni à des températures plus basses (jusqu'à -55°C). Ceci pourrait indiquer que l'équilibration des hélices à pas droit et à pas gauche est très rapide par rapport au temps de la RMN ou que la différence de fréquence entre des protons potentiellement diastéréotopiques est faible.

Formation de simples hélices à l'état solide

Par des techniques de diffusion liquide-liquide, des monocristaux d'un pentamère, d'un heptamère et d'un undécamère ont pu être obtenus et analysés par la diffraction de rayons X.³ L'état solide nous apprend que ces brins adoptent des conformations en simple hélice. Toutes les liaisons pyridine-NH, NH-CO et CO-pyridine ont la conformation attendue. Au sein d'une sous-unité pyridine-2,6-dicarboxamide, deux liaisons hydrogène sont formées entre les NH d'amides et l'azote de la pyridine. Les distances entre les hydrogènes des amides et l'azote de la pyridine sont typiquement entre 2.21 et 2.24Å, et les distances entre les atomes

d'azote des amides et de la pyridine sont entre 2.65 et 2.74Å. La courbure introduite dans l'ossature est telle que même pour le pentamère, un recouvrement important des extrémités d'un brin est possible, générant ainsi un motif hélicoïdal. La valeur approximative de 4.5 noyaux hétérocycliques par tour d'hélice conduit à 1.5 tour pour l'heptamère et presque 2.5 tours pour l'undécamère. Dans tous les cas, les noyaux aromatiques n font un recouvrement avec les noyaux $n + 4$. Le pas de l'hélice est toujours aux alentours de 3.6Å. Ceci indique un fort contact entre les noyaux aromatiques et suggère l'influence des interactions d'empilement pour la cohésion de la structure. Des cristaux d'un heptamère possédant de longues chaînes décyloxy en position 4 des noyaux pyridiniques n'ont cependant pas pu être obtenus. Les cristaux obtenus étaient trop petits ou désordonnés.

Des brins moléculaires constitués d'unités 2,6-diaminopyridine et 2,6-pyridinedicarbonyle qui alternent ont été conçus dans le but d'induire une auto-organisation en structures hélicoïdales par la formation de liaisons hydrogène intramoléculaires.^{3B} Des brins pentamériques, heptamériques et undécamériques ont été synthétisés en solution par étapes en utilisant une stratégie convergente. Les conformations en simple hélice ont été caractérisées à l'état solide par diffractions des rayons X. Les brins pentamériques, heptamériques et undécamériques forment des hélices à 1, 1.5 et 2.5 tours respectivement. La forte courbure des brins est imposée par des liaisons hydrogène intramoléculaires. Les déplacements chimiques des signaux RMN ¹H indiquent un recouvrement intramoléculaire entre les groupes aromatiques périphériques, confirmant la prédominance des conformations hélicoïdales en solution.^{3B}

2.5 Conclusion

Comme souligné dans ce chapitre, les oligomères de type pyridine-dicarboxamide forment des hélices organiques de structure bien définie. Cependant, la synthèse de ces entités moléculaire de poids moléculaire plus important (plus de 11 monomères) reste un défi, car leur synthèse en phase liquide est impossible. Dans les chapitres suivants, nous présentons nos résultats sur la synthèse de différents monomères et les essais effectués pour l'oligomérisation de ces monomères.

2.6 Références

- (1) a) Rowan, A. E.; Nolte, R. J. M.; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 65. b) Katz, T. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1997.
- (2) Berl, V.; Huc, I.; G. Khoury, R.; Krische, M. J.; Lehn, J.-M. *Nature* **2000**, *407*, 720.
- (3) Berl, V.; Huc, I.; G. Khoury, R.; Lehn, J.-M. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2798.
- (3B) Berl, V.; Huc, I.; G. Khoury, R.; Lehn, J.-M. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2810.
- (4) Hill, J.; Hill, D.; J. Mio, M.; B. Prince, R.; S. Hughes, M.; S. Moore, J. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3893.
- (5) Malone, J. F.; Murray, C. M.; Dolan, R.; Docherty, A.; Lavery, J. *Chem. Mater.* **1997**, *9*, 2983.
- (6) Huc, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *1*, 17.

- (7) Gong, B.; Yan, Y.; Zeng, H.; Skrzypczak-Jankunn, E.; Wah Kim, Y.; Zhu, J.; Ickes, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5607.
- (8) Hamuro, Y.; Geib, S. J.; Hamilton, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7529.
- (9) Hudson, B. D.; Kuroda, R.; Denny, W. A.; Neidle, S. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **1987**, *5*, 145.
- (10) Su, C.-W.; Watson, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *76*, 1854.
- (11) a) Safarowsky, O.; Nieger, M.; Fröhlich, R.; Vögtle, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1616. b) Huang, B.; Parquette, J. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 239.
- (12) Huc, I.; Rebek Jr., J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *35*, 1035.
- (13) Recker, J.; Tomcik, D. J.; Parquette, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10298.
- (14) Dolain, C.; Maurizot, V.; Huc, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2737.
- (15) Hamuro, Y.; Geib, S. J.; Hamilton, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10587.
- (16) Brunsveld, L.; Lohmeijer, B. G. G.; Vekemans, J. A. J. M.; Meijer, E. W. *Chem. Commun.* **2000**, 2305.
- (17) Parra, R.; Gong, B.; Zeng, X. C. *J. Chem. Phys.* **2001**, *115*, 6036.
- (18) Tew, G. N.; Liu, D.; Chen, B.; Doerksen, R. J.; Kaplan, J.; Carroll, P. J.; Klein, M. L.; Degrado, W. F. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2002**, *99*, 5110.
- (19) Goswami, S.; Ghosh, K.; Mahapatra, A. K.; Nigam, G. D.; Chinnakali, K.; Fun, H.-K. *Acta Crystallogr. Sect. C* **1999**, *55*, 579.

- (20) Mazik, M.; Bläser, D.; Boese, R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12771.
- (21) Geib, S. J.; Hirst, S. C.; Vicent, C.; Hamilton, A. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1283.
- (22) Parra, R. D.; Zeng, H.; Zhu, J.; Zheng, C.; Zeng, X. C.; Gong, B. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4352.
- (23) Zhu, J.; Parra, R. D.; Zeng, H.; Skrzypczak-Jankun, E.; Cheng Zeng, X.; Gong, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4219.
- (24) Jiang, H.; Léger, J.-M.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3448.
- (25) Parra, R. D.; Zeng, H.; Zhu, J.; Zheng, C.; Cheng Zeng, X.; Gong, B. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4352.
- (26) a) Huc, I. *Polymer Preprints* **2003**, *44*, 587. b) Dolain, C.; Grélard, A.; Laguerre, M.; Jiang, H.; Maurizot, V.; Huc, I. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6135.
- (27) Gong, B.; Zeng, H.; Zhu, J.; Yua, L.; Han, Y.; Cheng, S.; Furukawa, M.; D. Parra R.; Y. Kovalvsky A.; Skrzypeczak-Jankun E.; Martinovi S.; D. Smith R.; Zheng C.; Szyperski, T.; Cheng Zeng X. *PNAS*, **2002**, *99*, 11583.
- (28) Jiang, H.; Léger, J.-M.; Dolain, C.; Guionneau, P.; Huc, I. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8365.
- (29) Ernst, J. T.; Becceril, J.; Park, H. S.; Yin, H.; Hamilton, A. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 535.

- (30) Redmore, S. M.; Rickard, C. E. F.; Webb, S. J.; Wright, L. J. *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 4743.
- (31) Mazik, M.; Bläser, D.; Boese, R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12771.
- (32) Kim, Y. H.; Calabrese, J.; McEwen, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1545.
- (33) Huc, I.; Maurizot, V.; Gornitzka, H.; Léger, J.-M. *Chem. Commun.* **2002**, 578.

Chapitre 3

Synthèse de monomères de type arylamide

3.0 Introduction

Le chapitre 2 était consacré aux propriétés caractéristiques des oligopyridines-dicarboxamides. La particularité de ces hélices est qu'elles ont toutes été synthétisées en solution. Le problème majeur que représente cette technique repose sur les faibles rendements obtenus surtout pour les plus longs oligomères. Ce chapitre traite de la synthèse de différentes molécules qui pourront être incorporées ultérieurement dans des hélices.

3.1 Synthèse d'un trimère

Afin d'augmenter la vitesse de croissance de l'hélice et potentiellement le rendement de la réaction, par rapport à l'acide pyridine-2,6-dicarboxylique, dû aux plus faibles nombres d'addition, un trimère comme unité répétitive (**3**) a été conçu. L'addition de ce trimère pourrait également diminuer les produits intermédiaires. Ce trimère (schéma 3.1) comporte des extrémités amines qui pourront être utilisées par la suite pour l'élongation de l'oligomère.

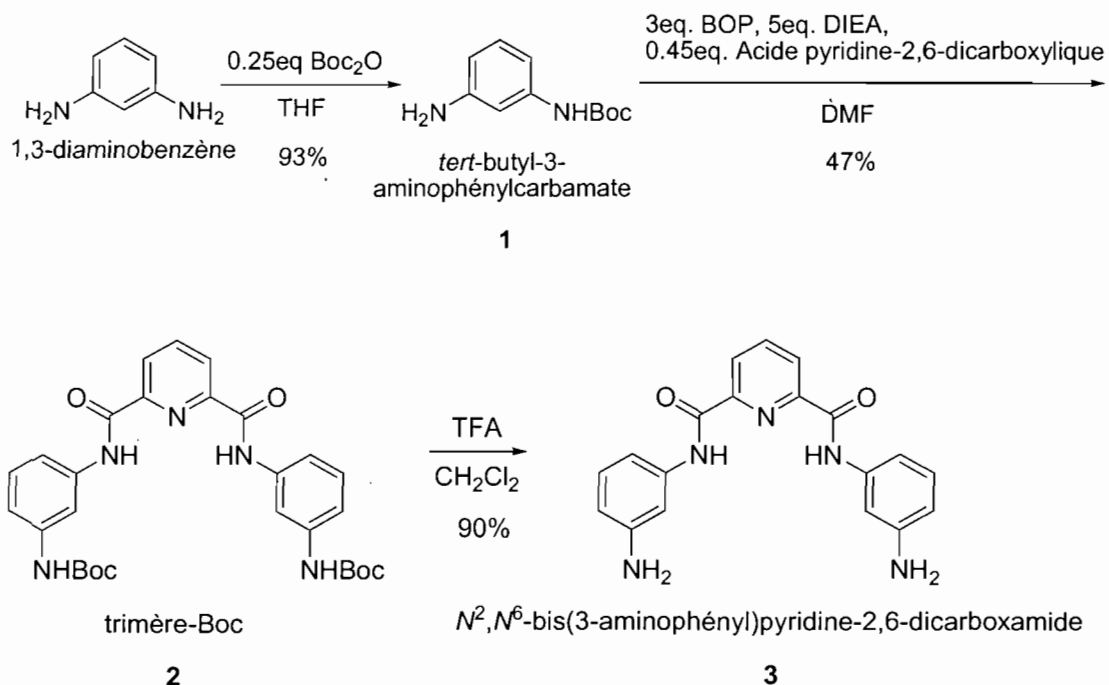


Schéma 3.1 : Synthèse d'un trimère-NH₂ (**3**) (*N*²,*N*⁶-bis(3-aminophényl)pyridine-2,6-dicarboxamide) à partir du 1,3-diaminobenzène.

Il s'agit de mono-protéger le 1,3-diaminobenzène avec le groupement protecteur Boc. Le produit *tert*-butyl-3-aminophénylcarbamate est obtenu avec un rendement de 93% en diluant d'une façon importante le 1,3-diaminobenzène et le Boc₂O dans du THF. On couple alors l'acide pyridine-2,6-dicarboxylique avec deux molécules de *tert*-butyl-3-aminophénylcarbamate pour donner un trimère avec deux groupements Boc aux extrémités. On clive les groupements protecteurs Boc en milieu acide avec l'aide du TFA dans du CH₂Cl₂ (90%).

Lors de la synthèse du trimère-Boc (**3**), une analyse de spectrométrie de masse a été effectuée pour vérifier la présence de la molécule. On y note la présence du trimère ainsi que son adduit de sodium. On peut y observer également un dimère ainsi que le dimère avec son adduit de sodium. Même en diluant la concentration, on peut remarquer que le dimère avec son adduit de sodium est majoritaire. En diluant, c'est le dimère sans l'adduit de sodium qui diminue d'intensité. Une étude par cristallographie fut ensuite entreprise. Cela nous a permis en même temps de voir le début de la courbure de la future hélice. Plusieurs essais ont été effectués avec différents solvants et différents contre-solvants. Le mélange qui a donné les meilleurs cristaux est l'acétone comme solvant et l'hexane comme contre-solvant. 6.3 mg de trimère-Boc ont été déposés dans le vial et dissous avec un minimum d'acétone. Le tout a été laissé de côté pour trois jours, le temps de laisser la diffusion des solvants se produire. Voici la structure cristalline qui a été obtenue :

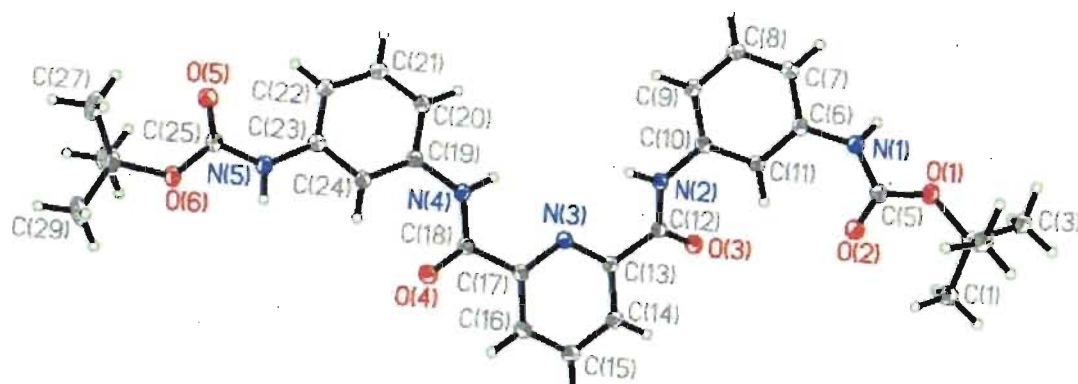


Figure 3.1 : Structure cristalline en deux dimensions du trimère-Boc (**2**).

On peut observer sur cette structure que le trimère adopte déjà une courbure probablement due à la présence de liaisons hydrogène entre le N(3) de la pyridine

centrale et les hydrogènes des groupements amides N(4) et N(2). Les groupements Boc sont pointés vers l'extérieur. On ajoutant d'autres cycles aromatiques au trimère, les empilements π - π seraient favorisés et il y aurait également plus de liaisons hydrogène aidant ainsi à former une hélice. Une vue en trois dimensions nous montre que ce trimère n'est pas planaire. Le cycle aromatique de gauche est incliné vers le bas et est plus bas que la pyridine centrale alors que le cycle aromatique de droite est plus haut et pointe vers le haut.

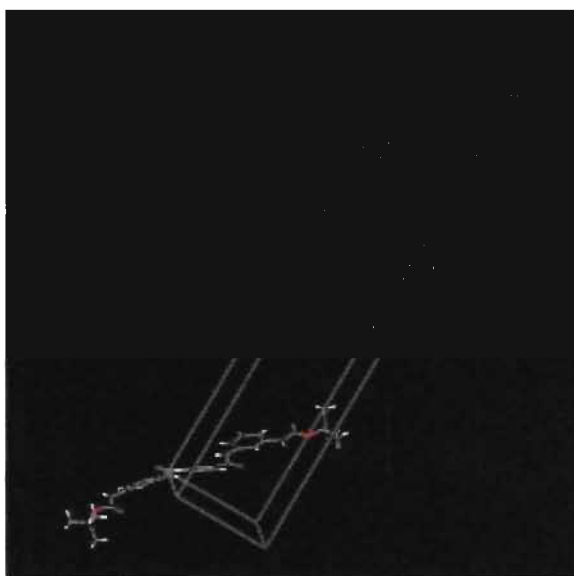


Figure 3.2 : Structure cristalline du trimère-Boc (2).

On peut donc imaginer que le sodium se lierait au centre de cette cavité. Des essais de cristallisation du trimère-Boc en compagnie de sels organiques ont été effectués. Le sodium trifluorométhane-sulfonate et le tétrafluoroborate de sodium ont notamment été essayés. Aucun de ces sels de sodium n'a donné de résultats. Il serait donc intéressant de continuer des essais afin de trouver la combinaison gagnante car cela serait un très petit ligand pour le sodium.

Avec ce trimère, nous avons tenté de poursuivre la synthèse de l'heptamère, ce qui pourrait augmenter davantage la vitesse d'addition d'unités répétitives. La stratégie est de protéger d'un seul côté le trimère-NH₂ (**3**) avec un groupement Boc et de coupler deux de ces molécules avec l'acide pyridine-2,6-dicarboxylique pour ainsi obtenir un heptamère. Voici le schéma réactionnel afin d'obtenir l'heptamère :

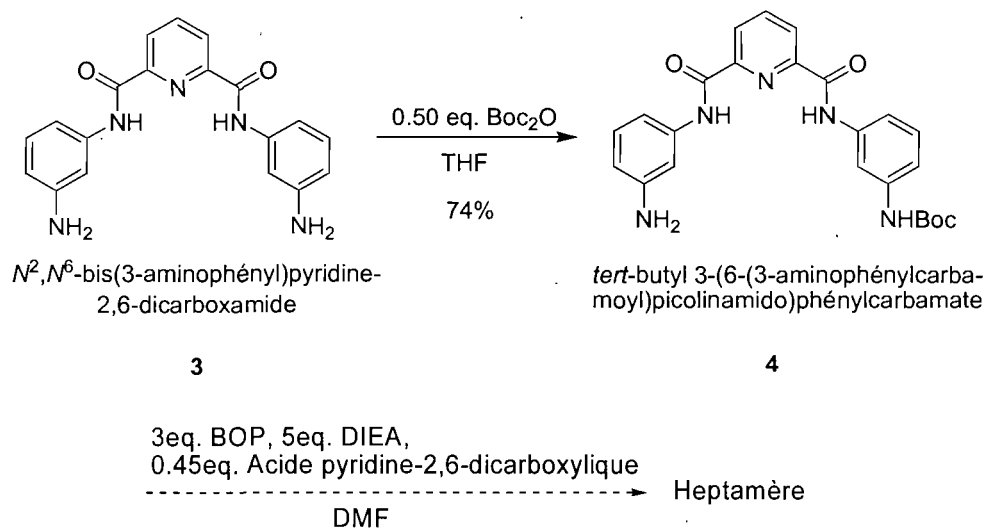


Schéma 3.2 : Synthèse proposée d'un heptamère à partir du trimère-NH₂ (**3**).

La molécule **4** est un solide jaune et a été obtenue avec un rendement de 74%. Le couplage de deux de ces molécules avec l'acide pyridine-2,6-dicarboxylique n'a cependant pas donné les résultats attendus jusqu'à maintenant. Les essais ont été tentés sur de petites quantités et il serait intéressant de réessayer cette réaction dans des conditions plus concentrées.

3.2 Synthèse de monomères fluorés

Des monomères fluorés ont également été synthétisés. La synthèse de ces monomères est basée sur l'hélice que Li *et al.* ont créé.¹ Ils ont synthétisé la première hélice basée sur des interactions F---N—H. Leur système représente un récepteur efficace pour les ions dialkylammoniums. Voici le schéma réactionnel qui nous a permis de créer le monomère diacide :

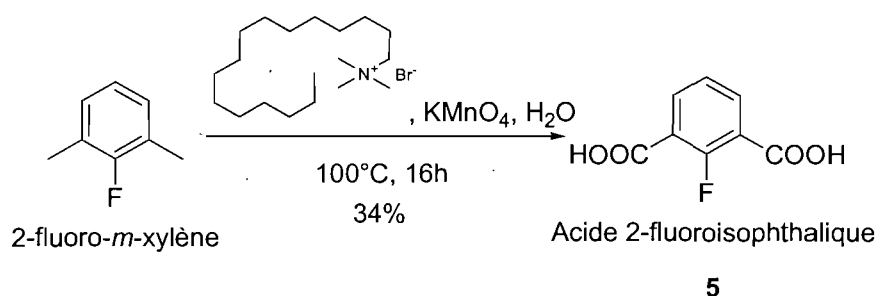


Schéma 3.3 : Synthèse de l'acide 2-fluoroisophthalique à partir du 2-fluoro-*m*-xylène.

L'oxydation du 2-fluoro-*m*-xylène en acide 2-fluoroisophthalique (5) se fait avec du permanganate de potassium dans de l'eau à 100°C et en présence également d'un agent de transfert de phase, le bromure de cetyltriméthylammonium. Cette réaction s'effectue avec un rendement de 34%. Il faut également synthétiser le monomère diamine pour pouvoir créer les liens amides.

Voici le schéma réactionnel conduisant au 4-fluoro-3,5-diaminobenzoate de méthyle :

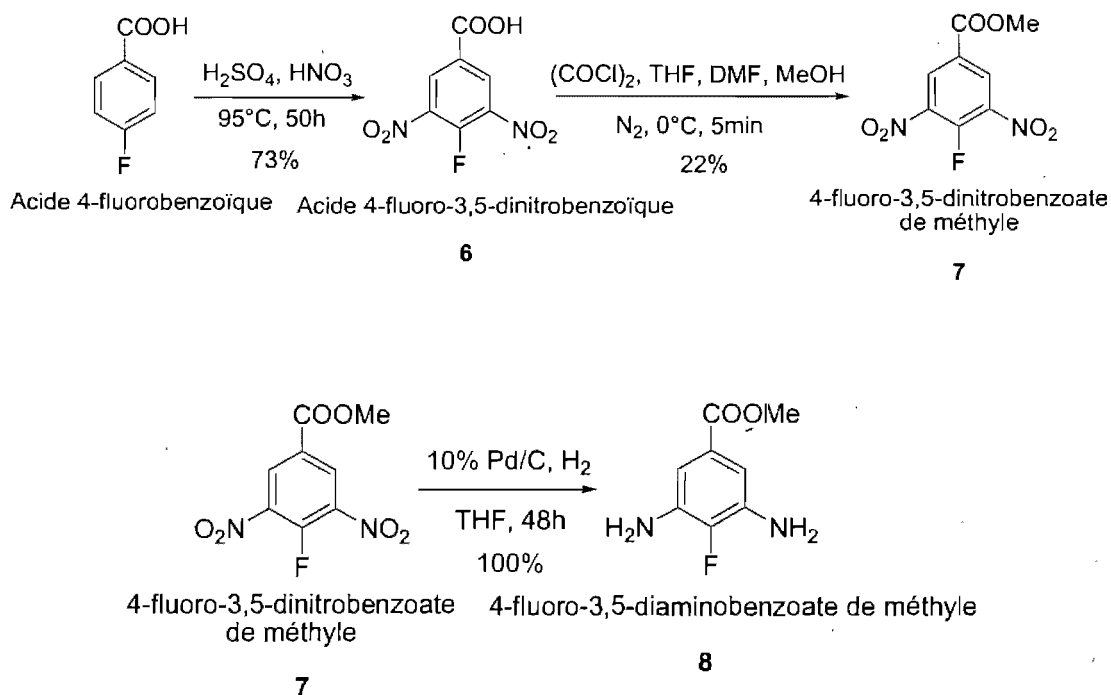
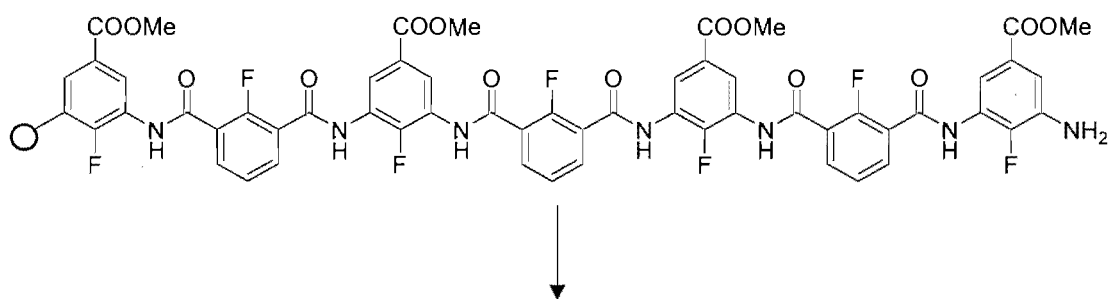


Schéma 3.4 : Synthèse du 4-fluoro-3,5-diaminobenzoate de méthyle à partir de l'acide 4-fluorobenzoïque.

Nous avons premièrement effectué une double substitution sur l'acide 4-fluorobenzoïque. Les groupements nitro proviennent de l'acide sulfurique qui réagit avec l'acide nitrique. On doit agiter minimalement 50 heures pour obtenir une molécule dinitrée avec un rendement de 73%. Une agitation de 16 heures a donné seulement une substitution d'un seul groupement nitro et une agitation de 32 heures procure un mélange de dinitro et de mononitro. Il est à noter également que l'acide sulfurique doit contenir 30% de SO_3 . Il est beaucoup plus réactif de cette façon car

sans le SO_3 , seul le produit mononitré a été isolé. L'estérification de l'acide 4-fluoro-3,5-dinitrobenzoïque en 4-fluoro-3,5-dinitrobenzoate de méthyle doit absolument s'effectuer à 0°C avec du chlorure d'oxalyle et donne un rendement de 22%. Par la suite, une hydrogénation a été réalisée afin de réduire les groupements nitros en amines (100%). Cet oligomère pourrait former une structure hélicoïdale tout comme en solution grâce à la formation de liaisons hydrogène intramoléculeaires¹ (Fig. 3.3) :

a)



b)

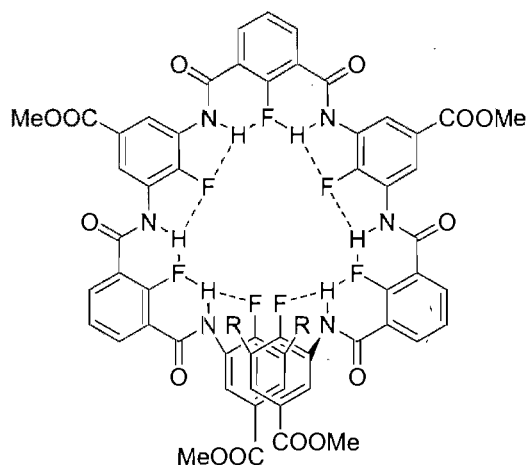


Figure 3.3 : a) Oligomère linéaire avant la formation de liaisons hydrogène et b) Oligomère avec des liaisons hydrogène intramoléculeaires formant une structure en hélice.¹

L'estérification de l'acide 4-fluoro-3,5-dinitrobenzoïque doit s'effectuer à 0°C en présence de chlorure d'oxalyle. Si l'estérification est effectuée à la température ambiante, il y a une substitution du fluor par un groupement méthoxy (Schéma 3.6). Cela était visible par l'apparition d'un singulet de 3H à 4.16 ppm en RMN ^1H , l'apparition d'un pic à 65.80 ppm en RMN ^{13}C et la disparition du pic en RMN ^{19}F . On ne doit donc pas chauffer ni laisser agiter la réaction très longtemps (15-20 minutes). Voici la réaction secondaire majoritaire qui s'est effectuée :

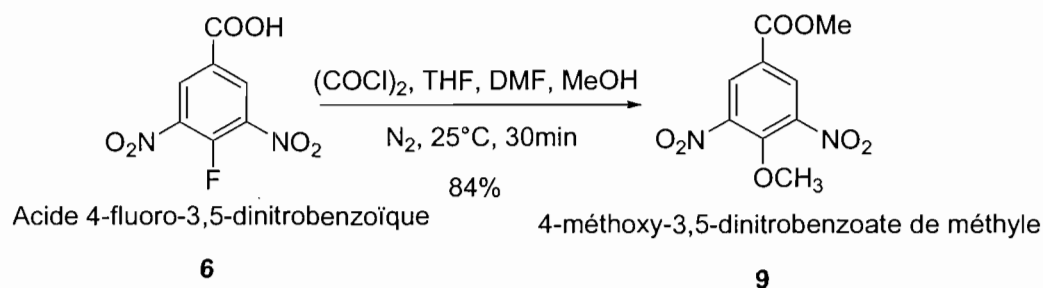


Schéma 3.5 : Synthèse du 4-méthoxy-3,5-dinitrobenzoate de méthyle à partir de l'acide 4-fluoro-3,5-dinitrobenzoïque.

Cette molécule, une fois hydrogénée, pourrait participer à la formation d'une structure hélicoïdale car l'oxygène du groupement méthoxy est un accepteur de liaisons hydrogène et pourrait ainsi accepter une liaison hydrogène de la fonction amide créée lors du couplage avec l'acide 2-fluoroisophtalique.

3.3 Synthèse de monomères dérivés de l'acide chélidamique

La synthèse de l'acide 4-benzyloxy pyridine-2,6-dicarboxylique a été effectuée dans le but de démontrer qu'il était possible de fonctionnaliser la pyridine en position 4. Cette fonctionnalisation augmentera également la solubilité du monomère et de la future hélice dans les solvants organiques. Voici la stratégie utilisée afin de mettre un groupe benzyloxy en position 4 de l'acide chélidamique pour nous donner l'acide 4-benzyloxy pyridine-2,6-dicarboxylique :

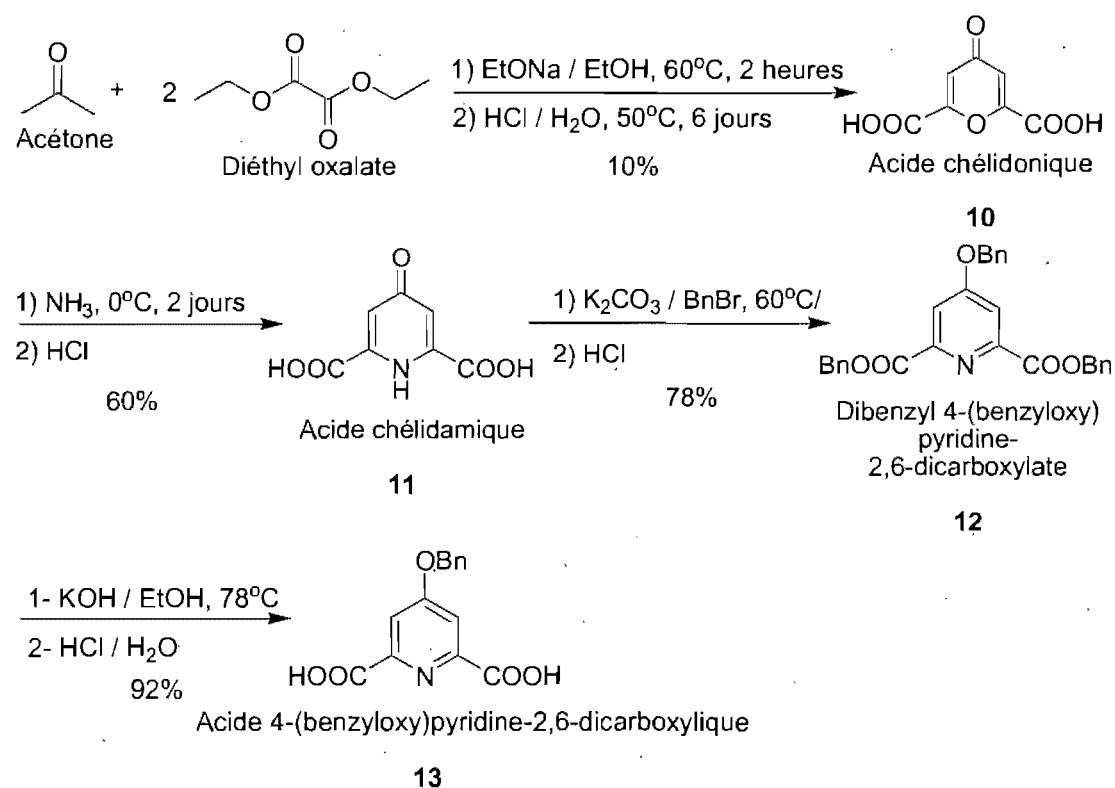


Schéma 3.6 : Synthèse de l'acide 4-benzyloxy pyridine-2,6-dicarboxylique à partir de l'acétone et du diéthyle oxalate.

Premièrement, l'acide chélidonique a été synthétisé à partir de l'acétone et de l'éthoxyde de sodium préparé *in situ*. Cette réaction est très longue (7 jours) et donne un rendement de 10%. Il faut entre autre rincer le produit avec beaucoup d'acétone et d'eau et ce produit est partiellement soluble dans ces solvants. Cela demande d'évaporer le solvant à plusieurs reprises. Cependant, l'avantage de cette étape est qu'elle peut être réalisée sur une grande quantité de matériel pour nous donner au minimum 5g d'acide chélidonique par réaction. L'acide chélidonique est ensuite converti en acide chélidamique (60%) à l'aide d'ammoniac pendant deux jours. Les deux groupements acides carboxyliques sont ensuite protégés, ainsi que la fonction cétone de l'acide chélidamique à l'aide du bromure de benzyle et de K_2CO_3 dans l'acétone avec un rendement de 78%. Les esters sont ensuite déprotégés par saponification à l'aide de KOH dans de l'éthanol à reflux afin de retrouver les acides carboxyliques libres (92%). La fonction éther reste quant à elle intouchée par la saponification. Les acides carboxyliques libres permettront de pouvoir greffer cette molécule sur la résine.

3.4 Essais de greffage de nucléobases sur l'acide chélidamique

Il y a beaucoup d'intérêts présentement dans la conception de récepteurs moléculaires capables de lier les nucléobases. Cela est justifié par le besoin de créer des ligands capables de se lier aux nucléotides ou aux polynucléotides à des fins utiles, comme l'inhibition de la transcription par exemple.² Le groupe de Sessler *et al.*² a synthétisé et a effectué des études de liaison sur des dérivés monomériques et dimériques de la guanine et de la thymine. Kovacs *et al.* ont, quant à eux, greffé des nucléobases sur une chaîne polyamide linéaire en utilisant des groupes protecteurs tels que Fmoc et des groupes acyles.³ Les acides nucléiques peptidiques (PNA) sont capables de mimer l'ADN et de s'hybrider à de l'ADN complémentaire et également à de l'ARN.⁴ La liaison d'un PNA à de l'ARN messenger inhibe la traduction des protéines,⁵ alors que la liaison à de l'ADN inhibe la transcription de l'ADN en ARN.⁶

L'acide chélidamique peut être fonctionnalisé différemment à la position 4. Le groupe de Carnejo *et al.* a réussi à transformer le groupe hydroxyle par une fonction vinyle, ce qui leur a permis d'effectuer une réaction de polymérisation et ainsi fixer un catalyseur chiral capable d'effectuer des réactions de cyclopropanation.⁷ Le groupe hydroxyle a également pu être substitué par un groupement bromoéthoxy par le groupe de Sobolev *et al.* pour pouvoir ensuite y greffer un calixarène.⁸ Le groupe de Vögtle *et al.* a synthétisé des nœuds moléculaires ayant des groupements dendritiques composés de trois ou sept cycles aromatiques en substituant le groupe hydroxyle.⁹ Le groupe de Santo *et al.* a

substitué la fonction alcool par un groupement aryle contenant un thiol afin de construire un dendrimère incorporant un centre composé de $\text{Fe}_2(\text{CO})_6$.¹⁰ L'acide chélidamique a également été fonctionnalisé par un groupement phthalimide afin de participer à la formation de bâtonnets moléculaires rigides qui s'auto-assemblent.¹¹ Il a également été inséré dans des groupements chromophores en substituant la fonction alcool par une alcynes. Ces chromophores présentent des propriétés d'induction de fluorescence à l'aide de deux photons et également de génération d'une harmonique secondaire.¹²

Étant donné qu'il n'y a aucune référence traitant directement la fonctionnalisation des dérivés de type pyridine dicarboxylate et de dérivés du 1,3-diaminobenzène par des nucléobases, il a fallu concevoir la synthèse de monomères pouvant être fonctionnalisés par des nucléobases. Les monomères ainsi fonctionnalisés pourraient être insérés lors de la synthèse sur support solide selon la séquence désirée. Voici les dérivés des nucléobases disponibles commercialement :

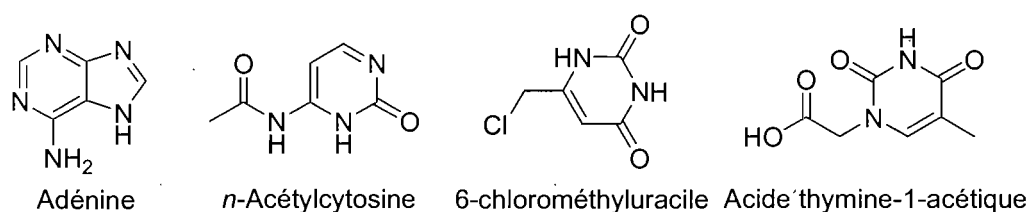


Figure 3.4 : Structure des dérivés de nucléotides.

La première stratégie utilisée pour fonctionnaliser l'acide chélidamique par le 6-chlorométhyluracile est la suivante en utilisant l'acide chélidamique comme molécule de départ :

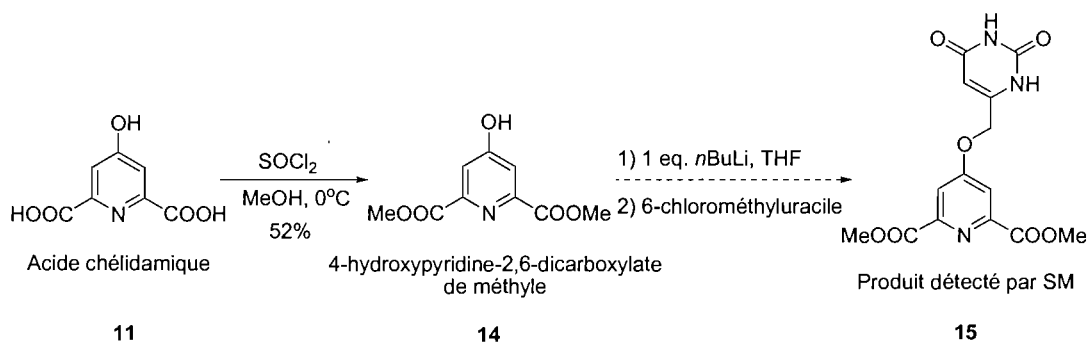


Schéma 3.7 : Tentative de fonctionnalisation de l'acide chélidamique par le 6-chlorométhyluracile.

Lorsque l'acide chélidamique a été synthétisé, il a fallu estérifier les fonctions acide carboxylique en fonction méthyle ester afin de les protéger. Cela a été effectué avec du chlorure de thionyle dans du méthanol anhydre (52%). Cela empêche les fonctions acides de réagir dans l'étape suivante. L'étape suivante consiste à déprotonner la fonction alcool afin de former un dérivé pyridine-phénolate pour que le phénolate réagisse avec le 6-chlorométhyluracile. Il pourrait ainsi attaquer par un mécanisme S_N2 sur le carbone primaire portant l'halogène chlore. Une masse correspondant au produit désiré est visible en spectrométrie de masse. La base utilisée pour déprotonner **14** aurait dû être du KH à 0°C car le contre-ion K^+ aurait augmenté la nucléophilicité du phénolate. Il serait intéressant de protéger le 6-chlorométhyluracile, avant la réaction avec le 4-hydroxypyridine-2,6-dicarboxylate de diméthyle (**14**), avec des groupements Boc car ce groupement serait stable suite à la saponification des diesters en diacides.

Un autre monomère pouvant être fonctionnalisé a été envisagé selon la stratégie suivante :

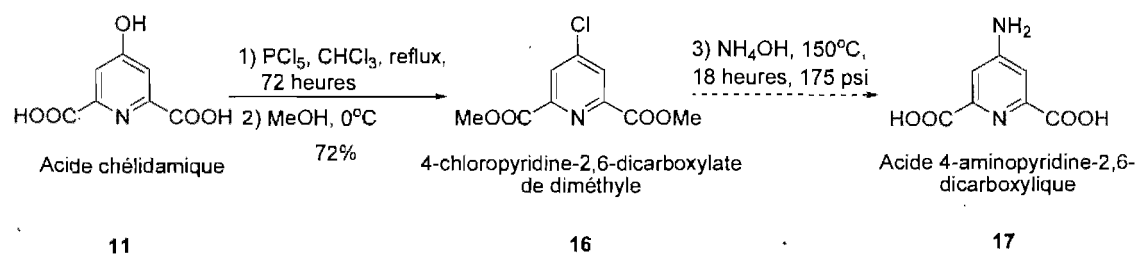


Schéma 3.8: Synthèse proposée de l'acide 4-aminopyridine-2,6-dicarboxylique à partir de l'acide chélidamique .

La fonction alcool en position 4 du dérivé diméthylester de l'acide chélidamique peut être substituée par un groupement amine. Il faut cependant passer préalablement par un dérivé chloré (**16**), obtenu avec du PCl_5 dans du chloroforme (72%). La substitution du chlore par l'amine peut se faire à l'aide d'une haute pression (175 psi) dans une bombe à hydrogénation et d'hydroxyde d'ammonium pour donner l'acide 4-aminopyridine-2,6-dicarboxylique. Cette réaction a demandé plusieurs tentatives de pression (entre 0 et 175 psi) et de température (entre 25°C et 150°C) afin d'obtenir le produit attendu. Il restait cependant de l'acide 4-chloropyridine-2,6-dicarboxylique dans le milieu réactionnel à la fin de la réaction. Cette réaction reste donc à être optimisée avant d'effectuer une réaction de couplage peptidique avec l'acide thymine-1-acétique.

3.5 Essais de greffage de nucléobases sur d'autres monomères

Une voie pour fonctionnaliser l'acide 3,5-diaminobenzoïque a également été mise au point (voir schéma 3.9). L'acide 3,5-diaminobenzoïque, qui est disponible commercialement, offre différentes possibilités pour sa fonctionnalisation. La fonction acide carboxylique du monomère doit être préalablement estérifiée pour pouvoir être ensuite réduite. La réduction directe de l'acide carboxylique en alcool par LiAlH_4 , NaBH_4 ou encore $\text{BH}_3\text{-THF}$ a été essayée, mais n'a pas fonctionné. L'acide 2,6-diaminobenzoïque est très peu soluble dans la plupart des solvants organiques. Une méthode pour effectuer l'estérification consiste à protéger les deux amines avec des groupements Boc dans un mélange THF/ H_2O (1 :1), réaction obtenue avec un rendement de 44%, avant d'effectuer l'estérification (66%) (Schéma 3.9). Il est à noter que le rendement de 44% est un rendement brut car la molécule a été purifiée davantage lors de l'étape suivante. Les groupements Boc rendent la molécule soluble dans les solvants organiques courants, ce qui aide à l'estérification. Pour éviter de déprotéger les amines, l'estérification est effectuée dans des conditions basiques avec du *N-N*-diméthyl-4-aminopyridine en présence de diisopropylcarbodiimide dans l'éthanol à 50°C. Cette voie donne cependant un faible rendement, soit 29%. L'estérification directe du monomère acide 3,5-diaminobenzoïque a été effectuée dans l'éthanol en présence de chlorure d'acétyle avec un rendement de 94 %. La molécule obtenue présente une meilleure solubilité que la molécule de départ. Une protection des amines est effectuée avec des groupements Boc (66%), en présence de triéthylamine dans un mélange dioxane/eau. Cette voie donne un rendement global de 62%.

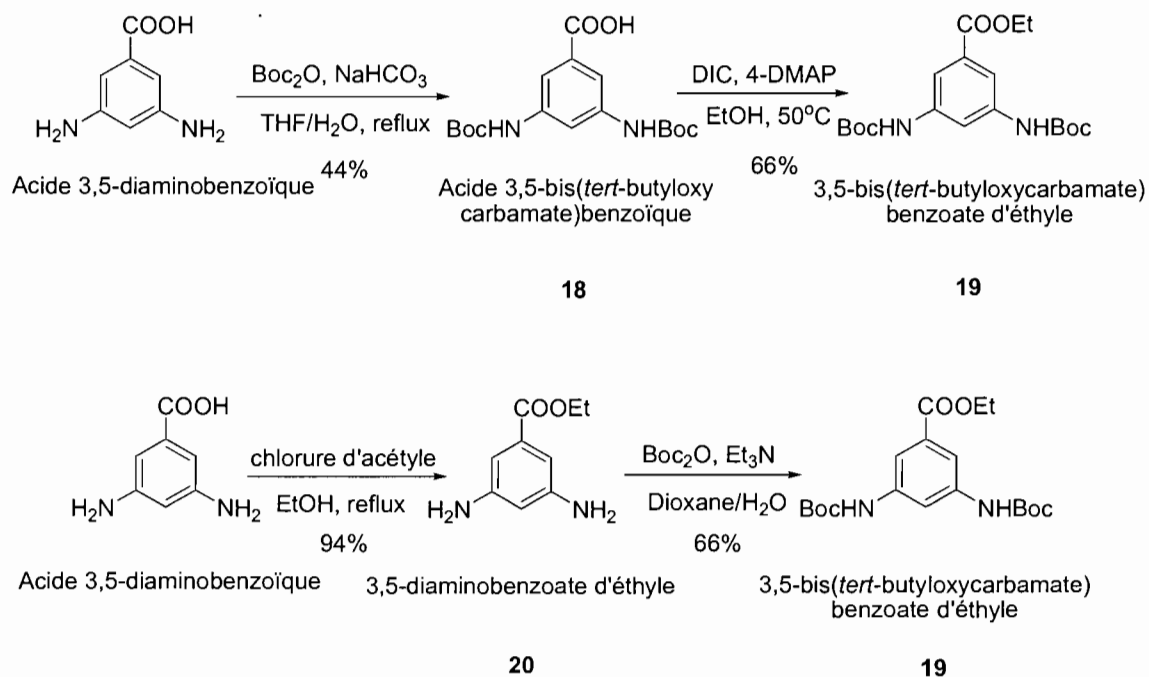


Schéma 3.9 : Deux voies de synthèse du 3,5-bis(*tert*-butyloxycarbamate)benzoate d'éthyle à partir de l'acide 3,5-diaminobenzoïque.

Après l'estérification, l'acide diaminobenzoïque protégé a été réduit en alcool avec l'aide de LiAlH₄ à température ambiante dans le diéther avec un rendement de 54 %. Le dérivé alcool peut servir de nucléophile lors de différentes substitutions. La fonction alcool, obtenue par réduction de l'ester, a été transformée en groupe partant grâce au chlorure de tosylate. Ce groupe partant tosylate pourra être impliqué dans des substitutions nucléophiles permettant de greffer des nucléotides.

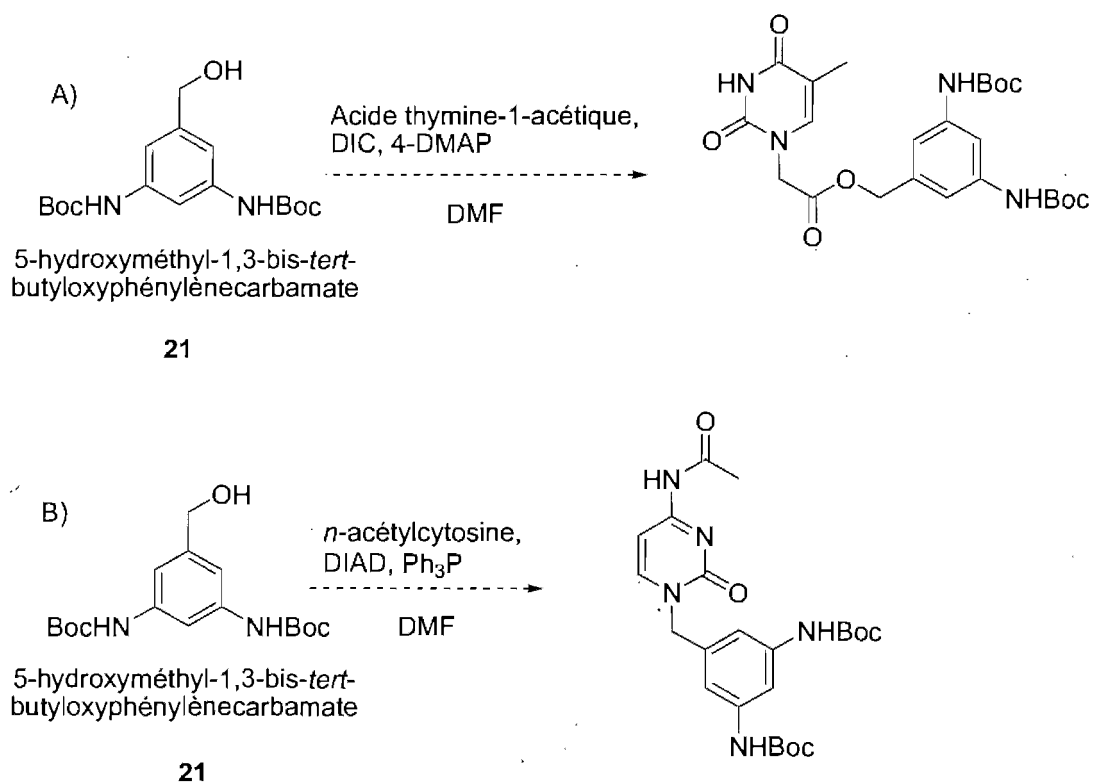


Schéma 3.11 : Tentatives de fonctionnalisation du 5-hydroxyméthyl-1,3-bis-*tert*-butyloxyphénylène-carbamate avec a) l'acide thymine-1-acétique et b) la *n*-acétylcytosine.

Le premier essai de greffage est une estérification effectuée avec l'agent de couplage *N,N*-diisopropylcarbodiimide et une quantité catalytique de 4-DMAP. Le deuxième essai de greffage est une réaction de Mitsunobu effectuée dans le DMF en utilisant le diisopropyl azodicarboxylate et la triphénylphosphine. Les réactions n'ont pas eu lieu. La *n*-acétylcytosine et l'acide thymine-1-acétique sont entièrement récupérés à la fin de la réaction. D'autres essais ont été également tentés avec le dérivé tosylate mais sans succès :

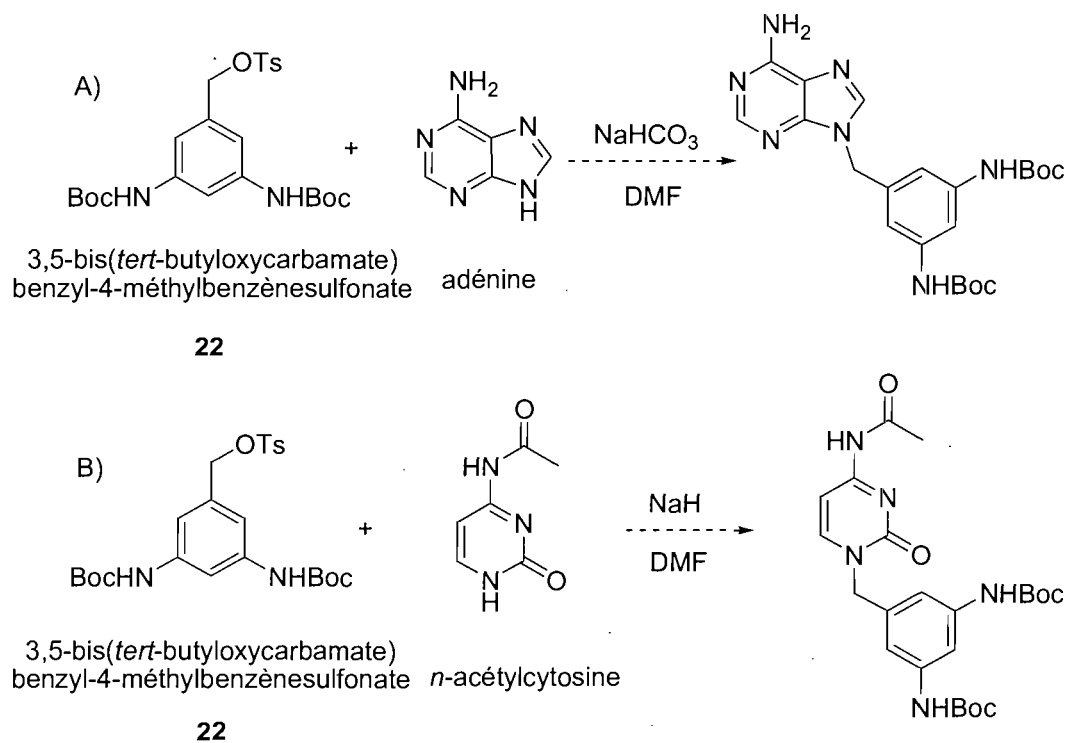


Schéma 3.12 : Tentatives effectuées pour la fonctionnalisation du 3,5-bis(*tert*-butyloxycarbamate)benzyl-4-méthylbenzènesulfonate avec a) l'adénine et b) la *n*-acétylcytosine.

Différents essais de greffages de bases ont été effectués avec le tosylate sans aboutir. Dans tous les cas, la base d'ADN utilisée et le monomère sont récupérés à la fin de la réaction.

L'acide 4-aminopyridine-2,6-dicarboxylique pourra également être impliqué dans une tentative de fonctionnalisation avec l'acide thymine-1-acétique avec une stratégie de couplage peptidique afin de former un lien amide. Il faudra cependant purifier auparavant la 4-aminopyridine-2,6-dicarboxylate de méthyle.

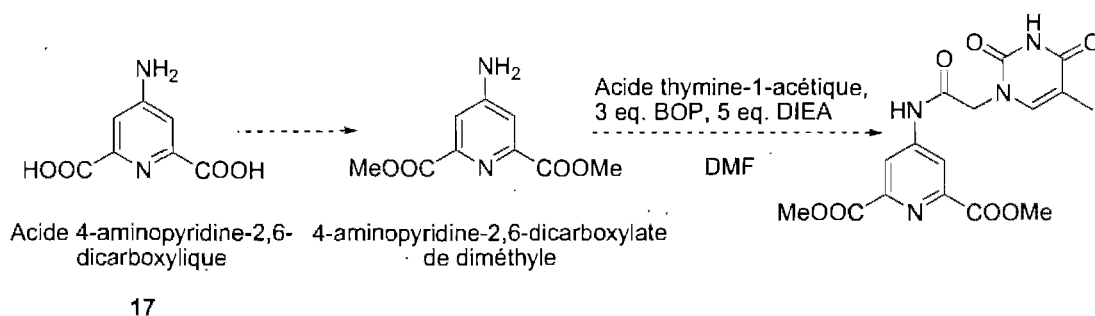


Schéma 3.13 : Future tentative de fonctionnalisation de l'acide thymine-1-acétique sur la 4-aminopyridine-2,6-dicarboxylate de diméthyle.

Une fois les nucléobases greffés sur les monomères, la synthèse des hélices pourra être entreprise. L'hélice formée posséderait les nucléobases pointant vers l'extérieur de la structure afin de pouvoir interagir avec l'ADN en processus de réplication. Des études préliminaires de modélisation moléculaire permettent de voir l'obtention du conformère le plus stable de l'acide chélidamique fonctionnalisé par la cytosine en forme d'hélice, ce qui laisse supposer que cet hexamère pourrait interagir avec l'ADN :

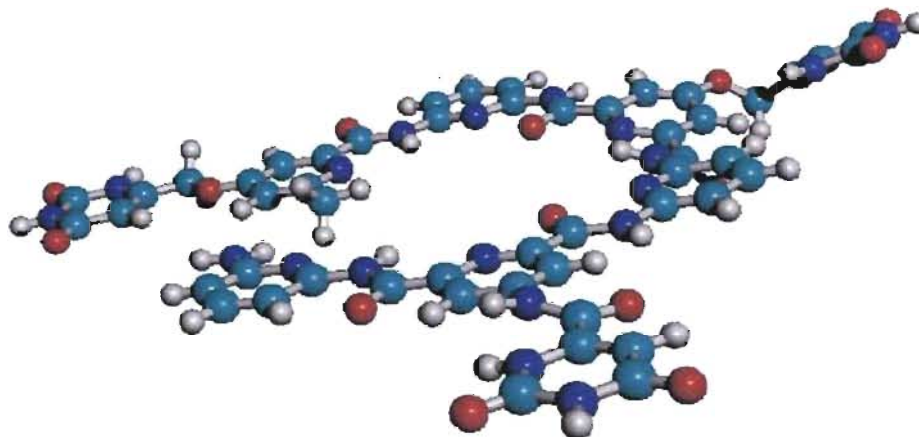


Figure 3.5: Conformation d'énergie minimale d'un hexamère de type pyridine-dicarboxamides fonctionnalisés avec une cytosine (HyperChem 7.5, steepest descent 25000 itérations).

Cette modélisation moléculaire tend à démontrer qu'il y a formation d'une structure hélicoïdale même lorsque l'acide chélidamique est fonctionnalisé. De plus, on peut noter que les cytosines situées à l'extérieur de l'hélice pointent vers l'extérieur de l'hélice, ce qui pourrait favoriser les futures interactions de type pont hydrogène avec l'ADN.

3.6 Conclusion et Perspectives

Des monomères ont été synthétisés, notamment un trimère et des dérivés fluorés. Ces monomères pourront ultérieurement être utilisés pour former des structures hélicoïdales. L'heptamère en solution reste à être obtenu afin d'augmenter davantage la vitesse d'addition des unités répétitives.

Plusieurs essais de fonctionnalisation de différents monomères avec les différents nucléotides ont été tentés. Plusieurs essais n'ont d'ailleurs pas été présentés dû à leurs insuccès. Une voie semble cependant prometteuse. Il s'agit de la fonctionnalisation de la 4-hydroxypyridine-2,6-dicarboxylate de méthyle par la 6-chlorométhyluracile. La masse correspondant au produit attendu a d'ailleurs été obtenue par spectrométrie de masse, mais une optimisation de la méthode doit être effectuée afin d'obtenir le produit de façon pure et en quantité suffisante. Une fois le monomère fonctionnalisé obtenu, il faut alors l'incorporer dans l'hélice selon la séquence désirée. Cette hélice fonctionnalisée pourrait ainsi être utilisée pour effectuer des tests de liaison avec l'ADN.

3.7 Partie expérimentale

Procédures expérimentales générales

Les solvants anhydres ont été obtenus à partir d'un système distributeur de solvant <<Glass Contour>>. Les solutions organiques finales ont été séchées avec du MgSO₄. Les colonnes chromatographiques ont été effectuées sur gel de silice de 230-400 mesh; les ccm à l'aide de plaques en verre. Les points de fusion sont non corrigés. Les spectres de masse (basse et haute résolution) et les spectres de masse obtenus après chromatographie liquide (LC-MS) ont été obtenus au laboratoire de spectrométrie de masse de l'Université de Montréal. À moins d'indications contraires, les RMN ¹H (300/400 MHz) et ¹³C (75/100MHz) ont été effectuées avec du CDCl₃ et du DMSO. Les déplacements chimiques sont indiqués en unités ppm (unités δ) en accord avec la référence interne, le tétraméthylsilane ((CH₃)₄Si). Les constantes de couplage sont données en Hz. Les abréviations s, d, t, q et m indiquent la multiplicité des pics, soit respectivement singulet, doublet, triplet, quadruplet et multiplet.

Tert-butyl-3-aminophénylcarbamate (1) : Une solution de *tert*-butyl dicarbonate (3,0g, 13,7mmol) dissous dans 50mL de THF est ajoutée à la phénylène-1,3-diamine (5,0g, 46mmol) préalablement dissous dans 50 mL de THF. Le carbonate de sodium (0,5g, 6mmol) est ajouté et le mélange réactionnel est agité pendant 6h à la température ambiante. Le THF est évaporé sous vide et le résidu est repris dans un minimum (environ 3mL) d'AcOEt afin d'effectuer une purification sur gel de silice. L'éluant choisi est 50% AcOEt et 50% hexane afin de donner 2,66g (12,8mmol)

(93%) de solide blanc-beige. Pf = 108°C. R_f = 0.5 (50% AcOEt/ 50% hex). RMN ¹H (DMSO) δ = 1.50 (s, 9H), 4.97 (s, 2H), 6.16 (d, 1H, ³J=7.9 Hz), 6.50 (d, 1H, ³J=8.0 Hz), 6.83 (s, 2H, ³J=8.0 Hz), 9.00 (s, 1H) ; RMN ¹³C δ = 29.5, 79.8, 105.2, 107.6, 109.5, 130.0, 141.3, 150.2, 160.0. HRMS calc. pour C₁₂H₁₆N₂O₂ (M+H)⁺ 209.1290, masse obtenue 209.1285.

***N*²,*N*⁶-bis(3-aminophényl-*tert*-butyloxycarbamate)pyridine-2,6-dicarboxamide**

(2) : Tour à tour, 0,57g (3,43 mmol) d'acide 2,6-pyridinedicarboxylique, 4,58g (10,36mmol) de BOP, 1,59g (7,62mmol) de *tert*-butyl-3-aminophénylcarbamate (1) et 3,2 mL de DIEA sont ajoutés dans 50mL de DMF anhydre, et agitée à la température ambiante pendant 16h sous azote. Les produits volatils sont évaporés sous vide. Le tout est repris dans de l'acétone et une filtration d'un résidu blanc s'ensuit. Dix chromatographies sont effectuées en utilisant 50% AcOEt et 50% hexane et dix autres chromatographies avec un éluant de 70% AcOEt et 30% hexane sont également effectuées. Ensuite, l'appareil Biotage a été utilisé avec un gradient 0-10% AcOEt sur 25mL et ensuite 10-30% AcOEt sur 300mL. Les tubes ayant un R_f de 0.67 dans 50% AcOEt et 50% hexane sont réunis et 0,75g (1,79mmol) de solide beige sont ainsi obtenus (Rendement = 47 %). Les produits secondaires n'ont pas été caractérisés. Pf = 235°C. R_f = 0.86 (70% AcOEt / 30% hex). RMN ¹H (DMSO) : δ = 1.50 (s, 18H), 7.20 (d, 2H, J=8.2 Hz), 7.29 (t, 2H, J=8.0 Hz), 7.42 (d, 2H, J=8.2 Hz), 8.13 (s, 2H), 8.29 (d, 1H, J=8.8 Hz), 8.39 (d, 2H, J=6.2 Hz), 9.46 (s, 2H), 11.01 (s, 2H); RMN ¹³C (DMSO) : δ = 29.4, 80.3, 112.8, 115.9, 116.9, 126.6, 130.0, 139.5, 141.2, 150.2, 154.1, 163.0. HRMS calc. pour C₂₉H₃₃N₅O₆Na (M + Na)⁺ 570.2323, obtenu 570.231.

***N*²,*N*⁶-bis(3-aminophényl)pyridine-2,6-dicarboxamide (3)** : Le trimère-Boc (2) (0,89g, 1,62mmol) ($R_f = 0.67$ 50%AcOEt/50%Hex) est dissous dans 10mL de dichlorométhane, 5mL de TFA sont ajoutés et la réaction est agitée à température ambiante pendant 3h ou jusqu'à ce que le produit de départ ne soit plus visible par CCM ($R_f = 0.15$ 50%AcOEt/50%Hex). Le TFA et le DCM sont évaporés et une extraction 1 : 1 (CHCl₃ : NaHCO₃ aqueux 10%) s'ensuit. Une autre extraction 1 : 1 (CHCl₃ : NaOH aqueux 10%) est également réalisée. Une solution saturée de NaCl est également utilisée afin d'empêcher l'émulsion. Les phases organiques sont réunies et séchées avec du Na₂SO₄. Un solide brun est obtenu (0,83g, 90%). Point de décomposition : 254°C. RMN ¹H (DMSO) : $\delta = 10.80$ (s, 2H), 8.36 (d, 2H, $J=7.0$ Hz), 8.26 (t, 3H, $J=6.4$ Hz), 7.19 (s, 2H), 7.04 (t, 2H, $J=7.8$ Hz), 6.99 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 6.39 (d, 2H, $J=7.9$), 5.18 (s, 4H); RMN ¹³C (DMSO) : $\delta = 108.1, 110.4, 111.7, 126.4, 130.2, 139.9, 141.1$. HRMS calc. pour C₁₉H₁₈N₅O₂ (M+H)⁺ 348.1455, obtenu 348.1452.

***Tert*-butyl-3-(6-(3-aminophénylcarbamoyle)picolinamido)phénylcarbamate (4)** : À 100mg (0,288mmol) de trimère-NH₂ (*N*²,*N*⁶-bis(3-aminophényl)pyridine-2,6-dicarboxamide (3)) dans 25 mL de THF, 0,0314g (0,144mmol, 0,5 eq.) de Boc₂O est ajouté. La solution est agitée à la température ambiante pendant 8 heures. Les volatils sont évaporés sous pression réduite et le résidu est repris dans de l'AcOEt. Une chromatographie sur silice est ensuite effectuée avec 30% hexane et 70% AcOEt pour donner 20,5 mg (74%) d'une huile jaune. $R_f = 0.5$ (30% Hex/70% AcOEt). RMN ¹H (DMSO) : $\delta = 10.99$ (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.37 (d, 2H, $J=7.2$ Hz), 8.27 (t, 1H, $J=6.5$ Hz), 8.12 (s, 1H), 7.42 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.24 (t,

1H, $J=8.0$), 7.18 (d, 2H, $J=6.3$ Hz), 6.98 (t, 1H, $J=7.9$ Hz), 6.97 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 6.39 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 5.19 (s, 2H), 1.47 (s, 9H) RMN ^{13}C (DMSO) : $\delta = 29.4, 80.3, 108.2, 110.5, 111.7, 112.8, 115.8, 115.9, 116.8, 126.5, 130.0, 130.2, 139.6, 139.8, 141.1, 141.2, 150.3, 150.4, 150.4, 154.1, 162.7, 163.0$. HRMS calc. pour $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_4$ (M+H) $^+$ 448.1979, obtenu 448.1979.

Acide 2-fluoroisophtalique (5) : On mélange le 2-fluoro-*m*-xylène (0,5mL, 4,0mmol), le bromure de cétyltriméthylammonium (0,1g) et le permanganate de potassium (2,5g, 16,0mmol) dans de l'eau (25mL) et on chauffe le tout à 100°C pendant 48 heures. Le permanganate de potassium est ensuite filtré sur papier filtre et lavé avec de l'eau. La solution est acidifiée jusqu'à pH=5 avec de l'acide chlorhydrique pour faire précipiter le produit. Ce dernier est filtré et lavé avec de l'eau. Le produit est séché pour donner 0,25g de poudre blanche (34%). Point de fusion : 298°C. R_f (100% AcOEt) = 0.15. RMN ^1H (DMSO) : $\delta = 7.34$ (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 8.04 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz); RMN ^{13}C (DMSO) : $\delta = 166.0, 162.8, 137.0, 125.5, 122.3$; RMN ^{19}F (DMSO) : $\delta = -111.61$. HRMS calc. pour $\text{C}_8\text{H}_5\text{FO}_4$ (M+H) $^+$ 185.0250, obtenu 185.0244.

Acide 4-fluoro-3,5-dinitrobenzoïque (6) : On ajoute 22,5 mL d'oléum (30% SO_3) et 20 mL d'acide nitrique à l'acide 4-fluorobenzoïque (5,0g, 35,7mmol) tout en agitant pendant 10 minutes dans un bain de glace. L'agitation se poursuit ensuite en chauffant à 95°C pendant 50 heures. La solution orange résultante est refroidie à la température de la pièce et versée sur de la glace pour faire précipiter le produit. Ce dernier est filtré et lavé avec de l'eau. Le produit est séché pour donner 6,0g de

poudre blanche (73%). Point de fusion : 238-240°C. R_f (100% AcOEt) = 0.88. RMN ^1H (CD_3CN) : δ = 8.85 (d, 2H, J = 6.3 Hz); RMN ^{13}C (CD_3CN) : δ = 127.9, 132.5, 150.8, 154.6, 163.4; RMN ^{19}F (CD_3CN) : δ = -122.12. Analyse Élémentaire, C, 36.54; N, 12.17; H, 1.31; trouvé C, 35.82; N, 12.21; H, 0.81.

4-fluoro-3,5-dinitrobenzoate de méthyle (7) : On dissout l'acide 4-fluoro-3,5-dinitrobenzoïque (6) (0,5g, 2,18mmol) dans du THF (3,0mL). On ajoute du DMF (0,1mL) et du chlorure d'oxalyle (0,6mL) au mélange et on laisse agiter pendant 15 minutes à 0°C. On mélange dans un autre ballon du méthanol (1,0 mL) avec de l'hexane (30,0mL), le tout dans un bain de glace. On ajoute doucement le mélange d'acide 3,5-dinitro-4-fluorobenzoïque au mélange de méthanol et d'hexane tout en agitant. Après 5 minutes d'agitation, le précipité est filtré et lavé avec de l'hexane. Le produit est séché pour donner 0,13g de poudre jaune (22%). Point de fusion : 97°C. R_f (25% AcOEt/75% Hex) = 0.83. RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 8.99 (d, 2H, 4J = 6.2 Hz), 4.07 (s, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 54.6, 127.9, 132.4, 150.7, 154.5, 163.1; RMN ^{19}F (CDCl_3) : δ = -119,28. Analyse Élémentaire, C, 39.36; N, 11.47, H, 2.06; trouvé C, 38.19; N, 11.69; H, 1.81.

4-fluoro-3,5-diaminobenzoate de méthyle (8) : On dissout le 4-fluoro-3,5-dinitrobenzoate de méthyle (7) (0,12 g, 0,5 mmol) dans 15 mL de THF. On ajoute 20 mg de palladium sur charbon 10% et on laisse agiter pendant 48 heures sous atmosphère d'hydrogène. On filtre le palladium sur de la célite et on lave la célite avec du THF. On évapore le filtrat et on sèche le produit sous pression réduite pour obtenir 92mg d'un solide vert (100%). Pf = 135°C. R_f = 0.81 (50% AcOEt, 50%

Hex). RMN ^1H (CD_3CN) : $\delta = 6.80$ (d, 2H, $J = 7.9$ Hz), 4.26 (s, 4H), 3.80 (s, 3H); RMN ^{13}C (CD_3CN) : $\delta = 52.3, 107.5, 127.0, 136.6, 142.3, 167.5$; RMN ^{19}F (CD_3CN) : $\delta = -119,28$. HRMS calc. pour $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{FN}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 185.0726, obtenu 185.0710.

4-méthoxy-3,5-dinitrobenzoate de méthyle (9) : On dissout l'acide 4-fluoro-3,5-dinitrobenzoïque (6) (0,5g, 2,18mmol) dans 20mL de méthanol anhydre. On ajoute ensuite 0,5mL de SOCl_2 et 3mL de Et_3N . Le tout est porté à reflux pendant 6 heures sous atmosphère d'azote. On évapore la solution sous pression réduite. Une extraction $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ est ensuite réalisée. La phase organique est séchée avec du MgSO_4 puis évaporée sous vide. Une chromatographie sur gel de silice (50% AcOEt/ 50% Hexane) est effectuée. L'évaporation des fractions sélectionnées a donné 0,47g (84%) d'un solide blanc. Pf = 56°C. R_f (30% AcOEt, 70% Hex) = 0.66. RMN ^1H (CDCl_3) : $\delta = 8.70$ (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.05 (s, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3) : $\delta = 54.2, 65.8, 129.1, 130.7, 145.5, 151.6, 163.7$. Analyse Élémentaire, C, 42.20; N, 10.94; H, 3.15; trouvé C, 42.61; N, 10.81; H, 3.28.

Acide chélidonique (Acide 4-Oxo-4H-pyran-2,6-dicarboxylique) (10) : Le sodium (13,11g, 570 mmol) est dissous dans 205 mL d'éthanol anhydre sous une atmosphère d'azote, et traité avec 22 mL (0,285mole) d'acétone anhydre ainsi que 82,1mL (570 mmol) de diéthyle oxalate. Le précipité jaune obtenu est chauffé à 60°C pendant 1 heure afin de compléter la réaction. Ensuite, 114 mL de HCl 18M et 57mL d'eau distillée sont ajoutés. La solution est agitée pendant 24 heures à 50°C. Par la suite, environ 250 mL de solvant sont évaporés sous pression réduite et le

mélange est dilué avec 171 mL d'eau distillée et 28,5 mL de HCl 18M, et agitée de nouveau pendant 5 jours. Le précipité obtenu est filtré et lavé avec de l'eau ainsi que de l'acétone. Le produit est recristallisé dans de l'eau bouillante en utilisant du charbon activé. Un solide blanc est ainsi obtenu (5,01g, 10%). R_f : 0.65 (30% de 10% NaCl aqueux/ 70% éthanol). $P_f = 262^\circ\text{C}$. RMN ^1H (DMSO) : $\delta = 6.83$ (s, 2H)

Acide chélidamique (Acide 1,4-Dihydro-4-oxo-2,6-pyridinedicarboxylique)

(11) : À 3,38g (18,37 mmol) d'acide chélidonique **(10)**, on ajoute 54 mL d'hydroxyde d'ammonium à 0°C et on laisse mélanger pendant 1 heure. On laisse mélanger à température ambiante pendant 48 heures supplémentaires. L'excès d'ammoniaque est évaporé sous pression réduite et le résidu est porté à reflux dans 54 mL d'eau et 0,54 g de charbon activé pendant 5 minutes. Une fois refroidie, on acidifie la solution avec du HCl 18M jusqu'à un pH de 1. Le précipité blanc est filtré et lavé 3 fois avec de l'eau froide et puis séché pour donner 2,06g (60%) d'un solide blanc. R_f : 0.35 (30% de 10% NaCl aqueux / 70% éthanol). $P_f = 263^\circ\text{C}$. RMN ^1H (DMSO): $\delta = 7.5$ (s, 2H), 2.06 (s, 1H); RMN ^{13}C (DMSO): $\delta = 115.8, 150.2, 166.3, 167.6$. Analyse Élémentaire, C, 45.91; N, 7.65; H, 2.75; trouvé C, 44.82; N, 7.75; H, 2.93.

Dibenzyl 4-(benzyloxy)-2,6-pyridinedicarboxylate (12) : L'acide chélidamique **(11)** (1g, 5,46 mmol) est ajouté à 3,43g (24,86 mmol) de carbonate de potassium, à 3,17g (18,62 mmol) de bromure de benzyle et chauffé à reflux dans 20mL d'acétone distillé pendant 72 heures sous atmosphère d'azote, refroidi et acidifié avec 15mL de HCl 2M. Le mélange est extrait avec 3 x 150mL d'acétate d'éthyle. Les phases

organiques sont séchées avec du Na_2SO_4 , filtré et le volume du filtrat est réduit par évaporation. L'huile obtenue est lavée à l'éthanol et à l'éther de pétrole. Suite au lavage, on obtient 0,90g de cristaux blancs (78%). Pf = 93°C. RMN ^1H (DMSO) : δ = 7.78 (s, 2H), 7.55-7.3 (m, 15H), 5.47 (s, 4H), 5.22 (s, 2H) ; RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 166.4, 164.3, 149.9, 153.3, 134.5, 128.7, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 127.6, 114.7, 71.7, 67.6. HRMS calc. pour $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{NO}_5$ (M+H) $^+$ 454.1651, obtenu 454.1651.

Acide 4-benzyloxy pyridine-2,6-dicarboxylique (13) : Le dibenzyl 4-(benzyloxy)-2,6-pyridinedicarboxylate (**12**) (0,36g, 0,79 mmol) est introduit dans un mélange de 0,7g de KOH dissous dans 24 mL d'éthanol. On porte le mélange à reflux pendant 1 heure avec une agitation vigoureuse. Le mélange est ensuite refroidit à la température ambiante et le précipité est lavé avec de l'éthanol et acidifié avec du TFA jusqu'à un pH de 1. Le précipité est filtré et lavé avec de l'eau distillée. Le solide blanc obtenu est ensuite séché sous vide pour donner 200 mg (92%). Pf > 300°C. RMN ^1H (CH_3OD) : δ = 7.92 (s, 2H), 7.50-7.30 (m, 5H), 5.33 (s, 2H) ; RMN ^{13}C (DMSO) : δ = 71.4, 115.3, 129.2, 129.6, 129.9, 136.8, 151.0, 166.7, 167.8. HRMS calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NO}_5$ (M+H) $^+$ 274.0710, obtenu 274.0702.

4-hydroxypyridine-2,6-dicarboxylate de diméthyle (14): Du SOCl_2 (2mL, 3,56g, 30,3 mmol) est ajouté doucement à 1g d'acide chélidamique (5,46mmol) et le tout est maintenu à 0°C. Ensuite, on ajoute 10mL de MeOH et on agite pendant 1h à 0°C. Ensuite, le tout est mélangé pendant deux jours à température ambiante sous une atmosphère d'azote. Les volatils sont ensuite évaporés et on ajoute de l'acétate d'ammonium en excès (5g). On laisse au frigo pendant deux jours. Le précipité est ensuite filtré, lavé avec 3x100ml d'eau froide et séché. On procède à une recristallisation dans le méthanol afin de purifier 0,6 g (52%) d'un solide blanc. Pf = 208°C. RMN ^1H (DMSO): δ = 11.61 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 3.87 (s, 6H) RMN ^{13}C (DMSO): δ = 171.4, 166.9, 150.1, 118.1, 53.5. HRMS calc. pour $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}_5$ (M+H) $^+$ 212.0559, obtenu 212.0562.

Fonctionnalisation du 4-hydroxypyridine-2,6-dicarboxylate de diméthyle par l'uracile (15): Le 4-hydroxypyridine-2,6-dicarboxylate de diméthyle (14) (0,14g, 6,64mmol) est dissout dans 10mL de THF anhydre. Le *n*-butyle lithium (0,5mL, 0,40g, 6,64 mmol) est ajouté et la solution réagit pendant 20 minutes sous azote. Par la suite, le 6-chlorométhyluracile (0,11g, 6,64 mmol) est dissout et la solution est mise à reflux pendant 48 heures. On évapore le solvant. Une extraction $\text{H}_2\text{O}/\text{CHCl}_3$ est ensuite effectuée. La phase organique est séchée puis évaporée sous vide. HRMS calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_7$ (M+H) $^+$ 336.0820, obtenu 336.0821.

4-chloro-2,6-pyridinedicarboxylate de diméthyle (16) : L'acide chélidamique (11) (1,50g, 8,20 mmol) et 6,82g (32,79 mmol) de PCl_5 sont placés dans le chloroforme à reflux pour 72 heures. Une fois refroidi, on évapore les volatils sous pression réduite et le résidu est mélangé avec du méthanol anhydre à 0°C pour 30 minutes. La solution est ensuite diluée dans un excès d'eau. On procède ensuite à une extraction avec l'AcOEt (3x100ml). Les phases organiques sont combinées et lavées avec 3x150ml d'eau. La phase organique est ensuite séchée avec le Na_2SO_4 , filtrée, évaporée et recristallisée dans le méthanol pour donner 1,37g (72%) de cristaux blancs. Pf = 148°C . $R_f = 0.57$ AcOEt/Hex (50/50). RMN ^1H (CDCl_3) : $\delta = 8.33$ (s, 2H), 4.06 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3) : $\delta = 54.4, 129.2, 147.7, 160.2, 165.0$. HRMS calc. pour $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClNO}_4$ (M+H) $^+$ 230.0215, obtenu 230.0216.

Acide 4-aminopyridine-2,6-dicarboxylique (17) : Le 4-chloro-2,6-pyridine dicarboxylate de diméthyle (16) (1,75g, 7,6 mmol) est placé dans 18 mL d'une solution d'hydroxyde de sodium 1N et chauffé à 60°C . Après dissolution, 1,6mL de HCl 18M sont rajoutés. Le solide formé est refroidi, filtré et lavé à l'eau. L'acide 4-chlorochélidamique acide ainsi obtenu est mis sous pression de H_2 (175 psi) dans l'hydroxyde d'ammonium à 150°C dans une bombe à hydrogénation pendant 12 heures. Une fois refroidi, on ajoute de l'eau froide en excès et on évapore le solvant. Le solide obtenu est traité avec un excès de NaOH 1M et acidifié avec HCl 18M jusqu'à la formation d'un précipité. Le précipité est refroidi, filtré et lavé avec de l'eau froide. IR : 3384 cm^{-1} = N-H. HRMS calc. pour $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_4$ (M+H) $^+$ 183.0406, obtenu 183.0402.

Acide 3,5-bis(*tert*-butyloxycarbamate)benzoïque (18) : À une solution d'acide diaminobenzoïque (760 mg, 5mmol) dans un mélange THF/eau (1 : 1) (30 ml) à 0°C, le bicarbonate de sodium (2,52 g, 30 mmol, 6 équ.) puis le *tert*-butyldicarbonate (2,62 g, 12 mmol, 2,4 équ.) sont ajoutés. La solution est agitée 30 minutes à 0°C, 30 minutes à la température ambiante et ensuite à reflux pendant 2 h. La solution est extraite à l'éther (2 fois 20 ml). La phase aqueuse est acidifiée avec de l'acide chlorhydrique à 10 % (pH = 6) puis extraite au dichlorométhane (3 fois 20 ml). Le séchage, la filtration et l'évaporation des phases organiques s'ensuivent pour obtenir 770,8 mg (44%) de cristaux légèrement jaunes. Pf = 86°C. RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1.49 (s, 18 H), 6.64 (s, 2 H), 7.68 ppm (d, 2 H, ⁴J = 1,9 Hz) ; 7,87 ppm (t, 1 H, ⁴J = 1,9 Hz). RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 28.0, 80.7, 113.2, 114.6, 130.5, 138.9, 152.7, 170.5. HRMS calc. pour C₁₇H₂₅N₂O₆ (M+H)⁺ 353.1713, obtenu 353.1728.

3,5-bis(*tert*-butoxycarbamate)benzoate d'éthyle (19) (Voie A) : À une solution de 6 mL d'éthanol et d'acide diaminobenzoïque protégé avec deux groupements Boc (18) (255 mg, 0,72 mmol), le 4-DMAP (8,6 mg, 0,07 mmol, 0,1 équ.) et le DIC (223 μL, 1,44 mmol, 2 équ.) sont ajoutés. La solution est agitée à 50°C pendant 19h. Après évaporation des volatils, le produit est purifié sur colonne de silice en utilisant un mélange AcOEt/Hexane 20/80 comme éluant pour donner 86 mg (31%) de cristaux blancs. R_f = 0.36 AcOEt/Hex (20/80). Pf = 155°C. RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1.37 (t, 3 H, ³J = 7,1 Hz), 1.52 (s, 18 H), 4.33 (q, 2 H, ³J = 7,1 Hz), 6.59 (s, 2 H), 7.63 (d, 2 H, ⁴J = 2,0 Hz), 7.86 (t, 1 H, ⁴J = 2,0 Hz). RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 14.1, 28.1, 61.0,

80.6, 112.4, 113.7, 131.5, 139.2, 152.5, 166.1. HRMS calc. pour $C_{19}H_{28}N_2O_6Na$ ($M+Na$)⁺ 403.1840, obtenu 403.1840.

(Voie B) : Le 3,5-diaminobenzoate d'éthyle (**20**) (0,51g, 2,77mmol) est solubilisé dans un mélange dioxane/H₂O (1:1). Le Boc₂O (1,34g, 6,7mmol) et 810uL de Et₃N sont ajoutés à la solution à 0°C. On laisse la solution à la température ambiante pendant 24 heures. Les volatils sont évaporés sous pression réduite. Une extraction AcOEt/H₂O s'ensuit. Une chromatographie sur silice est effectuée avec un mélange 20/80 d'AcOEt/Hex pour obtenir 707 mg (66%) de cristaux blancs. $R_f = 0.36$ AcOEt/Hex (20/80). Pf = 155°C. RMN ¹H (CDCl₃) : $\delta = 1.37$ (t, 3 H, ³J = 7,1 Hz), 1.52 (s, 18 H), 4.33 (q, 2 H, ³J = 7,1 Hz), 6.59 (s, 2 H), 7.63 (d, 2 H, ⁴J = 2,0 Hz), 7.86 (t, 1 H, ⁴J = 2,0 Hz). RMN ¹³C (CDCl₃) : $\delta = 14.1, 28.1, 61.0, 80.6, 112.4, 113.7, 131.5, 139.2, 152.5, 166.1$. HRMS calc. pour $C_{19}H_{28}N_2O_6Na$ ($M+Na$)⁺ 403.1840, obtenu 403.1840.

3,5-diaminobenzoate d'éthyle (20) : À une solution d'acide 2,4-diaminobenzoïque (1 g, 6,57 mmol) dans 70mL d'éthanol anhydre à 0°C, le chlorure d'acétyle (2,3 ml, 32,86 mmol) est ajouté goutte à goutte. La solution est agitée à reflux, sous azote, pendant 19h. Les volatils sont évaporés puis le résidu est partitionné entre un mélange AcOEt/NaHCO₃ saturé 3/1 (100 ml). La phase organique est lavée avec du NaHCO₃ saturé (2 fois 50 ml) puis avec de l'eau (2 fois 50 ml). La phase organique est séchée, filtrée et évaporée pour donner 1,11 g (94%) de cristaux bruns. Pf = 71°C. $R_f = 0.2$ AcOEt/Hex (50/50). RMN ¹H (CDCl₃) : $\delta = 1.33$ (t, 3 H, ³J = 7,2

Hz), 3.7 (s, 4 H), 4.29 (q, 2 H, $^3J = 7,2$ Hz), 6.16 (t, 1 H, $^4J = 2,1$ Hz), 6.76 (d, 2 H, $^4J = 2,1$ Hz); RMN ^{13}C (CDCl_3): $\delta = 15.2, 61.6, 106.4, 107.7, 133.2, 148.3, 167.8$. HRMS calc. pour $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 181.0977, obtenu 181.0976.

5-hydroxyméthyl-1,3-bis-*tert*-butyloxyphénylène-carbamate (21): Une solution de 3,5-bis(*tert*-butyloxy-carbamate)benzoate d'éthyle (**19**) (100 mg, 0,26 mmol) dans le diéthyléther anhydre (10 ml) est ajoutée goutte à goutte à une suspension de LiAlH_4 (15 mg, 0,39 mmol, 1,5 éq.) dans le diéthyléther anhydre (10 ml) à -15°C . Le milieu réactionnel est agité 12h en laissant la température revenir à la température ambiante. Le LiAlH_4 en excès est éliminé par ajout d'eau goutte à goutte. Après évaporation de la phase organique, le résidu est purifié sur colonne de silice en utilisant un mélange d'AcOEt/Hexane 20/80 comme éluant pour obtenir 48,4 mg (55%) de cristaux blancs. Pf = 173°C . $R_f = 0.5$ AcOEt/Hex (50/50). RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 1.48$ ppm (s, 18 H), 2.0 (s, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 6.69 (s, 2 H), 7.05 (d, 2 H, $^4J = 1.7$ Hz), 7.34 (t, 1 H, $^4J = 1,7$ Hz); RMN ^{13}C (CDCl_3): $\delta = 29.1, 66.0, 81.5, 112.0, 140.1, 143.7, 153.5$.; HRMS calc. pour $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 339.1920, obtenu 339.1925.

3,5-bis(*tert*-butyloxycarbamate)benzyl-4-méthylbenzènesulfonate (22) : À une solution de 5-hydroxyméthyl-1,3-bis-*tert*-butyloxyphénylèncarbamate (21) (444 mg, 1,13 mmol) dans 20 mL de THF anhydre, du NaH 60 % (80 mg, 2 mmol, 1,5 éq.) est ajouté. Après 30 minutes d'agitation à 0°C, une solution de chlorure de tosyle (275 mg, 1,44 mmol, 1,1 éq.) dans 20 mL de THF anhydre est ajoutée goutte à goutte. Après 19h d'agitation à température ambiante, 10 mL d'eau sont ajoutés. Une extraction au toluène, lavage de la phase organique avec une solution de NaCl saturé, séchage de la phase organique et évaporation sont effectués tour à tour. Le produit est purifié sur colonne de gel de silice (AcOEt/Hexane 15/85) pour obtenir 363 mg de cristaux blancs avec un rendement de 56 %. $R_f = 0.20$ (20%AcOEt / 80% Hex). RMN ^1H (CDCl_3) : $\delta = 1.47$ (s, 18 H), 2.41 (s, 3 H), 4.92 (s, 2H), 6.48 (s, 2H), 6.93 (d, 2H, $^4J = 1,8$ Hz), 7.29 (d, 2 H, $^3J = 8,5$ Hz), 7.41 (t, 1 H, $^4J = 1,8$ Hz), 7.75 (d, 2 H, $^3J = 6,7$ Hz) ; RMN ^{13}C (CDCl_3) : $\delta = 21.5, 28.1, 71.4, 80.6, 108.3, 112.3, 127.9, 129.8, 132.8, 134.9, 139.2, 144.7, 152.4$. HRMS calc. pour $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 515.1822, obtenu 515.1839.

3.8 Références

- (1) Li, C.; Ren, S.-F.; Hou, J.-L.; Yi, H.-P.; Zhu, S.-Z.; Jiang, X.-K.; Li, Z.-T.
Angew. Chem. Int. Ed. **2005**, *44*, 5725.
- (2) Sessler, J.; Magda, D.; Furuta, H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 818.
- (3) Kovacs, G.; Timar, Z.; Kupihar, Z.; Kele, Z.; Kovacs, L. *J. Chem. Soc., Perkin Transactions 1* **2002**, *10*, 1266.
- (4) Egholm, M.; Buchardt, O.; Christensen, L.; Behrens, C.; Freier, S. M.; Driver, D. A.; Berg, R.H.; Kim, S. K.; Norden, B.; Nielsen, P. E. *Nature* **1993**, *365*, 566.
- (5) Hanvey, J. C.; Peffer, N. J.; Bisi, J. E. Thomson, S. A.; Cadilla, R.; Josey, J. A.; Ricca, D. J.; Hassman, C. F.; Bonham, C. F.; Au, K. G. *Science* **1992**, *258*, 1481.
- (6) Nielsen, P. E.; Egholm, M.; Berg, R. H.; Buchardt, O. *Anti Cancer Drug Des.* **1993**, *8*, 53.
- (7) Cornejo, A.; Fraile, J. M.; Garcia, J. I.; Gil, M. J., Luis, S. V.; Martinez-Merino, V.; Mayoral, J. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5536.
- (8) Froidevaux, P.; Harrowfield, J. M.; Sobolev, A. N. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 4678.
- (9) Recker, J.; Müller, W. M.; Müller, U.; Kubota, T.; Okamoto, Y.; Nieger, M.; Vögtle, F. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4434.
- (10) Chessa, G.; Canovese, L.; Visentin, F.; Santo, C.; Seraglia, R. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1755.
- (11) Kotera, M.; Vigneron, J.-P.; Lehn, J.-M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1953.
- (12) Barsu, C.; Fortrie, R.; Nowika, K.; Baldeck, P. L.; Vial, J.-C.; Barsella, A.; Fort, A.; Hissler, M.; Bretonnière, Y.; Maury, O.; Andraud, C. *Chem. Commun.* **2006**, 4744.

Chapitre 4

Essais de synthèse des oligoarylamides

4.0 Introduction

Dans le chapitre précédent, des monomères ont été synthétisés. Le but du travail décrit de ce chapitre 4 était de trouver une alternative à la synthèse en phase liquide des oligoarylamides et d'améliorer cette stratégie de synthèse. Deux méthodes ont été essayées, soit la polycondensation (section 4.1) et la synthèse sur support solide (section 4.2). Des tentatives de polycondensation de la 2,6-diaminopyridine avec différents dérivés diacides carboxyliques ont été tentées. La copolymérisation a été choisie à cause de sa rapidité de synthèse de plusieurs monomères à la fois. Le problème majeur de la polycondensation est cependant la difficulté du contrôle exact de la longueur des chaînes hélicoïdales potentiellement synthétisables par cette méthode. C'est pour cette raison que nous nous sommes arrêtés, dans un deuxième temps, à la possibilité d'effectuer la synthèse des oligoarylamides sur support solide.

4.1 Polycondensation

Depuis les dernières années, beaucoup d'efforts ont été investis pour développer de nouvelles méthodes de synthèse de polymères. La chimie des polymères met davantage l'accès sur le développement de méthodes efficaces et des conditions douces pour la fabrication de nouveaux polymères.¹ Une voie pour synthétiser des polymères est la polycondensation d'acides carboxyliques avec des diamines aromatiques.

Les chlorures d'acyle sont utilisés pour la synthèse de polymères. La facilité avec laquelle ils sont hydrolysables, la difficulté de les entreposer et les réactions secondaires qu'ils créent diminuent grandement leur utilisation.² Une solution à ces inconvénients est l'utilisation d'agents de condensation. Cela crée une activation *in situ* et la condensation s'effectue dans des conditions douces. Cette méthode a été notamment utilisée lors de la synthèse de polyamides et de polyesters.³

Trois groupes principaux différencient les mécanismes lors du couplage d'un acide avec une amine : 1) Un intermédiaire acyle est formé et isolé avant le couplage 2) Un intermédiaire acyle est formé avec la réaction d'un agent de condensation, suivi immédiatement avec la réaction d'une amine 3) Un intermédiaire acyle est formé avec la réaction d'un agent de condensation dans une solution contenant une amine.

L'obtention de polymères ayant des poids moléculaires élevés ou non dépend des agents de condensation.² La polycondensation de diamines aromatiques avec l'acide isophthalique (méthode 3) a été effectuée à la température ambiante en présence d'un catalyseur, le 3-(benzothiazol-2-yl-thio)-1,2-benzoisothiazole-1,1-dioxide.⁴ Les polyamides ont été produits avec des viscosités entre 0.1 et 0.3 dL/g. L'utilisation du (2,3-dihydro-2-oxo-3-benzothiazolyl)phosphonate a été utile pour la préparation de polyamides à haut poids moléculaire sous des conditions douces.⁴ Les dérivés diacides peuvent être donc couplés avec des dérivés diamines aromatiques.

Lehn *et al.* ont été capables d'assembler onze monomères, soit un undécamère de pyridine-dicarboxamides.⁶ Les nombreuses étapes et les faibles rendements de couplage des différents monomères font que le rendement global de la réaction totale est très faible (< 0.5% après 4 étapes). Il est donc difficile et coûteux (en argent et en temps) d'obtenir de grandes quantités de matériel pour pouvoir poursuivre la fonctionnalisation par les bases d'ADN. Une polymérisation des monomères 2,6-diaminopyridine et acide pyridine-2,6-dicarboxylique afin de créer une hélice en une seule étape pourrait permettre la création d'une structure hélicoïdale et ce, en très peu de temps. Il est à noter qu'aucun article n'avait réussi à polycondenser des monomères diamines dérivés de la pyridine. Meijer *et al.* ont réussi à polymériser des isocyanates sous forme d'hélice grâce à des ponts hydrogène situés à l'extérieur de l'hélice, mais aucun exemple de pont hydrogène à l'intérieur de l'hélice n'a été rapporté jusqu'à présent.⁷

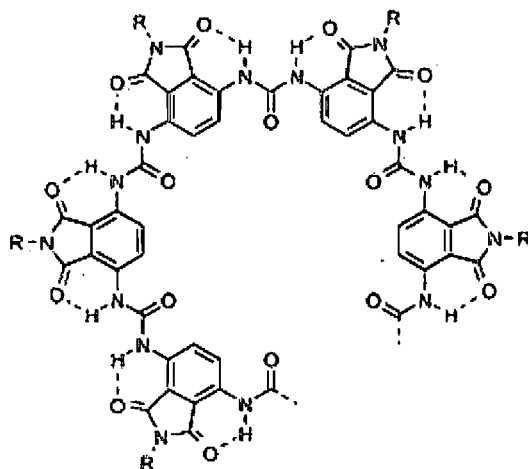
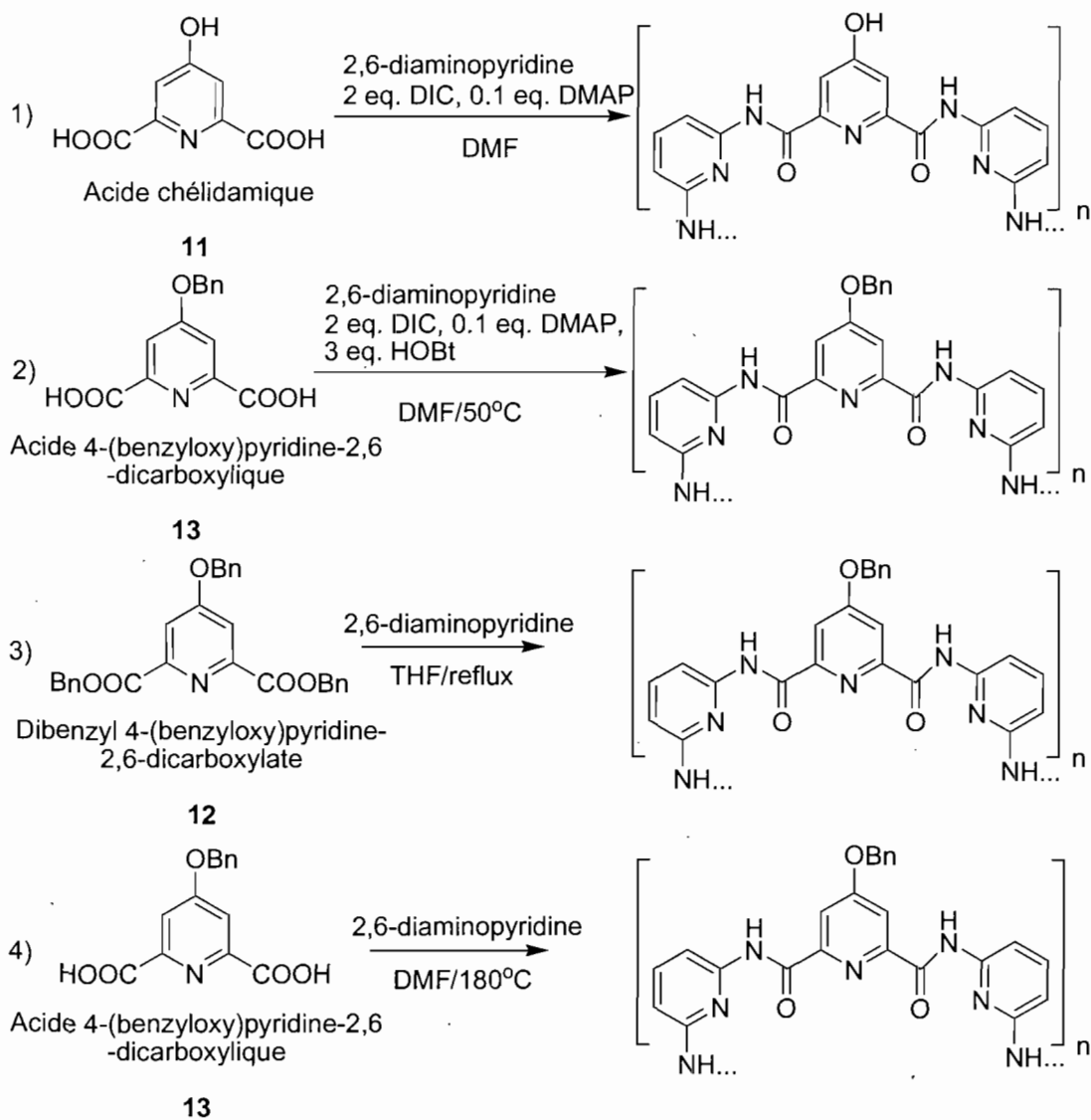
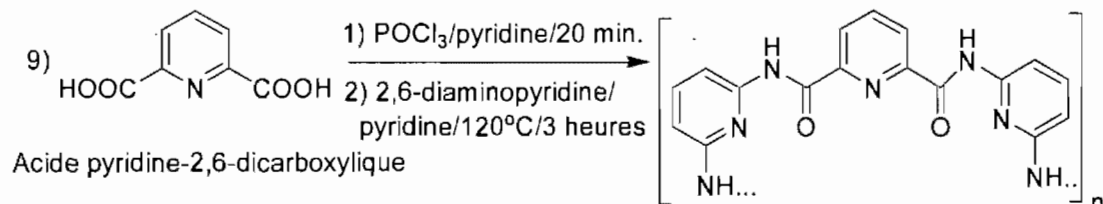
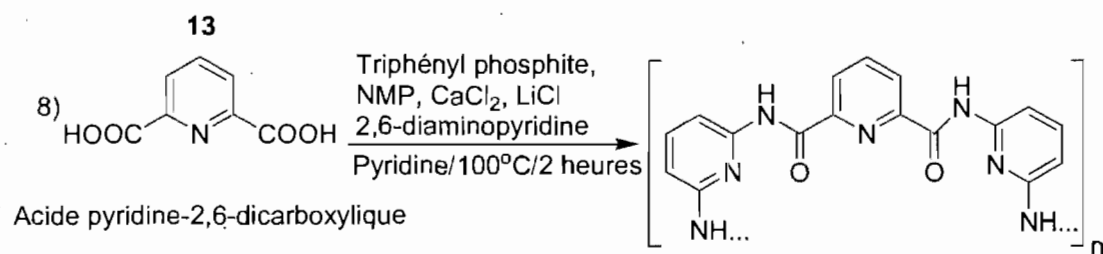
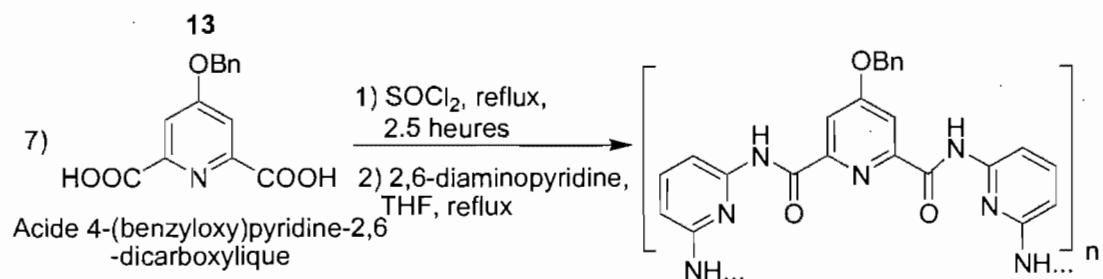
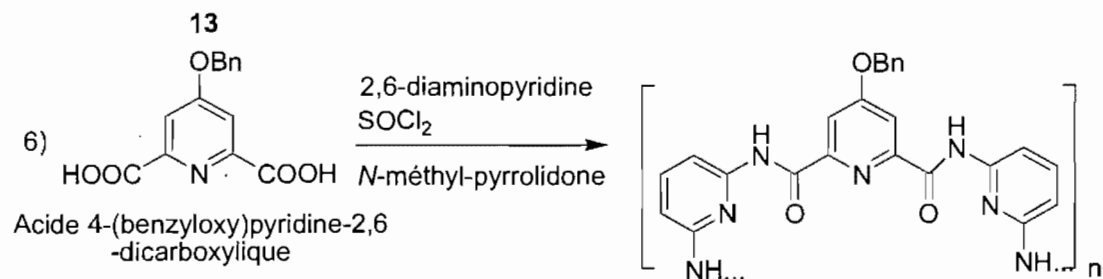
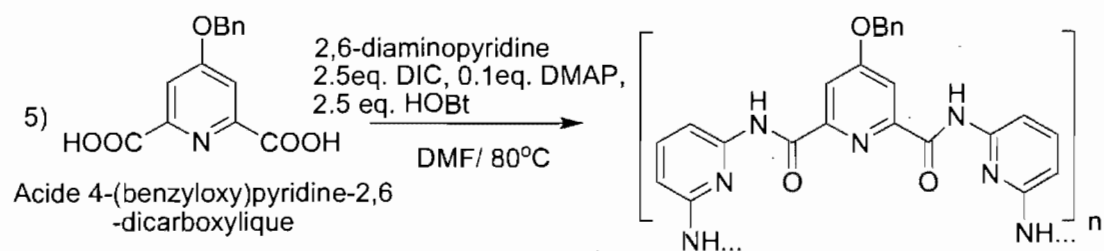


Figure 4.1 : Structure chimique d'un tour de l'hélice polymérique polyuréidophthalimide (R= (S)-3,7-diméthyl-octyl).⁷

Nous avons voulu polycondenser la 2,6-diaminopyridine avec des dérivés acide pyridine-dicarboxyliques. Une fois la structure sous forme hélicoïdale synthétisée, des nucléobases pourraient alors être greffées sur le pourtour de l'hélice.

Plusieurs essais de polycondensation ont été tentés. Voici les schémas réactionnels résumant les essais effectués avec la 2,6-diaminopyridine :





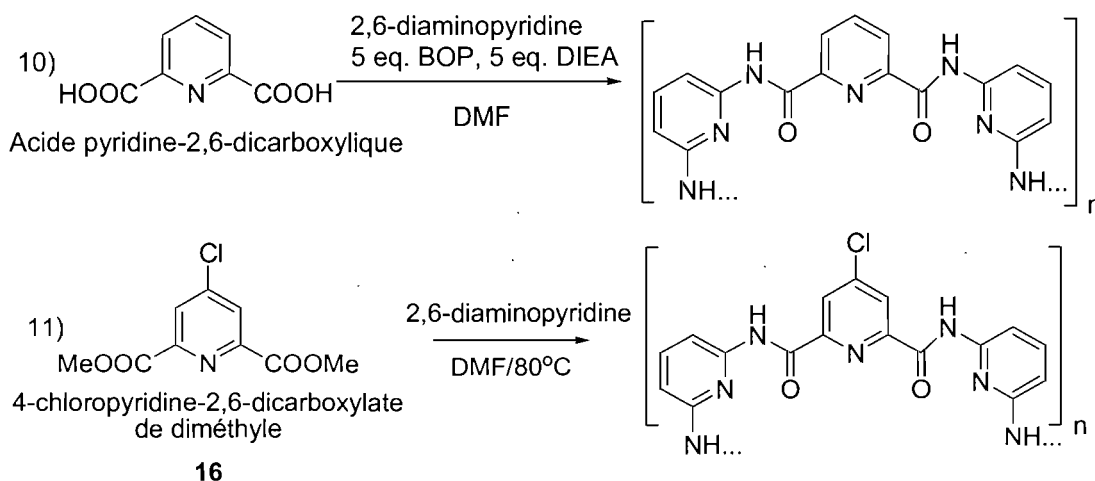


Schéma 4.1 : Tentatives de polymérisation de la 2,6-diaminopyridine dans différentes conditions réactionnelles.

La tentative de polycondensation #1 a été effectuée entre la 2,6-diaminopyridine et l'acide chélidamique en utilisant l'agent de couplage diisopropylcarbodiimide (DIC) avec le 4-*N,N*-diméthylaminopyridine. Aucune réaction n'a été observée et les réactifs de départ ont été retrouvés à la fin de la réaction.

La tentative #2 a été effectuée avec l'aide de l'acide chélidamique protégée en position 4 par un groupement benzyle. La protection de l'alcool par une fonction éther a été effectuée dans le but d'augmenter la solubilité du monomère en solvant organique. Seulement les réactifs de départ sont retrouvés à la fin de la réaction.

La tentative #3 a été réalisée avec le 4-(benzyloxy)-2,6-pyridinedicarboxylate afin de profiter des bons groupements partants que représentent les groupements benzyles. Une fois de plus, aucune polycondensation n'a été effectuée.

L'essai #4 utilise l'acide 4-benzyloxy-2,6-pyridine-2,6-dicarboxylique. Cette réaction a été effectuée dans le DMF à 180°C afin que les molécules d'eau formées soient évaporées et recueillies dans un Dean-Stark, malgré le risque que le DMF se décompose. Un produit non identifiable a été obtenu, probablement le fruit d'une dégradation.

L'acide 4-benzyloxy-2,6-pyridine-2,6-dicarboxylique a été de nouveau utilisé dans la tentative #5 avec le DIC, DMAP et HOBt mais cette fois-ci en chauffant le DMF à 80°C. Les réactifs de départ ont été de nouveau récupérés.

Les tentatives #6 et #7 se sont effectuées avec le SOCl₂ afin de créer des chlorures d'acyle *in situ* et de réagir immédiatement avec les amines de la 2,6-diaminopyridine. Deux solvants différents ont été utilisés dans chacun des cas, mais seulement les produits de départ ont été retrouvés.

Les tentatives #8 et 9 ont été effectuées en se basant sur des méthodes de polycondensation qui ont déjà été utilisées. L'essai #9 a été basé sur les travaux de Aoki *et al.*⁸ Leurs polymères étaient fabriqués à partir d'acide isophthalique et de diaminobenzène. Ils n'ont cependant pas fait d'essais avec une diaminopyridine.

Leurs méthodes n'ont cependant pas pu être appliquées à la 2,6-diaminopyridine, car seuls les réactifs de départ ont été obtenus.

La tentative #10 a été effectuée dans les mêmes conditions que lors de l'addition des monomères sur le support solide. Elle a été effectuée en présence de l'acide pyridine-2,6-dicarboxylique, de BOP et de DIEA dans le DMF. Contrairement à la synthèse sur support solide, aucune réaction n'a été observée.

L'essai #11 a quant à elle été effectuée avec le 4-chloropyridine-2,6-dicarboxylate de diméthyle dans le DMF en voulant recueillir le méthanol formé dans un Dean-Stark.

Aucune méthode de polycondensation n'a donné les résultats attendus, soit un polymère. On retrouvait seulement les produits de départ. Par contre, une polycondensation a fait l'objet d'une analyse plus poussée. La tentative #11 a été analysée par chromatographie d'exclusion de taille (SEC, de l'anglais *Size-Exclusion Chromatography*) car le produit obtenu était un goudron noir insoluble dans la plupart des solvants organiques, ce qui pouvait laisser présager un polymère. La technique d'exclusion de taille permet de séparer les molécules selon leur taille. Les molécules passent à travers une colonne remplie d'une phase stationnaire. Les molécules de grande taille seront éluées plus rapidement car elles passeront moins de temps dans les cavités de la phase stationnaire. Cette analyse a été effectuée dans le but de séparer les constituants du <<polymère>> en fonction de la taille. Des poids moléculaires élevés démontreraient la présence d'un oligomère, voire même d'un

polymère. La présence de petites masses moléculaires démontrerait cependant seulement la présence des monomères.

Un étalon, le polyéthylène glycol, a été préalablement utilisé afin de pouvoir comparer les temps de rétention obtenus avec la masse de l'étalon. Différentes masses connues du polyéthylène glycol ont été utilisées pour obtenir la courbe d'étalonnage suivante :

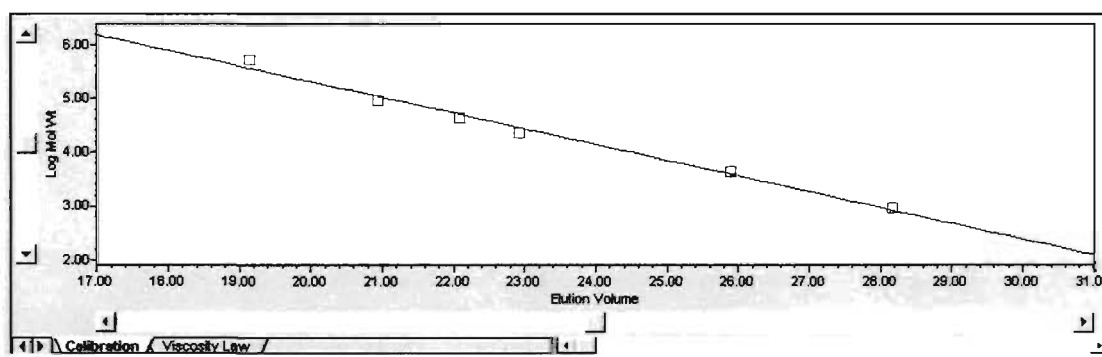


Figure 4.2 : Chromatogramme du log du poids moléculaire du polymère contrôle, l'éthylène glycol, en fonction du temps de rétention.

Notre échantillon a par la suite été analysé dans les mêmes conditions. Un chromatogramme du log du poids moléculaire versus le temps de rétention peut alors être obtenu en utilisant l'appareil de chromatographie d'exclusion de taille :

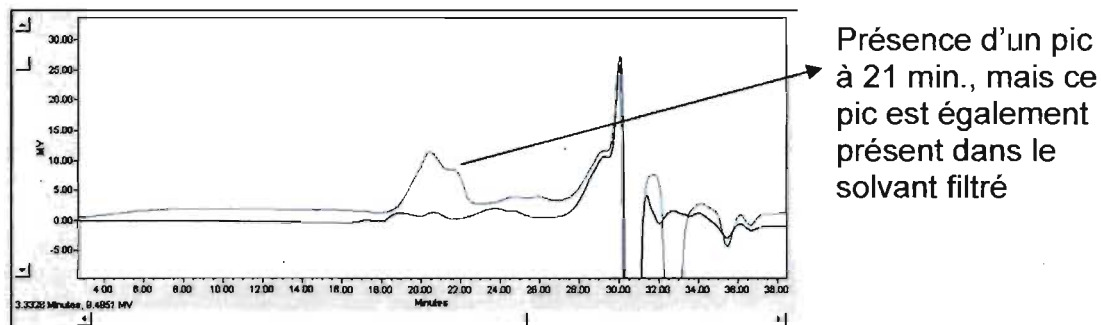


Figure 4.3 : Chromatogramme de la réaction #11 qui représente le log du poids moléculaire en fonction du temps de rétention.

Les valeurs de temps de rétention de notre échantillon ont été comparées aux poids moléculaires du polyéthylène glycol de masse connue. Malheureusement, seulement des traces des monomères de départ ont pu être détectées. Aucun polymère n'a donc été observé. Une impureté traînait probablement dans le système puisqu'un pic à 21 minutes était visible dans l'échantillon à analyser mais également dans le solvant pur et filtré. Ces résultats sont concordants au fait qu'aucun exemple n'a été trouvé dans la littérature afin de copolymériser la 2,6-diaminopyridine avec un diacide carboxylique. La 2,6-diaminopyridine n'avait d'ailleurs pas pu être ajoutée sur le support solide contrairement au 1,3-diaminobenzène.

Une polymérisation de l'acide 4-benzyloxy-pyridine-2,6-dicarboxylique aurait permis d'obtenir une hélice avec des groupements benzyloxy à l'extérieur de l'hélice. Les groupements benzyloxy auraient par la suite été déprotégés dans des conditions acides (HBr, 48%) laissant des groupements -OH libres pouvant être fonctionnalisés ultérieurement par des nucléobases (schéma 4.2).

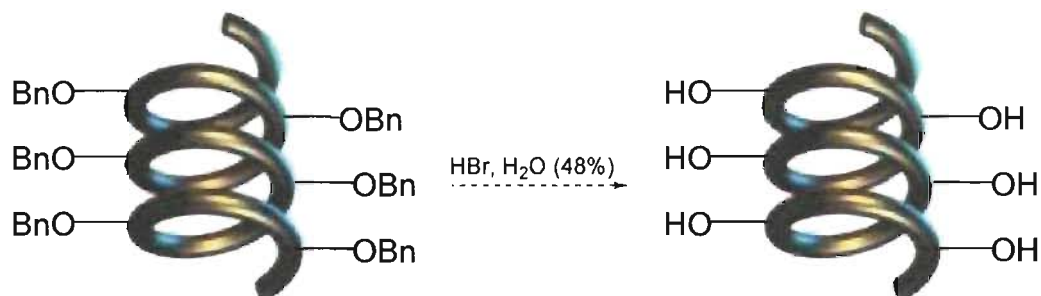


Schéma 4.2 : Déprotection de groupements benzyloxy provenant d'une éventuelle polycondensation de la 2,6-diaminopyridine.

Cette voie de synthèse n'ayant pas permis la synthèse d'oligoarylamides, nous nous sommes orientés vers la synthèse sur support solide.

4.2 Choix de la stratégie sur support solide

Il est reconnu que la synthèse sur support solide est une méthode rapide⁹ et efficace surtout du point de vue de la purification des produits finaux.¹⁰ Elle ne nécessite que des lavages avec différents solvants lors de la purification de la résine afin d'enlever toute trace de réactifs. La synthèse sur support solide permet de générer efficacement des bibliothèques de composés.¹⁰ De plus, dans notre cas, c'est une technique qui nous permettrait de contrôler l'addition des monomères et des oligomères. Cela pourrait nous servir à ajouter les monomères fonctionnalisés par des nucléobases selon la séquence désirée. La synthèse peut également s'effectuer sur une petite échelle, ce qui permet d'économiser des réactifs et de l'argent. Il est également envisageable d'obtenir des rendements plus élevés.

De plus, en faisant une revue de la littérature sur la synthèse d'hélices oligoamides aromatiques sur support solide, aucune publication n'a pu être trouvée. Des foldamères basés sur des oligo-*p*-benzamides ont été synthétisés tout récemment sur support solide.¹¹ Ils ont été synthétisés en utilisant la résine de Wang et en activant l'acide carboxylique avec du chlorure de thionyle. Dans notre cas, la résine utilisée est la <<rink amide>> MBHA dont la structure comporte une fonction amine réactive :

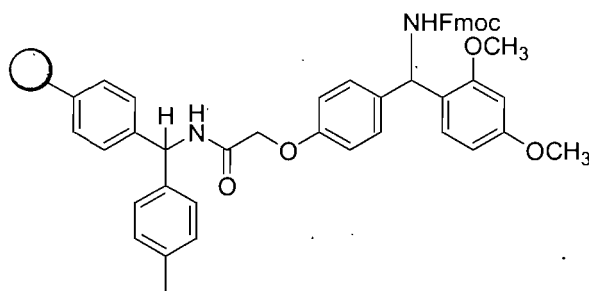


Figure 4.4 : Structure de la résine <<rink amide>> MBHA protégé avec un groupement Fmoc.

Pour pouvoir utiliser la résine, on doit préalablement cliver le groupement protecteur Fmoc avec de la piperidine dans du DMF dans un rapport volumique 1:4.

4.3 Résultats

Étant donné que la résine comporte une fonction amine, le premier monomère greffé sur la résine se doit d'être l'acide pyridine-2,6-dicarboxylique à cause de ses fonctions carboxyliques. On utilise 3 équivalents de l'acide afin de favoriser la réaction et d'éviter que 2 résines se greffent au même diacide. Suite à

l'addition du premier monomère, le 1,3-diaminobenzène est greffé. Les autres additions des monomères s'effectuent de façon alternée. Pour pouvoir effectuer des analyses des différents oligomères, ils sont clivés de la résine avec du TFA dans du dichlorométhane (95% TFA/5% CH₂Cl₂). De cette façon, nous avons noté jusqu'à présent la présence, par spectrométrie de masse, d'une masse qui pourrait correspondre à celle d'un octamère. Voici le schéma réactionnel du greffage de l'acide 2,6-pyridinedicarboxylique et du 1,3-diaminobenzène sur la résine <<rink amide>> MBHA :

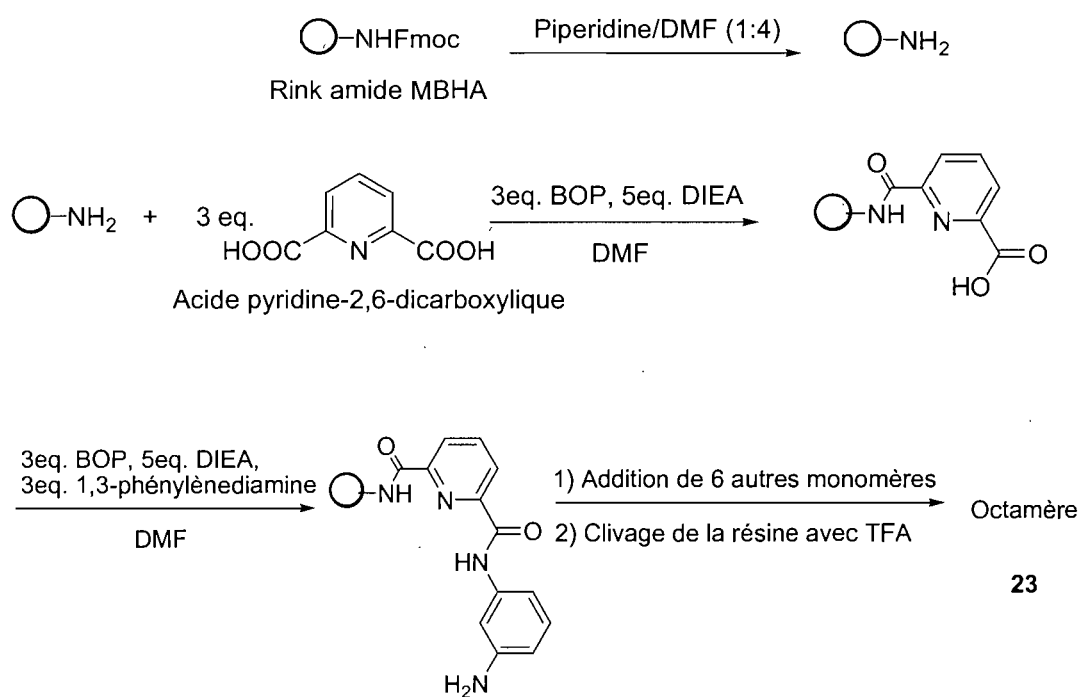


Schéma 4.3 : Vers la synthèse d'un octamère oligoarylamide composé d'acide pyridine-2,6-dicarboxylique et de 1,3-diaminobenzène.

Après 12 additions des monomères un par un, une LC-MS a été effectuée :

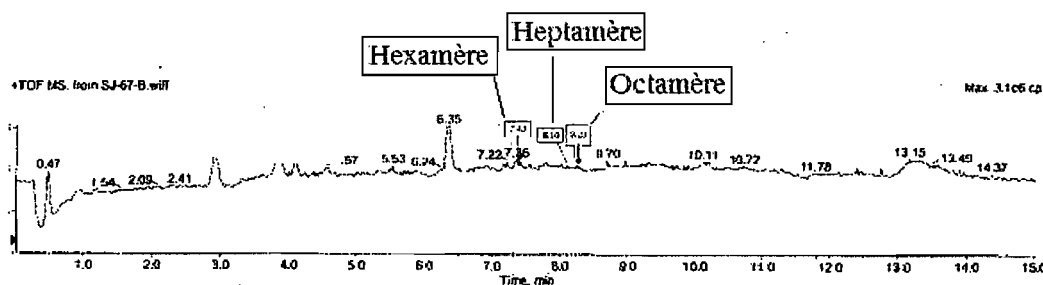


Figure 4.5 : Chromatogramme du mélange réactionnel non purifié analysé après une tentative de 12 additions.

On peut y noter la présence d'une masse qui correspond à celle de l'octamère. Pour observer la masse correspondant à celle de l'octamère, il faut toujours s'assurer que le précipité blanc qui se forme soit dissous en ajoutant une goutte de DMSO. Il est cependant difficile de prétendre que notre rendement de réaction pour l'obtention de l'octamère est supérieur à celui du groupe de J.-M. Lehn car la ligne de base du chromatogramme n'est pas parfaite, les pics se chevauchent légèrement et des masses autres que les produits attendus composent les différents pics. Il faudra donc purifier les différents constituants du mélange et ainsi pouvoir obtenir le rendement de réaction.

Le trimère (3), décrit dans le chapitre précédent, a été utilisé afin de remplacer le 1,3-diaminobenzène dans le but d'augmenter la vitesse d'addition des monomères sur le support solide. La tentative d'addition du trimère s'est effectuée selon le schéma réactionnel suivant, en utilisant la méthodologie décrite plus haut :

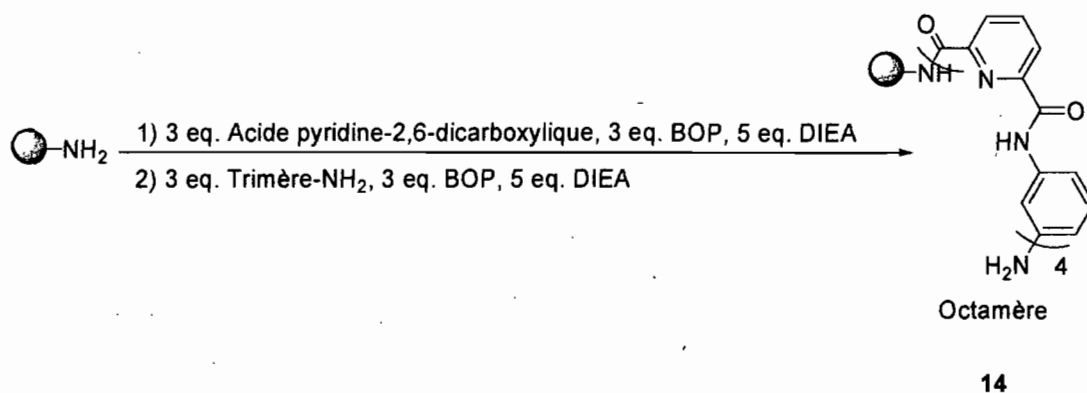


Schéma 4.4 : Vers la synthèse d'un octamère oligoarylamide avec l'aide d'un trimère-NH₂ (3).

On greffe en premier lieu l'acide pyridine-2,6-dicarboxylique sur la résine et par la suite, le trimère (3). L'analyse spectrométrique de masse (LC-MS) montre une masse qui pourrait représenter celle de l'octamère :

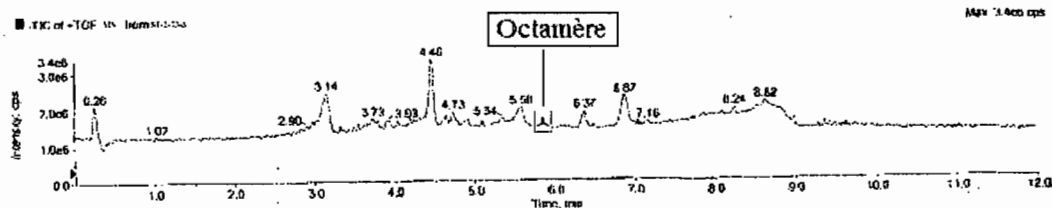


Figure 4.6 : Chromatogramme du mélange réactionnel non purifié analysé après une tentative de formation d'un dodécamère.

L'addition d'un tétramère pour la synthèse du dodécamère a alors été tentée à partir de l'octamère. Le dodécamère n'avait pas été synthétisé en solution auparavant par le groupe de J.-M. Lehn. Nous avons alors fait six additions au total sur la résine. Une LC-MS de ces réactions a également été effectuée.

Lors de l'analyse du dodécamère, un précipité blanc s'est formé. Ce précipité blanc de consistance ressemblant à une ouate n'était soluble que dans du DMSO chaud (entre 90 et 100°C). Les analyses de spectrométrie de masse (ESI, de l'anglais *Electrospray Ionisation*) étaient très risquées à effectuer à cause de la forte probabilité que le dodécamère précipite dans la colonne car les solvants utilisés sont l'eau et l'acétonitrile, une analyse MALDI (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization) a alors été tentée. Le principe de l'ionisation MALDI repose sur la désorption d'ions caractéristiques d'un analyte après irradiation par un faisceau laser d'un mélange cristallin de cet analyte dans une matrice. L'analyse MALDI est principalement utilisée pour déterminer la masse de protéines, de peptides, de sucres et de petits oligomères. L'échantillon est mis en solution puis mélangé à une solution d'un composé appelé matrice pour atteindre un ratio molaire de 1:100 environ. Les deux matrices que nous avons utilisées se nomment l'acide α -cyano-4-hydroxycinnamique et l'acide 2,5-dihydroxybenzoïque (DHB). Nous avons également utilisé deux techniques de dépôt, soit le <<dried doplet (DD)>> et le <<double layer (DL)>>. La DD consiste à mélanger la matrice et l'échantillon en solution et de déposer ce mélange sur la plaque. Lors du séchage, il devrait y avoir co-cristallisation de la matrice et de l'échantillon. Pour le DL, il s'agit de déposer tout d'abord une fine couche de matrice, de laisser sécher et ensuite d'appliquer une DD. La première couche devrait alors aider à cristalliser. Malheureusement, cette technique n'a pas permis de détecter le dodécamère. Il aurait été intéressant d'optimiser cette méthode en utilisant d'autres matrices par exemple. Cette molécule comportait donc des problèmes de solubilité.

L'acide 4-benzyloxy pyridine-2,6-dicarboxylique (**13**) a été synthétisée dans le but d'augmenter la solubilité des plus longs oligomères. Cette molécule pourra alors être utilisée pour le greffage sur la résine selon le schéma réactionnel suivant :

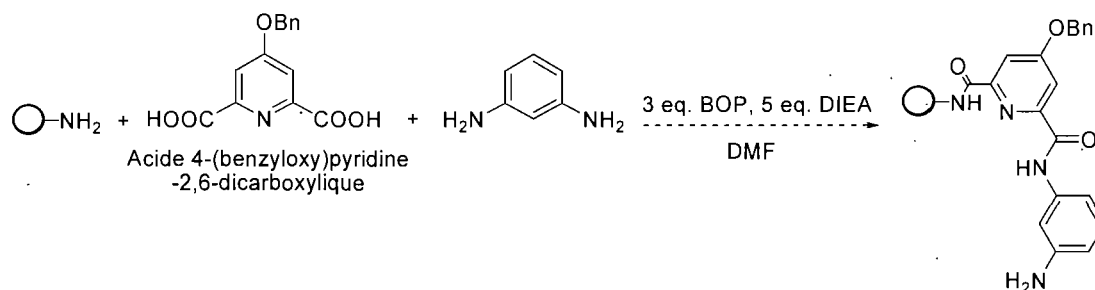


Schéma 4.5 : Vers la synthèse d'une hélice oligoarylamide avec le 1,3-diaminobenzène et l'acide 4-benzyloxy pyridine-2,6-dicarboxylique sur support solide.

Les monomères demeurent cependant à être greffés sur la résine. Si cette molécule n'est pas tout à fait soluble pour les plus longs oligomères, le groupement OBn peut être facilement remplacé par un dodécyloxy par exemple. Cette voie ouvre la possibilité de la synthèse des oligomères oligopyridines-dicarboxamides fonctionnalisés. Dans ce cas-ci c'est avec un groupement benzyle, mais on peut imaginer le remplacer par une des nucléobases A, C, G et T. En effet, on pourrait déprotéger le groupement OBn pour former un groupement -OH et ensuite le faire réagir avec le nucléotide que l'on veut greffer sur l'oligomère.

Le dernier essai d'oligomérisation a été effectué avec l'acide thiophène-2,5-dicarboxylique et le 1,3-diaminobenzène (Schéma 4.6). Un dérivé thiophène dicarboxylique a été utilisé car c'est la première fois que le thiophène aurait été incorporé dans une structure hélicoïdale. Voici le schéma résumant les résultats obtenus jusqu'à présent :

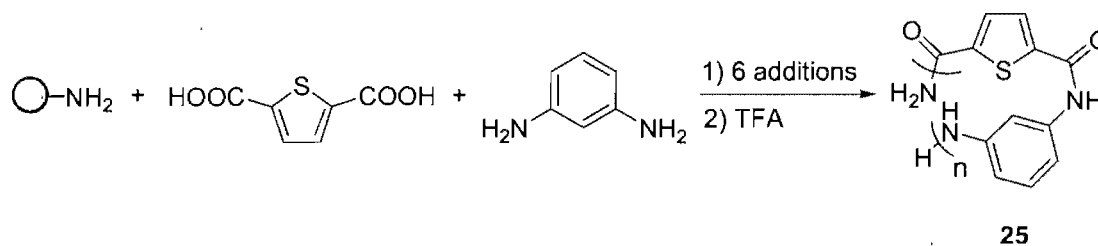


Schéma 4.6 : Vers la synthèse d'une nouvelle hélice composée d'acide thiophène-2,5-dicarboxylique et de 1,3-diaminobenzène ($n = 3$).

Dans le but de synthétiser cette hélice, la procédure générale de greffage sur la résine a été suivie. Lors de la tentative de synthèse, un suivi de l'évolution de l'addition sur la résine a été débuté. Pour ce faire, nous avons opté pour une analyse LC-MS. Voici ce qui a été obtenu après six additions, soit l'ajout de trois diacides et de trois diamines :

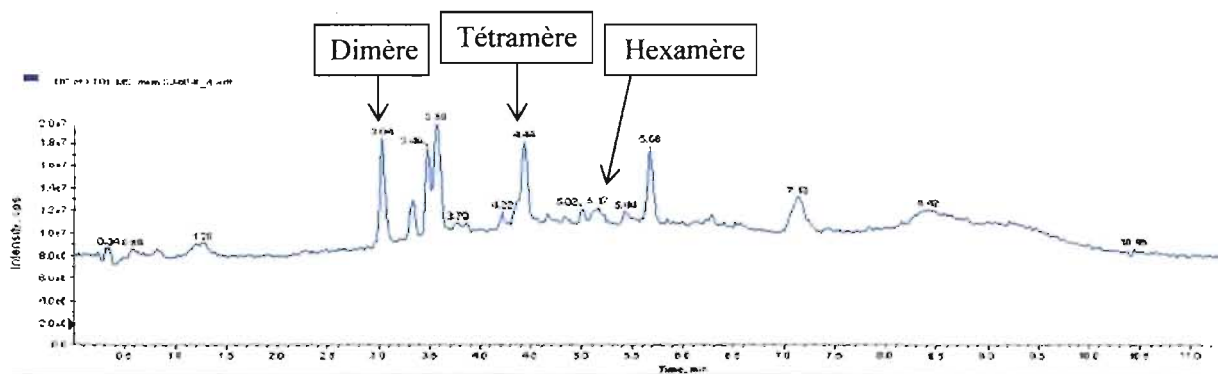


Figure 4.7 : Chromatogramme du mélange réactionnel non purifié analysé après 6 additions.

On peut donc observer à l'aide de ce chromatogramme la présence d'une masse correspondant à celle de l'hexamère (Fig. 4.7). Il est cependant en plus faible quantité. On peut supposer qu'il est minoritaire par rapport au composé dont la masse correspond au dimère et à celui qui correspond au tétramère. L'ordre d'éluion est également respecté, l'hexamère prend plus de temps à être élué que le tétramère et que le dimère. Six nouveaux monomères ont été ajoutés par la suite et un nouveau chromatogramme a été obtenu :

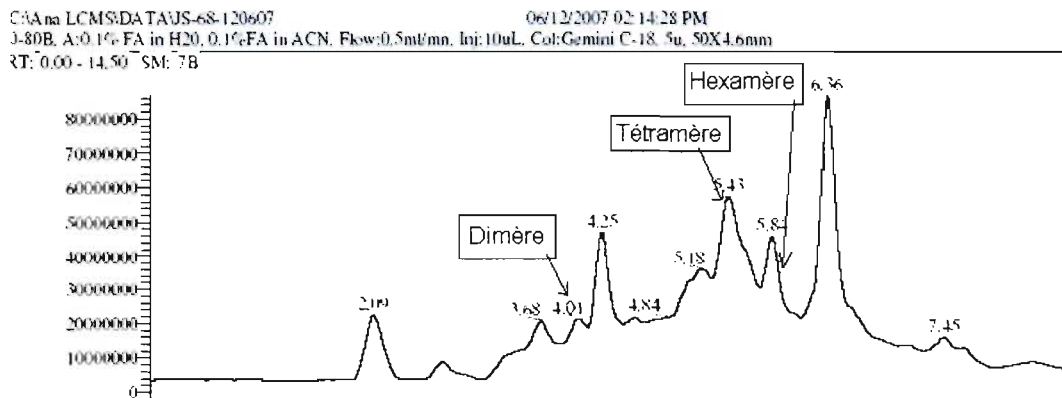


Figure 4.8 : Chromatogramme du mélange réactionnel non purifié analysé après une tentative de 12 additions.

On peut remarquer sur ce deuxième chromatogramme que l'intensité du composé qui semble être le dimère a diminué par rapport au tétramère et celle de l'hexamère a augmenté par rapport au tétramère (Fig. 4.8). Cela s'expliquerait par le fait que le dimère s'est transformé en tétramère et que le tétramère s'est transformé en hexamère. Il est à noter également que la présence d'oligomères de plus de six monomères n'est pas observée. Cela exigera une analyse plus poussée mais on peut émettre l'hypothèse que si une hélice se forme, cela rend l'accessibilité des groupements terminaux libres beaucoup plus difficile et ainsi défavorise des oligomères de plus grande masse moléculaire. Il aurait été intéressant de poursuivre en isolant l'hexamère avec l'aide d'une HPLC préparative. Cela aurait permis d'obtenir des cristaux pour vérifier l'hélicité de cet oligomère.

Nous avons pour but de purifier les oligomères de type pyridine-dicarboxamides afin de les caractériser. Il y avait cependant des risques que le produit précipite dans la colonne HPLC préparative à cause des conditions utilisées lors de la séparation (ACN + H₂O + 0.1% TFA). Par le fait même, le précipité aurait bloqué la colonne. Il faut à nouveau noter que du DMSO devait être ajouté pour prévenir la précipitation des oligomères. Une alternative a alors été envisagée. Il existe sur le marché des colonnes pour effectuer des chromatographies d'exclusion de taille pour pouvoir séparer des petits oligomères d'environ 1000g/mol. Dû au coût très élevé de ces colonnes, nous avons opté pour une autre méthodologie. Une modification des colonnes de silice allant avec les systèmes de chromatographie de la compagnie Biotage en chimie combinatoire a donc été essayée. La silice contenue dans la colonne a été vidée et remplacée par de la sephadex G-25. La sephadex G-25 est utilisée en chromatographie d'exclusion de taille pour les petites protéines et elle peut être utilisée avec des solvants organiques. Des tests préliminaires ont été réalisés sur deux molécules ayant des poids moléculaires distincts avec un débit de 1mL/min. Malheureusement, les deux molécules éluaient en même temps, ce qui ne nous a pas permis de caractériser les molécules et pouvoir affirmer que cette méthodologie de synthèse fonctionne.

4.4 Conclusion et Perspectives

Il est possible de penser que la 2,6-diaminopyridine est trop peu réactive pour la copolymérisation. On peut émettre l'hypothèse que l'atome d'azote de la pyridine désactive les deux groupements amines en délocalisant leurs doublets d'électrons libres vers le cycle aromatique et les empêche de réagir dans une réaction de polycondensation. Il a donc été impossible de polycondenser certains dérivés diacides avec la 2,6-diaminopyridine. La polycondensation de la 1,3-diaminobenzène avec des dérivés diacides aurait pu nous permettre d'obtenir des hélices avec une grande rapidité.

Les premières tentatives de greffage sur le support solide ont été réalisées à l'aide des monomères synthétisés dans le chapitre 3. Cette méthode pourrait permettre, pour la première fois, qu'un dérivé du thiophène soit incorporé au sein de la structure d'une hélice. Il reste cependant à optimiser la synthèse sur support solide. Le but serait d'obtenir les plus longues chaînes hélicoïdales possible. Pour valider chacune des structures d'hélices, la purification des oligomères afin d'obtenir des structures pures sera nécessaire. Des analyses RMN, structure cristalline et par HPLC seront nécessaires pour valider l'obtention d'oligomères par support solide.

4.5 Partie expérimentale

Procédure générale afin d'ajouter les monomères sur la résine :

Le groupement protecteur Fmoc est enlevé de la résine *rink amide* avec de la piperidine et du DMF dans un rapport 1 : 4. La résine est lavée successivement avec trois portions de DMF, MeOH et CH₂Cl₂, tous des solvants anhydres. Le monomère diacide (3eq.), DIEA (5eq.), BOP (3eq.) ainsi que 3 mL de DMF sont ajoutés à la résine (0,61mmol/g). L'agitation s'effectue sur une période de 24 heures avec un bras mécanique. La résine est lavée avec du MeOH anhydre (3 fois 5mL) et du DMF anhydre (3 fois 5mL). Le monomère diamine est ensuite greffé à la résine dans les mêmes conditions réactionnelles. L'ajout des monomères est ainsi effectué tour à tour jusqu'à la séquence désirée. Lorsque le clivage des billes de résine est désiré pour des fins d'analyse, la résine est préalablement lavée avec du MeOH et du DMF anhydre sur un papier filtre. Le clivage de la résine s'effectue ensuite avec l'aide du TFA (95%) dans le DCM (5%). On évapore les solvants, on filtre ensuite et on lave ensuite la résine avec du MeOH et de l'ACN anhydre. Le solvant est à nouveau évaporé et séché sous vide. Les oligomères sont alors obtenus. La résine seule (sans ajout de monomère) a également été clivée dans les mêmes conditions afin d'observer les produits et les masses qui en résultent.

Analyses spectrométriques de masse des mélanges clivés de la résine;

Oligomère 23 :

Octamère HRMS calc. pour $C_{52}H_{40}N_{13}O_8$ (M+H)⁺ 974.3123, obtenu 974.3

Hexamère HRMS calc. pour $C_{39}H_{30}N_{10}O_6$ (M+H)⁺ 734.2350, obtenu 735.2432

Tétramère HRMS calc. pour $C_{26}H_{22}N_7O_4$ (M+H)⁺ 496.1733, obtenu 496.1664

Oligomère 24 :

Octamère HRMS calc. pour $C_{52}H_{40}N_{13}O_8$ (M+H)⁺ 974.3123, obtenu 974.3127

Pentamère HRMS calc. pour $C_{52}H_{40}N_{13}O_8$ (M+H)⁺ 645.1846, obtenu 645,1856

Tétramère HRMS calc. pour $C_{26}H_{22}N_7O_4$ (M+H)⁺ 496.1733, obtenu 496,1754

Oligomère 25 :

Hexamère HRMS calc. pour $C_{36}H_{27}N_7O_6S_3$ (M+H)⁺ 750.1263, obtenu 750,1.

Tétramère HRMS calc. pour $C_{24}H_{19}N_5O_4S_2$ (M+H)⁺ 506.0957, obtenu 506,1.

Dimère HRMS calc. pour $C_{12}H_{12}N_3O_2S$ (M+H)⁺ 262.0650, obtenu 262,1.

Conditions utilisées pour LC-MS :

-Colonne : C18 4.6mm x 150mm

-Température de la colonne : 40°C

-Débit : 0.5mL/min -Pression : 400 bar

-Éluant : A : H₂O
B : ACN

Temps	B%
0	5
12	90
13	90
13.2	5
20	5

4.6 Références

- (1) Allen, G. Jr.; Bevington, C. *Comprehensive Polymer Science*, Oxford Edition, **1989**, 5.
- (2) Ueda, M. *Synlett* **1992**, p.605.
- (3) Ueda, M. *Kobunshi (High Polymers)*, **1986**, 35, p.128.
- (4) Ueda, M.; Kawaharasaki, N. *Makromol. Chem. Rapid. Commun.* **1982**, 3, p.881.
- (5) Ueda, M.; Kameyama, A.; Ikeda, C. *Polym. J.* **1987**, 19, p.673.
- (6) Berl, V.; Huc, I.; Khoury, R. G.; Lehn, J.-M. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 2798.
- (7) Gorp, J. V.; A. J. M. Vekemens, J.; Meijer, E. W. *Chem. Commun.*, **2004**, 60.
- (8) Aoki, Y.; Ogata, S.-I.; Higashi, F. *Journal of polymer science* **1982**, 20, 2081.
- (9) Brown, A. R.; Hermkens, P. H.; Ottenheijm, H. C. J.; Rees, D. C. *Synlett* **1998**, 817.
- (10) Park, M.-S.; Oh, H.-S.; Cho, H.; Lee, K.-H. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1053.
- (11) König, H. M.; Abbel, R.; Schollmeyer, D.; Kilbinger, A. F. M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1819.

Chapitre 5

Conclusion et Perspectives

La chimie supramoléculaire est décrite comme la chimie au-delà des molécules. La chimie supramoléculaire s'intéresse aux liaisons non-covalentes et aux interactions entre molécules. C'est une science qui fait intervenir plusieurs disciplines de la science comme la chimie, la physique et la biologie. Puisque les caractéristiques qui régulent le fonctionnement des organismes biologiques, les propriétés que possèdent certains matériaux ou encore qui dictent les propriétés de transformation de certaines formes d'énergie sont de nature supramoléculaire, beaucoup d'intérêt y est apporté. La liaison sélective d'une molécule avec l'ADN implique un phénomène de chimie supramoléculaire. Pour créer de tels systèmes, la conceptualisation de structures possédant des caractéristiques électroniques et stériques de complémentarité à l'ADN est nécessaire.

Les thérapies actuelles pour les cellules cancéreuses incluent des traitements qui sont toxiques pour le corps humain et des résistances face à ces médicaments peuvent en résulter. Les hélices organiques fonctionnalisées avec des nucléobases pourraient éventuellement servir à empêcher la réplication cellulaire des cellules cancéreuses en ciblant des séquences de nucléotides précises et ainsi fournir un futur traitement anti-cancer. L'approche que nous avons envisagée est de conjuguer des polyamides aromatiques avec des nucléobases, afin de créer une hélice fonctionnalisée par des nucléobases, dans le but de l'autoassocier avec l'ADN.

Premièrement, cinq monomères pouvant être incorporés dans les hélices ont été synthétisés. Il s'agit des monomères acide 4-benzyloxy-2,6-pyridine dicarboxylique, 4-fluoro-2,5-diaminobenzoate de méthyle, l'acide 2-fluoroisophtalique et le 4-méthoxy-3,5-dinitrobenzoate de méthyle et le N^2,N^6 -bis(di-*tert*-butyl-3-aminophénylcarbamate)pyridine-2,6-dicarboxamide. Ces monomères pourront être incorporés éventuellement à l'intérieur de structures hélicoïdales à l'aide d'un support solide afin de créer une librairie. La technique de synthèse sur support solide devra cependant être optimisée préalablement.

Deuxièmement, les monomères formant les différentes hélices devront être fonctionnalisés avec des nucléobases avec des rendements satisfaisants. Des essais de fonctionnalisation du 4-hydroxypyridine-2,6-dicarboxylate de diméthyle par le 6-chlorométhyluracile ont été réalisés, mais une optimisation de la réaction devra être mise au point. Ces monomères fonctionnalisés pourront être par la suite greffés sur le support solide selon la séquence désirée.

Troisièmement, des essais préliminaires d'oligomérisation ont été effectués par polycondensation et en utilisant la synthèse sur support solide. Les essais de polycondensation étant très peu concluants, la synthèse sur support solide semble être plus prometteuse. De plus, la synthèse sur support solide pourrait permettre de contrôler la séquence en nucléobases. Les premiers essais de synthèse d'hélices de type pyridine-dicarboxamides ainsi qu'un dérivé du thiophène ont été réalisés. Il est à noter qu'une masse pouvant correspondre à celle d'un octamère a été observée pour la pyridine-dicarboxamides par spectrométrie de masse. Les oligomères de type

pyridine-dicarboxamides observées devront être purifiées à l'aide d'une HPLC préparative couplé à un spectromètre de masse. Une masse pouvant correspondre à celle d'un hexamère a été également observée, par LC-MS, pour le dérivé du thiophène. Cette molécule devra être purifiée pour être ensuite pleinement caractérisé par spectrométrie de masse, RMN ^1H ainsi que l'obtention d'une structure cristalline pour vérifier son hélicité. C'est d'ailleurs la première fois que des hélices pourraient avoir un monomère dérivé du thiophène au sein de leur structure.

Pour la validation de notre hypothèse initiale, soit la conception d'un inhibiteur de la transcription cellulaire, des tests de liaison seront effectués avec des petits segments d'ADN. Le but ultime du projet sera atteint lorsque l'hélice fonctionnalisée sera utilisée *in vitro* afin de vérifier le taux de réplication cellulaire avec et sans structure hélicoïdale.

Voici une représentation visuelle de la formation du complexe attendu entre un dérivé oligopyridine-dicarboxamides et de l'ADN simple brin provenant d'une cellule en processus de réplication cellulaire :

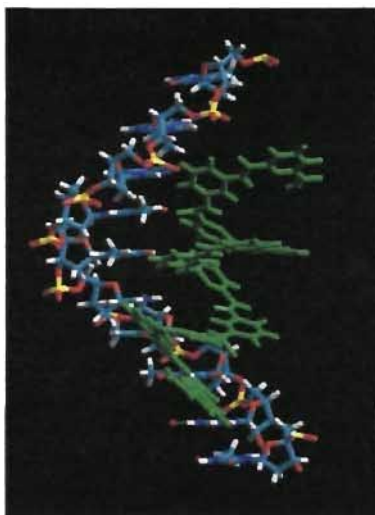


Figure 5.1 : Formation des structures secondaires avec l'ADN simple et double brin en fonction de la séquence des nucléobases greffées sur le squelette oligoarylamide (résultat de modélisation moléculaire obtenu par AutoDock 6.0).

Il existe des techniques afin de caractériser les interactions pouvant intervenir entre des molécules et l'ADN. Ces techniques permettent de vérifier si une molécule peut interagir avec l'ADN dans le but de concevoir de nouveaux médicaments ayant des propriétés anticancéreuses. Il existe notamment le titrage calorimétrique isotherme (ITC, de l'anglais *isothermal titration calorimetry*), la calorimétrie à balayage différentiel (DSC, de l'anglais *Differential Scanning Calorimetry*) et le point de fusion du complexe d'ADN en présence du ligand (de l'anglais *DNA UV melting*). Ces techniques permettent de caractériser la thermodynamique des interactions pouvant intervenir entre l'ADN et les petites molécules dans le but de trouver des médicaments potentiels de façon rationnelle.¹ Une fois qu'une molécule se lie à l'ADN, les constantes de liaison peuvent être obtenues.

Étant donné que la synthèse de l'hélice composée d'oligoamides aromatiques fonctionnalisée avec des nucléobases n'est pas encore terminée, des tests de liaisons préliminaires ont été effectués avec le trimère-NH₂ (**3**). Cette molécule a été utilisée à titre de remplaçant d'une hélice de plus grand poids moléculaire. Les tests de liaison entre l'ADN et un trimère de type oligoarylamide pourraient permettre de savoir si notre molécule possède la capacité interagir avec de l'ADN dans le but de développer un inhibiteur potentiel de la réplication cellulaire. Le trimère a été dissous dans 80% de CDCl₃ et 20% de DMSO. Le DMSO était nécessaire afin de solubiliser l'uracile dont la RMN a été également effectuée dans les mêmes conditions. Le tube a été chauffé à 50°C pendant 5 minutes afin de donner de l'énergie et ainsi aider la complexation entre le trimère et l'uracile. Une deuxième RMN a été effectuée en ajoutant de l'uracile afin de voir si des changements de déplacements chimiques survenaient. Le tube a de nouveau été chauffé à 50°C pendant 5 minutes. De l'uracile a été ajouté une troisième fois et chauffé à nouveau. Les spectres RMN ont tous été analysés en les comparant avec les RMN des produits de départ. Malheureusement, aucune différence n'a été observée, autant pour le trimère que pour le 6-chlorométhyluracile. Cela indique que les molécules ne se lient probablement pas entre elles.

Étant donné que notre trimère débute une structure hélicoïdale, nous avons poursuivi les tests de liaison avec un oligonucléotide simple brin de 25 bases afin qu'il y ait une plus grande similarité de conformation. La séquence choisie aléatoirement est la suivante : 5'-GCT GTC CAG CCC CAG GCC CTG GAT G-3'. Le trimère **3** a été dissous dans 10% DMSO et 90% H₂O et une RMN a été prise.

Une RMN a également été prise de l'oligonucléotide dans les mêmes solvants deutérés. Une goutte de HCl a été ajoutée dans le but de protonner les amines terminales et ainsi aider à la solubilité du trimère. Une goutte de HCl a été également ajoutée dans chacun des tubes RMN afin d'avoir les mêmes conditions pour la RMN. Une fois de plus, aucune différence n'a pu être observée entre le mélange ADN-trimère et ses molécules seules même lorsque le tube ADN-trimère a été chauffé à 50°C pendant 10 minutes.

Le travail présenté dans ce mémoire constitue un premier pas vers la synthèse d'oligoarylamides fonctionnalisés par des nucléobases. Plusieurs voies de synthèse de ces molécules hélicoïdales ont été testées afin de trouver la meilleure façon d'assemblage de ces entités. Avec les petites avancées effectuées et présentées ici, le projet pourra prendre un développement important, surtout pour ce qui est de l'identification d'inhibiteurs potentiels de la réplication cellulaire.

5.2 Références

(1) Barcelo, F.; Capo, D.; Portugal, J. *Nucleic Acids Research* **2002**, *30*, 4567.