



Forschungszentrum Karlsruhe
Technik und Umwelt

Wissenschaftliche Berichte
FZKA 6558

**Aspects structuraux,
combinatoires et
dynamiques d'auto-
assemblages organiques**

Volker Berl

Institut für Nanotechnologie

Oktober 2000

Forschungszentrum Karlsruhe

Technik und Umwelt

Wissenschaftliche Berichte

FZKA 6558

**ASPECTS STRUCTURAUX,
COMBINATOIRES ET DYNAMIQUES
D'AUTO-ASSEMBLAGES ORGANIQUES**

Volker BERL

Institut für Nanotechnologie

An der Fakultät für Chemie der *Université Louis Pasteur Strasbourg*
durchgeführte und genehmigte Dissertation

Forschungszentrum Karlsruhe GmbH, Karlsruhe

2000

UNIVERSITÉ STRASBOURG I - LOUIS PASTEUR
U.F.R. DE SCIENCES CHIMIQUES

N° : 3595

THÈSE

présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ LOUIS PASTEUR
DE STRASBOURG

(DOCTORAT EUROPÉEN)

DISCIPLINE : CHIMIE ORGANIQUE MOLÉCULAIRE ET SUPRAMOLÉCULAIRE

par

Volker BERL

**ASPECTS STRUCTURAUX,
COMBINATOIRES ET DYNAMIQUES
D'AUTO-ASSEMBLAGES ORGANIQUES**

soutenue publiquement le 11 octobre 2000 devant la commission d'examen :

Prof. Dr. J.-M. LEHN	Directeur de thèse
Président : Prof. Dr. M. W. HOSSEINI	Rapporteur interne
Prof. Dr. H. RINGSDORF	Rapporteur externe
Prof. Dr. D. FENSKE	Rapporteur externe

Résumé

Aspects structuraux, combinatoires et dynamiques d'auto-assemblages organiques

La thèse s'inscrit dans le domaine de l'auto-assemblage supramoléculaire organique à base de liaisons hydrogène.

Les travaux initiaux portent sur l'utilisation de la reconnaissance moléculaire dans des systèmes modèles récepteurs-substrats pour la mise en pratique du concept de bibliothèques combinatoires dynamiques. Nous avons ainsi étudié la sélection et l'amplification d'un récepteur présentant une grande affinité pour un substrat barbiturique, à partir d'une bibliothèque dynamique d'isomères de conformation et de configuration. Un processus d'auto-assemblage séquentiel hiérarchisé a été réalisé par la déconvolution d'une bibliothèque dynamique de conformères d'un brin moléculaire d'oligo-isophtalamide. Le brin s'organise en un objet discoïde hélicoïdal lorsqu'il lie deux dérivés cyanuriques servant d'effecteur. Ces disques s'assemblent à leur tour en longues fibres, mises en évidence par microscopie électronique.

Ces travaux ont mené à une étude de l'hélicité moléculaire. Nous décrivons l'auto-organisation en simples hélices d'une nouvelle famille de brins moléculaires synthétiques oligo-pyridinedicarboxamides. Ces molécules présentent la propriété remarquable de s'auto-assembler en structures double-hélicoïdales bien définies, mimant ainsi le comportement moléculaire et structural de l'ADN. Des brins contenant jusqu'à 11 hétérocycles ont été préparés.

Dans le dernier volet, nous présentons un nouveau système de polymères supramoléculaires à deux composants homoditopiques capables de s'agréger en fibres de dimensions micrométriques. La forte sensibilité de ce système à la concentration, à la température, à la stœchiométrie et au rajout d'un agent de terminaison de chaîne a démontré le caractère adaptatif de ces nouveaux matériaux.

Ce travail de thèse inclut la conception et la synthèse des unités moléculaires, la mise au point des conditions pour l'auto-assemblage et la caractérisation des espèces et édifices obtenus.

Mots-clés : auto-assemblage · reconnaissance moléculaire · chimie combinatoire dynamique · liaisons hydrogène · conformation · (doubles) hélices · polymères supramoléculaires · fibres

Abstract

Structural, Dynamic and Combinatorial Aspects of Organic Supramolecules Generated Through Self-Assembly

This thesis integrates into the field of hydrogen bond mediated supramolecular organic self-assembly.

The initial work describes how molecular recognition events can be successfully implemented as a selection and amplification procedure from dynamic combinatorial libraries of synthetic receptors through molding processes. Accordingly, the selection of a receptor presenting the strongest affinity for a barbiturate substrate from a dynamic combinatorial library of conformational/configurational isomers is described. Molecular recognition of cyanuric effector molecules through hydrogen bonding deconvolutes a dynamic combinatorial library of rotamers of a molecular oligo-isophthalamide strand. The strand undergoes a conformational reorganization into a helical disk-like object. In a hierarchical self-assembly process, these templated helical disks stack to yield long fibers, as revealed by electron microscopy.

Subsequent studies have addressed the topic of molecular helicity. The self-organization (folding) of a new class of synthetic molecular strands into well-defined single helices is described. These oligo-pyridinedicarboxamide strands possess the remarkable property to self-assemble into discrete double-helical architectures, thus mimicking the molecular and structural features of DNA. Molecular strands containing up to 11 heterocycles have been prepared.

In the last part of the work, a novel two component homoditopic supramolecular polymer system, capable of associating into polymeric fibers of multi-micrometric dimensions, is presented. The strong influence of concentration, temperature, stoichiometry, as well as of end-capping and cross-linking agents on the fiber formation process has demonstrated the adaptive character of these novel materials.

The thesis includes conceptual aspects and the syntheses of the employed molecular components, the optimization of the self-assembly conditions and the characterization of the molecular and supramolecular species.

Keywords : self-assembly · molecular recognition · dynamic combinatorial chemistry · hydrogen bonds · conformation · (double) helices · supramolecular polymers · fibers

Zusammenfassung

Strukturelle, dynamische und kombinatorische Aspekte organischer, durch Selbstaufbau erzeugter Supramoleküle

Die Dissertation befasst sich mit dem Selbstaufbau supramolekularer organischer Strukturen auf der Grundlage von Wasserstoffbrückenbindungen.

Im ersten Teil wird beschrieben, wie das Prinzip der molekularen Erkennung erfolgreich zur Auswahl und Anreicherung einer gewünschten Verbindung aus einer dynamischen kombinatorischen Substanzbibliothek synthetischer Rezeptorsysteme durch sogenannte Molding-Prozesse eingesetzt werden kann. So gelang es, einen Rezeptor, der die größte Affinität zu einem Barbitursäurederivat aufwies, quantitativ aus einer dynamischen kombinatorischen Bibliothek konformations- und konfigurationsisomerer Verbindungen anzureichern. Die molekulare Erkennung von Cyanursäurederivaten über Wasserstoffbrücken bewirkte die Dekonvolution einer dynamischen kombinatorischen Bibliothek, bestehend aus den rotameren Formen eines Oligoisophthalamid-Stranges. Die linearen Stränge gehen Konformationsänderungen ein und bilden helikale scheibchenförmige Strukturen, die sich wiederum in einem hierarchischen Selbstaufbauprozess zu langen Fasern aufeinanderstapeln, wie elektronenmikroskopische Untersuchungen ergaben.

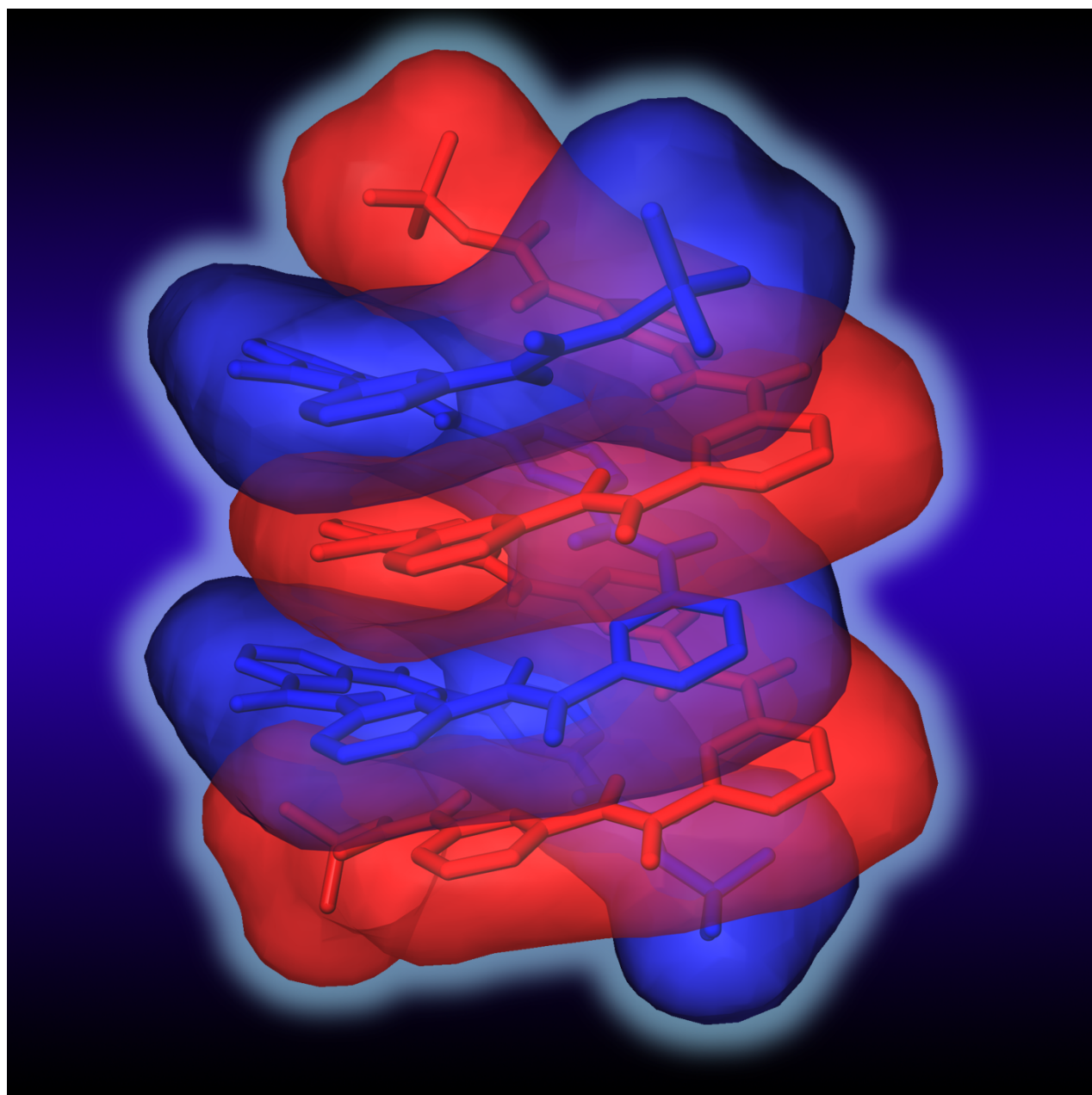
In Folgestudien wurde das Phänomen der molekularen Helizität untersucht. Es konnte die Selbstorganisation einer neuartigen Familie synthetischer molekularer Stränge, der Oligo-pyridinedicarboxamide, in Einfachhelix-Strukturen aufgezeigt werden. Außerdem wurde festgestellt, dass die Vertreter dieser Substanzklasse die Fähigkeit zur Ausbildung diskreter Doppelhelix-Strukturen besitzen. Dieser Sachverhalt stellt eine erstaunliche Parallele zum molekularen und strukturellen Verhalten der DNA dar. Es konnten Molekülstränge synthetisiert werden, die bis zu 11 Heterozyklen enthalten.

Im letzten Teil der Arbeit wird ein neuartiges supramolekulares Polymersystem vorgestellt, das auf zwei unterschiedlichen homoditopischen Komponenten aufbaut, die sich abwechselnd zu polymeren Fäden und Fasern von mehreren Mikrometern Länge zusammenlagern. Der ausgeprägt adaptive Charakter dieser neuen Materialien konnte aufgrund des Einflusses, den Konzentration, Temperatur und Stöchiometrie sowie die Zugabe von Kettenstopper- und Verzweigungssubstanzen auf den Faserbildungsvorgang ausüben, nachgewiesen werden.

Die Dissertation enthält die Erörterung konzeptioneller Aspekte, die detaillierte Beschreibung der Synthese der verwendeten Verbindungen und der Optimierung der Bedingungen des Selbstaufbaus sowie die Charakterisierung der molekularen und supramolekularen Spezies.

Schlüsselwörter : Selbstaufbau · molekulare Erkennung · dynamische kombinatorische Chemie · Wasserstoffbrücken · Konformation · (Doppel)-Helizes · Supramolekulare Polymere · Fasern

**ASPECTS STRUCTURAUX,
COMBINATOIRES ET DYNAMIQUES
D'AUTO-ASSEMBLAGES ORGANIQUES**



Volker BERL

Octobre 2000

Illustration de couverture

Structure cristalline de la forme dimérique double-hélicoïdale de l'heptamère **76** déterminée par diffraction des rayons-X. Les deux brins de la double hélice, en représentation stick, montrent leur surface de van-der-Waals transparente, calculée en prenant en compte les hydrogènes CH_2 qui sont omis dans la représentation des brins. Les deux brins sont colorés différemment (cf. Chapitre 3).

*Meiner Freundin Sylvie
und meinen lieben Eltern gewidmet*



*„Je planmäßiger wir vorgehen,
um so wirkungsvoller trifft uns der Zufall.“*

Friedrich Dürrenmatt

(“The more we plan, the stronger we get hit by chance.”)

(Loose translation from the German by Jean-Marie Lehn)

Acknowledgements

I would like to express my warmest thanks to Professor Jean-Marie Lehn for the unique and fascinating opportunity to conduct my doctoral thesis within his research group in Strasbourg, for his patience, constant support and encouragement, as well as his remarkable ability to share and impart his knowledge, be it scientific or general. His highly stimulating presence and his devotion to science was a never expiring source of motivation for me, inspiring my own creativity and making the research period under his direct supervision an unforgettable experience and a valuable personal and scientific enrichment.

I also thank Professors Helmut Ringsdorf (University of Mainz), Dieter Fenske (University of Karlsruhe), and Mir Wais Hosseini (University Louis Pasteur Strasbourg) for accepting to judge this thesis.

I express my gratitude in particular to Dr. Ioan Huc, Dr. Stéphane Vincent, Dr. Mubarik Chowdhry and Dr. Louis Cuccia for their assistance in the lengthy process of proof-reading the manuscript.

I would like to address special thanks to Dr. Ioan Huc for his intensive support and the fruitful and highly productive collaboration throughout my whole thesis, to Dr. Richard Khoury for the numerous crystal structure data collections and solutions, to Dr. Michael Krische for his synthetic contributions, to Dr. Marcel Mayor, Dr. Emmanuel Pitsinos and Dr. Stéphane Vincent for their valuable synthetic and practical advice and Dr. Paul Baxter for highly inspiring scientific, and sometimes philosophical, discussions. Without their presence, many parts of this work could not have been accomplished as such. I am happy to count all of them among my friends.

I am deeply thankful to Dr. Marc Schmutz for all the collaborative electron microscopy work he performed at IGBMC, Illkirch. The pictures presented in this thesis represent only a small fraction of the hundreds of photographs taken on the numerous samples studied.

It proved to be particularly enriching to collaborate with different departments at ULP Strasbourg, such as crystallography (Dr. A. DeCian, Dr. N. Kyritsakas, Prof. J. Fischer), NMR spectroscopy (Dr. R. Graff, Dr. J. Raya, C. Sizun), mass spectrometry (Dr. E. Leize, H. Nierengarten, Prof. A. Van Dorsselaer) and molecular modeling (M. Baaden, E. Engler, Dr. A. Varnek, Prof. G. Wipff), and at the polymer institute Charles Sadron (Dr. J. Selb, Dr. F. Candau, Dr. D. Sarazin), where V. Ulery conducted viscosimetry measurements. At the Collège de France, Paris, M.-J. Brienne performed quite a number of DSC measurements. Prof. V. Solov'ev kindly provided and explained to me the use of his Chem-Equili computer program for the simple calculation of equilibrium constants. Prof. H. Tsitsishvili helped me out with mathematical problems. Dr. J.-P. Kintzinger supported me with solutions to NMR related problems. I wish to express my sincere gratitude to all these people.

Furthermore, I would very much like to thank the permanent staff of the laboratory for their guidance and assistance throughout this thesis, especially Patrick for the NMR support and for computer related help. Jacline merits special acknowledgements for all her help with practical details and administrative

procedures, and Bernard, “le vieux docteur”, for enlightening bad days with his ever lasting happiness and his very special and unique sense of humour. All of them, including Annie, Doris and Phi-ho have always been willing to lend a hand.

Rich, Ivan, Michael, Mike, Marcel, Katha, Dario, Ana, Guido, Daniel, Paul, Manos, Mubarik, Louis, Roberto, Anne, Kevin, Esther, Ulrich, Olof, Tor, Stéphane, Sophie, Silviu, Mario, Marie-Noelle, Annie and all the other not explicitly mentioned former or present members of the ‘JML gang’: Thank you so much for sharing ideas and beers, for helping me out and for creating the exceptionally pleasant environment in Labo Lehn !

‘Moleko – the Molecule Game’ could be realized thanks to the assistance and support of Prof. M. Kirch, was graphically designed in collaboration with Visual Design GmbH, Karlsruhe, (Christian Caroli) and produced by CNRS-Éditions, Paris. The numerous persons involved in this project and the many companies in France and Germany having substantially sponsored this enterprise aimed at the defence, illustration and promotion of chemistry are greatly acknowledged here.

I would also like to thank Christian Caroli for his support with computer related questions and for helping me shape the cover picture of this thesis.

This thesis has been financially supported by two independent research fellowships, from the Verband der Chemischen Industrie e.V. (Germany, 1997-1998) and from the Forschungszentrum Karlsruhe GmbH (Germany, 1999-2000). Additionally, the Collège de France provided some supplementary financial support, so did the Fondation Naturalia et Biologia.

Je ne saurais enfin comment exprimer toute ma reconnaissance à Sylvie pour son amour, son soutien permanent et son encouragement tout au long de mon travail de thèse.

Mein besonderer Dank gilt nicht zuletzt meinen lieben Eltern. Sie waren es, die schon früh meine naturwissenschaftlichen Neigungen erkannten, meine Interessen weckten und mich vielseitig förderten. Durch ihr Engagement und ihre liebevolle Unterstützung haben sie maßgeblich zum Gelingen meiner Doktorarbeit beigetragen.

Table des matières

Acknowledgements	I
Table des matières	III
Introduction générale	1
I.1. Génération de structures discrètes par auto-assemblage	1
I.2. L'auto-assemblage en tant que processus dynamique.....	5
I.3. L'auto-assemblage vu sous l'aspect combinatoire.....	6
Chapitre 1 Exploration du concept de chimie combinatoire dynamique et de bibliothèques combinatoires virtuelles	9
1.1. Introduction	9
1.1.1. Aspects de la chimie combinatoire.....	9
1.1.1.1. La synthèse de bibliothèques combinatoires	10
1.1.1.2. Conception de bibliothèques combinatoires et génération de diversité.....	10
1.1.1.3. L'identification d'un composant actif.....	11
1.1.1.4. Résumé des caractéristiques les plus importantes de la chimie combinatoire.....	12
1.1.2. Le concept de chimie combinatoire dynamique - l'approche supramoléculaire à la chimie combinatoire	13
1.1.2.1. Les caractéristiques de DCLs et VCLs	13
1.1.2.2. Réflexions sur les composants et processus mis en jeu	14
1.1.3. Diversité dynamique/virtuelle moléculaire et supramoléculaire : l'implémentation du concept de DCC - une brève revue.....	16
1.1.3.1. Exemples des travaux de notre laboratoire.....	16
1.1.3.2. Autres contributions.....	19
1.1.4. Diversité dynamique/virtuelle intramoléculaire : équilibres conformationnels et configurationnels et processus d'ajustement induit	22
1.2. Sélection par ajustement induit d'un récepteur de barbiturate à partir d'une bibliothèque combinatoire dynamique d'isomères de conformation et de configuration.....	25
1.2.1. Le système modèle et la génération de diversité structurale	25
1.2.2. Moulage par ajustement induit.....	27
1.2.2.1. Amplitude de l'effet et spécificité de l'association.....	27

1.2.2.2.	Détermination quantitative de la stabilité du complexe 3:4 et preuve de la réversibilité des équilibres décrits.....	29
1.2.3.	Informations structurales – étude de rayons-X.....	32
1.2.4.	Stabilité chimique : dégradation oxydative éliminatoire d'azote <i>versus</i> oxydation contrôlée en position 2'	34
1.2.5.	Tentatives d'augmenter la complexité structurale.....	35
1.3.	Exploration d'autres systèmes modèles de récepteurs artificiels à base d'imines.....	37
1.3.1.	Conception de récepteurs auto-assemblants.....	37
1.3.2.	Études d'un récepteur d'acides barbituriques s'auto-assemblant de manière réversible par formation d'imines entre oxoamides et amino-acétamides	40
1.3.2.1.	Voies de synthèse explorées pour la préparation des réactifs primaires	40
1.3.2.2.	Études de réactivité.....	41
1.3.3.	Vers l'amplification d'un récepteur d'acide isophtalique à partir d'une bibliothèque combinatoire dynamique d'imines	41
1.3.3.1.	Synthèse et propriétés des produits	41
1.3.3.2.	Études de la formation réversible d'imines et de la possibilité de leur réduction en amines	43
1.3.3.3.	Études de stabilité du complexe 32:37₂:49	43
1.3.3.4.	Génération de diversité et analyse de l'effet de la cible	44
1.4.	Conclusion et perspectives.....	45

Chapitre 2 Expression macroscopique de la reconnaissance moléculaire : auto-assemblages séquentiels hiérarchisés 47

2.1.	Introduction.....	47
2.1.1.	Auto-assemblages hiérarchisés – une définition	47
2.1.2.	Exemples choisis d'auto-assemblages séquentiels hiérarchisés.....	48
2.1.2.1.	Exemples de systèmes auto-assemblés hiérarchisés artificiels.....	48
2.1.2.2.	Exemples de processus hiérarchisés biologiques	50
2.2.	Génération hiérarchisée d'auto-assemblages supramoléculaires à partir de brins moléculaires, induite par la reconnaissance moléculaire d'effecteurs.....	52
2.2.1.	Conception du système programmé exploré – aspects combinatoires et potentiel pour un auto-assemblage hiérarchisé.....	52
2.2.2.	Synthèse des composés moléculaires.....	57
2.2.3.	L'auto-assemblage primaire	58
2.2.3.1.	Observations qualitatives	58
2.2.3.2.	Détermination de la stœchiométrie d'association	59
2.2.3.3.	Détermination des constantes d'association	59
2.2.3.4.	Coopérativité positive	61
2.2.3.5.	Caractérisation de la géométrie de 51:52₂ par des expériences de NOE.....	63
2.2.4.	Auto-assemblage secondaire hiérarchisé.....	65
2.2.4.1.	Considérations et observations qualitatives	65
2.2.4.2.	Description quantitative de l'assemblage hiérarchisé en solution.....	66
2.2.4.3.	Évidences qualitatives pour l'auto-assemblage hiérarchisé en fibres	67
2.2.4.4.	Visualisation de la formation de fibres par microscopie électronique.....	68

2.2.4.5.	Tentatives de cristallisation.....	71
2.3.	Conclusion et perspectives.....	71
Chapitre 3	Formation et interconversion dynamique de simples et doubles hélices moléculaires maintenues par liaisons hydrogène et par empilement aromatique.....	73
3.1.	Introduction	73
3.1.1.	Aspects de motifs hélicoïdaux	73
3.1.2.	Hélicité moléculaire - motif de base pour les systèmes inspirés de la biologie	74
3.1.3.	Biomolécules sous forme de simples hélices.....	75
3.1.3.1.	Les polysaccharides.....	75
3.1.3.2.	Les polypeptides	75
3.1.4.	Biomolécules en doubles et multiples hélices.....	76
3.1.4.1.	Les acides nucléiques	76
3.1.4.2.	Les polypeptides à configurations alternées <i>D,L</i> : la gramicidine.....	76
3.1.4.3.	Structures protéiques hélicoïdales d'ordre supérieur	77
3.1.4.4.	Auto-assemblages protéiques hélicoïdaux d'ordre supérieur	77
3.1.5.	Systèmes synthétiques s'auto-organisant en simples hélices	78
3.1.5.1.	Hélicité par restrictions géométriques covalentes et encombrement moléculaire	78
3.1.5.2.	Hélicité induite par des préférences conformationnelles - la notion de 'codon d'hélicité'.....	78
3.1.5.3.	Hélicité par interactions intramoléculaires	80
3.1.5.4.	Hélicité induite par des interactions intermoléculaires.....	81
3.1.5.5.	Hélicité induite par des effets solvophobes	81
3.1.5.6.	Hélicité induite par la coordination d'ions métalliques.....	82
3.1.6.	Systèmes synthétiques s'auto-assemblant en doubles et multiples hélices	83
3.1.6.1.	Doubles, triples et quadruples hélices formées par la coordination d'ions métalliques.....	83
3.1.6.2.	Doubles hélices générées par la reconnaissance entre brins d'oligopeptides synthétiques à configurations alternées <i>D,L</i>	85
3.1.6.3.	Formation de doubles hélices pour quelques polymères synthétiques.....	85
3.2.	Partie I: Programmation hélicoïdale moléculaire - repliement d'oligo-pyridine-dicarboxamides en simples hélices moléculaires	86
3.2.1.	Conception d'une nouvelle classe de foldamères à liaisons hydrogène intramoléculaires	86
3.2.1.1.	Préférences conformationnelles.....	86
3.2.1.2.	Le codon d'hélicité et ses aspects géométriques.....	87
3.2.2.	Méthodologie de synthèse.....	88
3.2.2.1.	Préparation des brins heptamériques	88
3.2.2.2.	Préparation des brins pentamériques et undécamériques.....	89
3.2.2.3.	Développement d'une stratégie de synthèse avec une étape clé de monodéprotection.....	91
3.2.3.	Formation de simples hélices à l'état solide.....	91
3.2.3.1.	Aspects structuraux des simples hélices à l'état solide	92
3.2.3.2.	Conséquences géométriques de la formation de simples hélices	95

3.2.3.3.	Symétrie C_2 ?	96
3.2.3.4.	Modes de recouvrement	96
3.2.3.5.	Formation d'un réseau infini à liaisons hydrogène entre hélices dans le cristal de 81	98
3.2.4.	Formation de simples hélices en solution.....	99
3.2.4.1.	Observations qualitatives	99
3.2.4.2.	Étude de l'heptamère 64 dans le chloroforme	99
3.2.4.3.	Étude comparative dans le DMSO	100
3.2.5.	Énergies conformationnelles et simulation de dynamique moléculaire du repliement en simple hélice	102
3.2.5.1.	Études conformationnelles	102
3.2.5.2.	Simulations dynamiques stochastiques du repliement en hélice.....	102
3.3.	Partie II : Auto-assemblage de doubles hélices organiques moléculaires maintenues par la reconnaissance entre brins d'oligopyridine-dicarboxamides.....	104
3.3.1.	L'observation de la formation de dimères dans des solutions concentrées des heptamères 64 et 73	105
3.3.1.1.	Expériences de concentrations et de températures variables sur les heptamères 64 et 73	105
3.3.1.2.	Expériences de transfert de saturation.....	106
3.3.1.3.	Étude par spectrométrie de masse « electrospray »	108
3.3.1.4.	L'hypothèse de la formation d'un dimère double-hélicoïdal en solution.....	108
3.3.1.5.	Stabilité des dimères de 64 et de 73 et influence de l'eau sur l'équilibre en solution.....	109
3.3.2.	Structure cristalline de la double hélice de l'heptamère 73	111
3.3.2.1.	Aspects cristallographiques de la double hélice [73] ₂	111
3.3.2.2.	Aspects structuraux du duplex formé par 73	111
3.3.2.3.	La molécule d'eau cocrystallisée à l'intérieur du duplex formé par 73	113
3.3.3.	Synthèse d'analogues structuraux.....	114
3.3.3.1.	Synthèse de l'heptamère 68	114
3.3.3.2.	Synthèse du pentamère 78	114
3.3.4.	Auto-assemblage du pentamère 78 en solution.....	115
3.3.4.1.	Effet de la dilution	115
3.3.4.2.	Effet de la température.....	116
3.3.5.	Structures cristallines de deux doubles hélices différentes obtenues pour le même pentamère 76	117
3.3.5.1.	Double hélice régulière [76] ₂ A	117
3.3.5.2.	Double hélice tordue [76] ₂ B	119
3.3.6.	Comparaison structurale des doubles hélices [76] ₂ A , [76] ₂ B et [73] ₂	121
3.3.6.1.	Différents modes de construction.....	121
3.3.6.2.	Différents modes de recouvrement	122
3.3.7.	Études en solution de l'heptamère 68 - aspects dynamiques de l'auto-assemblage en double hélice.....	124
3.3.7.1.	Formation de dimère [68] ₂	124
3.3.7.2.	Stabilité du dimère.....	125
3.3.7.3.	Analyse par FAB-MS	125
3.3.7.4.	Structure dissymétrique du dimère [68] ₂ en solution.....	126

3.3.8.	Modélisation du comportement dynamique de doubles hélices par des simulations dynamiques stochastiques	129
3.4.	Conclusion et perspectives.....	131
Chapter 4	Supramolecular Polymers: Towards Novel Adaptive Materials	133
4.1.	Introduction	133
4.1.1.	Examples of Supramolecular Polymer Systems from our own Laboratories	134
4.1.2.	Examples from Other Groups.....	136
4.2.	Studies on a Novel Supramolecular Polymer System Involving Multiple Heterocomplementary Polytopic Components.	138
4.2.1.	Design Strategy	138
4.2.2.	Synthesis of the Molecular Components.....	141
4.2.3.	Solution Studies on the Polymeric Assemblies.....	143
4.2.3.1.	Determination of Association Strengths.....	143
4.2.3.2.	Cooperativity of Substrate Binding.....	145
4.2.3.3.	Variable Temperature Studies – Qualitative Evidence for Aggregate Formation.....	146
4.2.3.4.	End-capping and Cross-linking in Solution.....	147
4.2.3.5.	Relaxation Studies in Chloroform and NOE Experiments	148
4.2.3.6.	Maldi-TOF Mass Spectrometry	149
4.2.4.	Crystal Structure of Bisreceptor 87	150
4.2.4.1.	Crystallographic Aspects.....	150
4.2.4.2.	Structural Aspects.....	151
4.2.5.	Electron Microscopy Studies.....	151
4.2.5.1.	Fiber Formation in Chloroform/Heptane Mixtures	151
4.2.5.2.	Fiber Formation in Tetrachloroethane	152
4.2.5.3.	Fiber Formation in Toluene.....	156
4.2.6.	Comparison of the Results from EM and the Solution Studies to a Mathematical Model.....	160
4.2.6.1.	Principle Considerations for the Mathematical Model	160
4.2.6.2.	Calculated Results and their Comparison to the Experimental Observations on the Linear Supramolecular Polymer 87_x:83_y	161
4.2.7.	Preliminary Rheological Studies and Attempts to Determine the Molecular Weight Distributions	164
4.2.7.1.	Viscosimetry	165
4.2.7.2.	Gel Permeation Chromatography (GPC)	167
4.3.	Conclusion and Perspectives	168
Chapter 5	Experimental Section.....	171
5.1.	General Methods	171
5.1.1.	Reaction Procedures, Solvents and Chemical Reagents.....	171
5.1.2.	Chromatographic Methods	171
5.1.3.	Analytical Methods and Instruments	172
5.2.	Computer Assisted Methods	174
5.2.1.	Molecular Modeling	174
5.2.2.	Molecular Visualization.....	175

5.2.3.	Mathematical Treatments	175
5.2.4.	NMR Titrations and Dilutions	176
5.2.5.	Others	176
5.3.	Synthetic Procedures and Characterization of the Molecular Components	177
5.3.1.	Synthetic Procedures for Chapter 1	177
5.3.2.	Synthetic Procedures for Chapter 2	195
5.3.3.	Synthetic Procedures for Chapter 3	199
5.3.4.	Synthetic Procedures for Chapter 4	209
5.4.	Crystallographic Data	215
Bibliographic References and Notes		217
Appendix A		227
A.1.	Supramolecular AA Plus BB Type Linear Polymerization – The Analytical Treatment of a Thermodynamic Approach	227
A.2.	Comparison to Established Molecular Size Distribution Models	233
Appendix B		235
B.1.	List of Abbreviations	235
B.2.	Synthesized and Employed Molecular Components	237
Appendix C Moleko® - The Molecule Game		249
C.1.	Summary	249
C.2.	Introduction	249
C.3.	The Game Approach to Teach Chemistry	250
C.4.	Moleko® - The Molecule Game	251
C.5.	Game Components and Mode of Play	251
C.6.	Introducing Chemistry – the Moleko Way	253
C.7.	Conclusion	255
C.8.	Acknowledgements	255
C.9.	Literature Cited	255
Conclusion et résumé		257
Conclusion and Abstract		261

Introduction générale

I.1. Génération de structures discrètes par auto-assemblage

L'auto-assemblage en chimie supramoléculaire est un concept puissant et hautement efficace pour la création spontanée et programmée de structures complexes et d'architectures à l'échelle nanométrique,^[1,2] à partir de plus petites unités moléculaires. Ce processus se produit sur la base des propriétés de reconnaissance moléculaire des unités moléculaires. L'information nécessaire pour piloter ce processus, le programme moléculaire, est stockée dans l'ossature covalente des composants. La mise en œuvre de l'auto-assemblage est réalisée par des algorithmes de reconnaissance non-covalents, c'est-à-dire par des règles de construction, qui opèrent au moyen d'interactions moléculaires sélectives. De ce fait, l'auto-assemblage peut être considéré comme une procédure de traitement d'information moléculaire – on parle alors de systèmes supramoléculaires programmés. Le passage des molécules (les unités de base) – les tectons – à des supermolécules oligomoléculaires aboutit à une augmentation de la complexité.^[3] Des édifices supramoléculaires discrets de structures variées et fascinantes ont été générés, tels que des boîtes,^[4] carrés,^[5] figures en huit,^[6] hélicates,^[7] hélicates circulaires,^[8] cages,^[9] grilles,^[10] koilands,^[11] caténanes,^[12] rotaxanes,^[13] capsules,^[14] réseaux étendus,^[15] espèces dendritiques^[16] et une multitude d'autres. Leur complexité croissante peut être caractérisée entre autre par le nombre de composants différents par agrégat discret. Des auto-assemblages très complexes se trouvent dans de nombreuses structures biologiques, telles que dans la formation spontanée de la double hélice des acides désoxyribonucléiques (*Figure I-3, à droite*) ou dans diverses architectures quaternaires multiprotéiques (par exemple les enzymes à sous-unités multiples). Le terme auto-assemblage est aussi utilisé dans un contexte plus étendu pour désigner la formation d'entités discrètes à l'équilibre thermodynamique par des liaisons covalentes. Un tel auto-assemblage moléculaire est contrôlé par les caractéristiques conformationnelles intramoléculaires et reflète une prédisposition ou une préorganisation de ses composants pour former spontanément un assemblage discret. On peut en trouver des exemples dans la génération de macrocycles par liaisons covalentes^[40d] (cf. 1.1.3.2, *Figure 1-9b*).

La plupart des édifices supramoléculaires auto-assemblés décrits jusqu'ici sont construits sur deux types d'interactions non-covalentes spécifiques : la formation de liaisons de coordination à des métaux ou la formation de liaisons hydrogène. La connaissance de la géométrie de

coordination et le choix des sites donneur (D) et accepteur (A) de liaisons hydrogène permettent une programmation plus ou moins précise de l'architecture supramoléculaire résultante. Outre les liaisons hydrogène, d'autres effets électrostatiques peuvent être utilisés pour diriger la formation des espèces supramoléculaires organiques : les interactions coulombiennes (charges et dipôles permanents, de type ion-ion, ion-dipôle, ion-quadrupôle) et les interactions de van-der-Waals (dipôles induits, transfert de charge (par empilement aromatique), interactions dispersives ou de London).[17]

Quelles règles suivent les processus d'auto-assemblage ? De manière générale, le type d'édifice discret formé dépend de plusieurs facteurs critiques, structuraux et interactionnels :

- La nature des connectivités : la géométrie de coordination des ions métalliques impliqués et/ou les caractéristiques structurales et énergétiques des liaisons hydrogène.
- Les caractéristiques structurales des composants organiques (nature, nombre et disposition des sites de fixation, espaceur séparant les sites de fixation).
- Les effets stériques et conformationnels des différentes espèces assemblées, aboutissant éventuellement à une prédisposition ou une préorganisation (énergie des conformations et configurations).
- Le principe d'occupation maximale des sites. Le système évolue vers la/les espèce(s) présentant l'occupation la plus complète des sites de fixation disponibles (coopérativité positive).
- Le facteur entropique qui favorise l'état du système où le nombre d'espèces est maximale (impliquant des termes de solvation).

De plus, on peut faire la distinction entre trois étapes lors de processus d'auto-assemblage :

1. La reconnaissance moléculaire fixant sélectivement les composants complémentaires.
2. L'orientation dans la bonne disposition des composants les uns par rapport aux autres, permettant une croissance envers l'édifice désiré.
3. La terminaison du processus, par exemple par une condition de fermeture dans le cas d'une structure fermée.

Quelques exemples remarquables d'auto-assemblages supramoléculaires méritent d'être présentés. Dans le contexte de la génération d'un édifice donné discret, ces exemples illustrent la maîtrise de la conception des composants de façon à orchestrer les paramètres essentiels pour la formation de l'assemblage attendu.

En *Figure I-1*, deux exemples d'auto-assemblage d'architectures organométalliques sont exposés. La génération de la grille $[4 \times 5]G^{[10c]}$ représente l'auto-assemblage spontané quantitatif d'une superstructure inorganique d'un total de 29 composants, 9 ligands linéaires pentatopiques et 20 ions d'argent(I). Un total de 80 liaisons de coordination est ainsi formé spontanément ! L'hélicate circulaire^[8b] s'auto-assemble à partir de 4 ligands hexatopiques et 12 ions de cuivre(I), générant un objet creux à l'échelle nanométrique (diamètre extérieur 28 Å). Les ions métalliques « lisent » le programme d'assemblage moléculaire, contenu dans les sites de coordination des ligands, selon leur algorithme de coordination qui opère au niveau supramoléculaire.

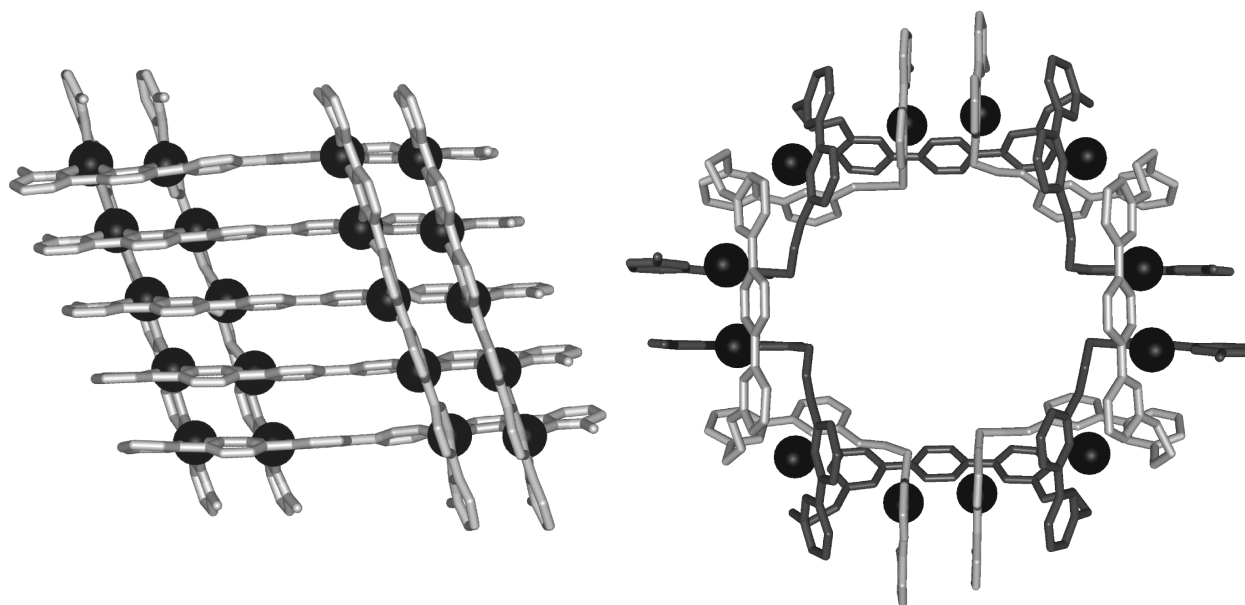


Figure I-1. Représentation schématique des structures cristallographiques de la grille $[4 \times 5]G$ (à gauche) et de l'hélicite circulaire (à droite). Les sphères gris foncées sont des ions $Ag(I)$ et $Cu(I)$, respectivement. Les solvants et contre-ions ont été omis pour raisons de clarté.

Un autre exemple d'auto-assemblage inorganique à composants multiples est la génération spontanée d'un réseau plan carré de 9 unités pyridylporphyriniques, maintenues par coordination de 12 ions de palladium(II).^[15] Si les trois différents types de dérivés *meso*-pyridylporphyrine (4 éq. des unités périphériques en forme de L et de T et 1 éq. de l'unité centrale en forme de X) sont mélangés avec le sel de palladium en quantité stœchiométrique, un objet plan de surface de 25 nm^2 est formé presque quantitativement (Figure I-2).

À ce jour, les deux exemples les plus complexes d'auto-assemblages discrets, maintenus par la reconnaissance moléculaire entre des

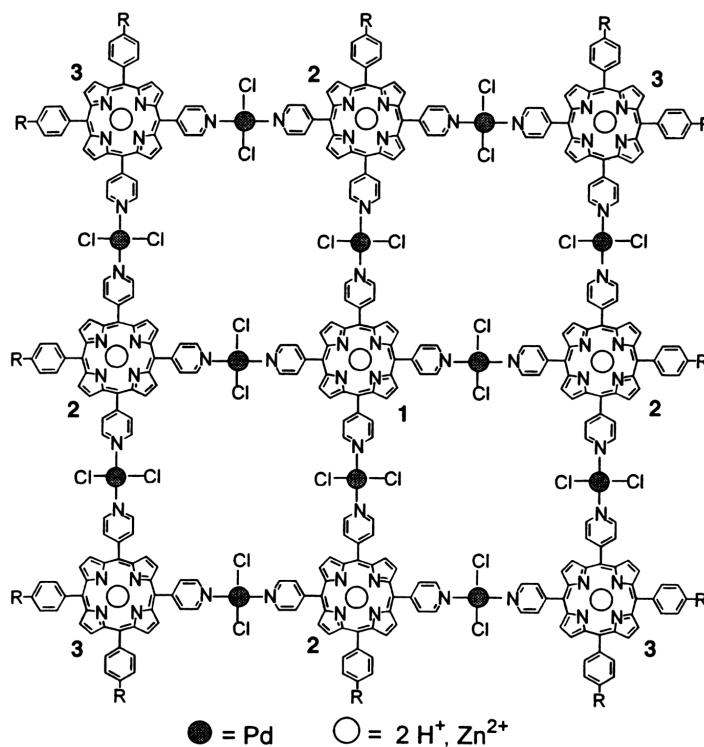


Figure I-2. Réseau auto-assemblé de porphyrines.

composants complémentaires à liaisons hydrogène, sont la génération d'un agrégat discret à 10 composants sous forme de triple étage^[18] et la formation spontanée d'une boîte supramoléculaire triangulaire à base de calix[4]arènes substitués.^[14b] Ce dernier représente l'auto-assemblage de 9 composants par 36 liaisons hydrogène (Figure I-3, à gauche). Mais ces auto-assemblages artificiels sont bien moins complexes que l'auto-assemblage en double hélice de l'ADN. L'appariement des deux brins d'acides nucléiques représente sans doute l'un des auto-assemblages par liaisons hydrogène les plus élégants dans la nature (Figure I-3, à droite).

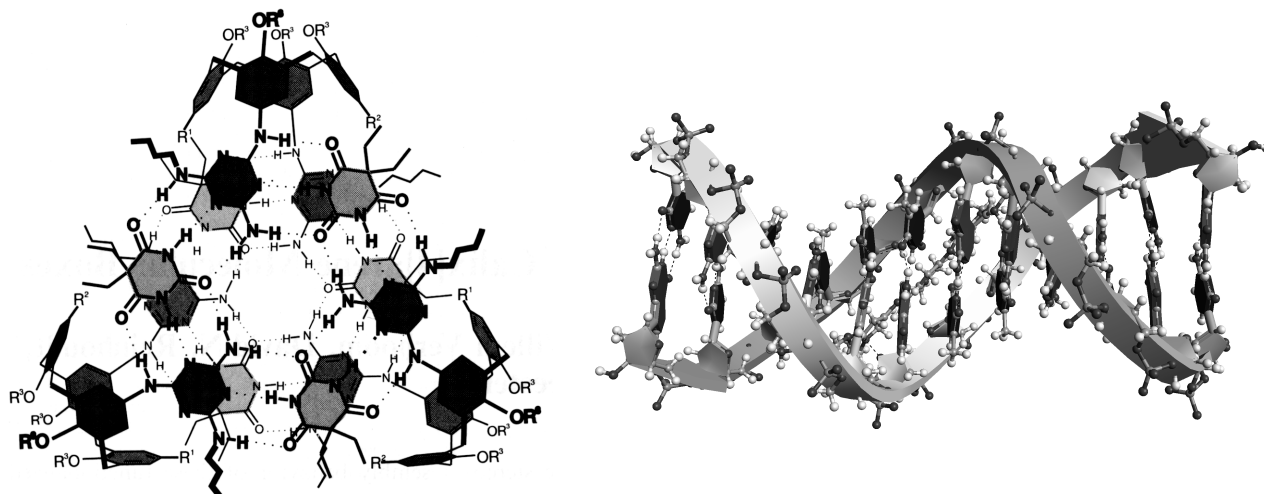


Figure 1-3. À gauche : représentation de la structure cristallographique de la boîte supramoléculaire de Reinhoudt et al., générée par auto-assemblage de 9 composants par 36 liaisons hydrogène. À droite : représentation schématique d'une section de la double hélice d'ADN, maintenue par de fortes liaisons hydrogène entre des paires de bases complémentaires.

Des objets discrets de masse moléculaire élevée (jusqu'à 34000 Daltons) ont été obtenus par auto-assemblage de dendrimères par liaisons hydrogène.^[19] L'auto-assemblage peut donc produire les structures immenses, se rapprochant en taille et en masse de petites protéines.

Un niveau de complexité supérieur peut être atteint, si la formation de structures discrètes supramoléculaires permet un deuxième auto-assemblage spécifique, comme par exemple l'auto-organisation en mésophases ou en assemblages fibreux. On parle alors de processus hiérarchisés d'auto-assemblage. La notion de hiérarchie exprime la séquence conditionnée de différents processus d'assemblage, le deuxième événement ne pouvant se produire que si le premier a eu lieu. Le premier niveau d'assemblage conduit à l'émergence de propriétés particulières, et l'assemblage hiérarchisé de ces structures conduit à des propriétés qui s'expriment à une échelle plus grande. De tels processus permettent l'expression de la reconnaissance et de l'information moléculaire du niveau microscopique à une échelle macroscopique et peuvent aboutir à une gamme de propriétés collectives telles que les changements de phase déjà mentionnés, la conduction électronique, le magnétisme, etc.^[1]

Une seule entité supramoléculaire spécifique est obtenue si les informations de structure et d'interactions stockées dans les composants moléculaires sont lues et traitées par un seul algorithme interactionnel, un code d'interaction unique. Si les mêmes informations peuvent être lues et traitées par différents algorithmes interactionnels, différentes structures peuvent en découler, ce qui revient à l'expression multiple de l'information moléculaire.^[20] On rencontre de telles expressions multiples dans la formation de différents double-hélicates^[21] et de différents métallomacrocycles^[8c] à partir d'un même brin moléculaire par l'opération de différents algorithmes de coordination (Figure I-4).

Ces phénomènes d'auto-assemblage en séquences hiérarchisées et de lecture différentielle de l'information moléculaire sont traités dans le Chapitre 2.

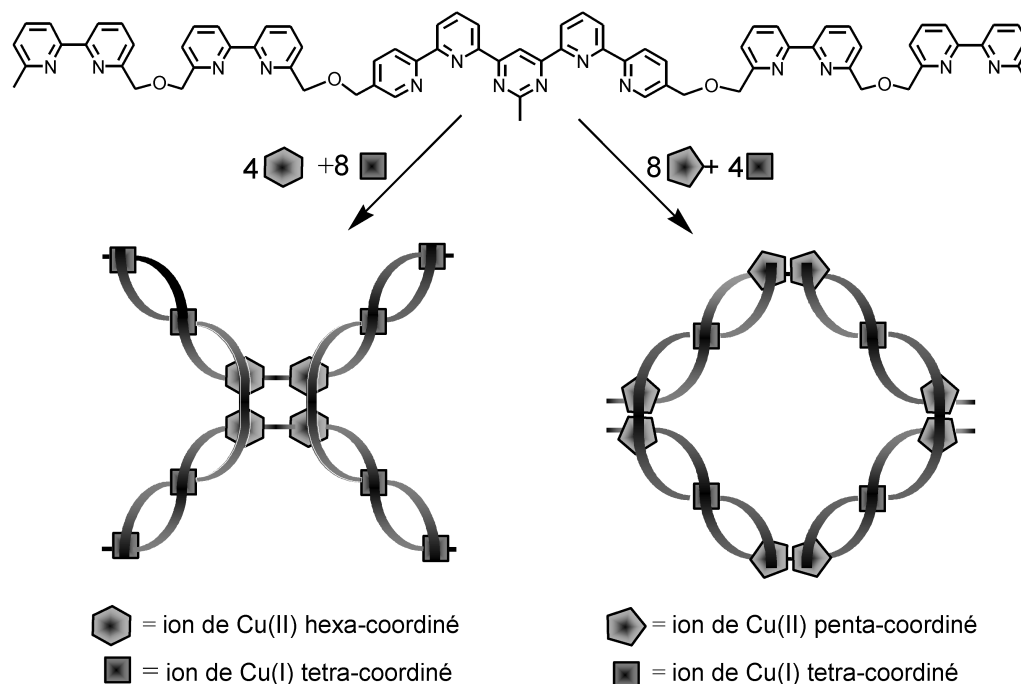


Figure I-4. Génération de deux superstructures différentes bien définies en fonction de la collection d'ions métalliques mis en jeu.

I.2. L'auto-assemblage en tant que processus dynamique

Une caractéristique première des auto-assemblages est leur formation dans des conditions thermodynamiques. Ils nécessitent la réversibilité des événements de connexion, c'est-à-dire une labilité cinétique et des liaisons assez faibles. De cette façon, l'exploration complète de l'hypersurface d'énergie du système peut être couverte, permettant de retrouver l'état thermodynamique le plus stable dans la structure finale.

Le fait que toutes les structures soient obtenues à l'équilibre thermodynamique, implique que la nature et la composition des édifices formés peuvent fluctuer en fonction des facteurs extérieurs (Principe de Le Chatelier) tels que la concentration, la température, le solvant et la stœchiométrie. Un exemple de fluctuation de métallocyclophanes polynucléaires en fonction de la concentration et du solvant est représenté dans la Figure I-5.^[22]

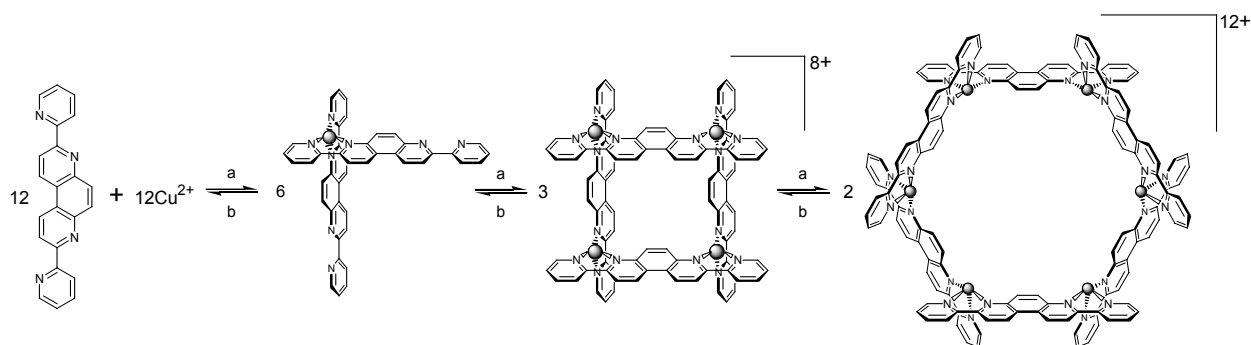


Figure I-5. Auto-assemblage adaptatif d'une grille [2x2] et d'un cyclophane hexamérique à partir d'un ligand dipotique et des ions Cu^{2+} dans l'acétonitrile ($a = \text{concentration}$; $b = \text{dilution}$).

L'obligation de réversibilité nous mène à la notion dynamique d'auto-assemblages. La réversibilité donne aux systèmes auto-assemblés des capacités de recuit et d'auto-réparation.^[1] Ils sont capables de reconnaître et de corriger les erreurs de leur formation en remplaçant les composants inadéquats par les composants convenables ou en désassemblant des débuts de structures ne pouvant mener aux produits. Ainsi, les systèmes auto-assemblés contrastent avec les systèmes covalents irréversibles, qui ne peuvent pas se réarranger spontanément, laissant des défauts permanents de formation. Les auto-assemblages exhibent au contraire la propriété d'adaptation.^[1] Ces phénomènes sont discutés dans le Chapitre 4.

Les associations et connexions spécifiques réversibles, covalentes ou non-covalentes, ne représentent pas les seuls processus dynamiques intervenant dans l'auto-assemblage. Suivant la nature et la flexibilité (degrés de liberté) des tectons moléculaires, des équilibres conformationnels/configurationnels peuvent se superposer aux équilibres interactionnels ou chimiques. Un auto-assemblage peut également permettre un mouvement de translation ou de rotation relatif entre molécules. Les Chapitres 2 et 3 discutent d'une manière plus détaillée ces aspects dynamiques d'auto-assemblages.

I.3. L'auto-assemblage vu sous l'aspect combinatoire

Les auto-assemblages présentés dans la section I.1 se produisent à l'équilibre thermodynamique de façon quantitative. Tous les paramètres thermodynamiques essentiels ont été soigneusement conçus et sélectionnés de façon à ne permettre au système à l'équilibre que la formation de l'assemblage attendu. Toutefois, les structures discrètes obtenues, issues d'une combinaison bien spécifique entre les unités moléculaires, ne sont souvent pas les seuls produits envisageables. Bien d'autres combinaisons entre les tectons seraient potentiellement accessibles, si l'on considère la modification de leur nombre, leur ordre et leur agencement spatial. L'hélicite circulaire (*Figure I-1, à droite*) par exemple aurait pu former d'autres oligomères cycliques, linéaires ou croisés, de même pour la boîte à liaisons hydrogène (*Figure I-3, à gauche*).

Le caractère combinatoire de ces assemblages covalents ou non-covalents émerge lorsque l'on ne considère pas seulement les produits formés, mais tous les produits potentiellement accessibles au système. Chaque produit représente une combinaison unique de tectons en ce qui concerne leur agencement en nombre, en nature et en orientation relative. L'ensemble de ces combinaisons définit une bibliothèque de produits potentiellement accessibles au système. La description combinatoire d'un processus d'auto-assemblage découle alors de son caractère dynamique et réversible.

Sous ces aspects, l'obtention quantitative des auto-assemblages discrets représente un cas extrême d'auto-sélection et d'expression d'une combinaison parmi toutes celles possibles. L'exemple présenté dans la *Figure I-5* montre qu'il est facile d'imaginer des systèmes moins déterminés pour la formation préférentielle d'un seul auto-assemblage, permettant la coexistence de plusieurs structures, provenant de plusieurs combinaisons de tectons, en quantités significatives sous forme de mélange. Dans ces cas, les paramètres thermodynamiques et cinétiques associés aux composants et à leurs connexions (cf. I.1) sont choisis délibérément de

manière à permettre au système d'exprimer non pas une seule combinaison, mais une variété de structures accessibles. La restriction ultérieure de certains de ces paramètres influe sur le mélange de combinaisons à l'équilibre, permettant au système d'évoluer vers l'expression préférentielle de certains assemblages au détriment d'autres.

C'est cette mise en perspective de l'auto-assemblage comme un processus combinatoire qui a abouti à l'idée de bibliothèques combinatoires dynamiques et au concept de chimie combinatoire dynamique. Dans des bibliothèques dynamiques, des liaisons réversibles s'établissent entre les unités de base permettant une variation de proportions entre les composants. Une bibliothèque combinatoire dynamique peut alors répondre à un changement des conditions, induit notamment par l'introduction d'une cible pouvant stabiliser certains composants de la bibliothèque. Cet aspect combinatoire est développé plus en détail dans les Chapitres 1 et 2.

Chapitre 1

Exploration du concept de chimie combinatoire dynamique et de bibliothèques combinatoires virtuelles

1.1. Introduction

1.1.1. Aspects de la chimie combinatoire

La découverte de nouvelles substances bioactives, et plus particulièrement de molécules présentant des propriétés spécifiques en vue d'une application thérapeutique précise, repose sur la mise en œuvre de plusieurs stratégies : la synthèse en série de molécules individuelles soumises, l'une après l'autre, à des tests, notamment de leur activité potentielle pour une cible biologique donnée. Ces stratégies se sont développées sous l'approbation du précepte que notre aptitude à prédire des propriétés de molécules sur la base de leur structure est toujours à son début.^[23] Le besoin de découvrir rapidement et de manière productive des molécules dotées de nouvelles propriétés utiles a émergé ainsi dans le développement de la *chimie combinatoire*,^[24,25] révolutionnant les méthodes de travail en chimie médicinale. Plus de 10000 publications et 500 revues apparues durant les 15 dernières années témoignent du succès de ce domaine hautement pluridisciplinaire. Aujourd'hui, aucune entreprise pharmaceutique renoncerait à se servir pleinement de cet outil puissant et performant, indispensable à sa productivité et à sa compétitivité.

La chimie combinatoire implique la synthèse rapide d'un grand nombre de composants. Cette collection de molécules, appelée bibliothèque combinatoire, peut être un mélange chimique de composants ou un ensemble de composants individuels purs. Cette collection est ensuite soumise au criblage (« screening ») pour une activité biologique, permettant d'identifier d'éventuels composants actifs. D'une manière simplifiée, l'approche combinatoire est donc caractérisée par deux étapes principales : la *synthèse de la bibliothèque* et l'*identification du composant actif*.

La chimie combinatoire a ses racines conceptuelles dans le système immunitaire. Dans le corps, lorsqu'un antigène entre en contact avec la large collection d'anticorps existante,

l'anticorps capable de lier le mieux l'antigène est identifié et ensuite reproduit en grande quantité, déclenchant ainsi la réaction immunitaire.

1.1.1.1. La synthèse de bibliothèques combinatoires

La chimie combinatoire est la science de la *synthèse divergente* efficace. Plutôt que de n'utiliser qu'un seul réactif dans une réaction chimique, l'idée de base est de conduire des réactions avec plusieurs réactifs de départ à la fois, soit en parallèle (petites bibliothèques), soit avec des mélange (grandes bibliothèques ; > 10000 composants). Ainsi, toutes les combinaisons possibles sont formées systématiquement à chaque étape, générant une *bibliothèque* avec une *grande* population de composants à partir d'un *petit* nombre de réactifs de départ. La taille de la bibliothèque en nombre de composants croît de manière exponentielle avec le nombre de réactifs de départ et la quantité d'étapes mise en jeu. La *diversité* ainsi créée aux niveaux moléculaire et structural n'est, en principe, limitée que par la disponibilité et la diversité de ces réactifs de départ.

La synthèse combinatoire, également appelée synthèse à haute capacité (« high throughput synthesis »), a stimulé le développement de nouveaux outils puissants, notamment la synthèse hétérogène sur support solide.[26] Elle requiert de nouvelles méthodes de synthèse telles que par exemple la méthode « divide-couple-and-recombine » (« split method »)[27] (Schéma 1-1), permettant de contourner les problèmes de purification et d'isolation et de générer des bibliothèques avec une distribution statistique idéale (équimolaire) des composants. La chimie combinatoire met en jeu de faibles quantités de réactifs et requiert des méthodologies de synthèse efficaces et sélectives. Elle permet également une automatisation, en particulier l'utilisation des robots de synthèse, afin d'augmenter la productivité et d'optimiser la rentabilité.

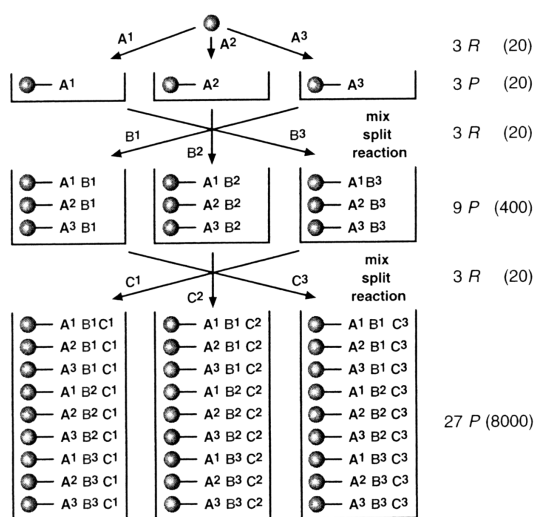


Schéma 1-1. Méthode « Split ».

1.1.1.2. Conception de bibliothèques combinatoires et génération de diversité

Si l'on considère que le nombre total de composants organiques ayant une masse moléculaire inférieure à $750 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ est estimé à 10^{200} ,[‡] il est évident que, malgré le grand potentiel de la chimie combinatoire, il est impossible de synthétiser et de tester tous les composants potentiellement actifs. Un choix doit donc être fait par rapport aux réactifs de départ et aux produits désirés. La probabilité de trouver un composé actif augmente avec la diversité et la dissemblance des constituants de la bibliothèque. Il est important de souligner que la diversité d'une bibliothèque en nombre et en structure de composants est à distinguer de la variété qu'une telle bibliothèque présente pour une cible donnée. La variété dépend de manière critique du site

[‡] Ce chiffre est à comparer avec la masse de la terre de $6\cdot 10^{27}$ g ou même avec la masse de l'univers de $2.5\cdot 10^{55}$ g. (La plupart des molécules bioactives connues ont des masses molaires en dessous de 750.)

d'interaction moléculaire. Une bibliothèque combinatoire peut donc avoir une grande variété pour une cible donnée, mais aucune variété pour une autre.^[24e]

Si des informations structurales sur le site actif de la cible sont connues, l'évaluation des paramètres interactionnels à l'aide de méthodes assistées par ordinateur telle que la modélisation moléculaire, permet de concevoir intelligemment une bibliothèque ciblée (« rational design », « structure based combinatorial synthesis »). Ceci permet de focaliser la diversité des bibliothèques autour d'un point d'intérêt spécifique. Malheureusement, de telles informations structurales ne sont pas disponibles pour la plupart des cibles biologiques. C'est alors que les méthodes d'essai et d'erreur (« random design ») trouvent leur intérêt, essayant de couvrir le plus grand espace interactionnel possible en créant des bibliothèques avec des réactifs de départ les plus variés possibles. Le succès d'une telle démarche repose en grande partie sur un bon équilibre entre le nombre et la diversité des composés testés, les critères de diversité considérés devant rendre compte, dans la mesure du possible, des différentes propriétés susceptibles de moduler l'activité biologique. La composition des bibliothèques varie selon le but visé : la recherche d'une piste, c'est-à-dire d'un produit ayant une activité intéressante sur la cible donnée, ou l'optimisation d'une piste (Tableau 1-1).

Tableau 1-1. Caractéristiques de bibliothèques combinatoires.

Recherche de piste	Optimisation de piste
Bibliothèques aléatoires	Bibliothèques ciblées
Plusieurs cibles	Une cible ou une famille de cibles
Synthèse sur support solide (synthèse de bibliothèques de petites molécules)	Synthèse en solution/support solide (la structure de la piste détermine la chimie)
Synthèse « split »	Synthèse parallèle automatisée
Mélanges de composants (« one bead, one compound »)	Composants individuelles
>> 10000 composants	<< 10000 composants
< 1 mg par produit	> 1 mg par produit
Criblage de mélanges (avec déconvolution)	Criblage de composants individ. (avec décodage)

1.1.1.3. L'identification d'un composant actif

Le principe mathématique sous-jacent au concept de la chimie combinatoire est celui de l'avantage de parallélisme (« parallelism advantage »).^[28] Imaginons une bibliothèque de tripeptides composés à partir de 20 acides aminés. Cette bibliothèque contient alors un ensemble de $20 \times 20 \times 20 = 8000$ composants. Pour déterminer le composant actif dans cette bibliothèque, il suffit d'un maximum de $20 + 20 + 20 = 60$ expériences (\equiv séquences de synthèse de sous-bibliothèques et leur criblage), au lieu de 8000 dans le cas de produits isolés. En plus de la réduction du nombre de tests, la rapidité et la sensibilité des tests biologiques ont été considérablement augmentées grâce au progrès en biologie moléculaire, en microbiologie et en technologie de gènes. Cela a permis la mise en place des systèmes automatisés de criblage à haut débit (« high throughput screening ») capables de tester les bibliothèques fournies par la synthèse combinatoire à haute capacité.

Le criblage de mélanges implique le développement de procédures pour identifier le composant actif. La déconvolution, l'utilisation de bibliothèques indexées, le balayage positionnel

et l'utilisation de bibliothèques codées (code chimique ou non-chimique) sont des techniques couramment utilisées^[24e] et ne seront pas détaillées ici.

Toutefois, dans le contexte du criblage de mélanges, deux méthodes récemment décrites méritent une courte présentation dans le contexte de ce chapitre. Il s'agit des méthodes de *sélection par affinité*. Elles permettent l'identification rapide d'une piste dans une bibliothèque combinatoire en tirant parti d'une discrimination des ligands lorsqu'ils s'associent à la cible. Une première méthode consiste à incuber une bibliothèque combinatoire avec le récepteur cible suivi d'une séparation par chromatographie d'exclusion de taille. Le récepteur, contenant le/des substrat(s) lié(s), est récupéré, son substrat libéré et analysé par spectrométrie de masse « électrospray ». La Figure 1-1 montre un exemple d'une telle sélection par affinité à l'aide d'un exemple de la littérature.^[29]

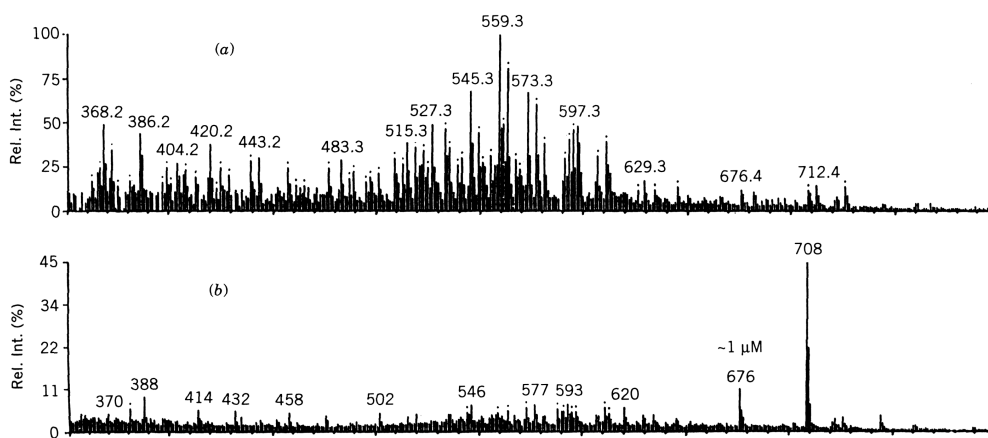


Figure 1-1. a) MS « Electrospray » d'une bibliothèque combinatoire de 600 composants. b) Bibliothèque de a) après la sélection par affinité avec un excès du récepteur. À constater le fort enrichissement et sélection du composant avec la masse 708.

Une autre méthode consiste à faire passer le mélange dans une phase sur laquelle la cible a été greffée. Cela conduit à la rétention sélective et à la séparation des meilleurs ligands suivies de leur identification par une analyse chimique.^[34c] Ce sont donc des méthodes de criblage qui se servent de la reconnaissance moléculaire non seulement pour détecter une affinité mais, à un niveau supérieur, pour isoler de la bibliothèque le(s) produit(s) ayant la plus grande affinité. On parle alors de « target-assisted screening » de mélanges combinatoires.

Il est important de noter certaines restrictions pratiques à la taille des mélanges criblés. Pfizer a montré que la complexité optimale pour le criblage de mélanges est d'environ 20 substances.^[30] En cas de complexité supérieure, le rapport signal sur bruit devient trop important, de plus en plus de tests faux-positifs apparaissent et le temps de déconvolution peut devenir trop important. C'est la raison pour laquelle en pratique, la synthèse parallèle automatisée de petites quantités de produits purs ou de mélanges simples par des robots de synthèse est souvent préférée à la préparation de mélanges complexes.

1.1.1.4. Résumé des caractéristiques les plus importantes de la chimie combinatoire

Une bibliothèque combinatoire 'classique' consiste en un ensemble réel de différents composants organiques discrets, covalents, chimiquement stables, préparés de manière irréversible à partir d'une collection d'unités de base (réactifs de départ) en appliquant des séquences répétitives de synthèse propres et quantitatives (cas idéal), afin de créer la plus grande

diversité structurale possible. Idéalement, cette bibliothèque statique est constituée de composants en fractions équivalents. Si le composant actif ne se trouve pas ou en quantité très faible dans le mélange, le criblage de la bibliothèque restera négatif, bien que tous les éléments pour construire le substrat idéal puissent être contenues dans l'ensemble des constituants de la bibliothèque. De plus, il y a stricte séparation entre la synthèse des bibliothèques, qui se fait en absence de la cible, et leur criblage. Le criblage, à son tour, implique des procédures de déconvolution et/ou d'encodage pour la détermination du composant actif dans la bibliothèque.

1.1.2. Le concept de chimie combinatoire dynamique - l'approche supramoléculaire à la chimie combinatoire

Récemment, un nouveau domaine de la chimie combinatoire s'est développé nommé *chimie combinatoire dynamique* (« Dynamic Combinatorial Chemistry » ≡ DCC). La DCC met en jeu des connections réversibles entre les unités de base (réactifs de départ) et les équilibres consécutifs entre les composants de la *bibliothèque combinatoire* dite *dynamique* (« Dynamic Combinatorial Library » ≡ DCL) ou *virtuelle* (« Virtual Combinatorial Library » ≡ VCL) ainsi formée. Le mot 'virtuel' a été délibérément choisi pour exprimer la notion qu'une VCL peut contenir ou exprimer *potentiellement*, mais *pas nécessairement*, toutes les combinaisons possibles réversibles entre les unités de base. La réversibilité permet la variation des proportions entre les composants de la bibliothèque et leur adaptation à des facteurs externes. Ainsi, le rajout d'une cible donnée à une VCL va sélectivement stabiliser le composant avec la plus forte affinité par des interactions non-covalentes attractives, entraînant le déplacement des équilibres en faveur de sa formation (*Figure 1-2*). La cible joue alors le rôle de « template ».[‡]

Cette *amplification dynamique* du meilleur substrat contraste avec le caractère statique de bibliothèques combinatoires 'classiques'. Synthèse combinatoire et criblage ne sont plus considérés comme des processus séparés, mais la synthèse des composants à l'équilibre thermodynamique est effectuée *en présence* de la cible, permettant de discriminer et d'identifier le composant avec les propriétés désirés comme *produit majeur* du mélange. Cette morphogenèse complémentaire peut être vu comme un processus de moulage de la cible par effet template. Selon que la cible soit un récepteur (concave) ou un substrat (convexe), on parle alors de coulage (« casting ») et de moulage (« molding »), respectivement. Eliseev et Lehn^[34e] ont également mis l'accent sur la ressemblance entre de tels processus et l'évolution Darwinienne où la génération du composant avec la plus grande affinité pour la cible est favorisée au sein du mélange, au détriment d'autres espèces. *Figure 1-2* illustre le principe de la DCC.

1.1.2.1. Les caractéristiques de DCLs et VCLs

- La *réversibilité* est la caractéristique fondamentale de la DCC qui rend l'approche dynamique et permet la création de VCLs par l'interconversion permanente et spontanée de ses composants. C'est elle qui assure le caractère adaptatif d'une telle bibliothèque.

[‡] L'utilisation de ce terme anglo-saxon sera préférée plutôt qu'une traduction incomplète en français. Le terme le plus proche, matrice, ne permet que de recouvrir la notion de support physique de la réaction mais n'exprime pas la complémentarité entre formes.

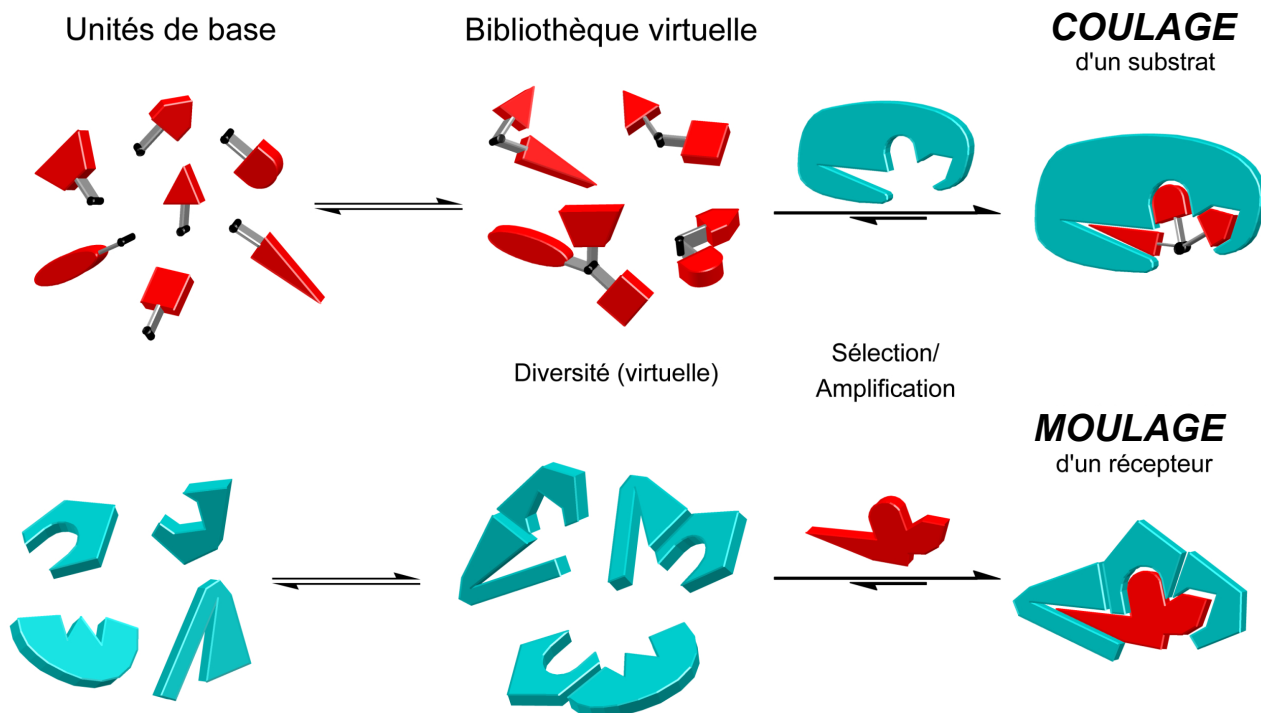


Figure 1-2. Principe du moulage dans des conditions thermodynamiques d'un substrat (« substrate casting ») ou d'un récepteur (« receptor molding ») en utilisant respectivement le substrat ou le récepteur en qualité de template.

- VCLs peuvent être de *nature moléculaire* ou *supramoléculaire* dépendant de leur mécanisme de formation réversible. Un processus d'assemblage covalent par des réactions chimiques covalentes résulte en une VCL moléculaire, tandis que l'auto-assemblage par interactions non-covalentes réversibles crée une VCL supramoléculaire.
- Le processus dynamique est conduit *en présence* de la cible et utilise une procédure de recherche thermodynamique qui contourne le besoin de synthétiser et cribler tous les composants possibles, laissant la cible diriger l'évolution du système envers le produit à plus forte reconnaissance moléculaire.
- Bien que désirable, une DCL isoénergétique, c'est-à-dire à énergie libre similaire pour tous les composants en absence de la cible, n'est pas obligatoire. Même si la formation à l'équilibre thermodynamique du bon substrat est défavorisé en absence de la cible, sa stabilisation par la dernière peut tout de même balancer les équilibres envers la formation de l'espèce désirée.

1.1.2.2. Réflexions sur les composants et processus mis en jeu

Le succès de l'implémentation du concept de DCC repose en grande partie sur l'élaboration de processus réversibles pour la génération de la diversité dynamique. La chimie offre un certain nombre de connections réversibles, covalentes ou non-covalentes, résumées en Figure 1-3.

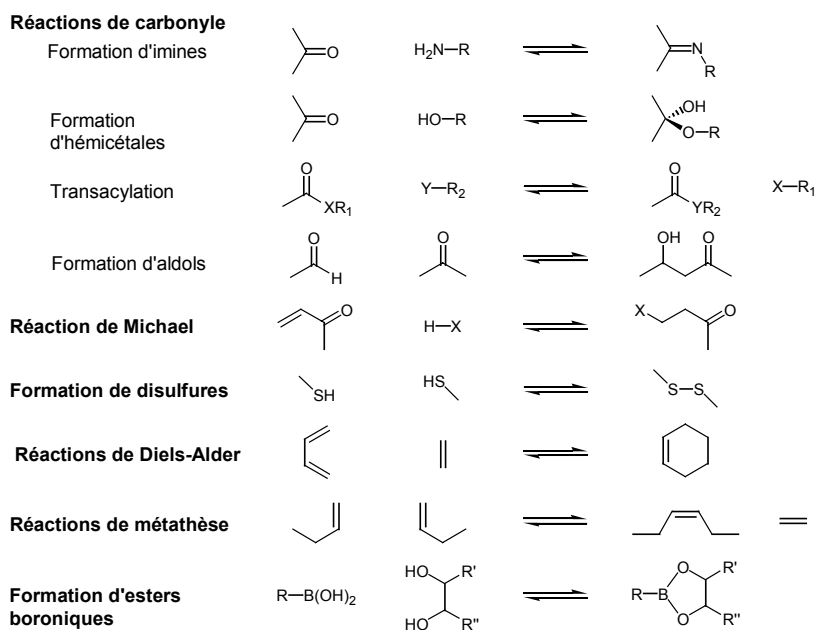
Au *niveau moléculaire*, le groupement réactif le plus intéressant est sans doute la fonction carbonyle, en particulier par condensation réversible avec des amines en imines, oximes ou hydrazones. Les réactions de transimination, -estérification et -amidation, mais aussi l'échange entre disulfures ou esters de boronates, ou encore des réactions de type Diels-Alder, condensation de Michael ou réactions de métathèse peuvent être de bons candidats. Ces réactions réversibles covalentes forment alors des bibliothèques de molécules. Au *niveau supramoléculaire*, la connexion

non-covalente réversible entre les composants peut être assurée par des liaisons hydrogène, par des interactions donneur-accepteur ou van-der-Waals ou par la coordination de métaux, menant à des bibliothèques de supermolécules. Le *niveau intramoléculaire* englobe tous les processus capables de générer la diversité dynamique par des modifications de formes et de dispositions spatiales tels que les équilibres conformationnels, configurationnels et structuraux.

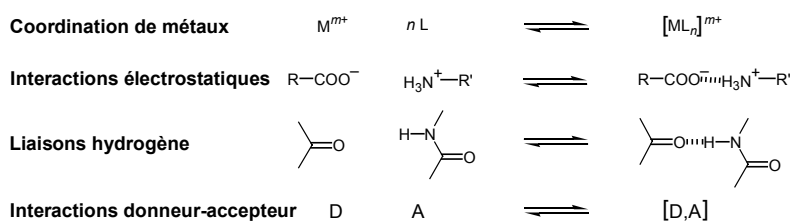
Les unités de base portent en plus de leur fonction réactive des groupements de reconnaissance avec la cible. Une proximité entre ces groupements peut parfois induire, par des effets électroniques, des différences entre réactivités des unités de base et stabilités relatives des composants à l'équilibre thermodynamique. Afin de réaliser des bibliothèques isoénergétiques, il peut être souhaitable de séparer, par l'introduction d'un espaceur, site de reconnaissance et fonction réactive.

Si les méthodes d'analyse ne permettent pas d'identifier le composant dans son complexe avec la cible, il est indispensable de disposer de méthodes pour bloquer les équilibres dans la bibliothèque en préservant les proportions des composants, afin de permettre une analyse du mélange sans crainte de perturbation des équilibres par le système analytique. Ainsi, des imines peuvent être réduites irréversiblement en amines ou stabilisées par augmentation du pH, par exemple.

Formation de liaisons covalentes réversibles



Interactions réversibles



Processus intramoléculaires réversibles

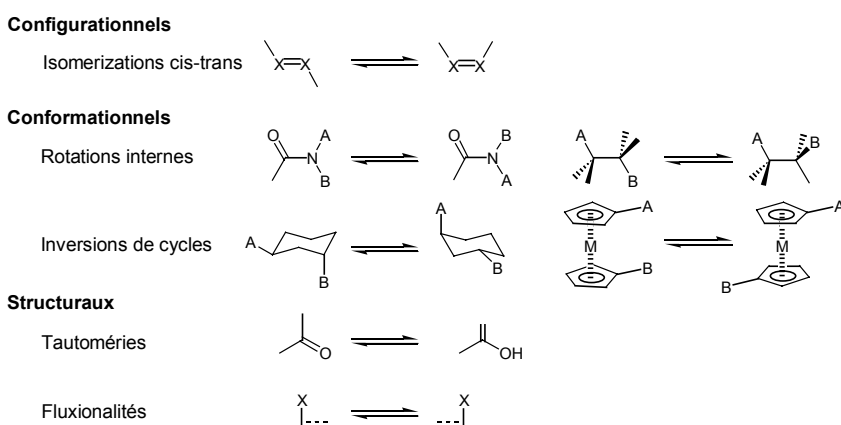


Figure 1-3. Sélection de processus réversibles potentiels pour la génération de VCLs moléculaires et supramoléculaires.

1.1.3. Diversité dynamique/virtuelle moléculaire et supramoléculaire : l'implémentation du concept de DCC – une brève revue

Bien avant la présentation du concept de DCC par Jean-Marie Lehn, l'effet template dans des conditions thermodynamiques, le principe de Le Chatelier sous-jacent, avait déjà été appliqué pour diriger sélectivement des équilibres d'isomères de stéroïdes,^[31a] porphyrines^[31b] et ionophores naturels^[31c] ainsi que pour générer des architectures bien définies par l'association dirigée non-covalente de groupement de reconnaissance. Ainsi, il a été démontré que le pré-assemblage réversible sous contrôle thermodynamique de nucléotides complémentaires promeut le couplage sélectif de fragments d'ADN.^[32] De plus, l'empreinte moléculaire (« molecular imprinting ») de petites molécules dans un support polymérique a été décrite comme une technique prometteuse pour la formation de nouveau supports pour la reconnaissance moléculaire et la catalyse.^[33]

Depuis la présentation du concept en 1996, de nombreux exemples de processus dynamiques, à voir la génération de diversité dynamique et des méthodes de sélection et amplification, ont été étudiés sous l'aspect de la chimie combinatoire dynamique dans différents domaines de la chimie organique et inorganique et de la biochimie. Les résultats prometteurs et le développement dans ce domaine ont déjà été commentés par un certain nombre de revues.^[34] De ce fait, la présentation suivante ne se veut pas complète, mais illustrative pour introduire le concept à l'aide de quelques exemples choisis.

1.1.3.1. Exemples des travaux de notre laboratoire

L'idée du concept de la génération de diversité moléculaire et supramoléculaire est née des études qui ont mis en évidence l'auto-sélection de ligands dans la formation de double-hélices à coordination métallique.^[35] Après le mélange des ligands, seuls les brins de même type (longueur) se mettent ensemble pour former quantitativement des homohélices, sans traces de hétérohélices également imaginables (*Figure 1-4*).

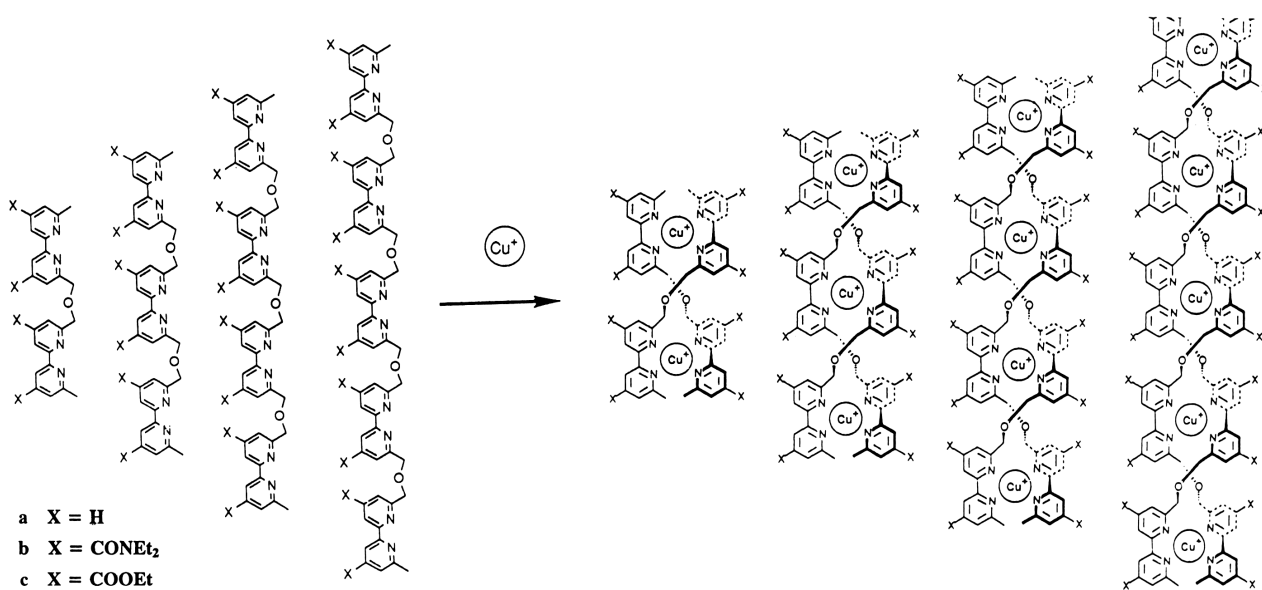


Figure 1-4. Auto-reconnaissance dans l'auto-assemblage de doubles hélices d'un mélange de brins oligobipyridines.

Ce processus est dynamique et combinatoire dans le sens de la réversibilité de la formation des auto-assemblages double-hélicoïdaux supramoléculaires, et du fait de la sélection quantitative du partenaire correct.

Le concept a ensuite été constaté dans le contexte de l'auto-assemblage d'hélicates circulaires.^[36a,b] Ce sont des complexes métalliques circulaires capables de lier un substrat anionique à l'intérieur de leur cavité. La forte complémentarité entre l'ion chlorure et la cavité formée par les ligands oriente les équilibres vers une seule espèce, le *pentamère* cyclique, bien que de nombreux auto-assemblages circulaires ou polymériques soient potentiellement envisageables. Quand la réaction est conduite en présence de sulfate ferreux ou de bromure ferreux, un *hexamère* cyclique est quantitativement formé. Sulfate et bromure sont des anions plus volumineux que le chlorure et agissent peut-être aussi comme des templates, mais il se peut que l'hexamère soit simplement la structure thermodynamiquement la plus stable du fait de la disposition des fonctionnalités sur la molécule. Il est intéressant de noter que dans ce système, les conditions thermodynamiques de coordination du fer ferreux par une bipyridine sont sévères (170°C). Dans des conditions plus douces, des hélicates non circulaires sont obtenus comme produits cinétiques de la réaction^[36c] (Figure 1-5).

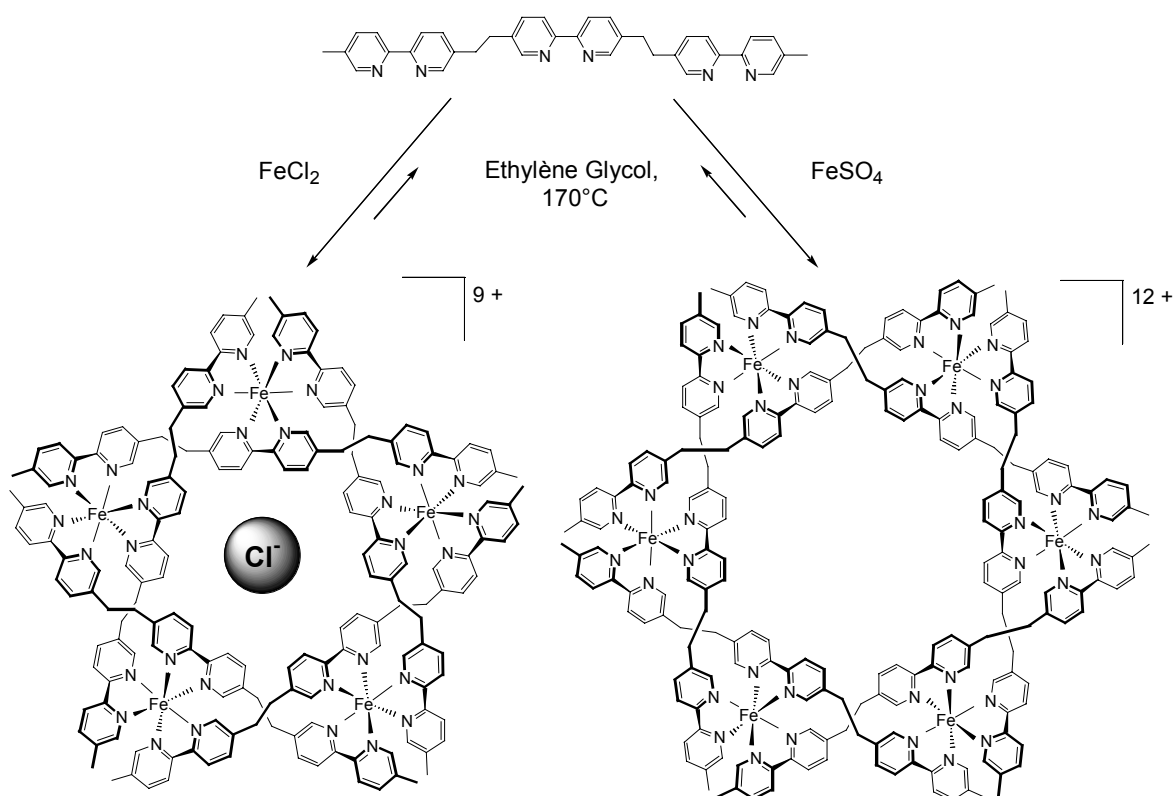


Figure 1-5. Formation d'hélicates circulaires à partir d'un ligand tris-bipyridine, et de fer ferreux. Orientation quantitative de la réaction vers le pentamère ou l'hexamère en fonction de l'anion chlorure ou sulfate.

Le premier exemple bio-organique,^[37] permettant de présenter le concept de DCC/VCL en détail, porte sur un processus de moulage d'un substrat (casting) à l'aide de l'enzyme anhydrase carbonique (AC). Il se base sur une VCL d'imines générée à partir de la réaction réversible entre 3 aldéhydes et 4 amines. Les aldéhydes et amines mis en jeu ont été sélectionnés de manière à ce que certaines des 12 imines formées présentent des caractéristiques structurales et interactionnelles proches de celles d'un inhibiteur connu de l'anhydrase carbonique (CA) (Figure 1-6).

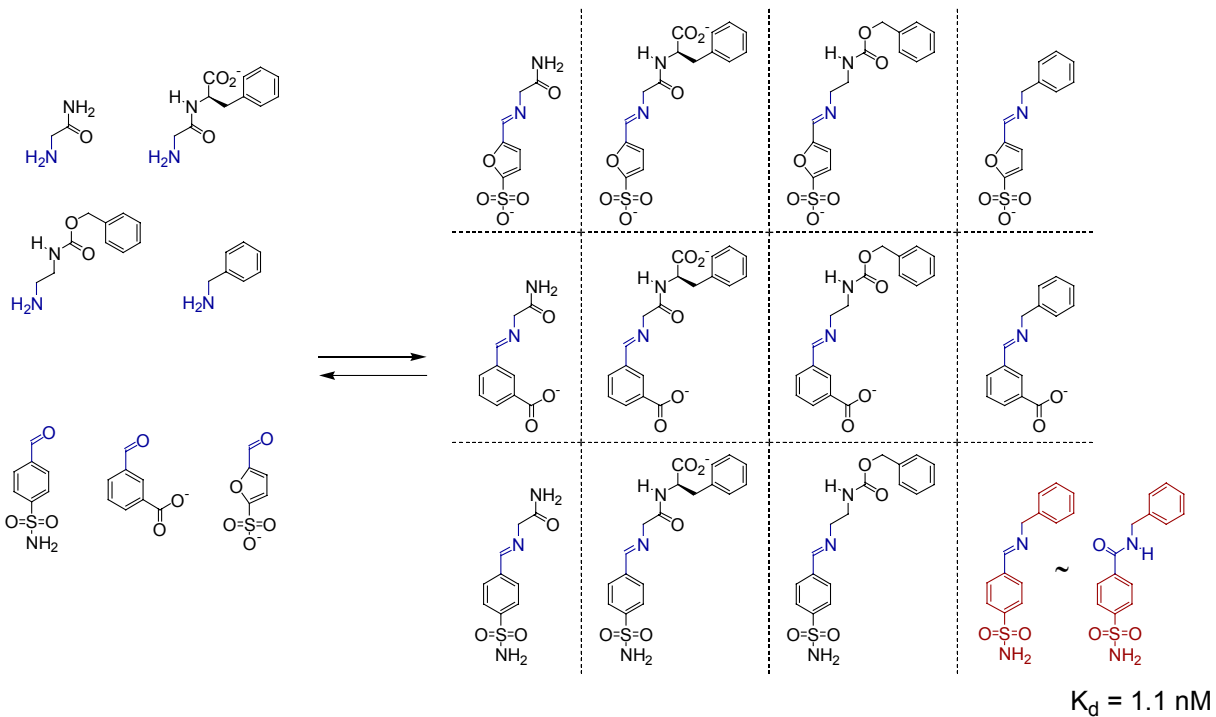


Figure 1-6. Bibliothèque dynamique d'imines formées à partir de trois aldéhydes et quatre amines. Un composant de la bibliothèque est quasi isostructural d'un inhibiteur connu de la CA.

Les imines peuvent être réduites de manière irréversible en amines dans des conditions douces (NaBH_3CN) permettant d'analyser la composition de la bibliothèque par HPLC. Les deux chromatogrammes représentés en Figure 1-7 révèlent la composition du mélange préparé en absence de CA et présence d'un équivalent de CA. Comme attendu, la présence de l'enzyme n'a pas eu d'influence sur les proportions des produits n'ayant aucune affinité pour elle, mais a amplifié par un facteur 2.5 la proportion du meilleur inhibiteur dans le mélange (++).

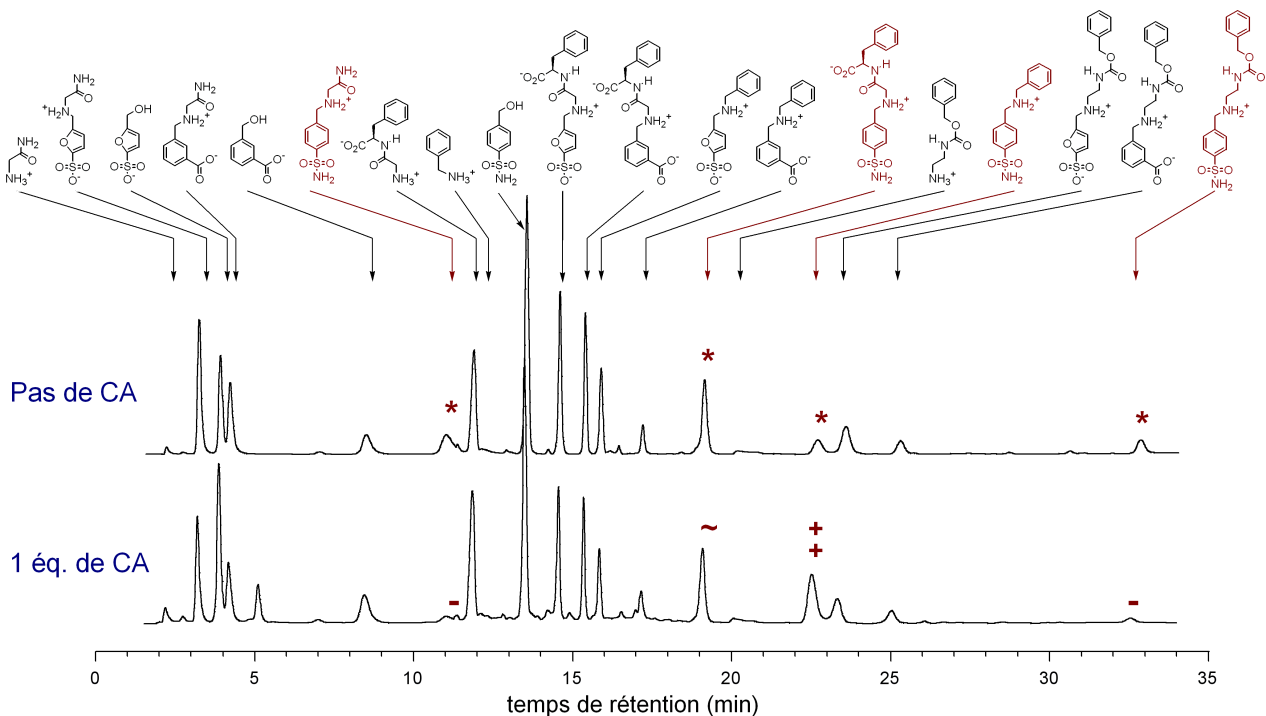


Figure 1-7. Chromatogrammes HPLC après réduction des bibliothèques à l'équilibre sans et avec l'enzyme.

Une autre étude biochimique concerne l'expression préférentielle du 'meilleur' substrat d'une DCL isoénergétique de saccharides, générée par l'échange entre disulfures, en présence de l'enzyme concanavalin A (Figure 1-8).^[38] L'enzyme est immobilisée sur un support solide d'aragose, ce qui permet l'isolation des membres ayant la plus forte reconnaissance moléculaire par un mécanisme de sélection par affinité (cf. 1.1.1.3) et leur analyse, après libération du support, par HPLC.

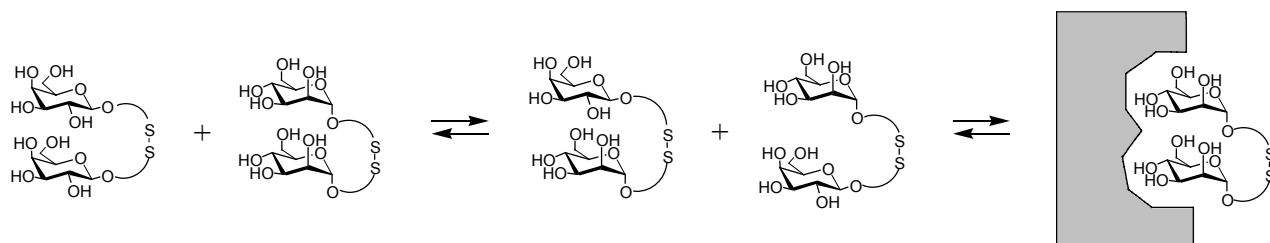


Figure 1-8. Représentation simplifiée des membres équilibrants de la VCL de saccharides et de la sélection (de la structure bis-mannose) par l'enzyme.

D'autres travaux menés au sein de notre équipe ont conduit à l'auto-assemblage dirigé de récepteurs, à base de complexes métalliques de bipyridines substituées, en présence d'un substrat,^[39] ou encore à l'auto-assemblage adaptatif réalisé par la formation et l'interconversion de metallocyclophanes polynucléaires en fonction de la concentration et du solvant (cf. I.2., Figure I-4).^[22]

1.1.3.2. Autres contributions

Le groupe de Sanders *et al.* a produit de nombreux exemples concernant la génération et d'identification de bibliothèques combinatoires dynamiques.^[40] Une première approche repose sur l'utilisation de la réaction de transestérification réversible sous catalyse basique pour former des bibliothèques combinatoires dynamiques de macrocycles. Ainsi, l'oligomérisation d'un hydroxyester dérivé de la quinine^[40b] conduit à un mélange contenant plus de 80% de produits cycliques (Figure 1-9 a). La tendance de cyclisation émane de facteurs entropiques et enthalpiques qui facilitent une réaction intramoléculaire par rapport à une réaction intermoléculaire. L'abondance particulière du trimère comparé à celle des autres isomères cycliques reflète une prédisposition liée à la géométrie de la molécule.

Cette prédisposition peut être tellement importante qu'elle conduit quantitativement à un seul produit. Ceci est le cas de la transestérification réversible d'un dérivé de la cinchonidine sous contrôle thermodynamique,^[40d] où uniquement le trimère est formé (Figure 1-9 b). Il est important de noter que ce n'est *pas* la formation de l'espèce trimérique qui est plus rapide que la formation d'autres oligomères (les réactifs sont tous identiques, le trimère linéaire est flexible, et donc n'est pas particulièrement préorganisé pour cycliser). C'est plutôt la dégradation du trimère qui est *défavorisée* par rapport à la dégradation d'autres produits.

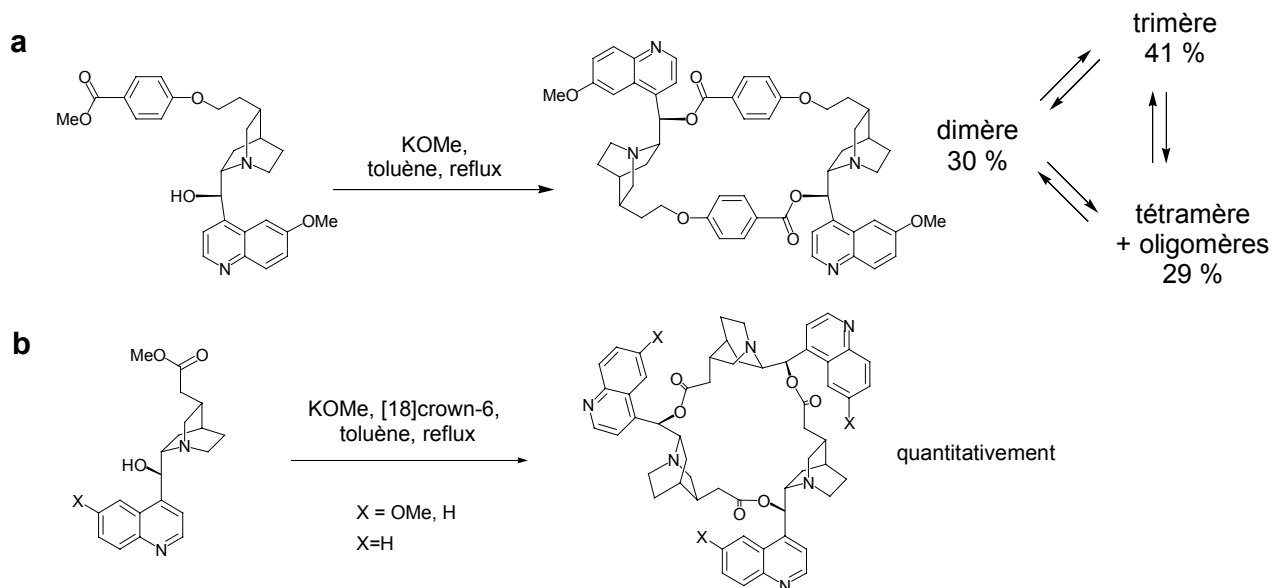


Figure 1-9. a) Équilibre entre oligomères cycliques d'un hydroxyester dérivé de la quinine. b) Formation quantitative à l'équilibre thermodynamique d'un trimère d'un dérivé de la cinchonidine.

Une autre bibliothèque de macrocycles de stéroïdes (Figure 1-10), générée par transestérification d'oligocholates substituées par des chaînes latérales de polyéthers, est plus intéressante dans le sens qu'elle montre une faible réponse à l'ajout d'ions de métaux alcalins. La présence d'ions Na^+ , par exemple, favorise la formation de tétramères et de pentamères au détriment de la formation du trimère.^[40c]

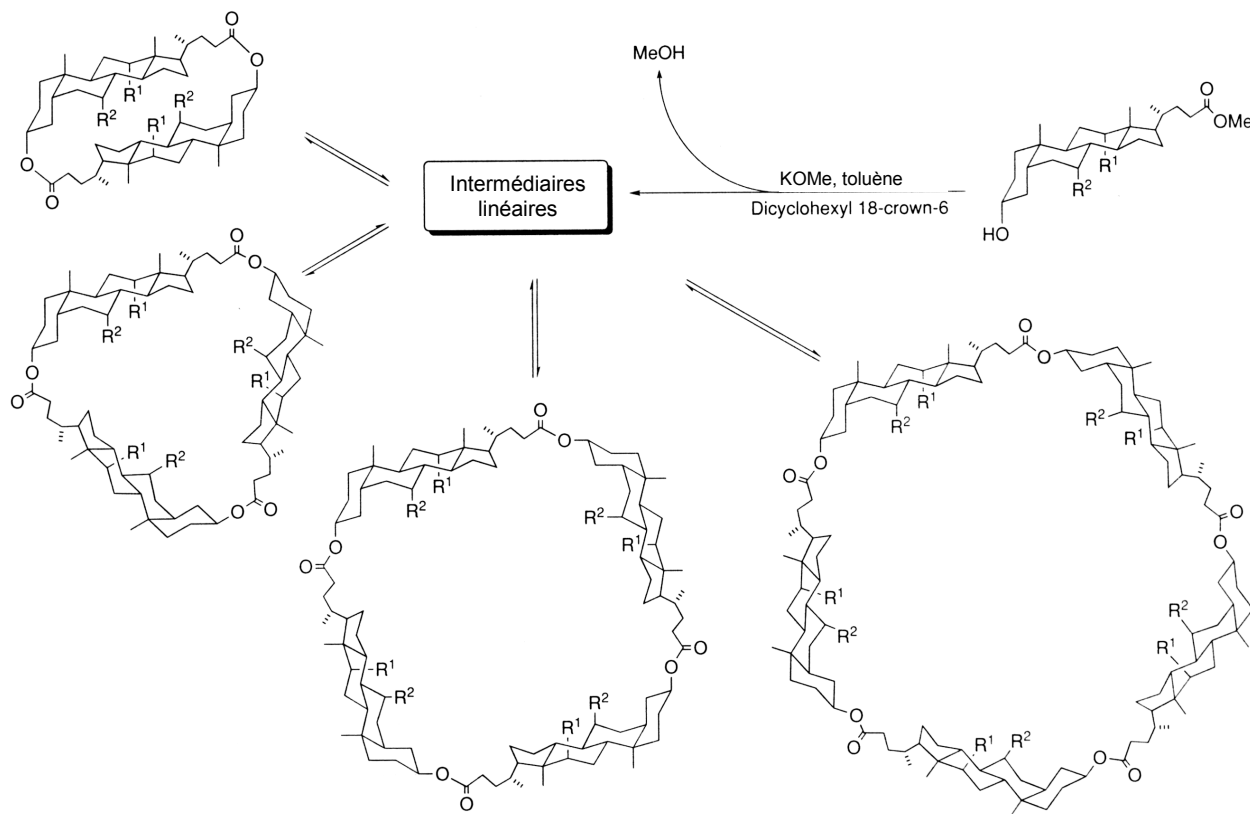


Figure 1-10. Mélange d'oligomères cycliques de stéroïdes en équilibre.

La variation sélective de la composition d'une VCL par le moulage d'un biopolymère a été testée par Miller *et al.* à l'aide d'un mélange dynamique de ligands potentiels de l'ADN à base de complexes de zinc.^[41] Un ensemble de salicylaldimines monomériques a été utilisé pour générer 36 différents complexes bidentates de Zn(II). Le rajout de la cible immobilisée (poly(dAT)-ADN) déplace les équilibres en faveur du complexe Zn(S1)₂ présentant la plus grande affinité, et identifié par une série d'expériences de contrôle (Figure 1-11).

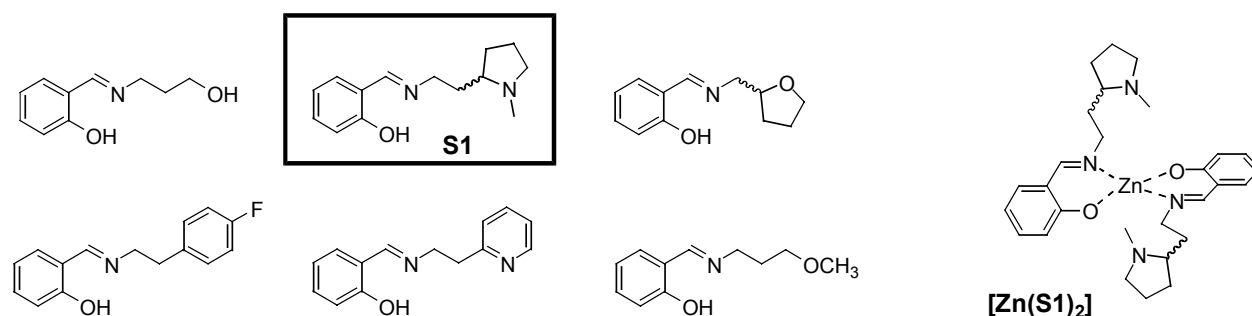


Figure 1-11. Salicylaldimines synthétisées pour la génération d'une VCL de 36 complexes de Zn(II).

Still *et al.* ont démontré un déplacement sélectif d'équilibres à l'exemple dans la formation réversible de disulfures (Figure 1-12).^[42] Le récepteur - le tripeptide Pro-L-Val-L-Val-L - connu pour sa forte affinité pour le disulfure A-SS-A, a été immobilisé sur un support solide de polystyrène. Si A-SS-C, formé par couplage de A-SH et C-SH, est disproportionné sous les conditions d'échange de disulfures en absence du tripeptide, on obtient 35% de A-SS-C et 65% de A-SS-A et C-SS-C. La présence (en excès) du tripeptide conduit, dans les mêmes conditions d'échange, à la formation presque exclusive (95%) de A-SS-A et C-SS-C, la majorité du A-SS-A étant lié à la résine de tripeptide. Une amplification similaire du récepteur le plus efficace est observé par la dismutation de A-SS-B.

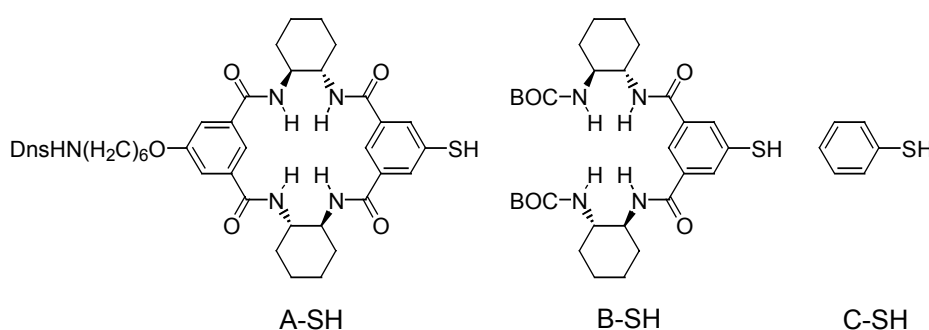


Figure 1-12. Unités de base pour la formation réversible de récepteurs macrocycliques de tripeptides.

Le groupe de Reinhoudt *et al.* s'est récemment consacré à la génération de mélanges dynamiques de structures auto-assemblées par liaisons hydrogène^[43] et a récemment publié un très bel exemple décrivant les processus de sélection et d'amplification.^[43d] Les représentations schématiques en Figure 1-13 illustrent le processus d'auto-assemblage d'un mélange dynamique à 4 composants, à partir duquel la proportion du récepteur capable de lier un substrat organisateur est amplifié quantitativement.

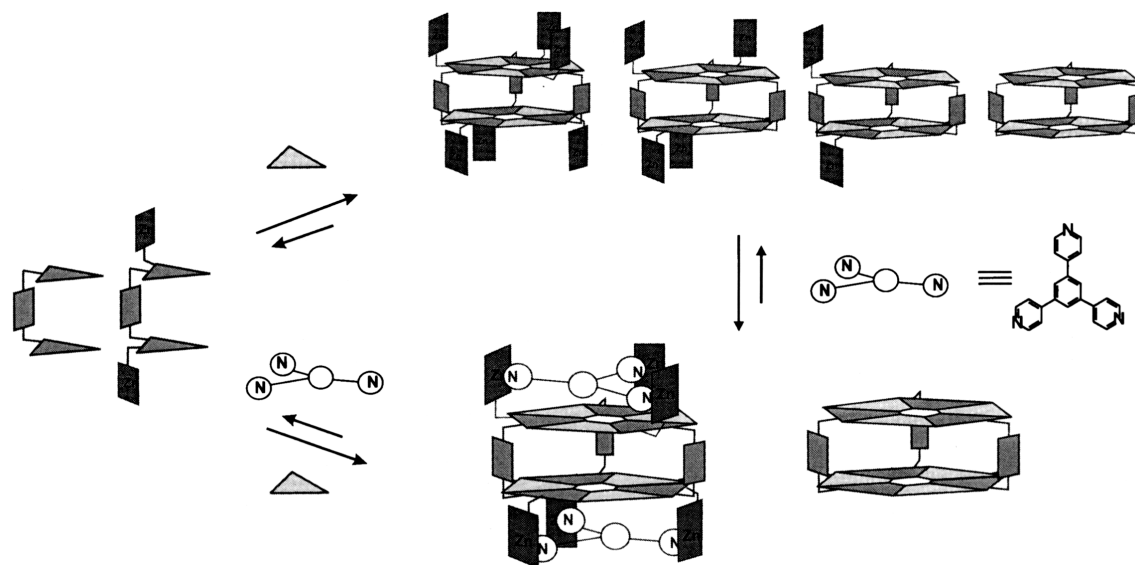


Figure 1-13. Représentation schématique de la formation des auto-assemblages à l'équilibre en absence (en haut) et en présence (en bas) d'un substrat cible.

Pour compléter cette présentation, un certain nombre de citations supplémentaires doivent être faites de travaux basés sur des concepts similaires.

- Le criblage d'une bibliothèque dynamique de peptides par affinité pour un anticorps agissant comme piège moléculaire.^[44] Cet exemple est particulièrement intéressant car la génération de diversité dynamique est basée sur l'activité d'une protéase, la thermolysine, qui peut catalyser à la fois la formation et la coupure de liaisons peptidiques.
- La formation d'un site récepteur de dipeptides par réarrangement de tensioactifs, portant de multiples motifs de reconnaissance à liaisons hydrogène, organisés dans une monocouche (à l'interface air-eau).^[45]
- Des exemples d'auto-assemblage de structures cycliques inorganiques dont la formation est fonction d'un substrat organisateur.^[46]
- Un exemple de diversité à base de fluxionalités et de configurations par la reconnaissance moléculaire dynamique de complexes de métaux comportant des résidus de sucre en présence de lectines.^[47]
- La génération de bibliothèques d'oligopeptides par l'appariement réversible d'oligonucléotides greffés par des unités peptidiques.^[48]

1.1.4. Diversité dynamique/virtuelle intramoléculaire : équilibres conformationnels et configurationnels et processus d'ajustement induit

Des composés recherchés dans une bibliothèque combinatoire doivent à la fois (a) contenir une combinaison de motifs de reconnaissance complémentaires à ceux de la cible et (b) permettre de positionner et d'orienter ces groupements dans l'espace pour interagir de manière optimale avec la cible. Typiquement, seule la première condition est prise en compte dans l'élaboration de bibliothèques combinatoires ou dans les exemples de VCLs/DCLs présentés auparavant. La question de savoir comment ces groupements sont disposés dans l'espace est souvent négligée.

Ceci est un oubli fondamental, surtout dans le contexte de la recherche de produits bioactifs interagissant avec des cibles hautement complexes, dont la structure, la propriété et la fonction biologique dépendent de manière capitale de leur repliement dans une conformation clé.^[49] Il est donc clair que la compréhension de la fonction biologique d'une molécule requiert la description de sa conformation en plus de sa composition et de sa configuration. Or, la conformation fait en quelque sorte le lien entre composition moléculaire et fonction moléculaire.

Des isomérisations conformationnelles[‡] et configurationnelles[†] sont des processus réversibles par essence. Des rotations internes, des inversions de cycles, des isomérisations de double-liaisons sont des équilibres thermiques ou photochimiques (*Figure 1-3*). Ces processus dynamiques intramoléculaires ne sont pas passés inaperçus dans le contexte de leur exploitation en chimie combinatoire dynamique. Suit une brève présentation illustrée de quelques exemples décrits où des mélanges à base de processus dynamiques intramoléculaires ont été explorés pour leur aptitude à sonder des interactions.

Eliseev *et al.* ont conduit des études illustrant comment les équilibres photochimiques entre isomères configurationnels peuvent être dirigés par la reconnaissance moléculaire de l'arginine.^[50] L'orientation relative de fonctions carboxylates comme groupes de reconnaissance est modulée par l'isomérisation photochimique de deux double-liaisons. La bibliothèque dynamique est donc composée de trois espèces : les isomères *E/E*, *E/Z* et *Z/Z*. Le dernier a une affinité pour l'arginine bien plus élevée que les autres. Le mélange est alternativement exposé à l'arginine immobilisée qui retient son 'meilleur' récepteur, et à l'irradiation rétablissant l'équilibre photostationnaire initial. Après 30 cycles d'irradiation et de chromatographie d'affinité, la phase stationnaire contient un mélange (en %) 2 : 13 : 85 *E/E* : *E/Z* : *Z/Z*. Ce chiffre est à comparer avec la population des isomères à l'équilibre photostationnaire : 17 : 31 : 52. La sélection et le déplacement des équilibres peuvent être clairement constatés. L'amplitude de l'effet n'est pas spectaculaire considérant bien que l'expérience soit conduite, d'une manière itérative, en de nombreux cycles de sélection et d'équilibration, du fait que la constante d'association du complexe récepteur-substrat n'est que de $K_d = 980 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$ (*Figure 1-14a*).

Lindsey *et al.* ont décrit l'évolution d'un mélange dynamique d'isomères de *meso*-tétrakis(*o*-aminophényl)porphyrine vers la formation de l'isomère désiré par affinité à la silice.^[51] Dans un système analogue, développé par Ogoshi *et al.*, les quatre conformères $\alpha\alpha\alpha$, $\alpha\alpha\alpha\beta$, $\alpha\alpha\beta\beta$, $\alpha\beta\alpha\beta$ de *més*o-tétrakis(2-hydroxyphényl)porphyrine peuvent être caractérisés par RMN, grâce à la lenteur de leur équilibration.^[52] À température ambiante dans le chloroforme, le rapport des proportions de ces quatre espèces est de 1.0 : 4.4 : 2.2 : 0.8, respectivement. L'addition d'un template approprié, la tétraméthoxy-*p*-benzoquinone, entraîne le déplacement de l'équilibre en faveur du constituant $\alpha\alpha\alpha$, présentant la plus grande affinité pour le substrat. Sa proportion dans le mélange augmente de 12.5% à 80% (*Figure 1-14b*).

‡ 'Conformation' comprend tout arrangement spatial des atomes d'une molécule de constitution et de configuration données. La conformation peut être modifiée par rotation (rapide) autour d'une ou de plusieurs liaisons simples.

† 'Configuration' décrit l'arrangement spatial des atomes qui distingue les stéréoisomères (isomères de même constitution), dont l'isomérisation n'est pas due à des différences de conformation.

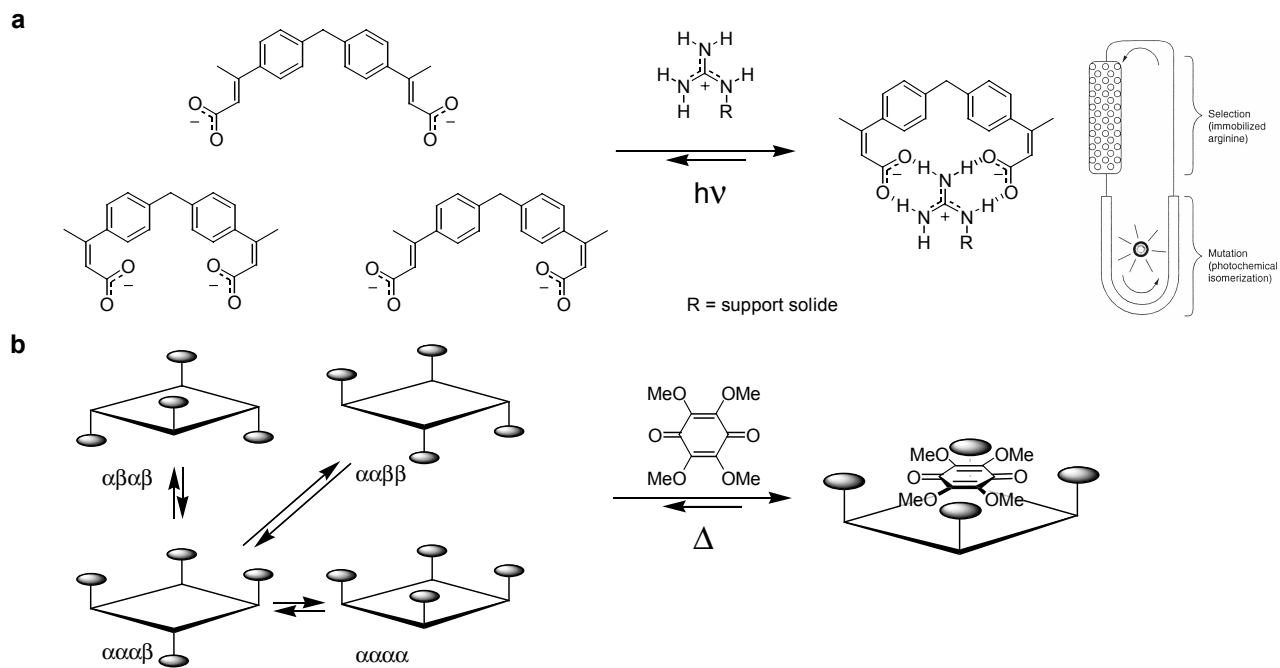


Figure 1-14. Deux exemples de la sélection de récepteurs par orientation relative dans l'espace de leurs groupements de reconnaissance par reconnaissance moléculaire.

D'autres exemples méritent d'être mentionnés dans ce contexte comme l'utilisation des équilibres entre isomères d'un complexe porphyrine-cerium(IV) à double étage,^[53] et la stabilisation de conformations défavorisées des *cis*-rotamères C-N d'amides secondaires^[54a] et de carbamates.^[54b]

Les cas présentés sont donc des exemples où la diversité est générée non pas par assemblage de composants multiples moléculaire ou supramoléculaire, mais par des différents états géométriques des groupements de reconnaissance d'une seule molécule. Une molécule « flexible » peut donc être décrite comme un ensemble à l'équilibre de différentes combinaisons (DCL) de conformations et de configurations, capable de s'adapter de manière structurale spécifique lors de l'interaction avec une cible. Pour chaque combinaison, les fonctions de reconnaissance ont des orientations relatives spécifiques et déterminent un point distinct dans l'espace interactionnel accessible à la molécule. Le changement de conformations provoqué par la cible, notamment la conformation des enzymes quand elles lient un substrat, est bien connu en biochimie sous le nom d'ajustement induit (« induced fit »).^[55] Cette notion étend les concepts classiques de 'clé et serrure' « lock and key principle or template principle » de Emil Fischer^[56] par la notion dynamique conformationnelle. Jusqu'à présent, des changements conformationnels associés à l'interaction d'un ligand selon un mécanisme par ajustement induit ont été mis en évidence pour beaucoup d'enzymes et de récepteurs biologiques. L'adaptation structurale peut être insignifiante, mais peut aussi atteindre une envergure stupéfiante comme pour l'hexokinase liant un substrat glycosidique (Figure 1-15).^[57] Des travaux mimant ces processus d'adaptation structurale à l'aide de systèmes synthétiques ont contribué en grande partie à une meilleure compréhension des phénomènes biologiques.^[58]

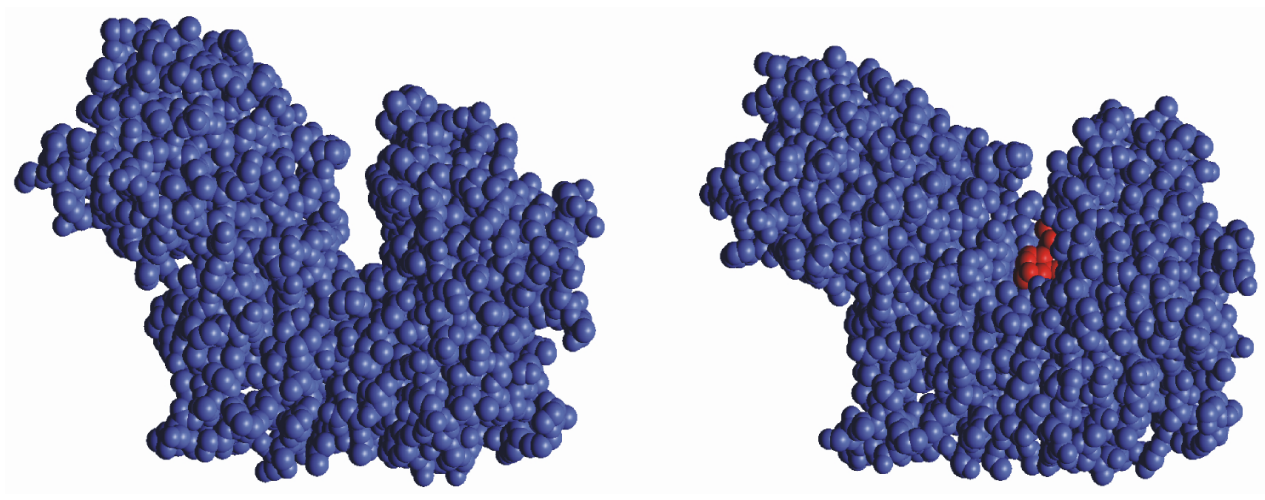


Figure 1-15. Non seulement la conformation du site actif mais l'intégralité de la structure de l'hexokinase (bleu) est considérablement modifiée, si la molécule de glucose (rouge) est liée. Les deux lobes de l'enzyme se replient pour enfermer le substrat.

1.2. Sélection par ajustement induit d'un récepteur de barbiturate à partir d'une bibliothèque combinatoire dynamique d'isomères de conformation et de configuration^[59]

La brève revue présentée en 1.1 a permis de montrer le grand potentiel de la chimie combinatoire dynamique. Elle a relevé le rôle important des considérations de dispositions dans l'espace des fonctionnalités au sein d'une même molécule pour la conception d'un récepteur ou d'un substrat convenable. Nous nous sommes donc consacrés dans un premier temps à l'étude d'un système modèle simple et illustratif, pour démontrer le principe de moulage d'un récepteur par ajustement induit par un substrat approprié, tel que l'acide barbiturique, c'est-à-dire la possibilité de sélection et d'amplification à partir d'une diversité conformationnelle/configurationnelle intramoléculaire à l'équilibre thermodynamique à l'aide de motifs de reconnaissance à liaisons hydrogène. Cette partie du travail a fait l'objet d'une publication.^[59]

1.2.1. Le système modèle et la génération de diversité structurale

Le système développé est basé sur les équilibres entre les différents produits de condensation de la 5,5-diméthyl-1,3-cyclohexanedione **1** et de la 2-hydrazinopyridine **2** (Schéma 1-2). Mélangés dans une stœchiométrie 1 : 2 dans le chloroforme, ces deux réactifs génèrent une bibliothèque d'au moins six produits issus de mono- et d'icondensations, ainsi que la 2-hydrazinopyridine **2** non-réagie. La d'icondensation conduit aux isomères Z/Z (**4**), E/E (**4b**) et E/Z (**4c**) de dihydrazones. Les tautomères conjugués de ces dihydrazones, **4d** et **4e**, n'ont pu être identifiés, mais leur formation et leur présence virtuelle dans le mélange ne peuvent pas être exclues. La formation des dihydrazones n'est pas quantitative à l'équilibre. Le mélange contient également une quantité importante des isomères E (**4f**) et Z (**4g**) de la monohydrazone-monocétone, ainsi qu'un tautomère ènehydrazino-cétone **4h**.

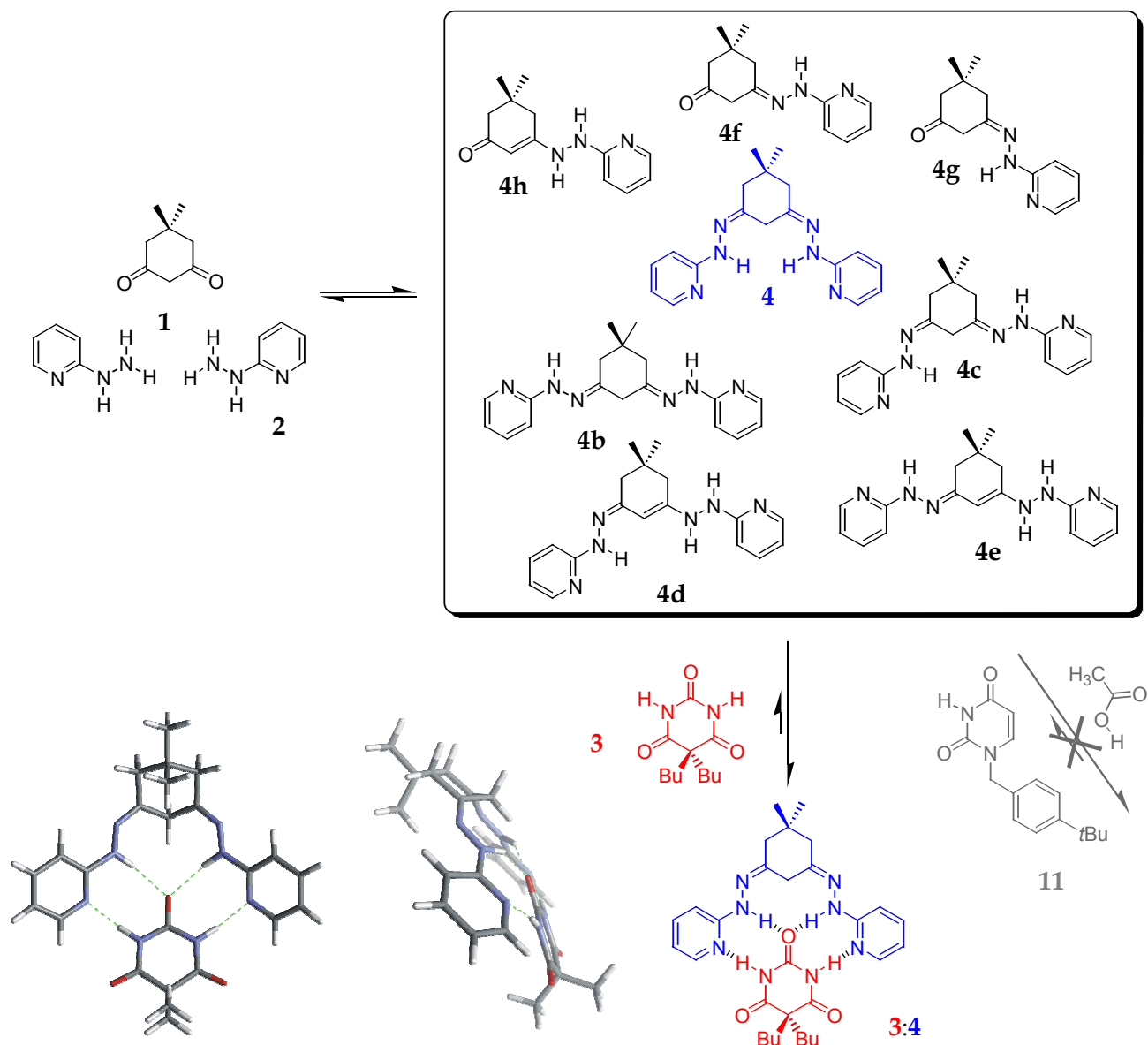


Schéma 1-2. Mélange de produits à l'équilibre issu de la réaction entre dione **1** et hydrazine **2** et sélection de l'isomère Z/Z par l'association avec un dérivé de l'acide barbiturique **3** rajouté. En bas à gauche : vue en plan et vue de côté du complexe **3:4** minimisé (avec le champs de force Amber*, MacroModel).

L'identification de ces composants est basée sur une analyse minutieuse du mélange par RMN et spectrométrie de masse en utilisant **1** et **2** en proportions variables. Plusieurs processus d'équilibration entre ces produits peuvent être évoqués : tautomérisation, isomérisation *cis/trans* thermique de la double-liaison d'hydrazone, hydrolyse de dihydrazones en monocétohydrazones, ou encore transamination^[60] par la 2-hydrazinopyridine **2** non-réagie.

La complexité du mélange est bien illustrée par son spectre proton (Figure 1-17a). L'équilibration entre les composants est lente par rapport au temps de la RMN. En conséquence, le spectre contient de nombreux signaux dont seulement une attribution partielle à des différentes espèces est possible.

Sur le plan méthodologique, la question de savoir lequel de ces produits a la plus grande affinité pour un dérivé de l'acide barbiturique **3** peut être résolue de plusieurs manières :

1) La modélisation. La représentation tridimensionnelle du *Schéma 1-2* indique que la structure de l'isomère *Z/Z* est favorable pour pouvoir interagir avec un substrat de type **3** en formant quatre liaisons hydrogène fortes d'angles 170° et 154° et de longueurs 2.86 \AA et 3.01 \AA .

2) La méthode systématique. Elle consisterait à isoler les produits les uns des autres et à tester séparément leur affinité respective, ce qui n'est *a priori* pas possible du fait même de l'équilibre entre les composants de la bibliothèque. Par contre, le rajout d'un barbiturate **3** dans le mélange devrait être susceptible de déplacer les équilibres vers les produits avec lesquels il forme un complexe stable et ainsi conduire à leur identification.

1.2.2. Moulage par ajustement induit

Le dosage du mélange dynamique des divers isomères et tautomères avec le dibutylbarbiturate **3** conduit effectivement à la disparition progressive des différents produits et à l'apparition concomitante d'une seule nouvelle espèce, illustré par la simplification des spectres RMN du proton (*Figure 1-17b-d*). À un équivalent de barbiturate rajouté, cette nouvelle espèce a quasi quantitativement remplacé le mélange de départ. Elle est caractérisée par un spectre proton fin (*Figure 1-17e*). Un seul ensemble de signaux aromatiques indique l'équivalence des noyaux aromatiques, ce qui suggère une structure symétrique de l'espèce formée. L'isomère *Z/Z* (**4**) avec des groupes NH d'hydrazone convergents a pu être caractérisé, sans équivoque, par une forte corrélation NOE entre l'hydrogène NH et le H-2' du cyclohexane dans le complexe. Aucune corrélation a été observée avec les H-4' et H-6' du cyclohexane, suggérant l'absence des deux autres isomères **4b** et **4c** (*Figure 1-16*). Le barbiturate peut en effet former quatre liaisons hydrogène avec l'isomère **4**, alors que son association aux autres produits du mélange est limitée à deux liaisons hydrogène. C'est la différence d'énergie entre ce complexe à quatre liaisons hydrogène et les complexes à deux liaisons hydrogène qui est mise en balance pour déplacer les équilibres.

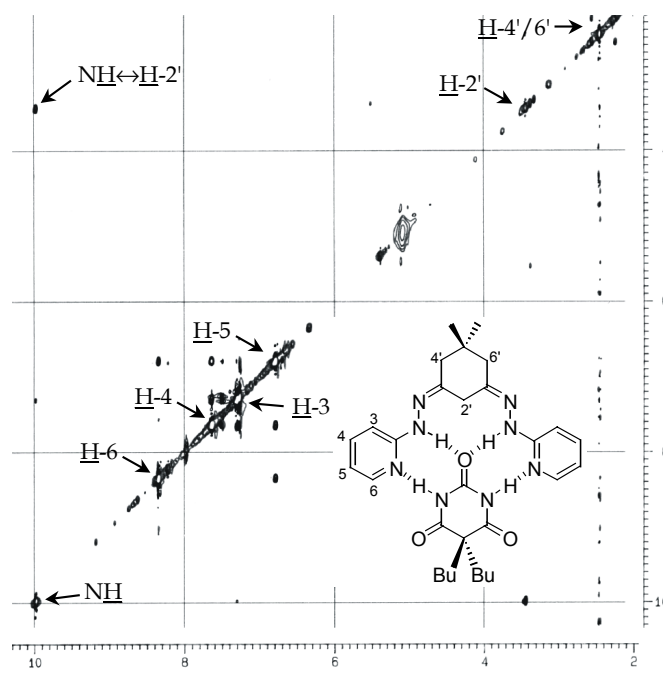


Figure 1-16. Spectre NOESY 500 MHz du complexe **3:4**.

1.2.2.1. Amplitude de l'effet et spécificité de l'association

L'amplitude de l'effet du barbiturate **3** sur le mélange est remarquable. Non seulement les équilibres d'isomérisation conformationnelles sont déplacés vers **4**, l'isomère *Z/Z*. Mais aussi, le barbiturate provoque la réaction des produits de monocondensation restants avec l'hydrazinopyridine non-réagie. Ceci peut clairement être suivi dans les expériences de titration avec le barbiturate par la disparition du signal de l'alcène à 5.38 ppm.

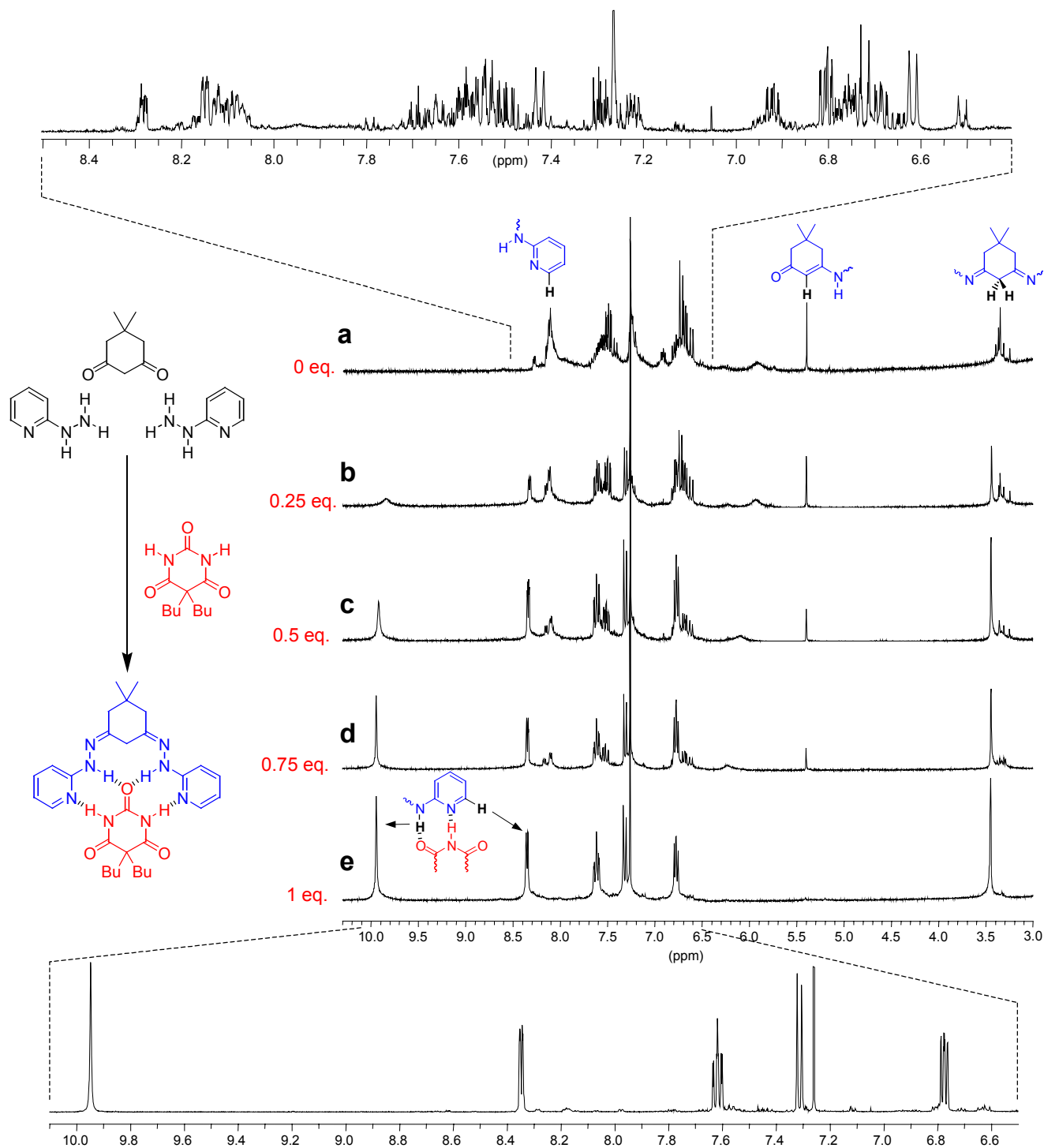


Figure 1-17. a) Spectre RMN du proton (300 MHz) ($\delta = 3.0 - 10.5$ ppm) du mélange dans CDCl_3 après 2 jours d'équilibration de la 5,5-diméthyl-1,3-cyclohexanedione **1** (1 éq.) et de la 2-hydrazinopyridine **2** (2 éq.) sous atmosphère inerte d'argon. Pour une meilleur illustration de la complexité du mélange de produits, la région aromatique $\delta = 6.4 - 8.5$ ppm est représentée (500 MHz). b) - e) Évolution du spectre après addition progressive de dibutylbarbiturate **3** (0.25, 0.50, 0.75, 1.0 éq.). Les structures indiquent l'attribution de quelques signaux. Pour démontrer la pureté du complexe **3:4** formé, la région de $\delta = 6.5 - 10.1$ ppm, prise au spectromètre RMN 500 MHz, est représentée.

De plus, la spécificité de l'association avec le barbiturate a pu être démontrée à l'aide des expériences qui consistent à équilibrer le mélange avec d'autres produits susceptibles d'interagir avec les groupements de reconnaissance du récepteur. L'acide acétique et la 4-*t*butyl-

benzyluracile **11** ont été choisis. Ces composés ont des acidités comparables à celle de **4** ($pK_a(\text{barbiturate}) = 4-5$) mais n'ont pas la même complémentarité pour le récepteur car il leur manque des éléments de reconnaissance. Leur présence, en quantités stoechiométriques, dans le mélange laisse la proportion des produits à l'équilibre inchangée. Quelques variations des déplacements chimiques de signaux, dues à des interactions non-spécifiques, sont observés mais aucun enrichissement en une espèce n'est observable (Schéma 1-2).

1.2.2.2. Détermination quantitative de la stabilité du complexe **3:4** et preuve de la réversibilité des équilibres décrits

La stabilité du complexe **3:4** est révélée par un certain nombre d'observations et d'expériences. De manière qualitative, les signaux du NH barbiturique ($\delta = 13.71$ ppm), du NH de l'hydrazone ($\delta = 9.95$ ppm) et du H-6 de la pyridine ($\delta = 8.34$ ppm) sont nettement déblindés dans le spectre RMN du proton à température ambiante. De plus, de zéro à un équivalent, l'addition de barbiturate induit le moulage quantitatif du récepteur. À basse température, en dessous de 256 K, un échange lent au temps de la RMN entre le barbiturate lié et libre peut être observé, si ce dernier est rajouté en excès. Ainsi, à quatre équivalents de **3** (40 mM, 256 K), le pic (intégrant pour 1) du NH barbiturique complexé est de $\delta = 14.30$, tandis que le signal du NH barbiturique libre (intégrant pour 3) est situé à $\delta = 10.69$ ppm. Une expérience de dilution d'une solution du complexe **3:4** de 10 mM à 0.156 mM n'occasionne aucune variation des déplacements chimiques dans les spectres du proton et aucune apparition d'autres isomères après 6 heures, ce qui implique une constante d'association $K_a(\mathbf{3:4})$ supérieure à $6400 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Comment cette constante d'association peut donc être déterminée ? Il a été constaté lors de multiples expériences de titration que la formation quantitative du complexe **3:4** à partir du mélange d'isomères n'est pas instantanée, mais requiert en moyenne 12 à 24 h pour être quantitative dans le chloroforme deutéré. Si nous disposions d'un autre récepteur de barbiturate avec une constante d'association connue et située dans le même ordre de grandeur que **4**, une expérience de compétition devrait nous renseigner et nous permettre de quantifier la constante d'association par lecture directe des déplacements chimiques dans le mélange.

Hamilton *et al.* ont publié un grand nombre d'études portant sur différents récepteurs artificiels de dérivés barbituriques.^[61] Ainsi, la synthèse d'un tel récepteur **9**, peut être effectuée en trois étapes à partir de diméthyl 5-hydroxyisophtalate **5** (Schéma 1-3).

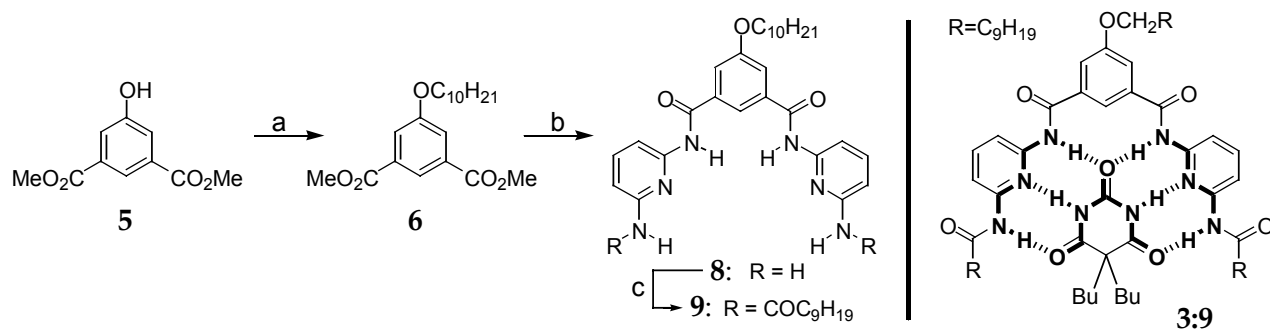


Schéma 1-3. À droite : synthèse du récepteur compétitif **9**. a) BrC₁₀H₂₁, DMF, K₂CO₃, r.t., 41% ; b) **7**, *n*-BuLi, THF, -78°, 91% ; c) C₉H₁₉COCl, Et₃N, THF, 0°, 84%. À gauche : structure du complexe **3:9**.

L'isophtalate **5** est soumis à des conditions d'*O*-alkylation avec le bromure de décyle et K_2CO_3 dans le DMF à température ambiante. Le diméthyl 5-decyloxyisophtalate **6** ensuite est réagi avec un excès de monosel de lithium de la 2,6-diaminopyridine **7** dans le THF anhydre à $-78^\circ C$. La diamine **8** ainsi obtenue est diacylée avec le chlorure de décanoyle en THF à température ambiante. Le récepteur **9**, soluble dans le chloroforme grâce à ces longues chaînes alkyles, est obtenu avec un rendement de 32% pour les trois étages.

La constante d'association pour le complexe **3:9** dans $CDCl_3$ a été déterminée par titration par RMN. (Un protocole typique de titration est décrit en 5.2.4.) **3** a été ajouté progressivement dans une solution de **9** (1 mM) et la variation des déplacements chimiques (échange rapide) des deux protons amides (NH) du récepteur suivie et interprétée avec le logiciel *Chem-Equili* (cf. 5.2.3., p. 175) (Figure 1-18). La titration est en parfait accord avec une stœchiométrie 1 : 1 de l'association. De plus, la valeur issue des calculs, $\log K_a(\mathbf{3:9}) = 4.75 (\pm 0.02)$ ou $K_a(\mathbf{3:9}) \sim 58100 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$, est comparable à celles obtenues pour des systèmes voisins.^[61b]

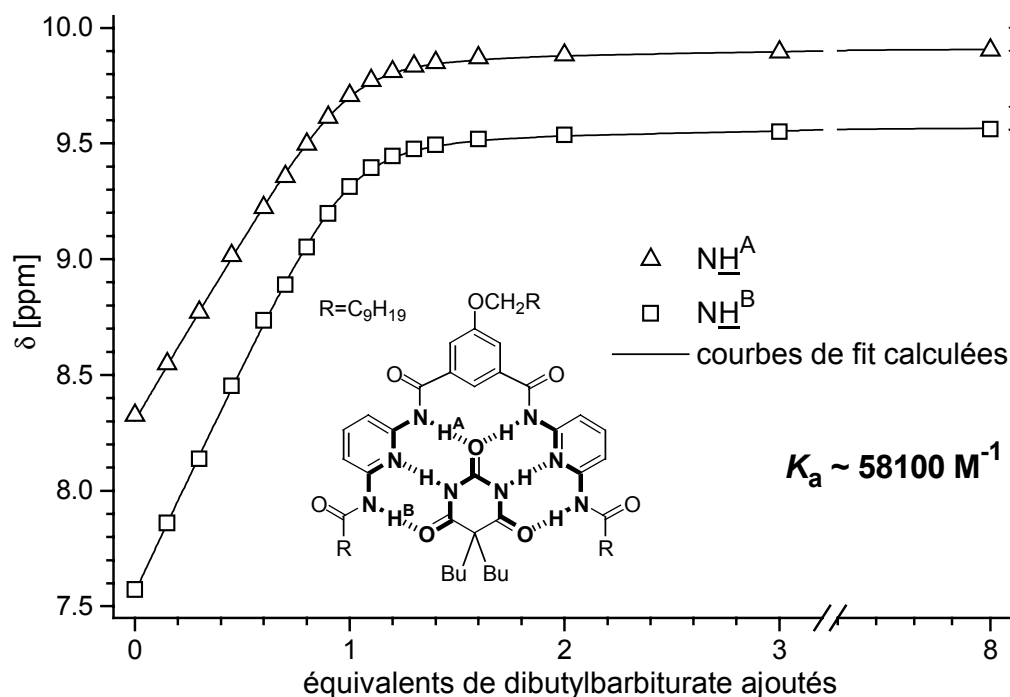


Figure 1-18. Courbes de titration de **9** (1 mM, $CDCl_3$) avec **3**. Variation des déplacements chimiques des deux NH d'amides en fonction du nombre d'équivalents de **3** ajoutés. Les lignes droites représentent les courbes de fit calculées pour les séries de points expérimentaux. Le graphe montre l'excellente correspondance entre les données observées et les valeurs calculées.

Une première indication qualitative permet de délimiter la constante d'association pour le complexe **3:4**. Quand **9** (1 éq.) est présent dans le mélange équilibrant de **1** et **2**, l'addition de **3** ne favorise pas la formation de l'isomère *Z/Z* **4**. Ceci implique que le barbiturate a une plus grande affinité pour **9**, étant principalement impliqué dans la formation du complexe **3:9** et laissant le mélange de produits généré par **1** et **2** pratiquement inchangé. Cette observation implique une constante d'association pour $K_a(\mathbf{3:4})$ inférieure à $K_a(\mathbf{3:9})$.

Cette affinité plus grande du barbiturate pour le récepteur **9** a été confirmée par une série d'expériences de compétition. Si **9** (1 éq.) est rajouté dans une solution préformée de complexe **3:4**, le mélange contient, peu de temps après l'addition, quatre composants : les complexes **3:4** et **3:9**, ainsi que les récepteurs libres **4** et **9**. Les proportions entre ces espèces, déterminées à partir

des valeurs des déplacements chimiques des NH de **9**, nous permettent de déterminer la constante d'association pour le complexe **3:4** à $K_a(\mathbf{3:4}) \sim 15000 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$ ($\log K_a(\mathbf{3:9}) = 4.18$) (Figure 1-19a-d).

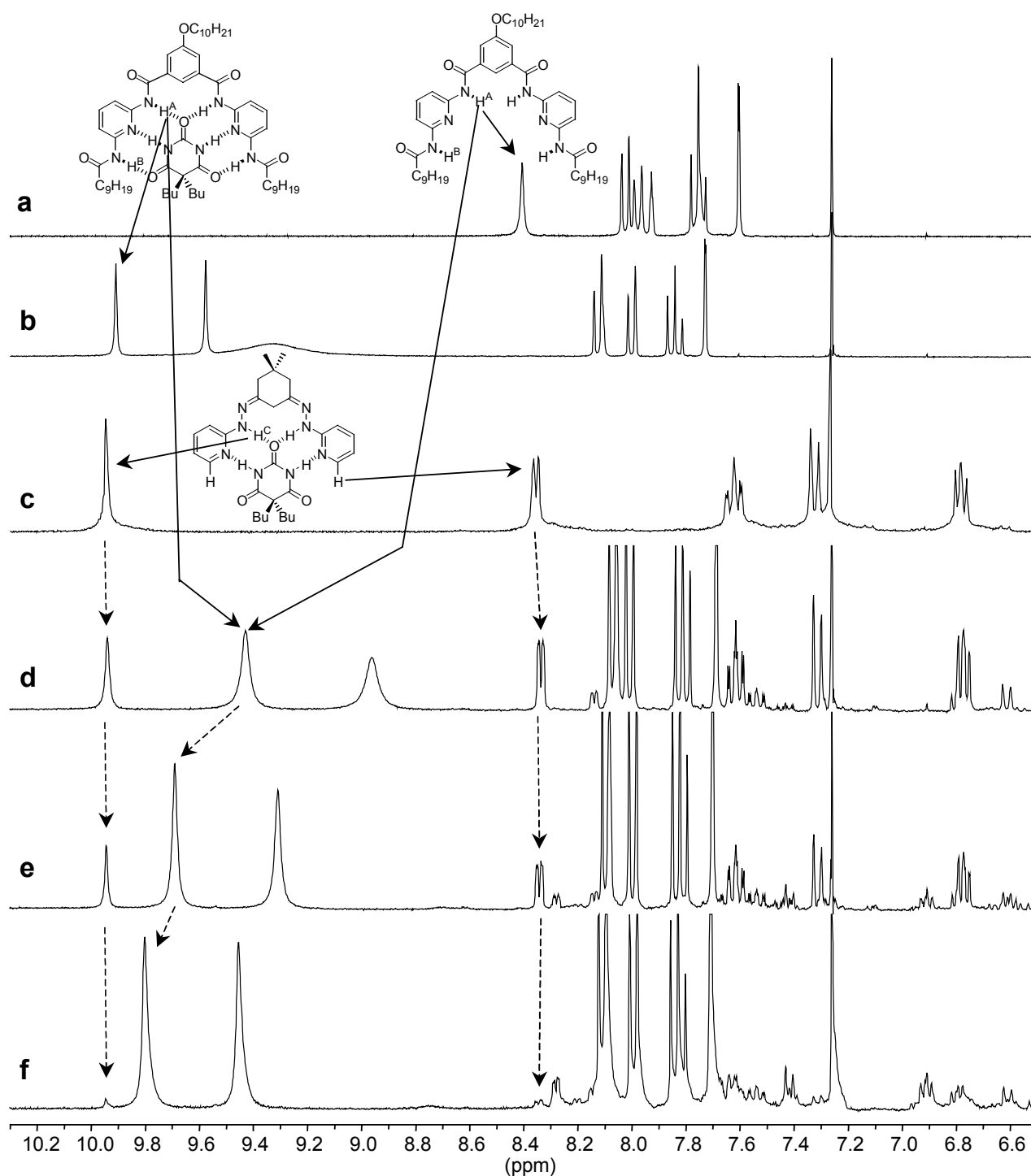


Figure 1-19. Spectres proton (300 MHz, 10 mM). a) **9** libre ; b) **9** avec **3** en excès (40 mM) ; c) complexe **3:4** (une journée d'équilibration) ; d) spectre de c) 1 heure après addition de 1 éq. de **9** ; e) spectre de c) une journée après addition de 1 éq. de **9** ; f) spectre de c) 5 jours après l'addition de 1 éq. de **9**.

Il est intéressant de noter que l'enlèvement partiel du barbiturate du complexe **3:4** par l'association plus forte avec **9** rétablit les équilibres entre les isomères de **4**. Au bout de 5 jours, le mélange compliqué de produits initial est régénéré (Figure 1-19d-f). De plus, le spectre en Figure 1-19f est identique à celui obtenu quand on mélange **1**, **2** et **3** en présence du compétiteur **9**.

Un comportement similaire peut être observé si du méthanol deutéré (40%) est rajouté dans une solution de complexe **3:4**, préformé dans du chloroforme deutéré pur. À nouveau, l'espèce unique initialement présente, le complexe **3:4**, est remplacée par un mélange d'isomères. Cela traduit que la constante d'association est fortement diminuée par la compétition du méthanol avec les sites de reconnaissance de liaisons hydrogène du récepteur (*Schéma 1-4*).

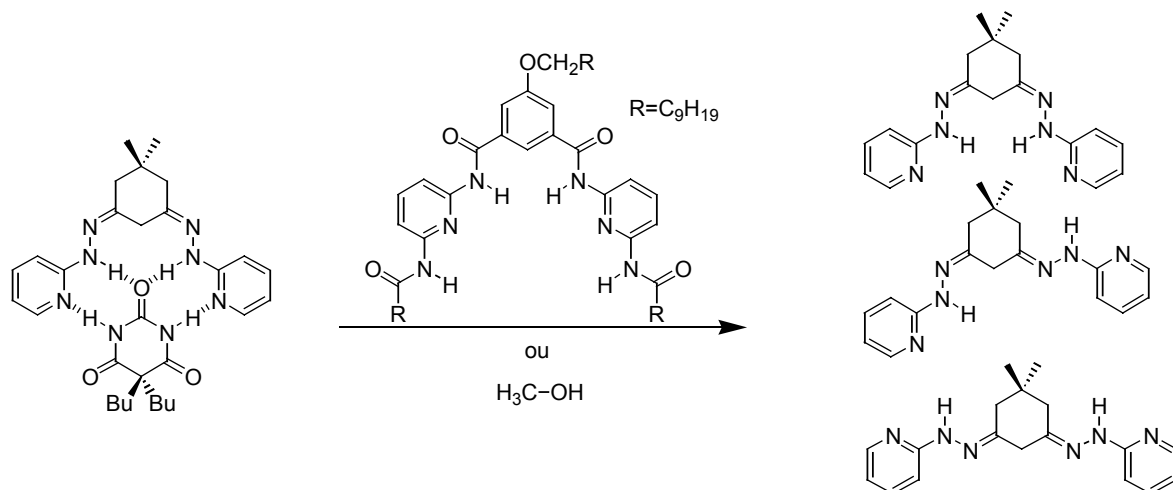


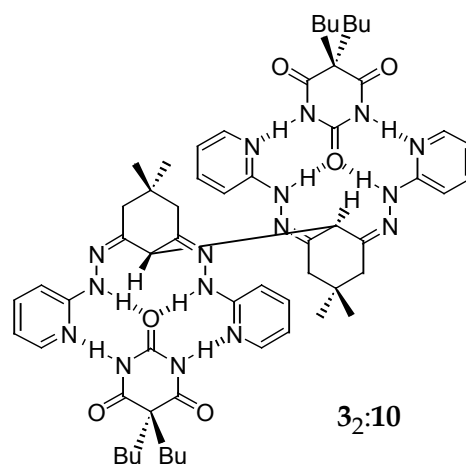
Schéma 1-4. Les expériences de compétition régénérant le mélange d'isomères de départ.

L'ensemble de ces expériences démontre la forte affinité du récepteur **4** pour le barbiturate. La formation des quatre liaisons hydrogène responsables de l'association entre **3** et **4** apporte presque autant d'énergie de stabilisation que les six liaisons hydrogène du complexe **3:9**. Si l'on considère que la formation de **4** est soumise à un équilibre thermique, le rajout du template induit sa stabilisation et son amplification quantitative dans le mélange. Ce phénomène se présente donc comme une méthode efficace pour l'identification d'un récepteur, comme produit majeur, à partir d'un mélange de molécules à l'équilibre par un processus de moulage (cf. 1.1.2, p. 13).

1.2.3. Informations structurales – étude de rayons-X

Pour obtenir des informations structurales de nos auto-autoassemblages, nous avons eu recours à l'analyse de rayons-X.^[62] Malheureusement, toutes les tentatives d'obtenir des cristaux de l'unité **3:4**, appropriés à une analyse par rayons-X, ont échoué. Mais une autre molécule intéressante (le produit de dimérisation oxydative **3₂:10** du complexe **3:4** comme déterminée plus tard par RMN et RX) a cristallisé après 6 mois à partir d'une solution de **3:4** dans le dichlorométhane (40 mM), en utilisant l'hexane comme précipitant.

La dissolution d'un cristal dans CDCl₃, suivie d'une analyse par RMN, a révélé qu'il s'agit d'une entité bien définie, comportant quelques caractéristiques du complexe **3:4** mais ayant des déplacements chimiques différentes dans la région aromatique. De plus, les singulets des H-2' sont sensiblement déplacés n'intégrant que pour un proton, deux doublets différents pour les H-4' avec une constante de couplage $J = 13.9$ Hz, ainsi que



deux singulets différents pour le CH₃. Ces différences, en particulier l'inéquivalence chimique (diastéréotopie) des hydrogènes géminaux H-4' et H-6' méthyles en position axiale et équatoriale du cyclohexane, nous ont conduit à suggérer la structure d'un dimère **3**₂:**10**, dans lequel deux cycles sont interconnectés par une liaison carbone-carbone simple en position C-2' (Figure 1-20).

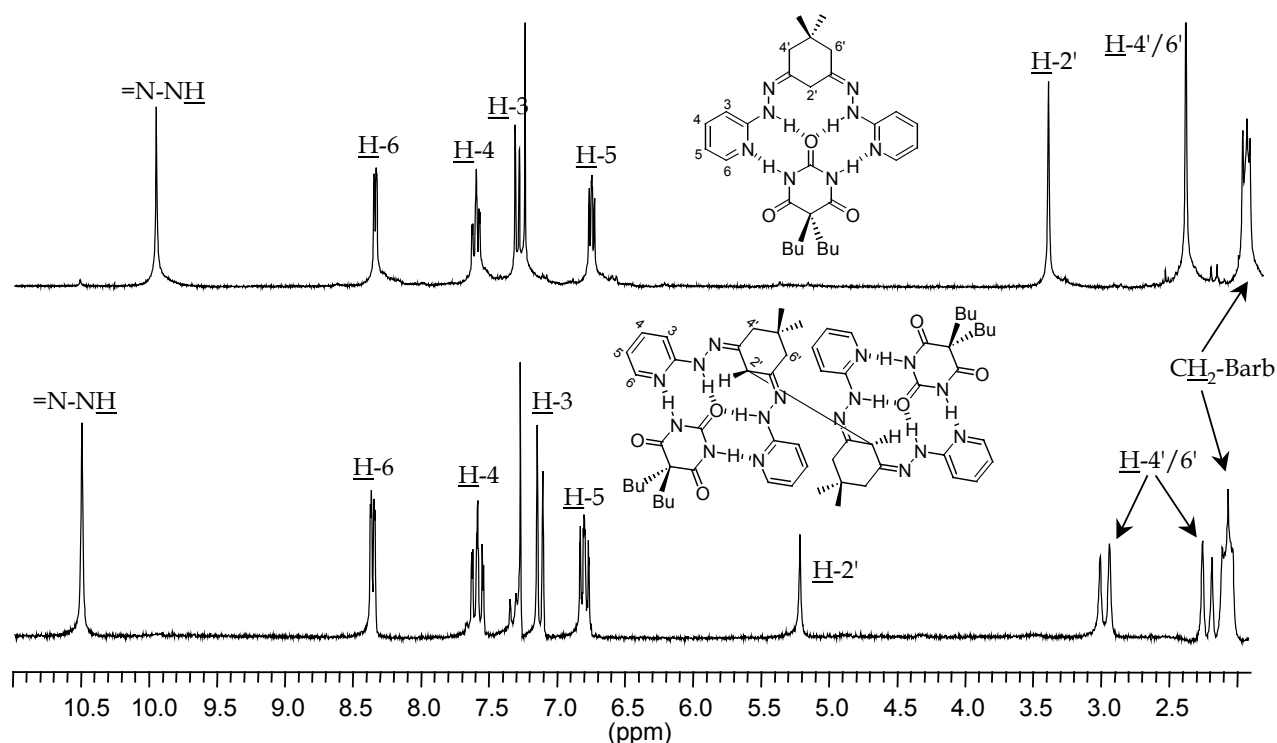


Figure 1-20. Comparaisons des spectres RMN du proton de **3:4** (en haut) et de **3**₂:**10** (en bas).

L'analyse par rayons-X confirme qu'il s'agit en effet de l'espèce **3**₂:**10**, suggéré sur la base de la RMN. Cette nouvelle supermolécule représente un auto-assemblage à trois composants, généré durant la longue période de cristallisation par dimérisation oxydative de deux unités de **3:4**. Une liaison carbone-carbone est formée entre deux récepteurs **4** pour donner le récepteur dimérique **10**. Bien que ce ne soit pas le complexe **3:4** attendu, la structure du complexe **3**₂:**10** à l'état solide permet quand même de confirmer les études en solution et les prédictions structurales sur le complexe **3:4**, car elle montre bien la sélection et le 'verrouillage' conformationnel de l'isomère Z/Z par le barbiturate (Figure 1-21).

Les liaisons hydrogène dans cette supermolécule à trois composants sont presque linéaires et de 'bonnes' longueurs (NH-N: 2.84 Å, 169°; O-HN: 2.97 Å, 173°) ce qui est en excellent accord avec la forte constante d'association observée pour le complexe **3:4**. La structure cristalline diffère quand même nettement de la géométrie trouvée par minimisation avec le champs de force Amber* (cf. Schéma 1-2). Tandis que le barbiturate et les deux unités hydrazonopyridine sont dans une disposition géométrique parfaitement planaire dans le cristal, donnant lieu à la presque linéarité des liaisons hydrogène, cette disposition ne coïncide pas avec le minimum d'énergie trouvé par modélisation. Dans ce dernier, les deux bras hydrazonopyridiniques du récepteur ainsi que le barbiturate sont tournés en dehors de la coplanarité, en introduisant une courbure.

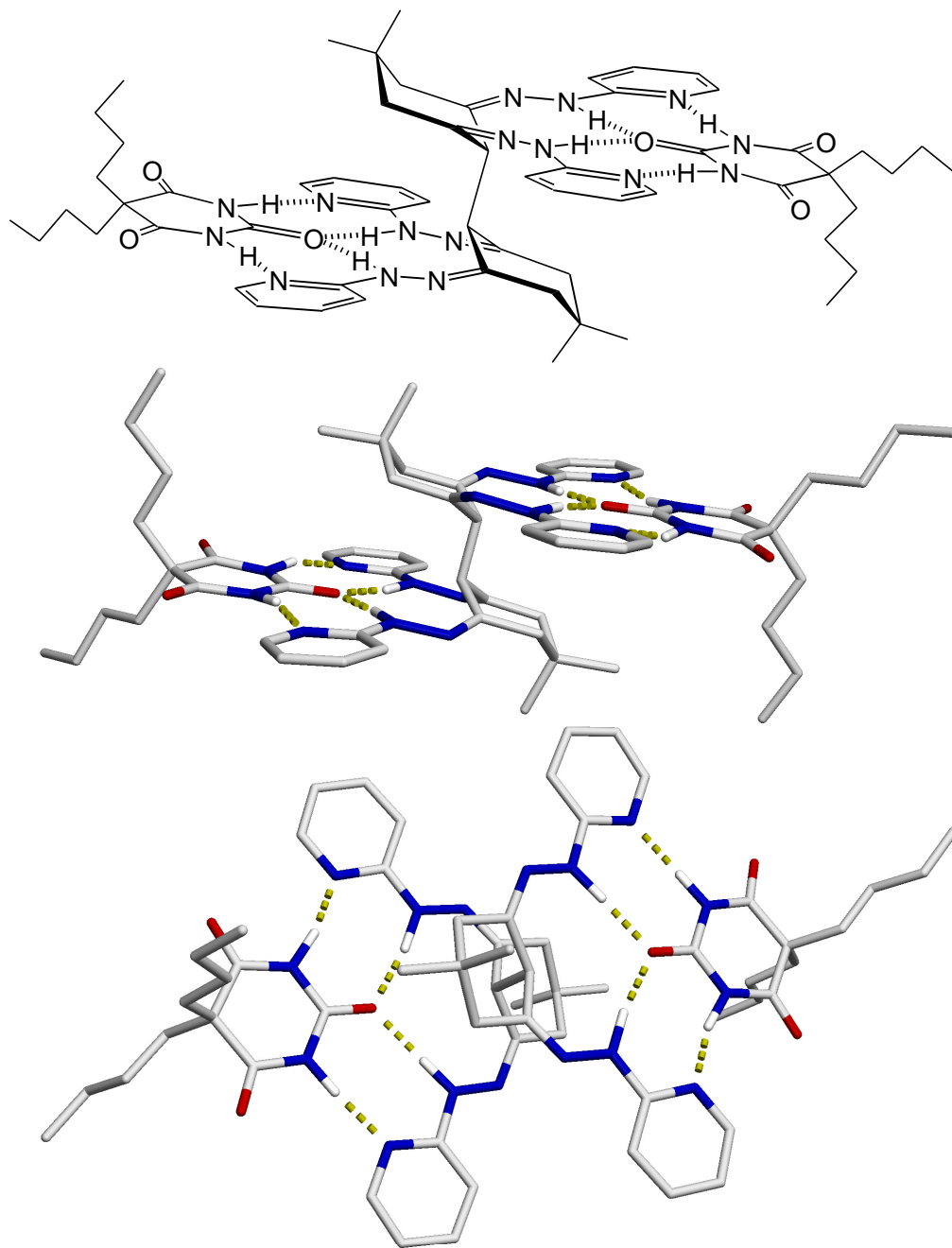


Figure 1-21. Représentation schématique (en haut) et représentation stick (liaisons cylindriques) de la structure cristalline de $3_2:10$. Vue de côté (au milieu) ; vue en plan (en bas).

1.2.4. Stabilité chimique : dégradation oxydative éliminatoire d'azote *versus* oxydation contrôlée en position 2'

La formation oxydative de **10** n'a été observée dans aucune des études en solution. Du fait de possibilité d'une dégradation oxydative par élimination d'azote des hydrazines en général,^[63] les études en solution ont été conduites en solutions dégazées de chloroforme deutéré sous protection soigneuse (pression positive d'un ballon) d'argon durant toute la période d'équilibration dans des tubes RMN. L'instabilité de **2** se manifeste déjà par le fait que le produit commercial contient des quantités substantielles de pyridine, nécessitant la purification de ce

produit de départ (cf. 5.3.1.). Il a été observé que la dégradation en pyridine du mélange de **1** et **2** est beaucoup plus grande en absence qu'en présence de barbiturate, et presque nulle si le complexe **3:4** a eu le temps de se former quantitativement dans des conditions anaérobiques. Ceci est une indication de la stabilité chimique du complexe induite par le barbiturate. La couleur rouge intense des solutions exposées à l'oxygène de l'air suggère un mécanisme d'élimination d'azote passant par un intermédiaire de type azo (dans le cas de **2** ce serait la forme pyridin-2-yl-diazene). De plus, il a été montré^[64] que l'oxydation d'hydrazines avec l'oxygène moléculaire peut résulter en la formation de H₂O₂. Mais aucune trace dans la littérature décrivant plus en détail le mécanisme d'un tel processus de dégradation oxydative n'a pu être trouvée. Nous proposons le mécanisme suivant de dégradation oxydative basique de la 2-hydrazinopyridine :

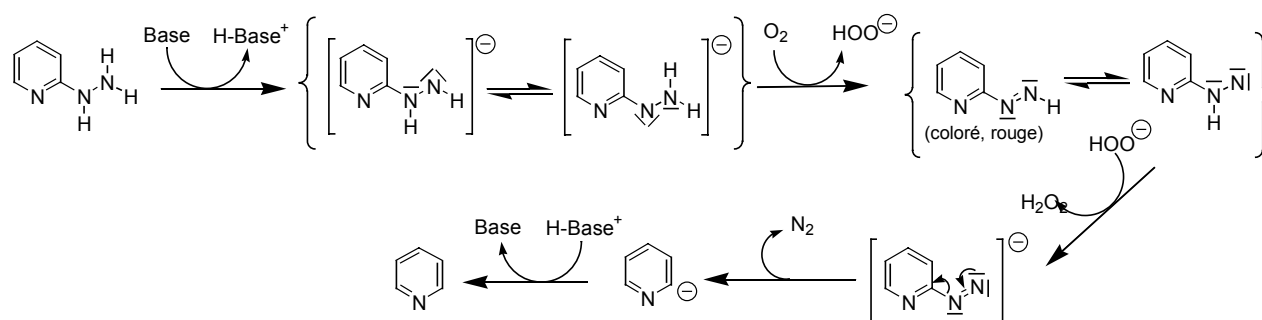


Schéma 1-5. Proposition d'un mécanisme probable pour la dégradation oxydative éliminatoire d'azote de **2**, la base catalytique pouvant être une autre molécule hydrazine.

La résistance du complexe **3:4** à une dégradation en pyridine permet à d'autres processus oxydatifs de se produire. En effet, il y a quelques exemples dans la littérature qui décrivent une réaction de dimérisation oxydative accompagnée de la formation d'une liaison carbone-carbone pour des 1,3-diones cycliques.^[65] Mais une réaction similaire des 1,3-dihydrazones cycliques n'a pas de précédent dans la littérature. Il semblerait qu'un mécanisme d'oxydation radical-anionique soit le plus probable. En optimisant les conditions réactionnelles, on peut suivre cette oxydation par RMN. Le complexe **3:4** préformé (10 mM) est maintenu après le rajout de 2 éq. de triéthylamine sous une atmosphère d'oxygène pur. Dans ces conditions, l'oxydation de **3:4** en **3₂:10** est quantitative après 6 jours. En absence de Et₃N et en présence d'oxygène, le caractère faiblement basique des hydrazines rend possible la formation lente du complexe dimérique **3₂:10** durant la longue période de cristallisation.

1.2.5. Tentatives d'augmenter la complexité structurale

Dans le but de pouvoir évaluer des procédures de sélection à partir d'une plus grande diversité structurale, et en se servant en fin de compte de la réversibilité présumée de la formation d'hydrazones, un certain nombre d'hydrazines ont été synthétisées. Le Schéma 1-6 résume les synthèses effectuées avec leurs intermédiaires et les hydrazines cibles obtenues.

L'étape clé de toutes les synthèses est une *ipso*-substitution nucléophile d'un halogène en position 2 du noyau de la pyridine (mécanisme d'addition-élimination). Ainsi, l'addition d'un nucléophile en position 2 est favorisée par la délocalisation et la stabilisation de la charge par l'azote pyridinique. L'hydrazination se fait aisément avec des pyridines déficientes en électrons portant des atomes de Cl et de Br, donnant **17** et **18**. Les 2,6-dihalogénoypyridines ou 2,4-dichloropyrimidines sont également substituables, une fois, par des amines aliphatiques,

résultant en **12**, **15** et **13/14**. Par contre, il faut un meilleur groupe électroattracteur, le fluor, si le noyau pyridinique est enrichi en électrons, notamment après une première substitution nucléophile d'amine en position 6. De ce fait, l'hydrazination de **12** n'est pas possible, mais **15** se transforme facilement en **16**.

Tous ces produits ont été synthétisés dans le but d'obtenir une variété de structures se comportant différemment de **2**, lorsqu'ils sont mis en réaction avec **1**. Le Schéma 1-6 (en bas) illustre les propriétés prédites. Le produit **18**, modifié dans son groupement de reconnaissance par liaisons hydrogène, et **17**, apportant une gêne stérique du fait de la substitution en position 6 (démontrée par modélisation moléculaire), ne seront pas capables d'interagir avec la cible barbiturique après leur condensation avec **1**. Par contre, **16** et **20**, ayant réagi avec **1**, devraient former des complexes encore plus stables que **3:4** grâce aux 6 liaisons hydrogène qu'ils peuvent former avec le barbiturate.

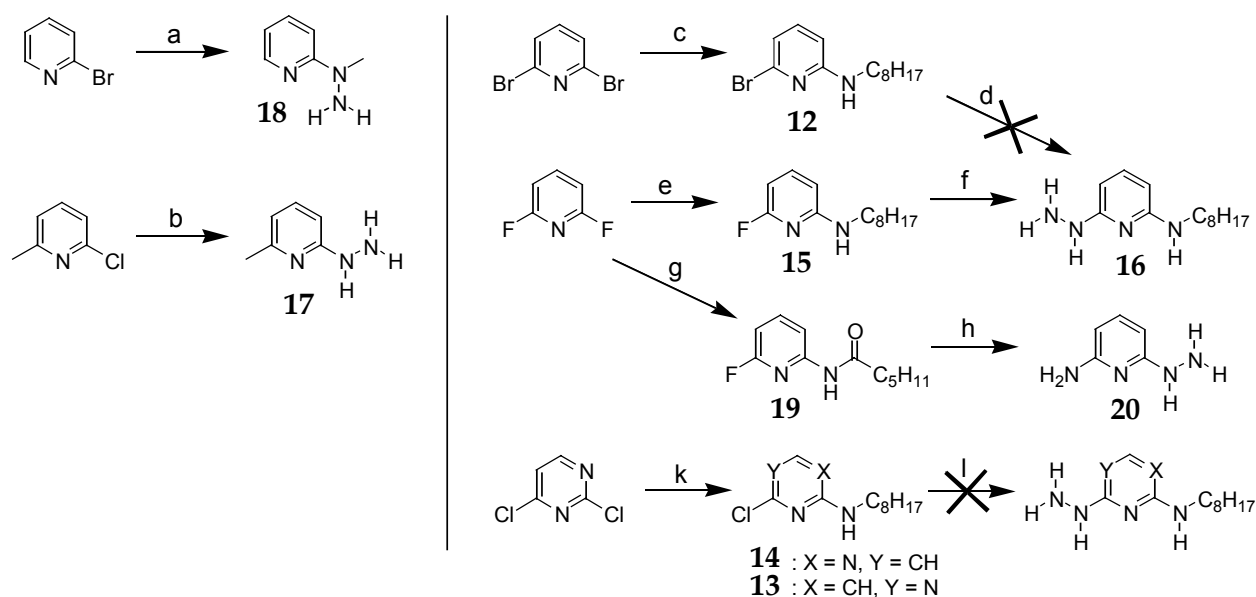


Schéma 1-6. En haut : synthèse d'hydrazines. a) Méthylhydrazine, reflux, 84% ; b) hydrazine anhydre, *n*-BuOH, 120°C, 91% ; c) 1-aminooctane, THF, reflux, 55% ; d) hydrazine anhydre, *n*-BuOH, 120°C ; e) 1-aminooctane, THF, reflux, 58% ; f) hydrazine anhydre, *n*-BuOH, 100°C, 88% ; g) hexanamide, NaH, puis THF, reflux, 25% ; h) hydrazine anhydre, *n*-BuOH, 100°C ; k) 1-aminooctane, THF, reflux, **13** : 66% et **14** : 25% ; l) hydrazine anhydre, *n*-BuOH, 120°C. En bas : aspects structuraux des récepteurs issus de la réaction entre **1** et **18**, **17**, **16** et **20**.

En effet, **16** réagit avec **1** en créant une bibliothèque combinatoire d'isomères similaire à celle décrite pour le système **1** et **2**. La réaction n'est pas complète non plus, il reste une grande quantité de monohydrone-monocétones. Le barbiturate a moins d'effet sur le mélange d'isomères en équilibre que pour le système **3:4**. Bien qu'il déplace sensiblement les équilibres

vers une espèce, caractérisée comme son complexe avec l'isomère Z/Z, même son rajout en excès ne peut provoquer la résolution quantitative du spectre. D'autres espèces restent en solution, notamment des produits n'ayant réagi qu'une fois. Ce résultat peut être interprété comme étant dû à la longue chaîne aliphatique de **16**, pour laquelle il n'y a aucune prédisposition spatiale, et qui peut interférer stériquement avec le barbiturate, rendant le complexe moins stable. De plus, la contribution de l'amine aliphatique à la stabilité du complexe est probablement faible due à sa faible acidité.

En ce qui concerne les hydrazines **18** et **17**, leur réactivité avec **1** est atténuée par rapport à **2**. Confirmant nos prédictions structurales, la présence du barbiturate n'a aucun effet visible sur les mélanges de produits formés ou sur l'achèvement de la réaction.

Par contre, nos espoirs de pouvoir faire jouer la sélection dynamique non seulement au niveau structural mais aussi au niveau moléculaire ont été déçus par les résultats de nos études sur la réversibilité de la formation des hydrazones à partir de cétones et hydrazines. Une fois formée, une telle hydrazone ne s'échange quasiment pas avec une autre hydrazone rajoutée dans le chloroforme. Le passage à un autre solvant, comme l'acétonitrile ou le dichlorométhane, ou encore le rajout de méthanol ou d'acide acétique n'affecte pas l'équilibre avec l'hydrazone ajoutée. Les études montrent que la présence d'un acide fort est indispensable pour établir la réversibilité de ces systèmes. Par exemple, la présence d'un équivalent de TFA permet une rééquilibration de ces systèmes en trois jours. Or, il est évident que dans ces conditions, un sélecteur à base de liaisons hydrogène ne peut pas jouer son rôle, car son association avec des sites de reconnaissance potentiels est quasi nulle dans un environnement hautement protique. Sanders *et al.*^[66] ont démontré indépendamment que la formation réversible d'hydrazones macrocycliques à partir d'hydrazides et d'aldéhydes sous catalyse d'acide se produit dans des conditions beaucoup moins drastiques. Nous nous sommes donc intéressés à l'étude d'autres systèmes plus prometteurs en terme de réversibilité moléculaire.

1.3. Exploration d'autres systèmes modèles de récepteurs artificiels à base d'imines

La formation d'imines à l'équilibre thermodynamique a déjà prouvé son utilité pour la génération de VCLs de ligands d'enzymes dans des conditions physiologiques.^[37] C'est grâce à cette connexion réversible covalente que la réalisation du moulage de récepteurs artificiels, s'auto-assemblant à partir d'aldéhydes et amines, sous l'effet de liaisons hydrogène avec une molécule cible, a été poursuivie. Deux systèmes prometteurs ont alors été conçus et évalués à l'aide de modélisation moléculaire.

1.3.1. Conception de récepteurs auto-assemblants

Le premier système modèle développé découle des informations structurales acquises lors des études du système **3:4** et de **3:9**. Il se base sur la reconnaissance de dérivés barbituriques possédant deux faces à liaisons hydrogène ADA-ADA (Accepteur/Donneur/Accepteur) par un récepteur complémentaire qui ressemble à celui décrit par Hamilton *et al.*,^[61] généré par un agencement de deux groupements de 2,6-diaminopyridine par un espaceur isophtalique.

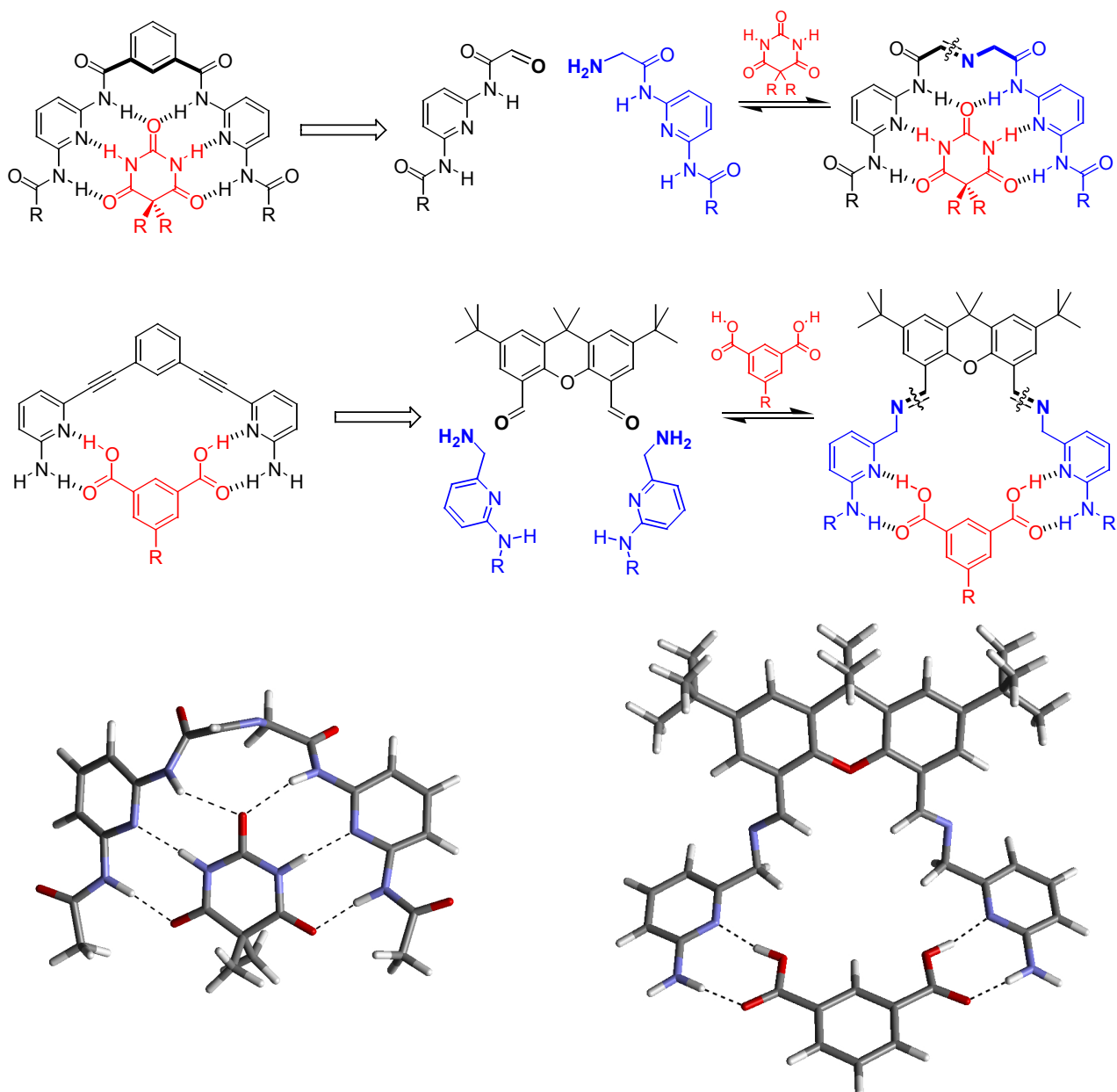


Figure 1-22. Conception des systèmes modèles. En haut : du récepteur de Hamilton vers un récepteur potentiel de barbiturates (rouge) pouvant s'assembler de manière réversible à partir d'un 2-oxoacétamide (noir) et d'un 2-amino-acétamide (bleu). Au milieu : du récepteur de Moore vers un récepteur d'acides isophthaliques (rouge) pouvant s'assembler de manière réversible à partir d'un xanthène-dicarbaldéhyde (noir) et de deux unités de la 6-amino-2-aminométhyl pyridine (bleu). En bas : validation de nos approches par modélisation moléculaire (MacroModel, Amber94*).

En enlevant les atomes de carbones C-4' à C-6' du noyau isophthalique, en effectuant une coupure au niveau du carbone C-2' central et en introduisant des fonctions amines et carbonyles dans les fragments ainsi obtenus, on arrive à une unité *N*-(6-alkanoylamino-pyridin-2-yl)-2-oxoacétamide (noir) et une unité *N*-(6-alkanoylamino-pyridin-2-yl)-2-aminoacétamide (bleu) (Figure 1-22, en haut). Ces molécules constituent les deux précurseurs d'un récepteur analogue à celui de Hamilton, pouvant se condenser par leurs fonctions réactives (aldéhyde et amine) pour former une connexion covalente de type imine. Ce récepteur ainsi obtenu présente davantage de degrés de liberté que le récepteur de Hamilton et on attend de ce fait une plus faible association avec une cible barbiturique. La modélisation nous confirme que la présence d'une telle cible induit une conformation stable de ce récepteur (presque isostructurale à celui de Hamilton) ayant une

géométrie apte à lier la cible avec 6 liaisons hydrogène, au lieu de seulement 3 pour les unités non-condensées. (*Figure 1-22, en bas à gauche*). Cette stabilisation du complexe devrait conduire à son amplification à partir d'un mélange de différentes amines et aldéhydes à l'équilibre.

Un autre système prometteur est dérivé d'un récepteur décrit par Moore *et al.*^[67] dans lequel l'agencement de deux groupements 2-aminopyridine sur un espaceur rigide 1,3-diéthynylbenzène résulte en une complémentarité excellente avec un substrat acide isophtalique. Les 2-aminopyridines exhibent en effet une grande affinité pour des acides carboxyliques.^[68] Dans le cas du récepteur ditopique de Moore, la constante d'association est supérieure à $10^6 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ dans le chloroforme.

Pour disposer favorablement dans l'espace les fonctions de reconnaissance à partir du motif 2-aminopyridine de manière réversible, nous avons proposé un récepteur s'auto-assemblant à partir d'un espaceur xanthène-dicarbaldéhyde et deux unités de la 6-amino-2-aminométhylpyridine. Là aussi, la condensation d'imines, conduite en compétition avec d'autres amines, devrait produire un mélange de différents produits à l'équilibre, sensible au rajout d'une cible isophtalique produisant comme composant majoritaire le complexe désiré (*Figure 1-22, au milieu*). La modélisation moléculaire donne des informations supplémentaires sur la stabilité d'un tel complexe maintenu par quatre liaisons hydrogène fortes (*Figure 1-22, en bas à droite*).

Les deux systèmes modèles ont été conçus de manière à satisfaire un certain nombre de critères :

- Les produits en question devraient être facilement accessibles en modifiant des procédures de synthèse décrites dans la littérature.
- L'emploi d'aldéhydes électrodéficients et d'amines primaires aliphatiques nucléophiles devrait mener à de court temps de réaction et conduire à un équilibre déplacé en faveur de la formation d'imines.[‡]
- Les fonctions réactives créant la diversité dynamique sont géométriquement et chimiquement séparées des groupements de reconnaissance, favorisant ainsi des bibliothèques quasi-isoénergétiques (cf. 1.1.2.1). Dans le cas des amines choisies, il y a un groupe espaceur méthylénique entre la fonction amine et la fonction de reconnaissance, servant de 'tampon' afin d'atténuer les effets électroniques provenant de substituants aromatiques très différents, et qui peuvent jouer sur la réactivité intrinsèque de l'amine.
- Les réactifs et les produits, ainsi que les cibles, doivent être assez solubles dans un solvant peu polaire, favorable à la formation de liaisons hydrogène, tel que le chloroforme, pour maximiser l'effet d'amplification.
- Nous envisageons d'analyser directement les mélanges par RMN ou par spectrométrie de masse « electrospray », ou par HPLC des mélanges après réduction des imines en amines.

[‡] Des études antérieures ont démontré la réactivité quasi-nulle d'amines *aromatiques* peu nucléophiles avec des aldéhydes aromatiques dans des solvants peu polaires tels que le chloroforme. Par contre, la condensation d'une amine aliphatique et d'un aldéhyde aromatique est presque quantitative tout en étant parfaitement réversible dans le chloroforme pur.

1.3.2. Études d'un récepteur d'acides barbituriques s'auto-assemblant de manière réversible par formation d'imines entre oxoamides et amino-acétamides

1.3.2.1. Voies de synthèse explorées pour la préparation des réactifs primaires

La synthèse divergente des deux réactifs de base part d'un intermédiaire commun, **21** (Schéma 1-7). L' amino-acétamide **23** est facilement obtenu par acylation de l'amine primaire avec un dérivé protégé (CBz) de la glycine, suivie de la déprotection de l'amine glycinique. Par contre, la synthèse du produit désiré, le 2-oxoacétamide **26-T**, n'a pas pu aboutir bien qu'une multitude de voies préparatives aient été explorées.

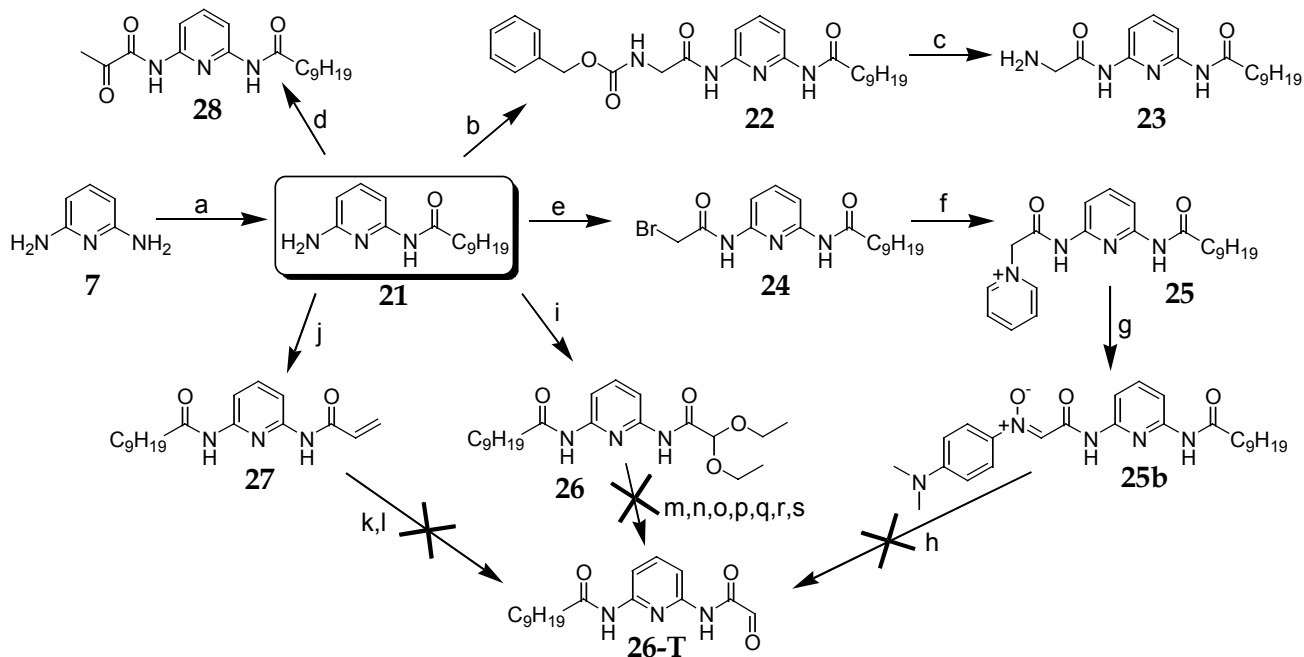


Schéma 1-7. Synthèse des composants moléculaires. a) Chlorure de décanoyle, THF, Et₃N, 0°C, 46% ; b) chlorure d'acide de la carbobenzyloxyglycine, THF, Et₃N, 0°C, 70% ; c) Pd/C, H₂, r.t. ; MeOH/THF, 73% ; d) 1. acide puruvique, dichlorométhyl méthylether, 50°C ; 2. CH₂Cl₂, DMAP, 50% ; e) Et₂O, pyridine, bromure de bromoacétyle, -20°C, 56% ; f) pyridine, 110°C, 92% ; g) DMNA (4-nitroso-N,N-diméthylaniline), EtOH/H₂O ; NaOH, -5°C, 60% ; h) H₂SO₄ ou HCl / r.t. ou 80°C ; i) 2,2-diéthoxy-éthylacétate, KCN, 18-crown-6, toluène (Dean-Stark), reflux, 67% ; j) chlorure d'acryloyle, THF, Et₃N, 0°C, 67% ; k) O₃, CH₂Cl₂/MeOH, -60°C ; l) OsO₄, NaIO₄, THF ; m) 1 M HCl/THF 1:1, 20 min, r.t. ; n) 5% TFA/THF, 2 h, r.t. ; o) 5% CCl₃COOH/THF, r.t. et reflux ; p) H₂O/THF, reflux ; q) AcOH, r.t. et reflux ; r) 1 éq. TsOH/H₂O dans le THF, r.t. et reflux ; s) CAN, MeCN/tampon(Merck/Borate), r.t.

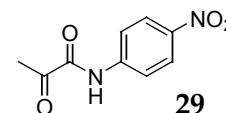
Une première voie, décrite dans la littérature pour des systèmes phényliques,^[69] basée sur une modification de l'oxydation de Kornblum, subit un échec lors de la dernière étape de l'hydrolyse de la nitron **25b** dans des conditions de forte acidité rendant quantitativement la diaminopyridine **7** de départ. L'hydrolyse acide de l'acétal **26**, pour laquelle une multitude de conditions ont été explorées de manière systématique (voir conditions m à s de la légende du Schéma 1-7), démontrent clairement que l'hydrolyse des fonctions amides se produit *avant* l'hydrolyse de l'acétal. Une déprotection oxydative employant le nitrate de cérium ammonium^[70] provoque la décomposition du produit. Le clivage oxydatif de l'acrylamide **27**, par ozonolyse ou par la séquence OsO₄/NaIO₄, est également accompagné de la décomposition totale en multiples

produits non-identifiés. Par spectrométrie de masse, aucune trace de produit désiré n'a pu être détectée. L'oxoacétamide **26-T** a donc été abandonné comme cible synthétique.

Néanmoins, l'acylation directe de l'amine **21** a été effectuée avec le chlorure d'acide puruviq, donnant le 2-oxopropionamide **28**. Ce produit présente, au lieu de l'aldéhyde, une fonction cétone, dont le caractère électrophile est augmenté par le groupe carbonyle d'amide adjacent.

1.3.2.2. Études de réactivité

La vitesse de condensation entre l'oxopropionamide **28** et l'aminoacétamide **23** dans le chloroforme (20 mM) est très lente et ne peut guère être accélérée par le rajout d'un solvant polaire (le méthanol) ou d'acide (l'acide acétique). Après 10 jours à température ambiante, on n'observe la formation que de 10% d'imine (déterminé par RMN). Par contre quand la réaction entre **28** et **23** a été effectuée en présence de la cible, le barbiturate **3**, la quantité d'imine formé est de 30%. Cet effet accélérateur de la réaction est presque nul quand le *N*-(4-nitro-phenyl)-2-oxo-propionamide **29** et la benzylamine sont condensés dans les mêmes conditions. (Ces produits ne disposent pas des groupements de reconnaissance pour **3**). Dans les deux cas, en présence et en absence de **3**, la réaction est presque quantitative seulement après 20 jours supplémentaires à 50°C dans le chloroforme pur. En présence du barbiturate, les déplacements considérables de signaux des protons d'amide du récepteur **28:23** vers des champs faibles, comparables à ceux observés dans le système rigide de Hamilton, indiquent une forte association de ce récepteur avec le barbiturate.



Bien que prometteur, le projet a été abandonné à ce stade du fait de la cinétique défavorable à l'observation dans des délais raisonnables et les efforts ont été dirigés vers le système suivant, développé en parallèle.

1.3.3. Vers l'amplification d'un récepteur d'acide isophtalique à partir d'une bibliothèque combinatoire dynamique d'imines

1.3.3.1. Synthèse et propriétés des produits

L'espaceur xanthène-4,5-dicarbaldéhyde **32** peut être obtenu avec de bons rendements par une séquence d'estérification du diacide de départ, de réduction en alcool et d'oxydation en aldéhyde (MnO₂). Ses groupes *t*-butyles stériquement encombrants empêchent l'empilement aromatique et assurent une excellente solubilité dans tous les solvants organiques.

La synthèse de la 6-amino-2-aminométhyl pyridine **37** est plus astucieuse. Dans un premier temps, la 6-amino-2-picoline est protégée sous forme d'amide de pivaloyle. La bromation radicalaire allylique de **33** en excès donne le produit monobromé **34** avec un bon rendement. Le bromure est ensuite substitué par un phtalimide (**35**) à partir duquel l'amine primaire **36** peut être libérée par hydrazinolyse. Le pivaloylamide est ensuite hydrolysé par un acide fort (HCl). L'amine **37** désirée, ainsi obtenue, est très soluble dans le chloroforme. Elle porte une première fonction amine aromatique qui ne sera impliquée que dans la reconnaissance de l'acide isophtalique et une deuxième fonction amine aliphatique qui assurera la condensation d'imine avec le dialdéhyde **32**.

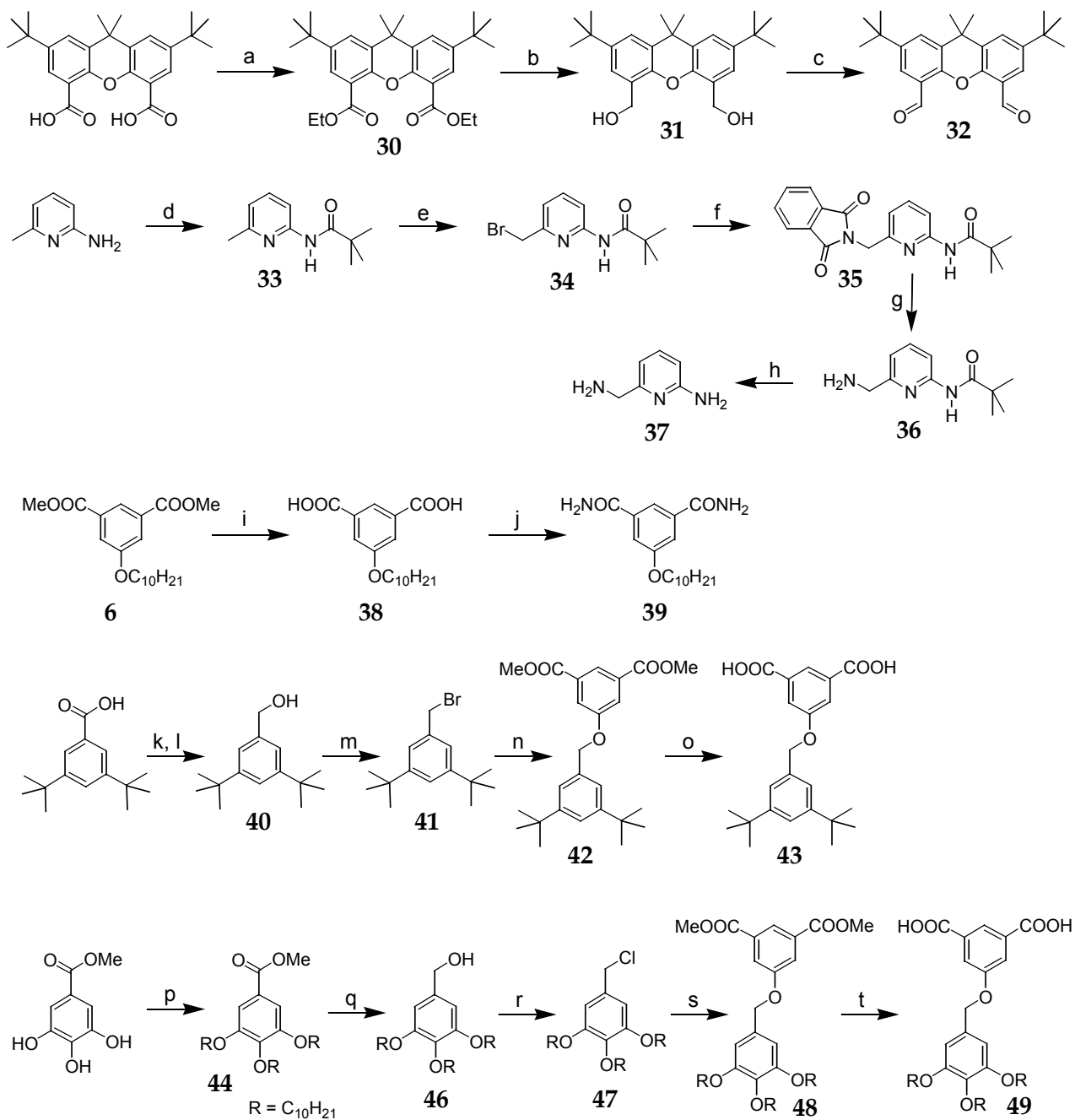


Schéma 1-8. Synthèse des composants moléculaires. a) Éthanol, H_2SO_4 , reflux, 96% ; b) LiAlH_4 , Et_2O , reflux, 100% ; c) MnO_2 , CH_2Cl_2 /toluène, r.t., 95% ; d) chlorure de pivaloyle, THF, Et_3N , 0°C, r.t. 95% ; e) NBS, CCl_4 , reflux, 25% ; f) phthalimide de potassium, DMF anhydre, 140°C, 70% ; g) méthylhydrazine, CH_2Cl_2 , 96% ; h) 6 N HCl, 100°C, 100% ; i) éthanol, 1 M aq. NaOH, 65°C, 95% ; j) SOCl_2 , reflux, puis 2 M aq. NH_3 , 0°C, 99% ; k) méthanol, H_2SO_4 , reflux ; l) LiAlH_4 , Et_2O , reflux, 61% ; m) 33% HBr/AcOH, 80% ; n) 5, K_2CO_3 , DMF, 60°C, 81% ; o) LiOH, THF/eau, reflux, 91% ; p) 1-bromodécane, K_2CO_3 , DMF, 60°C, 31% ; q) LiAlH_4 , Et_2O , reflux, 92% ; r) SOCl_2 , CH_2Cl_2 , DMF cat., r.t., 99% ; s) 5, K_2CO_3 , DMF, 60°C, 69% ; t) LiOH, THF/eau, reflux, 82%.

La synthèse d'un dérivé d'acide isophtalique soluble dans le chloroforme a demandé un certain effort synthétique. L'introduction d'une chaîne décyl oxy sur le noyau isophtalique n'est pas suffisante pour assurer une solubilité du diacide **38** ou du diamide **39**. Même en remplaçant cette chaîne alkyle simple par un groupement 3,5-di-*t*butyl-benzyloxy (5 étapes), on n'obtient qu'un produit, **43**, qui est soluble en faible quantité dans le chloroforme à reflux et précipite en

refroidissant. La présence de deux équivalents de l'amine **37** ne solubilise pas ce diacide à froid, mais quand ce mélange binaire est chauffé à reflux, un précipité volumineux est formé en refroidissant qui constitue le complexe stœchiométrique **43:37**₂. (identifié par RMN dans le [D₆]DMSO).

Nous avons donc eu recours à la synthèse d'un dérivé d'acide gallique afin d'augmenter la solubilité du motif d'acide isophtalique. Ainsi, l'ester méthylique de l'acide gallique de départ est *O*-alkylé avec le bromure de dodécane et l'ester de méthyle **44**, réduit en alcool **46**, est converti en chlorure **47**. La *O*-alkylation de l'isophtalate **5** avec **47**, suivie de la saponification des esters de méthyle de **48**, fournit l'acide isophtalique **49**. Ce produit présente toutes les propriétés désirées : il est remarquablement *soluble* à température ambiante dans le chloroforme et *ne précipite pas en présence de l'amine 37*.

1.3.3.2. Études de la formation réversible d'imines et de la possibilité de leur réduction en amines

Pour les études de compétition, deux amines commerciales, 4-aminométhylpyridine **37b** et 2-aminométhylpyridine **37c**, ont été choisies. Ces amines ne portent pas le groupement de reconnaissance de **37** mais peuvent faire concurrence à **37** pour la formation d'imines avec le dialdéhyde **32**. Comme nous l'attendions, le dialdéhyde **32** réagit rapidement avec **37**, **37b** et **37c** pour atteindre un taux de conversion (par rapport à l'amine) à l'équilibre de 88%, 92% et 93%, respectivement. Les réactifs sont employés dans leurs quantités stœchiométriques (10 mM pour **32** et 20 mM pour les amines) dans le chloroforme à température ambiante. Dans ces conditions, l'équilibre est atteint en moins d'une journée. La présence de deux équivalents d'acide acétique dans ces solutions ne modifie ni la cinétique de la réaction ni le taux de conversion à l'équilibre. L'identification des produits dans ces mélanges simples se fait facilement par RMN, en suivant les signaux des protons d'imines ($\delta = 9.0 \pm 0.1$ ppm), et/ou des CH₂ des amines ($\delta = 4.0 \pm 0.2$ ppm) ou des imines ($\delta = 4.9 \pm 0.2$ ppm).

La réversibilité des processus mis en jeu a été démontrée par une expérience qui consiste à rajouter – dans un mélange stœchiométrique à l'équilibre de **32** et une amine donnée – deux équivalents de l'autre amine. Après une journée supplémentaire d'équilibration, des spectres RMN identiques sont alors obtenus, présentant une distribution presque statistique des espèces (DCL isoénergétique). De plus, les mélanges d'imines ainsi formés peuvent être réduits, instantanément et proprement, en amines secondaires par l'addition d'un excès d'une solution 1 M de BH₃ dans le THF, gelant ainsi la distribution des produits à l'équilibre.

1.3.3.3. Études de stabilité du complexe **32:37**₂:**49**

Le rajout d'un équivalent d'acide isophtalique **49** à un mélange stœchiométrique de **32** et **37** déplace les équilibres entre réactifs de départ et produits de condensation vers la formation presque quantitative d'une seule espèce, le complexe **32:37**₂:**49**. Cette évolution de la réaction n'est pas observée quand **37b** et **37c** ont été employés. Une expérience de dilution par RMN donne une première indication de sa stabilité. Les signaux maintiennent leur déplacement chimique jusqu'à la plus haute dilution de l'expérience de 0.156 mM. Une constante d'association supérieure à 6400 M⁻¹ en découle directement.

Une expérience de titration révèle une autre caractéristique intéressante du système. À plus d'un équivalent de **49** ajouté, l'excès d'acide ($pK_{a1} \sim 2.8$) provoque l'hydrolyse des imines et la

destruction du complexe formé, ne permettant pas de déterminer la constante d'association avec précision. Il est à souligner que ce système précis constitue un cas où la cible elle-même, lorsque rajoutée en excès, devient la source de la déstabilisation thermodynamique du produit. Or, sa formation est quantitative lorsque la cible est présente en quantités stœchiométriques. Pour l'analyse des mélanges, il est donc important de ne pas rajouter la cible en excès.

1.3.3.4. Génération de diversité et analyse de l'effet de la cible

Quand on mélange le dialdéhyde **32** (10 mM) à deux équivalents de chacune des trois amines **37**, **37b** et **37c**, on obtient une bibliothèque combinatoire dynamique de 6 produits de dicondensation et un excès des trois amines de départ (*Schéma 1-9*). La diversité moléculaire dynamique est bien visualisée par le spectre proton complexe du mélange à l'équilibre (on attend neuf protons d'imines et de CH₂ d'imines). Il montre bien la bibliothèque quasi-isoénergétique obtenue (amines non-réagies en quantités égales) (*Schéma 1-9, spectre du haut*).

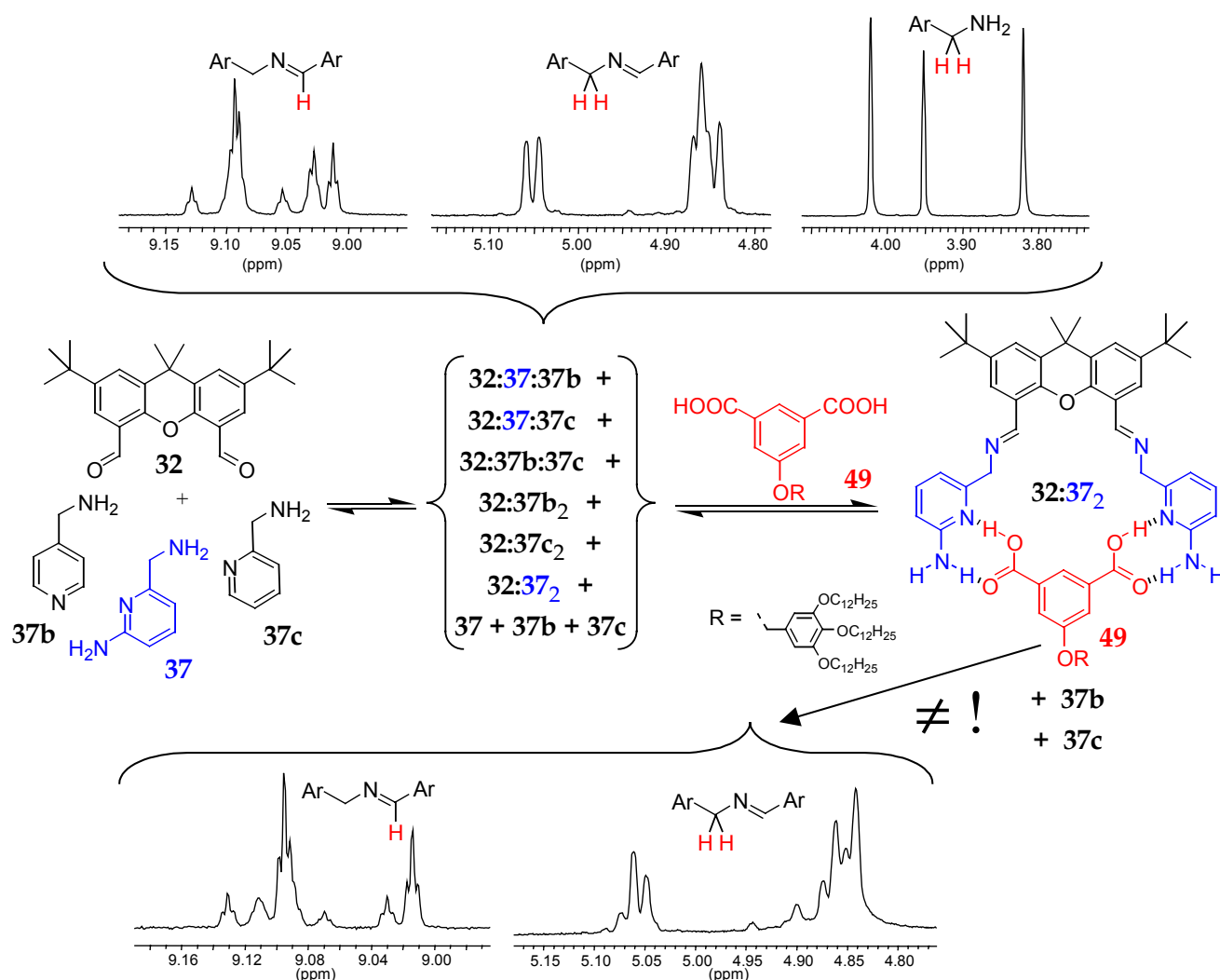


Schéma 1-9. Faible effet de la cible isophtalique sur la population des espèces à l'équilibre d'une DCL d'imines. Le double point définit la formation de liaisons covalentes d'imines entre les composants.

Contrairement à ce que l'on pouvait prévoir, le rajout d'un équivalent de la cible **49**, sensé déplacer de manière significative la composition du mélange vers la formation d'un produit majoritaire, le complexe **32:37₂:49**, a en réalité peu d'effet sur le mélange à l'équilibre, mis à part quelques déplacements chimiques de signaux.

L'influence de la cible a ensuite été minutieusement étudié par RMN, par Electrospray-MS et par FAB-MS pour de multiples sous-bibliothèques dynamiques. Les résultats obtenus par ces trois techniques se sont avérés être difficiles à interpréter :

- La spectrométrie de masse par Electrospray montre la présence de grandes quantités d'oligomères, ce qui rend difficile la quantification des proportions des espèces.
- La spectrométrie de masse par FAB ne peut amener des conclusions claires à cause de l'inhomogénéité de l'ionisation.
- Quant à la RMN, la superposition de signaux empêche toute interprétation sans ambiguïté.

Les expériences de déconvolution ont tout de même permis de conclure que le faible effet de la cible consiste à diminuer légèrement l'abondance des produits de condensation dissymétriques, c'est-à-dire issus de la condensation du dialdéhyde avec deux différentes amines, mais n'augmente pas de manière significative la proportion du récepteur désiré.

1.4. Conclusion et perspectives

Les travaux présentés ont permis de démontrer le grand potentiel de l'approche de la chimie combinatoire dynamique, en mettant en évidence avec succès la sélection d'un récepteur optimal à partir d'une bibliothèque dynamique structurale conformationnelle et configurationnelle par la présence d'un substrat sélecteur. Il a été démontré que les isomérisations au sein d'une même molécule peuvent être exploitées pour générer une diversité structurale à partir de laquelle une espèce peut être amplifiée quantitativement par une cible ajoutée. Un développement serait l'implémentation simultanée de ces processus d'isomérisations conformationnelles/configurationnelles avec des processus de connections moléculaires et supramoléculaires entre composants pour augmenter la diversité des bibliothèques combinatoires dynamiques. De plus, l'exploitation d'autres processus conformationnels, tels que, par exemple, la rotation entravée autour de liaisons,^[71] représentent des extensions de ce travail, partiellement poursuivies au sein de notre groupe. Une extension d'intérêt particulier est exposée dans le Chapitre 2.

Bien que des efforts considérables sur les plans conceptuels, synthétiques et analytiques aient été fournis afin d'explorer le concept de la DCC à l'aide d'autres systèmes modèles de récepteurs, les résultats obtenus sont plutôt décevants. Les démarches ont mis en évidence un certain nombre de problèmes (et leurs interactions mutuelles) : la réactivité des produits, les faibles taux de sélection et d'amplification et les techniques d'analyse des mélanges. Mais ces études nous ont permis tout de même de faire un certain nombre de constatations et de retenir des leçons pour des approches futures.

Dans un système combinatoire dynamique, la réversibilité entre les espèces et la reconnaissance moléculaire doivent se produire en parallèle dans un même milieu réactionnel. Souvent, l'incompatibilité entre conditions de réversibilité et conditions de reconnaissance moléculaire représente une restriction par rapport au choix des systèmes combinatoires dynamiques. Ceci a été observé dans le cas de la formation d'hydrazones (cf. 1.2.5). D'autres problèmes peuvent se produire si la cible elle-même est la source d'une certaine déstabilisation du produit (cf. 1.3.3.3). De plus, l'amplitude de l'effet de la cible sur un mélange combinatoire

dépend du nombre d'espèces qu'il contient. La distribution des sous-unités d'un bon ligand dans un grand nombre de combinaisons constitue une barrière entropique à la formation du ligand. Si l'effet de la cible n'est pas fort, elle ne conduit qu'à une faible amplification de certaines combinaisons qui peuvent être difficiles à identifier (cf. 1.3.3.4). On rencontre alors les mêmes problèmes qu'en chimie combinatoire classique pour l'identification du produit actif, présent en faible quantité dans un mélange complexe. L'approche combinatoire dynamique perd alors son intérêt.

De manière générale, la réversibilité dans un système combinatoire dynamique rend possible la décomposition du récepteur ou du ligand moulé en ses divers composants en absence de la cible (cf. 1.2.2.2). Une telle instabilité peut ne pas être compatible avec certaines applications telles que la recherche d'un médicament. Si l'expérience ne permet pas forcément la découverte directe d'un composé immédiatement exploitable dans le cadre d'une application donnée, elle donnera en tout cas l'information structurale nécessaire pour concevoir de tels composés. La chimie combinatoire dynamique est donc une approche intéressante pour la découverte de pistes (« lead structures »).

Chapitre 2

Expression macroscopique de la reconnaissance moléculaire : auto-assemblages séquentiels hiérarchisés

2.1. Introduction

2.1.1. Auto-assemblages hiérarchisés - une définition

L'auto-assemblage d'une architecture supramoléculaire est un processus multi-étapes impliquant plusieurs composants informés. Il est caractérisé par un enchaînement de formation de liaisons non-covalentes, dont l'ordre d'occurrence peut être plus ou moins bien défini. Une coopérativité positive caractérise souvent les étapes de construction de nombreux édifices discrets obtenus par auto-assemblage tels que les hélicates^[7] par exemple. Dans ces cas, l'occupation d'un site provoque une variation des caractéristiques des sites de fixation des autres de manière à rendre la fixation ultérieure plus facile. Le résultat est une architecture complexe bien définie, dont les étapes de construction ne peuvent que difficilement être différenciées.

Certains auto-assemblages se produisent par une séquence d'étapes bien définie. Un tel assemblage peut être considéré comme un cas extrême de coopérativité infinie, donnant lieu à la construction progressive de la superstructure finale, sans nécessiter des procédures d'auto-correction. Ainsi, la génération d'une structure intermédiaire donnée dépendra de la précédente et préparera la suivante, définissant ainsi une certaine hiérarchie entre les étapes pour l'obtention d'un édifice discret. Ceci est le cas pour les systèmes en cascades, tels que les azacryptands agissant comme métallorécepteurs d'anions pontants.^[72]

On parle d'auto-assemblage hiérarchisé quand la formation d'un premier édifice supramoléculaire conditionne l'occurrence d'un auto-assemblage ultérieur. L'auto-assemblage hiérarchisé implique un ordre des étapes associé à une force décroissante des interactions mises en jeu.^[73] Si un auto-assemblage hiérarchisé conduit à la formation de matériaux, tels que des polymères ou des mésophases, les processus de reconnaissance se produisant à l'échelle moléculaire peuvent induire un changement prononcé des propriétés de matériaux. Le comportement collectif des ensembles auto-assemblés peut ainsi être exprimé, manifestant le

phénomène de reconnaissance moléculaire au niveau macroscopique. La section suivante se consacre à illustrer, à l'aide de quelques exemples de systèmes artificiels et biologiques, la notion de hiérarchie dans l'auto-assemblage.

2.1.2. Exemples choisis d'auto-assemblages séquentiels hiérarchisés

2.1.2.1. Exemples de systèmes auto-assemblés hiérarchisés artificiels

L'association d'unités moléculaires qui ne sont pas elles-mêmes des mésogènes peut conduire à la génération d'espèces supramoléculaires présentant un comportement de cristaux liquides. Un tel processus est caractérisé par deux étapes d'une séquence hiérarchisée :

- La formation d'un auto-assemblage mésogénique à partir de composants moléculaires complémentaires piloté par la reconnaissance moléculaire.
- L'induction de la mésophase à partir des mésogènes auto-assemblés.

De nombreux exemples de formation hiérarchisée de propriétés de cristaux liquides par des processus de reconnaissance moléculaire ont été décrits^[74,75] et ont fait l'objet de revues.^[76] Un des premiers exemples a été réalisé avec un système à deux composants hétérocycliques complémentaires par leurs motifs de liaisons hydrogène, portant de longues chaînes aliphatiques (Figure 2-1a).^[74a] Les composés purs ne présentent pas de comportement de cristal liquide, mais leur mélange stœchiométrique 1 : 1 permet la formation d'une mésophase métastable du type colonne hexagonale. Une phase colonnaire est obtenue par auto-organisation (empilement) hiérarchisée d'un dérivé de phtalhydrazide en disques trimériques pré-assemblés par liaisons hydrogène (b).^[74f] L'association de dérivés de pyridones a également été explorée. Dans ce cas, la formation d'un disque dimérique induit une auto-organisation en cristal liquide colonnaire thermotropique (c).^[75e] De même, l'empilement des tétramères issus de l'assemblage de dérivés de la déoxyguanosine et de l'acide folique dans l'eau génère une phase lyotropique hexagonale (d).^[75f]

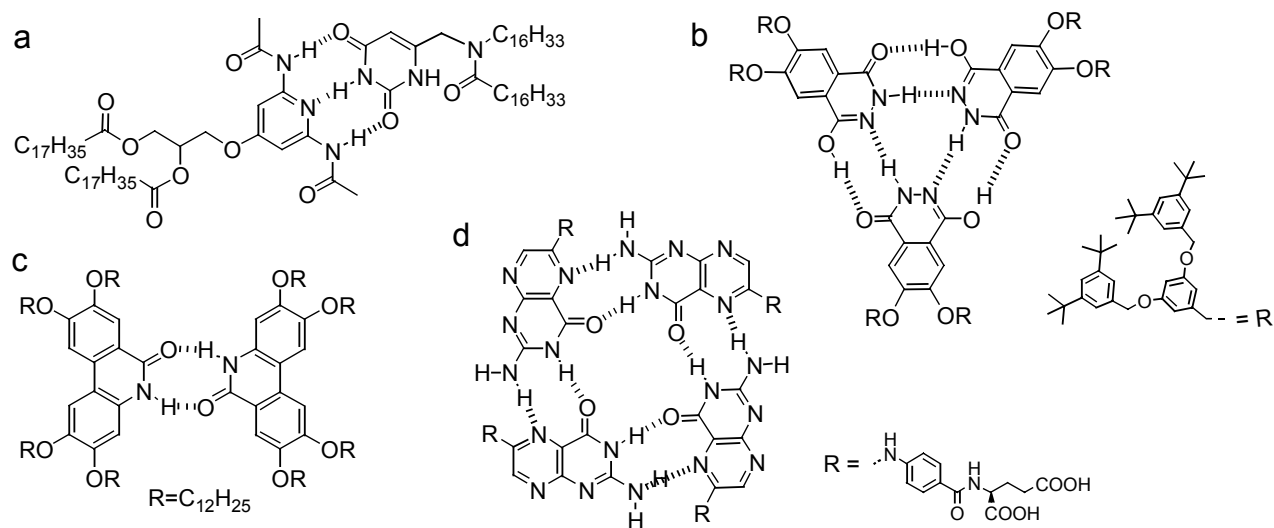


Figure 2-1. Auto-assemblage hiérarchisé d'un mésogène à partir a) de deux composés complémentaires dérivés de la 2,6-diaminopyridine et de l'uracile, b) d'un trimère mésogénique cyclique du tautomère lactime-lactame d'un phtalhydrazide, c) de la dimérisation d'un dérivé de la 6(5H)-phenanthridinone et d) de la tétramérisation de l'acide folique.

Un autre exemple mérite d'être présenté dans ce contexte. Outre par liaisons hydrogène, une phase cristal liquide peut être induite par auto-organisation hiérarchisée de polyamines linéaires après leur complexation à des métaux de transition.^[75b] Des polyéthylèneimines *N*-alkylées forment des structures polymériques désordonnées, ne pouvant générer des mésophases à cause de leur haute flexibilité conformationnelle (*Figure 2-2a*). Le rajout d'un sel de cuivre(II) induit la formation de complexes avec le polymère qui restreignent la mobilité des chaînes (*Figure 2-2b-c*). Cette fixation conformationnelle par coordination a pour effet l'auto-organisation hiérarchisée en phases mésomorphes discotiques thermotropiques.

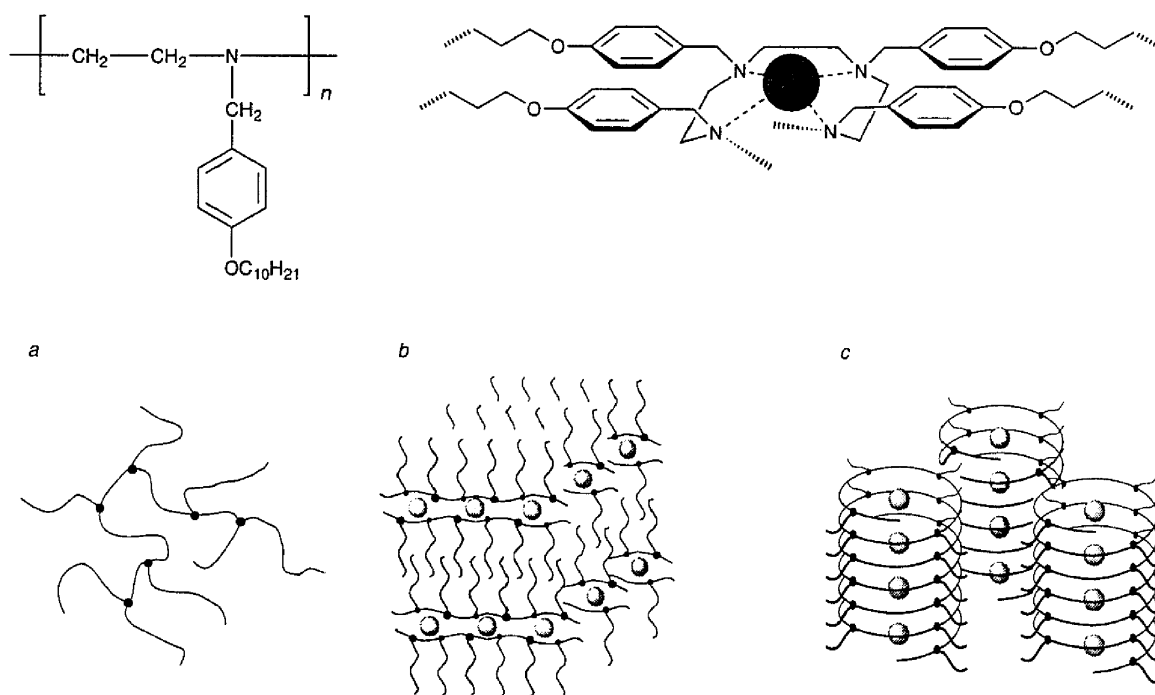


Figure 2-2. Représentation schématique de structures possibles de brins polymériques polyamines. a) Brin libre ; b) structure complexée en couches ; c) structure complexé en colonnes.

La formation de mésophases n'est pas le seul type d'auto-assemblage hiérarchisé envisageable pour générer des matériaux supramoléculaires de structures bien définies et de complexités élevées, sans avoir recours à des techniques de nanofabrication. L'induction d'assemblages fibreux de dimensions micrométriques,^[77] accompagnée par exemple de la formation de gels physiques, représente un autre processus hiérarchisé qui peut se produire en conséquence d'un premier auto-assemblage de molécules complémentaires.

Deux exemples seront brièvement discutés. Le premier utilise l'auto-assemblage de dendrimères de dipeptides, par liaisons hydrogène, dans des solvants organiques. La formation de ces dendrimères induit une auto-organisation hiérarchisée menant à la formation d'assemblages fibreux de dimensions micrométriques, à partir de fibrilles dentritiques nanométriques (*Figure 2-3a*).^[77a] Cette auto-organisation en polymères fibrillaires provoque la formation d'un gel physique (1 mM, acétonitrile), dans lequel en moyenne 20000 molécules de solvant sont immobilisées pour chaque supermolécule dendrimérique. La conception de gélifiants de solvants organiques stabilisés par liaisons hydrogène a été étudiée en détail par Shinkai *et al.*^[77c] Dans un autre exemple, l'auto-assemblage en hexamères cycliques ou en rubans

hélicoïdaux provoque la formation hiérarchisée de filaments et de 'supercoils' chiraux de taille micrométrique (Figure 2-3b).^[77b]

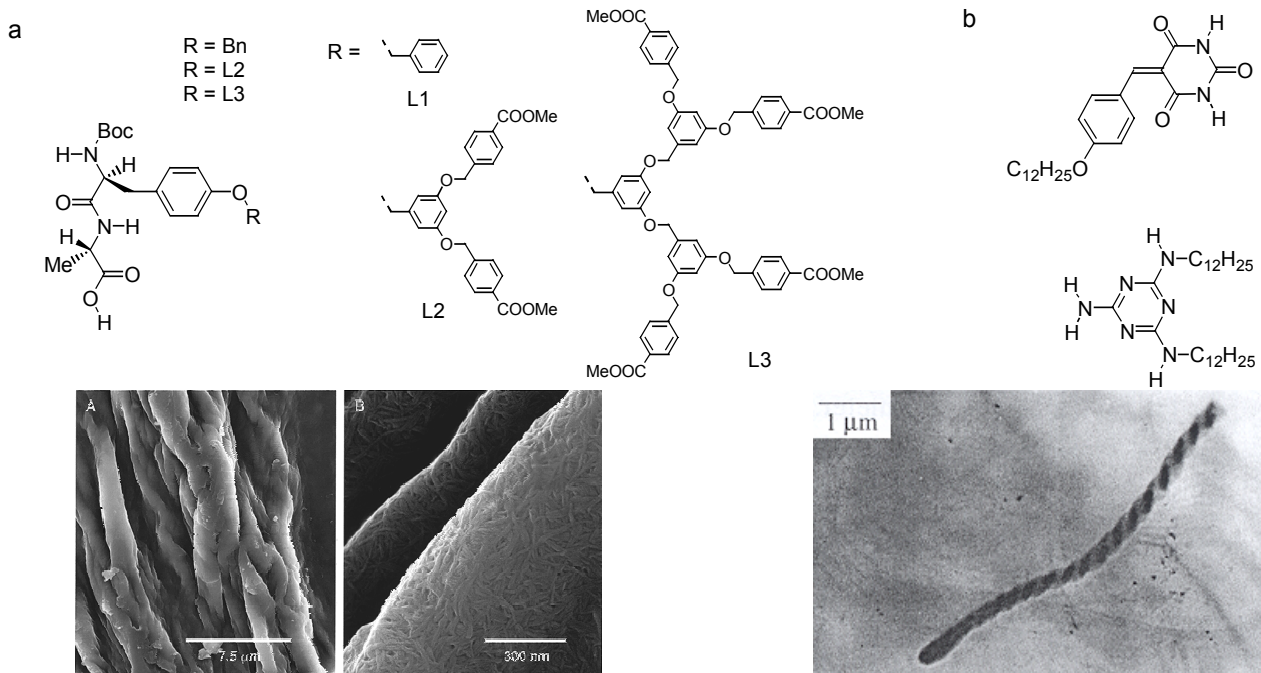


Figure 2-3. a) Structures schématiques des dendrimères de poly(benzyl éther) à cœur dipeptidique, s'auto-assemblant pour former des fibres à l'échelle micrométrique. b) Composants achiraux moléculaires s'auto-assemblant en supermolécules chirales et s'auto-organisant en assemblages polymériques 'supercoil'.

2.1.2.2. Exemples de processus hiérarchisés biologiques

Les interactions hiérarchisées sont ubiquitaires dans les systèmes biologiques. Les auto-assemblages hiérarchisés naturels font preuve d'une complexité fonctionnelle remarquable. L'auto-assemblage d'une capsid virale, par exemple, implique deux étapes hiérarchisées. Après leur synthèse covalente, les chaînes polypeptidiques se replient en protéines avec des structures tertiaires bien définies. Cette première étape d'auto-structuration est pilotée en grande partie par des interactions supramoléculaires telles que des interactions de van-der-Waals, des interactions par liaisons hydrogène et des interactions électrostatiques. La formation de la capsid virale par d'autres interactions intermoléculaires non-covalentes, à partir de ces protéines repliées, représente l'étape hiérarchisée dans cet auto-assemblage biologique. La formation de la structure quaternaire d'enzymes à sous-unités multiples constitue un processus d'auto-assemblage hiérarchisé similaire, reflétant un niveau élevé d'organisation structurale nécessaire à la fonction biologique de ces édifices. La Figure 2-4a et b montre l'auto-assemblage hiérarchisé de la capsid virale du *tomato bushy stunt virus*^[78] et de l'hémoglobine.

La formation de microtubules représente un cas remarquable d'auto-assemblage hiérarchisé.^[79] Des microtubules sont des longs 'polymères' (non-covalents) que l'on peut trouver dans le cytoplasme et qui jouent un rôle déterminant lors de la mitose et dans le positionnement et le trafic des organelles à membranes et d'autres composants de la cellule. Ils sont composés de molécules de tubuline dont chacune est un auto-assemblage hétérodimérique de deux polypeptides globulaires très similaires et fortement liés par des interactions intermoléculaires.^[80] Si la tubuline purifiée est mise en présence d'ions de Mg⁺⁺ et de GTP elle s'auto-assemble selon

un processus hiérarchisé à partir des hétérodimères. Après des étapes lentes de nucléation par formation de pro-filaments et la fermeture des feuilletts résultant en une structure cylindrique creuse, l'élongation des microtubules est un processus de polymérisation supramoléculaire rapide atteignant un état stationnaire (« steady state ») résultant de l'équilibre dynamique entre dépolymérisation et repolymérisation (Figure 2-4c).[†]

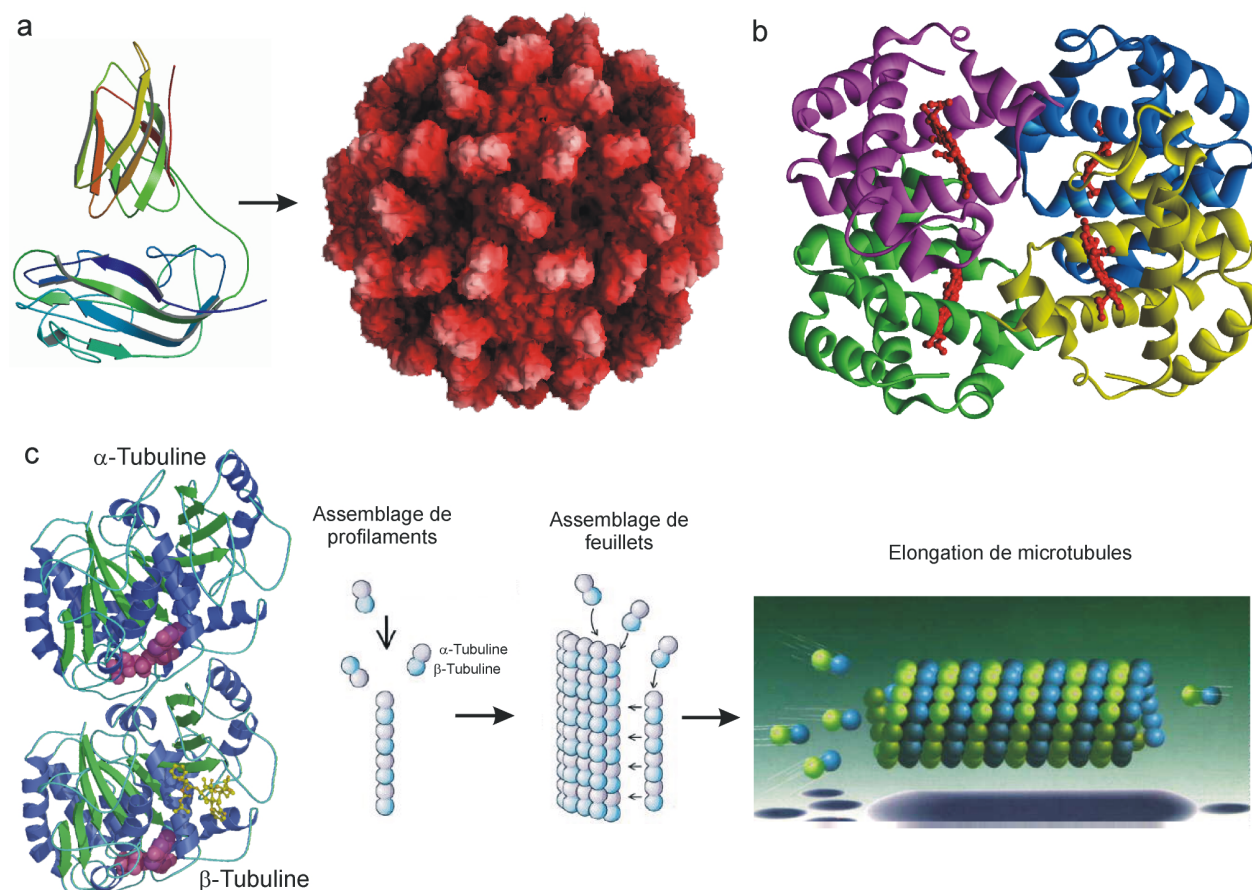


Figure 2-4. a) Auto-assemblage hiérarchisé de l'enveloppe protéique du 'tomato bushy stunt virus' (à droite, représentation de la structure cristallographique par la surface de van-der-Waals) à partir de 180 protéines identiques dont la structure tertiaire est schématiquement représentée (à gauche). b) Structure quaternaire de l'hémoglobine. Les quatre sous-unités auto-assemblées sont représentées en rubans de couleurs différentes. Les groupements de l'hème sont représentés en rouge. c) Représentation schématique de la structure hétérodimérique de la tubuline- $\alpha\beta$, déterminée par diffraction d'électrons (à gauche). Processus d'assemblage hiérarchisé de microtubules par polymérisation du 'dimère' de la $\alpha\beta$ -tubuline (à droite).

[†] Dans la cellule vivante par contre, ces processus sont bien plus complexes qu'*in vitro* et ne peuvent pas être décrits uniquement sous les aspects thermodynamiques d'un auto-assemblage. Ils font intervenir des processus de régulation par l'apport d'énergie pour contrôler et diriger les processus de polymérisation dans la direction désirée. Dans le cas de la tubuline, l'énergie provient de l'hydrolyse du GTP.

2.2. Génération hiérarchisée d'auto-assemblages supramoléculaires à partir de brins moléculaires, induite par la reconnaissance moléculaire d'effecteurs^[81]

Dans ce chapitre, nous décrivons comment un événement initial de reconnaissance moléculaire à base de liaisons hydrogène conduit à la génération d'objets enroulés qui, à leur tour, s'auto-assemblent en entités colonnaires capables de former des fibres polymériques. L'interaction « substrat-récepteur » initiale, pilotée par la reconnaissance entre motifs de liaisons hydrogène complémentaires, peut être vue comme la déconvolution d'une bibliothèque combinatoire virtuelle de conformères^[34f] pour donner lieu à un objet discret supramoléculaire. C'est la formation de cette supermolécule bien définie qui conditionne un auto-assemblage successif de second niveau, un auto-assemblage hiérarchisé – la formation de polymères fibreux.

Les résultats obtenus ont fait l'objet d'une publication^[81] et d'une collaboration avec les docteurs Mike Krische^[82] et Marc Schmutz.^[83]

2.2.1. Conception du système programmé exploré – aspects combinatoires et potentiel pour un auto-assemblage hiérarchisé

Une séquence linéaire donnée de donneurs (D) et d'accepteurs (A) de liaisons hydrogène, peut en principe, selon sa flexibilité, adopter des géométries privilégiées sous l'effet de l'interaction avec différents templates complémentaires. Il est envisageable que l'information contenue dans l'enchaînement spécifique de ces groupements donneurs et accepteurs, puisse être exprimée différemment en fonction de leur lecture par un algorithme interactionnel donné.

Ainsi, le brin linéaire **51** est composé d'une séquence linéaire de sous-unités à base de la 2,6-diaminopyridine, générant des motifs de liaisons hydrogène de type DAD (*Figure 2-5*). Quatre unités diaminopyridine sont connectées de manière linéaire par des espaceurs de type isophtaloyle, les liaisons connectrices étant des amides -CO-NH-. L'analyse des conformations possibles d'un tel brin nous renseigne sur les structures qu'il peut adopter. Il est bien connu que la conformation préférentielle d'une unité 2,6-di(carbonylamino)pyridine est la conformation *s-trans/s-trans* (C1) (*Figure 2-5*).^[74b,74c] Les interactions favorables entre les atomes d'oxygène des amides avec les protons pyridiniques en position 3 et 5 et un terme stabilisant provenant d'une interaction polaire entre les hydrogènes des amides (NH) et l'azote du noyau pyridinique, contribuent à stabiliser considérablement cette conformation par rapport à la conformation *s-cis/s-cis* (C2). Cette dernière est caractérisée par une répulsion des paires libres d'électrons entre l'oxygène de l'amide et de l'azote de la pyridine. Malgré la rigidité conformationnelle des quatre motifs DAD de reconnaissance moléculaire, des groupes phényles isophtaliques et des amides (fixés dans la conformation préférentielle *trans* (B1)), le système dispose de 6 liaisons aryle-CO autour desquelles une rotation plus ou moins libre est possible (indiquées par les flèches de rotation sur le brin moléculaire en *Figure 2-5*). Pour chacune des unités isophtaloyles trois formes rotamériques planaires conjuguées sont envisageables, la forme *s-cis/s-cis* (D1), *s-trans/s-cis* (D2) et *s-trans/s-trans* (D3). Considérant les 36 différents rotamères quasi-planaires conjugués obtenus par rotation autour de ces 6 liaisons aryle-CO (représentés en *Figure 2-5*), le brin **51** génère une bibliothèque dynamique de conformères. Ces 36 espèces rotamériques ont des occurrences de 1 ou de 2 dépendant de leur symétrie. Il est probable que leur énergie libre et ainsi leur

population différent légèrement en raison d'effets à longue distance, et de solvation. Dans la Figure 2-5, tous les 36 rotamères sont représentés. Une recherche de conformères stables (champs de force MMFF94T, Spartan) montre la faible prédisposition du brin linéaire à adopter une conformation préférentielle, les différences entre les énergies des cents conformères les plus stables étant de l'ordre d'une dizaine de $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. De plus, une structure cristalline obtenue contenant un motif similaire d'isophthalamide, discutée ultérieurement dans le Chapitre 4, montre le motif dans la conformation *s-cis/s-trans* (cf. 4.2.4.2).

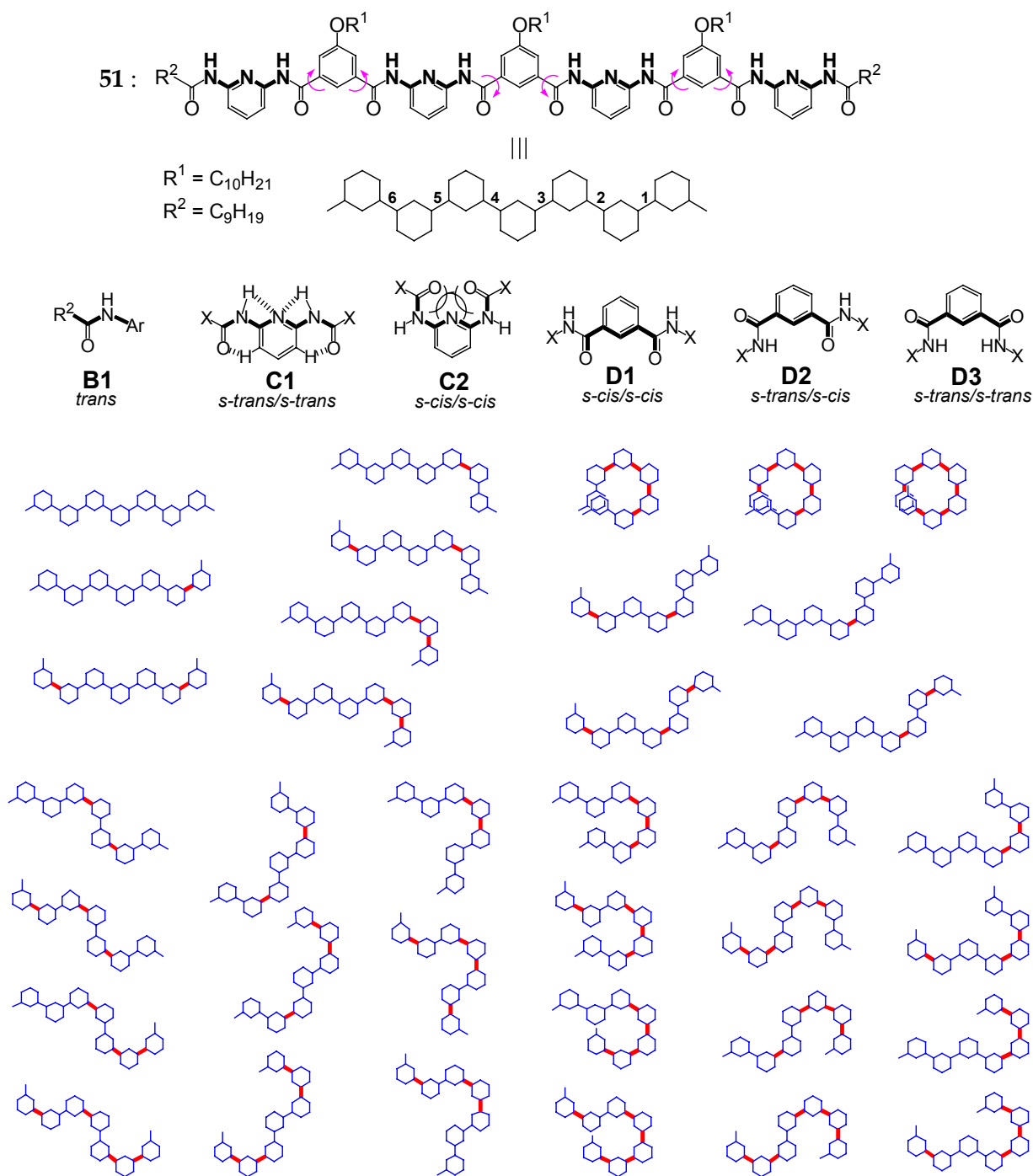


Figure 2-5. Formes rotamériques possibles du brin moléculaire 51. Les liaisons entre les hexagones représentent les fragments CO-NH. Les liaisons épaisses rouges indiquent celles pour lesquelles une rotation de 180° a été effectuée autour de la liaison entre CO et le noyau aromatique. Les rotations autour des liaisons 1 à 6 donnent un total de 36 rotamères.

Le résultat d'une sélection dans cette bibliothèque dynamique de conformères par association avec un template, appelé encore 'effecteur', dépend de la nature du template employé pour la déconvolution.

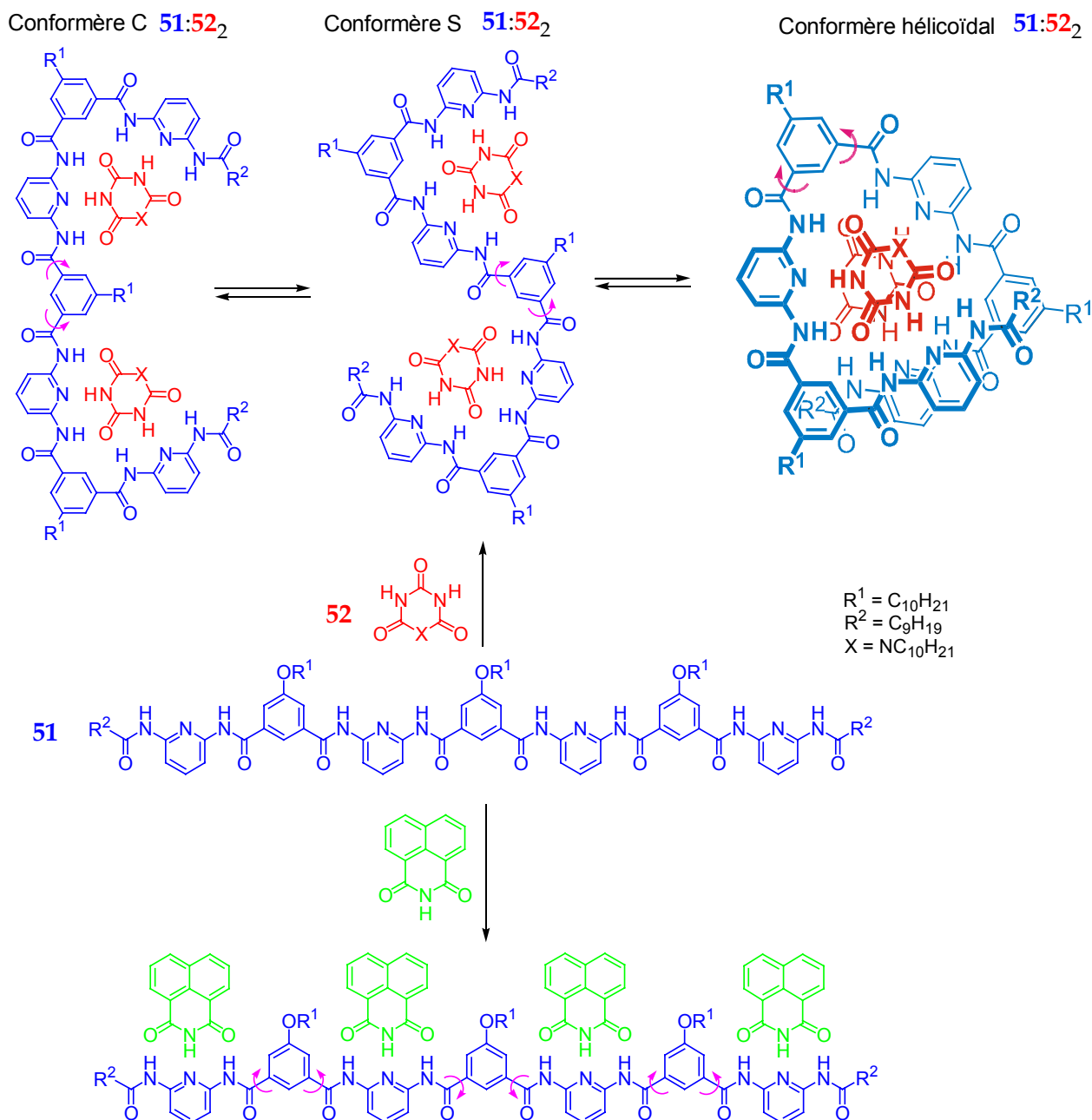


Figure 2-6. L'expression de l'information stockée dans le récepteur **51** (bleu) est dépendante du template (le cyanurate **52** en rouge et le naphthalimide en vert) et est une fonction de l'algorithme de reconnaissance et d'interaction de l'effecteur. Pour plus de clarté, la forme hélicoïdale (à droite) a été agrandie.

La nature et la disposition des groupes de reconnaissance du récepteur **51** rendent possible, entre autre, l'association avec quatre équivalents d'un template de type imide ou deux équivalents d'un template de type cyanurique ou barbiturique.^[61b] Avec un template ADA de type imide, on peut s'attendre à une lecture linéaire du brin, résultant en un mélange de nombreux conformères différents des unités supramoléculaires ainsi formées (Figure 2-6, en bas). Par contre, l'association du brin **51** avec un template cyanurique à double-face ADA/ADA de

type « Janus »^{[84]†} introduit une courbure dans l'ossature du récepteur, susceptible de générer trois isomères de conformation préférentiels tels que la forme en C, en S et en hélice (Figure 2-6, en haut). Par conséquent, la sélection à partir de cette bibliothèque dynamique d'isomères de conformation se produit différemment en fonction de l'algorithme de lecture supramoléculaire de l'information du brin moléculaire.

Un résultat possible de l'interaction du récepteur **51** avec un dérivé monosubstitué de l'acide cyanurique **52** est une supermolécule discoïde hélicoïdale **51:52₂** dans laquelle deux unités de **52** se lient à un seul brin **51** pour former une unité discrète fermée et enroulée de manière hélicoïdale (Figure 2-6, en haut à droite, et Figure 2-8, CH). La substitution en position 5 des noyaux isophtaloyles par de longues chaînes *n*-décylloxy introduit des résidus alkyles disposés radialement. Les calculs de modélisation moléculaire sont en faveur de cette supposition et montrent l'enroulement du ligand autour des templates cyanuriques (Figure 2-7).

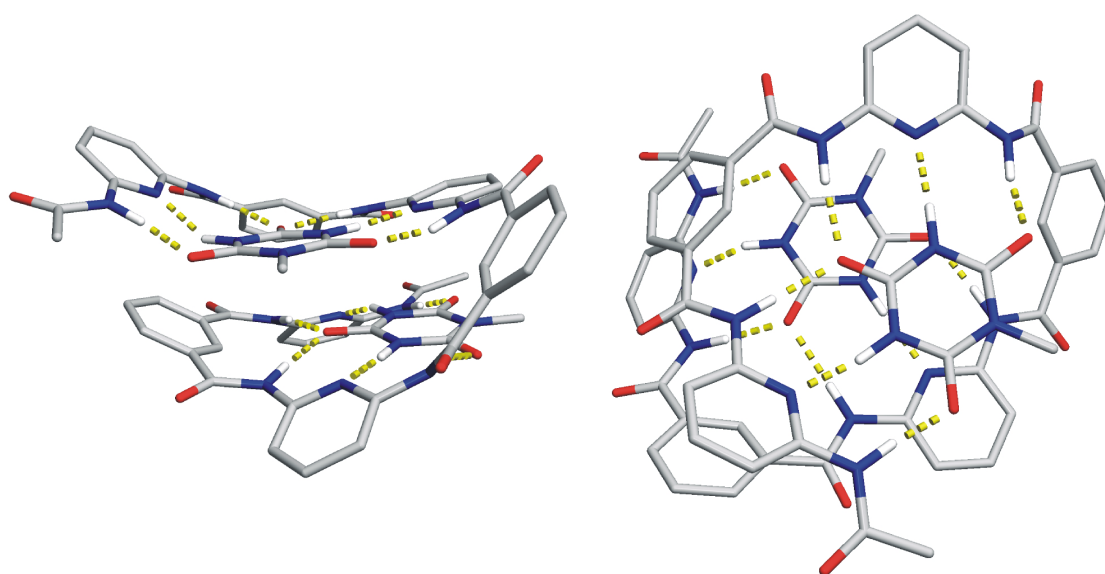


Figure 2-7. Structure minimisée de la supermolécule **51:52₂** (Amber*, MacroModel) en vue latérale (à gauche) et en vue en plan (à droite).

Par analogie avec les dérivés d'hélicènes possédant des groupements alkyles périphériquement disposés qui s'auto-organisent en colonnes par empilement aromatique,^[85] le produit de l'auto-assemblage primaire, la supermolécule à trois composants (**51:52₂**)CH devrait permettre un auto-assemblage séquentiel hiérarchisé pour former des colonnes hélicoïdales (**51:52₂**)_n (CHC, Figure 2-8). Un tel processus d'auto-assemblage hiérarchisé équivaut à la génération d'entités supramoléculaires discoïques pilotée sans doute par l'empilement aromatique (interactions de van-der-Waals) et par des effets polaires et solvophobes. Mais l'empilement en colonnes discrètes de disques (**51:52₂**)CH n'est pas la seule manière d'effectuer un assemblage hiérarchisé. Il est possible que le cyanurate **52** se lie au récepteur **51** de façon à faire le pont entre deux récepteurs voisins, résultant en une unité pontée hélicoïdale (BH) ou deux types de formes non-hélicoïdales pontées, linéaire (BLF) ou courbée (BBF). Pour la forme BH on peut s'imaginer un assemblage ultérieur en unités colonnaires hélicoïdales supramoléculaires (BHC) (Figure 2-8).

† Les hétérocycliques de type « Janus » sont composés de deux faces à liaisons hydrogène. Le nom provient du dieu romain Janus, dont la tête est représentée avec deux visages.

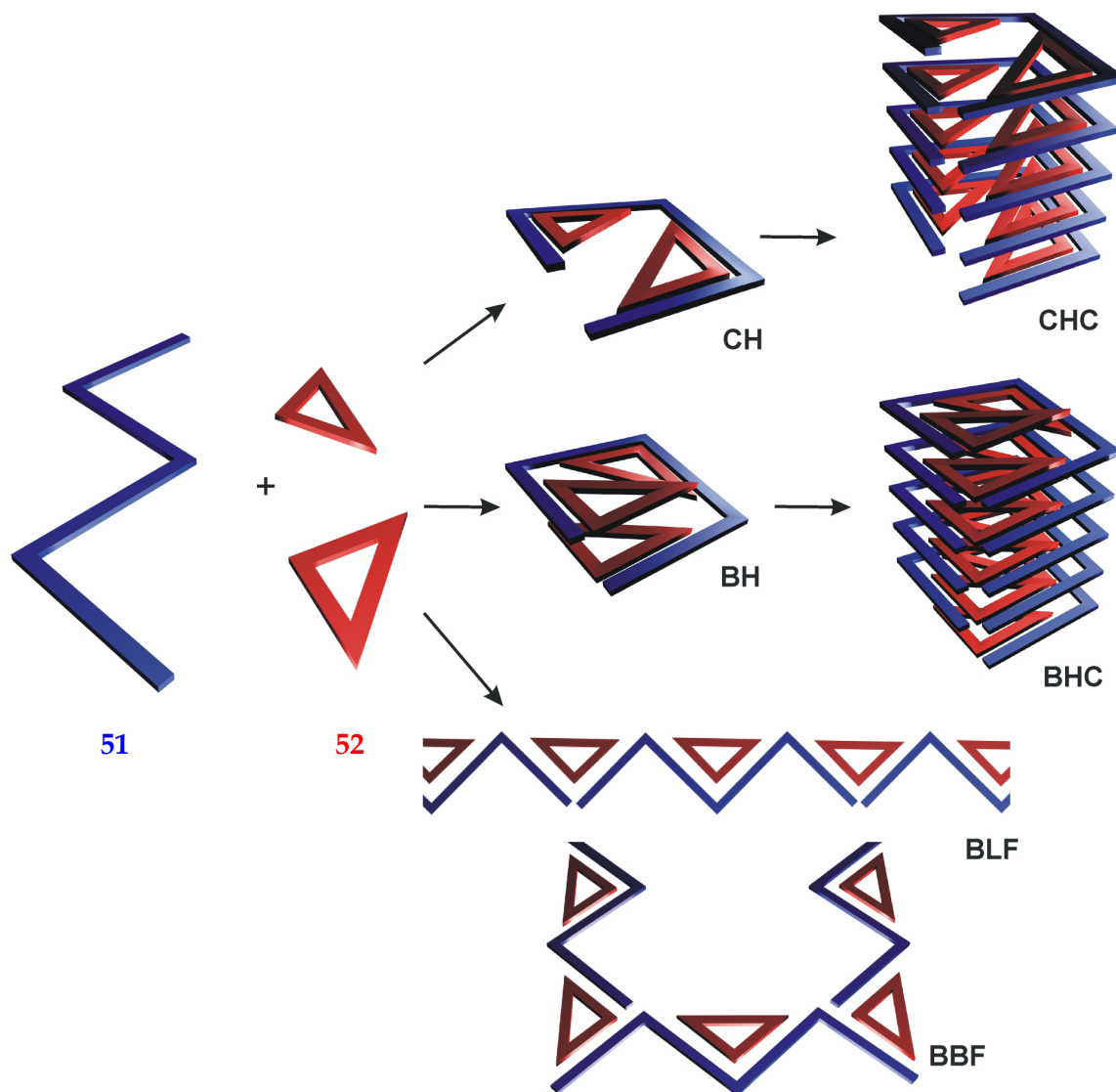


Figure 2-8. Processus d'auto-assemblage hiérarchisé, forcé par l'association avec l'effecteur suivi par l'agrégation en colonnes hélicoïdales (CHC, BHC) ou en brins linéaires ondulés (BLF, BBF). Les modes alternatifs d'association de **51** avec le template cyanurique **52** génèrent des unités de composition $51:52_2$ qui peuvent en principe adopter différentes formes : une forme hélicoïdale fermée (CH, « Closed Helical »), une forme hélicoïdale pontée (BH), ou deux types de formes non-hélicoïdales pontées, linéaire (BLF, « Bridged Helical Form ») et courbée (BBF, « Bridged Bent Form »). CH et BH peuvent ensuite s'assembler en colonnes hélicoïdales CHC (« Closed Helical Column ») et BHC (« Bridged Helical Column »).

Pour pouvoir étudier les phénomènes exposés, deux cibles moléculaires étaient envisagées, servant des buts différents : l'oligoisophtalamide **51** pour étudier les phénomènes de reconnaissance moléculaire basés sur des liaisons hydrogène en solution, et l'oligoisophtalamide **57** dans l'espoir d'obtenir des cristaux pour l'analyse structurale par diffraction de rayons-X. Le brin **51** portant 5 longues chaînes grasses alkyles devrait, en principe, être un produit hautement soluble dans des solvants organiques usuels. Ces chaînes grasses pourraient favoriser l'enroulement du brin en hélice après l'association avec le cyanurate en raison des forces de van-der-Waals et des effets solvophobes. Nous avons jugé que **57** devait être un bon candidat pour des essais de cristallisation, car la substitution en position 5 des trois groupes isophtaloyles par une chaîne courte *n*-butyloxy et l'introduction de deux groupes benzoyles terminaux devraient conduire à un bon compromis entre solubilité et cristallinité.

2.2.2. Synthèse des composés moléculaires

Pour la synthèse des brins oligoisophthalamides, nous avons développé une voie convergente et modulaire, permettant la préparation facile et en grande quantité, d'un large éventail de structures (Schéma 2-1). En suivant un même protocole de synthèse (5 étapes), les deux cibles **51** et **57** peuvent être obtenues. Ainsi, le diméthyl-5-hydroxyisophthalate **5** est *O*-alkylé avec le bromure de décyle ou le bromure de butyle pour obtenir les diesters **6** et **53**. Le traitement de **6** et **53** avec un excès du monosel de lithium de la 2,6-diaminopyridine **7** donne les diamines **8** et **55**. La monoacylation ultérieure avec le chlorure de décanoyle ou de benzoyle dans le THF en présence de triéthylamine fournit les mono-amides mono-amines **50** et **56** en quantités statistiques (ca. 50%) si les réactifs sont employés en quantités stœchiométriques. La quantité relative des produits monoacylés par rapport aux produits diacylés non-désirés peut être augmentée en diminuant la proportion des chlorures d'acides par rapport aux diamines de départ. L'excès des produits de départ peut être facilement récupéré par chromatographie sur silice.

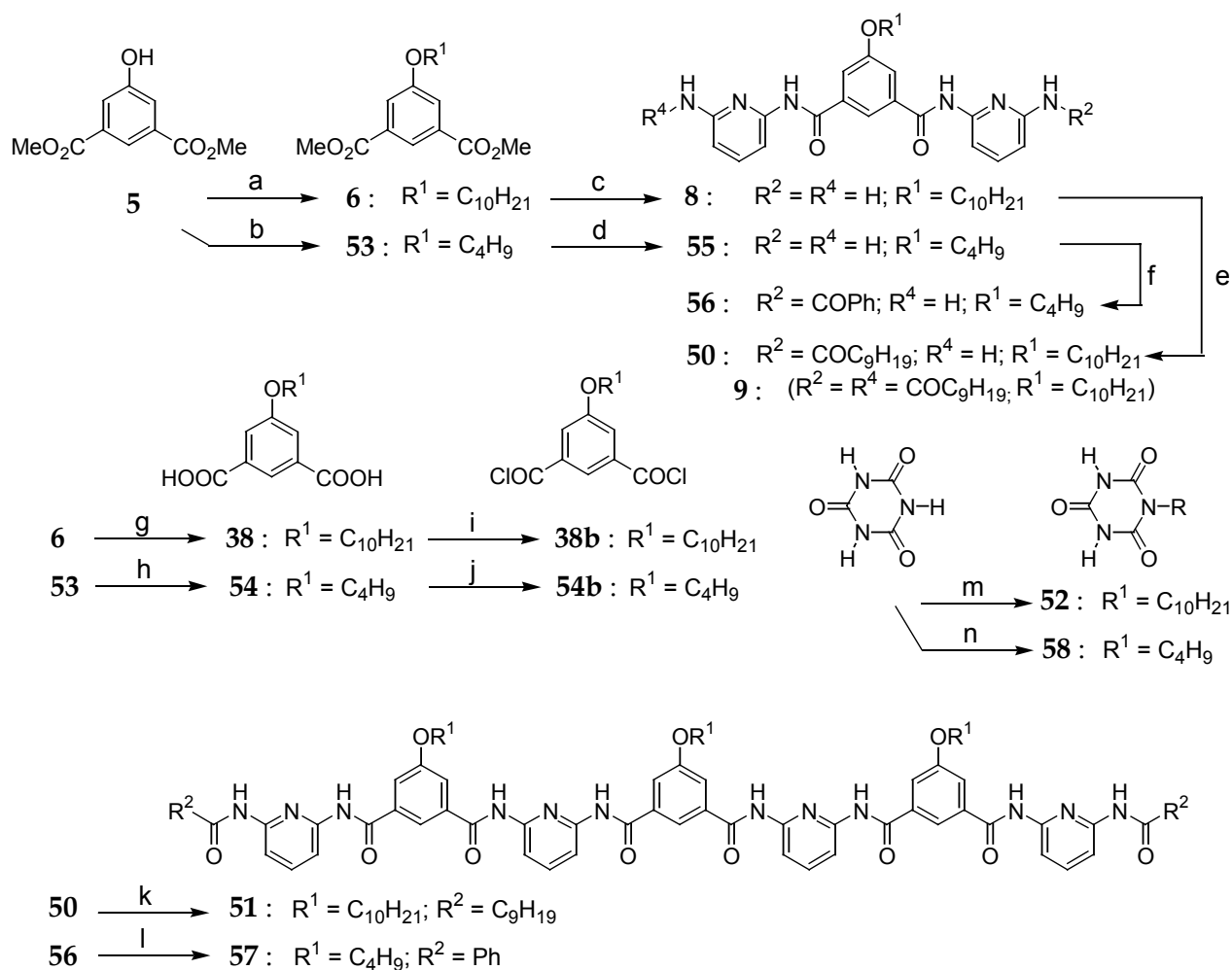


Schéma 2-1. Synthèse des isophthalamides **51** et **57**. a) $BrC_{10}H_{21}$, DMF, K_2CO_3 , r.t., 41% ; b) BrC_4H_9 , DMF, K_2CO_3 , r.t., 86% ; c) 2,6-diamino-pyridine **7**, *n*-BuLi, THF, -78° , 91% ; d) 2,6-diamino-pyridine **7**, *n*-BuLi, THF, -78° , 37% ; e) $C_9H_{19}COCl$, Et_3N , THF, 0° , 53% ; f) $PhCOCl$, Et_3N , THF, 0° , 12% ; g) EtOH, aq. NaOH, 95% ; h) EtOH, aq. NaOH, 93% ; i) $SOCl_2$, reflux ; j) $SOCl_2$, reflux ; k) **38b**, Et_3N , THF, 0° , 74% ; l) **54b**, Et_3N , THF, 0° , 60% ; m) $BrC_{10}H_{21}$, DMSO, K_2CO_3 , $60^\circ C$, 27% ; n) BrC_4H_9 , DMSO, K_2CO_3 , $60^\circ C$, 23%.

Le traitement des mono-amides mono-amines **50** et **56** avec les chlorures d'isophtaloyle **38b** et **54b**, respectivement, conduit à la formation des oligoisophtalamides **51** et **57**. Les cyanurates **52** et **58** sont obtenus par *N*-alkylation directe avec le bromure de décyle ou de butyle.

2.2.3. L'auto-assemblage primaire

2.2.3.1. Observations qualitatives

Les spectres proton de l'isophtalamide **51** hautement soluble dans le chloroforme deutéré montrent des signaux aromatiques et aliphatiques très larges. Cet élargissement des raies est probablement causé par des associations intermoléculaires non-spécifiques entre les nombreux accepteurs et donneurs de liaisons hydrogène mais aussi par la diversité conformationnelle en raison de la variété de rotamères envisageables (cf. 2.2.1). Le rajout de 5% de CD₃OD est accompagné d'un affinement important des signaux, le méthanol étant en compétition avec les sites de liaisons hydrogène en tant que solvant polaire protique. La dilution d'une solution de **51** de 40 à 0.5 mM a un même effet car l'association intermoléculaire est défavorisée dans les conditions diluées. Néanmoins, les signaux du spectre proton de **51** à 0.5 mM restent toujours relativement larges (Figure 2-9a).

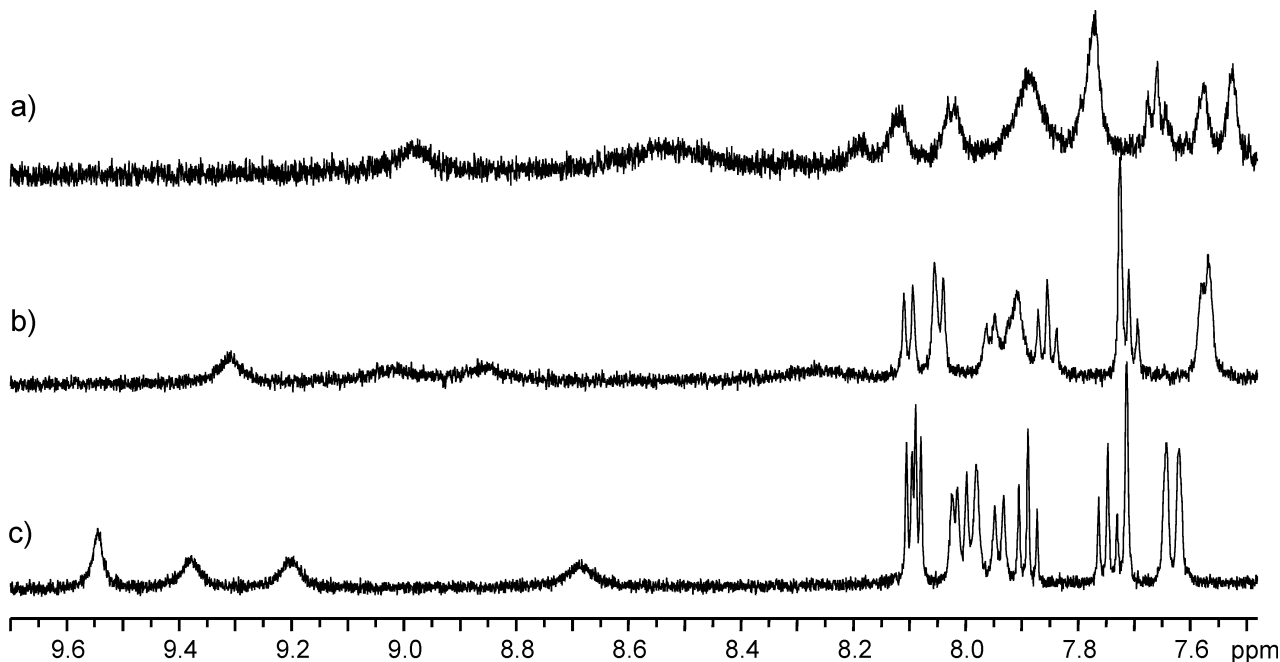


Figure 2-9. Spectres RMN du proton (500 MHz) de l'oligoisophtalamide **51** à 0.5 mM dans le chloroforme. a) 0.0 équivalents de cyanurate **52** ; b) 1.0 équivalents de **52** ; c) 2.0 équivalents de **52**.

Le spectre s'affine de manière remarquable si l'on rajoute progressivement jusqu'à deux équivalents du cyanurate **52** dans une solution de l'isophtalamide **51** dans du CDCl₃. La variation des déplacements chimiques des protons d'amides NH_i vers les champs faibles (déblindage) indique un changement net de leur environnement, c'est-à-dire le passage de la simple solvataion de ces groupes polaires par le chloroforme pour le ligand **51** tout seul à leur implication dans des liaisons hydrogène en présence du cyanurate **52**. Ces observations nous signalent la formation d'une espèce discrète, un auto-assemblage entre le brin **51** et l'effecteur cyanurique **52** (Figure 2-9c). Apparemment, l'association spécifique entre **51** et **52** est

accompagnée de la résolution du mélange mal défini d'agrégats et de conformères présents lorsque le ligand **51** est seul.

Au contraire, l'addition de quatre équivalents d'un simple template naphthalimide à une solution de **51** dans les mêmes conditions (0.5 mM, CDCl_3) (Figure 2-6, en bas) a très peu d'effet sur l'allure du spectre proton qui contient toujours des signaux larges. Même le fait de concentrer cette solution stœchiométrique jusqu'à 10 mM, visant à compenser pour la constante d'association bien plus faible dans ce système, n'aboutit pas à un spectre fin. Ces résultats suggèrent que le template imidique interagit d'une manière différente avec le brin moléculaire **51** et que quelle que soit l'entité réellement formée, elle est différente de celle obtenue lors de l'interaction avec le cyanurate **52**.

2.2.3.2. Détermination de la stœchiométrie d'association

Pour prouver la formation d'une espèce **51:52**₂ de stœchiométrie d'association 1 : 2, nous avons eu recours à la méthode de Job (méthode de variation continue) appliquée aux résultats de la RMN pour des espèces en régime d'échange rapide.^[86] Pour une série d'expériences mettant en jeu les composants **51** et **52** en proportions variables mais à concentration totale constante, les déplacements chimiques des protons d'amide ont été suivis et le produit de la fraction molaire de **51** $X(\mathbf{51})$ et de $\Delta(\delta)$, le déplacement chimique observé d'un signal moins le déplacement chimique du même signal du ligand **51** seul, est tracé en fonction de $X(\mathbf{51})$. Le maximum des courbes, obtenu pour les trois signaux NH suivis à $X = 0.33$, nous confirme la stœchiométrie d'association présumée de 1 : 2 (Figure 2-10).

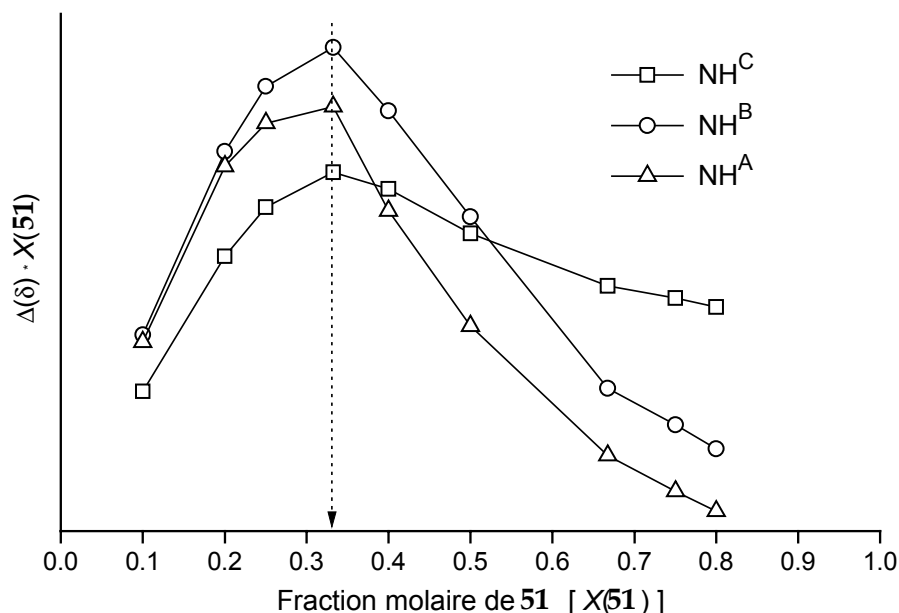
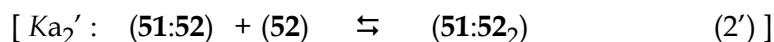
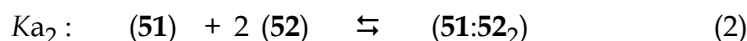
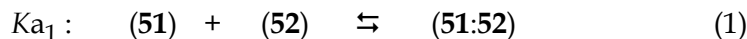


Figure 2-10. Détermination de la stœchiométrie 1 : 2 de l'association entre **51** et **52** par la méthode de Job (« Job Plot ») à concentration totale constante de 2 mM dans le chloroforme. Le produit de la fraction molaire de **51** $X(\mathbf{51})$ et de $\Delta(\delta)$, qui représente la différence entre le déplacement chimique observé d'un signal donné et son déplacement chimique dans le ligand **51** libre, est tracé en fonction de $X(\mathbf{51})$.

2.2.3.3. Détermination des constantes d'association

Pour obtenir des renseignements sur les constantes d'association qui caractérisent l'auto-assemblage primaire **51:52**₂, des expériences de titration par RMN dans le chloroforme deutéré à

298 K ont été conduites. (Un protocole typique de titration est décrit en 5.2.4.) Lors de l'addition progressive de l'effecteur cyanurique **52** dans une solution (0.5 mM, CDCl₃) de **51**, les effets les plus visibles sont les variations des déplacements chimiques des protons NH du récepteur **51** (déplacements jusqu'à 1.2 ppm) vers les champs faibles (*Figure 2-11*). De ce fait, les données de leurs courbes de titration ont été employées pour une analyse avec le logiciel *Chem-Equili* (cf. 5.2.3). Les calculs sont basés sur l'hypothèse de deux équilibres en solution (Eqns. (1) et (2)).



Sur la seule base de ce modèle d'équilibre en solution, le programme est capable d'extraire des valeurs de constantes d'association raisonnables (avec de petites erreurs, et une distribution aléatoire des erreurs). Les valeurs calculées de $\log K_{a1} = 3.9 (\pm 0.2)$ et de $\log K_{a2} = 8.2 (\pm 0.1)$ sont du même ordre de grandeur ($K_{a1} = 8000 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$; $K_{a2} = 158490000 \text{ L}^2\cdot\text{mol}^{-2}$) que celles obtenues pour des systèmes similaires.^[61b] On notera que la constante de l'équilibre (2') se calcule par la différence de $\log K_{a2}$ et de $\log K_{a1}$. D'où $\log K_{a2}' = 4.3$ et $K_{a2}' = 20000 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$.

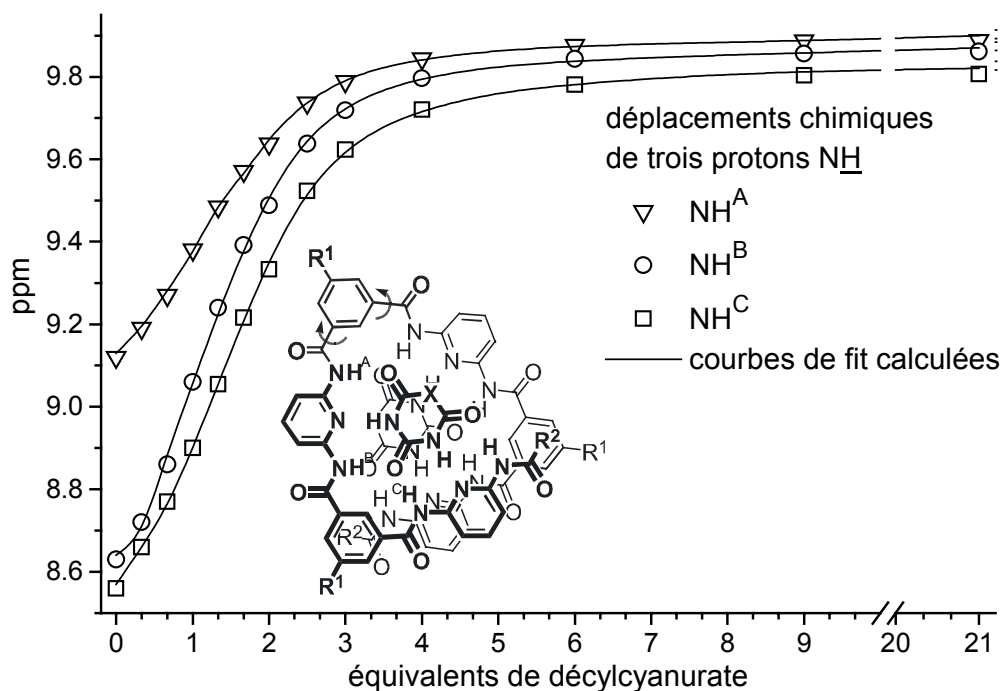


Figure 2-11. Expérience de titration par RMN du proton. Les valeurs de déplacements chimiques pour trois des quatre protons NH de **51** ($c_0 = 0.5 \text{ mM}$) sont tracées en fonction du nombre d'équivalents du décylcyanurate **52** rajouté. Les lignes droites représentent les courbes de fit calculées pour les séries de points expérimentaux. Le graphe montre la bonne correspondance entre les données observées et les valeurs calculées.

Pour corroborer les valeurs des constantes d'association obtenues, une expérience de dilution a été conduite dans laquelle la variation décroissante des déplacements chimiques des protons NH du ligand **51** a été suivie (*Figure 2-12*). Ces valeurs ont constitué la base d'un calcul avec le logiciel *Chem-Equili*. Les valeurs des constantes calculées sur la base de cette expérience de dilution, confirment la validité du modèle d'équilibres en solution et la validité des valeurs obtenues par l'expérience de titration. Elles présentent une plus grande marge d'erreur, car

l'expérience de dilution n'est pas aussi riche en information pour leur détermination exacte : $\log K_{a1} = 3.8 (\pm 2.5)$ et $\log K_{a2} = 8.4 (\pm 1.5)$ (Figure 2-12). Les lignes droites illustrent la bonne correspondance entre les valeurs expérimentales et les valeurs de déplacements chimiques mesurées.

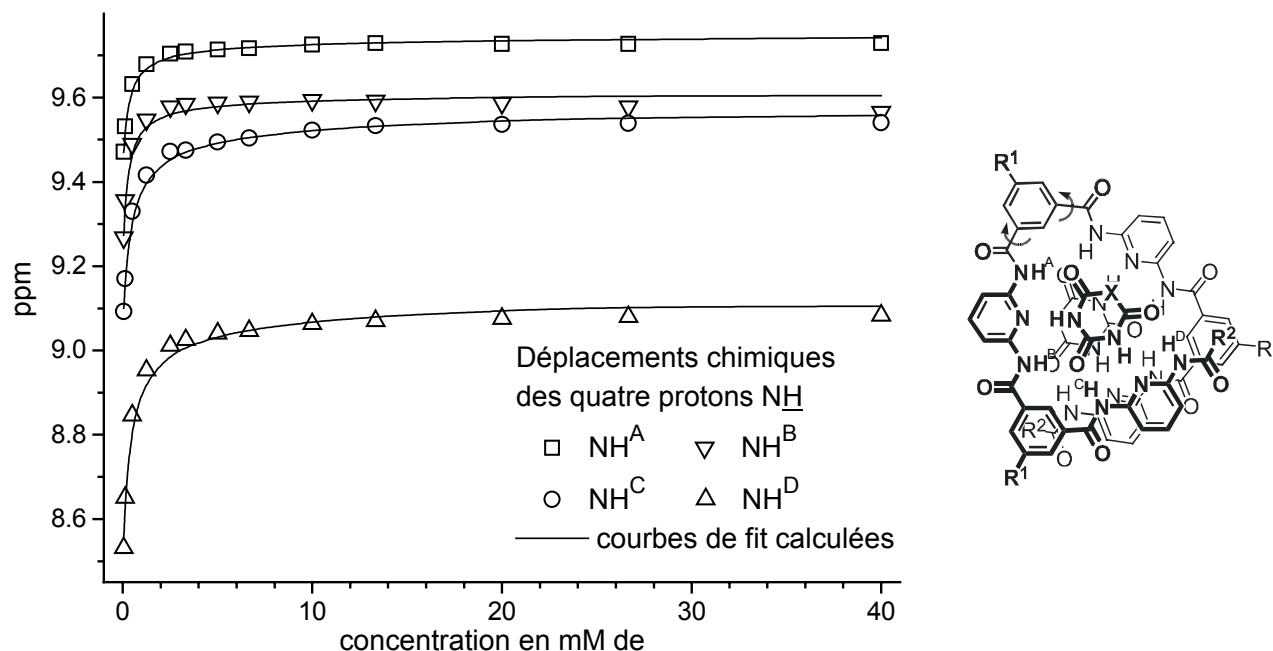


Figure 2-12. Étude de dilution par RMN de la supermolécule **51:52₂** dans le chloroforme. La série de données représentent la variation des déplacements chimiques pour les quatre protons NH de **51** en fonction de la concentration. Les lignes droites représentent les courbes de fit calculées pour les points expérimentaux.

2.2.3.4. Coopérativité positive

Sur la base de ces équilibres, à chaque point de la titration la distribution relative des espèces peut être calculée. La Figure 2-13a montre le pourcentage des espèces pour chaque point expérimental de la titration. La courbe de l'espèce **51:52** passe par un maximum vers 1.33 équivalents de **52** ajoutés. La courbe de distribution de l'espèce **51:52₂** est légèrement sigmoïde, avec un point d'inflexion également à 1.33 équivalents de **52**.

Connaissant la distribution des espèces, il est possible de répondre à la question de la coopérativité qui se pose pour tout système à sites d'association multiples. L'importance de ce phénomène réside dans le fait que l'association d'un substrat au ligand influence souvent la force d'association avec le substrat suivant. Si tel est le cas, on parle alors d'association coopérative. La coopérativité est un processus bien défini thermodynamiquement,^[87] dont voici quelques définitions :

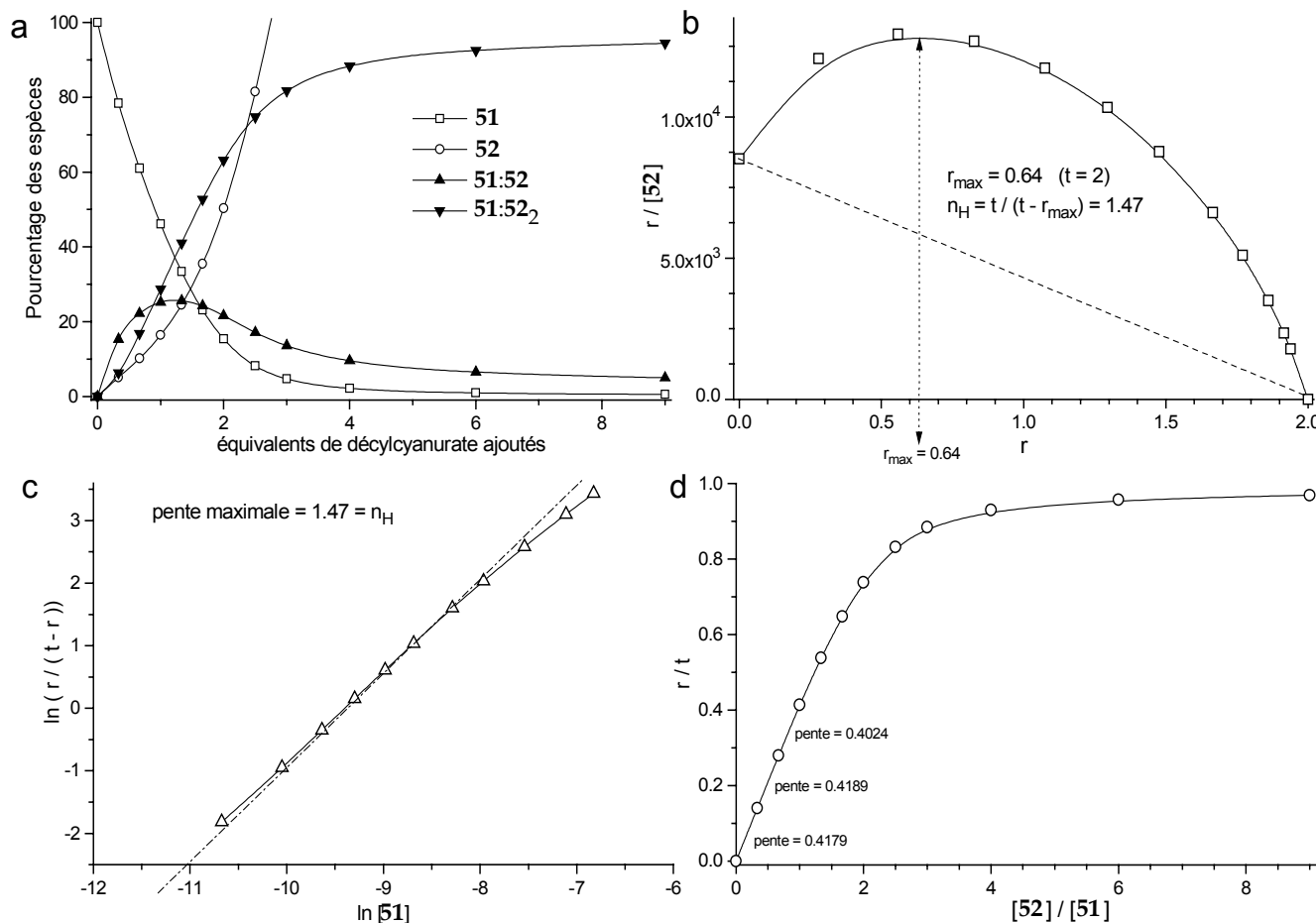


Figure 2-13. a) Distribution (en %) des espèces au cours de la titration de **51** ($c_0 = 0.5 \text{ mM}$) avec du dicycyanurate **52**. b) « Scatchard Plot » démontrant une coopérativité positive par l'allure concave de la courbe. À titre de comparaison, la ligne droite en pointillé représente le cas de coopérativité zéro. c) « Hill Plot » confirmant la valeur du coefficient de Hill obtenue par le 'Scatchard Plot'. d) Courbe modifiée d'association.

Soit L un ligand à t sites d'association monotopique. Pour une solution idéale (coefficients d'activité = 1), on peut écrire les constantes d'équilibre sous forme de quotients de concentrations :

$$K_1 = \frac{[LX]}{[L][X]}; K_2 = \frac{[LX_2]}{[LX][X]}; \dots; K_t = \frac{[LX_t]}{[LX_{t-1}][X]} \quad (4)$$

Si les sites d'association sont identiques et indépendants, toutes les K_n peuvent être exprimées en fonction d'une seule constante d'association intrinsèque Q , appelée constante d'association de sites : $K_n = Q(t - n + 1) / n$ (5)

Il suit que $K_{n+1} / K_n = n(t - n) / (n + 1)(t - n + 1)$ (6)

Si les sites sont initialement inéquivalents mais l'association du $n^{\text{ième}}$ substrat cause une augmentation de la force d'association avec le substrat $n+1$, on parle alors de coopérativité positive. Or, la déviation positive de l'égalité donnée par l'équation (6) est un critère pour une coopérativité positive.

La coopérativité peut être reconnue et visualisée par un certain nombre de méthodes mathématiques et thermodynamiques.^[88] Toutes les méthodes sont équivalentes, mais plus ou

moins appropriées pour la visualisation des résultats expérimentaux d'un système donné. Ils se basent tous sur l'expression de l'occupation r des sites, c'est-à-dire le nombre moyen d'effecteurs complexés par ligand :

$$r = \frac{[LX] + 2[LX_2] + \dots + t[LX_t]}{[L] + [LX] + [LX_2] + \dots + [LX_t]} \quad (7)$$

Les résultats pour le système **51:52**₂ sont résumés graphiquement en *Figure 2-13b-d*. Dans ce cas, $t = 2$, **51** = L et **52** = X. Ainsi, le tracé de $r/[52]$ en fonction de r , communément appelé « Scatchard Plot »^[89] est un excellent diagnostic dans ce cas pour la détermination de la coopérativité (*Figure 2-13b*). Dans le cas d'associations statistiques, la courbe est une ligne droite (représentée en pointillé à titre de comparaison). La courbe concave obtenue pour le système **51:52**₂ est un critère suffisant pour montrer une coopérativité positive. On notera que l'intersection de la courbe avec l'axe $r/[52]$ est Ka_1 , et la pente limite pour des valeurs de $r \rightarrow 2$ (saturation des sites) est $-tKa_2'$. La coopérativité observée est assez grande pour que la courbe passe par un maximum à $r = 0.64$, permettant sa quantification directe par le calcul du coefficient de Hill n_H :

$$n_H = t / (t - r_{\max}) = 1.47$$

Une autre méthode, moins diagnostique est le tracé de Hill (« Hill Plot ») (*Figure 2-13c*).^[90] Le logarithme de $r/(t-r)$ est tracé en fonction du logarithme de la concentration de **51** libre. Idéalement, on obtient une courbe sigmoïde, dont la pente maximale définit le coefficient de Hill n_H . Dans notre cas les valeurs expérimentales se situent de manière favorable autour du point d'inflexion de la courbe, permettant de déterminer le coefficient de Hill : $n_H = 1.47$. Ceci confirme la valeur extraite par le maximum de la courbe de Scatchard.

Une troisième méthode susceptible de renseigner sur une coopérativité *positive* est le tracé modifié de la courbe d'association (« binding isotherm ») tel que celui représenté dans la *Figure 2-13d*. En cas de forte coopérativité positive, la courbe, obtenue en traçant r en fonction de $[52]/[51]$, présente un point d'inflexion. Pour notre système cette méthode est la moins diagnostique de toutes car le début de la courbe est presque une ligne droite.

À part l'interaction positive entre sites non-indépendants, une autre explication possible pour la coopérativité positive observée pour le système **51:52**₂ peut être donnée. Il s'agit d'un mécanisme connu sous le nom d' 'isomérisation préalable'. En effet, les multiples conformations décrites pour le ligand **51** ne vont pas posséder toutes la même force d'association avec l'effecteur **52**, en effet ce n'est que la forme en S, en C et la forme hélicoïdale qui présentent des conformations favorables pour une forte association avec le cyanurate. Une fois qu'un premier cyanurate s'est associé, le changement de conformation induit pourrait faciliter l'association avec une deuxième molécule de cyanurate **52**. Cette déviation positive d'une association statistique est ainsi basée sur un déplacement de l'équilibre conformationnel vers des conformères à plus fortes constantes d'association.

2.2.3.5. Caractérisation de la géométrie de **51:52**₂ par des expériences de NOE

Les expériences de RMN NOESY du proton se sont avérées diagnostiques pour caractériser la géométrie de l'entité **51:52**₂. En effet, dépendant de la forme rotamérique, les protons des amides du brin **51** peuvent être à proximité spatiale des protons H-2 (isomères *s-trans*) ou des protons H-4(6) (isomères *s-cis*) (*Figure 2-5* et *Figure 2-14*). Ainsi, on devrait pouvoir distinguer entre les

formes avec des géométries 'linéaires' ou 'courbées'. Il aurait été souhaitable de pouvoir comparer les corrélations NOE observées pour le brin oligoisophthalamide **51** en présence et en absence du template cyanurique **52**. En raison des phénomènes d'auto-association non spécifiques évoqués auparavant pour le ligand **51**, même à de très faibles concentrations dans le chloroforme, aucun spectre NOE n'a pu être mesuré pour **51** en absence de template. Un système modèle adéquat a été trouvé dans le composé **9** (cf. Schéma 1-3), un dérivé écourté analogue de **51**, obtenu et isolé comme produit secondaire dans la séquence de synthèse décrite. Le spectre ¹H NOE de **9** à 0.5 mM dans le chloroforme deutéré montre deux taches de corrélation d'intensités égales pour les protons des amides NH_A avec les protons H-2 et H-4(6) du noyau isophtalique (Figure 2-14a). Ceci est une bonne indication qu'il n'y a pas de préférence pour l'une des trois formes rotamériques possibles. Après le rajout d'un ou de plusieurs équivalents du dérivé cyanurique **52** les protons NH_A ne montrent plus qu'une seule tache de corrélation avec le proton H-2 isophtaloyle (Figure 2-14a). Ceci démontre un déplacement des équilibres rotamériques vers une espèce qui se courbe autour du template.

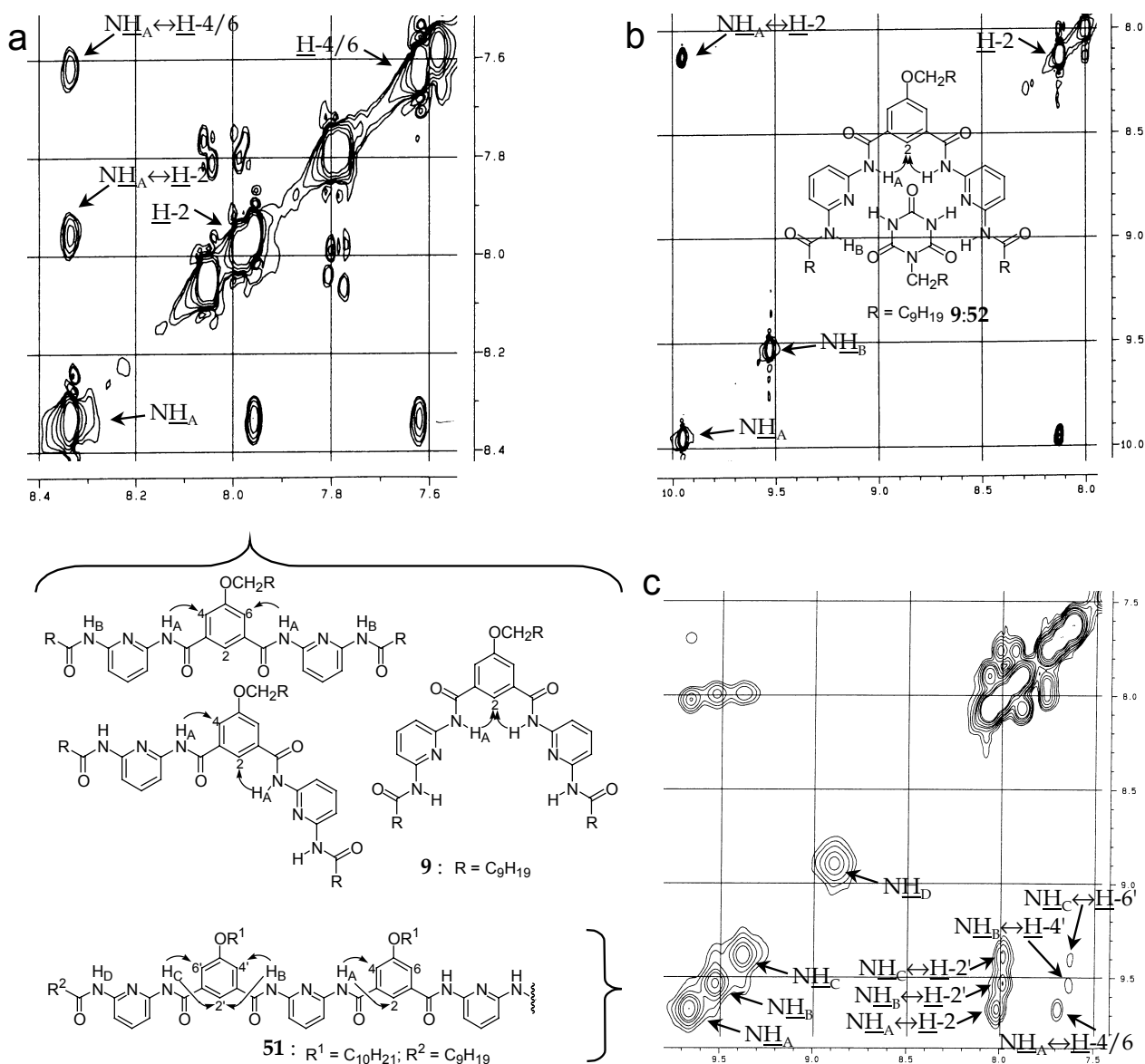


Figure 2-14. Expériences NOE à 0.5 mM dans le chloroforme pour les composants a) **9**, b) **9:52** et c) **51:52**.

De manière similaire, le spectre NOE de l'oligoisophtalamide **51** en présence de deux équivalents de cyanurate à 0.5 mM dans le chloroforme deutéré, nous montre trois taches majeures pour trois des quatre protons d'amide : NH_A corrèle avec H-2 tandis que NH_B et NH_C corrèlent avec $\text{H-2}'$. On peut également observer trois taches de corrélation d'intensités relatives très faibles correspondant à NH_A avec H-4(6) , de NH_B avec $\text{H-4}'$ et de NH_C avec $\text{H-6}'$ (Figure 2-14c). La comparaison des intensités relatives (86:14, 89:11 et 83:17, respectivement) suggère que l'espèce prédominante en solution, à cette faible concentration, est bien de nature hélicoïdale. L'hélice est apparemment plus stable que les conformères en S et en C. Une explication pour cette observation pourrait être la possibilité d'interactions intramoléculaires, de type empilement aromatique au sein d'une entité hélicoïdale de **51:52**.

Il est intéressant de remarquer que le spectre NOE et plus précisément l'intensité des taches de corrélation en question varient avec la concentration. Une expérience de NOESY d'une solution 10 fois plus concentrée de **51:52** dans le chloroforme (5 mM) montre bien les deux taches de corrélation de NH_B et NH_C avec $\text{H-2}'$, sans aucune trace de corrélation visible de NH_B avec $\text{H-4}'$ et de NH_C avec $\text{H-6}'$. Par contre, à l'opposé des résultats obtenus à des concentrations plus faibles, NH_A donne deux taches de corrélation d'intensités égales avec H-2 et H-4(6) . Cette observation serait en accord avec l'existence des conformères en formes de S et de C, en plus du conformère hélicoïdal à cette concentration plus élevée. Ces résultats sont discutés plus en détail dans la section suivante.

Pour les raisons décrites en 2.2.3.1, aucune information sur les équilibres rotamériques n'a pu être obtenue du spectre NOE du brin **51** (5 mM, CDCl_3) saturé avec quatre équivalents du template naphthalimide.

2.2.4. Auto-assemblage secondaire hiérarchisé

2.2.4.1. Considérations et observations qualitatives

Nous avons pu montrer que la formation de liaisons hydrogène intermoléculaires entre **51** et **52** génère des architectures hélicoïdales discrètes à des faibles concentrations. Dans la mesure où de telles structures contiennent des unités aromatiques plates, l'augmentation de la concentration devrait en principe conduire à une agrégation secondaire, capable de générer des entités colonnaires fibreuses. Des exemples de tels processus d'agrégation ont été décrits dans la littérature.^[91] Nous avons donc cherché à obtenir des structures empilées en augmentant la concentration et en diminuant la polarité du solvant. Ainsi, les signaux de RMN du proton de **51:52** dans le chloroforme se déplacent visiblement vers les champs faibles en augmentant la concentration de 0.125 à 40 mM. La différence des déplacements chimiques de quelques signaux peut atteindre 0.2 ppm. Le rajout d'un solvant apolaire, le cyclohexane deutéré (jusqu'à 60%), à une solution de **51:52** de concentration 5 mM dans le chloroforme, montre une même tendance, bien que la dilution dans le chloroforme ait révélé une tendance opposée.

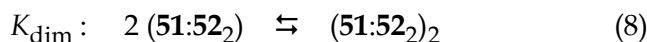
Ces observations suggèrent que des processus d'agrégation secondaires de l'entité **51:52** se produisent. Plus précisément, les variations des déplacements chimiques vers des champs faibles peuvent être interprétées comme la conséquence d'interactions d'empilement des systèmes π aromatiques en mode 'face à face', se produisant parmi les espèces oligomériques de taille

variable. Les signaux des protons restent fins indiquant que les espèces s'échangent rapidement à l'échelle du temps de la RMN.

2.2.4.2. Description quantitative de l'assemblage hiérarchisé en solution

La tentative de déterminer si ces agrégats correspondent à l'addition incrémentielle de monomères à un oligomère nous a mené à une analyse quantitative des données RMN d'une expérience de dilution du complexe stœchiométrique de **51:52**₂ de 40 mM à 0.125 mM. Pour ce faire, quelques signaux aromatiques choisis ont été suivis. Sur la base des constantes d'association de ce système, on peut supposer que, dans toute la gamme de concentrations, le complexe 1 : 2 reste majoritaire. Par ailleurs, il a été supposé que tous les conformères possibles s'agrègent avec des constantes d'association similaires.

Les valeurs des déplacements chimiques de trois protons aromatiques en fonction de la concentration totale en complexe **51:52**₂ ont été utilisées comme données d'entrée pour le logiciel *Chem-Equili*. Le traitement mathématique de l'ensemble des données nous indique un très bon accord avec un équilibre de simple dimérisation selon l'équation (8) (Figure 2-15).



Le calcul nous donne une constante $\log K_{\text{dim}} = 1.88 (\pm 0.03)$ avec une très faible erreur. L'ordre de grandeur ($K_{\text{dim}} = 76 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$) est en accord avec les valeurs obtenues pour des systèmes comparables.^[92]

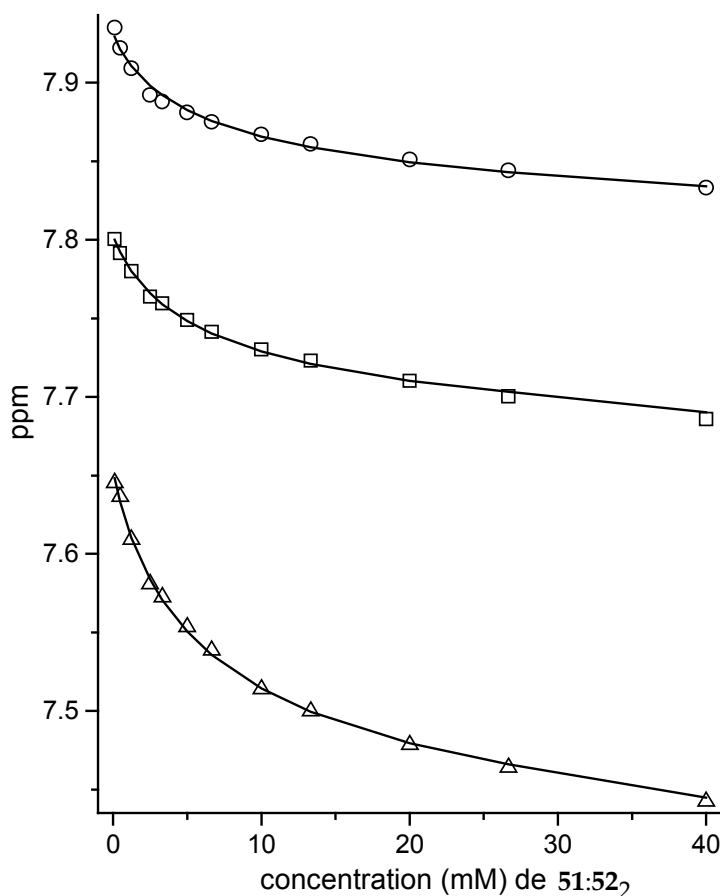


Figure 2-15. Variation des déplacements chimiques de trois signaux choisis de protons aromatiques de **51** du complexe **51:52**₂ par dilution dans le chloroforme. Les lignes droites représentent les courbes de fit calculées pour la constante de dimérisation indiquée.

De bonnes correspondances entre valeurs expérimentales et calculées peuvent également être obtenues en considérant la formation de trimères ou même d'oligomères. Toutefois, les valeurs des constantes d'association successives sont obtenues avec une marge d'erreur importante. Ceci indique que les données de dilution ne contiennent pas assez d'informations pour la détermination exacte des K_a . Probablement, la formation d'agrégats d'ordre supérieur n'est pas suffisante dans la gamme de concentrations étudiée pour affecter de manière significative la forme de la courbe de dilution.

De plus, il n'est pas clair que l'empilement aromatique en solution se produise directement et uniquement entre les unités hélicoïdales de **51:52**₂. Les expériences NOE à des concentrations variables, décrites auparavant, nous ont renseigné sur la coexistence probable de conformères de formes S, C et hélicoïdale à des concentrations plus élevées. Ceci pourrait indiquer qu'une augmentation de la concentration est accompagnée de l'apparition d'espèces dans lesquelles le substrat est lié moins fortement ou pour lesquelles une faible polyassociation est possible, tel que dans l'entité linéaire BLF (*Figure 2-8*). Mais en tenant compte de la complexité des processus envisageables et de la variété des espèces possibles, toute interprétation ne peut être que provisoire.

2.2.4.3. Évidences qualitatives pour l'auto-assemblage hiérarchisé en fibres

La preuve expérimentale définitive d'un auto-assemblage hiérarchisé secondaire de complexes **51:52**₂ a pu être obtenue après avoir observé que le rajout d'hydrocarbures comme solvants apolaires (le cyclohexane ou le tétradécane) provoque une forte visco-élasticité, ce qui peut être expliqué par la formation de longues fibres enchevêtrées. Dans les mêmes conditions de solvants, les composés purs **51** et **52** précipitent. Analysées sous des filtres de polarisation croisés, les solutions visqueuses ne montrent pas de textures particulières. Le cisaillement de la solution par une agitation vigoureuse conduit à une biréfringence qui a été interprétée comme une trace d'alignement des fibres sous la contrainte de cisaillement. Le chauffage à plus de 50°C provoque la liquéfaction du gel. La solution se régénère peu de temps après le refroidissement à température ambiante. Il s'agit donc, dans ce cas, d'un gel physique réversible. Ces observations ont suggéré l'examen des solutions visqueuses par microscopie électronique (EM) (cf. 2.2.4.4).

Sous le microscope optique à filtres polarisés croisés (agrandissement 40 x), on observe des textures en couleurs pour une solution de **51:52**₂ (*Figure 2-16, en haut*) qui pourrait provenir de la formation d'une mésophase lyotrope. Le séchage lent de cette même solution sur la plaque d'observation en verre provoque un changement dans les textures observées (*Figure 2-16, en haut*). Mais une expérience de température variable du solide nous a montré que les textures observées à l'état solide proviennent de produits partiellement cristallisés. Le chauffage au delà de 80°C conduit à la disparition graduelle (à partir de 70°C) des textures, qui ne sont plus régénérées lors du refroidissement lent, donnant probablement un solide amorphe.

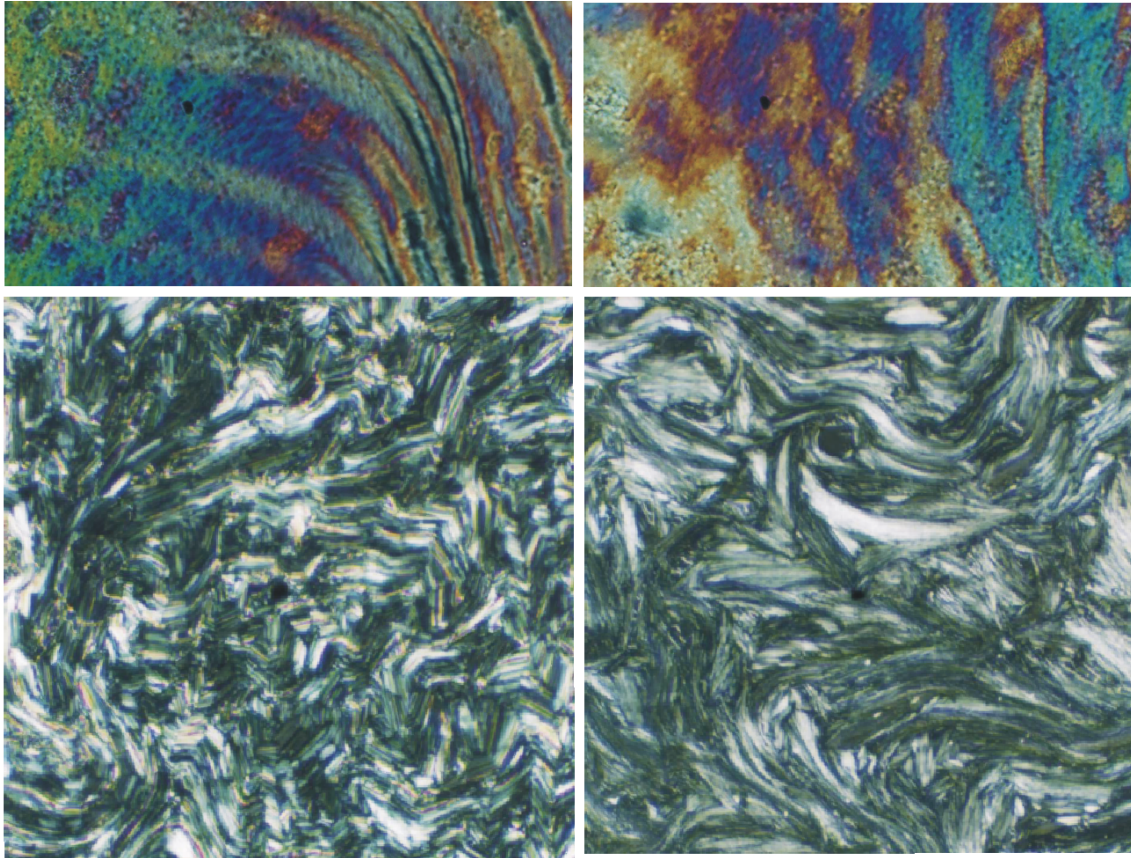


Figure 2-16. Images de microscopie optique à filtres polarisés croisés (agrandissement : 40 x). En haut : textures optiques obtenues d'une solution à 10 mM (film mince) de $51:52_2$ dans un mélange chloroforme/hexane (1 : 9). En bas : textures optiques après séchage.

2.2.4.4. Visualisation de la formation de fibres par microscopie électronique

Les solutions visqueuses de $51:52_2$ ont été observées par microscopie électronique.^[83] Comme les solutions d'un mélange de chloroforme/hexane se sont évaporées trop rapidement sur la grille en couvrant toute la surface avec un dépôt de matériel épais, nous avons employé des solvants à points d'ébullition plus élevés tels que le tétrachloroéthane ($C_2H_2Cl_4$) et des mélanges de tétrachloroéthane avec de l'heptane.

Méthode d'observation 1 : observation directe

Les solutions diluées de $51:52_2$ dans du $C_2H_2Cl_4$ (1 - 10 mM) ont été analysées après leur dépôt, leur étalement et leur absorption sur un film de carbone, suivi de séchage et ombrage rotatif. Sur toute la gamme de concentrations, des fibres ont été observées. Les fibres ont une longueur de 0.1 jusqu'à 1 μm et un diamètre de 47 à 75 Å et montrent clairement une tendance naturelle à former des ballots plus larges et des feuillets bidimensionnels avec une périodicité de 113 à 117 Å (Figure 2-17a). Les fibres ne présentent pas d'hélicité interne et tendent à être droites avec une grande longueur de persistance.

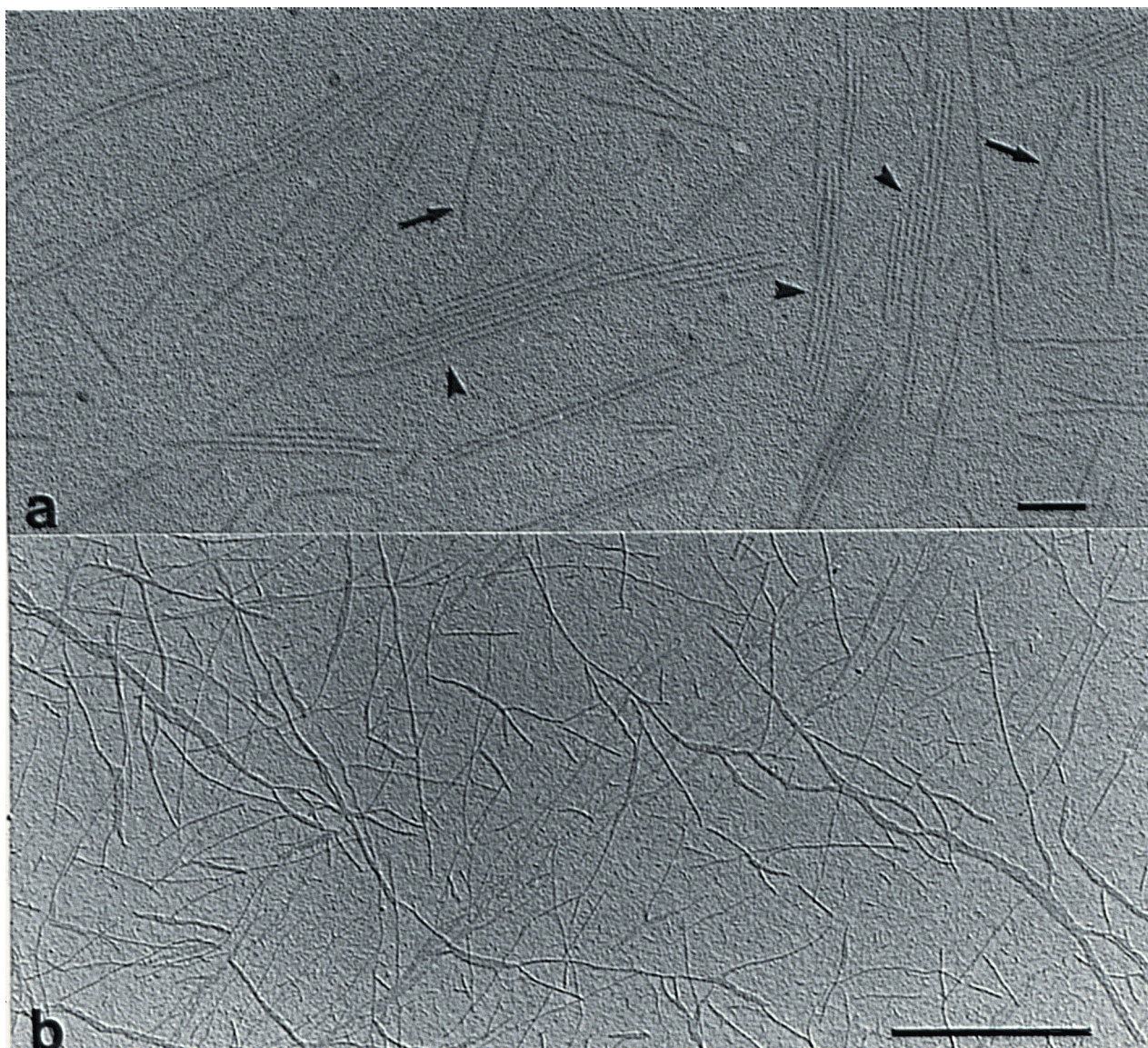


Figure 2-17. a) Solution de **51:52₂** à 5 mM dans le $C_2H_2Cl_4$, observée après absorption sur un film de carbone et l'ombrage rotatif. Les fibres observées ont un diamètre de 47-75 Å (flèches), s'assemblant pour former des feuilles bidimensionnelles (pointes de flèches) (échelle : 0.1 μm). b) Solution de **51:52₂** à 2 mM dans le $C_2H_2Cl_4$ /heptane 1 : 9. De très longues fibres enchevêtrées sont observées. Elles forment des paquets plus larges de plusieurs micromètres de longueur (échelle : 1 μm).

La dilution des solutions dans $C_2H_2Cl_4$ avec de l'heptane (jusqu'à 90%) provoque la formation de fibres significativement plus longues (3 à 6 μm). Les diamètres mesurés pour ces fibres sont dans la même gamme que pour les objets fibreux plus courts observés dans $C_2H_2Cl_4$. Les fibres se présentent dans un désordre aléatoire, formant un réseau dense avec un très haut degré d'enchevêtrement. Ceci explique l'observation de la formation de la solution viscoélastique décrite auparavant.

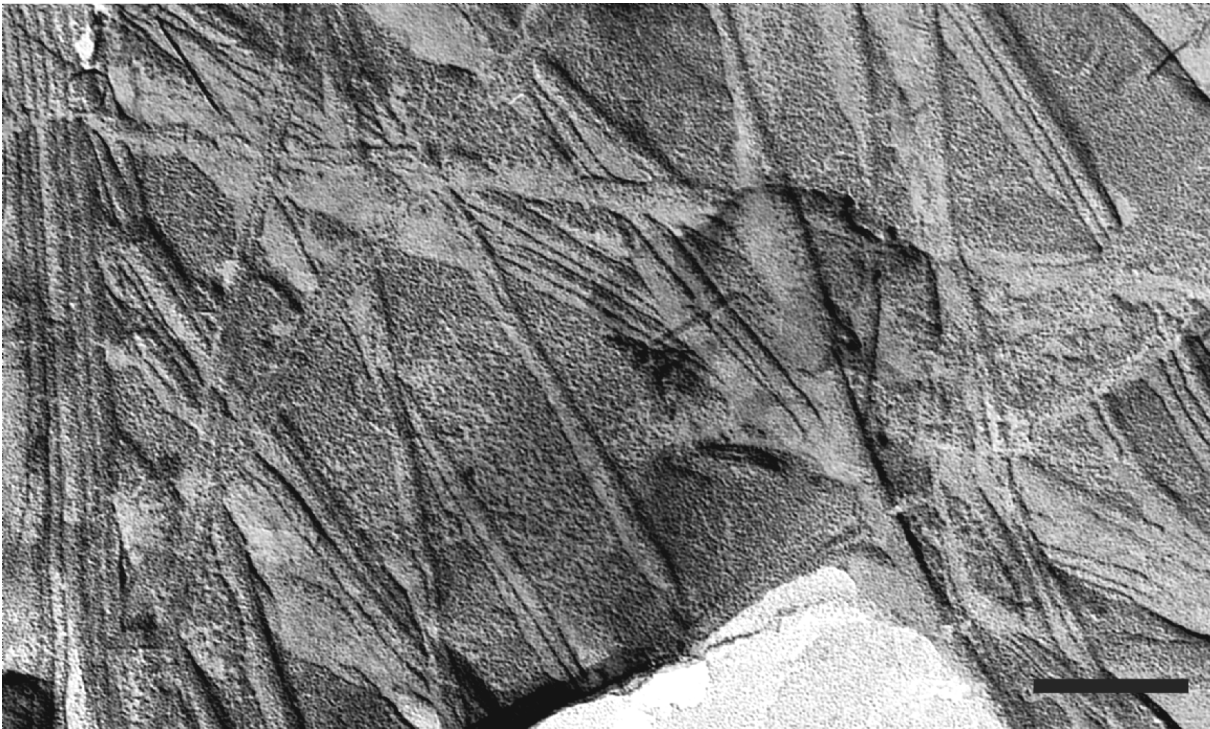
Dans les expériences de contrôle utilisant les composés **51** et **52** purs, aucune formation de fibres n'a pu être observée, ceci dans de nombreuses conditions similaires à ou différentes de celles pour lesquelles la formation de fibres est mise en évidence pour le complexe **51:52₂**.

Méthode d'observation 2 : observation par cryomicroscopie électronique

La technique d'ombrage rotatif lors de l'observation directe consiste à déposer autour des objets une couche de métal dont l'épaisseur n'est pas facilement contrôlable ou reproductible. Or, la détermination exacte de l'épaisseur réelle des fibres n'est pas possible avec cette technique. C'est la raison pour laquelle quelques échantillons ont été également observés par cryomicroscopie électronique (les détails de préparation des échantillons peuvent être trouvés dans la section 5.1.3). Cette technique de cryomicroscopie permet de déterminer précisément le diamètre des fibres à l'état solubilisé gelé (-190°C) d'un film mince (photos non-représentées). On trouve ainsi des diamètres moyens de 50 \AA . Cette valeur est très proche du diamètre calculé de 43 \AA de l'objet hélicoïdal discoïde **51:52₂**, en supposant une disposition radiale linéaire des chaînes décyloxy (cf. 2.2.1, *Figure 2-7*). Mais elle ne permet pas d'exclure des formes pontées linéaires BLF (*Figure 2-8*).

Méthode d'observation 3 : observation après cryofracture

Une troisième méthode démontrant la formation des fibres consiste dans l'observation des surfaces générées par des techniques de cryofracture (pour plus de détails, cf. 5.1.3). La cryofracture permet de visualiser les objets (qui se trouvent dans le même plan que la surface fracturée) tels qu'ils existent en solution, ce qui n'est pas forcément le cas pour l'observation directe qui fait intervenir le dépôt sur une grille et le séchage (partiel) de la solution déposée. La *Figure 2-18* montre la présence d'un réseau dense de fibres linéaires enchevêtrées, obtenu à partir d'une solution de **51:52₂** fracturée (10 mM, $\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_4$ /heptane). Les fibres droites ont un diamètre d'environ 130 \AA , une longueur supérieure à $3 \mu\text{m}$ et s'assemblent en ballots plus larges à ces concentrations élevées.



*Figure 2-18. Image de microscopie électronique obtenue par cryofracture d'une solution de **51:52₂** (10 mM, $\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_4$ /heptane) (échelle : $0.2 \mu\text{m}$).*

2.2.4.5. Tentatives de cristallisation

Une autre manière d'obtenir des informations structurales sur des modes d'auto-assemblage primaires et secondaires aurait été l'analyse par diffraction de rayons-X. Le brin linéaire **57** ainsi que le cyanurate **58** ont été préparés dans ce but (cf. 2.2.2). Nous avons espéré que le choix de substituants solubilisants plus courts devrait augmenter la cristallinité de ces produits, rendant plus probable l'obtention d'un cocrystal approprié à l'étude par diffraction de rayons-X. De nombreuses tentatives de cristallisation par différentes techniques et à partir d'une variété de solvants et précipitants ont été entreprises – sans succès. Les solides formés étaient toujours des poudres amorphes.

2.3. Conclusion et perspectives

Les études décrites dans ce chapitre ont permis d'illustrer trois aspects fondamentaux du système modèle **51:52**₂:

Le processus d'auto-assemblage hiérarchisé

La formation de fibres telle que celle décrite auparavant, représente un cas de processus d'auto-assemblage hiérarchisé, piloté par l'induction d'un effecteur : l'association de deux unités cyanuriques **52** au brin moléculaire **51** conduit à la formation d'une entité **51:52**₂ qui permet la polyassociation ultérieure en fibres. Ainsi, un tel processus induit l'expression macroscopique de l'information moléculaire. La possibilité de diriger les processus d'assemblage par un effecteur, en incorporant des motifs spécifiques de liaisons hydrogène dans les composants, introduit un premier niveau de contrôle pour la formation de matériaux basés sur la reconnaissance moléculaire. Un deuxième niveau de contrôle est donné par le choix du milieu. La formation d'agrégats d'ordre supérieur dépend, de façon capitale, de la composition du solvant, de la concentration et de la température.

De manière générale, un auto-assemblage hiérarchisé peut être considéré comme un cas de probabilité conditionnelle, c'est-à-dire comme une fonction logique « IF », illustrant le fait que le deuxième auto-assemblage ne peut se produire que *si* le premier a pu être accompli.

L'aspect combinatoire

La mise en perspective de l'existence d'équilibres conformationnels pour le brin moléculaire flexible **51** nous amène à l'interprétation combinatoire des phénomènes observés. On peut considérer que ce brin génère une bibliothèque combinatoire dynamique structurale et conformationnelle^[34f,59] composée d'un certain nombre de rotamères, dont la barrière d'énergie d'interconversion est faible. La présence d'un effecteur capable d'explorer les motifs de reconnaissance du ligand peut déclencher une procédure de sélection à partir de ce mélange d'isomères en équilibre. Le résultat est l'expression et l'amplification spécifique d'un rotamère par son interaction sélective avec l'effecteur. Ceci a été mis en évidence lors du rajout d'un template cyanurique au mélange de rotamères à de faibles concentrations.

L'aspect combinatoire, ainsi que la dépendance du milieu choisi, confère un caractère adaptatif^[20] aux objets formés. Ce sont ces caractéristiques d'adaptabilité et de diversité dynamique qui ouvrent de nouvelles perspectives en science des matériaux.

La lecture supramoléculaire différentielle de l'information moléculaire

Les motifs de reconnaissance du brin synthétique **51** peuvent être traités par des algorithmes de lecture différents. De la même manière que la lecture des informations moléculaires d'un *même* ligand par des ensembles *différents* d'ions métalliques génère différentes architectures supramoléculaires inorganiques bien définies,^[8c,20,21] le récepteur **51** peut être 'lu' de manière linéaire par un template imidique ou peut se plier autour d'un template cyanurique formant un objet discoïde supramoléculaire bien défini capable de subir une auto-organisation hiérarchisée en fibres. La possibilité de lecture différentielle des mêmes informations moléculaires est particulièrement intéressante car elle indique que l'information contenue dans les entités moléculaires ne code pas nécessairement pour une seule espèce, mais peut générer différentes « sorties » structurales en fonction du mode de lecture et du traitement.^[93]

Une analogie hautement complexe d'une telle expression différentielle de l'information moléculaire peut être retrouvée dans des systèmes biologiques. *Un* seul code génétique, le génome, peut générer différents protéomes (l'ensemble de protéines d'un organisme), chacun d'entre eux caractérisant différents états de développement et d'apparence d'un organisme.^[94] Les êtres vivants peuvent ainsi être aussi différents que la chenille et le papillon correspondant.

Chapitre 3

Formation et interconversion dynamique de simples et doubles hélices moléculaires maintenues par liaisons hydrogène et par empilement aromatique

3.1. Introduction

3.1.1. Aspects de motifs hélicoïdaux

Des structures et des motifs en formes d'hélice ou de spirale sont ubiquitaires dans la nature. Ils jouent un rôle important en architecture, dans l'art et dans la technique (*Figure 3-1*). L'arrangement en spirale des compartiments d'une coquille, les cornes en hélice et en spirale de quelques races de chèvres, la formation de tourbillons hélicoïdaux comme par exemple dans une tornade et le mouvement rotatoire en spirale des étoiles d'une galaxie autour d'un centre de gravité sont quelques exemples choisis illustrant l'observation de tels motifs dans la nature. De même, l'architecture et l'art ont été beaucoup inspirés par des motifs hélicoïdaux. En technique et en mécanique, c'est l'hélice qui est le motif de base pour la construction des vis, des ressorts et des dispositifs de transmission.

De manière générale, une structure hélicoïdale constitue un objet courbé dont la courbure ne démarre pas d'un point d'origine bien défini et ne change pas sur toute sa longueur.^[95] Au sens chimique, une hélice est un objet chiral sans nécessairement posséder des centres chiraux. La chiralité est inhérente au squelette moléculaire. Elle est caractérisée par son hélicité,^[96] c'est-à-dire le sens de torsion de sa structure. Son pas est à droite (symbole *P* pour *plus*) s'il est dans le sens des aiguilles d'une montre lorsqu'on progresse le long de l'axe de l'hélice en s'éloignant de l'observateur, et à gauche (symbole *M* pour *moins*) si le sens correspondant est le sens contraire des aiguilles d'une montre (*Figure 3-2*). En plus de son hélicité, une hélice moléculaire est caractérisée par son pas (distance de recouvrement) et le nombre d'unités de base par tour (dans des structures polymériques composées d'un enchaînement linéaire d'unités de base).

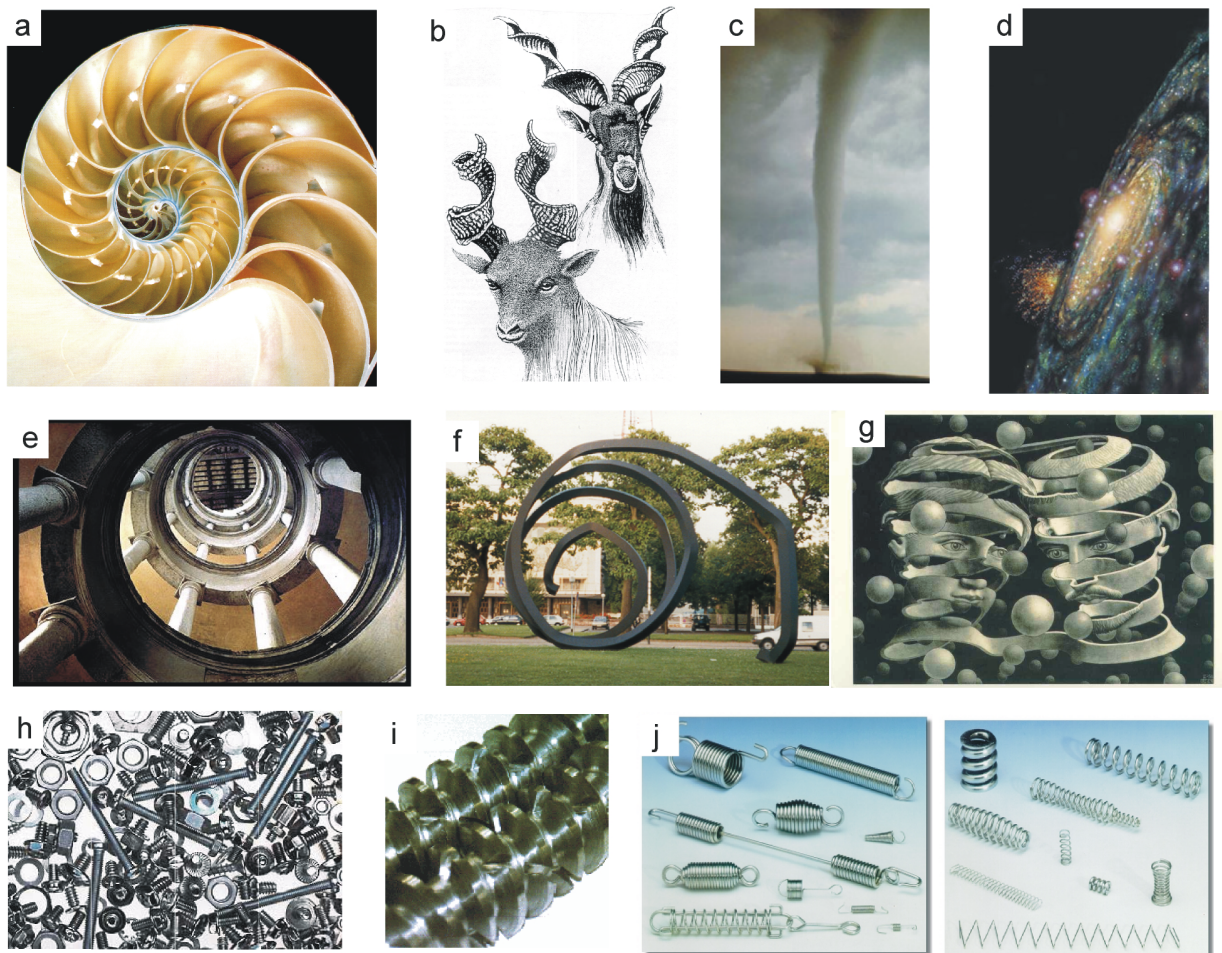


Figure 3-1. Motifs hélicoïdaux et spirales dans la nature : a) coquille ; b) cornes de chèvres^[97] ; c) tourbillon d'une tornade ; d) galaxie (voie lactée). Motifs hélicoïdaux en architecture et en art : e) l'escalier en hélice du Palais Belvédère à Rome ; f) 'Ligne indéterminée' de Bernard Venet, Palais de la Musique, Strasbourg ; g) tableau « Bond of Union » de M. C. Escher. Outils mécaniques en forme d'hélices : h) collection de vis ; i) dispositifs de transmission ; j) ressorts de traction et de pression.

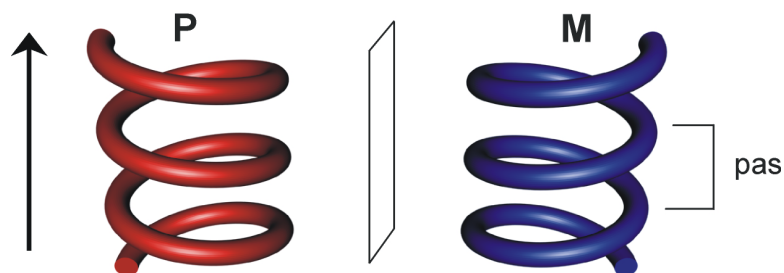


Figure 3-2. Chiralité des hélices.

3.1.2. Hélicité moléculaire – motif de base pour les systèmes inspirés de la biologie

À l'échelle moléculaire, l'auto-organisation de molécules en architectures d'hélices simples, doubles et multiples est un phénomène observé pour un grand nombre de molécules naturelles. On peut distinguer trois classes majeures de macromolécules biologiques dont l'hélicité constitue un motif structural essentiel : les polypeptides, les polysaccharides et les acides nucléiques. Il ne

surprend donc pas que l'exploration de structures et de superstructures hélicoïdales à l'aide de nouveaux systèmes synthétiques supramoléculaires et biomimétiques a été activement poursuivie et que les résultats obtenus ont été passés en revue.^[98,99]

Les recherches conduites dans ce domaine ciblent une meilleure compréhension des processus complexes biologiques de repliement par le contrôle et la conception de motifs de repliement bien spécifiques. Le contrôle de l'hélicité moléculaire dans ces systèmes synthétiques explorés représente un défi particulier. Ainsi, les 'foldamères'[†] synthétiques capables d'adopter des conformations bien précises selon le code moléculaire à la base de leur auto-organisation, pourront peut-être nous renseigner sur les problèmes de défauts de repliement des protéines responsables d'un nombre de maladies telles que la maladie d'Alzheimer et de Creutzfeldt-Jacob.^[193] De plus, les matériaux bio-inspirés pourraient avoir des propriétés nouvelles et améliorées grâce à leur comportement de repliement bien défini.

3.1.3. Biomolécules sous forme de simples hélices

3.1.3.1. Les polysaccharides

L' α -amylose est la première macromolécule naturelle pour laquelle une structure en hélice a été postulée. En effet, l'amylose est un biopolymère composé de 100 à 300 unités de *D*-glucose, connectées par des liaisons α -(1-4)-glycosidiques. Sa conformation hélicoïdale contient 6 résidus de glucose par tour, créant une cavité centrale à l'intérieur de l'hélice dans laquelle des molécules d'iode peuvent se lier pour former un complexe amidon-iode à couleur bleue intense (*Figure 3-3a*). Pour compléter la discussion, il faut mentionner qu'en plus de leur structure en simple hélice, la formation de doubles hélices ou même d'hélices à brins multiples est connue pour certains polysaccharides.^[100]

3.1.3.2. Les polypeptides

L'hélice α et les feuillets β représentent les deux structures régulières les plus importantes de protéines. Dans certaines protéines telles que la myoglobine et l'hémoglobine, l'hélice α est le motif structural prédominant. L'hélice α est une structure composée de 3.6 résidus d'acides aminés par tour, stabilisés par la formation de liaisons hydrogène entre les groupes CO de chaque acide aminé avec les groupes NH de chaque acide aminé se situant 4 résidus avant dans la chaîne peptidique. Le pas de l'hélice est de 0.54 nm. La chiralité des *L*-acides aminés rend l'hélice α à pas droit (forme *P*) plus stable que celle à pas gauche (forme *M*) en raison d'interactions stériques entre l'oxygène du carbonyle et les chaînes latérales. Seules les hélices α *P* peuvent être trouvées dans les structures protéiques (*Figure 3-3b*).

[†] Le mot 'foldamère' a été introduit par manque de mots correspondants en français. « Foldamer » caractérise ainsi tout oligomère ou polymère ayant une forte tendance à adopter une conformation compacte bien-définie et prévisible en solution.

3.1.4. Biomolécules en doubles et multiples hélices

3.1.4.1. Les acides nucléiques

La molécule d'ADN (Acide DésoxyriboNucléique) est constituée de deux brins polynucléotidiques antiparallèles, associés par des liaisons hydrogène entre bases puriques et pyrimidiques. L'appariement spécifique entre adénine et thymine, guanine et cytosine, induit une complémentarité entre les brins. La séquence (ou code) d'un des brins détermine la séquence du brin antiparallèle complémentaire. Les deux brins de polynucléotides sont enroulés autour d'un axe commun, sous la forme d'une double hélice à pas droit. La forme B est la forme naturelle prévalant dans les conditions physiologiques les plus courantes. Elle a été découverte par Watson et Crick en 1953.^[101] L'hélice possède 10.4 paires de nucléotides par tour, son diamètre est de 2.37 nm. Les bases sont situées dans un plan quasi perpendiculaire à l'axe de l'hélice. Entre les chaînes désoxyriboses-phosphates se dessinent deux sillons profonds, l'un majeur, l'autre mineur (Figure 3-3c).

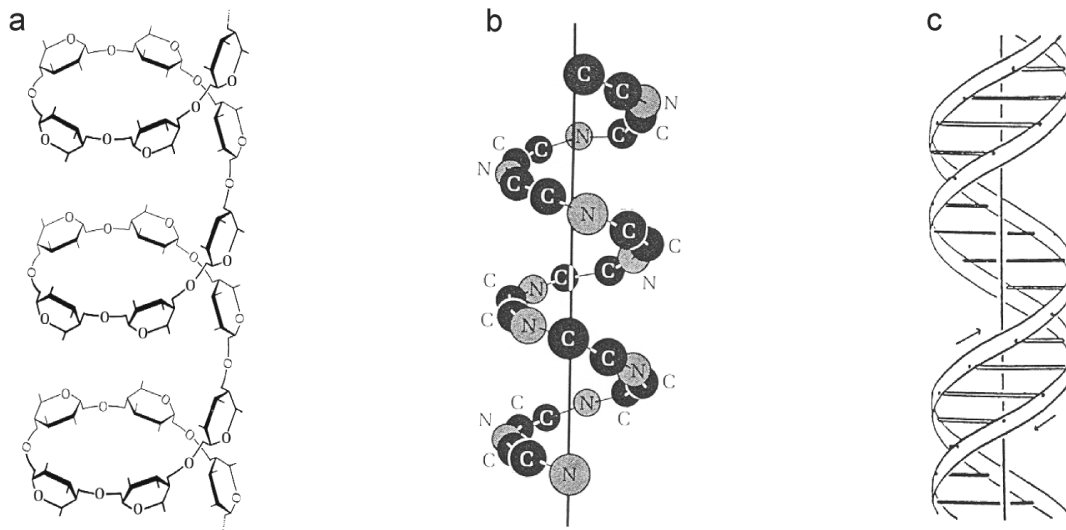


Figure 3-3. Structures en simple hélice a) de polysaccharides et b) de peptides. c) Structure en double hélice d'acides nucléiques.

3.1.4.2. Les polypeptides à configurations alternées *D,L* : la gramicidine

Les structures en double hélice ne sont pas très répandues pour les polypeptides. La gramicidine représente un des rares exemples dont la formation de structures double-hélicoïdales a été démontrée. Dans des bicouches synthétiques et naturelles, la gramicidine A, un pentadécapeptide antibiotique fabriqué par *Bacillus brevis*, forme des canaux sélectifs de cations monovalents alcalins. Basé, entre autres, sur des structures de diffraction des rayons-X, il semblerait que la forme opérationnelle du canal dans des bicouches grasses serait la structure en double hélice à pas droit (Figure 3-4).^[102] La gramicidine contient six *D*-amino acides (leucine et valine) dont l'enchaînement alterné avec des *L*-amino acides provoque le positionnement de toutes les résidus à l'extérieur du cylindre en laissant un pore intérieur bordé par les atomes d'oxygène des carbonyles. Il y a 5.6 résidus peptidiques par tour dans la forme non-complexée et 6.4 résidus par tour dans la structure complexée par un cation alcalin. Mais une controverse persiste quant à savoir si la forme bioactive du dimère de la gramicidine est la forme double-hélicoïdale (DH = « double helix ») ou la forme de dimère hélicoïdal (HD = « helical dimer »).^[103]

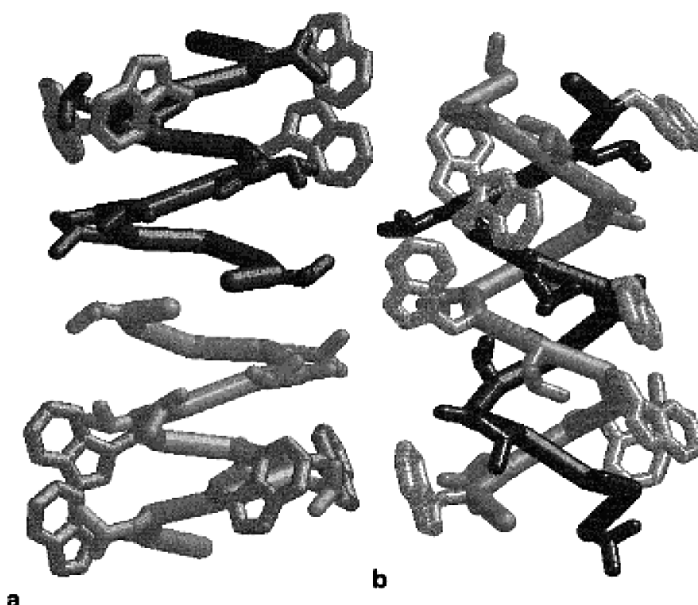


Figure 3-4. Exemples de structures de la gramicidine. a) Forme HD, déterminée par RMN du solide. b) Forme DH, déterminée par diffraction des rayons-X.

3.1.4.3. Structures protéiques hélicoïdales d'ordre supérieur

Le collagène, le composant majeur de tissus connecteurs, est une protéine fibreuse. Elle est composée de trois hélices polypeptidiques enroulées formant un « supercoil » à pas droit. L'une des trois hélices fait un tour tous les trois résidus peptidiques, générant un objet de longueur de 300 nm et d'un diamètre de 1.5 nm (Figure 3-5a). Un autre type de protéines fibreuses est l' α -kératine, le composant majeur des cheveux. Deux doubles hélices s'enroulent pour former une super-hélice stabilisée par interactions de van-der-Waals entre les chaînes latérales apolaires. Cette hiérarchie d'enroulement d'hélices en protofibrilles et leur association en microfibrilles donne aux fibres de kératine une grande résistance mécanique (Figure 3-5b).

3.1.4.4. Auto-assemblages protéiques hélicoïdaux d'ordre supérieur

La formation de microtubules (cf. 2.1.2.2) représente un auto-assemblage de la protéine tubuline en fibres cylindriques creuses dans un arrangement hélicoïdal (Figure 3-5c). Le virus de la mosaïque du tabac est essentiellement un tube protéique avec un intérieur d'acides nucléiques. Son hélice d'ARN est entourée d'un manteau d'unités de protéines identiques, s'auto-assemblant par empilement hélicoïdal (Figure 3-5d).

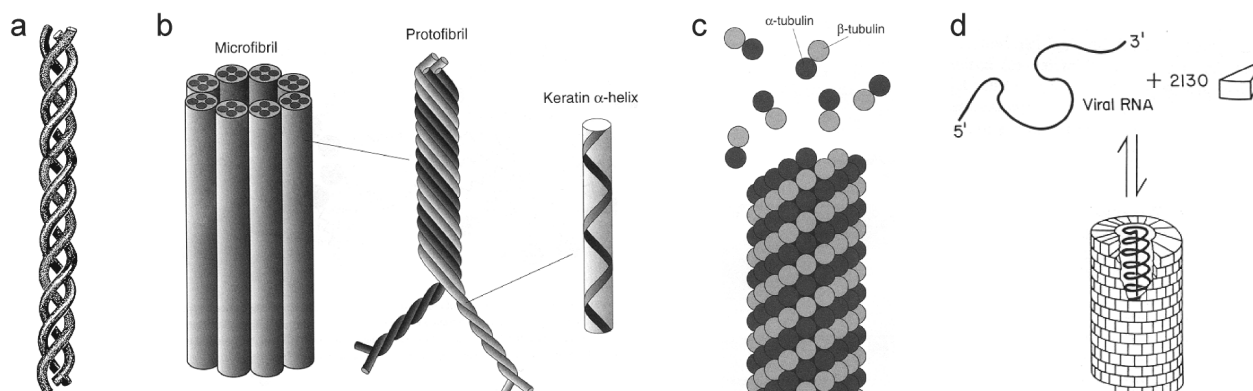


Figure 3-5. a) Collagène ; b) α -kératine ; c) microtubule ; d) virus de la mosaïque du tabac.

3.1.5. Systèmes synthétiques s'auto-organisant en simples hélices

Pour arriver à un repliement sous forme d'hélice, plusieurs approches ont été explorées dans des systèmes synthétiques et seront exposées brièvement à l'aide de quelques exemples choisis. Les méthodologies reposent en grande partie sur l'ajustement fin de processus et de faibles interactions réversibles, indispensables pour que les mécanismes cinétiques et thermodynamiques de correction d'erreur puissent opérer durant le processus de repliement, c'est-à-dire durant la recherche de la conformation hélicoïdale favorable. Un classement des exemples en six catégories est proposé.

3.1.5.1. Hélicité par restrictions géométriques covalentes et encombrement moléculaire

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 (Figure 3-6a).^[104] Une extension notable de ces systèmes est la préparation d'un tridécahélicène (plus de deux tours) par une réaction de double photocyclisation, décrite par Martin *et al.* (b).^[105] Katz *et al.* se servent d'hélicènes similaires à corps plans substitués par des longues chaînes alkyles pour observer une auto-organisation hiérarchique des disques hélicoïdaux en fibres macroscopiques ayant des propriétés de cristaux liquides (c).^[106] Bell *et al.* ont décrit la synthèse de systèmes d'hétérohélicènes oligopyridiniques monohélicoïdaux (d). Ces ligands peuvent former des complexes de stœchiométrie 1 : 1 avec des ions métalliques (Na⁺).^[107] Tous ces exemples génèrent des structures discoïdes dont la forme rappelle les marches d'un escalier en colimaçon. Une approche qui génère, à l'aide d'oligoterphényles pontées en position *ortho*, une forme hélicoïdale en balustrade, verticale aux marches, a été réalisée par Vögtle *et al.* (e).^[108]

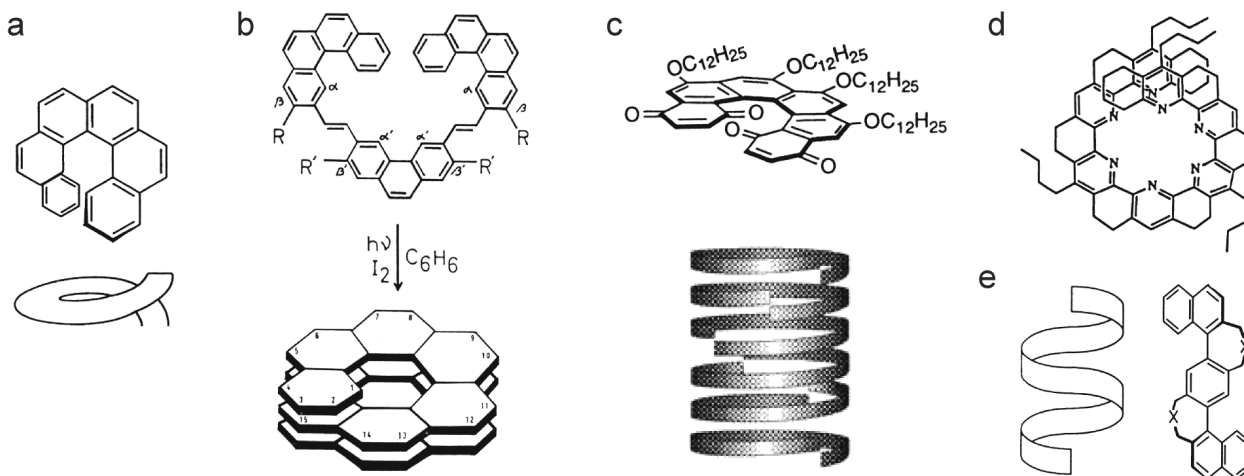


Figure 3-6. a) Hexahélicène ; b) tridécahélicène ; c) auto-organisation d'un hexahélicène en cristaux liquides fibreux ; d) hétérohélicène oligopyridinique ; e) oligoterphényle en forme de balustrade.

3.1.5.2. Hélicité induite par des préférences conformationnelles - la notion de 'codon d'hélicité'

Une autre méthodologie de construction de motifs hélicoïdaux repose sur le contrôle des préférences conformationnelles au sein d'une molécule. Ainsi, l'hélicité d'oligomères à base d'unités d'urée ou de guanidine est due à une préférence pour la forme *cis* des unités *N*-méthylées d'urée ou de guanidine (Figure 3-7a).^[109]

Récemment, 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 conception de 'codons d'hélicité' qui imposent le repliement sous forme d'hélice. Il est bien connu qu'une unité 2,2'-bipyridine préfère la conformation transoïde, qui est plus stable de 25 kJ·mol⁻¹ en énergie par rapport au conformère cisoïde (Figure 3-7b).^[110] Cette préférence conformationnelle réside dans les interactions favorables entre les paires libres d'électrons de l'atome d'azote et les hydrogènes adjacents sur l'hétérocycle voisin. Cette préférence s'explique également par l'orientation antiparallèle des moments dipolaires dans le conformère transoïde et par les interactions stériques défavorables entre les hydrogènes CH dans la conformation cisoïde. En employant des séquences étendues de codons d'hélicité 'pyridine-pyrimidine' (c),^[111] la génération de simples hélices moléculaires a été réalisée, présentant un tour (d),^[111a] deux tours (e)^[111b,c] et jusqu'à quatre tours (f),^[111d] à six hétérocycles par tour.

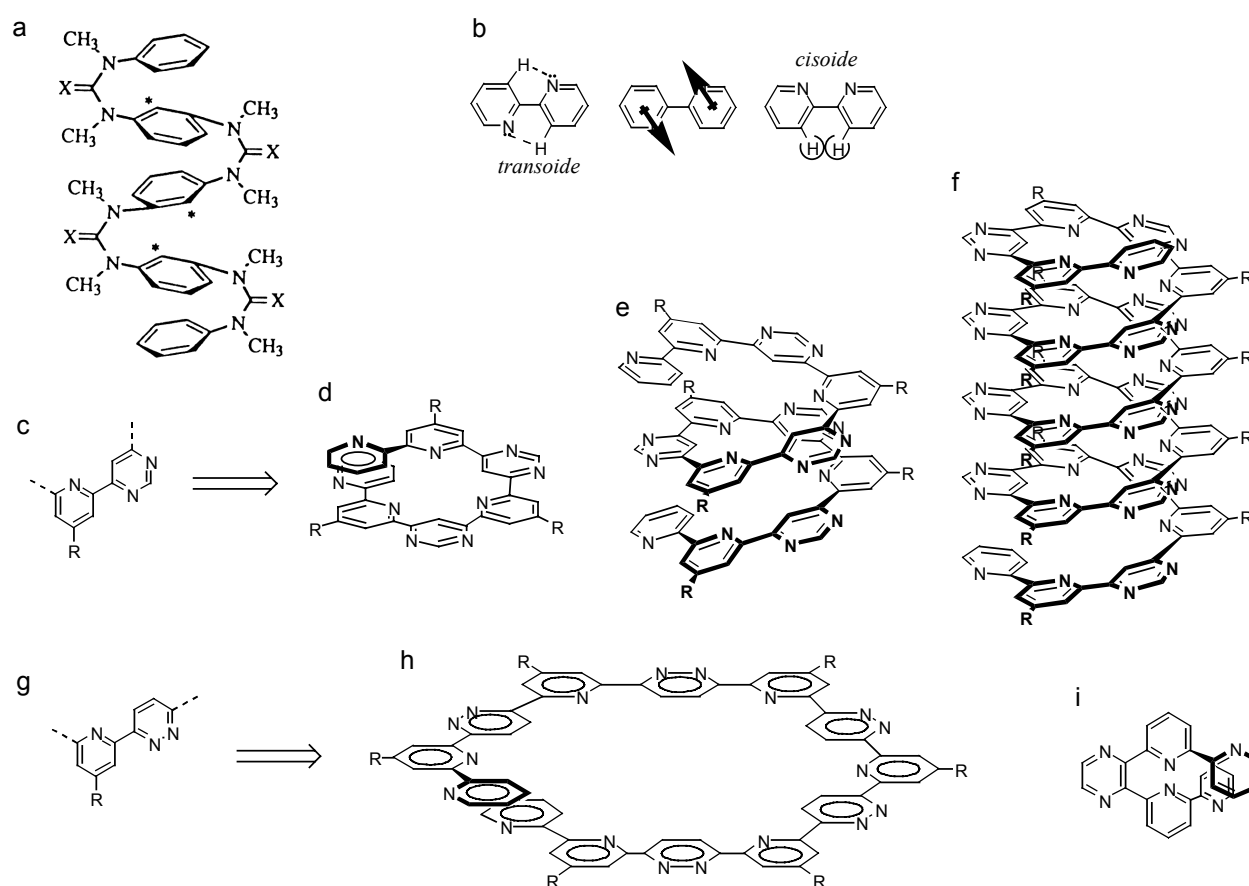


Figure 3-7. a) Oligomère à base d'urée ou de guanidine ; b) motif 2,2'-bipyridine ; c) codon 'pyridine-pyrimidine' ; d) hélice à un tour ; e) hélice à deux tours ; f) hélice à quatre tours ; g) codon 'pyridine-pyridazine' ; h) hélice étendue correspondante à un tour ; i) (2,2'-bipyridyl)pyrazine.

Une extension importante de cette méthodologie a été l'augmentation du diamètre des hélices, réalisée à l'aide d'une séquence du codon d'hélicité 'pyridine-pyridazine' (g), qui lui aussi favorise une conformation transoïde.^[112] Le brin moléculaire ainsi généré est maintenu dans une conformation hélicoïdale et forme un objet hexagonal à 12 hétérocycles par tour, ayant un diamètre extérieur de 25 Å et une cavité centrale de 8 Å (h).

Constable *et al.* ont décrit le repliement d'oligo-(2,2'-bipyridyl)pyrazines en conformations hélicoïdales ayant 4 hétérocycles par tour (i), corroborant la généralité du concept de génération d'hélicité par le contrôle conformationnel des connectivités hétérocycliques.^[113]

3.1.5.3. Hélicité par interactions intramoléculaires

Un niveau de contrôle des conformations au sein d'une molécule est présent par la direction des interactions intramoléculaires non-covalentes. Ainsi, 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 l'empilement aromatique (Figure 3-8a).^[114] Une nouvelle classe de foldamères a été récemment introduite par Gong *et al.*^[115] 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'oligo-diarylamides convenablement substitués (b). Dans un autre exemple, présenté par Percec *et al.*, l'assemblage de chaînes latérales induit une architecture tubulaire hélicoïdale d'un brin de poly(*N*-phenylmaléimide).^[116]

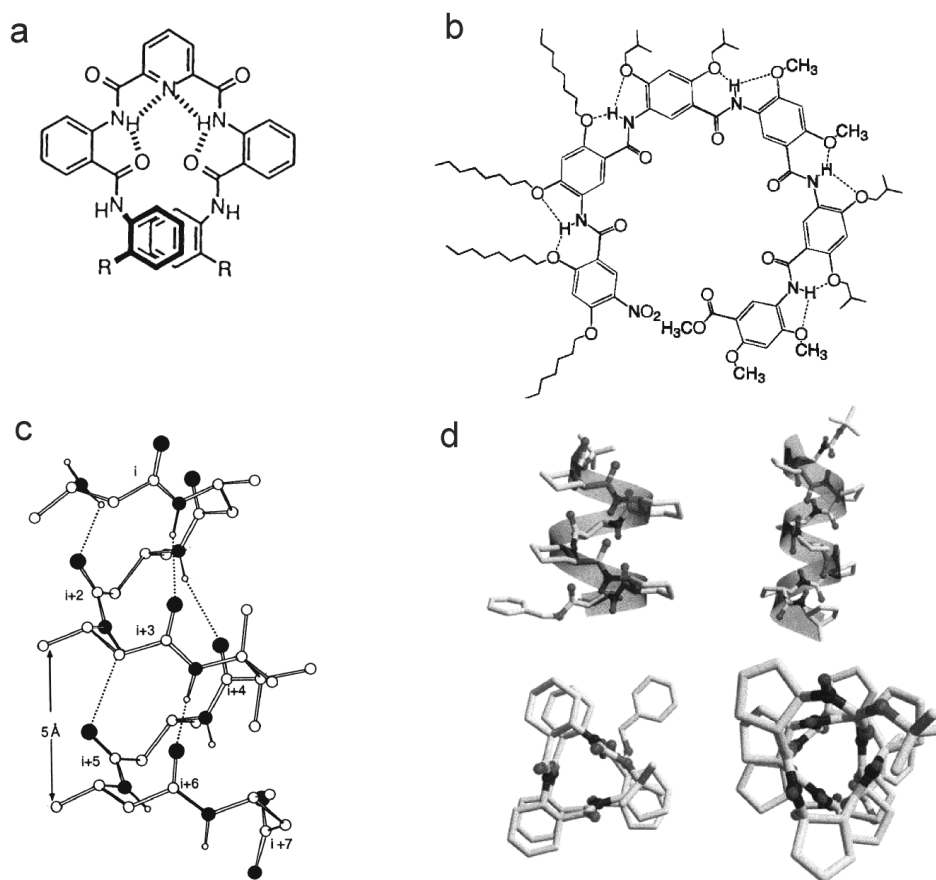


Figure 3-8. a) Oligoantranilamide ; b) oligodiarylamide ; c) structure en solution (RMN) du β -peptide H-(β -HVal- β -HAla- β -HLeu)₂-OH ; d) structures cristallines d'un tétramère de trans-ACHC et d'un octamère de trans-ACPC.

Les β -peptides représentent une classe de foldamères particulièrement intéressante qui a fait l'objet d'études approfondies par Seebach *et al.*^[117] et Gellman *et al.*^[118] Ces β -peptides peuvent adopter des structures secondaires bien définies, possédant des conformations hautement ordonnées à longue distance. Il existe, entre autres, des sections qui favorisent un repliement en hélices, en feuillets (parallèles et antiparallèles) et en tours β , mimant ainsi toutes les structures secondaires observées dans des protéines. Ainsi, le repliement de l'hexa- β -peptide H-(β -HVal- β -HAla- β -HLeu)₂-OH a été démontré par des études de RMN (c).^[117a] Dans cette structure la hauteur du pas de l'hélice est de 5 Å, avec trois résidus β -peptidiques par tour, formant une

hélice à pas gauche. Les résultats de diffraction des rayons-X d'oligomères de l'acide *trans*-2-aminocyclohexanoïque (*trans*-ACHC) et de l'acide *trans*-2-aminocyclopentanoïque (*trans*-ACPC) montrent l'agencement hélicoïdal des unités β -peptidiques à l'état solide (*d*).^[119] Les structures secondaires sont stabilisées par la formation de liaisons hydrogène.

3.1.5.4. Hélicité induite par des interactions intermoléculaires

L'hélicité peut être le résultat d'interactions intermoléculaires, telles que la formation de liaisons hydrogène entre molécules complémentaires.^[120] Ainsi, Hamilton *et al.* ont démontré l'auto-assemblage de simples hélices par la reconnaissance moléculaire dans le solide entre des diacides carboxyliques et des unités bis-aminopyridiniques (*Figure 3-9a*).^[121] Anslyn *et al.* ont présenté un exemple qui repose sur des motifs de reconnaissance auto-complémentaires dans une unité de terpyridine monomérique (*b*). Les liaisons hydrogène qui codent l'auto-assemblage hélicoïdal sont disposées vers l'intérieur de l'hélice.^[122]

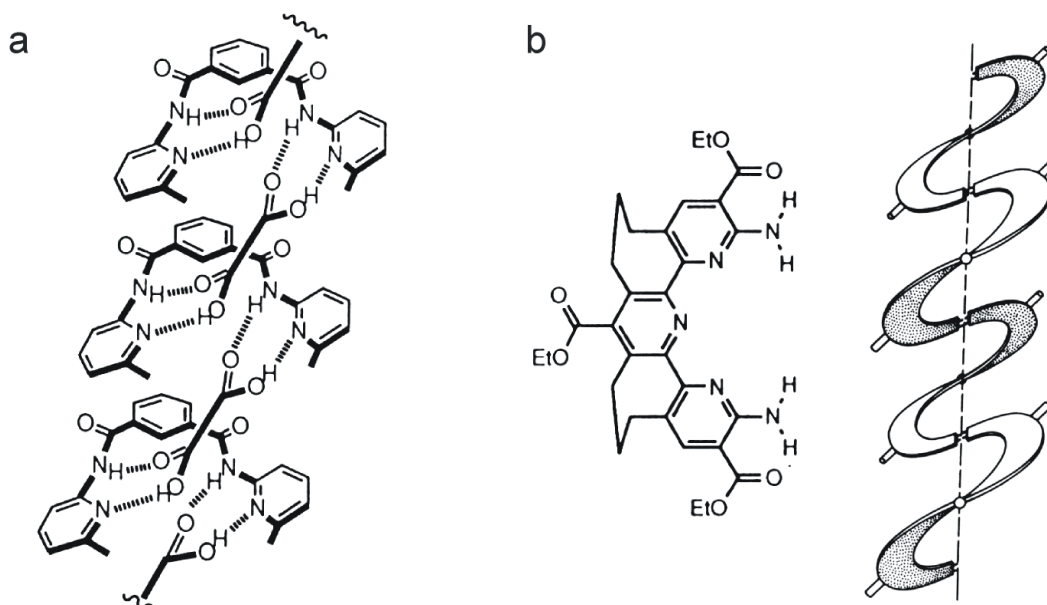


Figure 3-9. Auto-assemblages hélicoïdaux de composants a) hétérocomplémentaires et b) homocomplémentaires.

3.1.5.5. Hélicité induite par des effets solvophobes

Moore *et al.* ont conçu et synthétisé un oligomère amphiphile phénylacétylénique qui se replie spontanément en une structure hélicoïdale.^[123] 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 rajouté (*Figure 3-10*). Ceci représente une analogie au modèle de l'effondrement hydrophobe du repliement de protéines. Les hélices formées par les oligophénylacétylènes ont une cavité centrale bien définie qui peut être utilisée pour l'inclusion de petites molécules.^[124] 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.^[125]

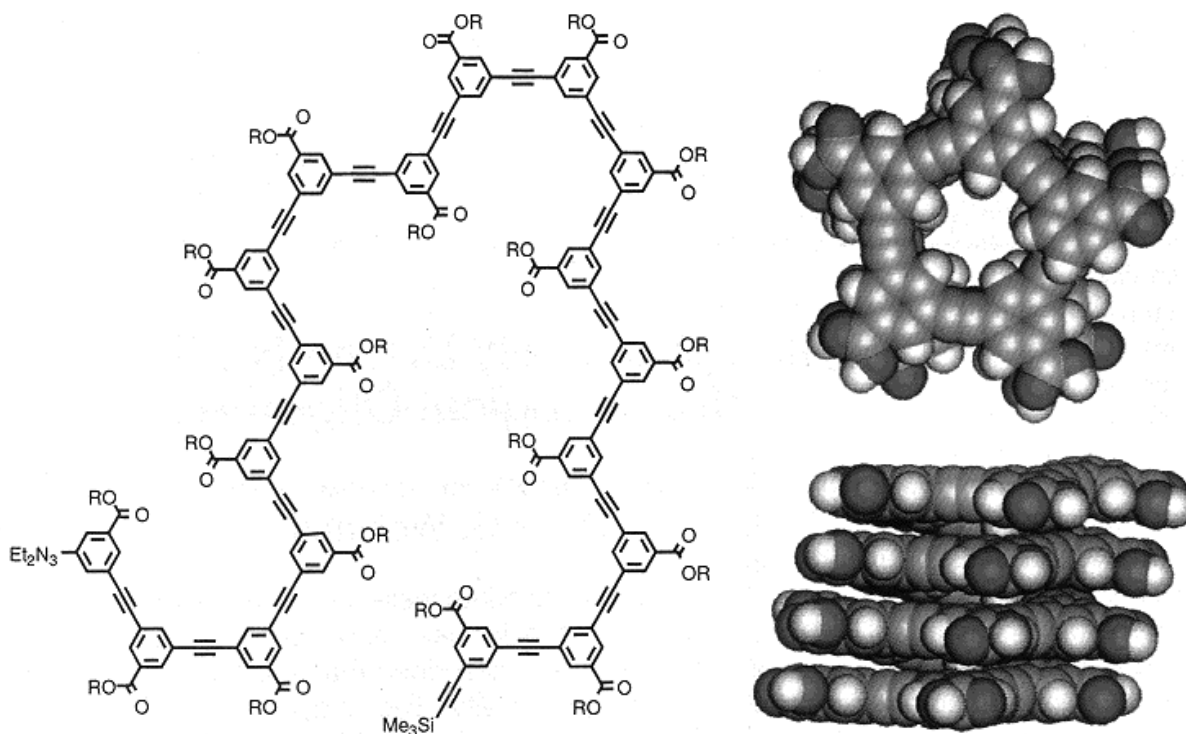


Figure 3-10. Oligophénylacétylène se repliant pour adopter une forme hélicoïdale en augmentant la polarité du solvant.

3.1.5.6. Hélicité induite par la coordination d'ions métalliques

La complexation de métaux est une autre manière d'aboutir à des structures à simple multiple hélice (cf. 3.1.6). Un exemple de Zelewsky *et al.* montre cela à l'aide d'un simple complexe double-hélicoïdal de palladium (Figure 3-11a).^[126] Un polymère conjugué en forme de simple hélice peut être obtenu par réaction d'ortho-phénylènediamine et d'un hexahélicène, possédant à chaque bout des fonctionnalités salicylaldéhyde, en présence d'acétate de nickel (b).^[127]

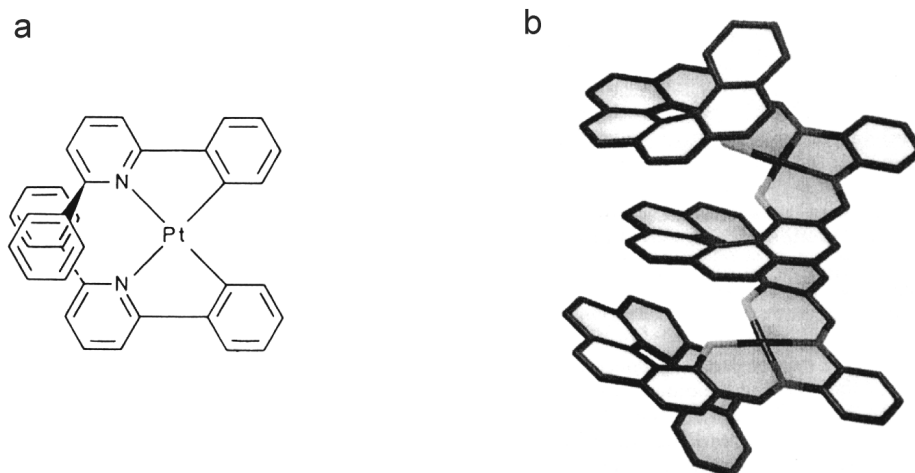


Figure 3-11. a) Complexe de Pd ; b) polymère de coordination.

3.1.6. Systèmes synthétiques s'auto-assemblant en doubles et multiples hélices

3.1.6.1. Doubles, triples et quadruples hélices formées par la coordination d'ions métalliques

Plusieurs approches de génération d'entités hélicoïdales complexes par auto-assemblage de ligands organiques avec des cations métalliques ont été poursuivies au sein du laboratoire Lehn. Ainsi, la *Figure 3-12* montre comment la coordination de métaux à des ligands linéaires polybipyridiniques a été employée avec succès pour générer des structures supramoléculaires en double (a)^[128], triple (b)^[36c] et quadruple (c)^[10c] hélices, en hélices circulaires (d)^[36a-b] ou encore des auto-assemblages hélicoïdaux à sous-programmes multiples (e).^[8b-c]

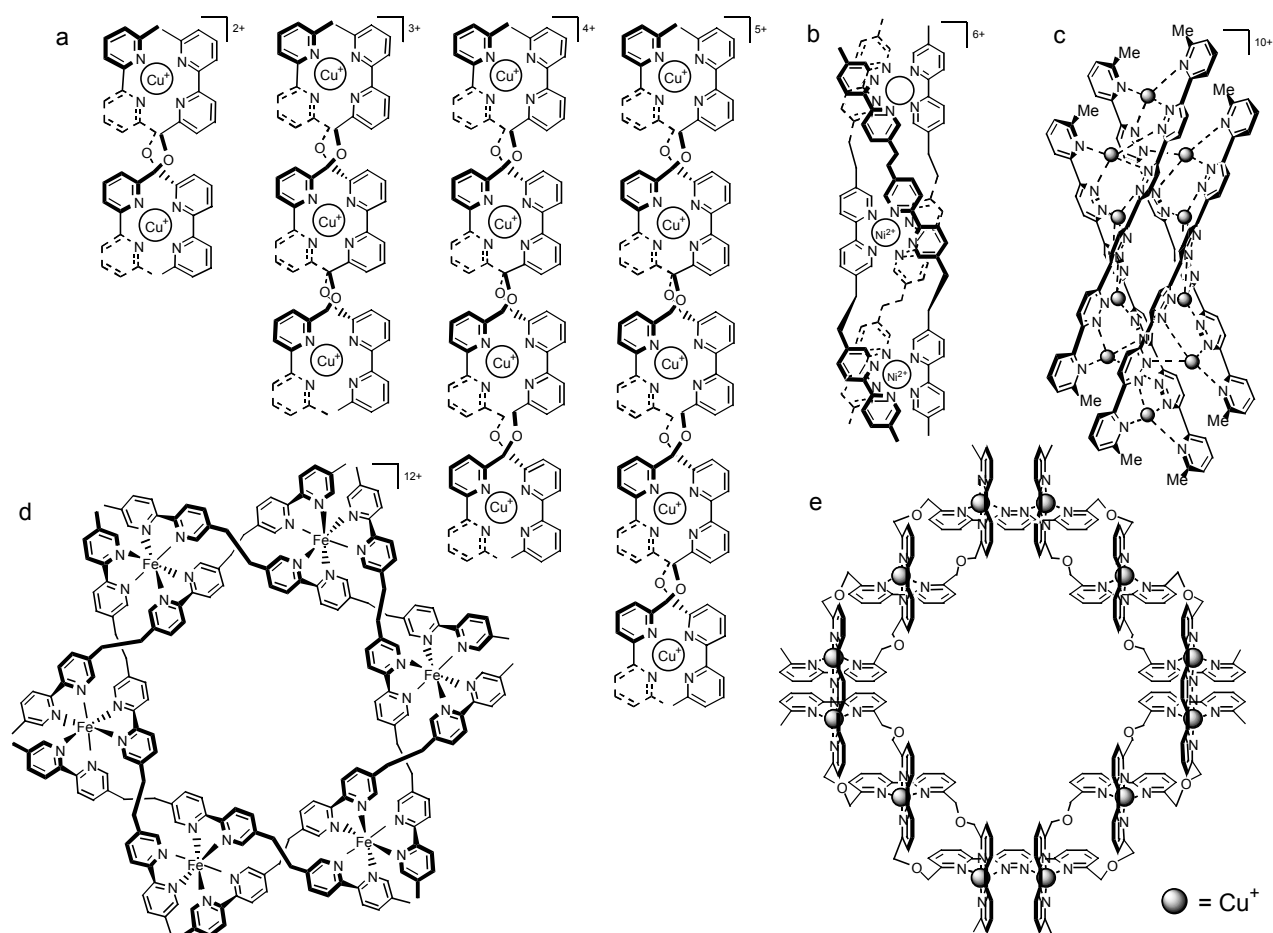


Figure 3-12. a) Doubles hélicates ; b) triple hélicate ; c) quadruple hélicate ; d) hélicate circulaire ; e) auto-assemblage hélicoïdal à sous-programmes multiples.

Une extension particulièrement intéressante est l'auto-assemblage de déoxyribonucléo-hélicates DNH.^[129] Ce sont des complexes double-hélicoïdaux d'oligonucléosides générés par l'assemblage spontané de deux brins oligobipyridiniques substitués avec des ions de cuivre(I) (*Figure 3-13*). Leur structure contraste avec la structure de l'ADN : leurs charges positives sont localisés à l'intérieur des brins et les bases nucléiques porteuses d'information sont positionnées à l'extérieur de la double hélice. Leur structure correspond donc au modèle 'à l'envers' (« inside out ») proposé par Pauling pour l'ADN en 1953.^[130]

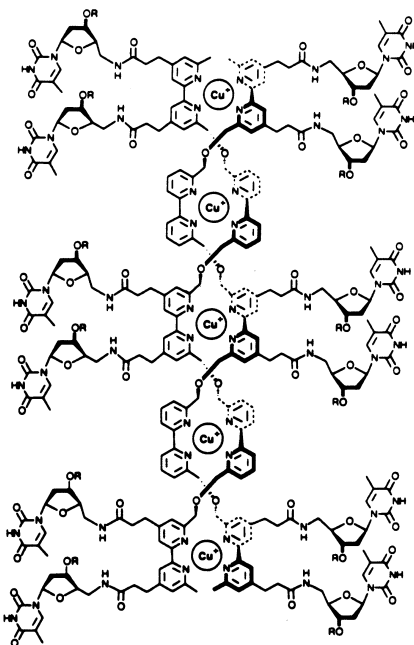


Figure 3-13. Structure d'un penta-déoxyribonucléohélicate double-hélicoïdal.

Les contributions de Williams *et al.* et de Constable *et al.* méritent d'être présentées. La coordination de l'ion cuivre(I) à un ligand 2,6-bis(1-méthyl-imidazol-2-yl)pyridine^[131] (Figure 3-14a) et des ions Co^{2+} et Ag^{+} à un ligand quinquepyridine (qpy)^[132] (b), respectivement, génère des complexes en forme de double hélice.

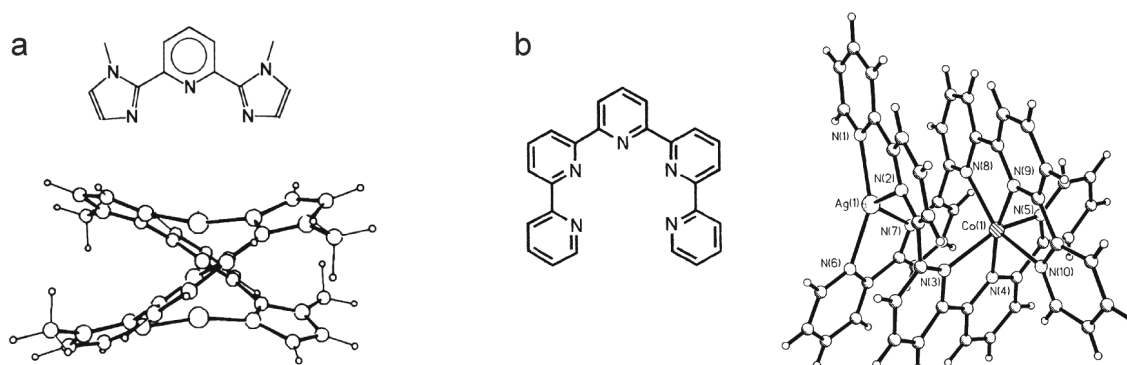


Figure 3-14. a) Double hélice obtenue par coordination de Cu^{+} à la 2,6-bis(1-méthyl-imidazol-2-yl)pyridine. b) Double hélicate réalisé par auto-assemblage de Co^{2+} et de Ag^{+} avec la quinquepyridine.

Bell *et al.* ont pu démontrer la formation d'un assemblage double-hélicoïdal induit par de faibles interactions non-directionnelles d'un ion alcalin, le sodium(I), avec un ligand organique préorganisé en hélice. Une stabilisation supplémentaire provient des interactions favorables d'empilement aromatique entre brins (Figure 3-15).^[133]

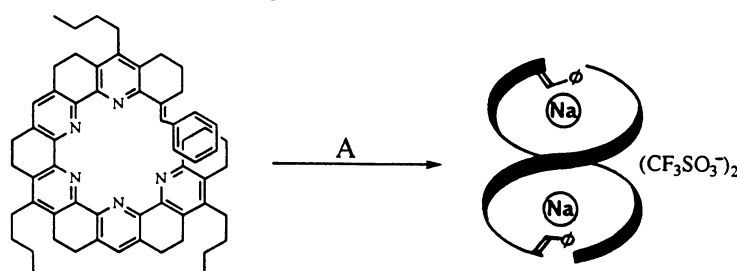


Figure 3-15. Auto-assemblage d'un complexe double-hélicoïdal de sodium.

3.1.6.2. Doubles hélices générées par la reconnaissance entre brins d'oligopeptides synthétiques à configurations alternées *D,L*

En analogie avec la double hélice de la gramicidine, la formation d'architectures double-hélicoïdales à l'état solide a été démontrée par Di Blasio *et al.*, pour deux oligopeptides synthétiques à configuration alternée *D,L*.^[134] Un total de 12 et de 14 liaisons hydrogène inter-brins stabilisent les duplex formés par *t*Boc-(*L*-Phe-*D*-Phe)₄-OMe (à pas droit, antiparallèle) (Figure 3-16a) et de *t*Boc-(*L*-Val-*D*-Val)₄-OMe (à pas gauche, antiparallèle), respectivement. Un tour d'hélice est formé par 5.6 acides aminés.

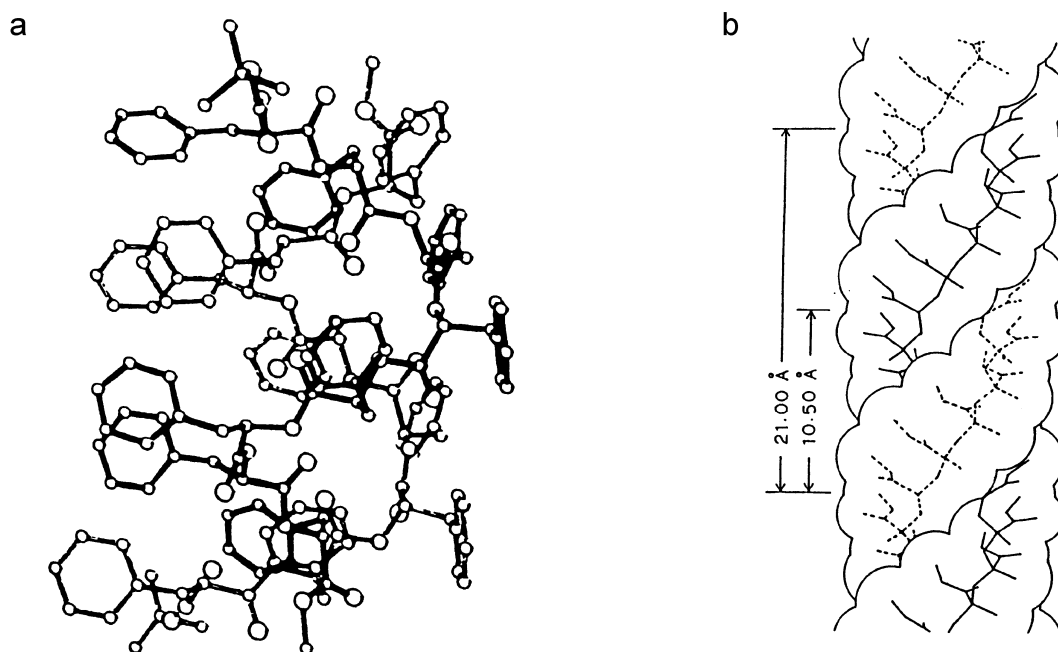


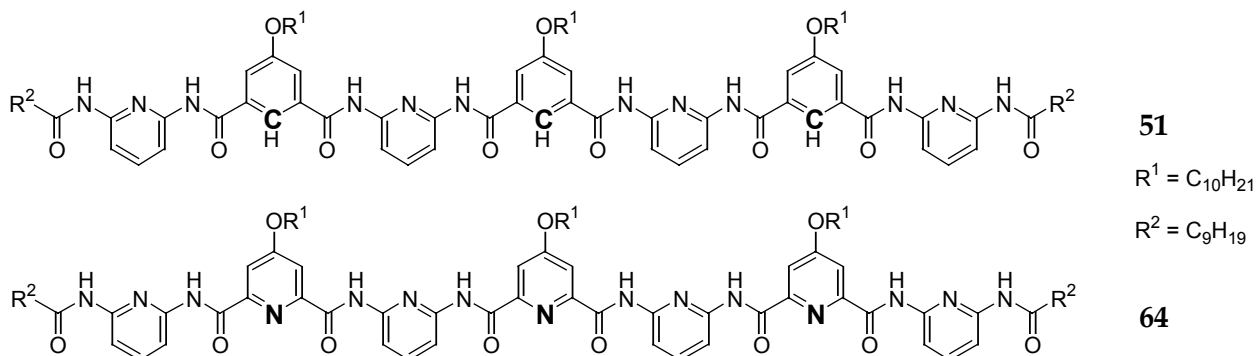
Figure 3-16. Vue latérale a) de la double hélice antiparallèle à pas droit du peptide *t*Boc-(*L*-Phe-*D*-Phe)₄-OMe et b) de la structure moléculaire double-hélicoïdale de it-PMMA.

3.1.6.3. Formation de doubles hélices pour quelques polymères synthétiques

Quelques polymères synthétiques s'auto-organisent en structures double-hélicoïdales. Tel est le cas pour le poly(méthyl methacrylate) isotactique (it-PMMA), pour lequel l'analyse par diffraction des rayons-X révèle un pas double-hélicoïdal de 21 Å et 10 unités monomériques par tour d'hélice (Figure 3-16b).^[135]

3.2. Partie I: Programmation hélicoïdale moléculaire - repliement d'oligopyridine-dicarboxamides en simples hélices moléculaires

Une nouvelle classe de foldamères, tels que **64**, composés de séquences linéaires alternées d'unités de 2,6-diaminopyridine et de 2,6-dicarboxypyridine, est présentée. Ce sont des dérivés oligomériques analogues d'oligoisophtalamides **51** et **57**^[81] décrits en détail dans le Chapitre 2.



Le simple remplacement des unités isophtaloyles par des entités 2,6-dicarboxypyridine introduit un élément de forte pré-organisation intramoléculaire provoquant un repliement des brins sous forme d'hélice. Un certain nombre de dérivés de longueur variée ont été préparés pour lesquels la formation de simples hélices moléculaires a été caractérisée par RMN en solution et à l'état solide par diffraction des rayons-X.

Une partie du travail présenté par la suite a donné lieu à une publication^[136] et d'une collaboration avec le docteur Ivan Huc.^[137]

3.2.1. Conception d'une nouvelle classe de foldamères à liaisons hydrogène intramoléculaires

3.2.1.1. Préférences conformationnelles

Dans les brins linéaires de type **51** et **64**, les conformations préférentielles des connexions pyridine-NH et des amides CO-NH restreignent la rotation libre autour de ces liaisons. L'amide préfère une conformation *transoïde* (Figure 3-17a) et les carbonyles établissent des interactions favorables avec les protons aromatiques en position 3 et 5 du noyau diaminopyridine. Dans cette conformation, les dipôles $N^{\delta-}H^{\delta+}$ ont une orientation antiparallèle par rapport aux paires d'électrons libres des atomes d'azote pyridiniques. C'est l'ensemble de ces facteurs géométriques qui forcent les unités de pyridine-2,6-bis-aminocarbonyle dans une géométrie plane *s-trans/s-trans* (Figure 3-17b) (cf. 2.2.1).

Contrairement aux isophtalamides **51** et **57** (Figure 2-5), l'introduction d'unités de pyridine-2,6-dicarboxamides devrait provoquer la formation de liaisons hydrogène intramoléculaires avec les atomes d'hydrogène des amides adjacents. De telles préférences pour la conformation *s-trans/s-trans* ont été décrites dans la littérature.^[114,138,139] Ces liaisons hydrogène intramoléculaires devraient restreindre la rotation autour des liaisons CO-aryles pour favoriser une conformation courbée en hélice des brins moléculaires (Figure 3-17c). Nous avons pu voir dans le chapitre précédent, que la rotation libre autour des liaisons CO-aryles dans le cas des

oligoisophtalamides **51** requiert la stabilisation et le verrouillage conformationnel de certains rotamères par l'association avec un effecteur complémentaire de type cyanurique. C'est l'opération de ce template qui introduit la courbure dans les brins linéaires menant à la stabilisation de certains rotamères (hélicoïdal à faible concentration ; C, S, et hélicoïdal à concentration plus élevée) (cf. Figure 2-6). En revanche, les brins d'oligopyridine-dicarboxamides tels que **64** devraient adopter une conformation préférentielle courbée en absence de tout template (Figure 3-17d), conduisant au repliement en hélice des structures de longueur suffisante.

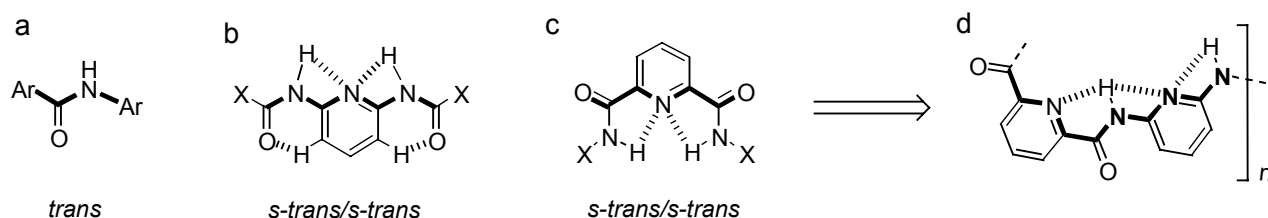


Figure 3-17. Préférences conformationnelles pour les unités a) d'amide, b) de pyridine-2,6-bis-aminocarbonyl et c) de pyridine-2,6-dicarboxamide, donnant une unité courbée (d).

3.2.1.2. Le codon d'hélicité et ses aspects géométriques

Les études de modélisation moléculaire du codon d'hélicité 2'-pyridyl-2-pyridinecarboxamide (*MacroModel*, champs de force Amber*) révèlent un angle d'environ 39° entre les substituants en position 6 et 6' dans la conformation courbée stabilisée par liaisons hydrogène (Figure 3-18a). Les données cristallographiques de structures analogues, disponibles de la 'Cambridge Crystallographic Database' confirment les calculs par des valeurs aussi basses que 35° dans le solide (Figure 3-18b).^[140] 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°.

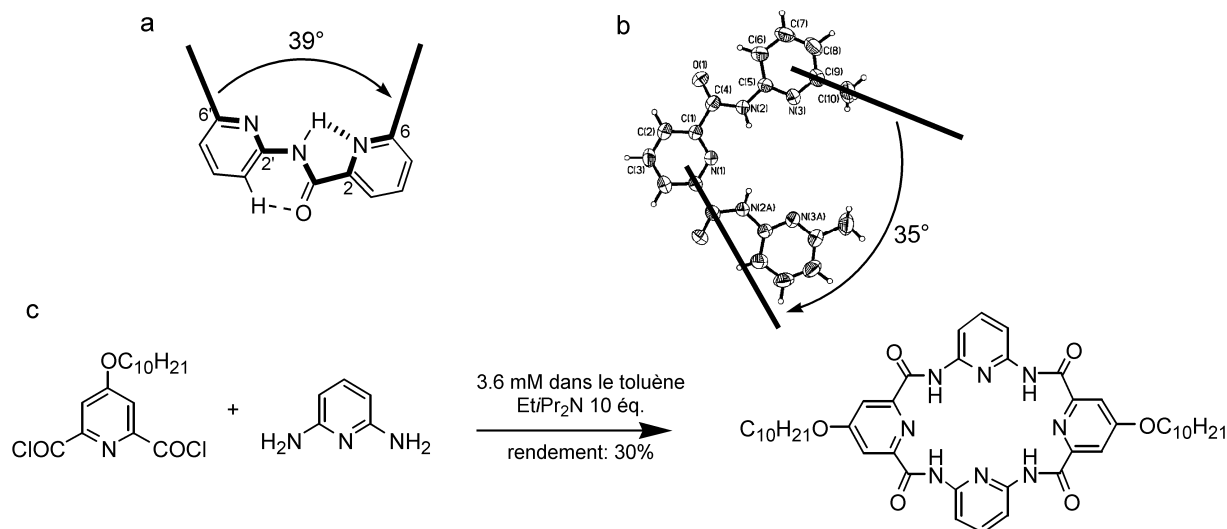


Figure 3-18. a) Forte courbure introduite par le codon d'hélicité 2'-pyridyl-2-pyridinecarboxamide, l'angle de 39° étant déterminé par modélisation. b) Exemple d'une structure cristallographique simple contenant le codon d'hélicité, présentant un angle de 35°. c) Formation préférentielle du macrocycle tétramérique.

L'adoption de conformations courbées^[141] et la diminution de l'angle du codon d'hélicité pourraient expliquer la formation préférentielle du macrocycle tétrapyrindyle par condensation de la 2,6-diaminopyridine **7** et du dichlorure de l'acide 4-décyloxy-pyridine-2,6-dicarboxyle **59a** (Figure 3-18c). Ce macrocycle se forme avec un rendement de 30% dans des conditions

relativement concentrées (3.6 mM), montrant la forte prédisposition de ce système pour la cyclisation. En plus du rendement élevé du tétramère macrocyclique, nous n'avons pu détecter aucune trace ni de l'hexamère cyclique, auquel on s'attendrait en tenant compte des centres sp^2 à symétrie planaire trigonale de 120° ,^[142] ni de cycles plus larges.

En conséquence de ces observations et des prédispositions géométriques décrites, on attend une forte courbure pour un brin linéaire ouvert d'oligopyridine-dicarboxamides. Ainsi, un motif en hélice, c'est-à-dire un recouvrement des extrémités du brin, est attendu pour un brin contenant 5 noyaux hétérocycliques ou plus. L'heptamère **64** devrait générer une hélice à 1.5 tours (Figure 3-19). Dans la forme hélicoïdale, les substituants (longues chaînes alkyloxy) en position 4 des noyaux pyridiniques seront disposés radialement, ce qui devrait augmenter la solubilité de ces composés dans des solvants aromatiques et chlorés.

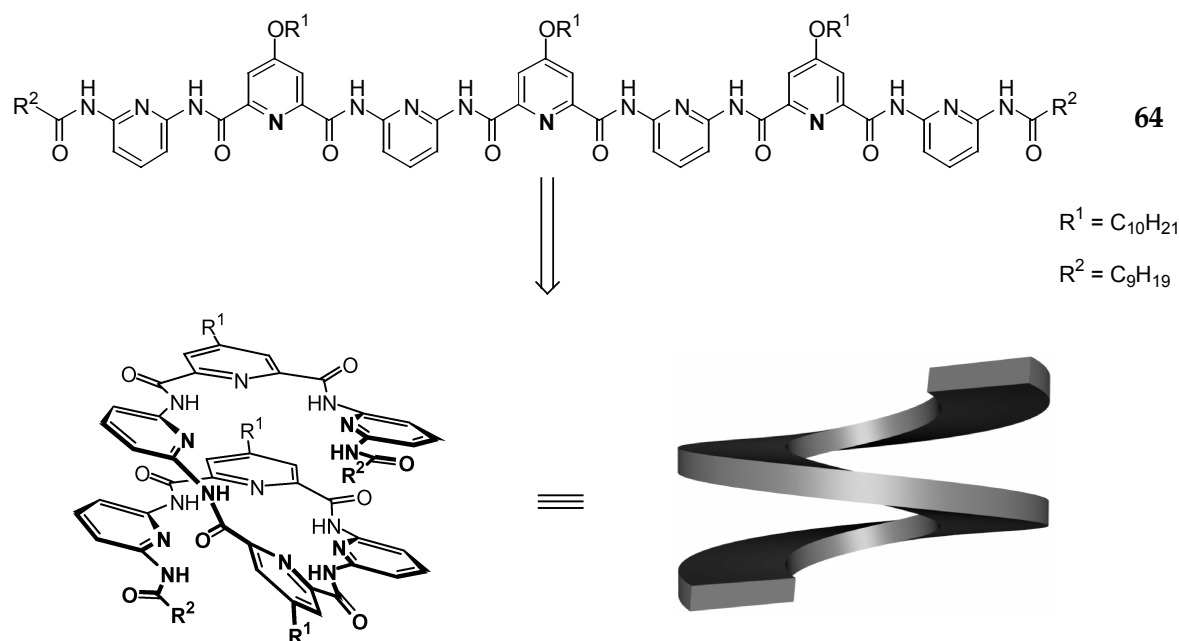


Figure 3-19. Repliement prévu du brin hexamérique oligopyridine-dicarboxamide **64** en simple hélice.

3.2.2. Méthodologie de synthèse

Différentes stratégies de synthèse ont été élaborées pour obtenir les oligopyridine-dicarboxamides désirés. Elles ont permis la préparation d'un grand nombre de dérivés de longueur variable et de motifs de substitution différents, ayant toujours un nombre impair de noyaux aromatiques.

3.2.2.1. Préparation des brins heptomériques

Dans un premier temps, nous avons employé une stratégie dérivée du schéma synthétique des oligoisophtalamides **51** et **57** (cf. Schéma 2-1). Cette stratégie convergente a été initialement conçue pour mener à un heptamère composé de quatre unités 2,6-diaminopyridine et trois unités pyridine-2,6-dicarbonyle en seulement trois étapes de synthèse. La synthèse de l'heptamère **64** a été réalisée selon ce plan de synthèse. Ce brin moléculaire possède des chaînes solubilisantes décyl oxy en position 4 des noyaux pyridine-2,6-dicarbonyle et des terminaisons du brin de type décanoyle. La préparation du 4-décyl oxy-2,6-pyridinedicarboxylate **60** se fait à partir de l'acide

chélidamique par des procédures standard.^[137] Ainsi, l'acide pyridinedicarboxylique **59** est préparé par traitement de l'acide chélidamique avec du décanol en présence de H_2SO_4 , suivi de la saponification des fonctions esters. Après sa conversion en chlorure d'acide **59b**, le diester de méthyle **60** est obtenu après traitement avec du méthanol. La première étape clé est une double condensation du monosel de lithium de la 2,6-diaminopyridine **7** avec le diméthyle 2,6-pyridine dicarboxylate **60** pour donner, avec un rendement de 40%, le trimère **61** possédant deux fonctions amine primaire aromatique. L'une de ces deux amines est ensuite acylée avec le chlorure de décanoyle. L'utilisation de la diamine en excès permet d'éviter l'obtention de quantités importantes du produit diacylé non-désiré. Le mono-amine mono-amide **62** issu de cette réaction est ensuite exposé à un demi équivalent du dichlorure d'acide **59b** pour donner l'heptamère **64** correspondant.

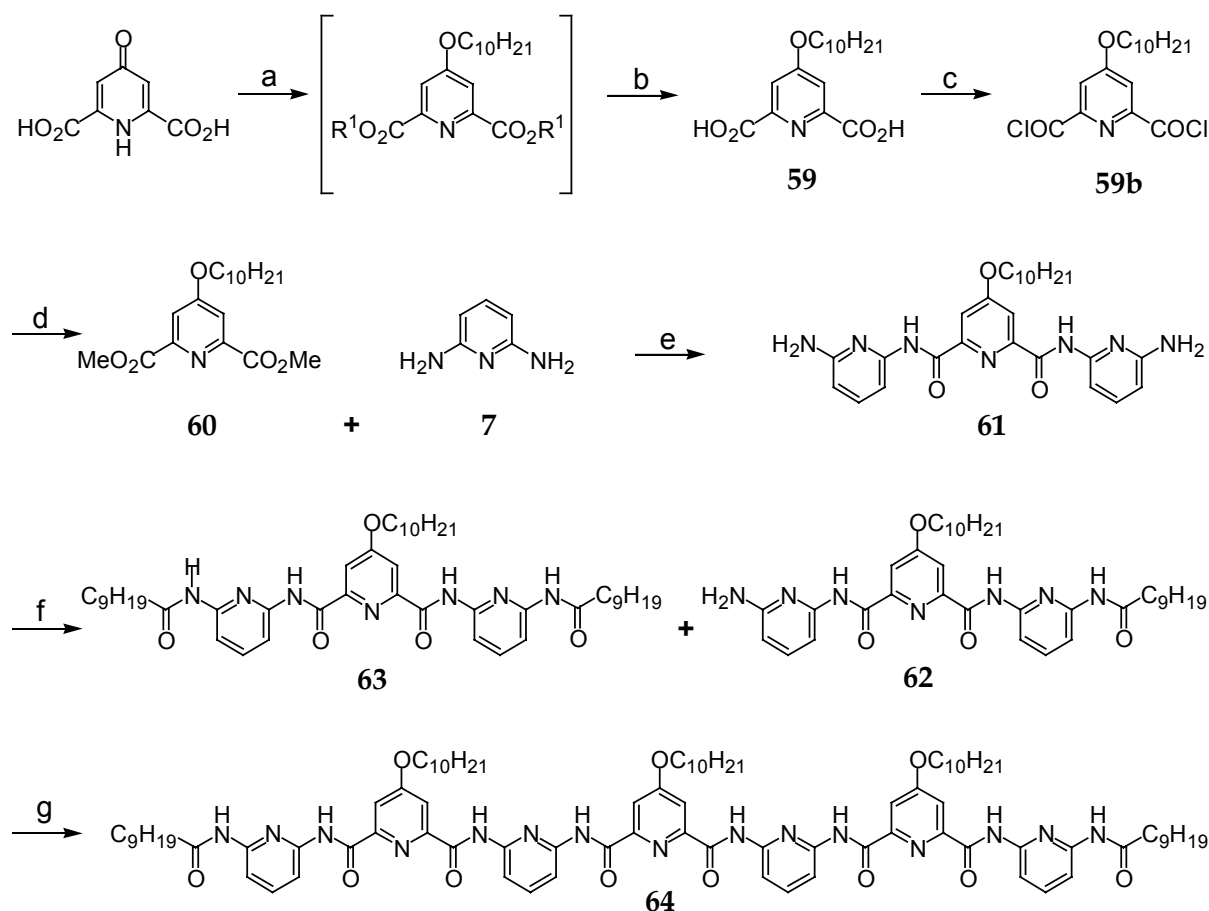


Schéma 3-1. Synthèse de l'heptamère **64**. a) Décanol, H_2SO_4 , toluène, Dean-Stark, reflux ; b) KOH/EtOH, reflux, 78% ; c) $SOCl_2$, reflux ; d) MeOH, $0^\circ C$, 91% ; e) *n*-BuLi, THF, $-78^\circ C$, 40% ; f) $C_9H_{19}COCl$, Et_3N , THF, $0^\circ C$, **62** : 32%, **63** : 10% ; g) **59b**, Et_3N , THF, $0^\circ C$, 78%.

Comme prévu, l'introduction des substituants alkoxy assure l'excellente solubilité de l'hexamère **64** dans des solvants chlorés et aromatiques. Mais la faible cristallinité de ce produit nous a conduit à la préparation de dérivés analogues sans longues chaînes alkyloxy.

3.2.2.2. Préparation des brins pentamériques et undécamériques

Si l'on essaye d'appliquer la même méthodologie de synthèse à la 2,6-diaminopyridine **7** et au diméthyle 2,6-pyridinedicarboxylate **74** commerciaux, l'étape initiale de condensation en présence d'un excès du monosel de lithium de **7** conduit à la formation du trimère **75**, mais, chose intéressante, la diamine pentamérique **76** a été également isolée. Pour la formation de ce

pentamère **76** dans les conditions de la réaction, nous proposons un mécanisme de transprotonation (Schéma 3-2). Les faibles rendements observés, de 18% pour **75** de seulement 4% pour **76**, suggèrent comme réaction parasite une polymérisation basée sur le même mécanisme.

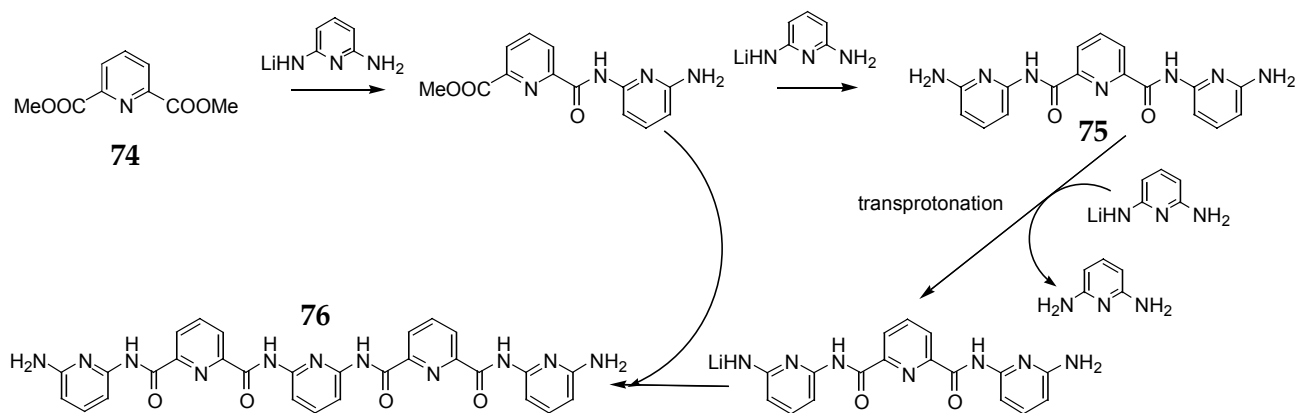


Schéma 3-2. Mécanisme proposé pour la formation du pentamère **76** (ou de polymères).

Le trimère **75** n'est que très peu soluble dans les solvants organiques communs, ce qui empêche sa conversion ultérieure en heptamère correspondant. Par exemple, dans des conditions de mono-acylation appliquées à une suspension de **75** dans le THF, le produit bis-acylé est quantitativement obtenu, car après la première étape d'acylation hétérogène, le produit mono-acylé est solubilisé et réagit rapidement une deuxième fois en solution.

Par contre, la diamine pentamérique **76** est remarquablement plus soluble que la diamine trimérique **75**, ce qui permet sa fonctionnalisation ultérieure, rendant accessible une variété de pentamères ainsi que l'undécamère **81** (Schéma 3-3). La diacylation avec le chlorure d'acétyl donne le pentamère **77**. La mono-protection d'amine avec le groupe protecteur Fmoc a pu être réalisée dans le THF, conduisant au pentamère mono-protégé désiré **79** et au pentamère bis-protégé **80** comme produit secondaire. Le traitement de **79** avec un demi équivalent du chlorure d'acide **69b**, suivi immédiatement d'une étape de déprotection (pipéridine, DMF), donne la diamine undécamérique **81** (Schéma 3-3). Cette dernière ne peut être dissoute que dans du DMSO, à chaud, ce qui empêche sa transformation ultérieure en unités plus longues.

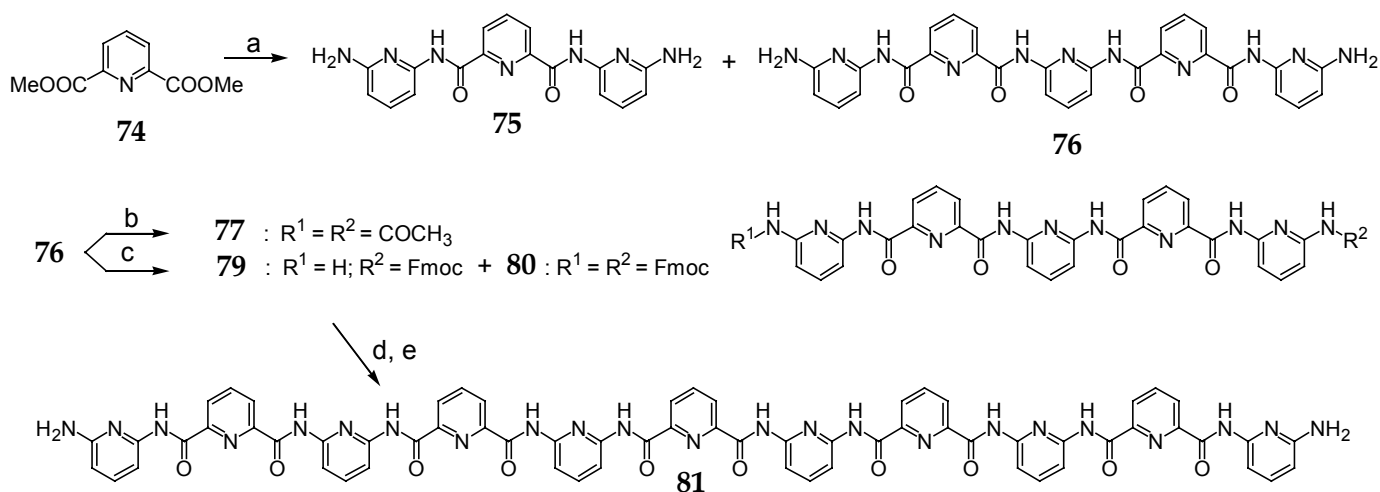


Schéma 3-3. Synthèse de pentamères et de l'undécamère **81**. a) **7**, *n*-BuLi, THF, -78°C, **75** : 18%, **76** : 4% ; b) CH₃COCl, Et₃N, THF, r.t., 84% ; c) FmocCl, Et₃N, THF, r.t., **79** : 25%, **80** : 9% ; d) dichlorure d'acide 2,6-pyridinedicarbonyl **69b**, Et₃N, THF, r.t. ; e) pipéridine, DMF, 70%.

3.2.2.3. Développement d'une stratégie de synthèse avec une étape clé de monodéprotection

Les deux approches précédentes ont assuré d'une façon hautement convergente la préparation de pentamères, d'heptamères et d'undécamères. Mais cette méthodologie ne peut s'appliquer à la synthèse de plus longues chaînes à cause de l'acylation irréversible des amines terminales (dans le cas de **64**), ou encore à cause de l'insolubilité du produit final (dans le cas de **81**). Dans l'intention de développer une stratégie plus versatile et divergente, ouvrant la possibilité de construire de manière itérative des oligomères de grande taille, nous avons exploré une méthodologie de synthèse qui repose sur une étape clé de monodéprotection d'oligomères possédant deux amines terminales protégées par des groupements Boc.

La 2,6-diaminopyridine **7** peut être monodéprotégée par un groupe Boc de manière efficace après sa monodéprotonation avec LiHMDS suivi d'un traitement avec l'anhydride de Boc (Boc)₂O. La monoamine **70** obtenue est ensuite mise en réaction avec le chlorure d'acide **69b**. On obtient alors le trimère correspondant **71** qui est doublement protégé, par des groupes Boc. Sa monodéprotection peut être réalisée par l'addition d'une quantité stœchiométrique de TMSI, suivie par l'hydrolyse dans le méthanol, donnant la monoamine **72** avec un rendement de 61%. Le couplage de cette amine avec le chlorure d'acide **69b** fournit l'heptamère **73** doublement protégé, avec un rendement global de 19% (Schéma 3-4). Malgré le manque de chaînes alkoxy solubilisantes, mais grâce à ses groupes protecteurs, **73** est bien soluble dans des solvants chlorés.

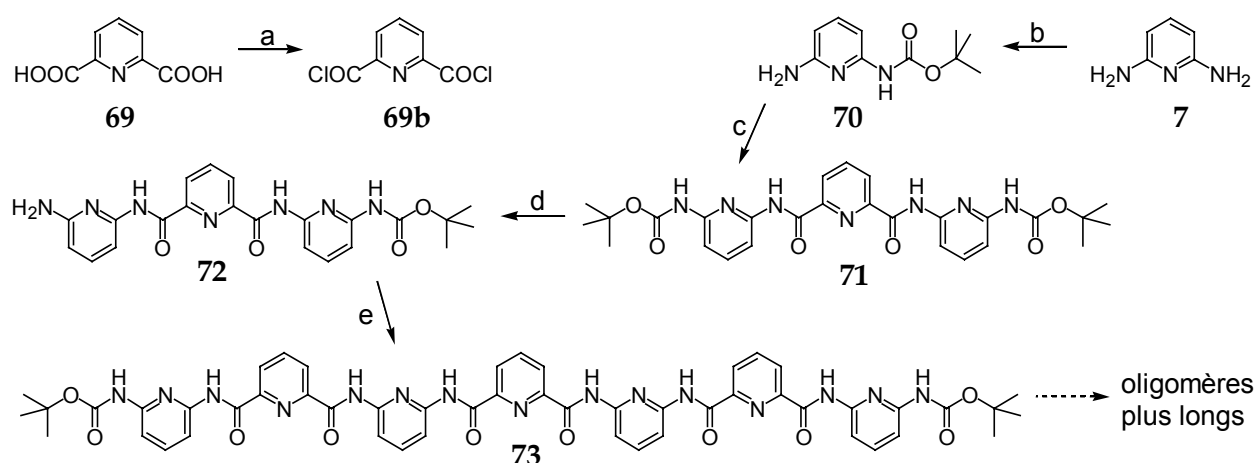


Schéma 3-4. Synthèse de **73**. a) SOCl₂, reflux ; b) LiHMDS, Boc₂O, THF, r.t., 57% ; c) **69b**, Et₃N, THF, r.t., 88% ; d) TMSI, chloroforme, puis MeOH, reflux, 61% ; e) **69b**, Et₃N, THF, r.t., 61%.

Grâce à cette méthodologie de monodéprotection, les intermédiaires réactionnels gardent au minimum un groupement Boc, assurant leur solubilité à tout moment. Ainsi, cette méthodologie nous donne un accès synthétique facile à un heptamère sans chaînes alkoxy latérales, qui autrement n'aurait pas pu être obtenu pour des raisons de solubilité. L'application itérative de la séquence mono-déprotection et couplage avec le dichlorure d'acide **69b** devrait nous permettre de réaliser des chaînes plus longues, ayant 2ⁿ-1 (n = 1, 2, 3, 4, 5, 6, ...) noyaux aromatiques (1, 3, 7, 15, 31, 63, ...). L'auteur a dû reporter l'exploration de cette perspective prometteuse.

3.2.3. Formation de simples hélices à l'état solide

Afin d'obtenir des monocristaux appropriés à l'étude de diffraction par rayons-X, un grand nombre de conditions ont dû être explorées. Beaucoup de combinaisons de solvants et de

techniques de diffusion ont été testées. Il a été difficile d'obtenir des cristaux de l'heptamère **64** possédant des longues chaînes décyloxy en position 4 des noyaux pyridiniques. Les quelques cristaux obtenus étaient soit trop petits soit désordonnés. Par contre, les composés sans longues chaînes grasses ont tous présenté une haute cristallinité. Par des techniques de diffusion liquide/liquide (cf. 5.4) des monocristaux des pentamères **77** et **80**, de l'heptamère **73** et de l'undécamère **81** ont pu être obtenus, et analysés par diffraction des rayons-X.^[62] Les caractéristiques des cristaux et les paramètres cristallographiques sont résumés dans le *Tableau 5-1* (cf. 5.4, pp. 215).

3.2.3.1. Aspects structuraux des simples hélices à l'état solide

À l'état solide, les quatre brins oligomériques adoptent des conformations en simple hélice, qui correspondent remarquablement aux structures prédites (*Figure 3-20* à *Figure 3-23*). Toutes les liaisons pyridine-NH, NH-CO et CO-pyridine ont la conformation attendue (cf. 3.2.1). 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 2.24 Å, et les distances entre les atomes d'azote des amides et de la pyridine sont entre 2.65 et 2.74 Å. La courbure introduite dans l'ossature est telle que même pour les pentamères courts **77** et **80** un recouvrement important des extrémités d'un brin est possible, générant ainsi un motif hélicoïdal (*Figure 3-20* et *Figure 3-21*). Pour le composé **80**, les groupements protecteurs Fmoc aux extrémités d'un brin ne font pas partie de la structure hélicoïdale puisqu'ils sont situés de manière perpendiculaire au plan de l'hélice, remplissant l'espace située entre les hélices dans la maille cristalline. La valeur approximative de 4.5 noyaux hétérocycliques par tour d'hélice conduit à 1.5 tours pour l'heptamère **73** (*Figure 3-22*) et presque 2.5 tours pour l'undécamère **81** (*Figure 3-23*).

Le *Tableau 3-1* présente de manière comparative quelques caractéristiques de ces quatre structures obtenues. Dans tous les cas, les noyaux aromatiques n font un recouvrement avec les noyaux $n+4$. Le pas de l'hélice (par exemple la distance entre le noyau n et le noyau $n+4$) est toujours aux alentours de 3.6 Å. Ceci indique un fort contact entre les noyaux aromatiques et suggère l'influence des interactions d'empilement pour la cohésion de la structure. Puisque la séquence de noyaux diaminopyridine et pyridinedicarbonyle est alternée, les interactions d'empilement se produisent essentiellement entre les noyaux de même nature.

Tableau 3-1. Caractéristiques des objets hélicoïdaux à l'état solide.

Composé	Solvants de cristallisation	Pas de l'hélice	Angles de torsion pyridine-pyridine [°]	Diamètres extérieurs des hélices elliptiques [Å] (distances entre les centres d'atomes C-C)	Diamètres intérieurs de la cavité elliptique [Å] (distances entre les centres d'atomes N-N)	Mode de recouvrement [b]
77	DMSO/ méthanol	3.59[a]	7.7, 15.6, 21.7, 6.5	13.44; 10.98	8.07; 5.68	A
80	chloroforme/ hexane	3.39[a]	7.0, 12.0, 16.1, 8.4	13.68; 11.16	8.27; 5.59	B
73	DMSO/ acetonitrile	3.58	6.2, 16.7, 13.7, 8.0, 16.3, 2.3	13.67; 10.98	8.28; 5.58	B
81	DMSO/ méthanol	3.57	32.6, 2.3, 13.6, 17.3, 18.1, 18.1, 17.3, 13.6, 2.3, 32.6	13.43; 11.18	7.96; 5.98	A

[a] Ce sont des valeurs approximatives car les noyaux pyridiniques terminaux, en recouvrement partiel, ne sont pas disposés de manière coplanaire, mais forment un angle de 14.2° et de 15.7°, pour **77** et **80** respectivement. [b] Voir *Figure 3-25*.

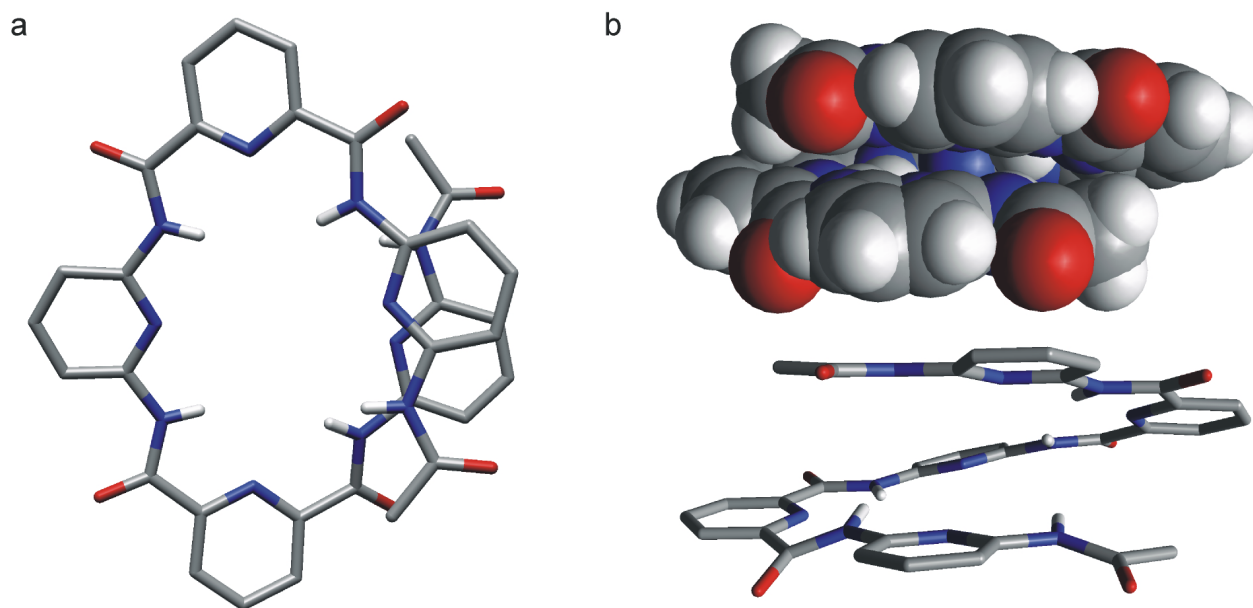


Figure 3-20. *a) Vue en plan (en représentation stick) et b) vue latérale (en représentation CPK et stick) de la simple hélice formée par le pentamère 77 dans le cristal. Les molécules de solvant incluses dans le cristal ainsi que les atomes d'hydrogène CH (dans les représentations stick) ont été omis pour plus de clarté.*

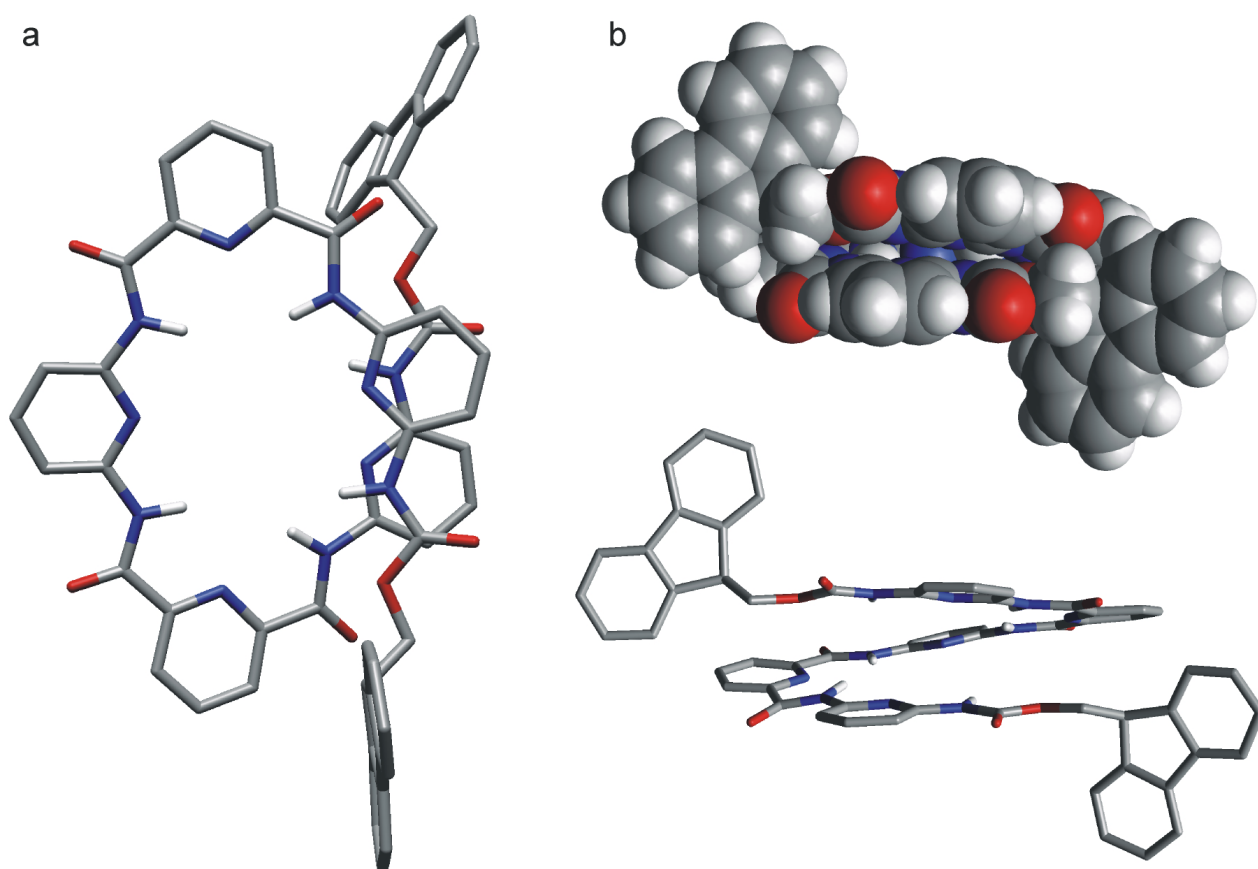


Figure 3-21. *a) Vue en plan (en représentation stick) et b) vue latérale (en représentation CPK et stick) de la simple hélice formée par le pentamère 80 dans le cristal. Les molécules de solvant incluses dans le cristal ainsi que les atomes d'hydrogène CH (dans les représentations stick) ont été omis pour plus de clarté.*

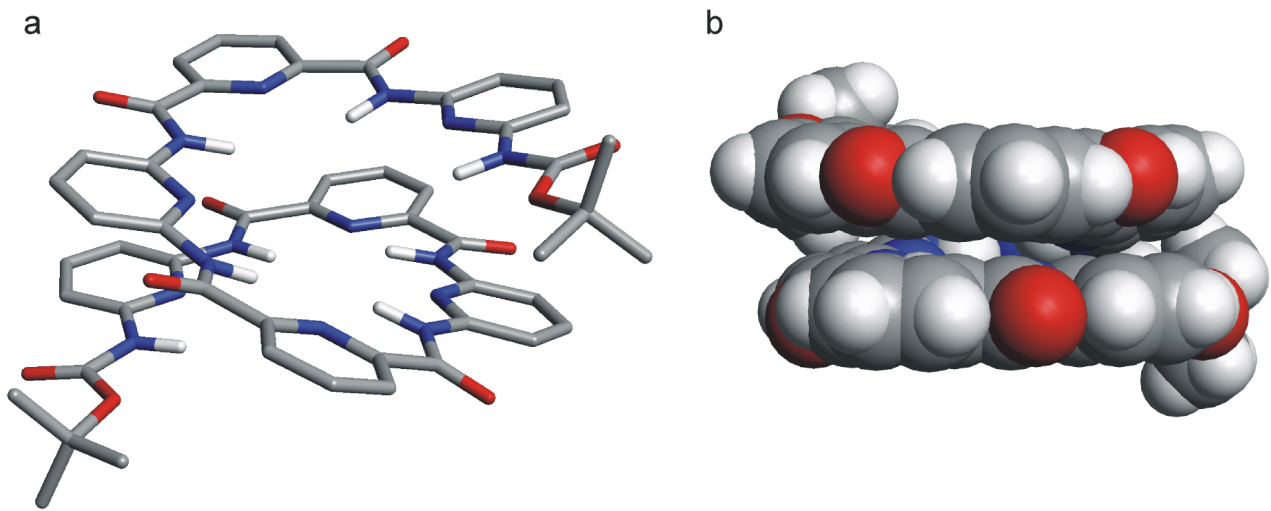


Figure 3-22. a) Vue inclinée (en représentation stick) et b) vue latérale (en représentation CPK) de la simple hélice formée par l'heptamère **73** dans le cristal. Les molécules de solvant incluses dans le cristal ainsi que les atomes d'hydrogène $\underline{\text{CH}}$ (dans la représentation stick) ont été omis pour plus de clarté.

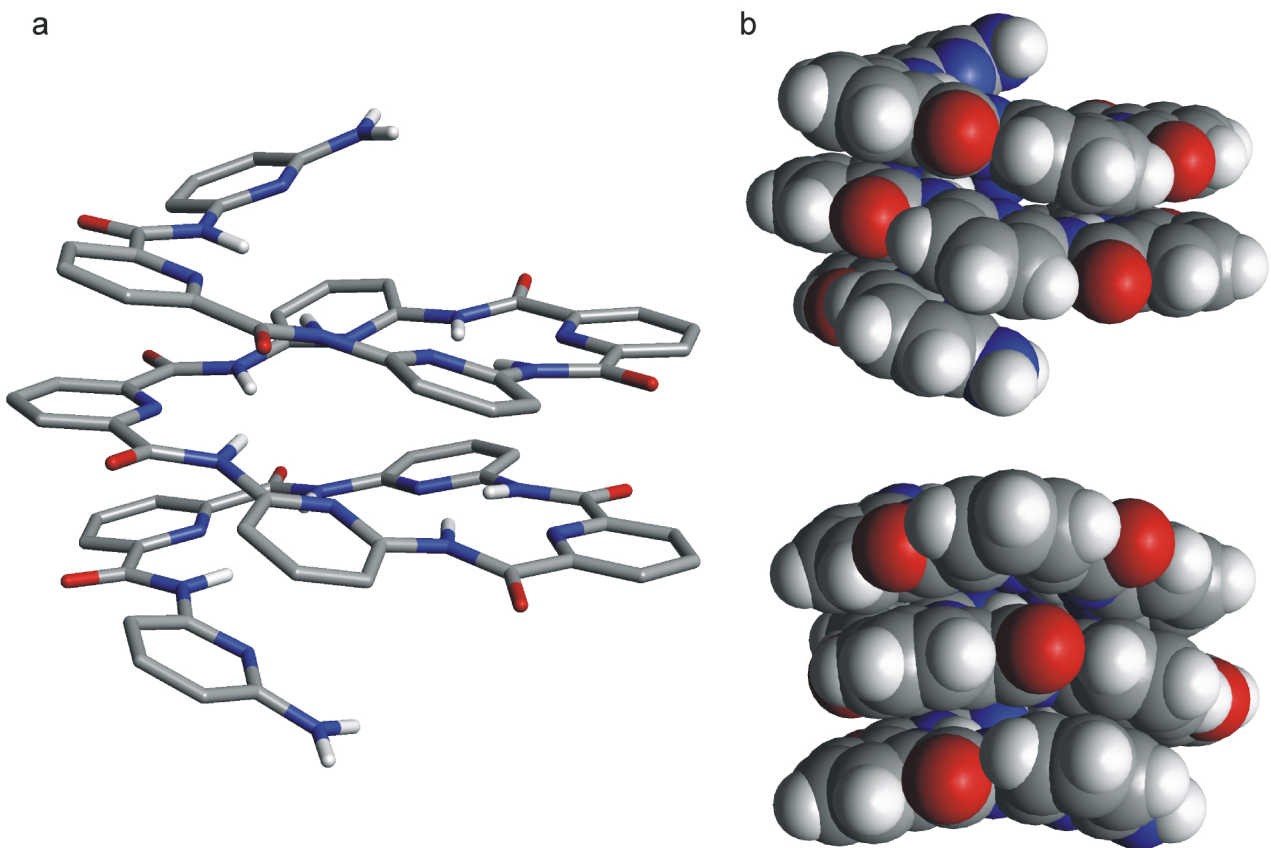


Figure 3-23. a) Vue inclinée (en représentation stick) et b) vues latérales (en représentation CPK) de la simple hélice formée par l'undécamère **81** dans le cristal. Les molécules de solvant incluses dans le cristal ainsi que les atomes d'hydrogène $\underline{\text{CH}}$ (dans la représentation stick) ont été omis pour plus de clarté.

3.2.3.2. Conséquences géométriques de la formation de simples hélices

Les hélices et l'intérieur de leurs cavités ont une forme d'ellipse (voir par exemple les vues en plan en *Figure 3-20* et *Figure 3-21*). Des valeurs typiques pour les diamètres des hélices sont 13.5 Å et 11.1 Å. Les diamètres de leurs cavités sont 8.1 Å et 5.6 Å. La plupart des fonctions polaires sont orientées vers l'intérieur de l'hélice, où une molécule d'eau cocrystallisée est liée dans les quatre structures. La structure cristalline du système de Wright *et al.*,^[140] décrite en *Figure 3-18b*, contient également une telle molécule d'eau cocrystallisée. La *Figure 3-24* montre le positionnement des molécules d'eau à l'intérieur de l'hélice, indiquant les faibles liaisons hydrogène possibles entre les NH du brin et l'oxygène de l'eau. Les molécules de solvant sont également présentes dans tous les cas, mais elles sont disposées *entre* les hélices et non pas à l'intérieur des cavités.

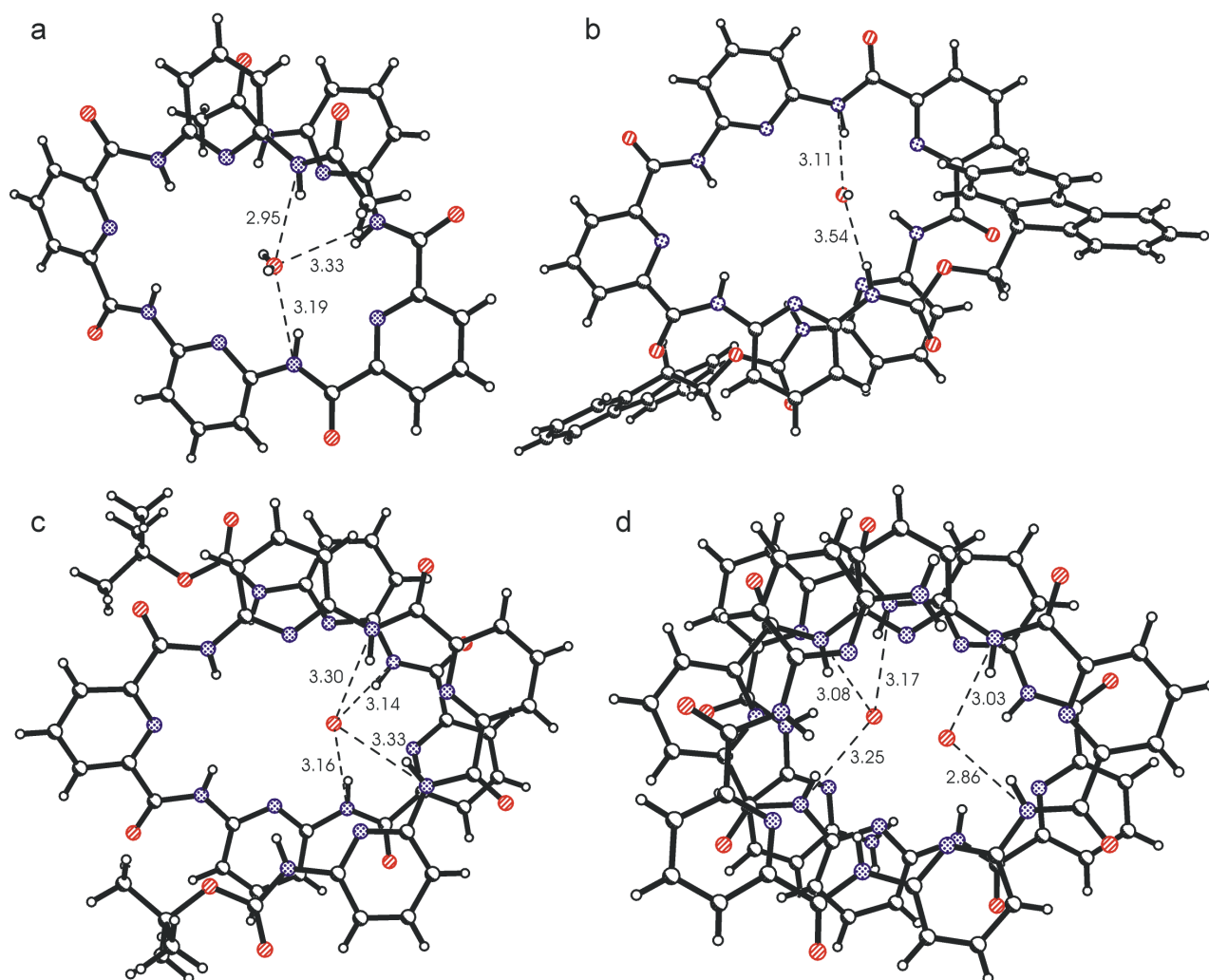


Figure 3-24. Positionnement des molécules d'eau cocrystallisées à l'intérieur de la cavité des hélices. Les valeurs indiquées [en Å] représentent les distances les plus proches entre les NH du brin et l'oxygène de l'eau. a) Pentamère 77 ; b) pentamère 80 ; c) heptamère 73 ; d) undécamère 81. Pour 81, les molécules d'eau sont désordonnées et ne se trouvent que dans la moitié des hélices avec une occupation de 50%.

La formation d'hélice implique une légère déviation de la conformation planaire préférée des brins moléculaires. Les angles de torsion résultants entre des noyaux hétérocycliques adjacents sont similaires d'une structure à l'autre (13.4° en moyenne), mais varient de manière significative au sein d'un même brin, en fonction de leur position centrale ou terminale dans le brin. Les

angles de torsion pour les hétérocycles terminaux sont beaucoup moins élevés pour les composés **77**, **80** et **73**. Ils sont significativement plus élevés dans le cas de l'undécamère **81** (voir plus loin).

3.2.3.3. Symétrie C_2 ?

Pour que les structures à nombre impair de noyaux hétérocycliques forment une hélice symétrique, il faut que la ligne passant par l'atome de carbone C-4 et l'azote de l'unité pyridinique centrale soit un axe de symétrie C_2 . L'hélice formée par l'undécamère **81** présente en effet une parfaite symétrie C_2 , l'axe en question étant bien un axe de symétrie cristallographique. Ainsi, la maille élémentaire asymétrique contient seulement la moitié d'une hélice. Par contre, les hélices générées des brins **77**, **80** et **73** montrent une légère déviation de cette symétrie C_2 . Comme indiqué dans le *Tableau 3-1*, les angles de torsion entre noyaux adjacents d'une extrémité d'un brin à l'autre ne sont pas identiques. Par conséquent, la maille élémentaire contient un brin entier. Toutes les quatre structures appartiennent à des groupes spatiaux non-chiraux, impliquant la présence d'hélices à pas droit et à pas gauche dans le cristal.

3.2.3.4. Modes de recouvrement

Comme les motifs de repliement sont globalement conservés, on obtient des hélices à structures similaires. Pourtant, une légère différence peut être relevée : elle concerne le nombre de noyaux aromatiques par tour d'hélice et le positionnement relatif des noyaux se recouvrant. Dans le cas du pentamère hélicoïdal **77** et l'undécamère **81**, le recouvrement des noyaux n et $n+4$ est tel qu'un atome de carbone en position *méta* de la pyridine n se recouvre avec un atome de carbone en position *méta* de la pyridine $n+4$ (*Figure 3-25A* et *Figure 3-20a*). Ceci conduit à un recouvrement partiel des noyaux aromatiques. Dans le cas du pentamère **80** et de l'heptamère **73**, les hélices formées sont légèrement plus ouvertes. Ici, les atomes de carbone en position *ortho* de la pyridine des noyaux n et $n+4$ se recouvrent, conduisant à un recouvrement aromatique plus faible (*Figure 3-25B* et *Figure 3-21a*). Dans ces deux cas, les noyaux aromatiques sont disposés au dessus d'un groupement amide.

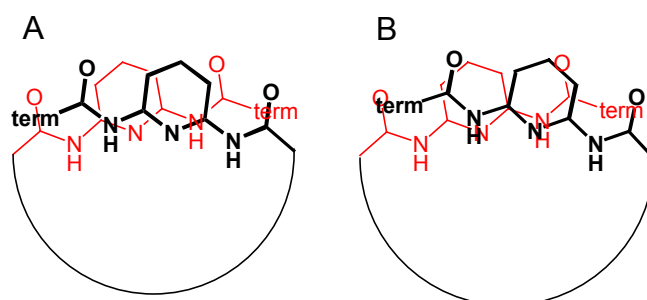


Figure 3-25. Représentation schématique de deux modes de recouvrement, observés dans les structures cristallines. Le mode A conduit à un recouvrement plus important entre les noyaux aromatiques. Il est adopté pour le pentamère **77** et l'undécamère **81**. Le mode B mène à un recouvrement moins important entre les hétérocycles. C'est le cas pour le pentamère **80** et l'heptamère **73**.

Ces deux modes de recouvrement pourraient avoir leur origine dans les restrictions du packing dans le cristal. On pourrait également proposer que les groupes protecteurs (Boc ou Fmoc) dans les structures du pentamère **80** et de l'heptamère **73** sont responsables de la plus grande ouverture des structures hélicoïdales générées. Le placement de ces groupes volumineux dans le cristal est effectué non pas en augmentant le pas de l'hélice, mais son diamètre. L'augmentation du pas conduirait à la diminution des interactions favorables d'empilement.

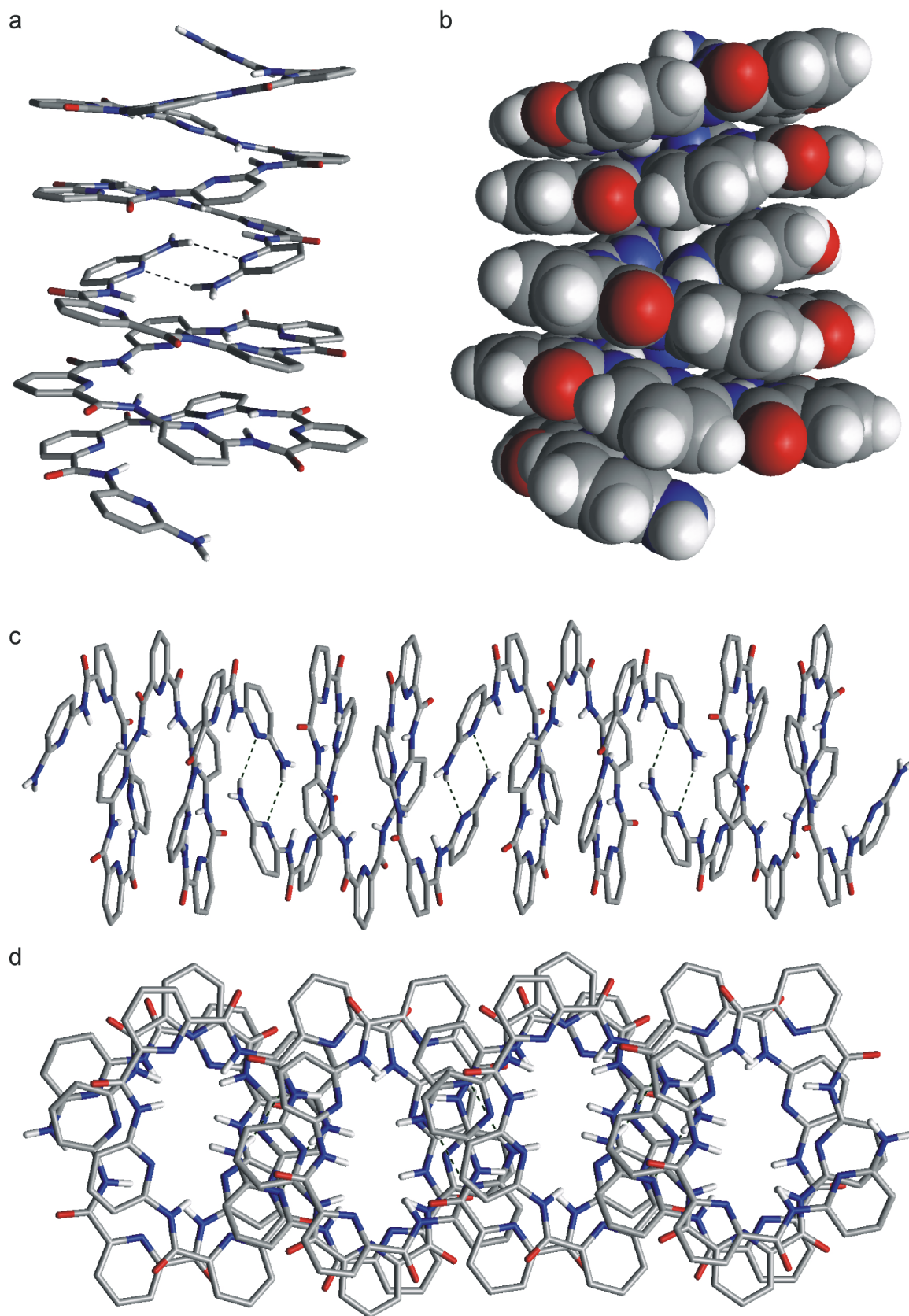


Figure 3-26. Représentation a) stick et b) CPK d'une paire d'hélices à pas gauche et à pas droit, connectées par deux liaisons hydrogène entre aminopyridines terminales . c) Vue latérale du réseau unidimensionnel formé par **81**. Les hélices de chiralité opposée sont connectées par des liaisons hydrogène (lignes noires pointillées). d) Vue en plan sur le même réseau montrant que les hélices ne sont pas coaxiales et que leurs cavités ne se superposent pas.

3.2.3.5. Formation d'un réseau infini à liaisons hydrogène entre hélices dans le cristal de **81**

L'arrangement relatif des hélices générées par l'undécamère **81** dans le cristal mérite une description détaillée. La *Figure 3-26* montre que les hélices individuelles à pas droit et à pas gauche sont connectées par deux liaisons hydrogène entre les unités terminales de diaminopyridine (*a* et *b*). Pour les deux liaisons hydrogène, la distance N-N est de 3.22 Å.

La formation de ces liaisons hydrogène est vraisemblablement la raison expliquant la valeur importante de l'angle dièdre important (32.6°) formé entre les deux noyaux pyridiniques les plus périphériques. Elles provoquent l'extension du motif hélicoïdal en une dimension sous forme de corde infinie, composée d'une séquence alternée d'hélices à pas gauche et à pas droit (*c*). Les simples hélices ainsi connectées sont déplacées par rapport à l'axe d'une hélice et leurs cavités ne sont pas superposées au sein de la corde unidimensionnelle (*d*). La formation d'un tel réseau bien défini à l'état solide n'est pas observée pour les structures de **77**, **80** et **73**, qui présentent des simples hélices isolées dans le cristal. La *Figure 3-27* montre la disposition en hexagone d'une 'couche' de simples hélices adjacentes de **81**, qui révèle un motif de structuration supplémentaire dans le cristal :^[143] la formation de contacts faibles ('liaisons hydrogène') entre les atomes d'oxygène des groupes carbonyles périphériques C=O d'une hélice et des hydrogènes des noyaux hétérocycliques H-aryle des hélices adjacentes.

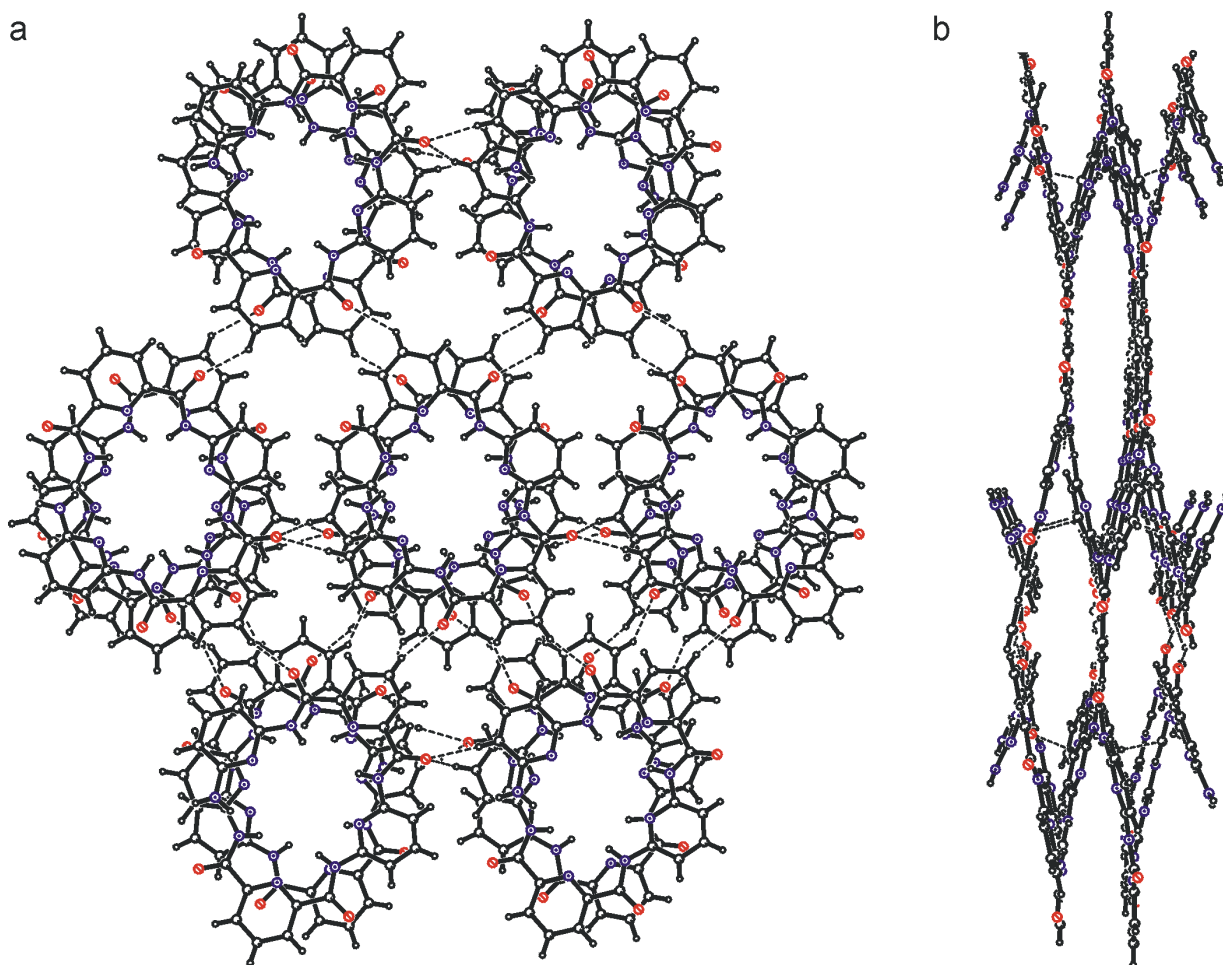


Figure 3-27. Arrangement en hexagone des couches de simples hélices de l'undécamère **81**. Le packing est tel que de faibles contacts entre aryleH et OC sont formés. a) Vue en plan ; b) vue latérale.

3.2.4. Formation de simples hélices en solution

3.2.4.1. Observations qualitatives

Les solutions diluées des brins oligomériques dans le chloroforme ou le DMSO deutérés donnent des spectres RMN du proton fins, ce qui est en accord avec la présence d'espèces bien définies. Dans tous les cas l'interprétation des résonances des spectres nous indique une structure symétrique par rapport au noyau pyridine central, probablement due à une moyennation de différents conformations du brin moléculaire en échange dynamique, rapide au temps de la RMN. Ceci suggère que les légères déviations à une parfaite symétrie C_2 , observées à l'état solide pour les composés **77**, **80** et **73**, proviennent non pas de préférences conformationnelles mais de restrictions du packing dans le cristal.

3.2.4.2. Étude de l'heptamère **64** dans le chloroforme

À titre d'exemple représentatif, le comportement de repliement en hélice est décrit pour l'heptamère **64** en solution (*Figure 3-28*). Une attribution partielle des résonances dans le spectre RMN du proton de **64** peut être proposée sur la base d'expériences de COSY^[137b] et de comparaison avec des spectres de composés analogues. Dans le chloroforme à 0.9 mM, la formation de liaisons hydrogène intramoléculaires se manifeste par un déblindage important des signaux d'amide NH. Trois des quatre signaux ont des déplacements chimiques 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 **64** à un dérivé analogue plus court, le trimère **63** (*Schéma 3-1*), montre qu'un certain nombre de signaux sont substantiellement déplacés vers des champs forts, suggérant des interactions par empilement aromatique dans **64**. Les signaux des protons des noyaux diaminopyridine terminaux (noyau α) dans l'heptamère **64** 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 **63** sont de 7.90, 8.01 (H-3 et H-5) et de 7.72 ppm (H-4). Ces dernières valeurs sont plutôt comparables à celles des noyaux diaminopyridine centraux (noyau γ) de **64** : 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 **63** est de 7.92 ppm. L'ensemble de ces données est en bon accord avec une structure hélicoïdale de l'heptamère **64** 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 prédits par la modélisation et observés à l'état solide pour l'heptamère **73**.

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 décyloxy du composé **64**. Mais en réalité, aucune trace de protons diastéréotopiques n'a pu être détectée, ni à température ambiante, ni à des températures plus basses (jusqu'à -55°C).^[137b] 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.

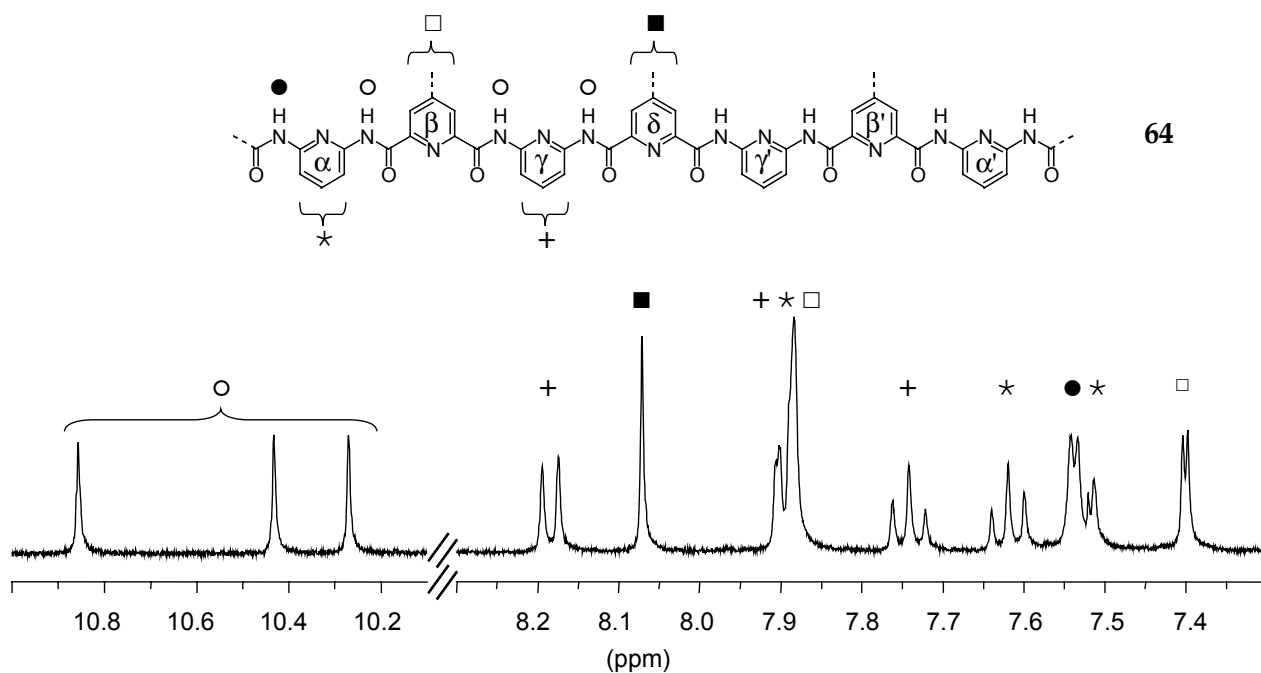


Figure 3-28. Partie aromatique du spectre proton 400 MHz de **64** à 0.9 mM dans le CDCl_3 à 25°C. L'attribution partielle est basée sur des expériences COSY, sur les valeurs des constantes de couplage et sur la comparaison avec des spectres ^1H des précurseurs synthétiques.

Nous avons également tenté de rechercher des taches de corrélation NOE provenant d'atomes qui pourraient se rapprocher l'un de l'autre dans l'espace à cause du repliement en hélice.^[137b] Mais l'interprétation des signaux de corrélation s'est avérée très difficile à cause des phénomènes d'échange. Ces processus d'échange proviennent en effet de la dimérisation des hélices, et sont présentés en détail dans la section 3.3.

3.2.4.3. Étude comparative dans le DMSO

Le repliement des brins en hélices est piloté par la formation de liaisons hydrogène intramoléculaires et par des interactions d'empilement. Ces forces jouent à plein dans des solvants peu polaires tels 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. Dans la Figure 3-29 les spectres du proton ($[\text{D}_6]$ -DMSO) des brins moléculaires de longueur variée sont représentés en superposition. Il s'agit d'un trimère (**75**, $n = 1$), d'un pentamère (**76**, $n = 2$), d'un heptamère ($n = 3$) et d'un undécamère (**81**, $n = 5$), ayant une fonction amine terminale. On attend de ces composés la génération d'un demi tour, de plus d'un tour, d'un tour et demi et de deux tours et demi, respectivement.

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 que l'on observe dans le chloroforme. Pour l'undécamère **81** par contre, on peut constater des variations plus importantes des déplacements chimiques, ce qui suggère la présence d'une conformation hélicoïdale. Les protons $\underline{\text{H}}\text{-5}$ et $\underline{\text{NH}}_2$ 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 la stabilité de l'hélice avec la longueur du brin.

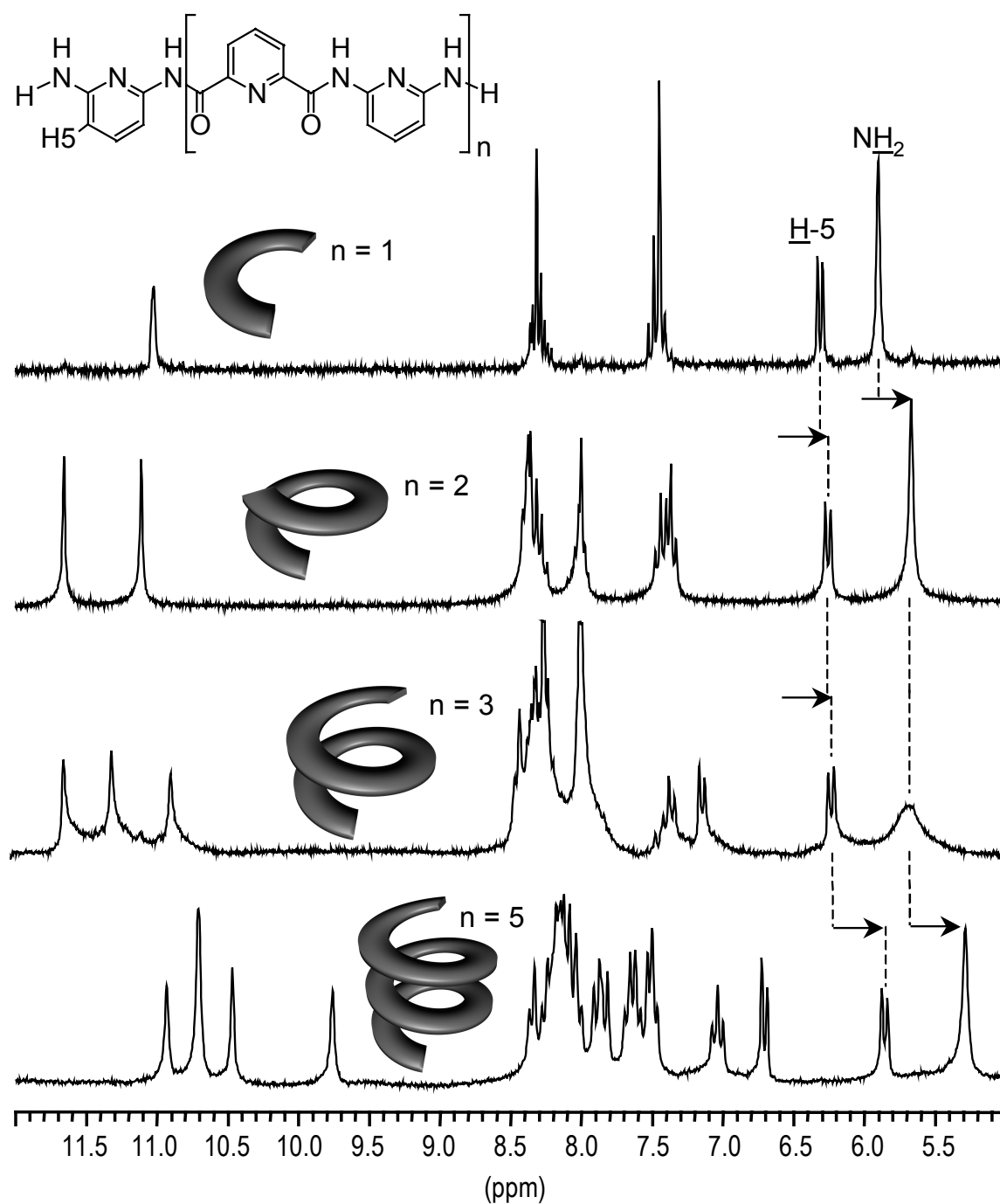


Figure 3-29. Parties aromatiques des spectres RMN du proton (200 MHz, $[D_6]$ -DMSO, 25°C) des brins moléculaires trimériques, pentamériques, heptamériques et undécamériques ayant des fonctions amine terminales. Le trimère **75**, le pentamère **76** et l'undécamère **81** sont des composants synthétisés isolés. Le spectre de l'heptamère a été obtenu par chauffage à 120°C d'une solution de son analogue doublement protégé **73**, dans le $[D_6]$ -DMSO, conduisant à la déprotection des groupes amine terminaux.

3.2.5. Énergies conformationnelles et simulation de dynamique moléculaire du repliement en simple hélice

Pour explorer plus en détail les processus et les mécanismes du repliement en hélice des composés exposés, une série d'études conformationnelles et de dynamiques moléculaires ont été conduites.

3.2.5.1. Études conformationnelles

Dans un premier temps, les conformations les plus stables de l'heptamère **73** ont été calculées à l'aide du logiciel Spartan, en employant des méthodes de recherche de Monte-Carlo avec le champs de force MMFF94X (Figure 3-30) (cf. 5.2.1). Comme prédit, la conformation hélicoïdale (C1), dans le vide, est la plus stable. Les conformères les plus proches (C2 et C3) à énergie plus élevée ont également une structure hélicoïdale. Ils se distinguent par la rotation de 180° autour d'une liaison aryle-NH des noyaux aromatiques terminaux, pouvant se produire sans casser les liaisons hydrogène intramoléculaires. Ces rotamères sont déstabilisés d'environ 20 kJ·mol⁻¹ par rapport à la forme parfaitement hélicoïdale. Le conformère suivant (C4), plus instable de 40 kJ·mol⁻¹ présente la rotation autour de deux de ces liaisons, mais il n'y a toujours pas de rupture de liaisons hydrogène intramoléculaires. À titre de comparaison : un brin *linéaire* minimisé par le même champs de force est déstabilisé de plus de 500 kJ·mol⁻¹ par rapport à C1.

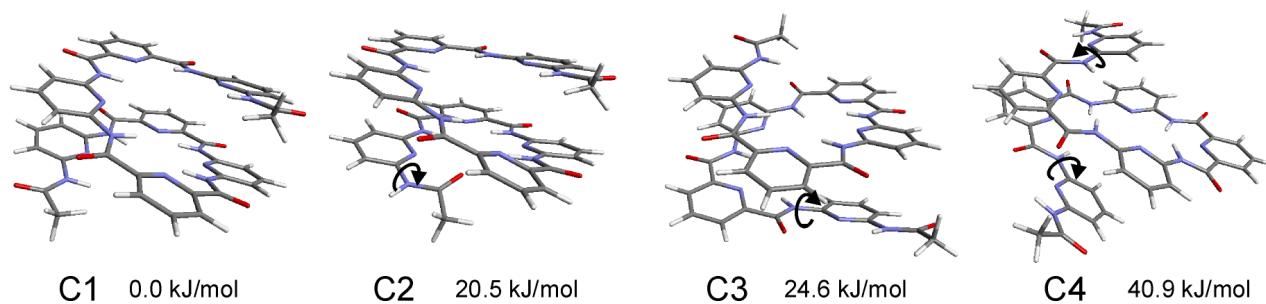


Figure 3-30. Résultats des études conformationnelles. L'énergie du conformère C1 a été arbitrairement mise à zéro. Les énergies des conformères C2, C3 et C4 sont relatives à cette origine.

3.2.5.2. Simulations dynamiques stochastiques du repliement en hélice

Une série de simulations dynamiques stochastiques ont été menées, employant le champs de force Amber dans *MacroModel*.^[137b] Un heptamère à conformation linéaire ayant deux fonctions acétamide terminales a été employé comme structure de départ pour la simulation. Pour générer ce minimum local, nous avons minimisé la structure complètement étendue avec le champs de force Amber en utilisant l'algorithme TNCG (cf. 5.2.1). Aucune liaison intramoléculaire ne peut se former dans cette conformation. De nombreuses simulations dynamiques ont été conduites, de une à trois nanosecondes à une température de 300 K. Le repliement en hélice du brin linéaire se produit dans presque tous les cas. Une simulation représentative est montrée dans la Figure 3-31. Dans ce cas, le repliement a lieu après 500 picosecondes, et la forme hélicoïdale reste stable durant les 700 picosecondes suivantes. Pendant ces simulations, la rotation autour des liaisons aryle-NH représente un événement fréquent. Par contre, la rotation autour d'une liaison aryle-CO ne se fait normalement qu'une fois, ne permettant plus la rupture de la liaison hydrogène formée à la suite.

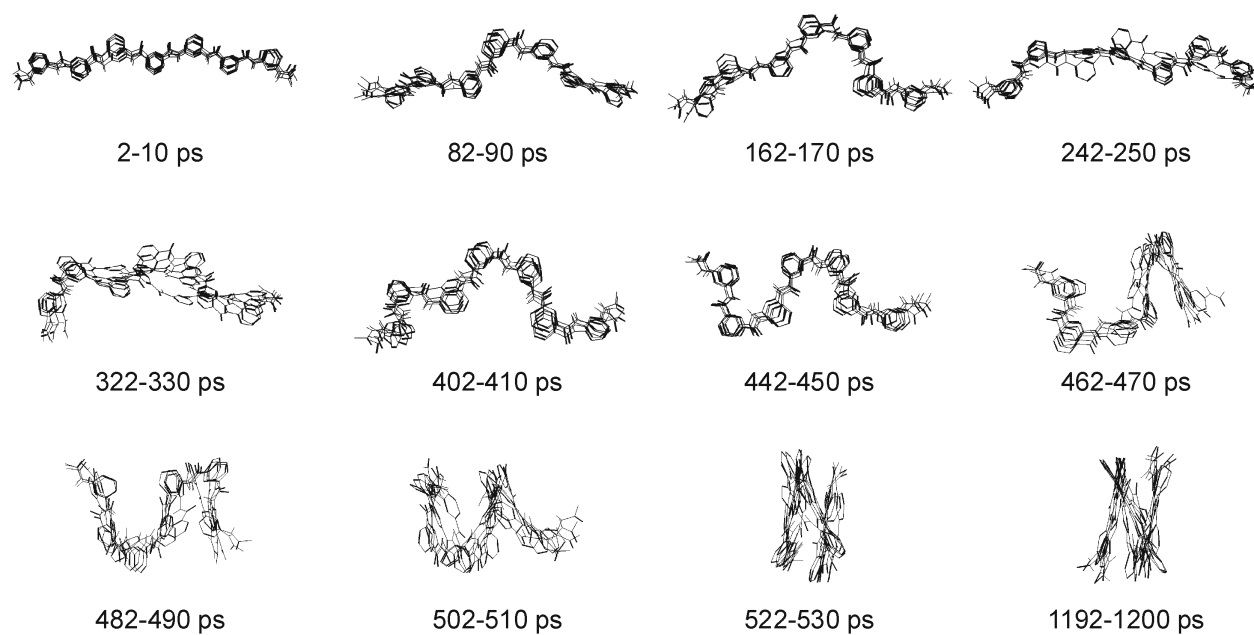


Figure 3-31. Simulation dynamique stochastique d'un heptamère dans le chloroforme durant 1.2 ns. Le brin linéaire constitue un minimum local d'énergie trouvé par minimisation d'une structure complètement étendue (MacroModel, Amber*). Des images sont prises à des différents intervalles de temps. 5 structures consécutives enregistrées toutes les 2 ps sont superposées. Les conformères s'interconvertissent librement durant les premières 450 ps. Le repliement en hélice du brin se produit rapidement entre 462 et 522 ps. L'hélice reste stable jusqu'à la fin du calcul (1.2 ns).

Nous allons voir par la suite que la programmation structurale en hélices simples des brins oligopyridine-dicarboxamides n'est de loin pas l'aspect le plus intéressant de cette famille de molécules.

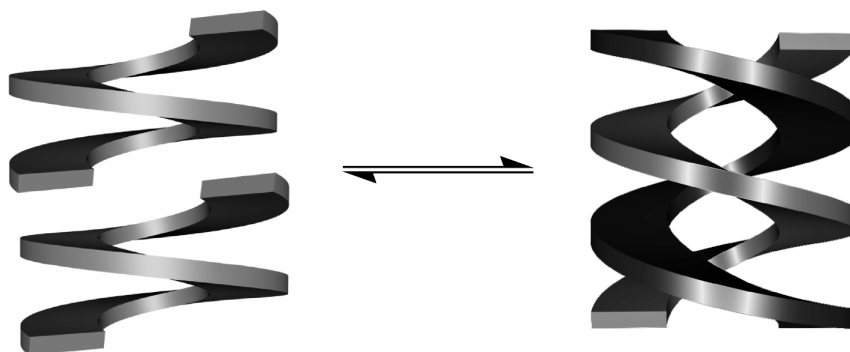
3.3. Partie II : Auto-assemblage de doubles hélices organiques moléculaires maintenues par la reconnaissance entre brins d'oligopyridine-dicarboxamides

Nous allons montrer que les oligopyridine-dicarboxamides présentent la propriété de s'auto-assembler en double hélice en plus de leur capacité de se replier en simple hélice.

La brève revue sur l'hélicité moléculaire en début du chapitre nous a enseigné que les motifs double-hélicoïdaux générés par la reconnaissance moléculaire entre brins restent une caractéristique presque exclusive des acides nucléiques et de leurs analogues (cf. 3.1.4.1). Les rares autres cas où la reconnaissance moléculaire pilote la formation de structures en double hélice, (tels que les polypeptides naturels (gramicidine A, cf. 3.1.4.2) et synthétiques (cf. 3.1.6.2) composés d'acides aminés à configurations alternées *D,L* ou encore quelques polymères synthétiques (cf. 3.1.6.3)), ont été brièvement présentés. La formation de structures complexes en double, triple et multiple hélice est une caractéristique, fréquemment observée des auto-assemblages organométalliques (cf. 3.1.6.1). Par contre, la génération de ces édifices est dirigée principalement par la structure des ligands et les propriétés de coordination des ions métalliques, et non pas par la reconnaissance directe entre brins.

Dans ce contexte, la mise en évidence de la propriété remarquable des oligopyridine-dicarboxamides à s'auto-assembler en structures double-hélicoïdales représentait une découverte d'un intérêt particulier. En effet, la reconnaissance directe entre ces brins moléculaires synthétiques, par liaisons hydrogène et par interactions d'empilement aromatique, assure la cohésion des doubles hélices artificielles formées. Par cette caractéristique, inhérente à cette famille, ces molécules miment le comportement moléculaire et structural de l'ADN. Les oligopyridine-dicarboxamides présentent donc en plus de leur programmation en simples hélices par l'enchaînement du codon d'hélicité 2'-pyridyl-2-pyridinecarboxamide (cf. 3.2.) la capacité de se reconnaître pour former des assemblages bien définis en double hélice.

Pour une variété de dérivés structuraux, l'échange dynamique entre les structures en simple hélice et en double hélice a été étudié en solution. La formation d'architectures en double hélice a été mise en évidence par des études de diffraction des rayons-X. Les processus de reconnaissance donnant lieu à ces auto-assemblages double-hélicoïdaux purement organiques ont été explorés et les structures modélisées par des calculs de dynamique stochastique. De plus, des processus dynamiques entre les brins au sein de doubles hélices ont été étudiés.



Une sous-partie du travail exposé par la suite a été publiée^[136] et a fait partie d'une collaboration avec le docteur Ivan Huc.^[137]

3.3.1. L'observation de la formation de dimères dans des solutions concentrées des heptamères **64** et **73**

3.3.1.1. Expériences de concentrations et de températures variables sur les heptamères **64** et **73**

C'est par des expériences de concentrations variables par RMN sur l'heptamère **64** que nous nous sommes aperçus, pour la première fois, qu'un phénomène d'association se produit en solution pour ce ligand. Si l'on concentre une solution de **64** dans le chloroforme deutéré, un deuxième ensemble de signaux apparaît dans les spectres RMN du proton, indiquant la présence d'une autre espèce moléculaire qui est en échange lent (comparé au temps de la RMN) avec l'entité monomoléculaire hélicoïdale pure décrite en 3.2.4.2. La Figure 3-32b-d montre une telle expérience de dilution pour l'heptamère **64** et met en valeur quelques-uns des nouveaux signaux qui apparaissent en augmentant la concentration.

Le chauffage d'une solution à 8.2 mM de **64** dans le chloroforme à 55°C provoque la disparition quasi totale de cette nouvelle espèce formée à température ambiante, sans qu'une coalescence se produise. Cette forte dépendance de la proportion relative de cette espèce à des variations de concentration et de température suggère que les nouveaux signaux correspondent à un agrégat formé par deux ou plusieurs monomères hélicoïdaux. L'échange est clairement visible dans les spectres NOESY du proton qui montrent des taches de corrélation entre chaque signal du monomère et chaque signal du nouvel agrégat. Ces expériences de NOE permettent également de confirmer que les nouveaux triplets larges observés à 7.06 et 6.94 ppm (Figure 3-32d) correspondent aux signaux des protons en position 4 des noyaux α/α' et γ/γ' de l'agrégat.

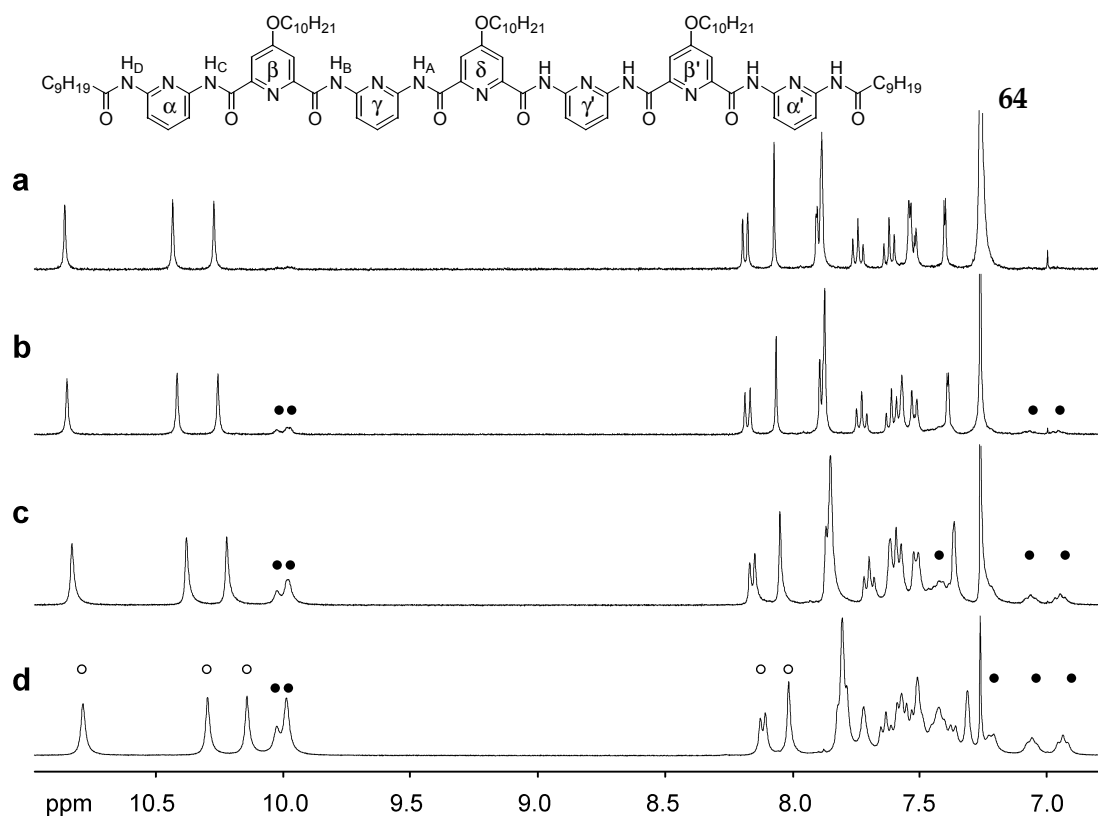


Figure 3-32. Spectres RMN du proton (400 MHz, CDCl_3 , 25°C) de l'heptamère **64** à des concentrations différentes. a) 0.91 mM; b) 2.7 mM; c) 8.2 mM; d) 24.5 mM. Quelques signaux sont attribués au monomère (○) et à l'agrégat (●).

De la même manière, la formation d'agrégat en échange lent avec le monomère a pu être mise en évidence pour l'heptamère **73**. Dans ce cas, l'expérience a été conduite de manière à couvrir une plus grande gamme de concentrations. La Figure 3-33 montre trois spectres sélectionnés qui révèlent qu'à de faibles concentrations dans le chloroforme deutéré (1 mM, *a*) l'espèce majoritaire est bien la forme monomérique en simple hélice, mais l'augmentation de la concentration de presque deux ordres de grandeurs (64 mM) provoque le déplacement de l'équilibre vers la formation presque exclusive de l'agrégat.

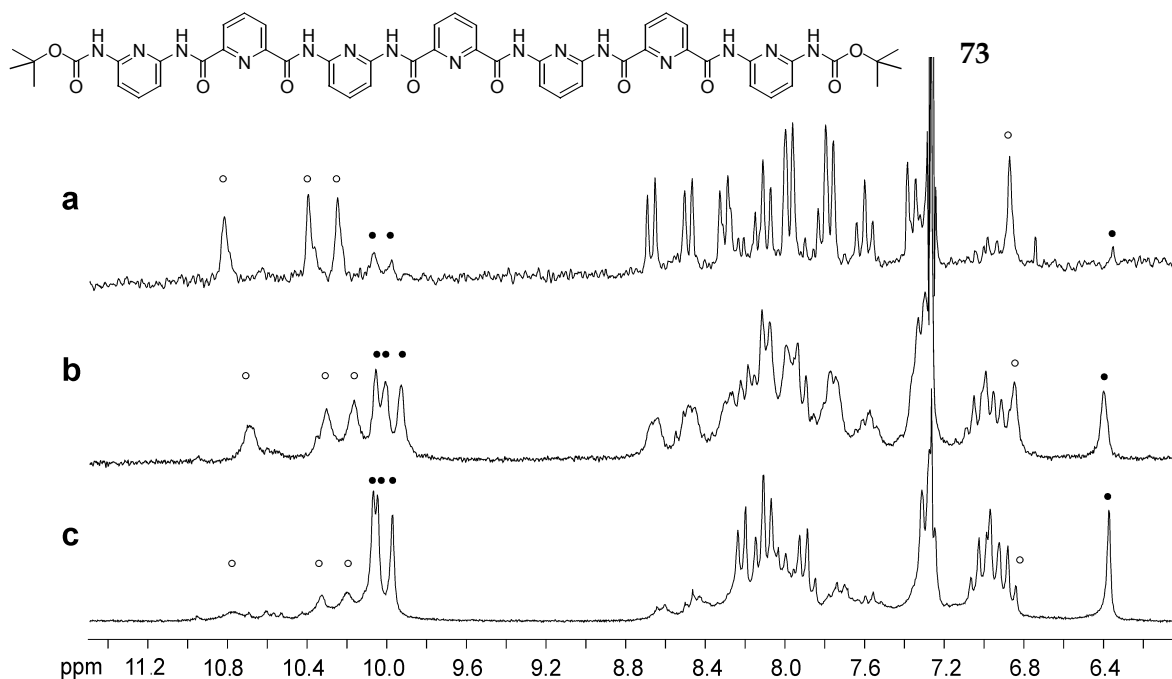
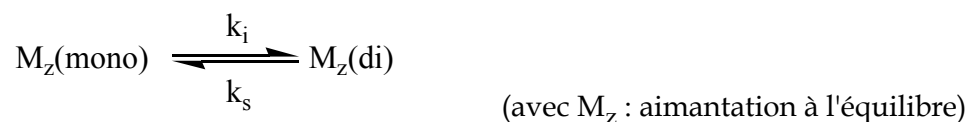


Figure 3-33. Spectres RMN du proton (200 MHz, CDCl_3 , 25°C) de l'heptamère **73** à des concentrations différentes. a) 1 mM; b) 8 mM; c) 64 mM. Quelques signaux sont attribués au monomère (○) et à l'agrégat (●).

3.3.1.2. Expériences de transfert de saturation

Pour déterminer les cinétiques d'échange entre les espèces en solution, le monomère et l'agrégat, une expérience de transfert d'aimantation par inversion sélective gaussienne sur **64** à 21.9 mM a été effectuée à température ambiante dans le chloroforme deutéré. (On suppose que l'agrégat est un dimère pour cette expérience). Dans ces conditions, les trois signaux des protons NH_A , NH_B et NH_C dans les spectres RMN, pris sur un spectromètre 500 MHz, sont bien isolés pour l'espèce monomérique et pour l'agrégat dimérique (Figure 3-34b, $\tau = 5$ s). Ceci permet l'inversion sélective de chaque signal et l'observation du transfert d'aimantation sur d'autres signaux dû à l'équilibre chimique lent entre les espèces. Pour les 6 signaux, les valeurs de transfert d'aimantation ont été mesurées et utilisées pour le calcul des cinétiques d'échange. L'inversion sélective d'un des trois signaux du monomère n'influe que sur le signal correspondant dans le dimère, et inversement (Figure 3-34b).

L'équilibre traité:



La constante de vitesse de transfert d'aimantation a été déterminée à $k_i = 5.2 \text{ s}^{-1}$, en utilisant les valeurs expérimentales des courbes d'aimantation obtenues.^[144]

$$\frac{M_z^0(\text{mono})}{M_z^0(\text{di})} = 1.67 \quad \Rightarrow \quad k_z = k_i \frac{M_z^0(\text{mono})}{M_z^0(\text{di})} = 8.7 \text{ s}^{-1}$$

En supposant que le transfert d'aimantation n'est induit que par l'équilibre chimique et en estimant que la dissociation de la double hélice est une réaction unimoléculaire, k_s devrait correspondre à k_{diss} , k_{diss} étant la constante de vitesse d'échange de l'équilibre chimique.

$$k_{\text{diss}} = k_s = 8.7 \text{ s}^{-1}$$

Ainsi, l'agrégat dimérique s'échange alors 8.7 fois par seconde avec ses monomères à température ambiante.

La Figure 3-34 montre un exemple d'une telle expérience de transfert d'aimantation effectuée après inversion sélective du proton NH_B du monomère.

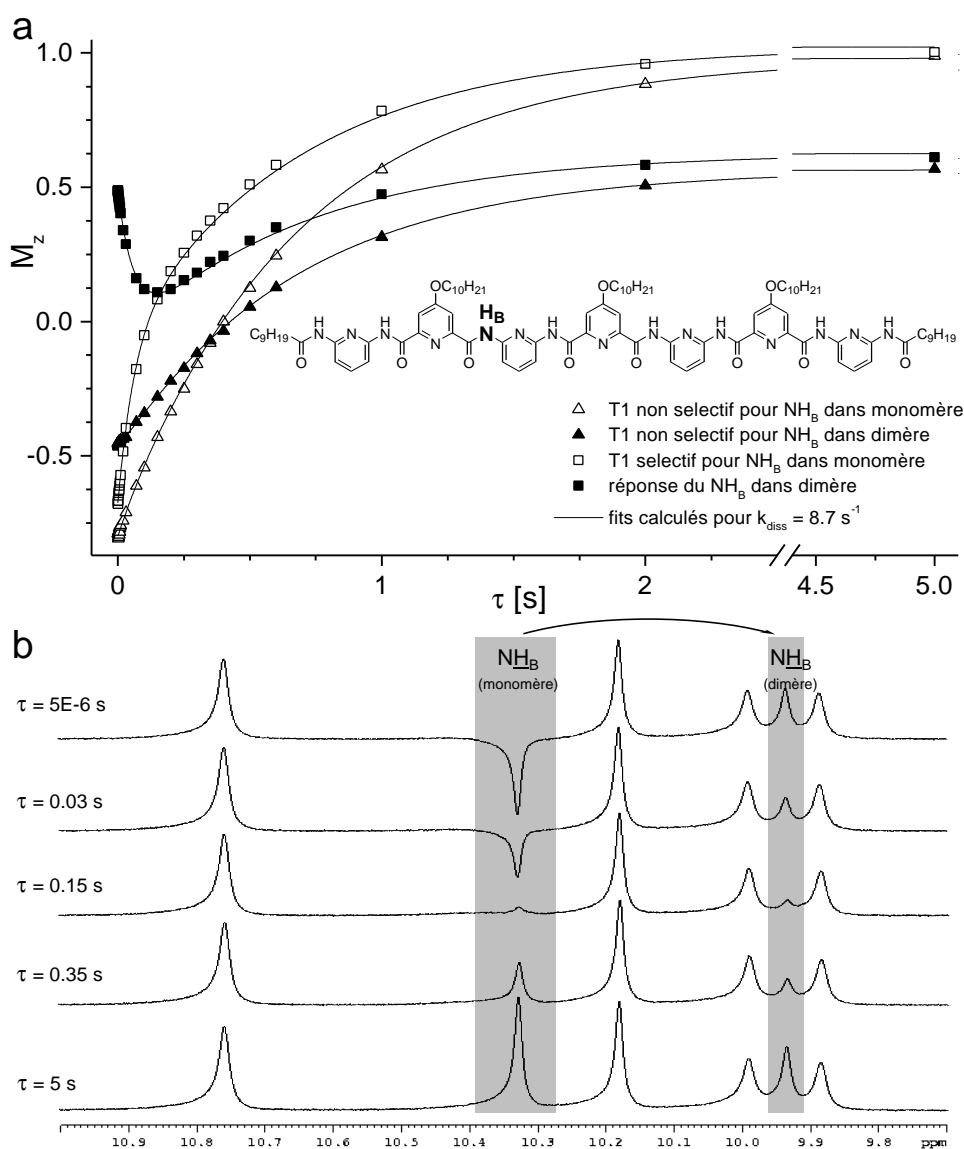


Figure 3-34. Exemple d'une expérience de transfert d'aimantation par inversion sélective gaussienne sur l'heptamère **64** (500 MHz, 21.9 mM, CDCl_3 , 25°C). a) Variation des aimantations avec le temps t après inversion sélective du signal NH_B du monomère. b) Spectres proton pour quelques t choisis.

3.3.1.3. Étude par spectrométrie de masse « electrospray »

Nous avons cherché à mettre en évidence la formation d'associations par une étude de spectrométrie de masse par electrospray. Cette technique d'analyse devrait en principe permettre à nous renseigner sur la composition des espèces en solution. Ainsi, lorsque l'appareil est optimisé pour la détection d'espèces monochargées, à partir d'une solution diluée (1 mM) dans le dichlorométhane, le spectre MS de l'heptamère **64** présente deux pics majeurs, attribués à l'ion moléculaire de l'heptamère monomérique (L^+ , 100%, 1609.2) et au monocation de l'heptamère dimérique (L_2^+ , 26%, 3215.7) (Figure 3-35). Ce rapport entre les espèces peut être retrouvé par l'analyse d'une même solution par RMN (environ 70% de monomère, dichlorométhane deutéré, 1 mM). Le spectre de masse présente également de faibles quantités d'un trimère monochargé (L_3^+ , 4%) et des traces d'oligomères doublement chargés. La détection de ces faibles quantités d'oligomères supérieurs dans les spectres de masse electrospray peut provenir de différents facteurs :

- L'ajout d'une trace d'acide formique, protonnant légèrement les molécules neutres, afin de permettre leur détection en tant que cations. Non seulement l'acide peut avoir un effet sur la stabilité des hélices mais il pourrait également favoriser de multiples agrégations intermoléculaires moins spécifiques.
- Les effets de concentration et d'agrégation non-spécifique lors de l'évaporation des gouttelettes de la solution lors de l'injection.

Ainsi, l'observation des traces de ces oligomères ne peut pas être interprétée comme évidence suffisante pour leur formation significative en solution à de telles faibles concentrations.

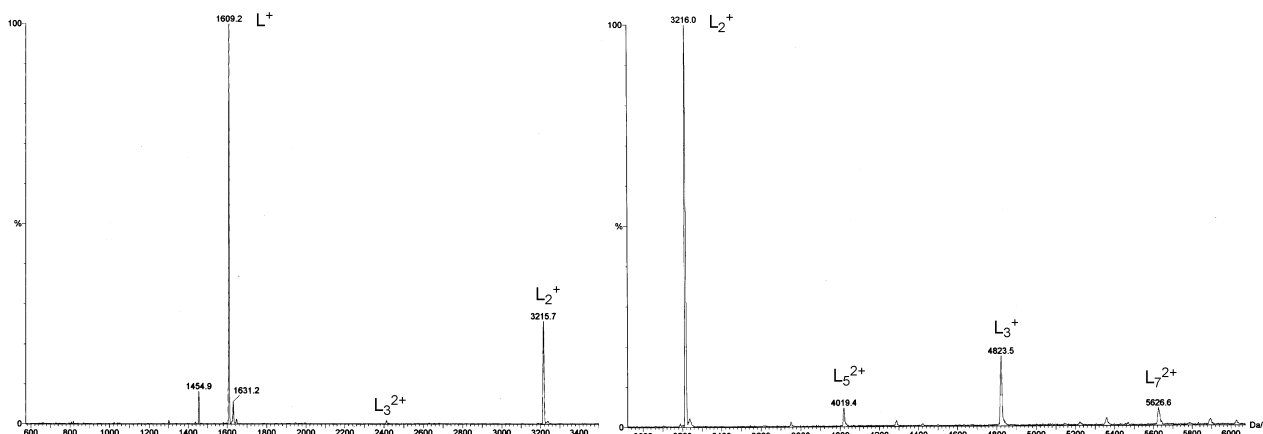


Figure 3-35. Spectres de masse electrospray de l'heptamère **64** (L) (CH_2Cl_2 , 1 mM, $V_c = 200$ V). Mis à part l'ion moléculaire L^+ on détecte la présence d'oligomères monochargés (L_2^+ , L_3^+), ainsi que les oligomères doublement chargés (L_3^{2+} , L_5^{2+} et L_7^{2+}).

3.3.1.4. L'hypothèse de la formation d'un dimère double-hélicoïdal en solution

De manière générale, les signaux RMN des protons de l'agrégat formé en solutions concentrées sont fortement blindés par rapport à ceux de l'espèce monomérique. Cette observation suggère que des interactions π - π d'empilement aromatique jouent un rôle important dans le processus d'agrégation, ce qui est une supposition raisonnable pour de tels composés à multiples résidus aromatiques. Par contre, l'empilement de simples hélices individuelles devrait en principe être un processus rapide dans le temps de la RMN, conduisant à une distribution d'oligomères par des interactions non-spécifiques au lieu de produire l'agrégat bien défini que

l'on observe. L'étude de la cinétique lente de l'équilibre entre les espèces nous informe que l'agrégation observée requiert apparemment des changements conformationnels considérables dans les molécules. À la lueur de ces observations, nous avons proposé la *formation de doubles hélices constituées de deux brins monomériques entrelacés*, qui pourraient alors s'empiler sur toute leur longueur. Leur dissociation nécessiterait l'enroulement et le déroulement des brins monomériques hélicoïdaux, ce qui serait en accord avec la cinétique lente observée. Un processus analogue a été décrit pour la formation du dimère de la gramicidine A.^[102a,145]

3.3.1.5. Stabilité des dimères de **64** et de **73** et influence de l'eau sur l'équilibre en solution

Les proportions entre le monomère et son agrégat à différentes concentrations (1 - 25 mM) sont en bon accord avec un processus de dimérisation. Pour l'heptamère **64**, l'intégration des signaux dans le spectre RMN nous permet de déterminer une constante de dimérisation $K_{\text{dim}}(\mathbf{64})$, comprise entre 25 et 30 L·mol⁻¹ dans le CDCl₃ à 298 K (indépendamment de la concentration, *Tableau 3-2*). L'analyse des spectres RMN de l'heptamère soluble **73** révèle une même dépendance à la concentration. Les proportions entre les signaux pour plusieurs concentrations sont en accord avec une constante de dimérisation $K_{\text{dim}}(\mathbf{73})$ légèrement plus élevée que $K_{\text{dim}}(\mathbf{64})$, comprise entre 115 et 130 L·mol⁻¹ dans le CDCl₃ à 298 K. Le *Tableau 3-2* résume les valeurs des constantes obtenues.

*Tableau 3-2. Constantes de dimérisation déterminées pour plusieurs concentrations pour l'heptamère **64** et l'heptamère **73** dans le chloroforme deutéré.*

Heptamère 64		Heptamère 73	
concentration [mM]	K_{dim} [L·mol ⁻¹]	concentration [mM]	K_{dim} [L·mol ⁻¹]
0.907	28.3	4.0	131
2.72	30.9	8.0	114
8.16	24.9	16.0	116
24.48	24.3		

Les valeurs de ces constantes présentent des variations importantes en fonction de la polarité du solvant utilisé. Pour l'heptamère **64**, on obtient ainsi des constantes de K_{dim} de 300 L·mol⁻¹, de 22 L·mol⁻¹ et de 95 L·mol⁻¹ pour le dichlorométhane deutéré, pour un mélange 1 : 9 de chloroforme/tétrachlorométhane deutéré et pour un mélange 3 : 7 de chloroforme/benzène deutéré, respectivement. Dans tous ces solvants, l'augmentation de la concentration provoque l'élargissement des signaux ou la précipitation du ligand, ne permettant pas d'obtenir des spectres analysables.

Lors des nombreuses expériences RMN, on a pu constater que la présence d'eau influait de manière non-négligeable sur les proportions entre monomère et agrégat dimérique de l'heptamère **64**. Pour étudier plus en détail l'effet de l'eau sur l'équilibre entre les espèces, nous avons employé des solvants les plus anhydres possibles. Pour une première série d'expériences, le chloroforme deutéré a été séché par reflux sur du CaH₂ en poudre, suivi de sa distillation sous atmosphère inerte. L'heptamère **64** a été préalablement séché en refluxant une solution de toluène dans un montage de « Dean-Stark ». Une deuxième série de mesures a été conduite avec une solution de l'heptamère **64** dans le benzène deutéré, en diminuant progressivement la quantité d'eau par reflux dans un micromontage de type « Dean-Stark ».

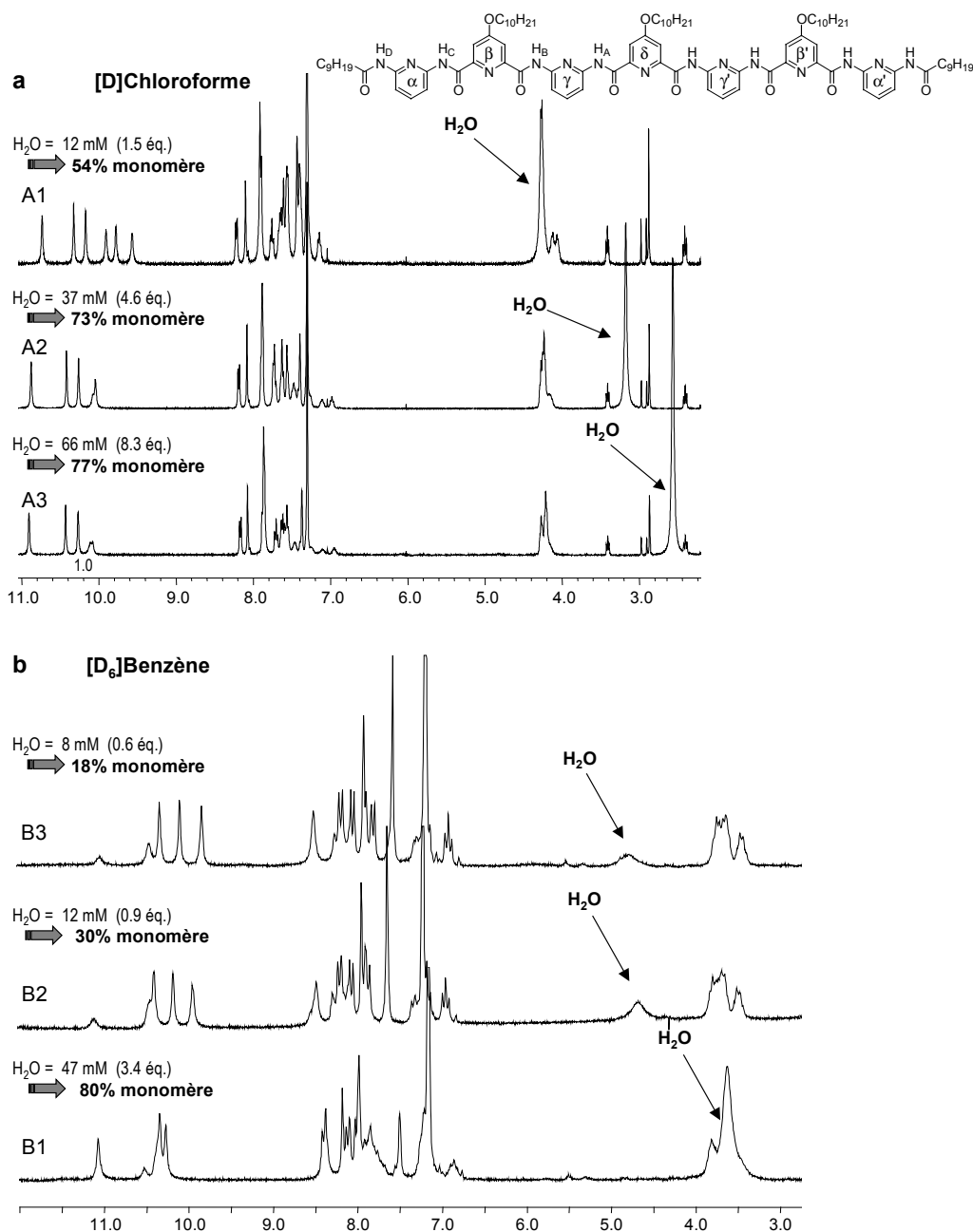


Figure 3-36. \u00c9tudes par RMN de l'influence de la quantit\u00e9 d'eau sur la proportion entre les esp\u00e8ces \u00e0 l'\u00e9quilibre. a) Solution de **64** dans le chloroforme deut\u00e9r\u00e9 (8 mM, 400 MHz). b) Solution de **64** dans le benz\u00e8ne deut\u00e9r\u00e9 (13.7 mM, 200 MHz).

Exp\u00e9rience dans le chloroforme (Figure 3-36a).^[137b] Malgr\u00e9 l'effort de s\u00e9chage du chloroforme et de l'heptam\u00e8re **64** une solution \u00e0 8 mM contient toujours 1.5 \u00e9quivalents d'eau (12 mM) (d\u00e9termin\u00e9 par int\u00e9gration des signaux RMN). Le d\u00e9placement chimique de l'eau sugg\u00e8re o\u00f9 elle est li\u00e9e. En raison de l'\u00e9change rapide entre des mol\u00e9cules d'eau li\u00e9es \u00e0 l'heptam\u00e8re **64**, par des liaisons hydrog\u00e8ne, et les mol\u00e9cules d'eau libre, le signal moyen est d\u00e9plac\u00e9 vers des champs faibles (4.1 ppm). Dans ces conditions, le pourcentage du monom\u00e8re \u00e0 l'\u00e9quilibre est de 54% (A1). Lorsque l'on augmente progressivement la quantit\u00e9 d'eau jusqu' \u00e0 8.3 \u00e9quivalents, on observe le d\u00e9placement \u00e0 champs forts attendu du signal de l'eau, vers 2.55 ppm, ainsi que quelques faibles d\u00e9placements des signaux aromatiques et des signaux d'amides. De plus, l'int\u00e9gration sur les signaux du monom\u00e8re et du dim\u00e8re nous indique une augmentation importante de la proportion du monom\u00e8re (77%) par rapport \u00e0 l'agr\u00e9gat (A3). Le rajout de l'eau entra\u00eene une d\u00e9stabilisation de l'agr\u00e9gat qui provoque un d\u00e9placement de l'\u00e9quilibre vers l'esp\u00e8ce monom\u00e9rique.

Expérience dans le benzène (Figure 3-36b). L'enlèvement progressif de l'eau par une distillation azéotropique d'une solution à 13.7 mM de l'heptamère **64** dans le benzène révèle une tendance similaire, mais plus prononcée. Par cette méthode, la quantité d'eau, correspondant initialement à 3.4 équivalents par rapport à **64** (B1), a pu être diminuée jusqu'à 0.6 équivalents (B3), entraînant la stabilisation du dimère par rapport au monomère. Ainsi le pourcentage du monomère est réduit constamment de 80% jusqu'à 18%.

Ces expériences suggèrent une interaction des molécules d'eau avec les multiples sites à liaisons hydrogène. Mais une explication de cette observation reste provisoire. On pourrait imaginer l'intervention de molécules d'eau dans des processus de reconnaissance moléculaire à base de liaisons hydrogène entre brins. Une autre explication, plus plausible, pourrait être la déstabilisation de la préorganisation hélicoïdale des brins par compétition des sites de liaisons intramoléculaires avec le solvant, telle que celle observée en section 3.2.4.3 pour le DMSO. La perte de la préorganisation en hélice pourrait alors être une raison expliquant la déstabilisation de l'agrégat dont la formation repose sur un repliement antérieur des brins en hélice.

3.3.2. Structure cristalline de la double hélice de l'heptamère **73**

L'obtention d'une structure en double hélice de l'heptamère **73** ($[\mathbf{73}]_2$) par analyse de diffraction des rayons-X,^[62] d'un cristal obtenu par diffusion liquide-liquide de l'heptane dans une solution concentrée (15 mM de **73**) dans le nitrobenzène, appuie fortement notre hypothèse que l'agrégat discret observé en solution correspond en effet à un dimère double-hélicoïdal (Figure 3-37a et b). (C'est pour ce même produit que nous avons obtenu une structure en simple hélice à l'état solide (cf. 3.2.3)).

3.3.2.1. Aspects cristallographiques de la double hélice $[\mathbf{73}]_2$

Le réseau cristallin a une maille élémentaire triclinique, qui contient 4 brins hélicoïdaux de **73** (2 énantiomères double-hélicoïdaux), 12 molécules de nitrobenzène (non représentées) et 2 molécules d'eau. Ces dernières sont toutes les deux liées à la cavité intérieure de la double hélice en formant des liaisons hydrogène avec un NH d'amide de chaque brin (Figure 3-37a). Le groupe nitro d'une molécule de nitrobenzène forme des liaisons hydrogène avec les NH des amides d'une extrémité de la double hélice, et déforme ainsi légèrement le duplex (Figure 3-37c). Bien que les deux brins générant le duplex soient cristallographiquement non-équivalents, ils sont presque superposables en effectuant une rotation de 180° autour de l'axe de la double hélice (cf. 3.3.6.1).

3.3.2.2. Aspects structuraux du duplex formé par **73**

En accord avec nos pronostics, la structure en double hélice permet un recouvrement considérable entre les noyaux aromatiques de chaque brin hélicoïdal monomérique (les pyridines de même nature et de brins différents se recouvrent). La distance moyenne entre les noyaux empilés est de 3.5 Å. Comparée à celle de la structure cristalline en simple hélice de **73** (cf. 3.2.3.1 ; Figure 3-22), la valeur moyenne des angles de torsion entre les noyaux hétérocycliques adjacents est doublée (25.4°). Les angles de torsion varient entre 20.4° et 33.6° (21.5°, 22.9°, 27.7°, 31.3°, 20.4°, 33.6°, successivement). Seulement 4 unités pyridine-amide sont nécessaires pour compléter un tour (tandis qu'il faut 4.5 unités pyridine-amide dans le cas des simples hélices (cf. 3.2.3.1)).

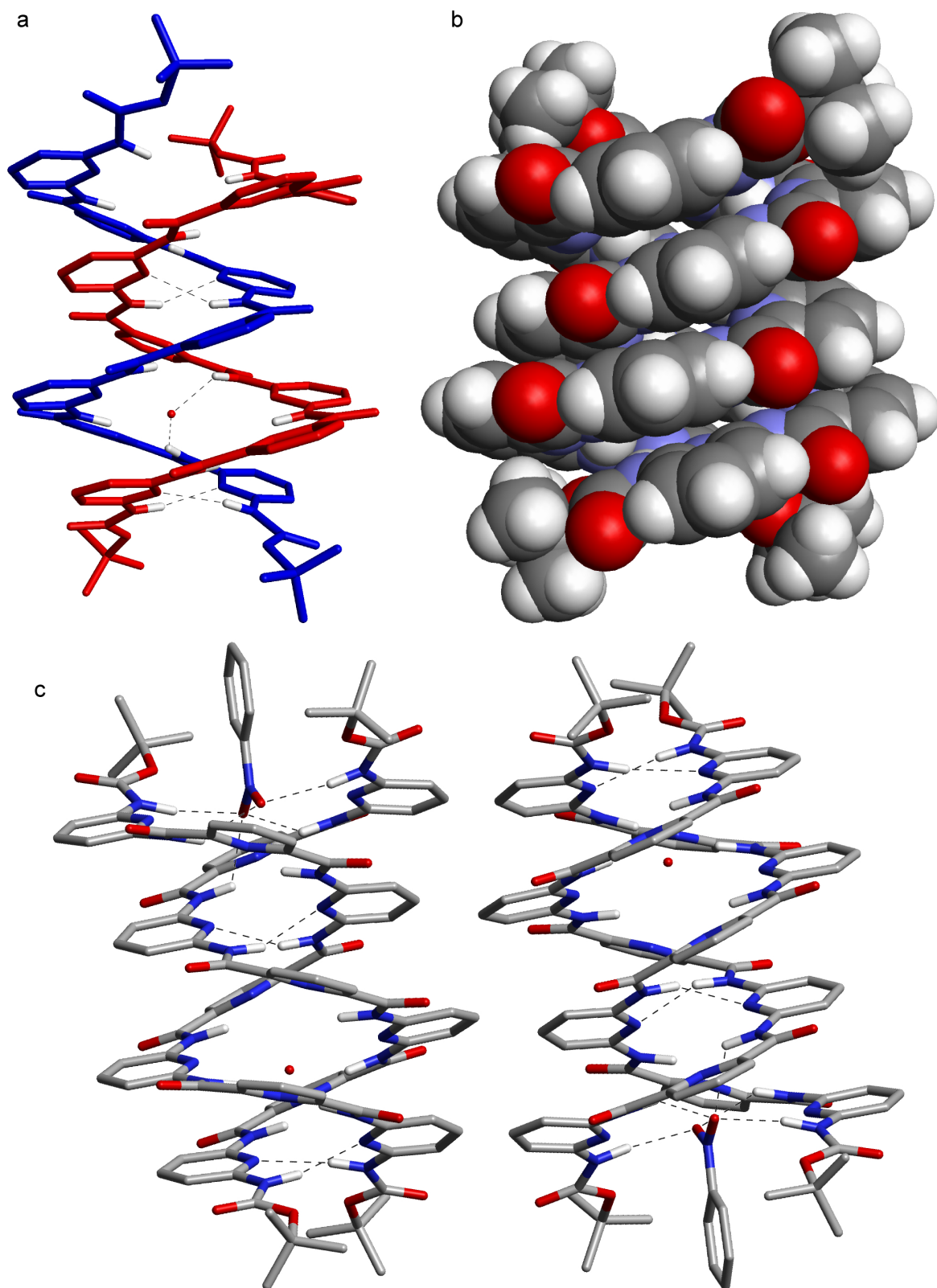


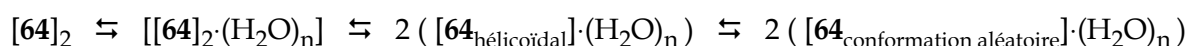
Figure 3-37. Structure cristalline du dimère double-hélicoïdal de l'heptamère **73** déterminée par diffraction des rayons-X. a) Représentation stick d'un énantiomère (vue latérale, avec les deux brins en couleurs différentes) en omettant les hydrogènes CH pour plus de clarté. b) Représentation CPK du même énantiomère (vue latérale). c) Représentation d'une paire d'énantiomères double-hélicoïdaux voisins. Une molécule de nitrobenzène forme de faibles liaisons hydrogène avec les NH d'une extrémité des brins du duplex. Les liaisons hydrogène inter-brins et celles avec le nitrobenzène et l'eau cocrystallisée sont représentées en noir.

Par conséquent, la structure est un duplex de presque deux tours, ayant une longueur de 16.7 Å (18.5 Å en considérant les groupes protecteurs Boc). Le pas double-hélicoïdal est de 7.2 Å. Des interactions coulombiennes et de van-der-Waals associées à l'empilement aromatique semblent être à l'origine des interactions attractives entre brins. La plupart des liaisons hydrogène sont formées au sein du même brin et assurent ainsi la stabilité de la forme hélicoïdale de chaque monomère. De plus, on peut constater la formation de *quatre* liaisons hydrogène directes NH-N entre brins vers les extrémités du duplex. Les longueurs N-N entre hétéroatomes et les angles NH-N ont des valeurs attendues de 3.19 Å (162.5°), 3.31 Å (158.7°), 3.24 Å (173.0°) et 3.32 Å (170.8°). La formation de ces liaisons hydrogène peut être liée à la construction du duplexe à l'état solide. La molécule d'eau incluse à l'intérieur de la cavité polaire de la double hélice forme deux liaisons hydrogène NH-O qui pontent les deux brins : 3.01 Å (152.2°) et 3.09 Å (150.6°). La molécule de nitrobenzène à l'extrémité du duplex, est liée par deux liaisons hydrogène fortes NH-O (3.13 Å (166.0°) et 3.10 Å (164.9°)) et deux liaisons hydrogène faibles NH-O (3.35 Å (153.4°) et 3.22 Å (157.2°)) avec les deux brins.

Cette structure double-hélicoïdale artificielle contraste avec la structure de l'ADN. Dans l'ADN, la reconnaissance entre brins est déterminée essentiellement par la formation de liaisons hydrogène entre des paires de bases complémentaires, et l'empilement aromatique a principalement lieu entre les paires de bases au sein de chacun des deux brins. Pour la double hélice artificielle [73]₂ obtenue, l'interaction d'empilement semble être la force motrice principale pour sa formation, soutenue par la formation de quelques liaisons hydrogène, directement entre brins ou pontées par une molécule d'eau.

3.3.2.3. La molécule d'eau cocrystallisée à l'intérieur du duplex formé par 73

La présence d'eau liée à l'intérieur de la cavité de l'hélice dans le cristal correspond aux observations des hélices simples à l'état solide et est en accord avec les études en solution de l'heptamère 64, qui montrent un singulet large de l'eau entre 3 et 5 ppm. Cette molécule d'eau solvate les fonctions polaires, mais sa contribution pour la préorganisation des brins en double hélice reste discutable. Les résultats de la modélisation moléculaire ont montré que la présence d'eau n'est pas nécessaire pour l'induction de la conformation hélicoïdale (cf. 3.2.5). De plus, le séchage partiel du solvant (CDCl₃ et C₆D₆, cf. 3.3.1.5) déplace l'équilibre monomère-dimère de manière significative vers la formation du dimère. Par ailleurs, l'eau, présente en plus grandes quantités, peut être en compétition avec la formation de liaisons hydrogène intramoléculaires, et pourrait ainsi déstabiliser la préorganisation des brins en hélice, conduisant à la déstabilisation de leur agrégat double-hélicoïdal, selon le modèle d'équilibre proposé :



À ce stade, il est important à souligner que le composé 73 présente les caractéristiques de formation de simples et de doubles hélices à l'état solide, en fonction du milieu de cristallisation. La structure en simple hélice peut être obtenue à partir d'un mélange de solvants polaires (DMSO/acétonitrile, cf. 3.2.3.1), tandis que l'édifice double-hélicoïdal [73]₂ cristallise à partir d'un mélange de solvants moins polaires (nitrobenzène/heptane). Ceci est en accord avec l'observation que l'équilibre entre les espèces en solution dépend sensiblement de la polarité des solvants. L'obtention de ces deux structures, en simple et en double hélice, pour le même brin heptamérique 73 à l'état solide soutient fortement notre hypothèse que ce sont bien ces deux espèces qui s'échangent en solution dans les expériences RMN.

3.3.3. Synthèse d'analogues structuraux

3.3.3.1. Synthèse de l'heptamère **68**

Pour pouvoir étudier l'influence de substituants sur la formation de dimères en solution, l'heptamère **68** a été préparé.^[137a] Tous les noyaux pyridiniques de ce composé portent des chaînes décylxy en position *para*. Comparées à l'heptamère **64**, les quatre chaînes grasses supplémentaires devraient rendre ce produit encore plus soluble dans des solvants apolaires.

La synthèse de ce produit suit une séquence réactionnelle déjà employée avec succès pour la synthèse d'autres heptamères (cf. 3.2.2.1) (Schéma 3-5). Ainsi, le diester de méthyle **60** a été converti par amination en diamide correspondant, puis dégradé en diamine **65**, dans les conditions de Hoffmann.^[218] La double condensation du monosel de lithium de cette diamine **65** avec le diester de méthyle **60** donne le trimère **66** avec un rendement de 28%. Sa monoacylation statistique avec le chlorure de décanoyle et le traitement de la monoamine **67** obtenue avec un demi équivalent du chlorure d'acide **59b** fournit l'heptamère **68**.^[137a]

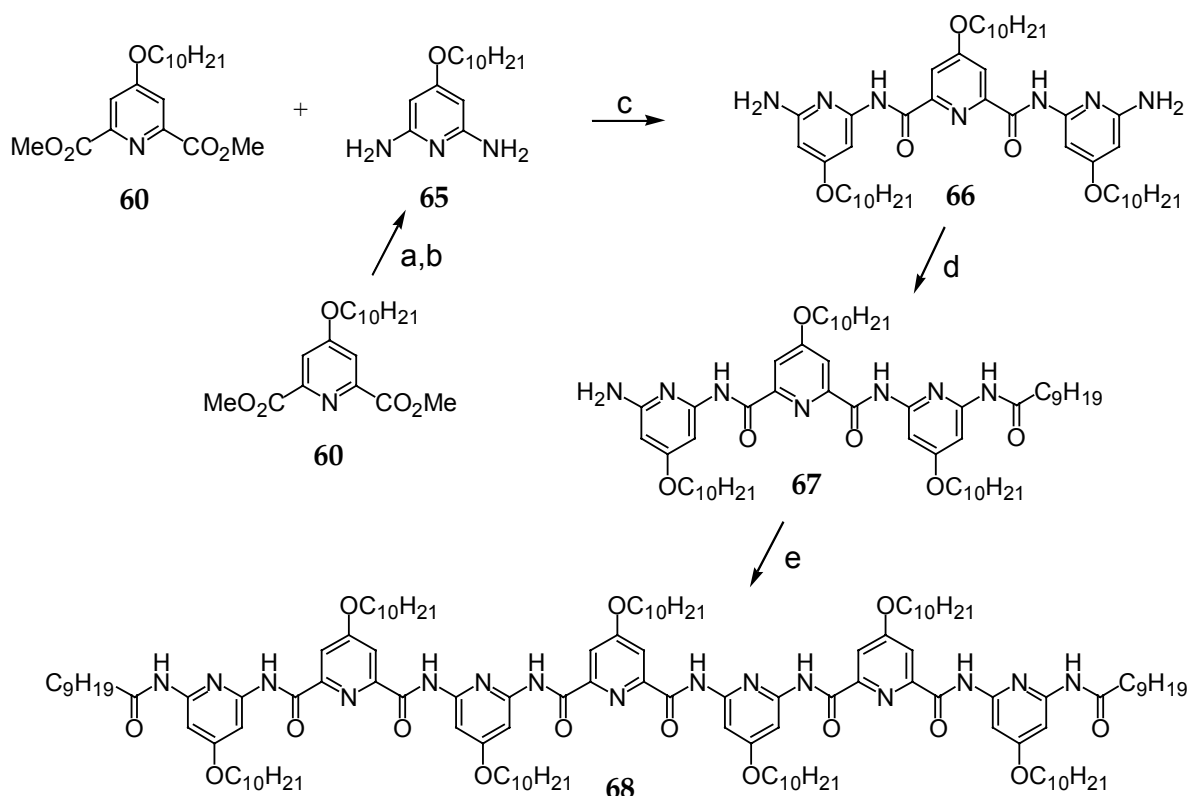


Schéma 3-5. Synthèse de l'heptamère **68**. a) NH_3 , MeOH, 120°C dans l'autoclave ; b) Br_2 , KOH, $50\text{-}55^\circ\text{C}$, 67% ; c) $n\text{-BuLi}$, THF, -78°C , 28% ; d) $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{COCl}$, Et_3N , THF, 0°C , 37% ; e) **59b**, Et_3N , THF, 0°C , 39%.

3.3.3.2. Synthèse du pentamère **78**

Le pentamère diamine **76** est très peu soluble dans d'autres solvants que le THF, le DMSO, ou le DMF. Pour accéder à un analogue pentamérique, qui présente une solubilité permettant l'étude de son comportement d'agrégation dans un solvant chloré peu polaire, le pentamère **78** a été visé. Il est obtenu par double acylation de la diamine pentamérique **76** avec deux équivalents du chlorure de décanoyle (Schéma 3-6).

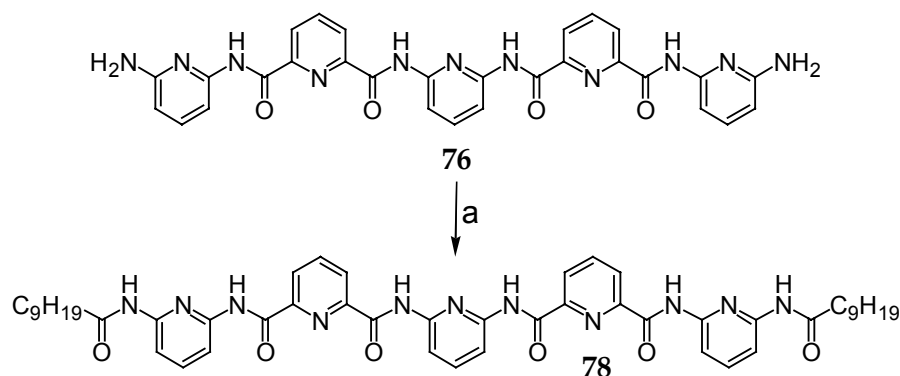


Schéma 3-6. Synthèse du pentamère **78**. a) $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{COCl}$, Et_3N , THF, 0°C , 53%.

3.3.4. Auto-assemblage du pentamère **78** en solution

3.3.4.1. Effet de la dilution

Les études en solution du pentamère **78** ont révélé un comportement d'agrégation similaire à l'heptamère **64** en solution. Par contre, la cinétique d'échange de ce produit est rapide au temps de la RMN à 25°C . Deux explications de cette observation sont plausibles :

- L'association de ce composé en dimère $[\mathbf{78}]_2$ peut être affaiblie car la contribution énergétique des empilements aromatiques est moins importante, puisqu'il manque deux unités pyridine-amide par rapport à l'heptamère.
- La double hélice $[\mathbf{78}]_2$ devrait pouvoir se défaire plus facilement car l'enchevêtrement des brins dans le duplex est moins important.

À une concentration de 1.5 mM à température ambiante dans CDCl_3 (Figure 3-38) et dans CD_2Cl_2 , les spectres RMN du proton de **78** montrent un ensemble de signaux relativement larges, moyennant les signaux de l'espèce monomérique et dimérique présumée.

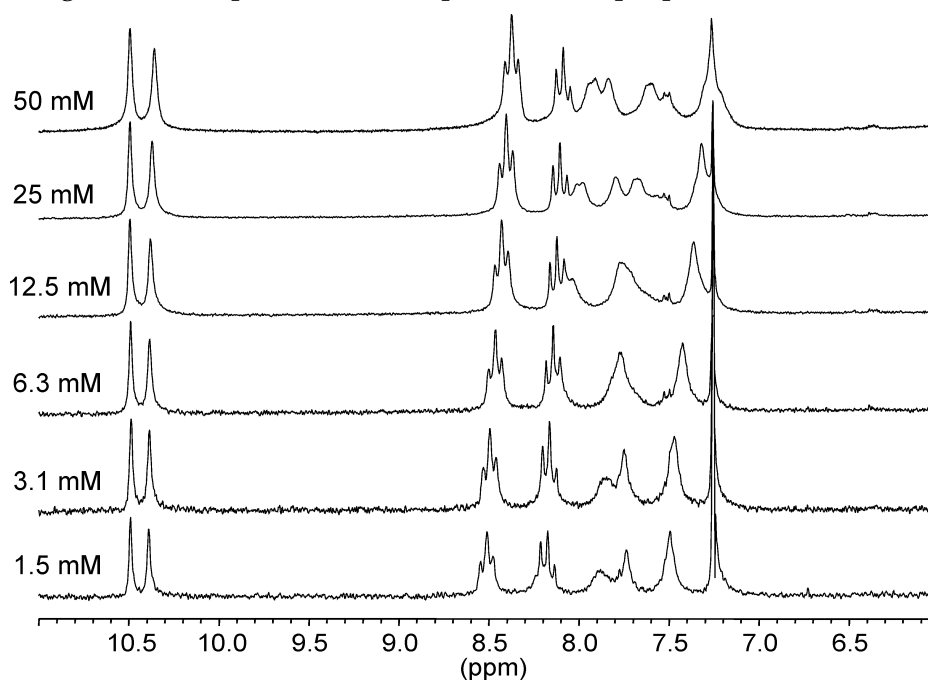


Figure 3-38. Expérience RMN de concentration variable du pentamère **78** (200 MHz, CDCl_3 , 25°C).

L'augmentation de la concentration jusqu'à 50 mM provoque un élargissement et déplacement significatif des signaux aromatiques vers les champs forts (*Figure 3-38*). Ceci est en bon accord avec la formation d'agrégats stabilisés par des interactions d'empilement aromatique importantes.

3.3.4.2. Effet de la température

À 40°C dans le chloroforme deutéré (40 mM), le pentamère **78** présente un spectre RMN fin qui correspond à la présence d'une seule espèce symétrique. Le refroidissement de cette solution provoque l'élargissement progressif des signaux, conduisant à une coalescence à 0°C. En refroidissant davantage, un nouvel ensemble de signaux apparaît à -20°C, probablement dû à la coexistence d'espèces monomériques et dimériques en échange lent. De nouveaux signaux émergent des deux côtés de la région aromatique : les signaux entre 8.4 et 8.8 ppm, attribués au monomère, et un signal large à 7.0 ppm, attribué à l'agrégat dimérique.

Le refroidissement d'une solution du pentamère **78** dans le dichlorométhane deutéré (4 mM) présente les mêmes caractéristiques (*Figure 3-39*). À température ambiante, on observe des signaux larges qui s'affinent de manière significative en refroidissant jusqu'à 236 K. Le refroidissement ultérieur jusqu'à 201 K provoque, à côté d'un élargissement des signaux, l'émergence d'une multitude de nouveaux signaux dans la région aromatique, notamment aux extrémités (8.3-8.5 ppm : monomère, 6.7 ppm dimère). Pour l'un des deux signaux d'amide on observe une coalescence à 213 K et l'apparition de deux nouveaux signaux, attribués au monomère et au dimère. Cette attribution se base sur une expérience de concentration variable à 201 K, qui montre que le rapport entre les signaux change avec la concentration (les spectres ne sont pas représentés). Mais l'intégration des signaux larges, se recouvrant partiellement, ne permet pas de déterminer une constante de dimérisation avec précision. Avec une grande erreur de précision, nous proposons une constante de l'ordre de $K_{\text{dim}}(\mathbf{78}) = 35 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$ à 201 K.

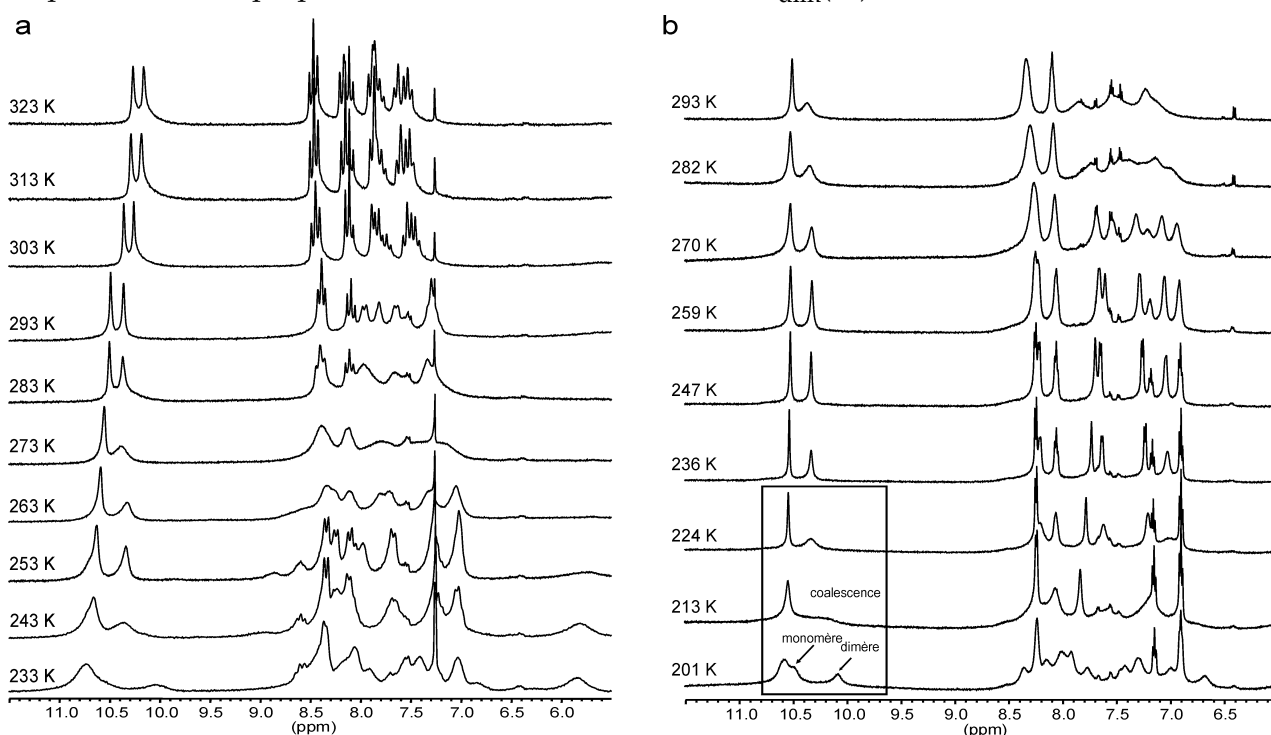


Figure 3-39. Expériences RMN à température variable du pentamère **78**. a) 200 MHz, CDCl_3 , 40 mM; b) 500 MHz, CD_2Cl_2 , 4 mM.

3.3.5. Structures cristallines de deux doubles hélices différentes obtenues pour le même pentamère **76**

Deux édifices double-hélicoïdaux du pentamère **76** à l'état solide ont été caractérisés. Ceci renforce l'hypothèse de dimérisation observée en solution pour l'analogue bis-acylé pentamérique **78**. L'obtention de ces structures en double hélice, en plus de la double hélice de l'heptamère $[73]_2$, suggère que l'auto-assemblage en double hélice par la reconnaissance entre brins constitue une caractéristique intrinsèque à toute la famille des dérivés oligopyridine-dicarboxamides.

3.3.5.1. Double hélice régulière $[76]_2A$

Par des techniques de diffusion liquide-liquide d'acétonitrile dans le DMSO à température ambiante, des monocristaux du pentamère **76** ont pu être obtenus, permettant l'analyse de leur structure par diffraction des rayons-X.^[62] Ces cristaux ne se forment que dans des concentrations relativement élevées de 15 à 20 mM, et croissent très lentement. Dans ces conditions, **76** cristallise sous sa forme dimérique double-hélicoïdale $[76]_2A$ (Figure 3-40).

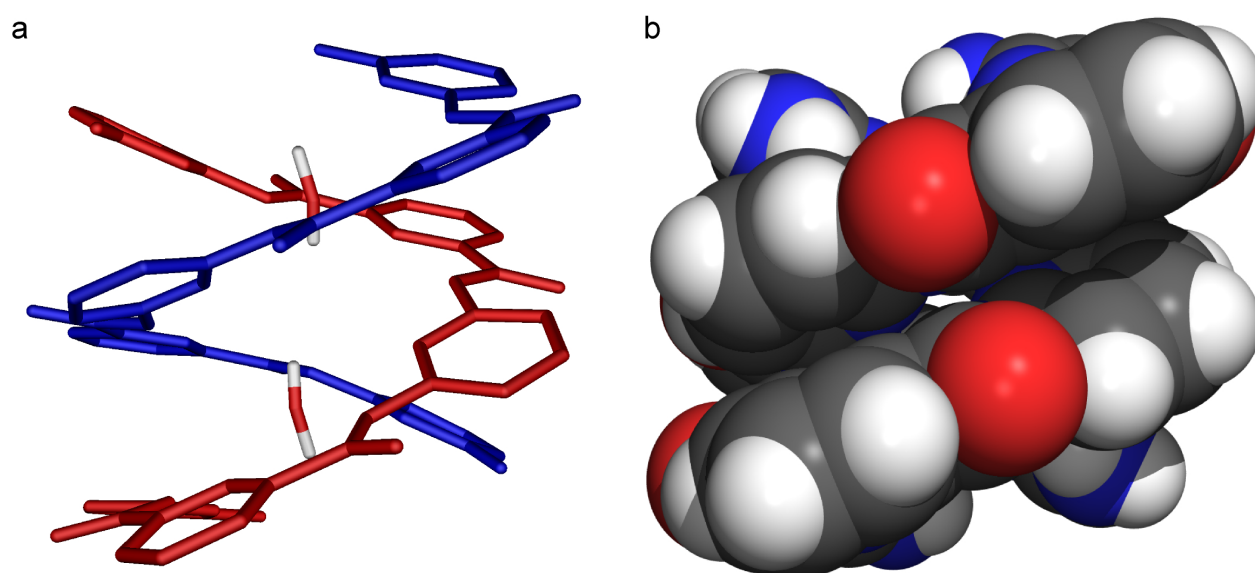


Figure 3-40. Structure cristalline du dimère double-hélicoïdal de **76** déterminée par diffraction des rayons-X. Vue latérale sur un énantiomère. a) Représentation stick. Les brins sont colorés différemment et leurs atomes d'hydrogène ont été omis pour plus de clarté. Les molécules d'eau cocrystallisées à l'intérieur du duplex sont représentées. b) Représentation CPK.

Aspects cristallographiques de $[76]_2A$

Le réseau cristallin présente une maille élémentaire monoclinique centro-symétrique qui contient 8 brins hélicoïdaux de **76** (2 paires de doubles hélices énantiomères), 8 molécules de DMSO et 8 molécules d'eau (deux molécules d'eau sont positionnées à l'intérieur de la cavité d'un duplex). Les deux extrémités d'un brin hélicoïdal ne sont pas équivalentes. Le deuxième brin du duplex est généré par une opération de symétrie (rotation autour d'un axe C_2) à partir du premier brin.

Aspects structuraux du duplex [76]₂A

Au sein du duplex, le pas double-hélicoïdal est de 7.2 Å et la distance entre les noyaux pyridiniques empilés est de 3.6 Å, permettant un recouvrement aromatique important sur toute la longueur des brins. Le recouvrement de deux brins se fait de manière à ce que les noyaux pyridiniques de nature différente sont superposés. Une raison expliquant ce mode de recouvrement pourrait être l'existence d'interactions π - π favorables (donneur/accepteur) entre les noyaux 2,6-diaminopyridine (riches en électrons) et les noyaux pyridine-2,6-dicarboyle (pauvres en électrons) de brins différents.

L'angle moyen de torsion pyridine-pyridine est de 24.4°, mais les angles varient entre 21.5° et 31.9° (31.9°, 21.5°, 24.7°, 19.6°, successivement). Ce duplex a une longueur de 9.6 Å le long de l'axe de la double hélice et une largeur de 10.9 Å, à environ 1.25 tours d'hélice. La formation de liaisons hydrogène directes entre brins n'est pas observée pour ce duplex. Par analogie avec la structure du duplex heptamérique [73]₂, des interactions attractives entre brins de type coulombiennes et de van-der-Waals sembleraient être à l'origine de sa stabilisation. Les liaisons hydrogène sont strictement intramoléculaires et stabilisent la forme hélicoïdale de chaque brin.

Les deux molécules d'eau cocristallisées dans le duplex [76]₂A

Les deux molécules d'eau observées à l'intérieur de la cavité du duplex [76]₂A méritent une brève discussion. Leur présence dans le cristal est en accord avec nos observations antérieures. La collecte des données de diffraction pour cette structure a été assez bonne pour pouvoir localiser les atomes d'hydrogène de l'eau. La *Figure 3-40a* montre les molécules d'eau avec leurs atomes d'hydrogène. L'angle H-O-H est considérablement ouvert d'une valeur de 160.0°,[†] ce qui aligne les hydrogènes le long de l'axe du duplex, ne leur permettant pas de former de liaisons hydrogène avec les atomes d'azote pyridiniques des brins. Il n'y a que deux liaisons hydrogène NH-O de longueur 2.99 Å, mais d'un angle de seulement 137.4°, qui se forment entre un amide NH de chaque brin et l'oxygène de la molécule d'eau. Tout autre contact implique des distances entre hétéroatomes de plus de 3.15 Å et des angles encore plus défavorables pour former des liaisons hydrogène.

Cette observation semblerait être en faveur de nos observations en solution qui indiquent clairement une déstabilisation du duplex en présence de quantités importantes d'eau. Bien que présentes dans la structure cristalline, les molécules d'eau ne contribuent probablement pas à la stabilité du duplex par rapport aux monomères car toutes les structures en simple hélice à l'état solide en contiennent également (cf. *Figure 3-24*). Nous avons tendance à supposer que l'eau n'occupe en fait que de la place à l'intérieur de la cavité, en solvatant les fonctions polaires.

Arrangement relatif des doubles hélices [76]₂A dans le cristal

Dans le réseau cristallin, chaque unité double-hélicoïdale est liée à deux autres doubles hélices de chiralité opposée par 4 liaisons hydrogène qui se forment entre les amines terminales et les carbonyles des amides les plus périphériques. La distance NH-O est de 2.96 Å (angle : 173.2°) (*Figure 3-41a*). La propagation de ce motif génère alors une structure polymérique ondulée en vue latérale (*Figure 3-41b*), et ressemble à une forme en « double-8 », en regardant parallèlement à

[†] Par une recherche systématique dans la CCDB, on a pu relever un grand nombre d'exemples où l'angle H-O-H d'une molécule d'eau, cocristallisée avec un ligand en formant une liaison hydrogène R-NH...OH₂, est considérablement élargie dans le cristal, ceci pouvant aller jusqu'à presque 180°.

l'axe d'un duplex (Figure 3-41c). À part de cette organisation par un réseau de liaisons hydrogène intermoléculaires, les duplex sont arrangés de manière à ne permettre qu'un faible recouvrement entre les pyridines de duplex voisins.

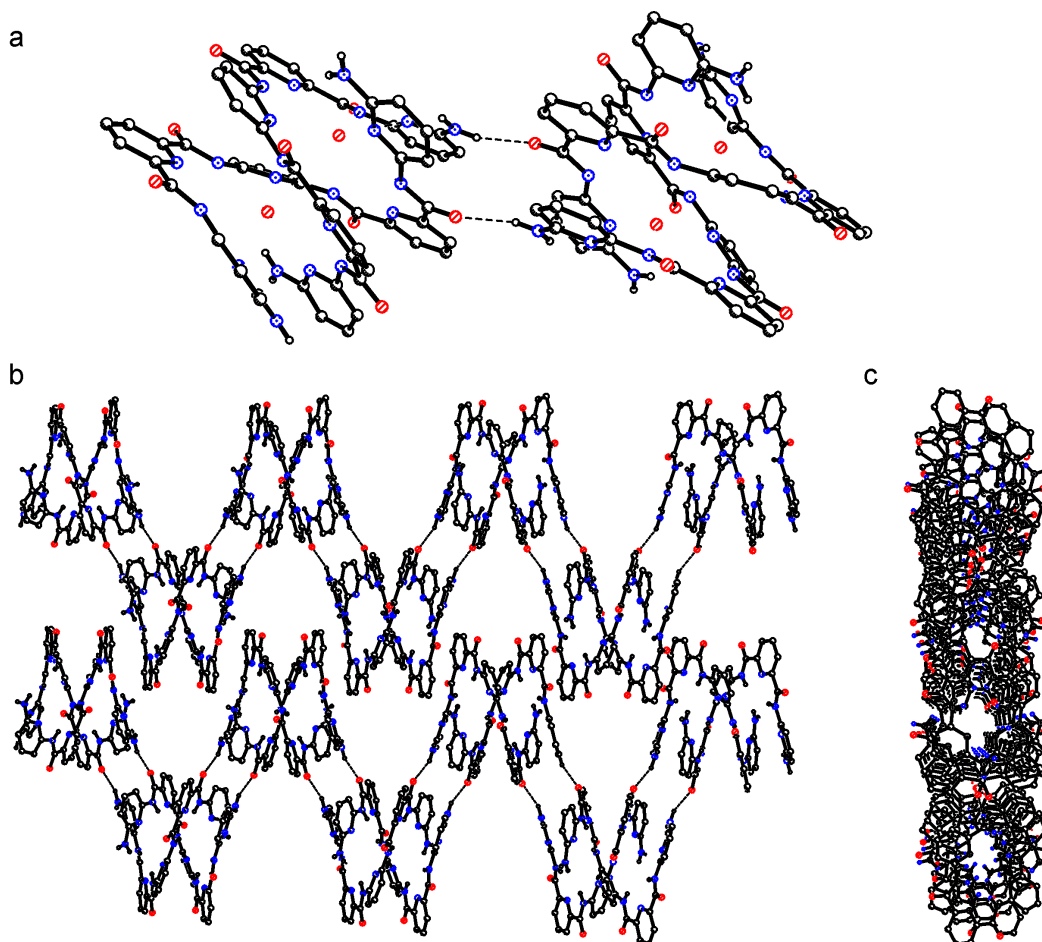


Figure 3-41. a) Représentation d'une paire d'énantiomères double-hélicoïdaux voisins, connectés par deux liaisons hydrogène. b) Vue latérale sur le réseau ondulé de doubles hélices ainsi générées. c) Vue le long de l'axe du duplex, laissant deviner une figure en « double-8 ».

3.3.5.2. Double hélice tordue [76]₂B

Le diamètre de la cavité du duplex [76]₂A, qui est d'environ 6 Å (distance entre les centres des atomes N-N) ou, plus exactement de 3.4 Å (si on soustrait le rayon de van-der-Waals), suggère qu'il est envisageable de tenter des cocrystallisations afin de générer des complexes d'inclusion avec des anions, par exemple l'ion chlorure.

Nous avons réussi à obtenir des monocristaux pour un essai de cocrystallisation par diffusion lente d'acétonitrile dans une solution du pentamère **76** (15 mM) et de chlorure de tétraméthylammonium (30 mM) dans le DMSO. Les cristaux ne se sont pas formés à température ambiante, mais uniquement après quelques semaines à environ 8°C. Cependant, l'analyse d'un tel cristal par diffraction des rayons-X^[62] révèle que la structure n'est pas celle du cocrystal escompté. Au lieu de cela, une double hélice constituée de deux brins du pentamère **76** est formée. Ce nouveau duplex [76]₂B se distingue fondamentalement du duplex [76]₂A, généré par le même brin pentamérique **76** (Figure 3-42).

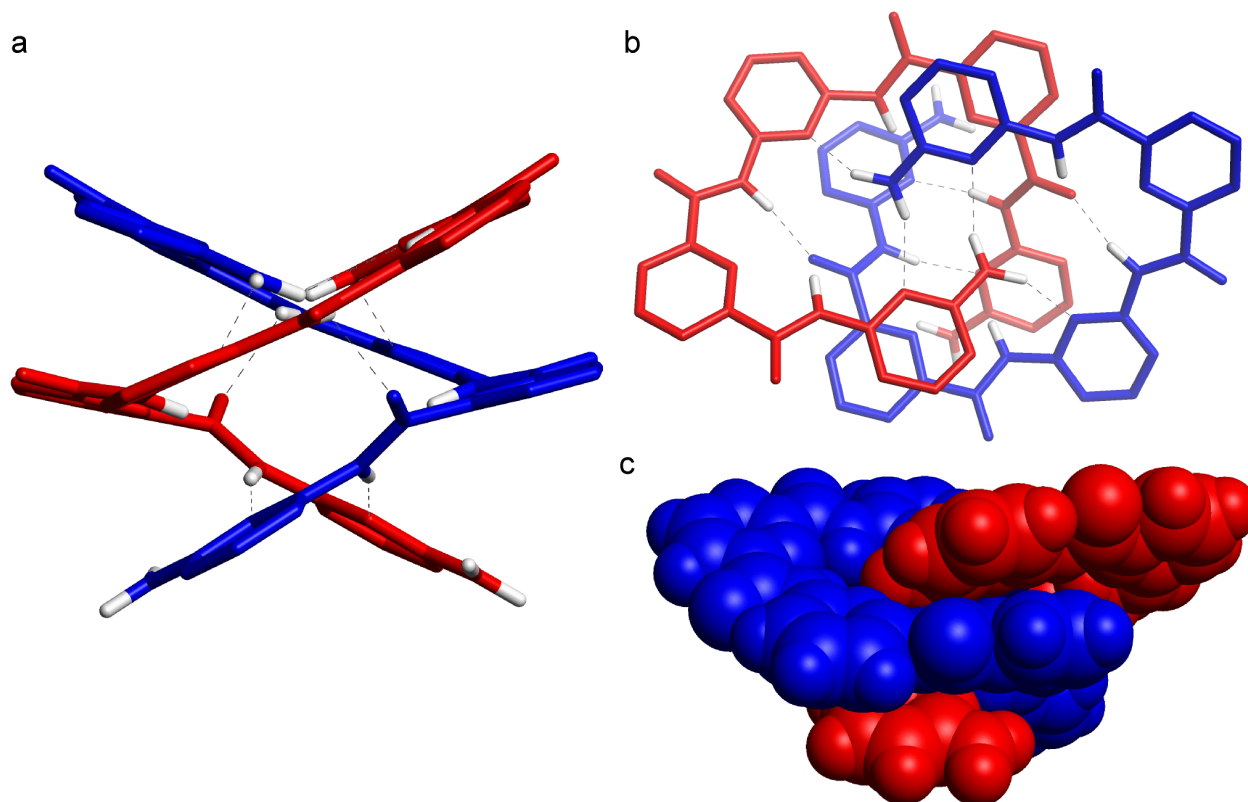


Figure 3-42. Deuxième structure cristalline du dimère double-hélicoïdal du pentamère **76** déterminée par diffraction des rayons-X. a) Vue de côté et b) vue en plan d'un énantiomère de $[76]_2\mathbf{B}$. Les lignes pointillées représentant des liaisons hydrogène intermoléculaires. Les hydrogènes CH sont omis pour plus de clarté. c) Vue latérale du duplex étendu en CPK. Les brins sont colorés différemment.

Aspects cristallographiques de $[76]_2\mathbf{B}$

À la différence du duplex $[76]_2\mathbf{A}$, la maille élémentaire est orthorhombique et contient 8 brins hélicoïdaux de **76** (2 paires de doubles hélices énantiomères). La structure ne contient ni solvant, ni eau cocrystallisée. Les deux extrémités du duplex ne sont pas équivalentes. Une opération de symétrie (une rotation autour d'un axe C_2) permet de générer le deuxième brin du duplex à partir du premier.

Aspects structuraux du duplex $[76]_2\mathbf{B}$

Dans le duplex $[76]_2\mathbf{B}$, les deux brins hélicoïdaux sont décalés par rapport à l'axe de symétrie du duplex. Ce décalage des brins a trois conséquences fondamentales :

- Le recouvrement aromatique beaucoup moins important que dans le duplex $[76]_2\mathbf{A}$.
- La formation de huit liaisons hydrogène intermoléculaires entre brins.
- L'absence d'une cavité polaire intérieure, ne pouvant inclure des molécules d'eau.

Quatre liaisons hydrogène se forment aux extrémités des brins, dont deux entre les motifs amino-pyridine (NH-N : 3.05 Å, 146.7°) d'une extrémité (appelée E1) (Figure 3-43a) et deux entre les motifs amido-pyridine (NH-N : 3.02 Å, 169.3°) de l'autre extrémité (E2) du duplex (b). Deux liaisons hydrogène supplémentaires se forment entre l'amine à l'extrémité E1 d'un brin et l'azote de la pyridine centrale de l'autre brin (NH-N : 3.13 Å, 150.2°) (c). La formation de deux liaisons hydrogène faibles entre l'oxygène du premier carbonyle de l'extrémité E2 d'un brin et un amide central de l'autre brin (NH-O : 3.15 Å, 145.6°) (d) est également observée.

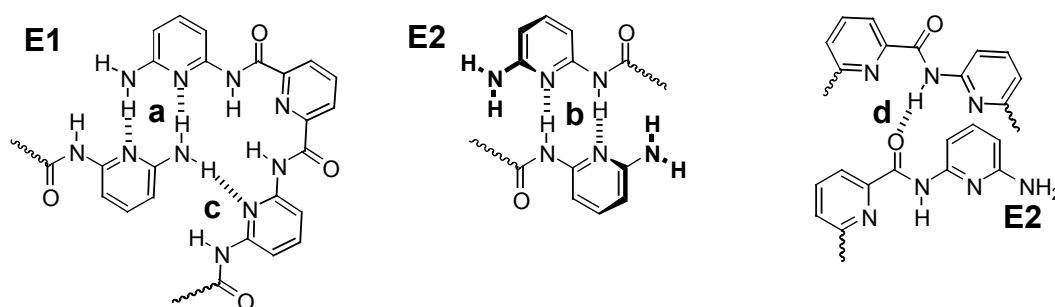


Figure 3-43. Les quatre différents types de liaisons hydrogène au sein du duplex $[76]_2\mathbf{B}$.

Les deux seuls noyaux qui sont directement superposés sont de nature différente, c'est-à-dire que par analogie avec le duplex $[76]_2\mathbf{A}$, une 2,6-diaminopyridine (riche en électrons) de l'extrémité E1 se recouvre avec une pyridine-2,6-dicarbonyle (pauvre en électrons) de l'extrémité E2 d'un autre brin. La distance entre ces noyaux pyridiniques empilés est de 3.3 Å. L'angle de torsion pyridine-pyridine moyen est de 18.4°, mais les angles varient entre 9.8° et 34.3° (12.3°, 9.8°, 34.3°, 17.1°). Par conséquent, le duplex est aplati dans la direction de son axe et élargi perpendiculairement à son axe.

En contraste avec le duplex $[76]_2\mathbf{A}$, la stabilisation du duplex $[76]_2\mathbf{B}$ provient principalement de la formation de multiples liaisons hydrogène et non pas par de fortes interactions d'empilement aromatique. L'existence de cette deuxième structure double-hélicoïdale stable reflète également le grand degré de liberté, translatrice et rotatoire, au sein d'un duplex formé par un dérivé court pentamérique. Les modes de construction du duplex $[76]_2\mathbf{B}$ ne pourront pas s'appliquer à la construction de doubles hélices à brins plus longs. Ceci est discuté plus en détail dans la section suivante.

3.3.6. Comparaison structurale des doubles hélices $[76]_2\mathbf{A}$, $[76]_2\mathbf{B}$ et $[73]_2$

Il y a peu de caractéristiques communes à ces trois structures. Toutes possèdent des groupes spatiaux achiraux. La maille contient donc les deux énantiomères double-hélicoïdaux.

3.3.6.1. Différents modes de construction

Une première différence fondamentale entre les trois édifices double-hélicoïdaux découle des considérations de symétrie et des opérations cristallographiques qui sont à la base de leur construction. Pour les doubles hélices $[76]_2\mathbf{A}$ et $[76]_2\mathbf{B}$, la maille élémentaire asymétrique est constituée d'un seul brin, dont les deux extrémités sont non-équivalentes. Or, les deux brins du duplex sont équivalents, générés par une rotation autour d'un axe C_2 (Figure 3-44a,b). Dans la double hélice $[76]_2\mathbf{A}$, cette axe C_2 est perpendiculaire à l'axe du duplex, tandis que l'axe C_2 et l'axe du duplex sont identiques pour $[76]_2\mathbf{B}$. Ainsi, le duplex $[76]_2\mathbf{A}$ possède des extrémités équivalentes, alors que celles du duplex $[76]_2\mathbf{B}$ sont non-équivalentes. La maille élémentaire asymétrique de la structure cristalline de $[73]_2$ contient deux brins de l'heptamère **73**, qui génèrent la double hélice par une opération de translation. Bien que cristallographiquement inéquivalents, les deux brins sont en réalité presque superposables par une rotation autour d'un axe imaginaire C_2 (Figure 3-44c) qui représenterait l'axe de la double hélice. Les deux extrémités du duplex ainsi généré sont donc non-équivalents (cf. 3.3.2.2).

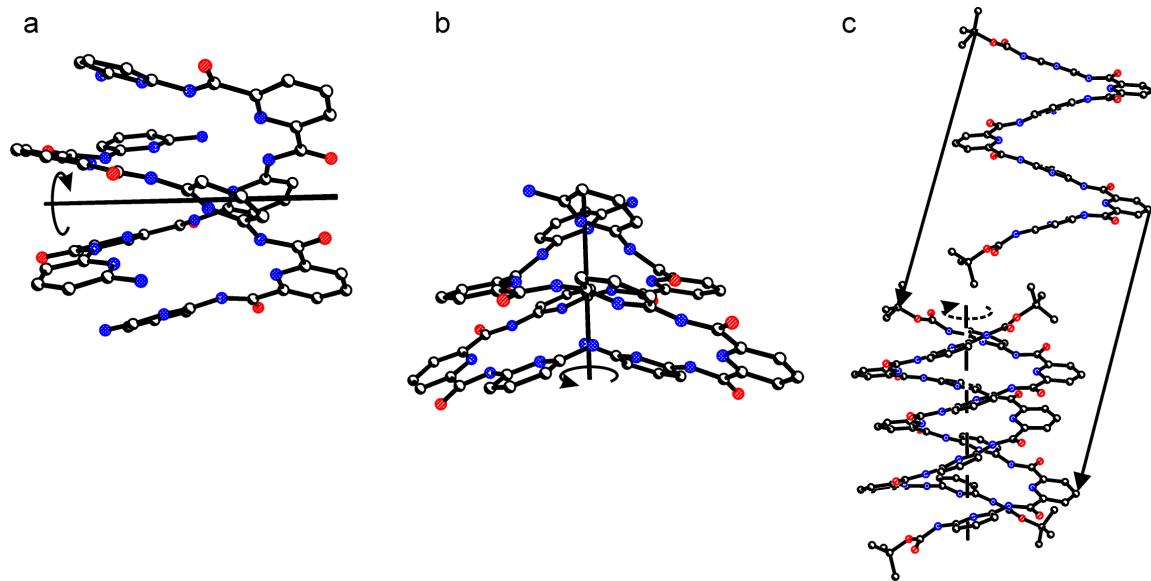


Figure 3-44. Génération des doubles hélices a) $[76]_2\mathbf{A}$ et b) $[76]_2\mathbf{B}$ par une rotation d'un brin autour de l'axe C_2 indiqué, et de la double hélice c) $[73]_2$ par une translation (flèches) de deux brins cristallographiquement non-équivalents (mais en réalité presque équivalents, générant un axe quasi- C_2 représenté en pointillé).

3.3.6.2. Différents modes de recouvrement

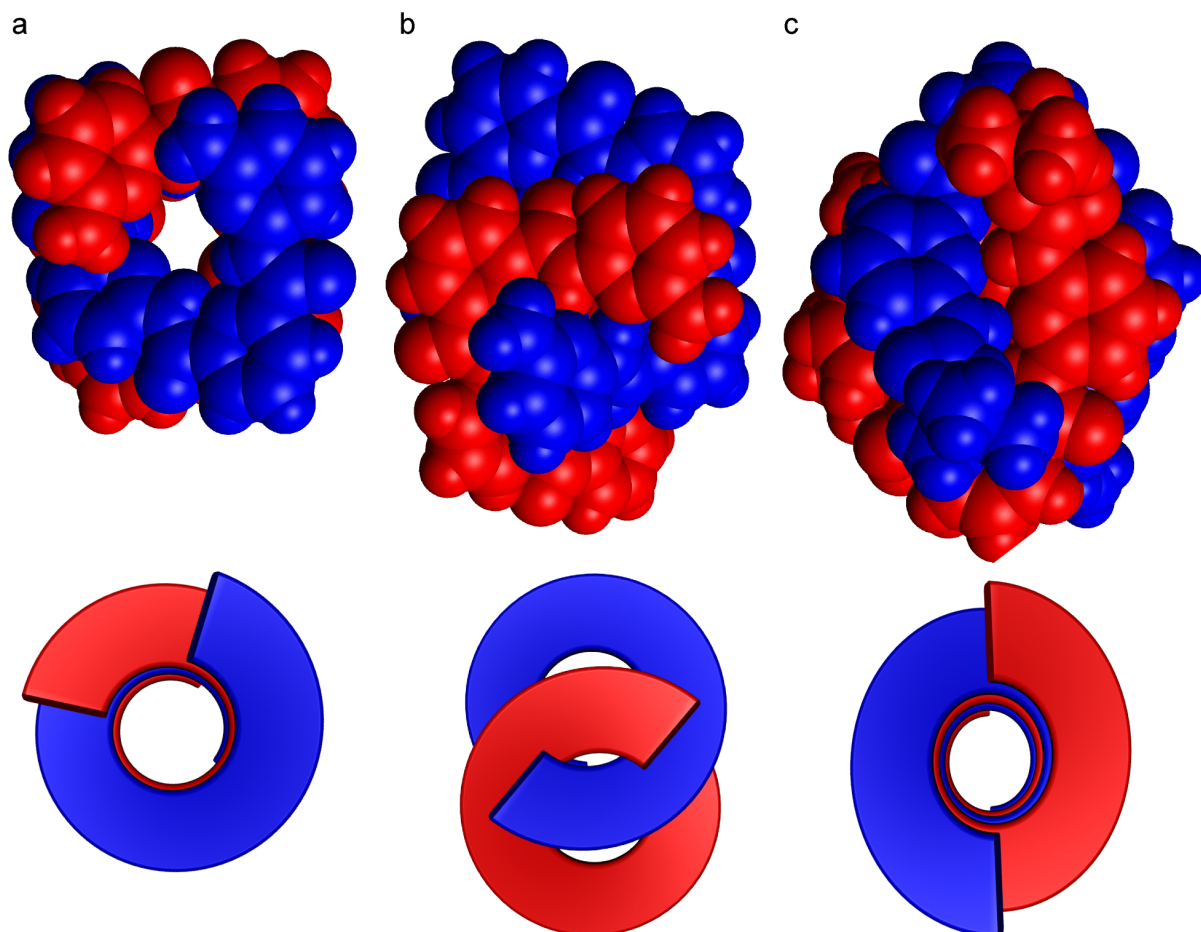


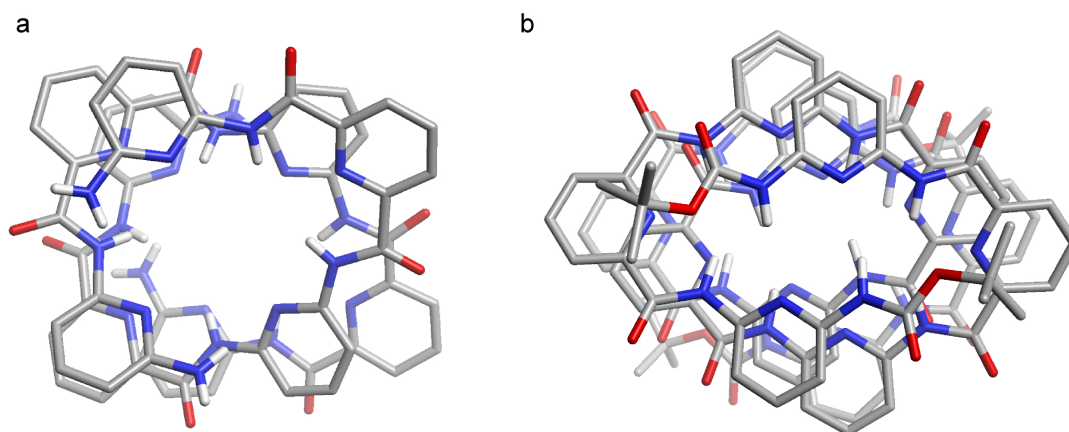
Figure 3-45. Vues en plan des structures cristallines (en haut, CPK) et des modes schématiques de recouvrement (en bas) des doubles hélices formées par le pentamère **76** (a) $[76]_2\mathbf{A}$, b) $[76]_2\mathbf{B}$) et par l'heptamère **73** (c) $[73]_2$). Les deux brins au sein d'un duplex sont représentés en rouge et en bleu.

Les différences significatives de construction des trois auto-assemblages en double hélice, se reflètent dans les différents modes de recouvrement des brins (*Figure 3-45*).

Le recouvrement entre les brins du duplex $[76]_2\mathbf{A}$ est tel que des noyaux pyridiniques de nature différente, c'est-à-dire 2,6-diaminopyridine et pyridine-2,6-dicarboxyle, se recouvrent sur toute la longueur de la double hélice. Puisqu'environ quatre unités pyridine sont nécessaires pour faire un tour d'hélice, cela implique un décalage de rotation d'environ 90° d'un brin par rapport à l'autre (*Figure 3-45a*). Par l'arrangement régulier des deux brins autour d'un même axe double-hélicoïdal, un duplex est généré ayant une cavité cylindrique régulière de 3.3 Å de diamètre (*Figure 3-46a*), dans laquelle deux molécules d'eau sont localisées. La structure de la double hélice $[76]_2\mathbf{A}$ permettrait, en principe, l'auto-assemblage de brins plus longs ayant un mode de construction similaire.

Dans la double hélice $[76]_2\mathbf{B}$ par contre, les axes hélicoïdaux des deux brins sont décalés par rapport à l'axe commun du duplexe, qui est un axe C_2 (*Figure 3-45b*). Ceci a pour conséquence un recouvrement aromatique beaucoup moins important que dans $[76]_2\mathbf{A}$, n'impliquant que l'empilement direct de deux noyaux hétérocycliques de nature différente. Ce mode de construction est conditionné par la formation de liaisons hydrogène entre les extrémités auto-complémentaires. C'est pour cette raison que les modes de construction du duplex $[76]_2\mathbf{B}$ ne pourront pas être compatibles avec une structure double-hélicoïdale à brins plus longs.

Dans la double hélice générée par l'heptamère **73**, on observe un empilement aromatique important sur toute la longueur du duplex. À l'opposé de $[76]_2\mathbf{A}$, les hétérocycles de même nature se recouvrent. Comme un tour d'hélice est composé de quatre unités pyridiniques, un brin dans le duplex est décalé par rapport à l'autre par une rotation de 180° (*Figure 3-45c*). Le rapprochement des deux brins et la formation de liaisons intramoléculaires directes entre brins empêche la création d'une vraie cavité, mais crée un assemblage légèrement ellipsoïde (*Figure 3-46b*). La structure de $[73]_2$ reflète un deuxième mode de construction, conciliable avec la formation de doubles hélices plus longues.



*Figure 3-46. Vue en plan a) de la double hélice du pentamère **76** et b) de la double hélice de l'heptamère **73**, montrant les deux différents modes d'auto-assemblage.*

En résumé : Les trois structures cristallines, obtenues pour différents dérivés d'oligopyridine-dicarboxamides, démontrent la forte tendance de ces molécules à se reconnaître pour former des auto-assemblages dimériques double-hélicoïdaux. Elles révèlent également que la reconnaissance entre brins permet une certaine flexibilité par rapport à la topologie des structures stables en forme de double hélice, générées à l'état solide.

3.3.7. Études en solution de l'heptamère **68** - aspects dynamiques de l'auto-assemblage en double hélice

Nous avons pu voir dans la section 3.3.5 qu'à l'état solide, les deux brins de la double hélice $[76]_2\mathbf{A}$ du pentamère **76** sont équivalents. Mais au sein d'un même brin, les deux extrémités ont des environnements différents, définissant un bout extérieur et un bout intérieur du duplex. Bien que cette dissymétrie de la double hélice n'ait pas été observée pour l'heptamère **64** en solution, les études par RMN de l'heptamère **68** (correspondant à **64**, mais peralkylé) montrent que ses doubles hélices $[68]_2$ possèdent de telles caractéristiques en solution.

3.3.7.1. Formation de dimère $[68]_2$

Une série d'expériences de variation de concentration de **68** dans le chloroforme a été réalisée.^[137b] Elle révèle également la présence de deux espèces en équilibre, dont la proportion relative varie avec la concentration (Figure 3-47). Par analogie avec l'heptamère **64**, les signaux fins dont l'intensité augmente avec la dilution ont été attribués au monomère hélicoïdal. Les signaux larges dont l'intensité augmente avec la concentration proviennent du dimère double-hélicoïdal $[68]_2$. Contrairement à l'heptamère **64**, les proportions entre les espèces, déterminées par intégration des signaux, indiquent que le dimère reste l'espèce majoritaire en solution même à des concentrations aussi basses que 300 μM (Figure 3-47a).

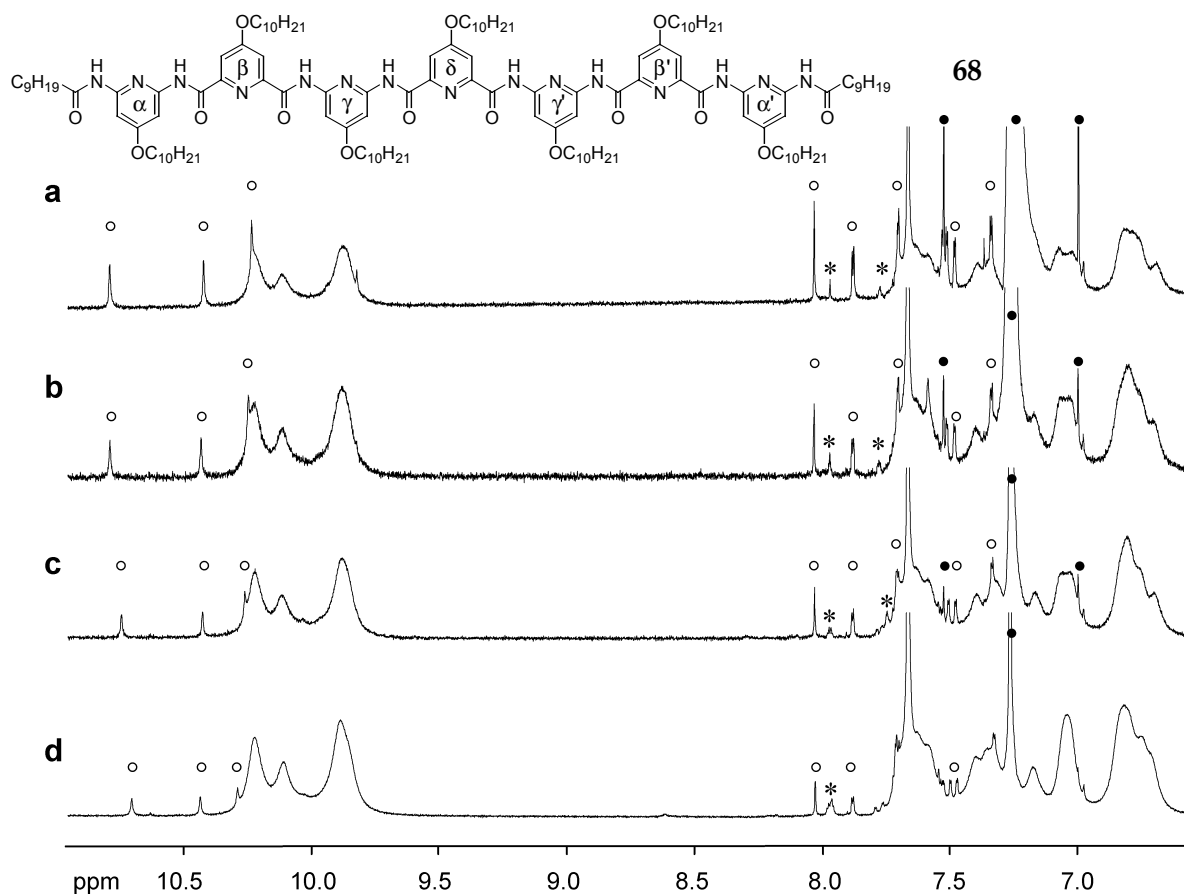


Figure 3-47. Spectres RMN du proton de l'heptamère **68** (400 MHz, CDCl_3 , 25°C) à différentes concentrations : a) 0.30 mM ; b) 0.91 mM ; c) 2.7 mM ; d) 8.2 mM. Les signaux larges majeurs ont été attribués au dimère double-hélicoïdal. Quelques signaux ont été attribués au monomère (o), au CHCl_3 (•) et à une impureté (*).

3.3.7.2. Stabilité du dimère

L'analyse quantitative des proportions permet de déterminer une constante de dimérisation dans le chloroforme deutéré pour la formation de $[68]_2$:

$$K_{\text{dim}}(68) = 6.5 \cdot 10^4 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$$

Cette valeur est trois ordres de grandeur plus élevée que celle de l'heptamère **64**. Dans le $[D_8]$ toluène, le $[D_2]$ dichlorométhane et le $[D_4]$ tétrachloroéthane, cette constante de dimérisation est de $5.5 \cdot 10^4 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$, $1.0 \cdot 10^5 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$ et $1.6 \cdot 10^5 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$, respectivement. Ces valeurs remarquables de $K_{\text{dim}}(68)$ pourraient avoir pour origine :

- L'augmentation de la force des interactions entre les noyaux aromatiques, liée à leur plus grande richesse en électrons (substituants supplémentaires décyloxy en position *para*).
- L'augmentation des interactions possibles entre les chaînes aliphatiques de type van-der-Waals.

3.3.7.3. Analyse par FAB-MS

Une preuve qualitative de la stabilité remarquable du duplex $[68]_2$ provient d'une analyse par spectrométrie de masse FAB. Le spectre représenté dans la *Figure 3-48* a été obtenu par application d'une solution à 2.5 mM dans le dichlorométhane de l'heptamère **68**, sur une matrice de nitrophényloctyléther. Il montre l'ion moléculaire de **68** à une intensité 100% (2231.4), mais le dimère $[68]_2$ est également présent, avec une intensité de 35% (4463.7). Apparemment, le dimère est stable dans les conditions d'ionisation relativement sévères du spectromètre FAB.

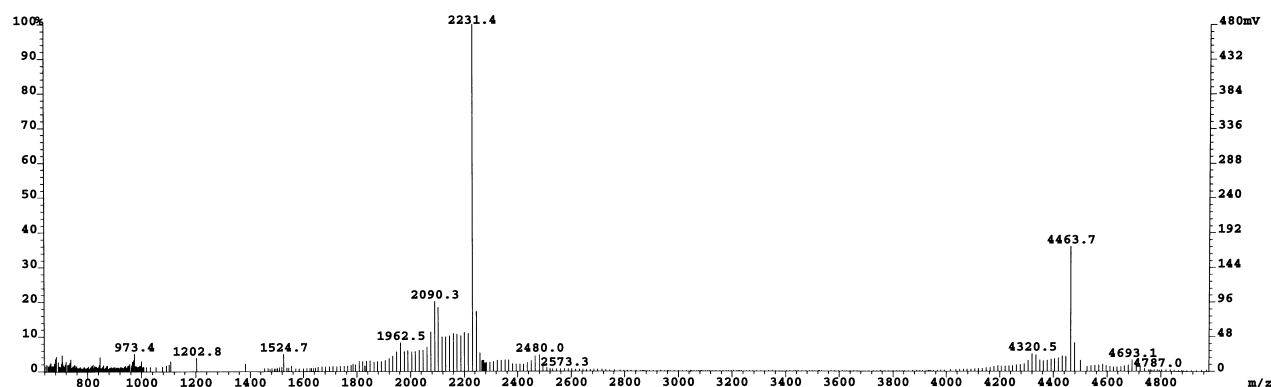


Figure 3-48. Spectre de masse FAB, obtenu de l'heptamère **68**, à partir d'une matrice nitrophényloctyléther.

Afin de montrer que l'observation du dimère en FAB n'est pas le résultat d'artefacts, c'est-à-dire l'apparition des réactions de type ion-molécule dans le vide du spectromètre, mais provient de la présence réelle du dimère, nous avons mené une série d'expériences de contrôle, utilisant différentes matrices. Si l'observation du pic du dimère provenait d'une telle réaction ion-molécule, l'utilisation d'une matrice moins volatile que le nitrophényloctyléther, telle que par exemple l'alcool nitrobenzylique, devrait augmenter la proportion relative du dimère observé. L'expérience nous montre que ce n'est pas le cas. Dans l'alcool nitrobenzylique, l'intensité du pic de dimère est de 3% seulement, par rapport à l'intensité de l'ion moléculaire normalisé à 100%. La faible intensité indique que le dimère est apparemment moins stable dans un milieu plus polaire et donneur de liaisons hydrogène tel que l'alcool nitrobenzylique.

3.3.7.4. Structure dissymétrique du dimère [68]₂ en solution

Lors des expériences RMN, nous avons constaté deux différences critiques entre les signaux des protons de [68]₂ et de [64]₂ en solution dans le chloroforme deutéré :

- *La largeur des signaux pour le dimère [68]₂*

Ceci ne peut pas être le résultat d'un échange entre le monomère et le dimère, car les signaux du monomère devraient alors être larges aussi. La largeur des signaux de [68]₂ peut probablement être interprétée comme le résultat d'équilibres conformationnels lents au sein du duplex ou d'équilibres avec d'autres agrégats plus grands.

- *La non-équivalence entre les noyaux α et α' , β et β' et γ et γ' dans le dimère [68]₂*

Le motif de ces signaux, en particulier dans la région des amides NH (9.7-10.3 ppm) ne correspond pas à une structure symétrique, pour laquelle on s'attendrait à trois singulets de même intensité. Au lieu de cela, les trois signaux larges observés pour [68]₂ dans cette région (Figure 3-47d) ont des intensités relatives de 2, 1 et 3, ce qui correspondrait à une structure dissymétrique ayant 6 différents hydrogènes d'amide, dont les résonances RMN se superposent partiellement.

La validité de cette dernière interprétation a pu être prouvée par des spectres RMN du proton de **68**, pris dans le tetrachloroéthane deutéré à une concentration de 1 mM. À 25°C dans ce solvant, les signaux du dimère sont relativement fins et indiquent clairement une structure dissymétrique. La région des amides NH (9.5-10.5 ppm) présente 6 signaux de même intensité. Dans la région aromatique (6.5-8.5 ppm), 16 singulets distincts peuvent être comptés (dont 2 se recouvrent mais comptent pour deux), et correspondent au 14 protons aromatiques H-3 et H-5 des 7 noyaux pyridiniques et aux deux amides différents terminaux NH (Figure 3-49, à gauche). Les proportions entre les signaux restent inchangées si on varie la concentration. Les expériences de NOESY montrent des taches de corrélation provenant d'un échange d'une moitié des protons NH avec l'autre (Figure 3-49, à droite).

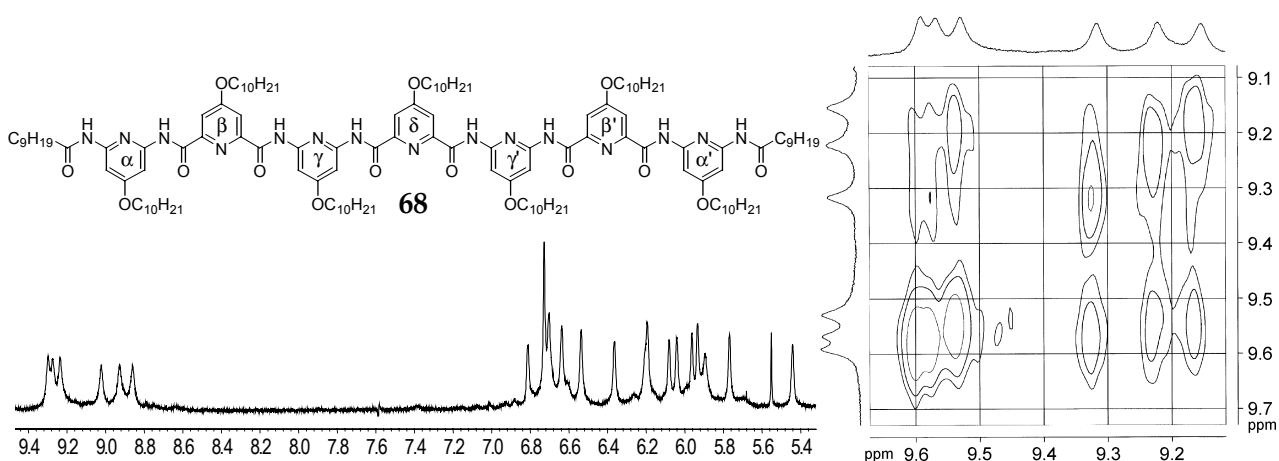


Figure 3-49. À gauche : spectre du duplex dissymétrique de [68]₂ dans le C₂D₂Cl₄ (400 MHz, 1 mM, 25°C). À droite : partie du spectre de proton NOESY de **68** (400 MHz, 1 mM dans le C₂D₂Cl₄, 25°C). Les taches de corrélation montrent que les trois hydrogènes d'amide NH les plus déblindés s'échangent avec les trois hydrogènes les plus blindés.

Les expériences de température variable sur **68** révèlent une caractéristique remarquable de l'équilibre entre les espèces et leur structure.^[137b] La Figure 3-50 montre l'évolution des spectres RMN du proton de **68** dans le $C_2D_2Cl_4$ à une concentration de 8.2 mM en augmentant progressivement la température.

Entre 25° et 35°C, les spectres montrent les signaux relativement fins du dimère dissymétrique [**68**]₂. À partir de 45°C, la proportion du monomère augmente et ses signaux deviennent clairement visibles. En même temps les signaux de dimère s'élargissent et coalescent à 55°C. Ce spectre rappelle les spectres pris dans le chloroforme deutéré à température ambiante (Figure 3-47). Au delà de 55°C, les signaux du dimère s'affinent à nouveau, mais leur nombre est diminué. Bien que beaucoup de signaux se recouvrent, le spectre semble être en accord avec une structure symétrique en moyenne, telle qu'on l'observe pour l'heptamère **64**. À 95°C, le monomère représente l'espèce majoritaire et est toujours en échange lent avec le dimère. À 105°C, les signaux du dimère ont entièrement disparu, mais il n'est pas clair si ceci est simplement dû à leur faible proportion, en dessous des limites de détection par RMN, ou si la coalescence entre le monomère et le dimère a été atteinte.

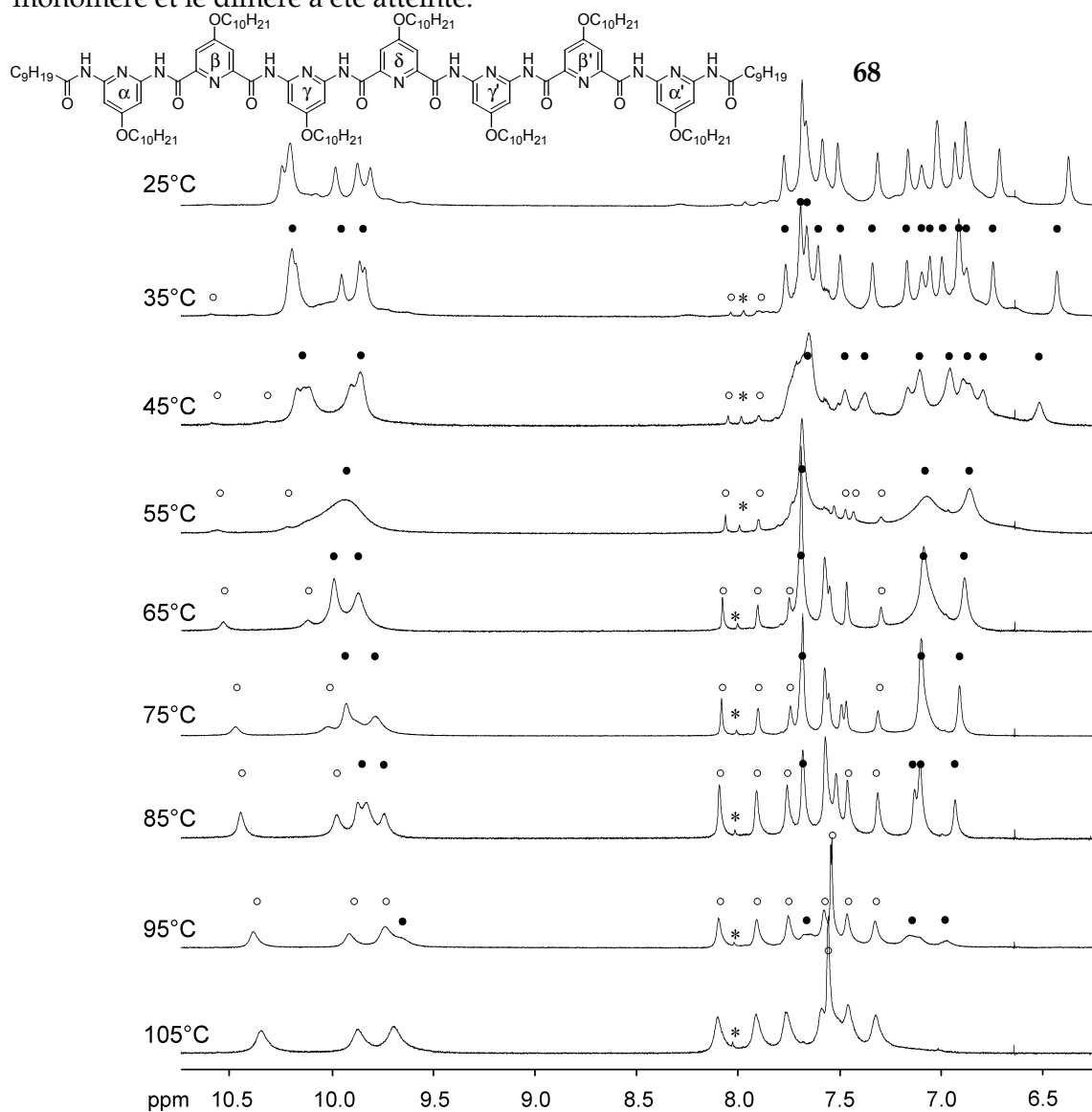


Figure 3-50. Spectres RMN du proton de **68** (400 MHz, 8.2 mM dans le $C_2D_2Cl_4$) à des températures variables. Quelques signaux sont attribués au monomère (○), au dimère (●) et à une impureté (*).

À la vue de ces données expérimentales remarquables, nous proposons que la dimérisation de l'heptamère **68**, ainsi que des heptamères **64** et **73**, conduit en solution à la formation de doubles hélices ayant une structure dissymétrique (Figure 3-51). Cette dissymétrie rend les extrémités de chaque brin non-équivalents dans le duplex. Le glissement rotatoire d'un brin par rapport à l'autre dans un mouvement en spirale, de vissage (« sliding »), sans nécessiter une dissociation du duplex permet à chaque extrémité d'un brin d'être dans l'un des états ou dans l'autre. Au delà d'une certaine température, ces équilibres deviennent rapides par rapport à l'échelle de temps de la RMN. Un processus similaire a été décrit pour le dimère double-hélicoïdal de la gramicidine A.^[146,147]

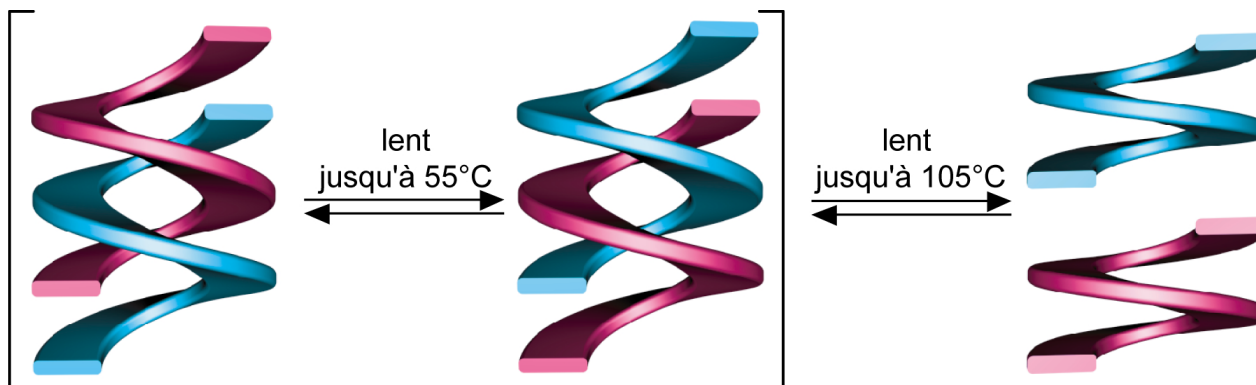


Figure 3-51. Représentation schématique de l'interconversion par un mouvement de vissage (« sliding ») de deux formes identiques de doubles hélices dissymétriques. Dans les structures dissymétriques, les noyaux α et α' , β et β' , γ et γ' ont des signaux NMR différents. Leur interconversion devrait être rapide (par rapport au temps de la RMN) à 55°C et les signaux coalescent. La dissociation de la double hélice est lente jusqu'à 105°.

Par ailleurs, le vissage n'est pas la seule façon d'induire une dissymétrie entre les extrémités des brins géométriquement équivalents d'une double hélice. La géométrie de la structure cristalline du pentamère double-hélicoïdal **[76]₂B** (cf. Figure 3-42) ainsi que l'inclusion de la molécule d'eau dans le duplex **[73]₂** formé à l'état solide, ouvrant légèrement une extrémité de la cavité, suggèrent que la flexibilité structurale inhérente à cette famille de molécules, pourrait permettre une désymétrisation par un mouvement translatif d'un brin par rapport à l'autre, perpendiculairement à l'axe de l'hélice (Figure 3-52). Ceci reviendrait à un mouvement de respiration (« breathing »). De tels processus dynamiques ont été identifiés dans la double hélice de l'ADN pour les modes respiratoires entre bases appariées par liaisons hydrogène.^[148]

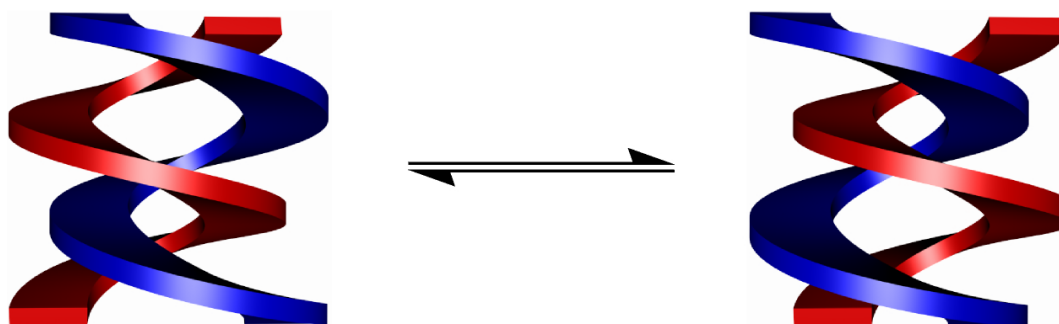


Figure 3-52. Représentation schématique d'un mouvement de « breathing ».

3.3.8. Modélisation du comportement dynamique de doubles hélices par des simulations dynamiques stochastiques

Afin d'étudier plus en détail la stabilité, les processus et les mécanismes de la formation et déformation des édifices en double hélice, une série de simulations dynamiques moléculaires ont été conduites avec le logiciel *MacroModel* en employant le champs de force Amber.^[137b]

Trois structures double-hélicoïdales, pentamérique, heptamérique et nonamérique, ont été examinées. Pour simplifier les calculs, les chaînes latérales et les terminaisons acylées des brins ont été omis. La structure de départ pour les calculs de dynamique stochastique sur le duplex pentamérique a été obtenue par minimisation de la structure cristalline du duplex [76]₂A avec le champs de force Amber en utilisant l'algorithme TNCG (cf. 5.2.1 pour plus de détails). Les structures des duplex plus longs heptamériques et nonamériques ont été créés à partir de cette structure en rajoutant des hétérocycles supplémentaires (2 et 4), suivant la même minimisation.

De nombreuses simulations dynamiques ont été effectuées sur ces trois structures de départ, à 300 K, à 500 K et de zéro à deux nanosecondes. À 300 K, les trois duplex sont stables sur toute la durée du calcul (2 ns). Ainsi, la *Figure 3-54* montre une partie représentative de temps de 40 ps, illustrant la stabilité des duplex par de faibles mouvements relatifs des brins. Ceux-ci gardent leur géométrie à quelques mouvements thermiques près. Les extrémités des brins montrent une plus grande flexibilité que les parties centrales.

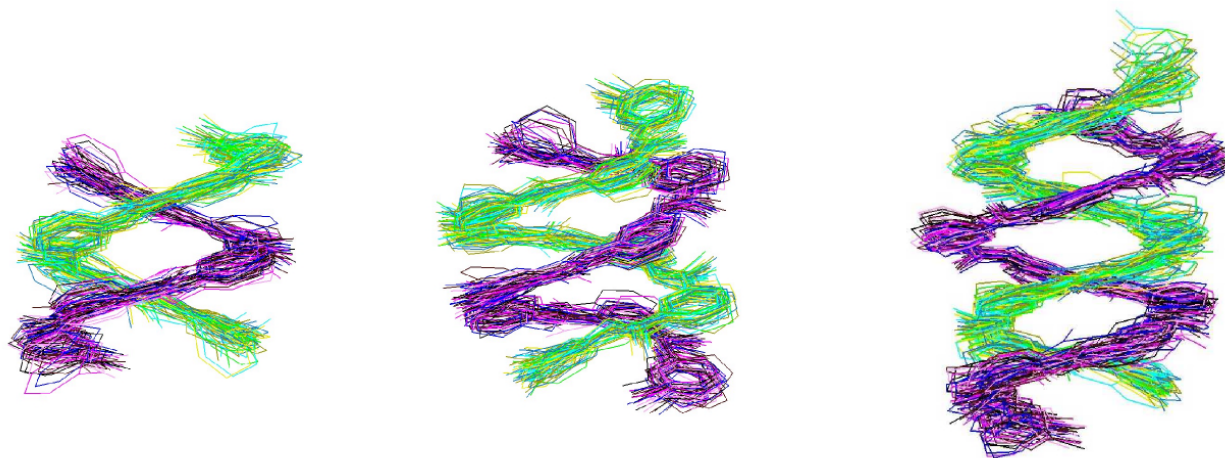


Figure 3-53. Images superposées des structures en début de la simulation à 300 K (0 à 40 ps). De gauche à droite : pentamère – heptamère – nonamère.

Des différences de comportement dynamique apparaissent si on augmente la température des simulations. Ainsi, le duplex pentamérique à 500 K se déstructure rapidement en deux brins, adoptant de manière indépendante toutes les conformations rotamériques envisageables au cours du temps et conduisant le cas échéant à une dissociation (résultats non-représentés). Le duplex heptamérique est plus stable à cette même température jusqu'à 250 ps, avant que les bouts de chaînes commencent à se « débobiner ». Jusqu'à la fin des simulations (1 ps), le duplex initialement présent ne se régénère plus, bien que les brins en mouvement thermiques intenses restent intimement liés et gardent un recouvrement hélicoïdal d'au moins 0.7 tours (*Figure 3-55*).

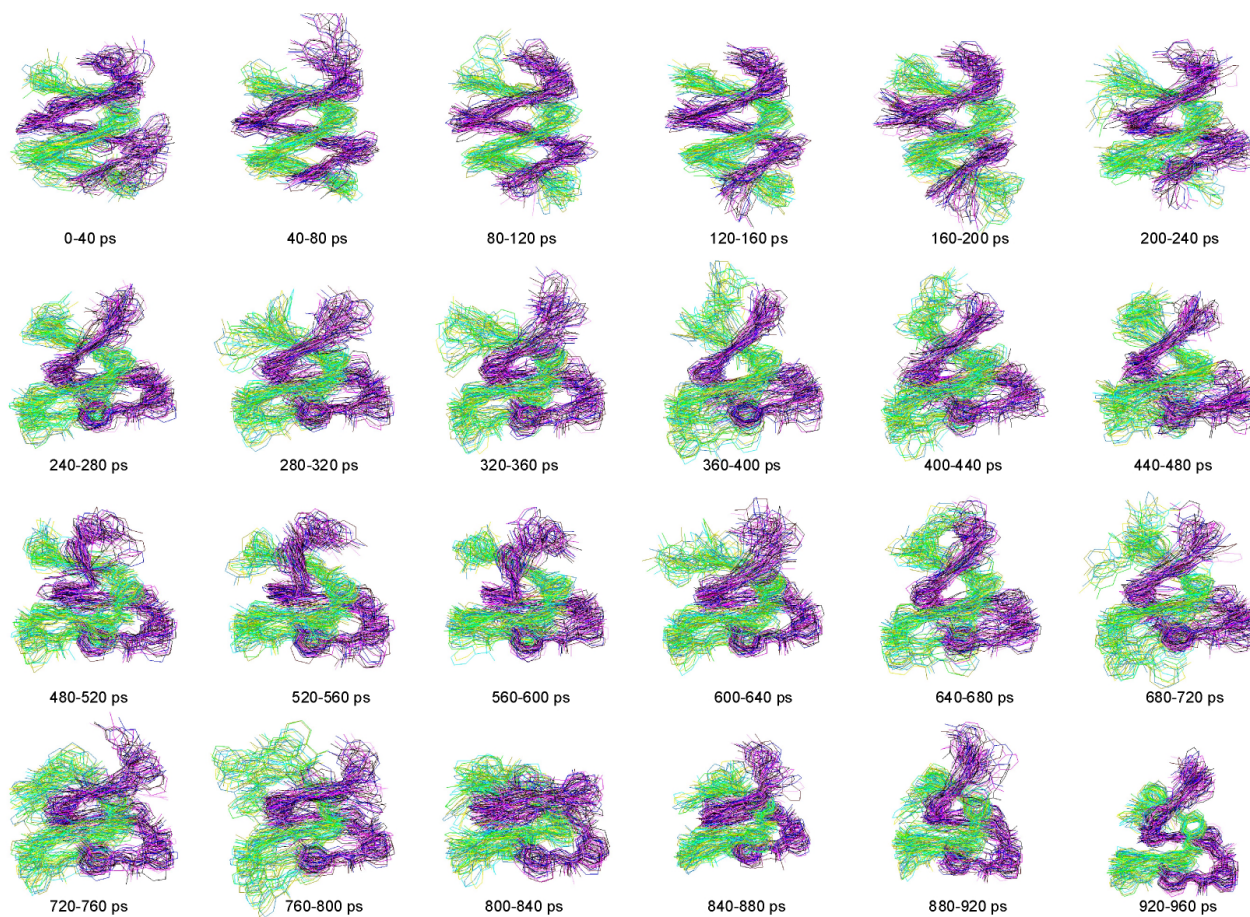


Figure 3-54. Simulation dynamique stochastique du duplex heptamérique dans le chloroforme durant 1.0 ns. Des images sont prises à différents intervalles de temps. 10 structures consécutives enregistrées toutes les 1 ps sont superposées. La double hélice se défait après environ 250 ps.

Le duplex du nonamère reste stable durant toute la durée des calculs (1 ps) à 500 K. Bien que les extrémités des brins présentent une flexibilité conformationnelle importante conduisant à leur ouverture facile, la longue structure en double hélice est assez stable pour que les extrémités se referment dans des intervalles réguliers pour régénérer le duplex initial (résultats non-représentés).

Les expériences de simulation dynamique stochastique nous renseignent sur l'augmentation de la stabilité des duplex avec l'augmentation de leur longueur d'enroulement, ce qui est en accord avec les expériences en solution. Ceci reflète des restrictions conformationnelles plus importantes et un plus grand gain d'énergie par des interactions d'empilement favorables avec la longueur croissante des brins d'un duplex. La durée très courte des simulations (< 2 ns) ne permet pas de mettre en évidence des mouvements de vissage ou de respiration lents au temps de la RMN.

3.4. Conclusion et perspectives

Les études de dérivés d'oligopyridine-dicarboxamides de longueur variable nous ont révélé leur propriété extraordinaire de former des auto-assemblages d'architecture double-hélicoïdale, en plus de leur capacité à se replier en simples hélices. Ainsi, cette famille de molécules représente l'un des rares exemples de doubles hélices artificielles purement organiques dont l'auto-assemblage repose sur la reconnaissance directe entre brins hélicoïdaux.

Un certain nombre de structures cristallines ont été caractérisées et montrent la formation de simples hélices, faisant 1.2, 1.5 et presque 2.5 tours d'hélice (*Figure 3-55a-c*), et de doubles hélices à 1.2 et presque 2.0 tours d'hélice (*Figure 3-55d-f*). Le programme de repliement en simple hélice induit par un codon d'hélicité 2'-pyridyl-2-pyridinecarboxamide suit des règles bien définies et permet de prédire avec précision la structure. Les observations d'un équilibre entre un monomère et un dimère en solution ont été corroborées par l'obtention de deux structures cristallines, en simple et en double hélice, pour un même brin heptamérique selon les conditions de cristallisation (*Figure 3-55b et f*). De plus, l'auto-assemblage d'un même brin pentamérique peut conduire à deux structures en double hélice topologiquement différentes (*Figure 3-55d et e*). Ces structures se distinguent par leurs modes de construction à l'état solide de la double hélice heptamérique. Bien que le produit de l'auto-assemblage soit dans tous les cas une double hélice, l'obtention des trois structures fondamentalement différentes montre la flexibilité structurale de cet auto-assemblage. Le type de structure double-hélicoïdale finalement obtenu est déterminé par des facteurs d'empilement aromatique et la possibilité de formation de liaisons hydrogène entre brins, ce qui les rend plus difficiles à prédire.

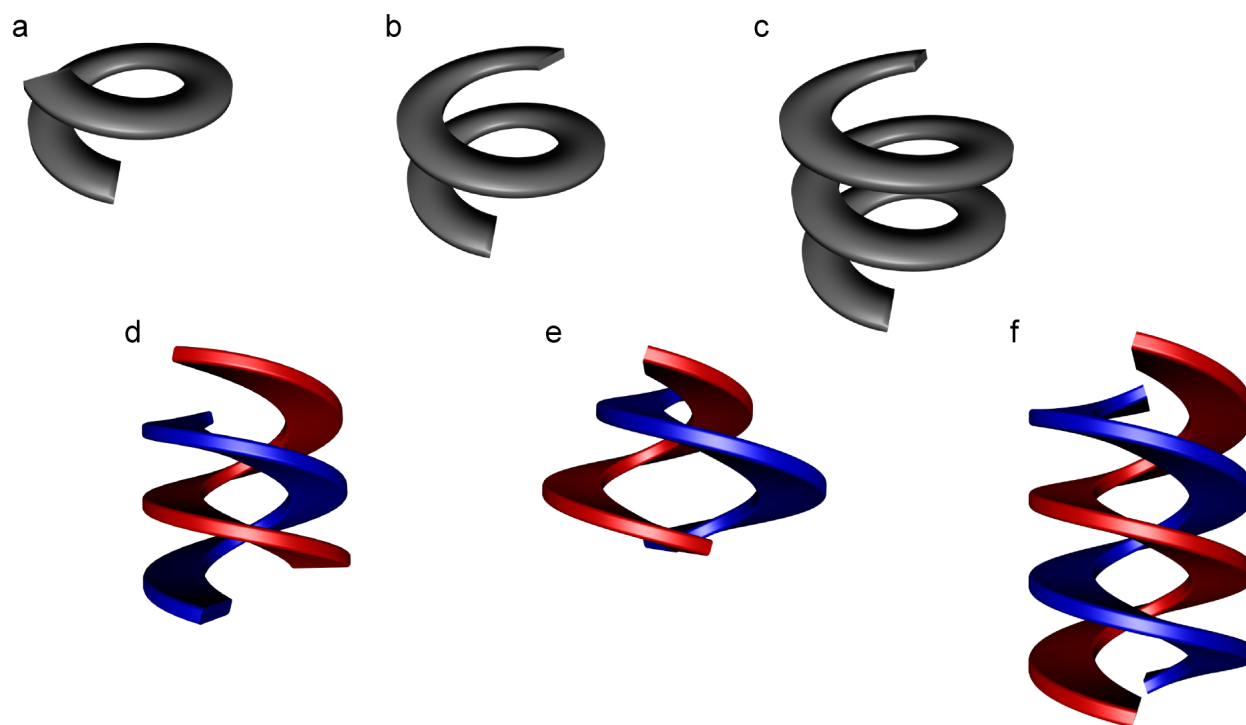


Figure 3-55. Programmation de simples et de doubles hélices d'oligopyridine-dicarboxamides. Construction de simples hélices à a) 1.2 tours, b) 1.5 tours et c) 2.5 tours, et de doubles hélices à 1.2 tours (d) double hélice régulière et e) double hélice 'respirante' et à 2 tours (f).

L'échange par un équilibre chimique entre le monomère en simple hélice et le dimère double-hélicoïdal a été mis en évidence. Le contrôle des facteurs qui jouent sur la stabilité de l'auto-assemblage tels que la longueur de recouvrement par empilement aromatique, les substituants, la polarité du solvant, la formation de liaisons hydrogène entre brins, a contribué à élucider les règles qui gouvernent l'auto-assemblage en double hélice.

Plusieurs extensions de ce travail sont envisageables et partiellement poursuivies :

- La synthèse des brins plus longs et la création d'auto-assemblages en double hélice à plusieurs tours, basée sur la méthodologie de synthèse par monodéprotection que nous avons élaboré (cf. 3.2.2.3).
- L'introduction des groupes chiraux pour contrôler la chiralité des hélices afin d'obtenir une amplification de la chiralité moléculaire. Ceci est d'autant plus intéressant lorsque l'on considère la formation de polymères d'hélices simples et doubles par liaisons hydrogène à l'état solide que nous avons observée.
- L'étude combinatoire des mélanges de ligands de différente nature (longueur, différents substituants), et leur auto-reconnaissance en homo- ou hétéro-assemblages. En effet, dans le cas d'un mélange de ligands oligobipyridiniques de longueurs différentes, une auto-sélection des brins de même longueur pour former des homo-double-hélicates a été observée.^[35]
- La création des doubles hélices de longueur suffisante (environ 35 Å), ayant des substituants adéquats, devrait permettre leur incorporation dans des membranes biologiques afin de créer des canaux d'anions artificiels potentiels.
- L'étude des interactions possibles à liaisons hydrogène entre les brins linéaires et d'autres (petites) molécules. Des études préliminaires ont révélé par exemple que l'heptamère **73** lie le D-glucose avec une constante d'association d'environ 13 L.mol⁻¹ dans le DMSO.

Chapitre 4 / Chapter 4

Les polymères supramoléculaires en tant que matériaux dynamiques

Supramolecular Polymers: Towards Novel Adaptive Materials

Dans le cadre européen de cette thèse, les deux chapitres qui suivent ainsi que les annexes seront rédigés en anglais.

As part of this European thesis, the two following chapters, including the appendices, will be presented in English.

4.1. Introduction

We have seen in the previous chapters of this thesis, how the specific intermolecular association of a small number of components can generate discrete supramolecular entities through self-assembly. Depending on the nature of the molecular components and on the types of interactions involved, polymolecular assemblies can be formed by the spontaneous association of a large number of components into extended supramolecular architectures, generating *inter alia* well defined microscopic organizations through a hierarchy of interactions as described in Chapter 2.

That molecular recognition induced polyassociation of complementary molecular components can yield supramolecular polymeric species was recognized early^[74a,b] and the potential of the emerging area of supramolecular polymer chemistry put into perspective.^[149] Unlike covalent polymers, supramolecular polymers are arrays of small molecules held together by noncovalent interactions. As the properties of a material depend both on the nature of its constituents and on the interactions between them, molecular recognition processes occurring at the molecular level induce changes in the physical properties of a substance at the macroscopic level. Such changes in the macroscopic properties may involve phase organization, viscosity,

optical properties, etc. This fundamental precept of the field of supramolecular materials chemistry and its potential for creating noncovalent materials with novel properties has inspired a large number of research activities. The burgeoning field of supramolecular polymers has been reviewed.^[1,20,150-155]

Aspects of supramolecular materials

The field of supramolecular materials covers all materials the molecular components of which are linked through *reversible* noncovalent connections and spontaneously and continuously undergo dynamic self-assembly and disassembly processes. This feature confers a dynamic character to these materials, and the term *dynamic materials* was introduced to account for these characteristics.^[20] In a broader perspective, dynamic materials can be of molecular or supramolecular nature depending on whether the reversible connections are covalent or noncovalent.

Another feature of dynamic materials arises from their ability to exchange their constituents. Dynamic materials can therefore be viewed as combinatorial libraries, whose constituents have combinatorial diversity and may in principle be expressed differently in response to external or environmental factors, a feature that confers adaptive character to the material.

Supramolecular polymers can be regarded as a particular sub-class of such adaptive dynamic combinatorial materials, as they are capable of growing and shortening, of exchanging their components and rearranging their structure. Unlike covalent polymers, that permanently incorporate defects of their formation, supramolecular polymers have dynamic features such as self-repairing and self-healing. Specific additives, interacting with the molecular recognition motifs on the basis of their polyassociation, can contribute to growth control and cross-linking control within the supramolecular polymeric framework. These conceptual aspects shall be briefly discussed in the following short bibliographic section with the aid of selected examples and are developed in more detail in section 4.2.1.

4.1.1. Examples of Supramolecular Polymer Systems from our own Laboratories

As part of a program in H-bond mediated self-assembly,^[1,156] Lehn *et al.* have pioneered and made major contributions to the field of supramolecular polymer chemistry. Investigations mainly focused on “bottom-up” approaches to liquid crystalline materials and liquid crystalline polymeric materials possessing noncovalent mainchains.

The hierarchical generation of mesophases through the H-bond mediated association of complementary components has already been described previously (cf. 2.1.2.1). It was realized with complementary ADA and DAD arrays of triple hydrogen bonding donor (D) and acceptor (A) sites through heterocyclic derivatives of diaminopyridine (P) and uracil (U) (*Figure 2-1a*).^[74a] Whereas the pure compounds do not show liquid crystalline behavior, their 1:1 mixture generates a metastable columnar hexagonal mesophase. Supramolecular discotic liquid crystals have also been obtained through the tautomerism induced self-assembly of substituted lactim-lactam

phthalhydrazides into trimeric disklike structures, that subsequently self-organize into a thermotropic discotic mesophase (Figure 2-1b).^[74f] In all cases, the self-assembly of sector components into a disk is a prerequisite for the hierarchical self-organization of the disks into a discotic columnar structure. Moreover, mesophases could be formed from a combination of monotopic and ditopic complementary components.^[157]

Special emphasis should be given to the molecular recognition induced self-assembly of a supramolecular liquid-crystalline polymer^[74b,74c] and to rigid rod supramolecular polymer systems.^[74d] Grafting of a tartaric acid spacer (T) with two identical hydrogen bonding subunits U or P (see above) yields the heterocomplementary homoditopic compounds TP₂ and TU₂. Mixing of these molecular monomers in a 1:1 ratio leads to their self-assembly into linear polymeric supramolecular entities *via* triple hydrogen bonding (Figure 4-1a).^[74b] The supramolecular polymerization was proven by the observation of very long helical fibers by electron microscopy.^[74c] The mixtures displayed thermotropic columnar mesophases over a wide temperature range. X-ray diffraction analysis revealed that the columns are composed of polymeric strands having a triple helical superstructure.

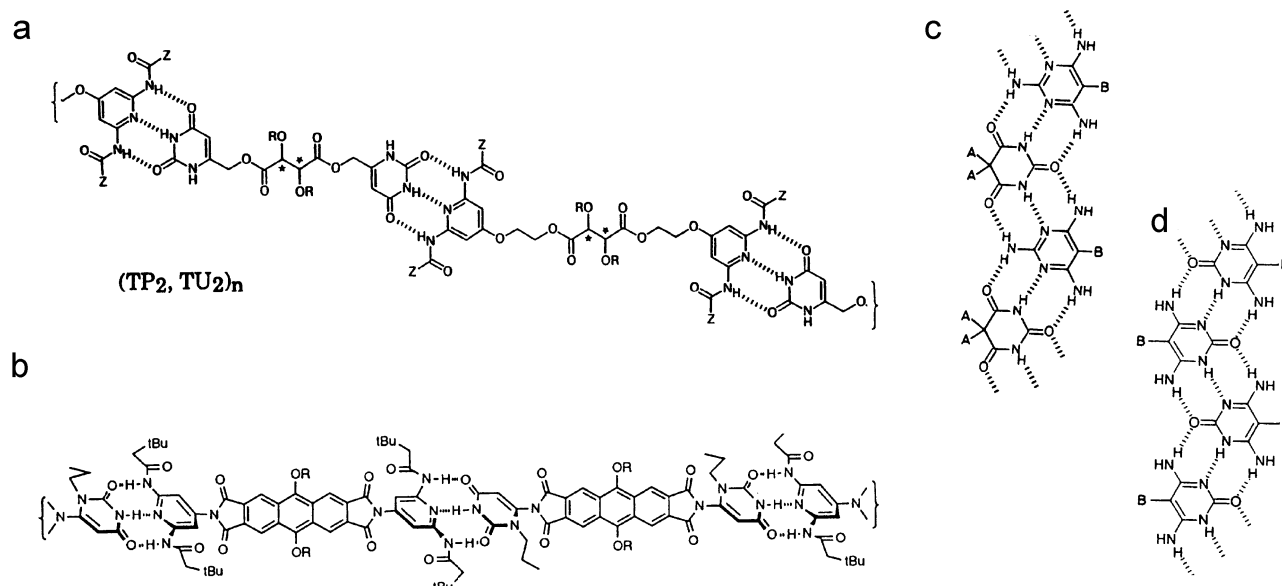


Figure 4-1. a) Supramolecular polymeric species, self-assembled from the complementary chiral components TP₂ and TU₂ via hydrogen-bonding. b) Self-assembly of a polymeric supramolecular rigid rod. Self-assembled supramolecular strands derived from c) heterocomplementary and d) self-complementary recognition sites.

With the aim of introducing rigid molecular units into macromolecular species, rigid rod supramolecular polymers have been prepared by attaching U and D recognition units on an anthracenic core (Figure 4-1b).^[74d,158] Indeed, the supramolecular polymeric entity formed by mixing two complementary rigid components each containing two identical recognition groups U or D presents a nematic lyotropic phase in tetrachloroethane at room temperature. By the same token, rigid rod supramolecular polymers having pendent flexible sidechains could be prepared by the hydrogen bonding recognition between double-faced Janus-type heterocyclic units, such as barbituric acid and triaminopyrimidine derivatives. An ordered molecular solid is formed through the assembly of polyassociated supramolecular strands (Figure 4-1c).^[159a] A similar type

of solid state supramolecular polymeric assembly is observed from components containing auto-complementary recognition arrays of the diaminopyrimidone type (*Figure 4-1c*).^[159b]

More recently, ladder and two-dimensional supramolecular polymers have been successfully generated from monomers containing Janus-type molecular recognition groups, such as cyanuric or barbituric acid and triaminopyridine or triaminotriazine derivatives. If two of these recognition groups are grafted onto a tartaric acid spacer, ditopic molecular monomers are generated that form very high molecular weight aggregates, characterized by various physical methods.^[160]

4.1.2. Examples from Other Groups

Subsequent to our initial studies, numerous mainchain supramolecular polymer systems assembling through the action of H-bonds,^[161-182] H-bonded graft polymers^[183-185] and metal ion-ligand coordination polymers^[186-188] have been described. Some selected examples of mainchain supramolecular polymers shall be briefly presented here.

Griffin *et al.* have described the generation of supramolecular polymers based *one* strong hydrogen bond between heterocomplementary diacids and dipyridines (*Figure 4-2a*).^[165,166] The resulting H-bonded polymer has thermotropic liquid-crystalline behavior. The mixing of tetravalent and divalent monomers (not shown) was found to induce history dependent properties of the networking forming polymers.^[167] Similar linear systems^[175] and networked polymers,^[176,177] derived from pyridine-carboxylic acid couples have been developed by Fréchet *et al.* (not shown).

A supramolecular polymeric system described by Boileau *et al.* is based on the supramolecular association of self-complementary polysiloxane dicarboxylic acids *via* the formation of *two* hydrogen bonds between terminal carboxylic acid moieties (*Figure 4-2b*).^[173] The relatively high binding constants (up to 4700 L·mol⁻¹) displayed by the dimerization of these carboxylic acids drive the polymeric assembly in solution, allowing for characterization by viscosimetry and light scattering techniques.

One of the most significant contributions to the field of supramolecular polymers has been made by Meijer and coworkers. Their finding, that the 2-ureido-pyrimidone unit strongly dimerizes in organic solvents (with $K_{\text{dim}} > 10^6$ L·mol⁻¹) by means of their self-complementary DDAA quadruply hydrogen bonding array, prompted them to introduce this unit as an end-group in reversibly associating polymer systems (*Figure 4-2c*).^[161,162] The spontaneous polyassociation of these ditopic self-complementary monomeric units generate supramolecular polymers with significant lengths in dilute isotropic solutions. The polymers display a highly concentration and temperature dependent viscosity, attributed to changes in polymer length. Viscosities were also lowered by the addition of a monotopic end-capping unit. In addition to solution studies, a related siloxane supramolecular polymer (*Figure 4-2d*) had bulk properties that were reminiscent of thermoplastics. Likewise, networked polymers have been assembled from a trifunctionalized copolymer (*Figure 4-2d*), displaying interesting mechanical properties as a result of the reversible hydrogen bonded cross-links. This work undoubtedly points to the potential uses of strongly hydrogen bonding units for the construction of supramolecular polymers with novel materials properties.

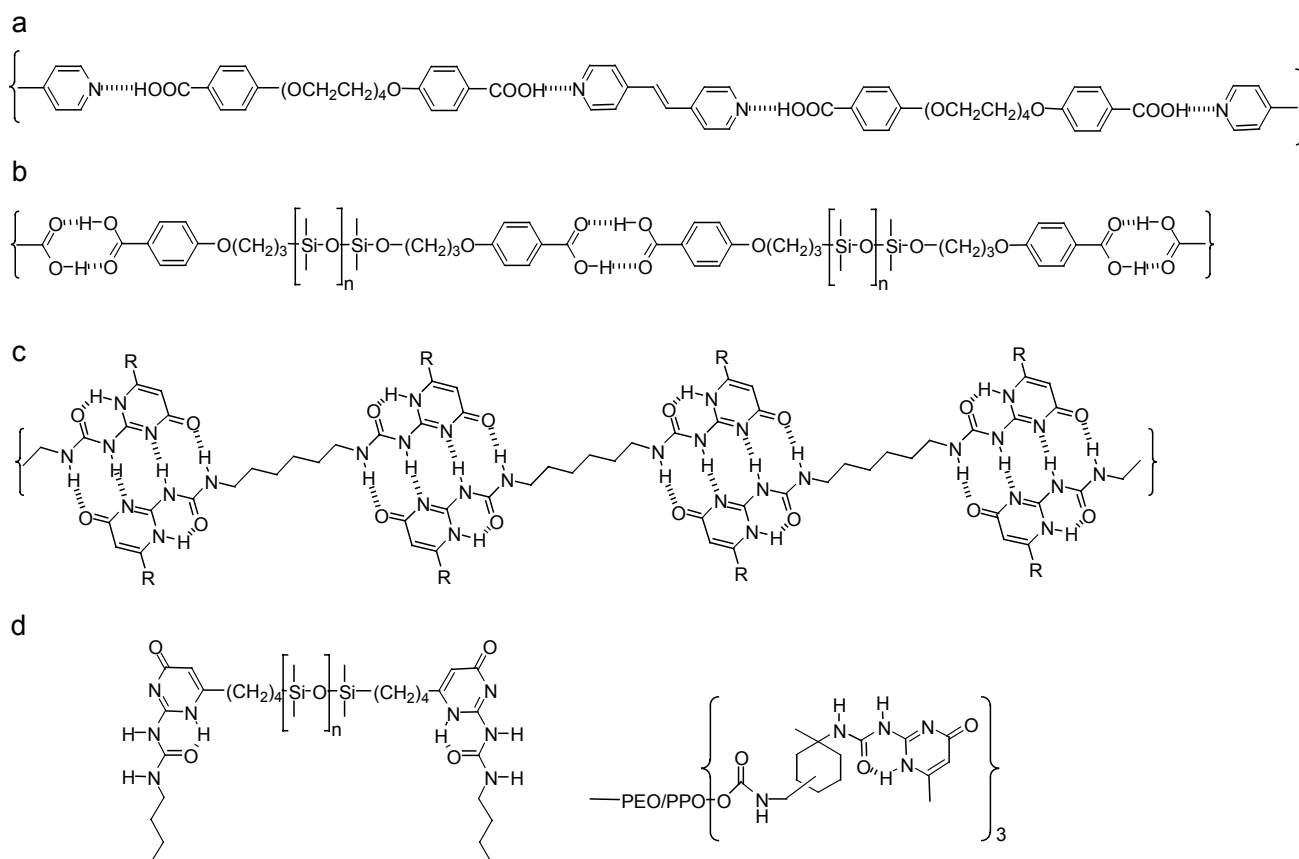


Figure 4-2. Supramolecular polymers stabilized by a) one, b) two, and c,d) four hydrogen bonds.

In the case of supramolecular coordination polymers, the monomers are ditopic ligand molecules possessing two metal binding sites, which can be mono-,^[187a] bi-^[186] or tridentate.^[187b] The polyassociation is induced by the metal ions that play the role of association mediators. Figure 4-3 presents the infinite coordination polymer obtained by the polyassociation of an exo-ditopic cyclic bis-pyridine ligand and silver cations, observed in the solid state, as described by Hosseini *et al.* The same author also describes the remarkable formation of quintuple helical hydrogen bonded network.^[189]

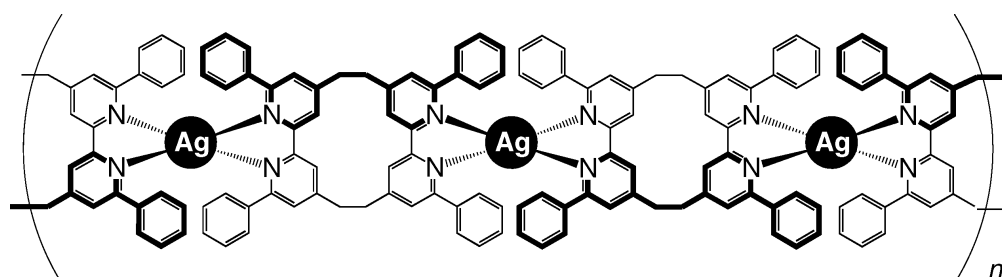


Figure 4-3. Silver cation induced self-assembly of an organometallic coordination polymer.

4.2. Studies on a Novel Supramolecular Polymer System Involving Multiple Heterocomplementary Polytopic Components.

In this work we present a novel two-component homoditopic supramolecular system capable of associating into polymeric fibers. Evidence for the aggregation behavior into fibrous structures has been obtained by NMR analytical methods, electron microscopy (EM) analysis and viscosimetric studies, from a variety of organic solvents and solvent mixtures. The strong affinity of the DAD-DAD hydrogen bonding sites for double-faced cyanuric acid type wedges drives the supramolecular polymeric assembly in apolar and chlorinated organic solvents. The strong influence of concentration, temperature, stoichiometry, as well as of end-capping and cross-linking agents on the fiber formation process has been demonstrated. A mathematical model has been developed correlating the experimental data with the calculated polymer distributions.

Part of this work was realized in collaboration with Dr. Marc Schmutz^[83] and Dr. Mike Krische.^[82]

4.2.1. Design Strategy

On account of the previous contributions to the field of supramolecular materials and their reported results, the design of a novel and potentially interesting supramolecular polymer system was fueled with a set of initial considerations.

Choice of the molecular recognition units - nature of the noncovalent interactions

We searched for purely organic systems, in which the molecular recognition driven polyassociation of monomers would be insured by a well defined hydrogen bonded pattern of complementary units. Previous examples have strongly favoured this type of interaction as it combines simplicity with directionality. Ionic interactions are less directional and the polymer architecture becomes difficult to control. Although coordination bonds are highly directional, most metal ions have multiple coordination sites and oxidation states, complicating the construction of a defined polymeric architecture. Also, owing to their environmental toxicity, an informed choice would have to be made with respect to the employed metal ions in view of potential applications.

Meijer *at al.* have demonstrated in their groundbreaking work the importance of a very strong association constant between the recognition units.^[161] The high association constant displayed between the self-complementary quadruple H-bonding ureidopyridone recognition sites (AADD) drives the polyassociation in chloroform solution to such an extent as to induce conventional polymer properties such as high viscosity in isotropic solutions.

On the basis of these considerations we felt that the exploration of the previously discussed Hamilton type receptor/cyanuric acid substrate system (cf. 1.2.2.2) would be an excellent candidate to be explored in the context of supramolecular polymeric systems. The high association constants through the formation of six hydrogen bonds between a Janus-type cyanuric wedge (ADA-ADA-array) (**B**) and a corresponding diaminopyridine substituted

isophthalamide receptor (DAD-DAD-array) (**A**) suggested their incorporation into the monomeric backbones (Figure 4-4).

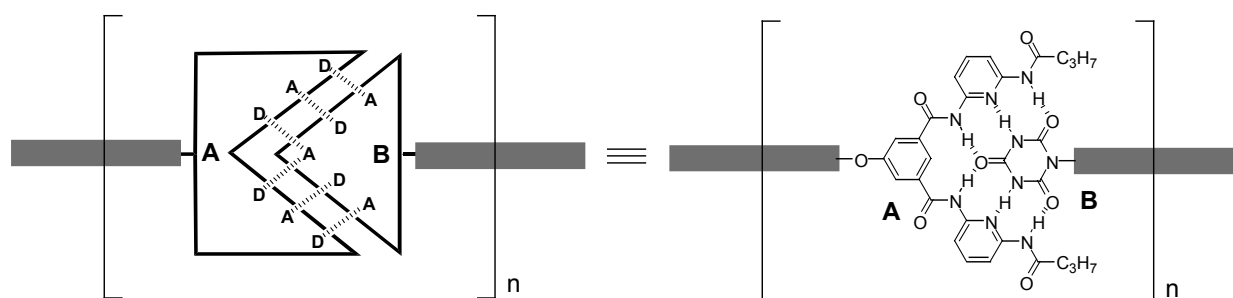


Figure 4-4. Choice of the hydrogen bonded molecular recognition units.

Supramolecular homo- or heteropolymers ?

One can think of two types of monomeric units, employing the heterocomplementary units A and B, in order to construct a mainchain supramolecular polymer. Either self-associating heteroditopic monomers (AB) or two-component mixtures of heterocomplementary homoditopic monomers (AA plus BB) can be used. Polyassociation of AB type monomers generates supramolecular homopolymers. Initiation and growth occur immediately after generation of the recognition groups. Regularly alternating supramolecular heteropolymers are formed upon mixing stoichiometric ratios of AA and BB.

We chose the AA plus BB type two-component system for a number of reasons:

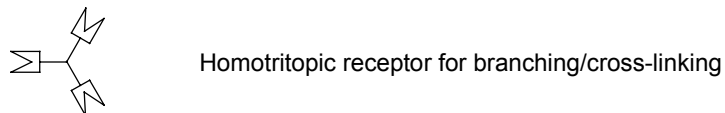
- Symmetrically substituted monomers would be easier to prepare and characterize.
- The control of the extent of polymerization through slight stoichiometric imbalances between AA and BB presents an additional level of control compared to the uncontrolled AB type polymerization requiring additional chain stopper molecules. (As will be shown later, excess of one of the two components acts in a similar way as an end-capping agent).
- Facile design of two-dimensional and three-dimensional cross-linking agents is envisaged.

Figure 4-5a schematically presents the different features that the polymeric assemblies are supposed to exhibit:

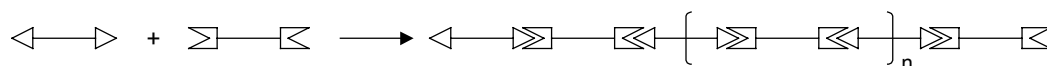
- Linear polymerization, insured by the polyassociation of homoditopic receptor AA and substrate BB.
- Branching through a dendritic homotritopic receptor, controlling the extent of cross-linkages in the linear polymer chains.
- Various means of achieving molecular weight control, such as employing AA and BB in nonstoichiometric ratios or using substances bearing a single recognition group as chain stoppers.

a Supramolecular Polymers — Dynamic Materials

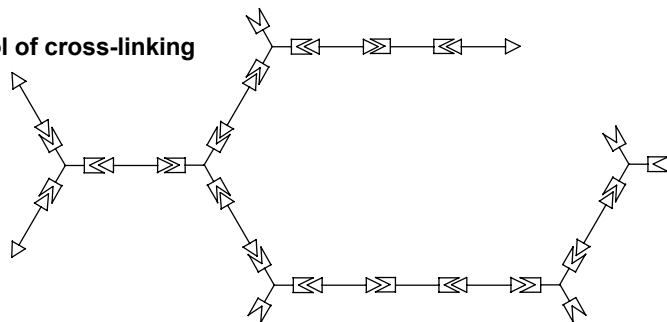
Building blocks :



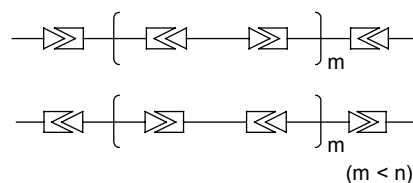
Linear polymerization



Control of cross-linking



Control of molecular weight distributions



b Molecular Components

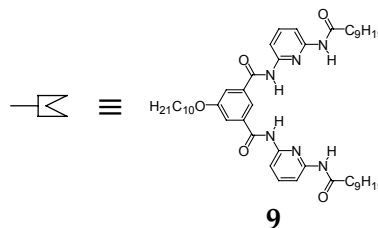
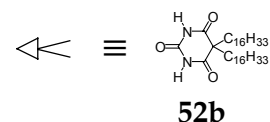
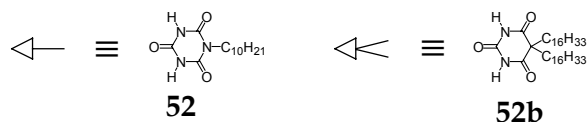
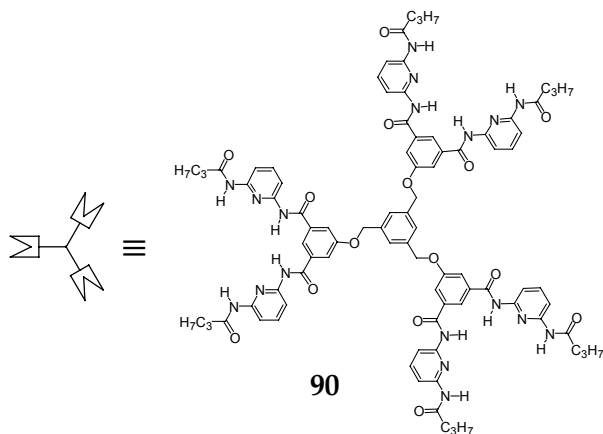
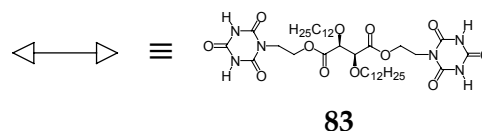
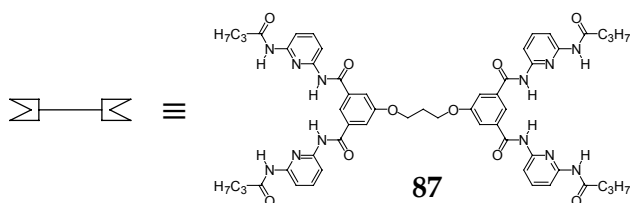


Figure 4-5. a) Aspects of the panorama of supramolecular polymer formation and schematic representation of the building blocks. b) Target molecular components.

Design of the backbone and incorporation of functional groups

The design of the molecular backbone of the monomers is also important, as it will have the main influence over the polymer's properties. Thermal stability and compatibility with the hydrogen bonding motifs is a requirement. Ease of synthesis and versatility of functionalization is a desirable goal. For our first investigations, we decided to employ a chiral tartaric acid spacer, in which the hydroxyl functions are alkylated by an aliphatic chain, in order to connect two Janus-wedge subunits. A simple 1,3-dioxopropane spacer was used to connect the corresponding receptor recognition groups. The construction of the branching agent was achieved by a mesitylenic spacer, dentritically linking three receptor recognition groups *via* ether linkages (Figure 4-5b). The envisaged linear supramolecular polymer unit is represented in Figure 4-6.

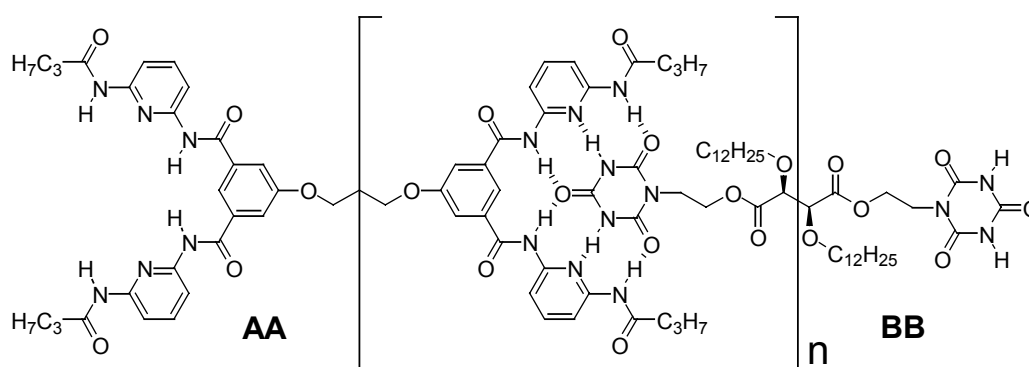
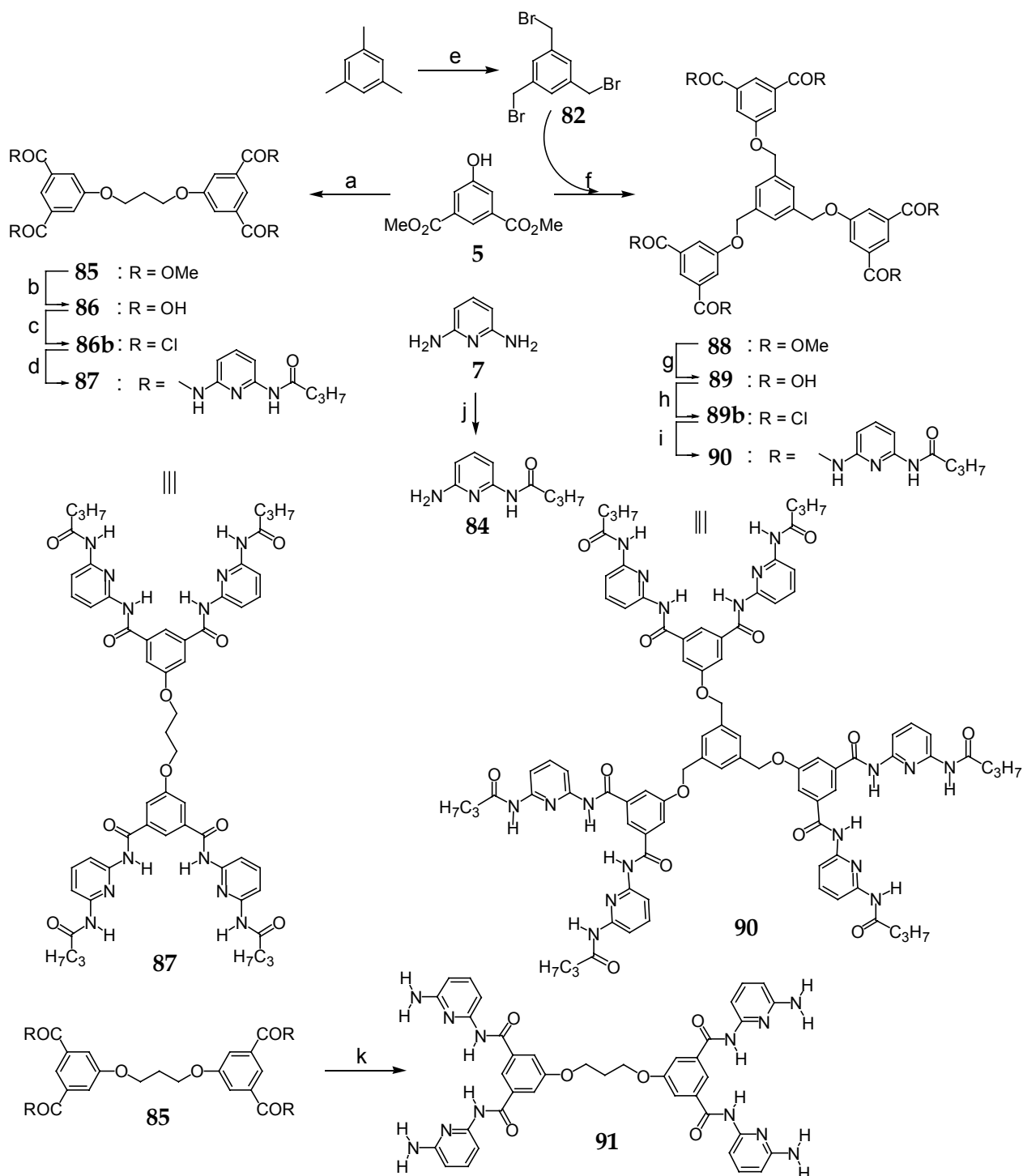


Figure 4-6. Linear supramolecular polymer formed by H-bond mediated molecular recognition between heterocomplementary binding sites of homoditopic bisreceptor AA and homoditopic biswedge BB.

The terminal butyryl amides of the receptors are introduced to insure their solubility in chlorinated solvents. The polar cyanuric recognition groups of biswedge BB are solubilized by long alkyl chains on the tartaric linker. Modifying the substitution pattern in these positions is synthetically easy to achieve and will permit the fine tuning of materials properties, for example by replacing the alkyl chains by perfluorinated alkyl chains.

4.2.2. Synthesis of the Molecular Components.

A modular and convergent route for the synthesis of the cyanuric acid-based receptors **87** and **90** (Scheme 4-1) (which will be referred to as bisreceptor **87** and trisreceptor **90** for clarity), was developed to facilitate access to preparative quantities of these materials.

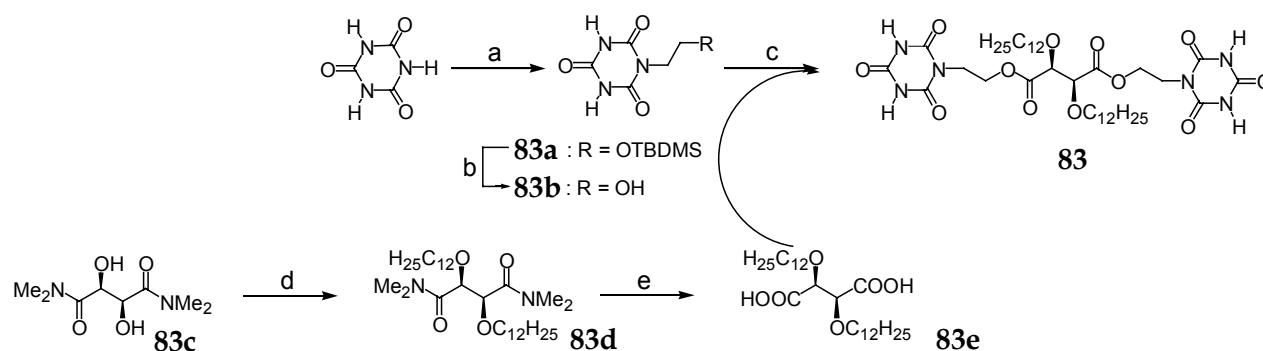


Scheme 4-1. Synthesis of the homoditopic receptor **87** and the homotripic receptor **90**. a) 1,3-Dibromo-propane, DMF, K_2CO_3 , $60^\circ C$, 80% ; b) NaOH, EtOH/ H_2O , reflux, 95% ; c) $SOCl_2$, reflux ; d) **84**, Et_3N , THF, $0^\circ C$, 99% ; e) NBS, AIBN, CCl_4 , hv, 11% ; f) **82**, DMF, K_2CO_3 , $60^\circ C$, 59% ; g) LiOH, H_2O/THF , reflux, 89% ; h) $SOCl_2$, DMF cat., reflux ; i) **84**, Et_3N , THF, $0^\circ C$, 87% ; j) butyryl chloride, Et_3N , THF, $0^\circ C$, 60% ; k) **7**, $n-BuLi$, THF, $-78^\circ C$, 40%.

O-Alkylation of dimethyl 5-hydroxyisophthalate **5** was accomplished with 1,3-dibromopropane, or 1,3,5-tris-bromomethyl-benzene **82**, to yield tetraester **85**^[82] or hexaester **88**, respectively. 1,3,5-Tris-bromomethyl-benzene **82** was prepared from mesitylene by a radical allylic bromination step. Esters **85** and **88** were subsequently hydrolyzed to their corresponding

carboxylic acids, **86** and **89**, and converted to the acid chlorides, **86b** and **89b**. Treatment of the acid chlorides with previously prepared *N*-(6-amino-pyridin-2-yl)-butyramide **84** afforded receptors **87** and **90** in good yields. Monoamide **84** was obtained by statistical acylation of 2,6-diaminopyridine **7** with butyryl chloride. Unsubstituted tetramine **91** was synthesized from tetraesters **85** by treatment with excess of the lithium salt of diaminopyridine **7**.

Synthesis of the *L*-tartaric bis-cyanurate **83**^[82] (Scheme 4-2) (termed biswedge **83** for clarity) was achieved by direct *N*-alkylation of cyanuric acid with (2-bromo-ethoxy)-*tert*-butyl-dimethyl-silane to give **83a**, followed by deprotection of the TBDMS group to yield the free alcohol **83b**, which was reacted *via* an EDC coupling^[190] to *L*-*O,O*-didodecyl-tartaric acid **83e**. Diacid **83e** was prepared by *O*-alkylation of *N,N,N',N'*-tetramethyl-*L*-tartaramide **83c**, followed by acidic hydrolysis of the obtained **83d**. The synthesis of decyl cyanurate **52** has been previously described (*N*-alkylation of cyanuric acid with decyl bromide) (cf. 2.2.2). Dihexadecyl barbiturate **52b** was prepared from diethyl dihexadecylmalonate and urea.



Scheme 4-2. Synthesis of the ditopic substrate **83**. a) (2-Bromo-ethoxy)-*t*-butyl-dimethyl-silane, DMSO, K_2CO_3 , 60°C; b) TBAF, THF, r.t; c) EDC, DMAP, pyridine, r.t; d) DMF, NaH, dodecyl iodide, r.t; e) conc. HCl/H₂O, reflux.

4.2.3. Solution Studies on the Polymeric Assemblies

4.2.3.1. Determination of Association Strengths

In order to evaluate and predict the extent of polymerization in solution upon mixing biswedge **83** with bisreceptor **87** or with trisreceptor **90**, the knowledge of the association constants displayed by the systems is required. For a supramolecular polymeric assembly, the determination of the binding constants is *a priori* not possible due to the underlying complex equilibrium systems, involving a great variety of equilibrating species. However, we can assume the two cyanuric binding heads of the ditopic wedge **83** to exhibit an affinity for the polytopic receptors **87** and **90**, which is comparable to that of the corresponding monotopic cyanurate wedge **52**. Thus, a series of titration studies were conducted in chloroform, which involved the progressive addition of the monotopic wedge **52** to a dilute solution of trisreceptor **90** (Figure 4-7a), bisreceptor **87** (Figure 4-7b) and monoreceptor **9**. The chemical shifts of selected proton signals were monitored and the datasets obtained were used as input for the calculations of the constants, using the computer program *Chem-Equili* (cf. 5.2.3, for further details about the titration protocols, see 5.2.4).

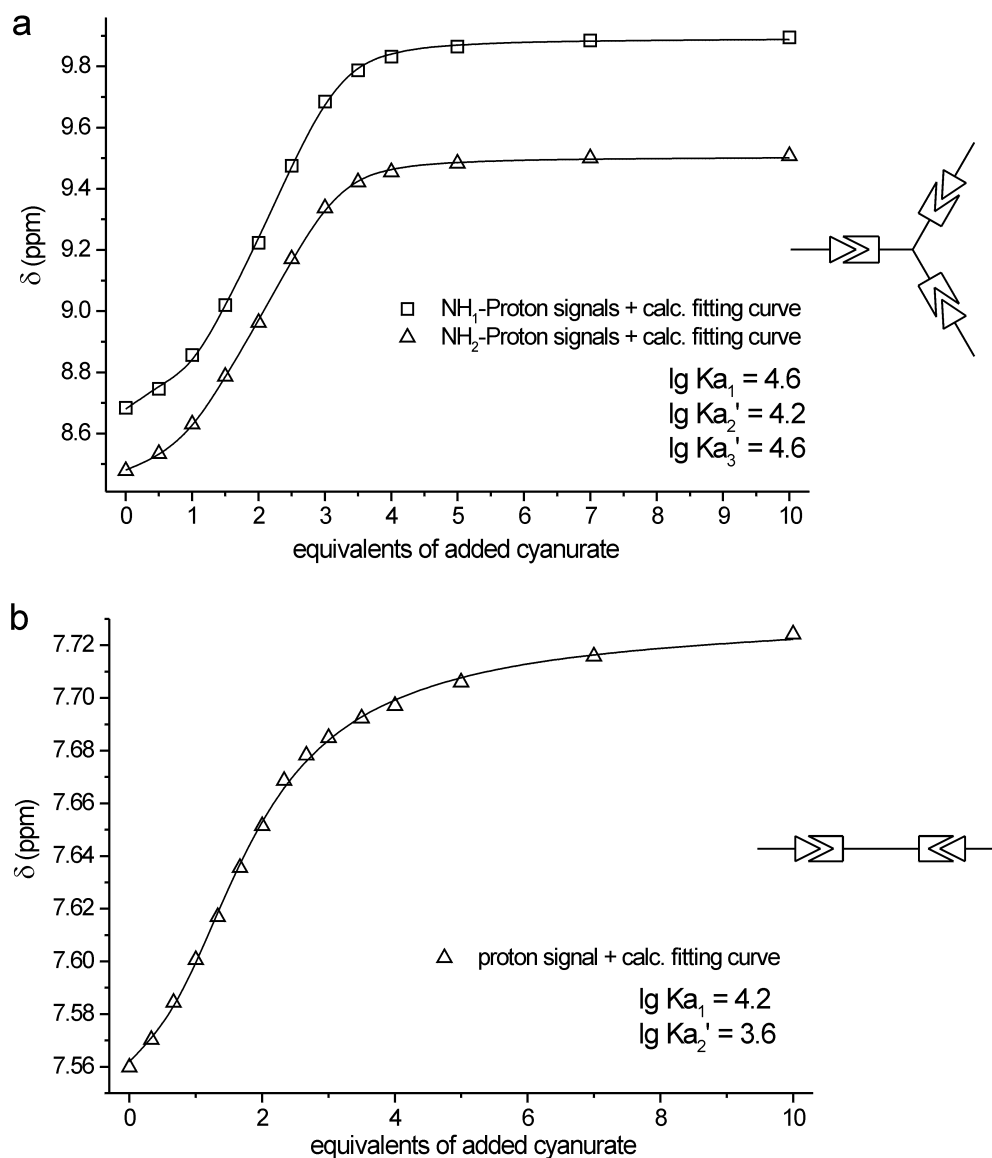
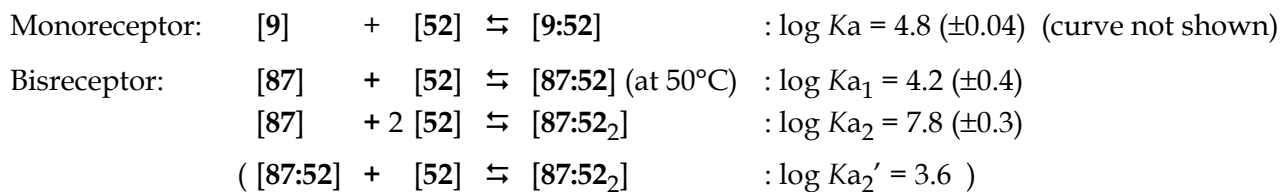
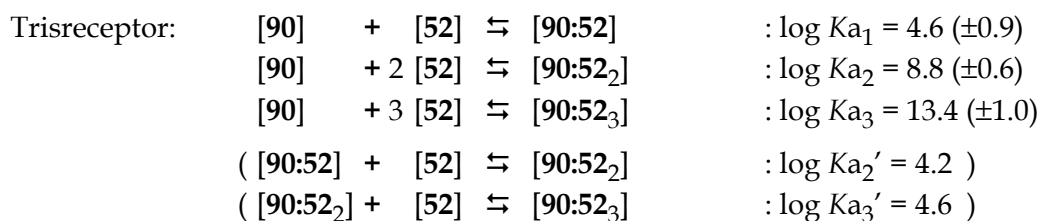


Figure 4-7. a) ¹H NMR (200 MHz) titration plot of the chemical shift values of both amide-NH proton signals of trisreceptor **90** (CDCl₃, 0.5 mM, r.t.) as a function of added cyanurate **52**. b) ¹H NMR (200 MHz) titration plot of the chemical shift value of an isophthalic proton signal of bisreceptor **87** (CDCl₃, 1.0 mM, 50°C) as a function of added cyanurate **52**. The straight lines represent the calculated fitting curves for the experimental data point series.

The following chart summarizes the equilibrium models applied and the results of the *Chem-Equili* calculations. The obtained association constants are in good agreement with the order of magnitude for similar systems, described by Hamilton *et al.* (1.2.2.2).^[61b]





The titration experiment of bisreceptor **87** with cyanurate **52** had to be carried out above 40°C in chloroform, as **87** undergoes a slow exchange process on the NMR time scale below 40°C, probably with other rotamers/isomers or even with (an)other nonspecific aggregate(s). Characterization of this observation was not pursued further, as this phenomenon was only observed in chloroform. In deuterated DMSO, methanol, dichloromethane or tetrachloroethane, bisreceptor **87** appears as a discrete averaged species in the NMR spectrum. The increased temperature of the experiment is the reason why the obtained values of $\log K_{a1}$ and $\log K_{a2}$ are lower than those obtained for complexes **9:52** or **90:52₃**. Similarly, pure trisreceptor **90** displays a broadened spectrum in chloroform due to the formation of nonspecific intermolecular associations involving the numerous hydrogen bonded acceptors and donors and to conformational diversity. This type of behavior has also been identified in the case of the oligoisophthalamide **51** (cf. 2.2.3.1). Titration of **90** with **52** results in an abrupt sharpening of the peaks.

4.2.3.2. Cooperativity of Substrate Binding

The highly cooperative binding of cyanurate **52** to both receptors **87** and **90** has been identified by Scatchard Plots for both supramolecular systems. *Figure 4-8* shows the species distribution plot and the derived Scatchard Plot for the **90:52₃** four-component assembly. A brief description of the thermodynamic phenomenon of cooperativity and the various methods employed for its representation has already been described earlier (cf. 2.2.3.4)^[88-90] and will not be repeated here.

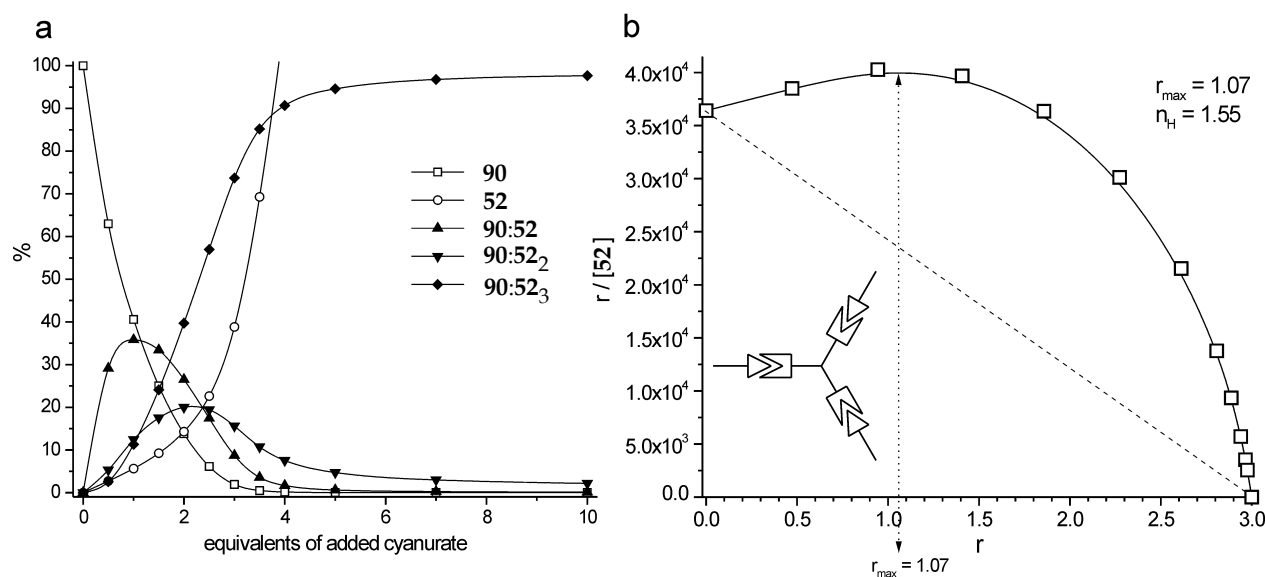


Figure 4-8. a) Species distribution plot (%) during the titration of **90** ($c_0 = 0.5$ mM) with decylcyanurate **52**. b) Scatchard Plot as an excellent diagnostic for positive cooperativity by the concave shape of the curve. For comparison, the dotted zero-cooperativity line is represented in the graph. The maximum of the Scatchard Plot defines the Hill coefficient n_{H1} .

The maximum of the Scatchard curve at $r_{\max} = 1.07$ allows the determination of the Hill coefficient:

$$n_H = t / (t - r_{\max}) = 1.55 \quad (\text{for } t = 3)$$

4.2.3.3. Variable Temperature Studies – Qualitative Evidence for Aggregate Formation

Upon mixing stoichiometric amounts of bisreceptor **87** and biswedge **83**, at 5 mM concentration with respect to each molecular component, in a nonpolar solvent, the formation of a supramolecular linear polymer $[\mathbf{87}:\mathbf{83}]_n$ was anticipated. When a $[\text{D}_2]$ tetrachloroethane solution of such a mixture is heated from -20°C to 90°C , the ^1H NMR spectra show a significant sharpening of the peaks, due to the partial rupture of the hydrogen bonds holding the polymeric assemblies together. The rupture of the hydrogen bonds occurs visibly above 50°C , as suggested by the shifting of the amide proton signals (10.0 ppm and 9.2 ppm) of the receptor towards higher fields. At low temperature, the H-bond mediated association is much stronger, resulting in a more highly aggregated polymeric material with a large distribution of different species, as a result of which the signals are considerably broadened (Figure 4-9a).

This effect is even more pronounced if a similar experiment is conducted on the mixture of trisreceptor **90** and biswedge **83** in a 1 : 1.5 molar ratio (5 mM and 7.5 mM, respectively). This can be explained with the formation of a polymeric, presumably highly entangled network $[\mathbf{90}:\mathbf{83}]_{1.5}_n$ (Figure 4-9b).

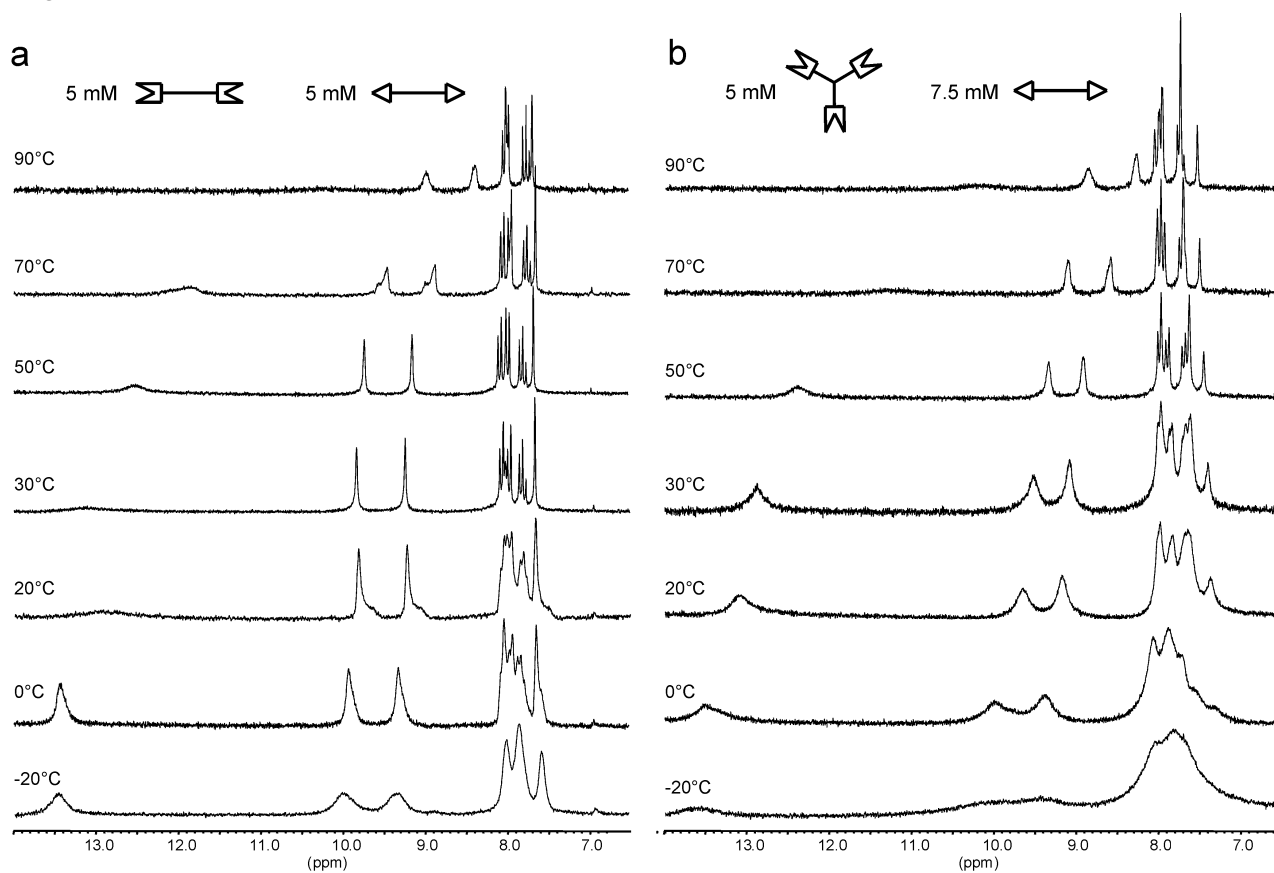


Figure 4-9. Variable temperature experiments (5 mM) in $[\text{D}_2]$ tetrachloroethane of the a) linear supramolecular polymer $[\mathbf{87}:\mathbf{83}]_n$ and the b) entangled supramolecular network $[\mathbf{90}:\mathbf{83}]_{1.5}_n$.

4.2.3.4. End-capping and Cross-linking in Solution

Further support for our assumption of aggregate formation by H-bond mediated supramolecular polymerization of molecular components arose from a series of solution studies, elucidating the behavior of polymers $[87:83]_n$ and $[90:83]_{1.5}_n$ upon the addition of a branching and an end-capping agent, respectively.

End-capping of the $[90:83]_{1.5}_n$ network

If cyanurate **52** is added portionwise to a polymeric network of $[90:83]_{1.5}_n$ (5 mM in $[D_2]$ tetrachloroethane), this monotopic wedge competes with the ditopic cyanurate **83** for the occupation of the receptor binding sites. The result is a decrease in the degree of entanglement towards the formation of smaller species, a trend which is supported by the significant sharpening of the initially very ill-defined spectrum of $[90:83]_{1.5}_n$ with increasing amounts of added **52** (Figure 4-10a).

The addition of an end-capping agent should be equivalent, in a first approximation, to a change in the stoichiometry in favor of **83** in the $[90:83]_{1.5}_n$ polymer. This is indeed what we observed in a 1H NMR experiment involving the portionwise addition of **83** to a mixture of $[90:83]_{1.5}_n$ in tetrachloroethane at 5 mM. The result is a noticeable sharpening of the signals, similar to that observed for the end-capping experiment (results not shown).

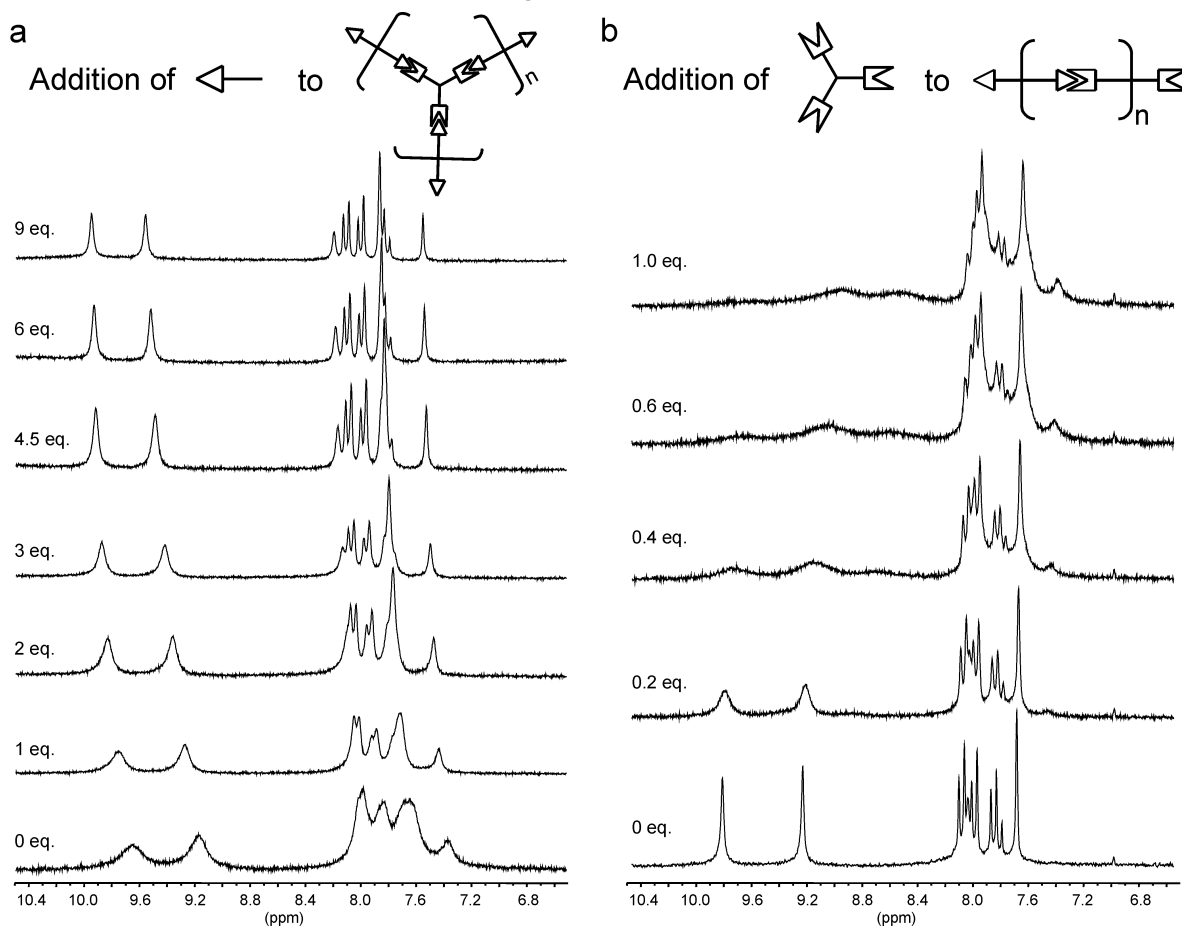


Figure 4-10. a) End-capping: addition of cyanurate **52** to $[90:83]_{1.5}_n$ (1H NMR, 200 MHz, 5 mM, $C_2D_2Cl_4$). b) Cross-linking: addition of trisreceptor **90** to cyanurate **52** to $[87:83]_n$ (1H NMR, 200 MHz, 2 mM, $C_2D_2Cl_4$).

Branching of a linear polymer [87:83]_n

The inverse trend, the further broadening of a stoichiometric mixture of bisreceptor **87** and biswedge **83** (2 mM in tetrachloroethane), occurs if branching receptor **90** is added to the mixture. This broadening can be interpreted as the result of a higher degree of cross-linking in the mixture (Figure 4-10a).

4.2.3.5. Relaxation Studies in Chloroform and NOE Experiments

NMR proton relaxation time studies supported our assumption of higher molecular weight aggregate formation when bisreceptor **87** was mixed with stoichiometric amounts of **83**. T_1 measurements were conducted on 10 mM [D]chloroform solutions of discrete complex **87:52**₂ and the supramolecular polymer [87:83]_n, at NMR spectrometer frequencies of 200 MHz and 500 MHz, the comparison of the obtained values of T_1 at a given temperature allowed us to confirm the formation of higher molecular weight aggregates in solution.

We assume that relaxation takes place exclusively by intramolecular dipole-dipole relaxation modes, neglect other possible relaxation contributions (the presence of oxygen in the solutions, the intermolecular relaxation modes and the chemical shift anisotropy), and assume a 10% experimental error range. We can then plot, for a 200 MHz and a 500 MHz magnetic field, for each proton signal, for which the T_1 was *experimentally* determined, the *calculated* evolution of its relaxation time as a function of the rotational-diffusion correlation-time τ . This is achieved using equation 1^[191] and distances between the neighboring hydrogens as determined by molecular modeling (energy minimization with *MacroModel*, Amber force field) (Figure 4-11).

$$\frac{1}{T_1} = \sum_{i=1}^n \frac{3}{10} \frac{\gamma_H^4 \hbar^2}{r^6} \left(\frac{\tau_c}{1 + \omega_0^2 \tau_c^2} + \frac{4 \cdot \tau_c}{1 + 4 \cdot \omega_0^2 \tau_c^2} \right) \quad (\text{variables in cgs units}) \quad (\text{eqn. 1})$$

$$\omega_0 = 2\pi\nu_0$$

$$\nu_0 = \text{Spectrometer frequency [Hz]}$$

$$\gamma_H = \text{Gyromagnetic const. for hydrogen}$$

$$\tau_c = \text{Correlation time [sec]}$$

$$r = \text{Dist. between proximal hydrogens}$$

$$i = \text{Number of proximal hydrogens}$$

The positioning of the four experimentally determined values of T_1 for selected protons in the discrete complex **87:52**₂ and in the supramolecular polymer [87:83]_n on their corresponding calculated relaxation time curves, at 200 and 500 MHz, results in a significant increase in the correlation time of the supramolecular polymer [87:83]_n at the high spectrometer frequencies. This is in agreement with the assumed presence of higher molecular weight material in solution for the [87:83]_n polymer compared to the discrete complex **87:52**₂. Figure 4-11 illustrates these findings using the results obtained for proton H_B (τ ([87:83]_n) = 7.94·10⁻¹⁰ s and τ (**87:52**₂) = 2.63·10⁻¹⁰ s).

This increase in the correlation time with molecular size reflects the capability of larger molecules to keep the memory of their orientation in solution, due to slower rotational and translational motions (Figure 4-11). If other proton signals are followed, the values τ can be markedly different, suggesting that our model has limitations with respect to its accuracy or that the different protons may be subject to additional modes of relaxation which have been neglected for simplicity reasons.

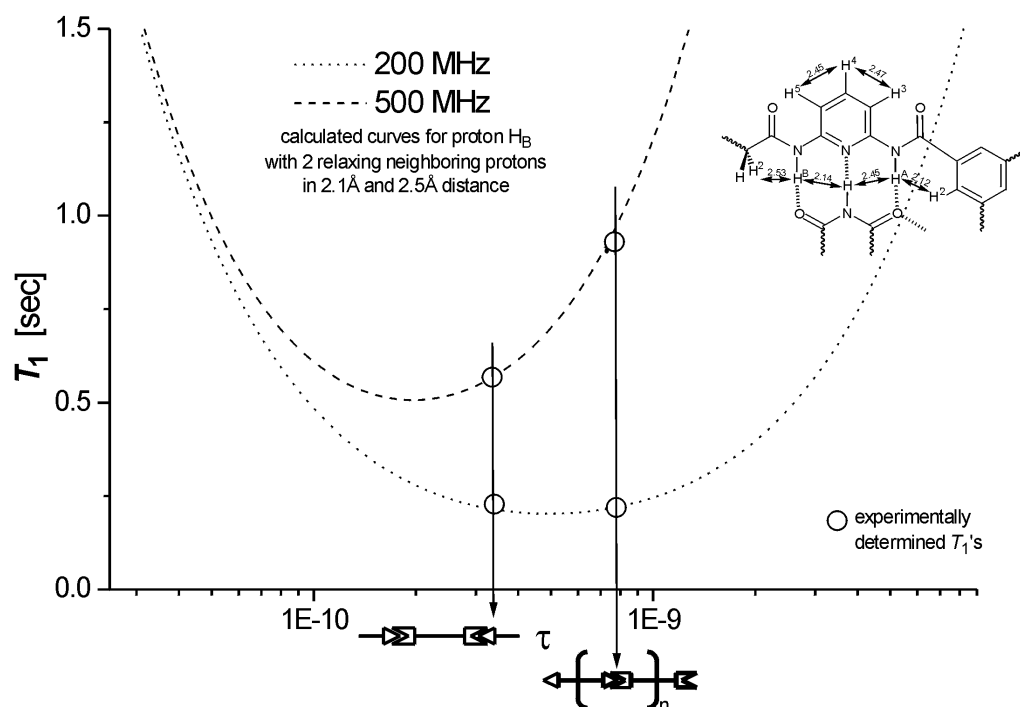


Figure 4-11. Evolution of the calculated relaxation time T_1 of proton H_B as a function of the rotational diffusion correlation time τ_c and positioning of the experimentally determined relaxation times on the curves (o).

By further evaluation of the relaxation time results, it is possible to determine a rough molecular volume for the polymer $[87:83]_n$ on the basis of equation 2. It is assumed (and later shown by viscosimetry studies) that the viscosity of chloroform is not considerably affected under these conditions (initial concentration of **87** and **83** : 10 mM) ($\eta_{\text{CHCl}_3}(25^\circ\text{C}) = 0.537 \text{ mPa}\cdot\text{s}$).

$$\tau_c = \frac{4\pi\eta a^3}{3kT} \longleftrightarrow V_m = \frac{\tau_c kT}{\eta} \quad (\text{eqn. 2})$$

With the observed value of $\tau_{\text{max}} = 8 \cdot 10^{-10} \text{ s}$, the molecular volume of the $[87:83]_n$ aggregate was calculated to be approximately 6000 \AA^3 . In order to determine to which average polymerization extent this value corresponds, molecular volume calculations were carried out using Spartan. The molecular volume of a molecule of bisreceptor **87** and biswedge **83** were found to be approximately 1140 \AA^3 and 860 \AA^3 , respectively. The molecular volume calculated by the relaxation data would thus correspond to an average trimeric aggregate $[87:83]_3$.

The change in the sign of the NOE cross peaks, observed for polymer $[87:83]_n$ between the imide NH of **83** and the amides of **87**, with temperature (from 0°C to 50°C , 10 mM, CDCl_3) is also a qualitative indication of the passage from aggregated/higher molecular weight supermolecules to low molecular weight species. As expected, the temperature increase is accompanied by a decrease in complex stability and a rupture of the polymeric H-bonded linear aggregates.

4.2.3.6. Maldi-TOF Mass Spectrometry

Samples in chloroform of discrete complex $[87:52_2]$ and of the polymeric assembly $[87:83]_n$ were analyzed by Maldi-TOF mass spectroscopic methods. 1,8,9-Trihydroxyanthracene and 9-aminoanthracene matrices were tested. However, no peaks corresponding to the supramolecular assemblies could be detected in the numerous runs, even if the samples were prepared according to a special silver labeling technique, described by Reinhoudt *et al.*[192] The relatively harsh

ionization conditions disrupting the relatively weak H-bonded supramolecular associations and the use of polar protic matrices capable of interacting with the numerous hydrogen bonding sites of the molecular components, may be possible reasons for the failure of the experiment.

4.2.4. Crystal Structure of Bisreceptor **87**

Numerous attempts were made to obtain single crystals suitable for X-ray analysis from both polymeric systems $[87:83]_n$ and $[90:83_{1.5}]_n$, and of the discrete entities $87:52_2$, $90:52_3$. The formation of discrete cocrystals of both bis- and trisreceptor with other Janus-wedges, such as butylcyanurate **58** and dibutylbarbiturate **3** were also targeted. Cocrystallization attempts were also made with bisreceptor **91**, a more insoluble version of **87** due to the lack of its terminal butyryl groups. Quite a number of solvent combinations and diffusion techniques were tested, but they all lead to precipitation of amorphous solids rather than to the formation of defined (co)crystals. However, pure bisreceptor **87** yielded single-crystalline needles when crystallized by slow diffusion of acetonitrile into a dilute (2.5 mM) solution of **87** in DMSO. These crystals were analyzed using a high energy X-ray beam from a synchrotron radiation source.^[62]

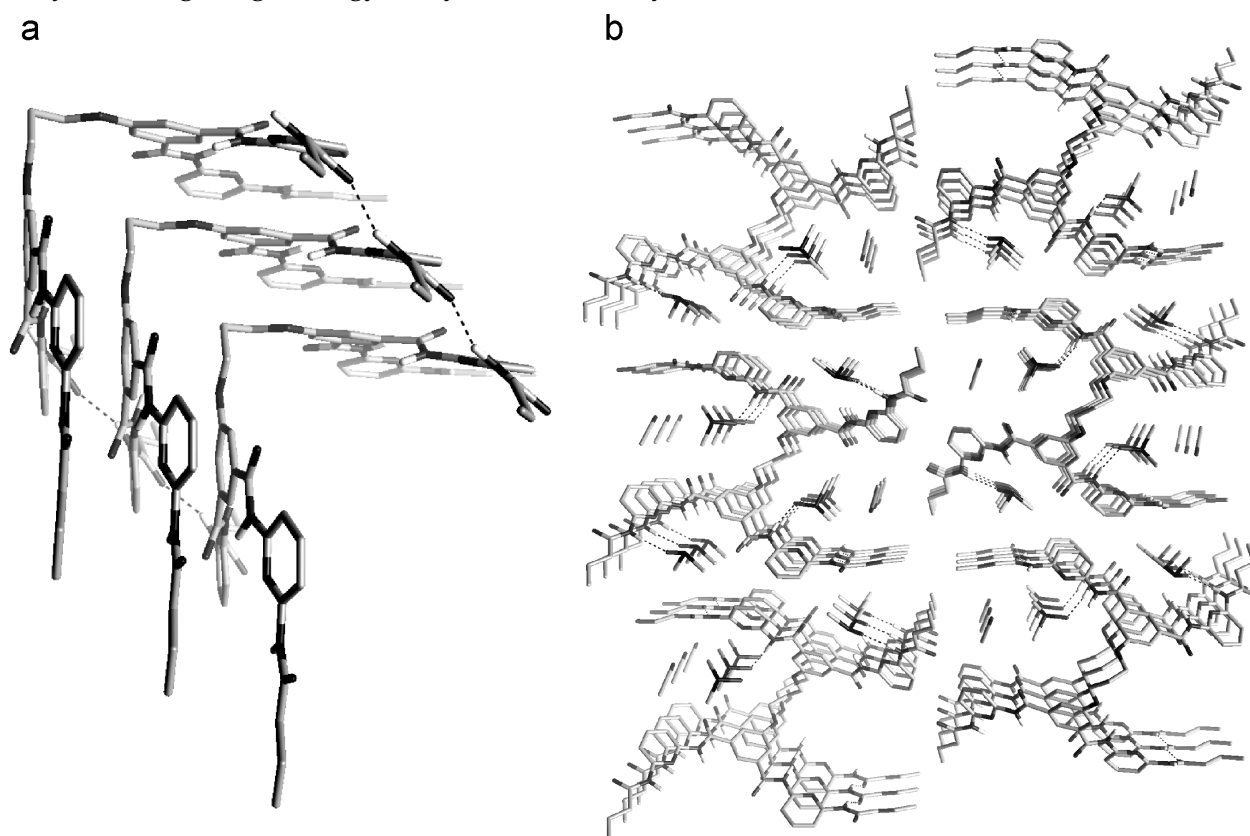


Figure 4-12. Stick representations of the crystal structure of bisreceptor **87**. a) Side view of the relative arrangement of the tweezers-like structure, showing the intermolecular hydrogen bonds between terminal CO-NH amides as a black dotted line. b) Top view of a crystal lattice intersection showing the DMSO molecules hydrogen bonded to the isophthalamide NHs. All CH hydrogens have been omitted for clarity.

4.2.4.1. Crystallographic Aspects

The structure has a monoclinic unit cell and contains 4 molecules of **87** (2 enantiomeric pairs), 4 molecules of MeCN and 8 molecules of DMSO. The asymmetric unit cell only contains half a

molecule of **87**, with the central methylene carbon of the propane bridge being the part of a C_2 -axis generating the whole molecule by a 180° rotation (*Figure 4-12*).

4.2.4.2. Structural Aspects

Figure 4-12a shows the tweezers-like structure of bisreceptor **87** in the crystal. The two planes of the isophthalic rings within one receptor molecule form an angle of 96.6° . The recognition groups show an interesting spatial arrangement. They are in the *s-cis/s-trans* conformation with respect to the aryl-CO bonds (cf. 2.2.1, conformation D2). This conformation is *not* the one suitable for binding a cyanuric substrate. Two intermolecular NH-O hydrogen bonds (3.05 \AA , 165°) are formed involving the terminal amide functionalities. There is no aromatic overlap between molecules of **87**, even though the representations may suggest it. Two molecules of DMSO per molecule of bisreceptor **87** are hydrogen bonded to the isophthalamides of the latter (NH-O: 2.86 \AA , 171.6°) (*Figure 4-12b*). Thus, all the polar NH-functions of bisreceptor **87** molecules are satisfied by hydrogen bonds, either with themselves or with solvent molecules.

This behavior in the solid state could be extrapolated to the solution state behavior of the pure bisreceptor **87**, and to pure trisreceptor **90** as well, where conformational equilibria and nonspecific intermolecular association involving the hydrogen bonded motifs are presumably responsible for broadened proton NMR spectra or even for the existence of discrete aggregates (as for pure receptor **87** in chloroform). A similar behavior has been observed for the isophthalamide molecular strand **51** (cf. 2.2.3.1).

4.2.5. Electron Microscopy Studies

Definite evidence of aggregate formation was obtained after noting that the addition of hydrocarbon solvent such as heptane to stoichiometric mixtures of bisreceptor **87** and biswedge **83** (5 - 10 mM, chloroform) resulted in a highly viscous mixture, which could be explained with the formation of long and entangled fibers. Indeed, the decrease in polarity by the addition of the hydrocarbon solvent should enhance the strength of the hydrogen bonded associations, leading to a shift in the species distributions towards higher order polymeric assemblies (cf. 4.2.6). The solutions behave like reversible gels: they liquefy (lose their viscosity) upon heating and reform the gel after cooling and standing at room temperature. This interesting observation prompted us to examine these viscous solutions by electron microscopy (EM).^[83]

4.2.5.1. Fiber Formation in Chloroform/Heptane Mixtures

That the viscous solutions indeed come from the formation of fibers was first proven by EM studies on stoichiometric mixtures of bisreceptor **87** and biswedge **83** in chloroform/heptane (1 : 4, 2.5 mM) solvent mixtures. The viscous solutions were prepared by dissolving **87** and biswedge **83** in chloroform and adding the excess heptane. The formation of fibers was detected by both direct observation *and* by cryofracture techniques. These EM techniques have already been discussed in detail in section 2.2.4.4 (EM sample preparation procedures can be found under 5.1.3). *Figure 4-13* shows the extended fibrous networks observed in both cases. For comparative reasons, 2.5 mM solutions of stoichiometric mixtures of bisreceptor **87** and biswedge **83** in pure chloroform were investigated by EM as well, but no fibers or defined aggregates could be observed.

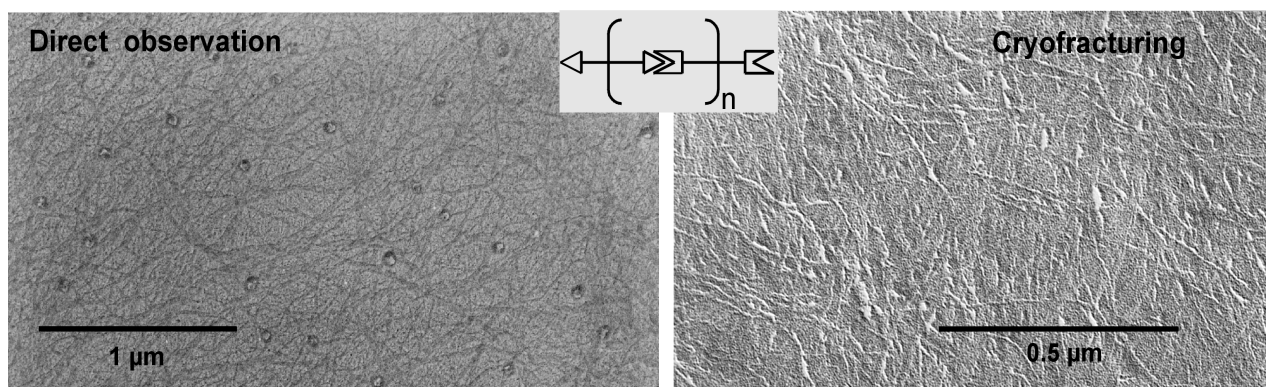


Figure 4-13. Extended dense fiber network obtained from 2.5 mM solutions in CHCl_3 /heptane (1 : 4) and evidenced by direct observation and by cryofracturing (after rotary shadowing of the surfaces).

4.2.5.2. Fiber Formation in Tetrachloroethane

Tetrachloroethane was found to be a good solvent for observing fiber formation by EM investigations. Owing to its slower evaporation after placing a droplet of solution on the EM grid, the amount of deposited material could be more precisely controlled. A number of interesting observations can be reported.

All compounds, bisreceptor **87**, trisreceptor **90**, biswedge **83**, and monowedges **52** and **52b** dissolve readily in tetrachloroethane and remain in solution over time. When deposited as pure solutions in a large concentration range (varying from 1 to 10 mM) on the EM grid, *no trace* of the formation of aggregates was observed. At most, unstructured material was deposited in an unspecific manner in these blank runs. However, when stoichiometric mixtures of bisreceptor **87** and biswedge **83** (2.5 to 10 mM with respect to each component) were deposited, the formation of well defined helical fibers was observed (Figure 4-14).

Before describing in detail the characteristics of these fibers, it has to be pointed out that the formation of fibrous aggregates from **87** and **83** was found to be critically dependent on the mode of mixture preparation:

- When solid mixtures of these two compounds were dissolved (after having weighed out the solids in the desired stoichiometric ratio in the same flasks), the formation of fibers was observed in all cases, as depicted in Figure 4-14. The solutions obtained from this simultaneous dissolution of **87** and **83** as solids in the same flask were perfectly translucent. However, upon standing for several hours at room temperature, a cloudiness appeared that further intensified upon standing over several additional days resulting in a supernatant floccular white 'precipitate'. This precipitate does *not* redissolve in tetrachloroethane, even when the suspension is sonicated for 24 h at 50°C or refluxed (the boiling point of $\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_4$ is 146°C). Only the addition of a polar (DMSO) or protic (methanol) solvent and subsequent heating to near reflux finally drives the redissolution of this solid, that indeed consists of **87** and **83** (by NMR). A possible explanation for this observation could be the formation of a polymeric fibrous assembly on the basis of hydrogen bonds, that precipitates out of the solution once a critical size is obtained, probably in the form of aggregated fibers. The aggregate only redissolves in the presence of a polar/protic solvent that competes with the hydrogen bonding sites and disrupts the thermally stabilized polymer. This interesting irreversible supramolecular polymerization observed in tetrachloroethane is reminiscent of

the irreversible polymerization of proteins within the brain cell to form protein aggregates, said to be at the origin of many neuro-degenerative diseases, such as Alzheimer's and Creutzfeldt-Jakob disease.^[193]

- Interestingly, very little fiber formation was observed when the investigated solutions were prepared from separate stock solutions of the individual components.

One possible explanation for these observations could be that the local concentration generated by the simultaneous dissolution of the solids is much higher at the solid-liquid interface during the dissolution process, in comparison with mixing two stock solutions. This could lead in one case to high molecular weight aggregates from the very start, driving the subsequent irreversible precipitation from the mixture with time, a trend not observed for the mixtures prepared from separate stock solutions.

On account of these observations, all samples subsequently studied in tetrachloroethane were prepared by directly dissolving the compounds as their solid mixtures. Nevertheless, the results obtained from the EM observations of various samples were not perfectly reproducible in all studied cases. However, the general trends and observations can be summarized as follows:

*EM studies on stoichiometric mixtures of bisreceptor **87** and biswedge **83** in $C_2H_2Cl_4$*

The predominant polymeric structures observed after the deposition of stoichiometric mixtures of **87** and **83** (2.5 - 10 mM) in tetrachloroethane are isolated helical fibers, found more or less homogeneously spread over the whole EM grid, and dense tangles of material, out of which a multitude of fibers grow radially. The fibers observed can be of several micrometers in length (*Figure 4-14a*), and exhibit a high persistence length. The individual fibers do not tend to aggregate into larger superstructures. The diameter of the twisted fibers varies from 100 Å to 200 Å, suggesting that they themselves constitute an aggregate of several stacked "molecular" polymeric threads/wires, the relative positioning of which within the fiber cannot be resolved by EM. The lateral twist into twisted ribbons is only observed for a certain fiber thickness (100 - 200 Å). If the diameter of the fibers exceeds this thickness, especially towards the interior of a dense tangle (*Figure 4-14a*), rod-like uncoiled linear structures are observed.

Molecular modeling calculations suggest a length of about 45 Å for the linearly disposed repeating unit **87:83**, assuming a linear supramolecular polymerization mode, as depicted in *Figure 4-6*. If these linear supramolecular wires comprise the macroscopically observed multi-micrometer-sized fiber, this would then correspond to the stringing of several hundred of these units in the supramolecular polymer.

A characteristic property of these ribbon-like fibers, that requires further discussion, is their internal helicity. In principle, a ribbon band has two possible ways of coiling into a helical superstructure, as depicted in *Figure 4-15*. A lateral twisting force conditions the formation of both helical type A and type B structures.^[194] In the case of the twisted fibers formed by supramolecular polymer $[**87:83**]_n$, we exclusively observe the formation of helical type B structures. Both left and right handed helical twists can be detected. Helical induction, or more precisely the transmission of molecular chirality to a supramolecular level, from the enantiomerically pure tartaric biswedge **83** is obviously not strong enough in our system to stabilize one macroscopic handedness with respect to the other. Thus, the macroscopic formation

of chiral twisted ribbon fibers is not a result of chiral amplification of the molecular chirality. It may be due to a mode of association of the polymeric molecular wires within the fiber, not having any preference for one or the other chirality. The half helical pitch is about 120 nm on average (Figure 4-14b), which would correspond to about 25 linearly disposed molecular repeat units 87:83. Upon deposition of the helical fibers on the EM grid, a periodic breaking of the helical segments to form aligned straight elongated rectangles of about 120nm in length is often observed (Figure 4-14c). This periodic breaking is probably induced by the operation of cohesion forces between the fiber and the EM grid surface, reflecting the preference to maximize the surface contact with the object.

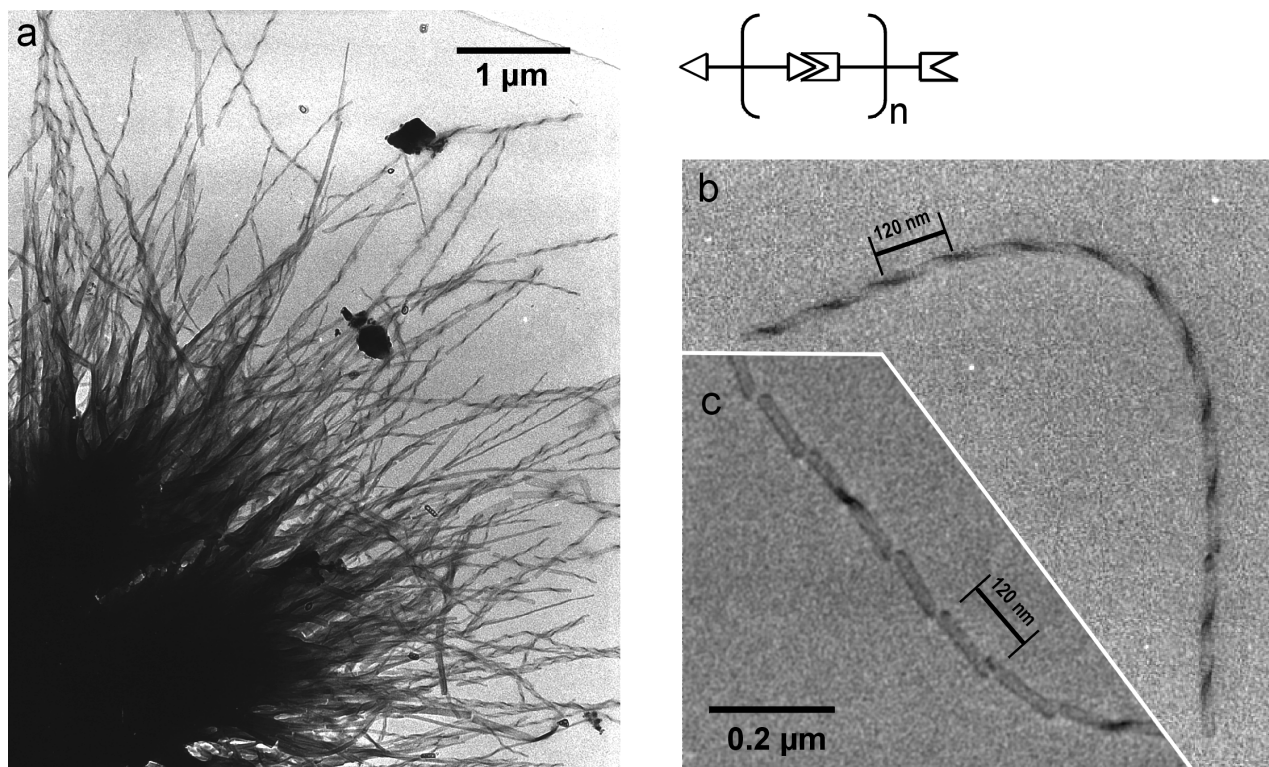


Figure 4-14. Helical fibers obtained from 5 mM solutions in $C_2H_2Cl_4$ (direct observation). a) Helical fibers radially protruding from a dense tangle of material. b) Enlargement of an isolated helical fiber, showing the regular half helical turns of 120 nm. c) Deposition induced breaking into rectangular rods of half a helical turn in length.

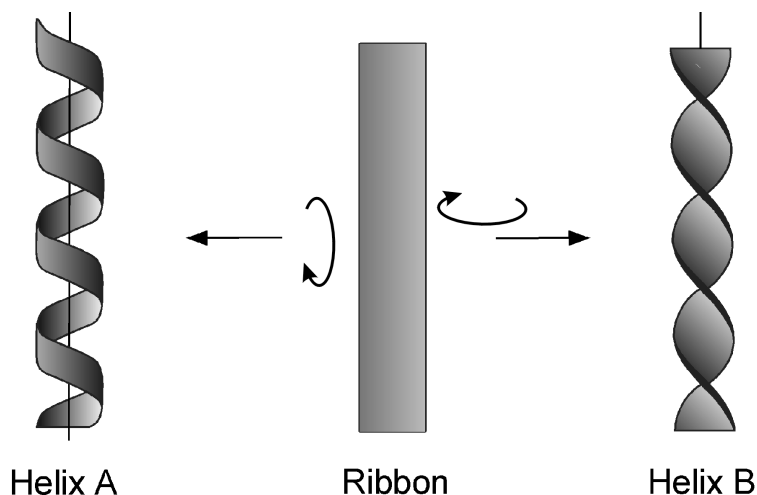


Figure 4-15. Topology of the two types of different helices that can be generated by a flat ribbon precursor.

EM studies on the influence of an end-capping agent on mixtures of bisreceptor 87 and biswedge 83 in C₂H₂Cl₄

In order to investigate the structural influences of an added end-capping agent, such as monotopic cyanurate **52** or barbiturate **52b**, on the fiber formation in tetrachloroethane, a series of samples of three-component mixtures of bisreceptor **87**, biswedge **83** and both monowedge **52** and **52b** were investigated (results not shown). The stoichiometries between the components were chosen so as to keep the total concentration of both receptor and substrate recognition groups constant (10 mM). The presence of substantial amounts of end-capping cyanurate **52** is required to observe noticeable changes in the aggregate formation. A significant destruction and shortening of the fibers can be noted at 0.3 equivalents of added **52**. Along with this observation, we noticed that less and less 'structured' material was deposited on the grid with increasing amounts of end-capping agent. **52b** seemed to have a stronger effect with respect to the fiber destruction, that occurs at lower equivalent ratios (0.2 eq.) of **52b**. However, even if the presence of an end-capping agent has a clear effect on the structure, especially over the length of the observed fibers, the observations remain qualitative and their reproducibility was found to be problematic. For all equivalent ratios of end-capping agent investigated (up to 0.5 eq.), parts of the grids still contain the 'regular', extended helical fibers as observed in the case of a simple 1:1 mixture of **87** and **83**. This could be due to a partial demixing procedure that may operate in the three-component mixtures.

Changing the stoichiometry (n and m) between the components in both directions in the system [**87** _{x} :**83** _{y}] (at 5 mM initial concentration in tetrachloroethane), also results in a considerable shortening of the fibers. At $|x - y| > 0.5$, most of the observable material is deposited in an unspecific manner (results not shown). No fibers could be found on the grids. The change in the stoichiometry, thus has a similar effect to the observations in the three-component systems implying an end-capping agent.

EM studies on the influence of a cross-linking agent on mixtures of bisreceptor 87 and biswedge 83 in C₂H₂Cl₄

The addition of small amounts of a branching agent such as trisreceptor **90** has a marked effect on the fibrous objects formed by bisreceptor **87** and biswedge **83** (Figure 4-16). Different solutions containing these components **87**, **83** and **90** in various proportions were prepared (keeping the total concentration of the receptor and substrate recognition groups constant) and observed under the EM. A mixture of **87**, **83** and **90** in a 1 : 1.075 : 0.05 respective stoichiometric ratio (5% of branching agent) displays significantly shortened ($\ll 1 \mu\text{m}$), rod-like structures, that no longer display internal helicity. These objects seem to preferentially grow from specific centers in a star-shaped manner (*a*). The objects formed by these three component mixtures shorten even more, when generated from a 1 : 1.15 : 0.1 ratio of the components, respectively. In this case, short rectangular blocks can be found either isolated or in the form of aggregates (*b*) on the EM grid. The dimensions of these objects do not exceed 500 nm in length and range from 30 to 50 nm in width. The further increase in the amount of branching agent to a stoichiometric ratio of 1 : 1.3 : 0.2 (20% of branching agent) results in the near disappearance of shortened blocks. Only isolated cases of such structures are observed (*c*). For this percentage and also for higher percentages of branching agent (up to 40%), most material is deposited on the EM grid as circular

'dots', in a very regular, uniform manner. These dots have a relatively small polydispersity, with diameters ranging from 200 to 280 Å (c).

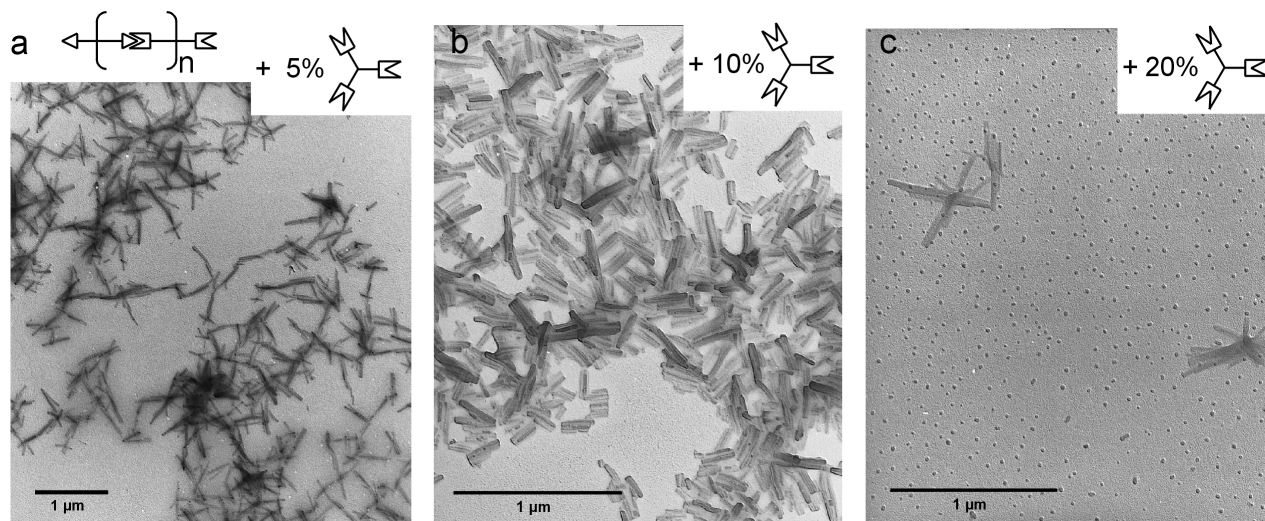


Figure 4-16. Strong influence of the cross-linking agent **90** on the aggregate morphology.

These observations on the macroscopic objects are not necessarily in disagreement with the postulated cross-linking of the molecular wires $[87:83]_n$ by **90**. The strong effect of **90** on the aggregate shape suggests its incorporation into the polymeric edifice. The macroscopic outcome of the molecularly induced branching is not the formation of an entangled and cross-linked fibrous network. Instead, the molecular wires aggregate differently, showing a tendency to form closed objects. At high percentages of **90**, the outcome of such an assembly are nearly monodisperse 'dots' instead of fibrous structures.

4.2.5.3. Fiber Formation in Toluene

Bisreceptor **87** and biswedge **83** are completely insoluble in toluene as individual compounds, as the numerous polar and protic functions of the recognition groups of these molecules can only be poorly solvated by this apolar solvent. However, their mixtures of similar stoichiometry dissolve readily in toluene. The main driving force of this co-solvation is the H-bond complexation induced shielding of the polar recognition functions from the apolar solvent. The supramolecular polymer generated, exposing only its lipophilic aromatic and aliphatic moieties to the solvent, can thus be solvated by toluene. In analogy to our observations in chloroform/heptane mixtures, the apolar solvent environment in toluene is expected to significantly increase the strength of the hydrogen bonded associations, leading to a shift in the species distributions towards higher order polymeric assemblies. Indeed, highly viscous and visco-elastic solutions for stoichiometric mixtures of **87** and **83** are formed at initial concentrations above 2 mM. These viscous solutions behave like reversible gels (cf. 4.2.5.1). The observations strongly prompted investigations of these solutions by EM as well.

*EM studies on the concentration dependence of fiber formation from stoichiometric mixtures of bisreceptor **87** and biswedge **83** in toluene*

Interestingly, the solutions display a strong concentration dependence with respect to fiber formation, namely the length of the objects observed and their aggregation behavior on the EM grid (Figure 4-17).

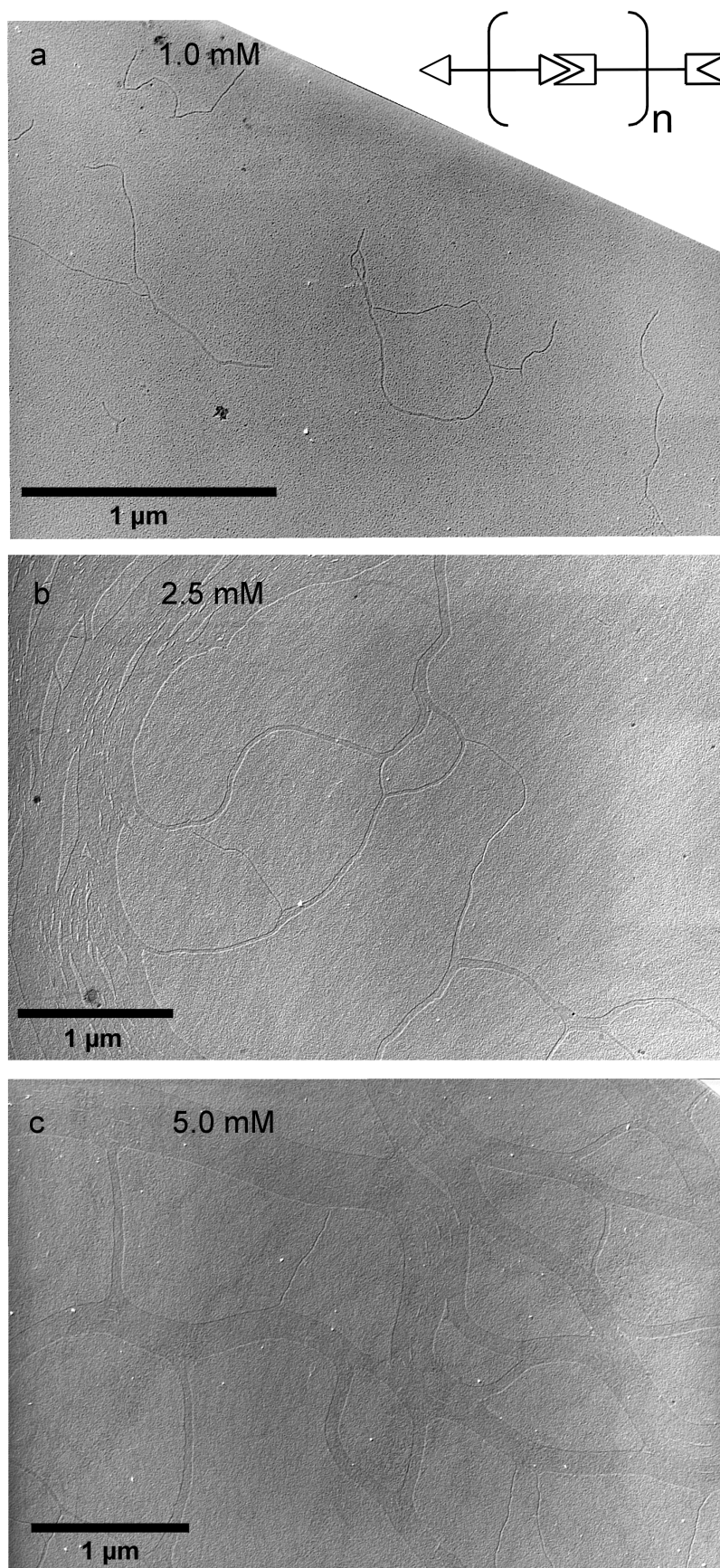


Figure 4-17. EM studies on toluene solutions of stoichiometric mixtures of bisreceptor **87** and biswedge **83**. a) 1 mM, short isolated fibers; b) 2.5 mM, isolated fibers and bundles; c) 5.0 mM, fibers and larger bundles.

1 mM solutions of the stoichiometric mixture of **87** and **83** in toluene result in the formation of thin (diameter $< 120 \text{ \AA}$) and relatively short fibers of less than $3 \mu\text{m}$ in length. The objects are randomly distributed on the EM grid and do not display internal helicity. Most fibers are open chain, but some closed circular structures are found as well. The fibers often show branching junctions, indicating that the fibers are themselves aggregates of several molecular wires. Compared to the straight helical fibers formed from tetrachloroethane solutions, the fibers from toluene do not have a high persistence length (*Figure 4-17a*).

Increasing the initial compound concentration to 2.5 mM yields fibers of much higher length, that tend to aggregate into bundles (*Figure 4-17b*). At 5 mM, we still see some isolated fibers but the predominant motifs observed on the EM grid are large (up to $0.5 \mu\text{m}$ in diameter) very thin bundles of fibers of *several dozens of μm* in length (*Figure 4-17c*). At 10 mM and above, the EM grid is uniformly coated with material (not shown).

As expected these experiments support the predicted increase in aggregate length with increasing concentration, and they show the interesting feature of a superimposed lateral aggregation phenomenon of individual fibers to form larger flat cross-linked bundles on surfaces.

*EM studies on the influence of stoichiometry on the fibers formed from nonstoichiometric mixtures of bisreceptor **87** and biswedge **83** in toluene*

Another set of experiments on the $[\mathbf{87}:\mathbf{83}]_n$ supramolecular polymer led to the demonstration of the strong dependency of fiber formation on the exact stoichiometry between the components (*Figure 4-18*). As little as 5% differences in the employed quantities with respect to exact stoichiometry in the two-component mixture already have remarkable effects on the macroscopic fiber shape in toluene.

If the $\mathbf{87}_x:\mathbf{83}_y$ stoichiometry is changed in favor of the biswedge **83** ($y > x$), we can observe a gradual destruction of the polymeric fibers initially present in the 1 : 1 mixture (*Figure 4-18a*). At a 1.0 : 1.05 ratio, we still observe long networked fibrous aggregates, but we can clearly see the emergence of thin shortened branches (*Figure 4-18b*). In a 1.0 : 1.1 mixture, the destructive effect of the stoichiometric imbalance can be clearly seen. Still, long fibers and fiber bundles are observed but the amount of significantly shortened ones has considerably increased (*Figure 4-18c*). The fibers are markedly broken up into smaller units of less than $0.5 \mu\text{m}$ in length. The shortened fibers have a tendency to remain individually aggregated. The desintegration of the well defined fibrous aggregates is even more pronounced if the stoichiometric ratio is changed to 1.0 : 1.3 (*Figure 4-18d*). Only randomly arranged regions of short thin fibers of less than $0.1 \mu\text{m}$ in length are observed, all initially present long fibers having been destroyed. Most material is deposited in an undefined manner. A further increase in the stoichiometric imbalance to a 1.0:1.5 equivalent ratio results in the completely undefined deposition of unstructured material (not shown).

Upon changing the stoichiometry in the $\mathbf{87}_x:\mathbf{83}_y$ system in favor of bisreceptor **87** ($x > y$), a similar trend was observed. If mixed in a 1.05 : 1.0 equivalent ratio in toluene, the lateral aggregation of the fibers to form large bundles is much less pronounced. The only objects observed for this mixture are long (up to $10 \mu\text{m}$) and thin (ca. $100 - 200 \text{ \AA}$) fibrils (*Figure 4-18e*). However, in a 1.1 : 1.0 mixture, the destructive effect is remarkable. Although some longer (up to $4 \mu\text{m}$) fibers are still observed, the predominant objects found on the EM grid are considerably shortened ($< 0.1 \mu\text{m}$) and quite uniformly distributed (*Figure 4-18f*).

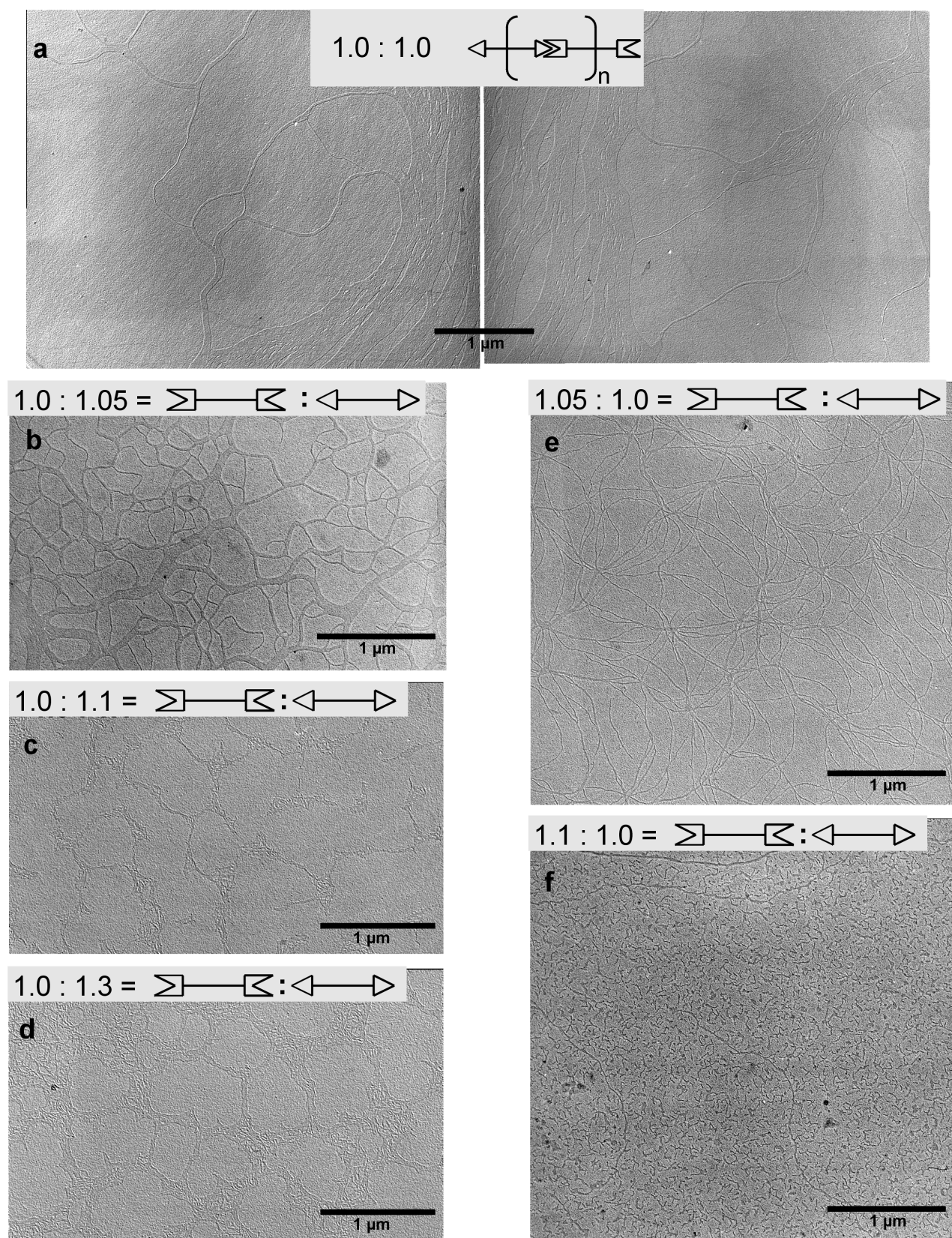


Figure 4-18. EM studies on the stoichiometry dependence of the shape of fibers formed from 2.5 mM (initial concentration) solutions of bisreceptor **87** and biswedge **83** in toluene. a) Stoichiometric mixture of **87** and **83**. b)-d) Stoichiometric imbalance in favor of **83**. e)-f) Stoichiometric imbalance in favor of **87**.

These investigations of toluene solutions by electron microscopy corroborate our qualitative NMR observations, indicating a strong dependence of the supramolecular polymerization

behavior of bisreceptor **87** and biswedge **83** on the stoichiometry of the compounds. The slight excess of one or the other component acts similarly to an end-capping agent on the dynamic molecular wire, reducing significantly its size (i.e. the degree of supramolecular polymerization).

The EM studies in toluene gave highly reproducible results. The type of objects formed were sample preparation independent, and irreversible phenomena, like for example precipitation (observed for the tetrachloroethane solutions), were *not* observed. The highly viscous solutions stayed perfectly translucent over time.

4.2.6. Comparison of the Results from EM and the Solution Studies to a Mathematical Model

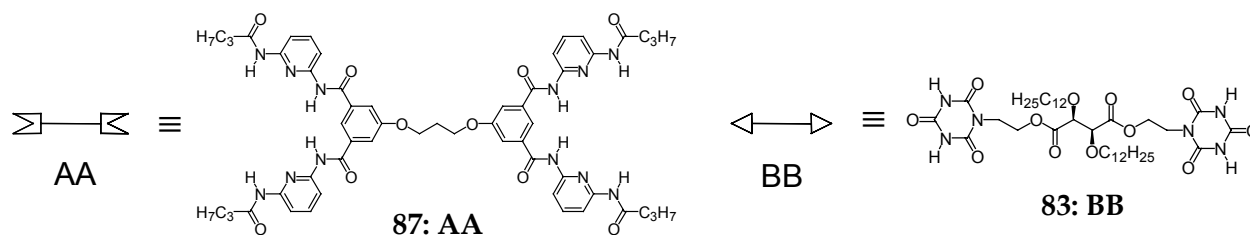
In order to correlate our experimental observations on the linear supramolecular polymer $\mathbf{87}_x:\mathbf{83}_y$ with a theoretical model, we searched for literature precedence of mathematical thermodynamic models for a linear AA plus BB type supramolecular polymerization. However, only self-complementary one-component AB type supramolecular polymeric systems have yet been mathematically described.^[195] Flory had derived by statistical methods a molecular weight distribution, the so called ‘most-probable’ distribution,^[232] applicable to covalent step polymerization reactions, such as polycondensations. We will see later that both approaches, our exact thermodynamic approach to supramolecular polymers and Flory’s statistical approach to describe covalent step-polymerizations, yield the same results.

We felt that the establishment of such a mathematical model simulating the behavior of homoditopic two-component AA plus BB type polymeric systems on the basis of the input concentrations and the input association constants between the involved recognition groups to yield the respective molecular weight distributions, would contribute to a better understanding of the observed characteristics of the linear supramolecular polymer $\mathbf{87}_x:\mathbf{83}_y$ (e.g. their highly concentration and stoichiometry dependent polymerization mode). The detailed and annotated mathematical description of our analytical model is presented in Appendix A, (cf. A-1),^[196] along with a discussion of its validity in comparison to other molecular size distribution models for covalent polymers (cf. A-2). In this section, we will only outline the principle features of the model, briefly present the results and put them into the context of our experimental observations.

4.2.6.1. Principle Considerations for the Mathematical Model

Our mathematical thermodynamic model of a linear AA plus BB type supramolecular polymerization is based on a set of assumptions: We assume the presence of the 2 species AA and BB in solution, with a given initial concentration for AA (c_{AA}^0) and a given initial concentration for BB (c_{BB}^0), which will assemble into linear supramolecular oligomers according to the equilibria depicted in *Scheme 4-3*. Further assumptions include:

- A unique and known association constant K , applicable to all equilibria (each consecutive binding step occurs with the same standard free energy change) (no entropic contributions).
- The absence of any type of length effects (e.g. solubility, van-der-Waals aggregation).
- The absence of intramolecular associations (e.g. cyclization).



Equilibria with stoichiometric coefficients									
r_i	s_i	u_i	new species X_i	Const	DP				
1	AA	+	1	BB	\rightleftharpoons	1	AA BB	K	2
2	AA	+	1	BB	\rightleftharpoons	1	AA BB AA	K^2	3
1	AA	+	2	BB	\rightleftharpoons	1	BB AA BB	K^2	3
2	AA	+	2	BB	\rightleftharpoons	1	AA BB AA BB	K^3	4
3	AA	+	2	BB	\rightleftharpoons	1	AA BB AA BB AA	K^4	5
2	AA	+	3	BB	\rightleftharpoons	1	BB AA BB AA BB	K^4	5

$$K^{r_i+s_i-u_i} = \frac{c_i^{u_i}}{\left(c_{AA}^0 - \sum_{i=1}^{i_{\max}} r_i \cdot c_i \right)^{r_i} \cdot \left(c_{BB}^0 - \sum_{i=1}^{i_{\max}} s_i \cdot c_i \right)^{s_i}}$$

i equilibria

$$c_i \cdot c_{AA}^{-r_i} \cdot c_{BB}^{-s_i} - K^{r_i+s_i-1} = 0$$

with boundary conditions

$$c_{AA}^0 - c_{AA} - \sum_{i=1}^{i_{\max}} r_i \cdot c_i = 0$$

$$c_{BB}^0 - c_{BB} - \sum_{i=1}^{i_{\max}} s_i \cdot c_i = 0$$

Scheme 4-3. Initial considerations for the quantitative thermodynamic mathematical description of a two-component homoditopic supramolecular polymer system, showing the equilibrium table and the resulting equation system for the i equilibria and the two boundary conditions (DP: degree of polymerisation).

In order not to overload this section with details, the quantitative mathematical derivation, solving the complicated general system of equations for c_i , c_{AA} and c_B , with the help of a recursive relation for the stoichiometric coefficients, is described in detail in Appendix A. An applied example of a calculation on the basis of the model is also given there.

4.2.6.2. Calculated Results and their Comparison to the Experimental Observations on the Linear Supramolecular Polymer $87_x:83_y$

All calculations were based on the assumption of a unique association constant which was chosen to be $40000 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$, so as to correspond approximately to the stability constants experimentally determined in chloroform (cf. 4.2.3.1). The concentrations chosen are indicated on the respective graphs.

Calculated species distributions (number and weight fraction distributions)

The growth mechanism of a linear multistage open association involving two heterocomplementary components AA and BB produces three types of supramolecular species ($S1$, $S2$, $S3$), depending on whether the degree of polymerization (DP) is even or odd:

DP even: *Species 1*: $(AA|BB)_i$

DP odd: *Species 2*: $AA|(BB|AA)_j$ and *Species 3*: $BB|(AA|BB)_j$.

This is illustrated by the calculated number and weight fraction distributions. If the stoichiometry between AA and BB is the same, *Species 1* $(AA|BB)_i$ are twice as abundant as *Species 2* $AA|(BB|AA)_j$ and *Species 3* $BB|(AA|BB)_j$, the latter having the same distribution

(Figure 4-19a,b). Minor changes in the stoichiometry induce a strong imbalance in the relative occurrences of the species, all of which have now different distribution curves (Figure 4-19c,d).

The obtained broad distributions resemble to the aforementioned 'most probable' distribution known for step growth covalent polymerizations, such as polycondensations (cf. A-2, for a more detailed discussion). In fact, they are identical. The concentration of oligomers decays monotonously with the number of their unimers, that is with the degree of polymerization (number fraction distribution, Figure 4-19a,c). The weight fraction distribution (Figure 4-19b,c), however, displays a maximum (DP_{\max}), which is the same for the three species distributions. This maximum is commonly referred to as the number-average molecular weight.

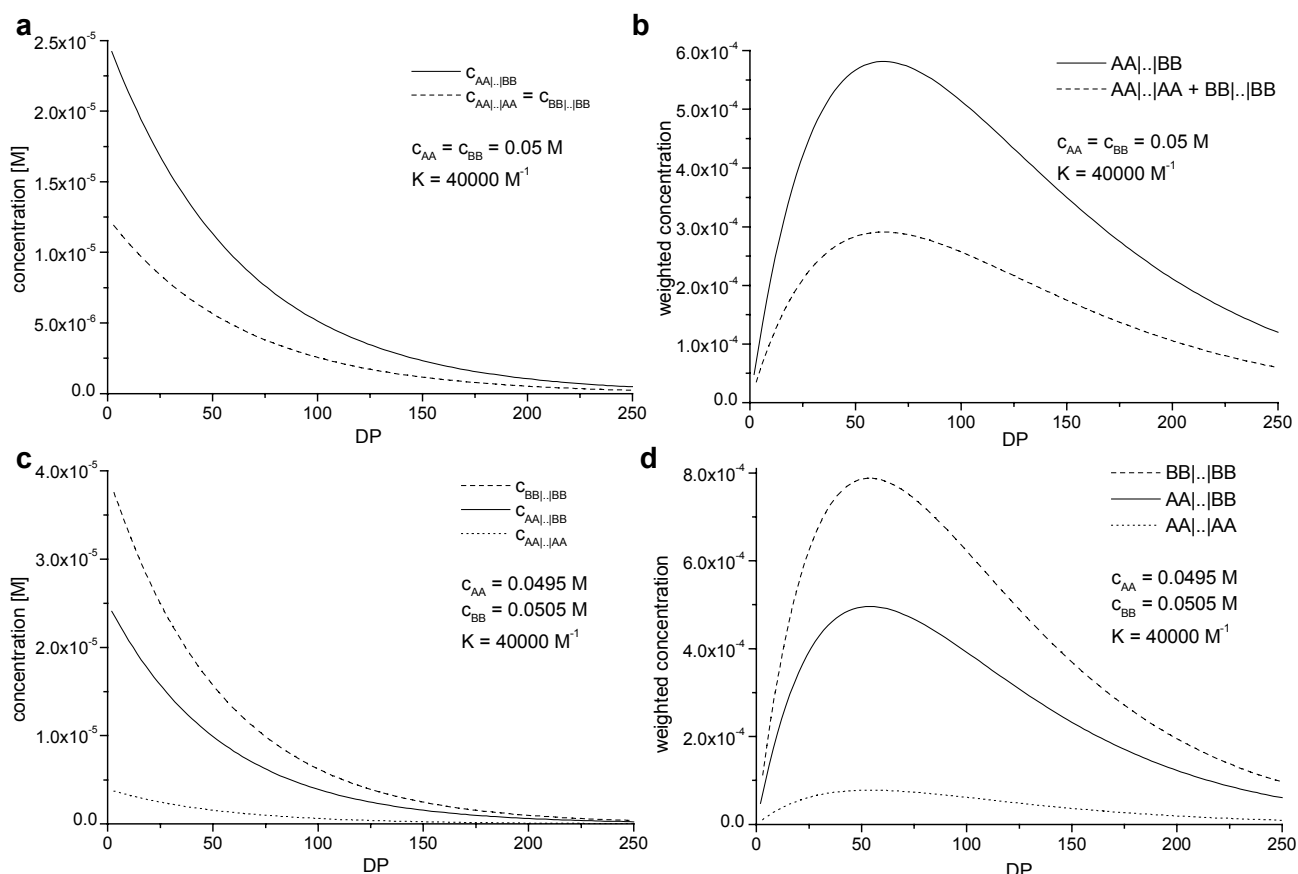


Figure 4-19. Calculated number fraction distribution (a) and weight fraction distribution (b) of an AA plus BB type linear supramolecular polymer formed from stoichiometric amounts of monomers ($K = 40000 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$, $c_{AA} = c_{BB} = 50 \text{ mM}$). Calculated number (c) and weight fraction distribution (d) at a slight stoichiometric imbalance between AA and BB ($c_{AA} = 49.5 \text{ mM}$; $c_{BB} = 50.5 \text{ mM}$).

The influence of stoichiometry on the molecular weight distributions

The normalized weight fraction distributions obtained by slight variations in the stoichiometry at constant total concentration reveal considerable shifts of the molecular weight maxima to smaller values of DP_{\max} (Figure 4-20a). This indicates a strong influence of the stoichiometry on the average size of the aggregates obtained. Plotting the DP_{\max} values (at a given constant total concentration) as a function of the mole fraction of either of the two compounds is an even better diagnostic for visualizing the amplitude of the effect of the stoichiometric imbalance in this two-component system (Figure 4-20b). A very sharp distribution

(which is of the 'Poisson' type) is obtained, showing the expected maximum for the stoichiometric mixture of the two compounds.

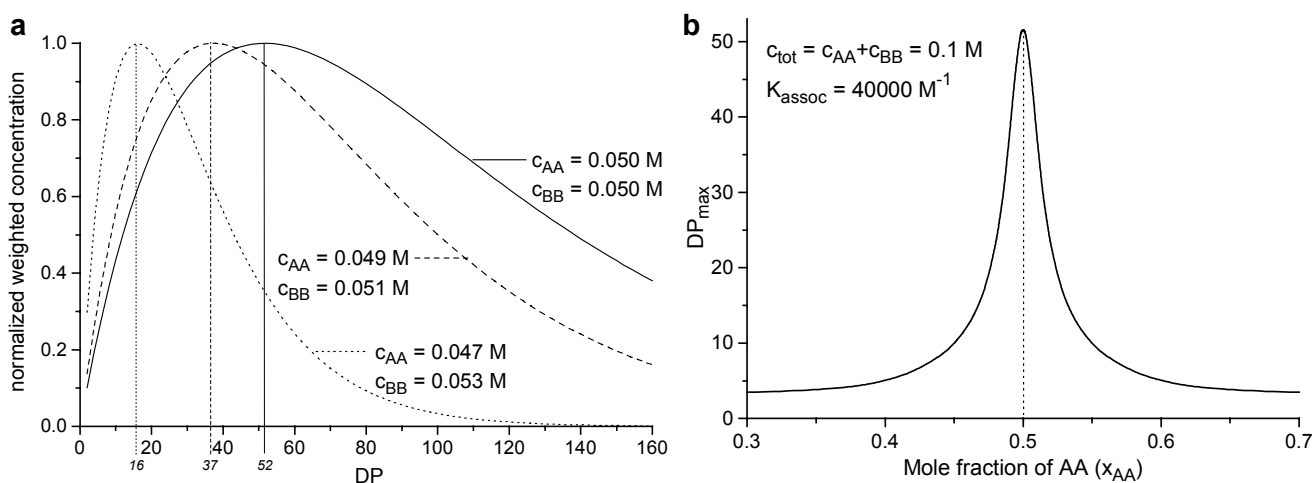


Figure 4-20. The consequences of stoichiometric imbalance on the extent of supramolecular AA plus BB type polymerization. a) Molecular weight distributions obtained for different stoichiometric ratios at constant total concentration (100 mM, $K = 40000 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$). b) The degree of polymerization (DP_{max}) as a function of the mole fraction of AA.

The obtained results enlighten from a theoretical point of view the experimental results from solution and EM studies on the linear supramolecular polymeric system **87**_x:**83**_y. The destructive effect of a stoichiometric imbalance on the fibers formed from toluene solutions has been previously shown by EM (cf. 4.2.5.3), supported by additional EM observations from tetrachloroethane (cf. 4.2.5.2) and qualitative evidence from NMR solution studies (cf. 4.2.3.4).

The influence of the total concentration in the two-component mixture and the strength of the association between the consecutively binding recognition groups

As expected, the obtained weight fraction distribution maxima (values of DP_{max}) also depend critically on total concentration in the two-component mixture. Figure 4-21a illustrates a shift towards higher degrees of polymerization with increasing concentration.

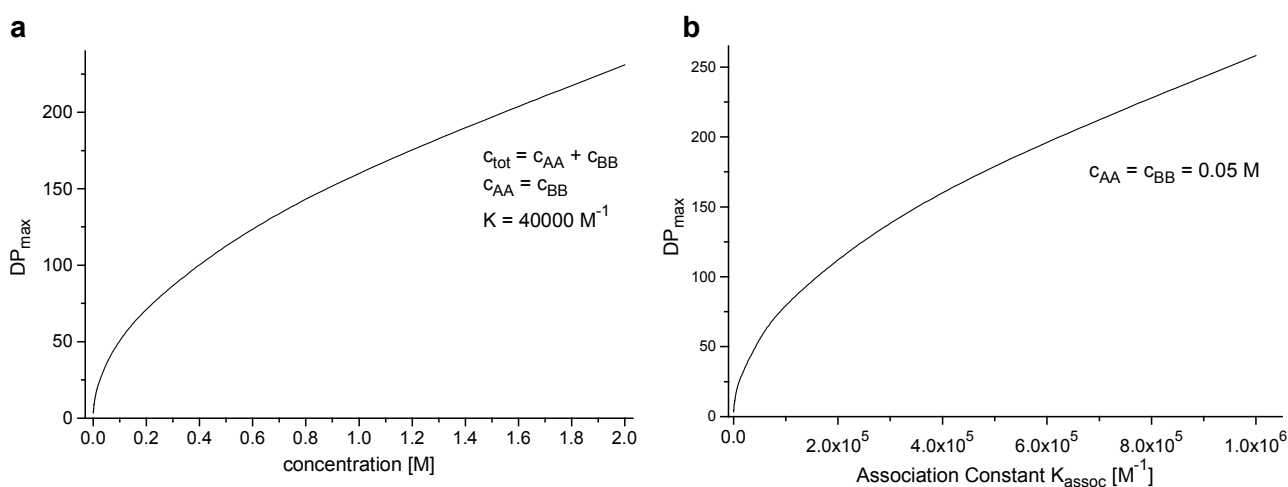


Figure 4-21. The degree of polymerization (DP_{max}) as a function of a) the total concentration and b) the strength of the association, for stoichiometric mixtures of compounds AA and BB.

Similarly, *Figure 4-21b* shows the increase in the degree of supramolecular polymerization with increasing association constants between the recognition groups.

Even if these results seem obvious and predictable, they nevertheless corroborate our experimental results on the supramolecular polymer $[87:83]_n$, which have revealed the strong concentration dependence of fiber formation (from 1 to 10 mM) in toluene as observed by EM (cf. 4.2.5.3). That the size of the aggregates obtained for $[87:83]_n$ also depends on the strength of the association, has been demonstrated by the addition of hydrocarbon to chloroform solutions, inducing visco-elasticity, which is mainly due to the increased stability constant between the hydrogen bonded recognition groups as a result of the decrease in polarity of the solvent mixture (cf. 4.2.5.1).

In short, we have seen that the established mathematical model is equivalent to the statistical or kinetic approach used to describe covalent step-polymerizations. The results obtained are in good agreement with the trends observed in solution and by EM. They support the concentration and the stoichiometry dependence of a two-component homoditopic supramolecular polymeric system, allowing a certain level of control over the thermodynamically driven polymerization. It displays the importance of a strong association constant between the recognition groups to achieve molecular weight distributions with a weight fraction maximum at high molecular weights.

It should be emphasized that the correspondence between the mathematical model and EM observations is *qualitative and only describes similar trends*. EM cryofracturing techniques have undoubtedly proven the existence of micrometer-sized fibrous objects in solution. However, the laterally aggregated large objects (with respect to molecular dimensions, that the EM cannot resolve) observed by EM from toluene solutions, may not exactly be the type of aggregates formed in these solution. Surface forces and evaporation induced concentration changes during the preparation of the EM grids for direct observation may drive the formation of these objects, and are of course not taken into account in a simplified thermodynamic treatment. Nevertheless, we would expect the model to be applicable to relatively dilute solutions, of chloroform for example, where the extent of supramolecular polymerization is not expected to yield very high molecular weight fractions.

4.2.7. Preliminary Rheological Studies and Attempts to Determine the Molecular Weight Distributions

In order to get a deeper insight into the physico-chemical and materials properties^[197] of supramolecular polymer $[87:83]_n$, a collaboration with the group of Doctor Françoise Candau has been started recently.^[198] The results of the preliminary studies shall be briefly exposed here.

The observation that supramolecular polymer $[87:83]_n$ forms highly viscous solutions in toluene under quite dilute conditions (> 1 mM, with respect to each molecular component) prompted us to undertake some viscosimetric measurements on a low shear rheoanalyzer (cf. 5.1.3 for further details).

4.2.7.1. Viscosimetry

That our supramolecular polymer systems behave in a markedly different way as compared to covalent polymers was first shown in a series of viscosimetry studies on millimolar solutions of linear polymer $[87:83]_n$ in toluene at r.t. In the low shear region of the viscosity *vs.* shear rate plot, a tremendous drop in the standard viscosity with the applied gear stress is observed. This could be indicative of a mechanical stress induced breaking of the dynamic H-bonded aggregates formed at equilibrium conditions. The polymeric nature of this supramolecular system, held together by the weaker noncovalent linkages between repeating units, is rapidly destroyed by the application of mechanical stress. Unlike covalent polymers, this system thus has a very low resistance to a mechanical force. For covalent polymers the nonlinear drop in the viscosity curve is however much less pronounced (due to the tendency to align their fibers with shear) than for this supramolecular polymer systems. Additionally, this drop for covalent polymers only occurs after a Newtonian behavior over a certain low shear domain. For our linear supramolecular system $[87:83]_n$, this drop can be as high as 2800 cP (2950 to 150 cP) for a 5 mM solution (initial concentration of **87** and **83**), within a 0.5 to 5 s⁻¹ shear rate interval. The viscosity of a fifteen millimolar solution is so high that it is not measurable using the low shear rheoanalyzer. *Figure 4-22* shows a representative example of such a viscosity *vs.* shear rate plot for a 0.833 mM solution.

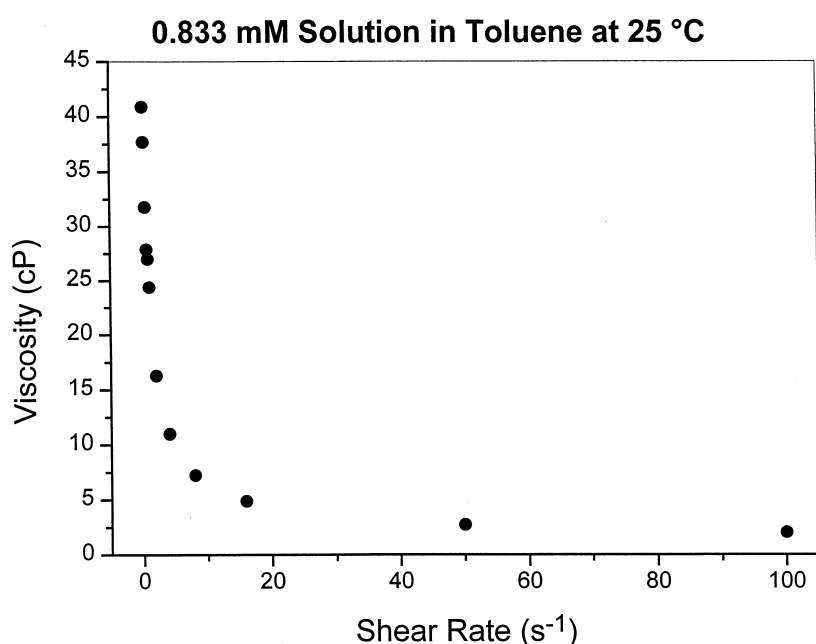


Figure 4-22. Plot of the standard viscosity as a function of the applied shear rate for a 0.833 mM solution of $[87:83]_n$ in toluene at 25°C.

In the context of the dynamic nature of supramolecular polymers, it is interesting to state that exactly the same data points are obtained in repeated runs on the same sample solutions, indicating the rapid reversible regeneration of the highly viscous aggregates under equilibrium conditions, after having been temporarily destroyed by the application of a high shear rate.

When the measurements are conducted on chloroform solutions of supramolecular polymer $[87:83]_n$, the viscosity is nearly identical to that of pure chloroform (at r.t.) and remains practically unchanged over the whole shear rate domain, even for relatively concentrated solutions (15 mM). This would be in agreement with the formation of much smaller molecular weight aggregates

from this solvent, due to the weaker association constant between the H-bonded linkages compared to toluene. In fact, the mathematical model would predict a DP_{\max} value for a decameric species $[87:83]_{10}$, assuming a 5 mM initial concentration and an association constant of $40000 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$. This is probably not an object of sufficient dimensions to induce viscosity. A similar trend was observed for tetrachloroethane solutions.

A series of variable concentration studies have been performed on stoichiometric mixtures of **87** and **83** in toluene at r.t. As expected, the viscosity decreases tremendously (over nearly two orders of magnitude) with dilution (in a 0.2 to 2.7 mM concentration range), as illustrated in the double-logarithmic plot of the obtained data series (Figure 4-23).

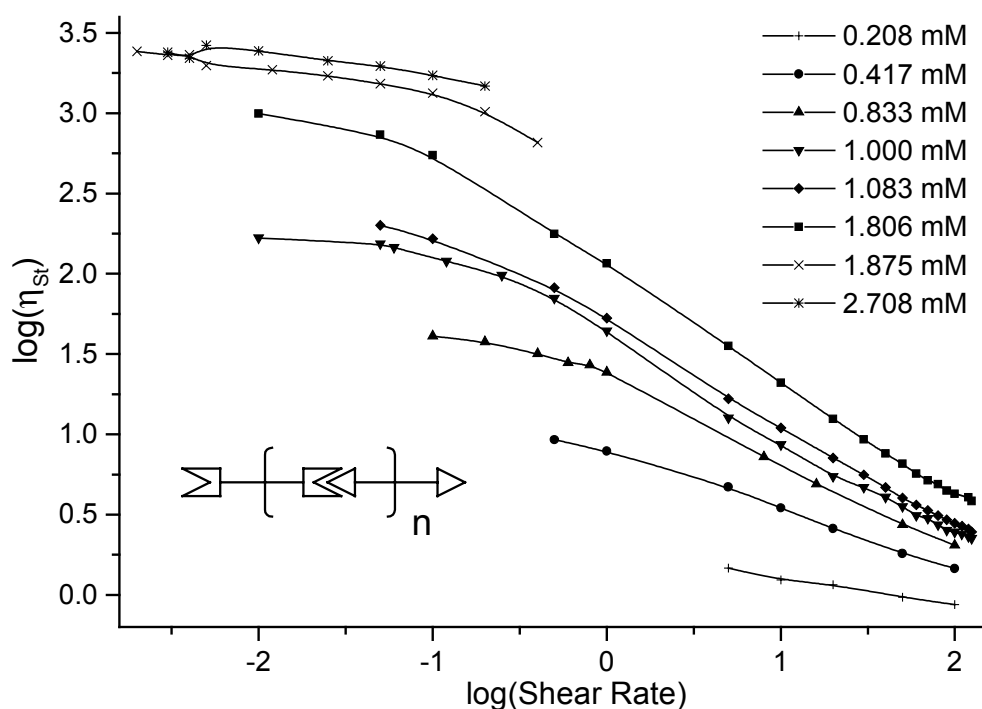


Figure 4-23. Double logarithmic plot of the standard viscosity as a function of shear rate for data series in a 0.2 to 2.7 mM concentration interval. The missing data points in the investigated shear rate range are due to the fact that the employed rheometer was unable to equilibrate for the respective shear rates (cf. 5.1.3).

Furthermore, the strong influence of stoichiometry on the aggregate formation, observed by NMR and EM techniques and supported by our mathematical model, prompted us to corroborate these studies by viscosimetry measurements employing **87** and **83** in various proportions.

Indeed, the effect of stoichiometry on the viscosity displayed by the $87_x:83_y$ supramolecular polymeric system is striking and can best be visualized by a double logarithmic plot of the obtained data series (Figure 4-24). At a 1.00 : 1.10 stoichiometric imbalance in favor of biswedge **83**, the solutions have entirely lost their initial viscosity. This observation is in excellent agreement with our stoichiometry dependent EM studies, where significant fiber destruction at 1.0 : 1.1 stoichiometric ratios was observed.

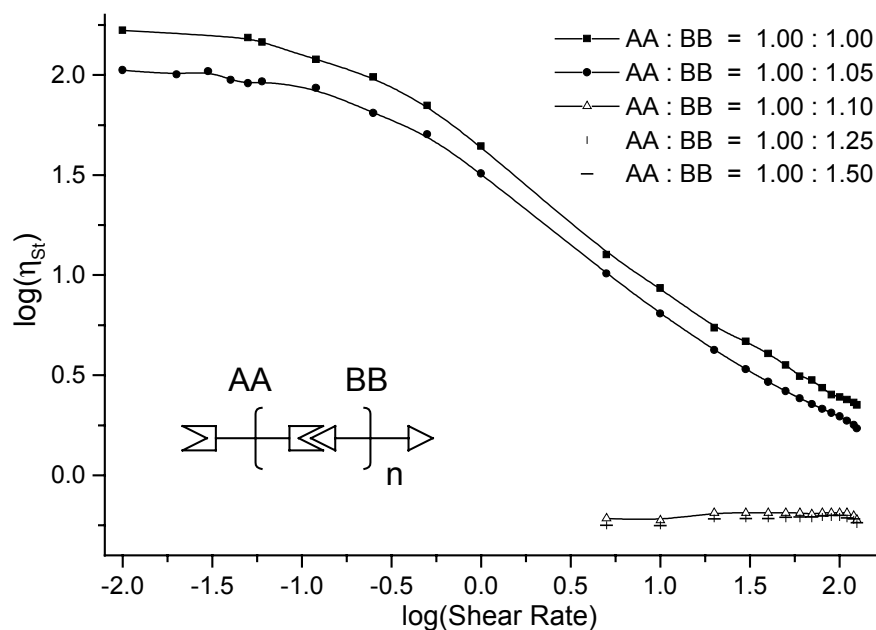


Figure 4-24. Double logarithmic plot of the standard viscosity as a function of shear rate for data series employing **87** and **83** in various proportions (1 mM concentration).

Some general remarks have to be made on the viscosity measurements. It is noteworthy that the viscosity of the toluene samples of $[\mathbf{87}:\mathbf{83}]_n$ was time dependent. In effect, after the molecules were dissolved in toluene, a highly viscous solution was not observed immediately; rather, it took several hours for the sample to increase in viscosity. After one day at r.t., the thermodynamic equilibrium was reached, as the measured viscosities reached a plateau value and only differed within the experimental error range. Thus, the reversible generation of very high molecular weight aggregates, responsible for the macroscopic observation of viscosity, implies quite slow kinetics, possibly due to steric effects. By this property, the formation of these supramolecular polymers is subject to an annealing pathway, also known for the reversible, but kinetically hindered reassembly of separated DNA-strands.^[79,199]

4.2.7.2. Gel Permeation Chromatography (GPC)

GPC, also called size-exclusion chromatography, is a technique which separates molecules according to their dimensions. It is thus a technique allowing the determination of the complete molecular mass distribution. The separation method involves column chromatography in which the stationary phase is a heteroporous solvent-swollen polymer gel varying its permeability over many orders of magnitude. As the liquid phase, containing the polymer to analyze, passes through the gel, the polymer molecules diffuse into the differently sized pores of the gel, such that smaller molecules spend more time in the pores than larger ones, the latter passing more rapidly through the column.

If a 10 mM solution in toluene of supramolecular polymer $[\mathbf{87}:\mathbf{83}]_n$ is applied to a standard toluene swollen GPC column, only two relatively sharp peaks are observed, the retention times of which roughly correspond to the masses of the monomeric units (chromatogram not shown). No trace of higher molecular weight peaks are detected. Apparently, the initially present

supramolecular polymer has been completely decomposed within the GPC column. Two possible explanations of the apparent decomposition may be given.

- A dilution effect on the column, causing a catastrophic decrease in the molecular weight distribution of the supramolecular polymer, as we have seen earlier (cf. 4.2.5.3).
- Possible strong interactions of the labile components with the porous resin, driving the dissociation of the H-bonded aggregates.

This observation is consistent with the viscosity studies in that they point to the lability of the supramolecular polymeric assemblies. Thus, this method, did not give us the expected molecular mass distributions. Other methods for the complete determination of the molecular mass distribution, such as dynamic laser-light scattering for example, need to be explored.

4.3. Conclusion and Perspectives

The studies on the presented linear supramolecular polymers $[87:83]_n$ have shown their polyassociation into larger fibrous structures, through molecular recognition induced self-assembly of two homoditopic monomeric components. These novel materials have revealed their dynamic nature, that is their capacity to change the molecular size distribution of their species, through their reversible adaptation to external stimuli, such as concentration, temperature, shear stress, solvent, stoichiometry, and addition of cross-linking and end-capping agents. By this adaptive behavior, their properties can be reversibly tuned in a way not accessible to traditional covalent polymers. In toluene, the association is so strong, that even 1 mM solutions are highly viscous, which is a property similar to conventional polymers. Construction of such architectures requires that very strong noncovalent interactions are used in order to encounter the increased entropic cost associated with the formation of highly ordered assemblies.

The thermodynamically controlled polymer formation implies several interesting aspects that could even be of industrial interest. For example, in coatings and hot melts a reversible and strongly temperature dependent viscosity is a much sought-after property. The supramolecular principles underlying the construction of these materials imply a continuous reorganization of their structure, which allows for self-repair and self-healing, unlike conventional polymers that permanently incorporate the defects of their formation. By the same token, putting a conventional polymer under strain may break covalent bonds permanently, whereas in the case of a supramolecular polymer the hydrogen bonds temporarily break and reform at other places in an unstrained arrangement. This property has been identified through viscosimetry studies.

Although several methods have been employed to characterize the supramolecular polymer, it will be desirable to intensify the studies of their highly interesting rheological properties. This is currently pursued in a collaboration with the polymer institute Charles Sadron. For the further characterization, GPC is probably not a suitable method for studying the molecular mass distributions in supramolecular systems, and this technique is unlikely to be optimizable for these systems. Dynamic laser-light scattering has already proven to be a good technique for the determination of the complete molecular mass distribution and the weight average molecular masses of supramolecular polymers^[160] and will be pursued.

Continuing efforts are also directed towards the fine-tuning of more interesting materials properties of the systems, by playing on the compounds' substitution patterns as described in 4.2.1. Currently, compounds in which the alkyl residues are replaced with perfluorinated and oligoethylene glycol chains are being synthesized and investigated.

The observed thermal stability of the supramolecular polymeric aggregates formed under certain conditions (irreversible precipitation from tetrachloroethane at r.t.) is an interesting phenomenon with regard to two aspects. First, it suggests the suitability of the supramolecular approach towards functional and versatile robust materials, that are however easily degradable to their molecular units by modification of the environmental conditions detrimental to their stability, in our case by the warming in the presence of a protic or polar solvent. On the other hand, the similarity with irreversible polymerization phenomena in biology (cf. 4.2.5.2), causing many neuro-degenerative diseases, suggests the need for a better understanding of the underlying processes involved.

In toluene, the reversible generation of very high molecular weight aggregates has been shown to be subject to slow kinetics (cf. 4.2.7.1), reminiscent of annealing pathways identified for reversible, but kinetically hindered reassembly of separated DNA-strands.

Chapitre 5 - Chapter 5

Partie expérimentale - Experimental Section

5.1. General Methods

5.1.1. Reaction Procedures, Solvents and Chemical Reagents

All reactions were performed in standard glassware, and inert atmosphere and Schlenk techniques were employed for reactions conducted under dinitrogen and argon. Evaporation and concentration under reduced pressure was achieved at water aspirator pressure, and drying *in vacuo* at 10^{-2} Torr (electrical oil-pump). Prior to the determination of stability constants, [D]chloroform was filtered over a short column of dry aluminium oxide 90.

THF was distilled over sodium/benzophenone and toluene over CaH_2 . Absolute DMF (dried over molecular sieves, $\text{H}_2\text{O} < 0.005\%$) and anhydrous pyridine were purchased from Fluka and Aldrich, respectively. Triethylamine (Lancaster, 99%) was used as received.

2,6-Diaminopyridine **7** (Aldrich, 98%) was purified by recrystallization from hot chloroform after filtration with charcoal (Norit A, < 100 mesh, Aldrich). Decanoyl chloride (Aldrich, 98%) and acetyl chloride (Aldrich, 98%) were distilled prior to use. All other commercially available products, mainly purchased in puriss. p. a. quality from Aldrich, Fluka, Acros, Merck and Sigma, were used without further purification.

5.1.2. Chromatographic Methods

Thin Layer Chromatography was performed on TLC silica glass plates (SI 60 F₂₅₄, Merck), TLC silica aluminium sheets (SI 60 F₂₅₄, Merck), TLC silica plastic sheets (Polygram SIL G/UV₂₅₄, Macherey-Nagel) or TLC alox aluminium sheets (Alugram SIL G/UV₂₅₄, Macherey-Nagel). In most cases, irradiation using a *Bioblock VL-4C* UV-Lamp (4 W, 254 nm), was used for visualization. Alternatively, spraying with a potassium permanganate solution (5% in water) or anisaldehyde solution (10 mL anisaldehyde in 180 mL *n*-butanol, 2 mL acetic acid, 10 mL H_2SO_4) and subsequent heating with a heat gun was employed.

Preparative Thin Layer Chromatography (radial, centrifugally accelerated) was achieved on a *Harrison Research Model 7924T Chromatotron* apparatus, using silica coated circular glass plates (thickness of coating: 2 or 4 mm; maximum product load: 0.5 – 1.5 g).

Preparative Adsorption Flash Column Chromatography was performed at r.t., using silica gel (Geduran, SI 60 (230 – 400 mesh, 40 – 63 μm , Merck)) and aluminium oxide 90 (Merck; 70 - 230 mesh, standardized activity II-III). If gravity was not sufficient to insure a reasonable flow rate, the columns were run under pressure (≤ 1.2 atm), which was maintained constant by an electric pressure apparatus.

High Pressure Liquid Chromatography (HPLC) was carried out on a *Hewlett Packard HP 1100* apparatus equipped with a diode array detector, using standard silica columns.

5.1.3. Analytical Methods and Instruments

Electronic Absorption Spectroscopy: Ultraviolet/Visible spectra were recorded on a *Varian CARY 3* spectrophotometer. The absorption maxima (λ_{max}) are given in nm (ϵ in $\text{l}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$).

Infrared Spectroscopy (FT-IR): Infrared spectra were recorded as thin films on NaCl discs on a *Perkin Elmer 1600 Series FTIR*. The absorptions ($\tilde{\nu}$) are given in cm^{-1} .

Flourescence Spectroscopy was performed on an *AMINCO-Bowman Series 2* luminescence spectrometer.

^1H NMR Spectroscopy: 500 MHz ^1H NMR spectra were recorded on a *Bruker ARX 500* spectrometer, 400 MHz ^1H NMR spectra on a *Bruker AM 400* spectrometer, 300 MHz ^1H NMR spectra on a *Bruker AM 300* spectrometer, and 200 MHz ^1H NMR spectra on a *Bruker SY 200* spectrometer. The spectra were internally referenced to the residual proton solvent signal. In the ^1H NMR assignments, the chemical shifts (δ) are given in ppm. Although predictable on the basis of chemical shift tables,^[200] no absolute assignments of the signals to particular protons are reported, unless incontestably proven by correlation experiments (2D) or other spectroscopic evidence. The coupling constants xJ are listed in Hz, x being the number of bonds separating the coupling AX type two spin systems. J_{AB} is used to designate AB-type two spin systems. The following notation is used for the ^1H NMR spectral splitting patterns: singlet (s), doublet (d), triplet (t), quartett (q), multiplet (m), superimposed multiplets (sm). Unless stated explicitly, spectra were recorded at r.t. For the broad sm signal of alkyl chain hydrogens, located between 1.10 - 1.45 ppm, the chemical shift of the peak maximum is reported rather than the signal range.

^{13}C NMR Spectroscopy: 125 MHz ^{13}C NMR spectra were recorded on a *Bruker ARX 500* spectrometer, 75 MHz ^{13}C NMR spectra on a *Bruker AM 300* spectrometer and 50 MHz ^{13}C NMR spectra on a *Bruker SY 200* spectrometer. All ^{13}C NMR spectra were broad band decoupled and internally referenced to the carbon chemical shifts of the solvents. The chemical shifts (δ) are given in ppm. Spectra were recorded at r.t.

2D NMR Experiments (NOESY, COESY) were performed on a *Bruker ARX 500* spectrometer and on a *Bruker SY 200* spectrometer.

Mass Spectrometry (MS): *EI*-Mass spectra were performed on a *Fisons Instruments TRIO 2000* spectrometer and *FAB*-Mass (normal and high resolution (HRMS)) spectrometric measurements were recorded on a *Micromass AUTOSPEC-M-HF* spectrometer. Ions m/z are reported with their

relative intensities in brackets. All Mass spectrometric measurements were performed by the Service de Spectrométrie de Masse, Institut de Chimie, Université Louis Pasteur. *Electrospray* (ESI) studies were performed on a *VG BioQ* triple quadrupole mass spectrometer, upgraded in order to obtain the Quattro II performance (Micromass, Altrincham, UK), at the Laboratoire de Spectrométrie de Masse Bio-Organique, Université Louis Pasteur, Strasbourg (Sample solutions were introduced into the mass spectrometer source with a syringe pump (*Harvard 55 1111*: Harvard Apparatus Inc., South Natick, MA, USA) with a flow rate of 5 mL·min⁻¹).

Melting Points (M.p.) were recorded on an electrothermal *Tomas Hoover* Digital Melting Point apparatus or on a *Kofler* Heizblock apparatus and are uncorrected. When a compound decomposed during the determination of the M.p., the decomposition temperature (Decomp.) was reported instead.

Elemental Analyses (EA): Microanalyses were performed by the Service de Microanalyse, Institut Charles Sadron, or by the Service de Microanalyse, Institut de Chimie, Université Louis Pasteur. All reported analysis results are within the required accuracy of ±0.3%.

X-Ray Crystallography:

X-ray diffraction data for compounds **3:10₂**, **73** (single helix), **73** (double helix), **76**, **77** and **80** was collected on a *Nonius KappaCCD* diffractometer with a graphite monochromatized MoK_α radiation ($\lambda = 0.71071 \text{ \AA}$), ϕ scans, at 173 K, at the Laboratoire de Cristalochimie, Université Louis Pasteur, Strasbourg. As the crystals for compounds **81** and **87** proved to be too small for analysis with conventional X-ray equipment, measurements were carried out at beamline *ID11* at the *European Synchrotron Radiation Facility (ESRF)* at Grenoble. A wavelength of 0.5040 Å was selected using a double crystal Si(111) monochromator, and data was collected using a *Bruker "Smart" CCD* camera system at fixed 2θ . Data was reduced using the *Bruker SAINT* software. Their structure solution was determined using direct methods and refined (based on F^2 using all independent data) by full matrix least square methods (SHELXTL 97). Hydrogen atoms were included at calculated positions by using a riding model. With the exception of structure **3:10₂**, all structure solutions were performed by Dr. Richard G. Khoury. Detailed crystallographic information can be found under section 5.4.

Electron Microscopy:

a) *Direct observation*: 5 μL of 2 to 10 mM solutions of the compounds for investigation in different solvents (usually C₂H₂Cl₄ and CHCl₃) were deposited onto a 400 mesh EM grid covered with a carbon supporting film. After 2 min to allow for sample adsorption, the excess solution was removed with a piece of filter paper (Whatmann 2 or 5) and air dried. The grids were then placed in an *Edwards Auto 306* evaporator and rotary shadowed at an angle of 13° with platinum/tungsten. The grids were observed in a *Philips CM12* electron microscope operating at 100 kV.

b) *Cryofracturing*: A drop of the gel was sandwiched between two copper specimen holders and plunged rapidly in liquid nitrogen before transferring into the cryofracture device (developed at IGBMC by J.-C. Homo). The specimen holder was kept at 10⁻⁸ torr and -178°C. The vitrified sample was fractured, followed immediately by rotary shadowing at 13° with Pt/C (20 Å thickness as measured with a quartz crystal) and reinforced with 200 Å carbon at normal incidence. The replicas were washed in chloroform, retrieved with a 400 mesh copper grid

covered with a carbon supporting film and observed again with a *Philips CM12* electron microscope operating at 100 kV.

c) *CryoEM*: A drop of the solution was applied onto a holey carbon film. The excess liquid was blotted by a piece of filter paper and the sample immediately plunged into liquid ethane cooled with liquid nitrogen. The grid was then transferred in a *Gatan 626* cryoholder and observed under low-dose conditions in a *Philips CM12* electron microscope.

Viscosimetry:

Viscosity measurements were performed using a *Contraves Low Shear 30* rheometer, Institut Charles Sadron, Strasbourg. The materials were studied in solutions at various concentrations. This particular machine specializes in measuring low shear rates, low shear stresses, low shear deformations, and the zero shear viscoelasticity for non-Newtonian substances. Two different cells were available to use with this machine. The first, the MS-LS 2T-2T cell, was a deeper cell (20 mm) which made it more useful for less viscous substances since the contact area between the cell the solution was greater, thus resulting in greater forces which the machine could not handle with more viscous solutions. The second cell, MS-LS 1-1, was a shallower cell (8mm) and used with more viscous solutions.

After sample preparation and setting the water bath of the machine to the desired temperature with a thermoset, approximately one and a half to two milliliters of the sample to be studied was added to the chosen cell. After adding the sample, the torque reading on the machine was zeroed in each applicable range of sensitivity (2 through 5) to give accurate, reproducible results. The sensitivity range used to measure the viscosity at a particular shear rate had to be chosen by trial and error. Crucial for obtaining true readings of viscosity was to obtain a torque value in a given sensitivity range (15 to 95). Additionally, the machine had to be given enough time between each run to allow the torque to reach zero again, which can be a long process especially for highly viscous samples at low shear rates.

In general, all new intermediates and products were characterized by ^1H and ^{13}C NMR, M.p., MS, FT-IR and EA, if necessary HRMS (if the product was not available in large enough quantities for EA). In some cases, low solubility prevented the measurement of ^{13}C NMR spectra. Known products were identified at least by ^1H NMR. Analytical data are cited according to the guidelines of *Chemistry – A European Journal* (*Chem. Eur. J.*).

5.2. Computer Assisted Methods

5.2.1. Molecular Modeling

Molecular modeling on hydrogen bonded systems for structural predictions was performed on an Indigo Extreme MIPS R4400 Silicon Graphics workstation using the *MacroModel* (ver. 5.5) molecular mechanics program (1995, W. C. Still, Columbia University, New York)^[201] using the Amber* or Amber94 force fields^[202a] for conformational energy minimization and a TNCG

(truncated Newton conjugate gradient) algorithm.^[202b] (The Amber force fields are particularly suited for systems involving hydrogen bonds.)

Molecular dynamics simulations were performed on a R10000 O2 Silicon Graphics workstation using *MacroModel* version 6.5. Stochastic dynamics^[203] simulations were run in the *MacroModel* version of the AMBER* force field at 300 K with GB/SA solvation^[204] (CHCl₃), extended nonbonded distance cutoffs, constrained bond lengths, and a 1.5 fs timestep. After a 2 ps initialization period, structures were sampled every 2 ps for 1 to 3 ns.

Spartan (ver. 5.1.3, 1998, Wavefunction, Inc.) was mainly employed to perform lowest energy conformation searches, using Monte-Carlo methods and MMFF94X force fields on a MIPS R4400 Silicon Graphics workstation.^[205] Monte-Carlo uses a 'simulated annealing' method to generate conformations of a molecule. Bonds and bent rings are randomly rotated within the molecule until a preferential (minimum energy) geometry is attained. The only external parameter that controls the search is temperature that allows to jump energy barriers and to explore the entire potential energy surface.

For simple geometry optimizations *Hyperchem* (ver. 5.01, 1996, Hypercube, Inc.) was used, with MM2 parameter sets for minimization.

5.2.2. Molecular Visualization

All *molecular representations* (Stick, Ball&Stick, CPK) and 3D-images in this thesis were created using standard (chemical) 3D-software such as *WebLabViewer Pro* (ver. 3.5, 1999, Molecular Simulations, Inc.), *Chem3D Pro* (ver. 5.0, 1999, Cambridge Soft), *Ortep-3* (ver. 1.061, 2000, L. J. Farrugia, Department of Chemistry, University of Glasgow),^[206] *XP - Interactive Molecular Graphics* (ver. 5.1, 1998, Bruker AXS), *Schakal* (1997, E. Keller, Department of Chemistry, University of Freiburg), or *VMD* (ver. 1.3, Theoretical Biophysics Department, University of Illinois), also in connection with ray-tracing software such as POV-Ray™ (ver. 3.1g, 1999, C. Cason).

Schematic *2D representations* were mainly generated with *ChemDraw Pro* (ver. 5.0, 1999, Cambridge Soft) and *ISIS/Draw* (ver. 2.2, 1998, MDL Information Systems, Inc.).

5.2.3. Mathematical Treatments

The *determination of association constants* was carried out using *Chem-Equili* (ver. 6.1, 1998, V. P. Solov'ev, University of Moscow).^[207] *Chem-Equili* is a computer program for the calculation of equilibrium constants and related values from many types of experimental data (IR, NMR, UV/VIS and fluorescence spectrometry, potentiometry, calorimetry, conductometry, etc.). It is possible to use any combination of such types of methods simultaneously for reliable calculations of equilibrium constants for up to 15 independent equilibria by Gradient, Simplex and Monte-Carlo iterative methods. For the various association constants determined in this thesis, chemical shift variations of specific proton signals in NMR titration and dilution experiments (rapid exchange regime) have been used as *Chem-Equili* input. For a generalized NMR titration and dilution experiment, see 5.2.4 below.

Numerical problems and equations were simplified and solved with the help of the *Mathematika* package (ver. 3.0, 1996, Wolfram Research), applying Newton's method (gradient method).

Experimental data treatment and presentation was performed mainly with *Origin* (ver. 5.0, 1997, Microcal Software, Inc.), *Kaleidagraph* (ver. 3.0, 1997, Synergy Software) and *Excel* (ver. 8, 1997, Microsoft). NMR spectra were processed with *XWinNMR* (ver. 2.6, 1995, Bruker), *WinNMR* (ver. 5.1, 1996, Bruker-Franzen Analytik GmbH) and *MestRe-C* (ver. 2.1, Departamento de Química Orgánica, Universidade de Santiago de Compostella).

5.2.4. NMR Titrations and Dilutions

A typical NMR titration protocol involved the preparation of a solution of pure receptor in a NMR tube (0.3 - 0.5 mL, 0.5 - 5 mM), to which small volumes of a more concentrated solution of substrate (usually 2.5 to 5 times more concentrated) were added. Before a new addition, a NMR spectrum was recorded. The complex formation induced a chemical shift of the protons of the receptor. The additions were stopped when the chemical shifts stabilized (saturation, normally after 5 to 20 equivalents of added substrate). Likewise, dilution experiments involved the preparation of a concentrated (40 - 60 mM) solution to which defined amounts of pure deuterated solvent were added, until the limits of the detection by NMR were reached (usually not lower than 0.1 mM final concentration). After each solvent addition, the spectrum was recorded and the chemical shifts of selected proton signals monitored.

The *Chem-Equili* program allows one to analyze the obtained data on the basis of an input chemical equilibrium. It also allows the simultaneous treatment of different datasets and the iterative evaluation of the experimental data for multi-equilibrium systems. It compensates for dilution effects and can fit the limits (end-point and starting point) of the experimental data set. It permits the evaluation of the goodness of fit by assigned errors and Hamilton-R-factors for each dataset.

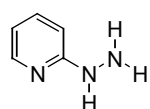
5.2.5. Others

Bibliographic searches were performed using *Crossfire* (ver. 4.0, 1998, Beilstein Informationssysteme GmbH), *Chemical Abstracts via STN-Easy* (FIZ - Karlsruhe) and *Current Contents via Melvyl* (California Digital Library, University of California). Crystal structure searches were performed on the *Cambridge Crystallographic Database*.

5.3. Synthetic Procedures and Characterization of the Molecular Components

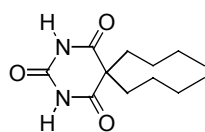
5.3.1. Synthetic Procedures for Chapter 1

[D]Chloroform for all NMR studies on hydrazone compounds was passed through a short column of dry aluminium oxide 90 (Merck; 70 – 230 mesh, standardized activity II-III) and was subsequently degassed with argon for 30 min. During the equilibration periods (usually between 12 and 48 h) of the hydrazone-based libraries, NMR tubes were carefully kept under argon.



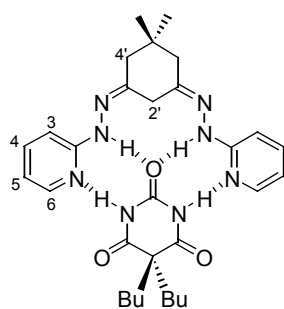
2-Hydrazinopyridine 2

Purchased from Aldrich (pyridine as impurity), it was purified, prior to use, by multiple extraction with small portions of boiling hexane under argon and subsequent solvent removal under reduced pressure.



5,5-Dibutyl-pyrimidine-2,4,6-trione (dibutyl barbiturate) 3

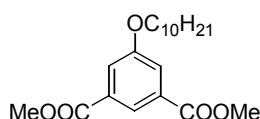
Known compound prepared according to the literature procedure^[208] from diethyl dibutylmalonate^[209] and urea. ¹H NMR (200 MHz, [D]chloroform, 10 mM): δ = 1.97 (m, 4 H); 1.21 (sm, 8 H); 0.84 (t, ³J = 7.3 Hz, 6 H, CH₃).



Characterization of complex 3:4

4 in complex **3:4**: ¹H NMR (500 MHz, [D]chloroform, 10 mM): δ = 9.95 (s, 2 H, H-N); 8.34 (dd, ³J(H-6, H-5) = 5.3 Hz, ⁴J(H-6, H-4) = 1.4 Hz, 2 H, H-6); 7.62 (ddd, ³J(H-4, H-3) = 8.9 Hz, ³J(H-4, H-5) = 6.8 Hz, ⁴J(H-4, H-6) = 1.7 Hz, 2 H, H-4); 7.31 (d, ³J(H-3, H-4) = 8.6 Hz, 2 H, H-3); 6.77 (ddd, ³J(H-5, H-6) = 5.1 Hz, ³J(H-5, H-4) = 7.1 Hz, ⁴J(H-5, H-3) = 0.8 Hz, 2 H, H-5); 3.44, (s, 2 H, H-2'); 2.44 (s, 4 H, H-4'); 1.01 (s, 6 H, CH₃).

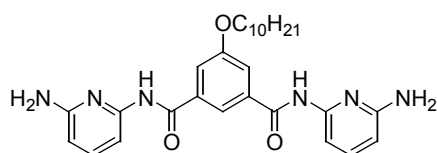
3 in complex **3:4**: ¹H NMR (500 MHz, [D]chloroform, 10 mM): δ = 13.71 (s, 2 H); 2.00 (m, 4 H); 1.23 (sm, 8 H); 0.85 (t, ³J = 7.2 Hz, 6 H, CH₃).



Dimethyl 5-decyloxyisophthalate 6

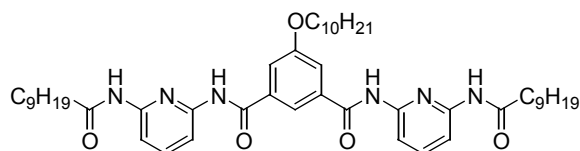
To a flask charged with dimethyl 5-hydroxyisophthalate **5** (8.74 g, 41.48 mmol, 115 mol%), 1-bromodecane (7.99 g, 36.10 mmol, 100 mol%) and K₂CO₃ (7.48 g, 54.12 mmol, 150 mol%), DMF (36 mL, 1 M) was added and the mixture stirred at r.t. for 48 h. Et₂O (150 mL) was added and the organic phase washed twice with sat. aq. brine. The ether layer was dried over MgSO₄, filtered, evaporated to dryness and chromatographed (SiO₂; EtOAc/hexane 10:90 → 15:85) to provide **6** (5.90 g, 41%) as a white powder. M.p. 47-48°C. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 2953, 2920, 2841, 1715, 1583, 1454, 1423, 1334, 1302, 1237,

1216, 1112, 1099, 1048, 1037, 1005, 994, 870, 788, 757, 720 cm^{-1} . ^1H NMR (200 MHz, [D]chloroform): δ = 8.24 (t, 4J = 1.4 Hz, 1 H); 7.72 (d, 4J = 1.4 Hz, 2 H); 4.04 (t, 3J = 6.5 Hz, 2 H); 3.92 (s, 6 H); 1.76 (m, 2 H); 1.26 (sm, 14 H); 0.87 (t, 3J = 6.4 Hz, 3 H). ^{13}C NMR (50.3 MHz, [D]chloroform): δ = 166.3; 159.3; 131.77; 122.8; 119.9; 68.7; 52.4; 32.0; 29.6; 29.4; 29.2; 26.0; 22.7; 14.2. EI-MS: m/z 351.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%). Anal. calc. for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_5$ (350.46): C 68.55, H 8.63; found: C 68.52, H 8.66.



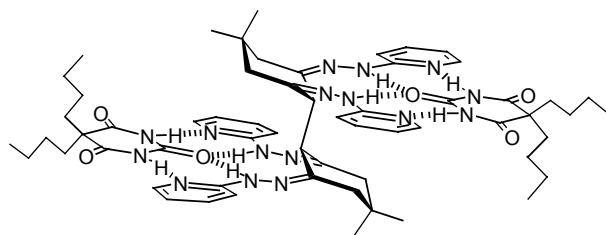
***N,N'*-Bis-(6-amino-pyridin-2-yl)-5-decyloxy-isophthalamide 8^[210]**

To a soln. of 2,6-diaminopyridine **7** (5.00 g, 45.82 mmol, 800 mol%) in dry THF (46 mL, 1 M) at -78°C was added a 1.6 M soln. of *n*-BuLi (44.20 mmol, 26.3 mL) in hexane. After 20 min at -78°C , a soln. of **6** (2.00 g, 5.72 mmol, 100 mol%) in dry THF (20 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at -78°C for 8 h and then gradually warmed to r.t. and stirred overnight. The reaction was then quenched with a 1 M soln. of NaHCO_3 (100 mL) and extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with sat. aq. brine and water, dried over MgSO_4 , filtered, evaporated to dryness and purified using flash chromatography (SiO_2 ; EtOAc/hexane 2:1) to give **8** (2.63 g, 91%) as a pale yellow powder. M.p. 132 - 133°C . IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 3362, 3205, 2951, 2923, 2854, 1681, 1620, 1593, 1538, 1456, 1337, 1303, 1247, 1166, 1134, 1051, 989, 864, 788, 744, 722, 707 cm^{-1} . ^1H NMR (200 MHz, $[\text{D}_6]$ DMSO): δ = 10.22 (s, 2 H); 8.11 (s, 1 H); 7.60 (d, 4J = 0.5 Hz, 2 H); 7.41 (m, 4 H); 6.28 (dd, 3J = 6.5 Hz, 1.5 Hz, 2 H); 5.79 (br. s, 4 H); 4.10 (t, 3J = 5.3 Hz, 2 H); 1.74 (m, 2 H); 1.25 (sm, 14 H); 0.84 (t, 3J = 6.4 Hz, 3 H). ^{13}C NMR (50.3 MHz, $[\text{D}_6]$ DMSO): δ = 164.5; 158.7; 158.5; 150.2; 138.9; 135.6; 118.8; 116.9; 104.1; 101.8; 67.9; 31.2; 28.9; 28.6; 28.5; 25.4; 22.0; 13.9. FAB-MS: m/z 505.3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%). Anal. calc. for $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_3$ (504.63): C 66.64, H 7.19; found: C 66.48, H 7.31.



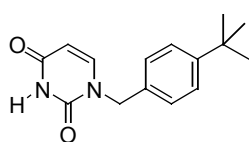
***5-Decyloxy-N,N'*-bis-(6-decanoylamino-pyridin-2-yl)-isophthalamide 9**

To a soln. of **8** (0.5 g, 0.99 mmol, 100 mol%) and triethylamine (0.20 g, 1.98 mol, 200 mol%) in dry THF (20 mL) was added dropwise a soln. of decanoyl chloride (0.38 g, 1.99 mmol, 200 mol%) in THF (5 mL) at 0°C and the reaction stirred for 1 h, before warming to r.t. The reaction mixture was filtered, evaporated to dryness and applied to a column (SiO_2 ; EtOAc/hexane 1:3) to provide **9** (0.68 g, 84%) as a white powder. M.p. 158 - 159°C . IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 3405, 3300, 2956, 2924, 2854, 1674, 1586, 1514, 1451, 1378, 1334, 1315, 1301, 1243, 1155, 1121, 1051, 883, 801, 722 cm^{-1} . ^1H NMR (200 MHz, [D]chloroform): δ = 8.65 (br. s, 2 H); 8.44 (br. s, 2 H); 7.83 (sm, 5 H); 7.55 (t, 3J = 8.0 Hz, 2 H); 7.44 (s, 2 H); 3.85 (t, 3J = 6.4 Hz, 2 H); 2.33 (t, 3J = 7.4 Hz, 4 H); 1.65 (sm, 6 H); 1.23 (sm, 38 H); 0.84 (sm, 9 H). ^{13}C NMR (50.3 MHz, [D]chloroform): δ = 172.2; 164.6; 159.7; 149.9; 149.2; 140.5; 135.6; 117.2; 110.3; 109.6; 68.7; 37.5; 31.8; 29.5; 29.4; 29.0; 25.9; 25.3; 22.6; 14.0. FAB-MS: m/z 813.6 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%). Anal. calc. for $\text{C}_{48}\text{H}_{72}\text{N}_6\text{O}_5$ (813.13): C 70.9, H 8.92; found: C 70.79, H 8.98.



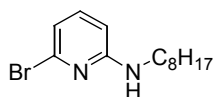
Formation of **10** by oxidative coupling of **4**

To a soln. of preformed **3:4** (**1**: 0.05 mmol, 7.0 mg; **2**: 0.1 mmol, 10.9 mg; **3**: 0.05 mmol, 12.0 mg, aged for 2 days under argon) in [D]chloroform (5 mL, 10 mM), was added Et₃N (10.1 mg, 0.1 mmol, 200 mol%) and the soln. allowed to age under an oxygen atmosphere. After 6 d at r.t., **3:4** was quantitatively oxidized to **3₂:10**, as followed by ¹H NMR spectroscopy. **10** in complex **3₂:10**: ¹H NMR (200 MHz, [D]chloroform, 10 mM): δ = 10.50 (s, 4 H, H-N); 8.35 (dd, ³J(H-6, H-5) = 5.4 Hz, ⁴J(H-6, H-4) = 1.2 Hz, 4 H, H-6); 7.58 (ddd, ³J(H-4, H-3) = 7.8 Hz, ³J(H-4, H-5) = 7.2 Hz, ⁴J(H-4, H-6) = 1.7 Hz, 4 H, H-4); 7.12 (d, ³J(H-3, H-4) = 8.3 Hz, 4 H, H-3); 6.79 (ddd, ³J(H-5, H-6) = 5.5 Hz, ³J(H-5, H-4) = 5.9 Hz, ⁴J(H-5, H-3) = 0.8 Hz, 4 H, H-5); 5.20 (s, 2 H, H-2'); 2.95 (d, ²J = 13.9 Hz, 4 H, CH₂); 2.19 (d, ²J = 13.9 Hz, 4 H, CH₂); 1.02 (s, 6 H, CH₃); 0.72 (s, 6 H, CH₃). **3** in complex **3₂:10**: ¹H NMR (200 MHz, [D]chloroform, 10 mM): δ = 14.42 (s, 4 H); 2.15 (m, 8 H); 1.29 (sm, 16 H); 0.82 (t, ³J = 6.6 Hz, 12 H). Crystallographic data of complex **3₂:10** (Table 5-1).



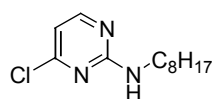
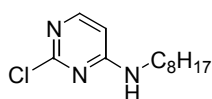
1-(4-*tert*-Butyl-benzyl)-1H-pyrimidine-2,4-dione **11**^[211]

To a suspension of uracil (1.00 g, 9.00 mmol, 100 mol%) in anhydrous CH₃CN (20 mL) was added *N,O*-bis-trimethylsilylacetylacetamide (5.6 g, 7.0 mL, 28.0 mmol, 300 mol%). The mixture was stirred at r.t. until complete dissolution of the initial solid (2.5 h). *tert*-Butyl-benzyl bromide (2.04 g, 1.65 mL, 9.0 mmol, 100 mol%) was added and the mixture refluxed for 12 h, upon which time the solvent was evaporated and the residue purified by column chromatography (SiO₂; 5%MeOH/CH₂Cl₂). **11** (2.1 g, 89%) was obtained as a white solid. M.p. 164 - 166°C. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 3174, 3053, 2962, 2869, 1686, 1514, 1460, 1414, 1388, 1351, 1240, 799, 757 cm⁻¹. ¹H NMR (200 MHz, [D]chloroform): δ = 9.65 (s, 1 H); 7.39 (d, *J*_{AB} = 8.3 Hz, 2 H); 7.22 (d, *J*_{AB} = 8.3 Hz, 2 H); 7.16 (d, ³J = 7.9 Hz, 1 H); 5.69 (d, ³J = 7.9 Hz, 1 H); 4.88 (s, 2 H); 1.31 (s, 9 H). ¹³C NMR (50 MHz, [D]chloroform): δ = 164.0; 151.8; 151.4; 144.1; 132.1; 128.0; 126.2; 102.7; 51.0; 34.7; 31.3. EI-MS: *m/z* 258.2 ([M]⁺, 61%). Anal. calc. for C₁₅H₁₈N₂O₂ (258.32): C 69.74, H 7.02, N 10.84; found: C 69.99, H 7.24, N 11.06.



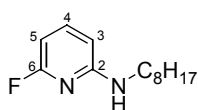
(6-Bromo-pyridin-2-yl)-octyl-amine **12**

To a stirred soln. of 2,6-dibromopyridine (9 g, 38 mmol, 100 mol%) in dry THF (80 mL) was added 1-amino-octane (12.28 g, 16 mL, 95 mmol, 250 mol%). The soln. was refluxed for 15 h. The reaction mixture was evaporated to dryness, leaving an oily residue, which was added onto a column of SiO₂ (70%hexane/toluene). A pure (1.6 g, 15%) and slightly impure (6.0 g, 55%) fraction of **12** were obtained as highly viscous colorless oils: IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 3290, 2925, 2854, 1602, 1557, 1500, 1465, 1433, 1393, 1373, 1325, 1258, 1210, 1160, 1117, 1092, 975, 842, 770, 722, 674 cm⁻¹. ¹H NMR (200 MHz, [D]chloroform): δ = 7.24 (t, ³J = 7.9 Hz, 1 H); 6.9 (d, ³J = 7.5 Hz, 1 H); 6.26 (d, ³J = 8.2 Hz, 1 H); 4.68 (br. s, 1 H); 3.19 (q, ³J = 6.4 Hz, 2 H); 1.57 (sm, 2 H); 1.27 (sm, 10 H); 0.88 (t, ³J = 6.7 Hz, 3 H). ¹³C NMR (50 MHz, [D]chloroform): δ = 159.1; 140.3; 139.5; 129.0; 115.5; 103.9; 42.3; 31.6; 29.3; 27.0; 22.7; 14.1. EI-MS: *m/z* 284.1 ([M]⁺, 13%). Anal. calc. for C₁₃H₂₁BrN₂ (285.22): C 54.74, H 7.42, N 9.82; found: C 54.90, H 7.57, N 9.63.



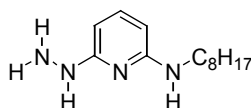
(2-Chloro-pyrimidin-4-yl)-octyl-amine 13 and
(4-Chloro-pyrimidin-2-yl)-octyl-amine 14

2,4-Dichloropyrimidine (1.5 g, 10 mmol, 100 mol%) was dissolved in dry THF (50 mL). 1-Aminooctane (3.8 g, 5.1 mL, 30 mmol, 300 mol%) was added and the soln. refluxed overnight (16 h). The solvent was evaporated to dryness and the residue purified by column chromatography (SiO₂; CH₂Cl₂). **13** (1.6 g, 66%) and **14** (0.6 g, 25%) were obtained as yellowish powders. **13**: M.p. 65 - 66°C. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 3254, 2925, 2854, 1602, 1504, 1464, 1358, 1224, 1189, 1131, 1095, 977, 820, 768, 726 cm⁻¹. ¹H NMR (200 MHz, [D]chloroform): δ = 8.13 (d, ³J = 5.0 Hz, 1 H); 6.53 (d, ³J = 5.2 Hz, 1 H); 5.26 (br. s, 1 H); 3.38 (q, ³J = 6.5 Hz, 2 H); 1.56 (sm, 2 H); 1.27 (sm, 10 H); 0.88 (t, ³J = 6.4 Hz, 3 H). ¹³C NMR (50 MHz, [D]chloroform): δ = 162.6; 161.2; 159.0; 109.4; 41.5; 31.8; 29.5; 29.3; 29.2; 22.7; 14.1. EI-MS: *m/z* 241.1 ([M]⁺, 21%). Anal. calc. for C₁₂H₂₀ClN₃ (241.76): C 59.62, H 8.34, N 17.38; found: C 59.60, H 8.35, N 17.20. **14**: M.p. 91 - 93°C. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 3210, 3066, 2925, 2854, 1646, 1552, 1468, 1420, 1366, 1218, 772 cm⁻¹. ¹H NMR (200 MHz, [D]chloroform): δ = 8.02 (br. d, ³J = 5.8 Hz, 1 H); 6.22 (d, ³J = 5.9 Hz, 1 H); 5.25 (br. s, 1 H); 3.27 (br. s, 2 H); 1.60 (sm, 2 H); 1.27 (sm, 10 H); 0.88 (t, ³J = 6.1 Hz, 3 H). ¹³C NMR (50 MHz, [D]chloroform): δ = 163.9; 160.5; 157.2; 100.2; 41.6; 31.7; 29.2; 29.0; 26.8; 22.6; 14.1. EI-MS: *m/z* 241.1 ([M]⁺, 23%). Anal. calc. for C₁₂H₂₀ClN₃ (241.76): C 59.62, H 8.34, N 17.38; found: C 59.73, H 8.55, N 17.27.



(6-Fluoro-pyridin-2-yl)-octyl-amine 15

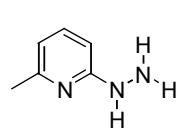
2,6-Difluoropyridine (13.27 g, 116 mmol, 100 mol%) was dissolved in dry THF (200 mL) and 1-aminooctane (15.66 g, 122 mmol, 105 mol%) added at r.t. The reaction was heated at 60°C overnight. The reaction was incomplete, as revealed by TLC analysis of the mixture. Another 80 mol% of aminooctane was added and the mixture refluxed for an additional 5 h. The mixture was then diluted with Et₂O (200 mL), washed with water (200 mL) and dried on MgSO₄. Evaporation of the organic solvent, removal of unreacted starting material under high vacuum and column chromatography (SiO₂; gradient: 40%toluene/hexane → toluene) yielded **15** (15 g, 58%) as a translucent oil. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 3291, 2937, 2856, 1622, 1579, 1514, 1455, 1419, 1377, 1341, 1236, 1150, 1111, 1073, 989, 775, 724 cm⁻¹. ¹H NMR (200 MHz, [D]chloroform): δ = 7.44 (ddd, ⁴J(H-4, F) = 7.8 Hz, ³J(H-4, H-3) = 7.8 Hz, ³J(H-4, H-5) = 7.8 Hz, 1 H, H-4); 6.16 (dd, ³J(H-3, H-4) = 7.9 Hz, ⁴J(H-3, H-5) = 2.5 Hz, 1 H, H-3); 6.16 (dd, ³J(H-5, H-4) = 7.7 Hz, ⁴J(H-5, H-3) = 2.3 Hz, 1 H, H-5); 4.69 (br. s, 1 H); 3.21 (q, ³J = 6.5 Hz, 2 H); 1.59 (sm, 2 H); 1.26 (sm, 10 H); 0.87 (t, ³J = 6.4 Hz, 3 H). ¹³C NMR (50 MHz, [D]chloroform): δ = 163.1 (d, ¹J(C-6, F) = 243 Hz, C-6); 158.2 (d, ³J(C-2, F) = 17 Hz, C-2); 141.6 (d, ³J(C-4, F) = 9 Hz, C-4); 102.1 (s, C-3); 95.1 (d, ²J(C-5, F) = 36 Hz, C-5); 42.2; 31.8; 29.3; 29.2; 26.9; 22.0; 14.0. EI-MS: *m/z* 224.2 ([M]⁺, 15%). Anal. calc. for C₁₃H₂₁FN₂ (224.32) C 69.61, H 9.44, N 12.49; found: C 69.41, H 9.72, N 12.41.



(6-Hydrazino-pyridin-2-yl)-octyl-amine 16

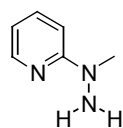
A mixture of **15** (0.4 g, 1.78 mmol, 100 mol%), *n*-butanol (2 mL) and anhydrous hydrazine (1.7 mL, ~3000 mol%) was heated to 100°C. The necessary minimal amount of *n*-butanol (5 mL) was added to homogenize the mixture. The reaction was then heated to 125°C for 1 d. Excess hydrazine and solvent were removed on the

rotary evaporator, the solvent recipient flask of which was previously filled with 100 mL of acetone to trap the distilling hydrazine. The residue was purified on a short column (SiO₂; slow gradient 3%EtOH/CHCl₃ to 10%EtOH/CHCl₃) to afford pure **16** (0.37 g, 88%) as a dirty grey-brown solid. (NB: **16** decomposes readily if not kept carefully under argon and in the freezer, even in the solid state). Decomp. >130°C. ¹H NMR (200 MHz, [D]chloroform): δ = 7.31 (t, ³J = 8.0 Hz, 1 H); 5.95 (d, ³J = 7.8 Hz, 1 H); 5.79 (d, ³J = 7.8 Hz, 1 H); 5.58 (br. s, 1 H); 4.35 (br. s, 1 H); 3.71 (br. s, 2 H); 3.18 (q, ³J = 6.5 Hz, 2 H); 1.57 (sm, 2 H); 1.27 (sm, 10 H); 0.88 (t, ³J = 6.5 Hz, 3 H). ¹³C NMR (50 MHz, [D]chloroform): δ = 161.0; 158.1; 139.1; 95.5; 94.2; 42.4; 31.8; 29.6; 29.3; 29.2; 27.1; 22.6; 14.0. EI-MS: *m/z* 236.7 ([M]⁺, 100%).



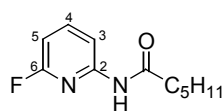
(6-Methyl-pyridin-2-yl)-hydrazine 17^[212]

To a soln. of 2-chloropyridine (4 g, 31 mmol, 100 mol%) in BuOH (50 mL) was added hydrazine anhydrous (25 mL) at r.t. The soln. was then refluxed for 24 h (130°C). The soln. was evaporated to dryness on a rotary evaporator equipped with an acetone containing collection flask and the residue applied to a column and chromatographed (SiO₂; gradient: 2%MeOH/CH₂Cl₂ → 10%MeOH/CH₂Cl₂). **17** (3.5 g, 91%) was obtained as a white crystalline solid, sensitive to decomposition on the air (stored under argon in the freezer). M.p. 59 - 60°C. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 3306, 2970, 1576, 1453, 1330, 1249, 1223, 1151, 774 cm⁻¹. ¹H NMR (200 MHz, [D]chloroform): δ = 7.36 (t, ³J = 7.8 Hz, 1 H); 6.50 (d, ³J = 7.0 Hz, 1 H); 6.49 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H); 6.06 (br. s, 1 H); 3.75 (br. s, 2 H); 2.38 (s, 3 H). ¹³C NMR (50 MHz, [D]chloroform): δ = 161.2; 156.7; 138.0; 113.8; 103.5; 24.3. FAB-MS: *m/z* 124.0 ([M+H]⁺, 100%). Anal. calc. for C₆H₉N₃ (123.16): C 58.51, H 7.37, N 34.12; found: C 58.74, H 7.41, N 28.83 (N wrong due to partial decomposition).



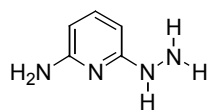
N-Methyl-N-pyridin-2-yl-hydrazine 18^[213]

A mixture of methylhydrazine (40 mL) and 2-bromopyridine (8.0 g, 50.6 mmol, 100 mol%) was refluxed with stirring for 1 h. After cooling, excess methylhydrazine was removed *in vacuo* and the residue partitioned between aq. 10%Na₂CO₃ soln. (30 mL) and EtOAc (200 mL). The organic layer was washed with sat. aq. NaCl soln., dried over Na₂SO₄ and the solvent removed under reduced pressure, leaving an oily residue which was column chromatographed (SiO₂; CHCl₃). **18** (5.2 g, 84%) was obtained as a translucent oil. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 3314, 3190, 3051, 3006, 2923, 2861, 1631, 1594, 1559, 1482, 1437, 1418, 1404, 1355, 1301, 1279, 1211, 1160, 1125, 1005, 979, 903, 772, 755, 737 cm⁻¹. ¹H NMR (200 MHz, [D]chloroform): δ = 8.12 (dd, ³J = 5.7 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H); 7.42 (td, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 2.0 Hz, 1 H); 6.90 (d, ³J = 8.6 Hz, 1 H); 7.42 (td, ³J = 5.0 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 1 H); 4.01 (br. s, 2 H); 3.22 (s, 3 H). ¹³C NMR (50 MHz, [D]chloroform): δ = 161.2; 147.3; 137.0; 112.8; 107.2; 41.0. EI-MS: *m/z* 123.3 ([M]⁺, 71%). Anal. calc. for C₆H₉N₃ (123.16): C 58.51, H 7.37, N 34.12; found: C 58.33, H 7.52, N 34.07.



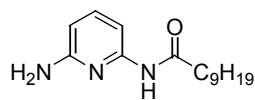
Hexanoic acid (6-fluoro-pyridin-2-yl)-amide **19**

Hexanoic acid amide (4.5 g, 39.1 mmol, 100 mol%) was stirred after the addition of NaH (1.03 g, 43.0 mmol, 110 mol%) for 3 h in dry THF (30 mL) at r.t. This soln. of the *in situ* formed sodium hexanoamide was slowly dropped into a soln. of excess 2,6-difluoropyridine (6.74 g, 58.7 mmol, 150 mol%) in dry THF (20 mL) at r.t. and the mixture subsequently heated to reflux for 6 h. The soln. was evaporated to dryness and heated at the vacuum pump to remove unreacted starting material. Purification by column chromatography (SiO₂; CH₂Cl₂) afforded **19** (2.5 g, 25%) as a crystalline white solid. M.p. 35 - 36°C. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 3281, 2956, 2931, 2872, 1682, 1613, 1590, 1531, 1446, 1412, 1321, 1270, 1236, 1176, 1150, 1096, 794, 729 cm⁻¹. ¹H NMR (200 MHz, [D]chloroform): δ = 8.88 (br. s, 1 H); 8.08 (dd, ³J(H-3, H-4) = 8.0 Hz, ⁴J(H-3, H-5) = 1.9 Hz, 1 H, H-3); 7.71 (ddd, ⁴J(H-4, F) = 8.0 Hz, ³J(H-4, H-3) = 8.0 Hz, ³J(H-4, H-5) = 8.0 Hz, 1 H, H-4); 6.56 (dd, ³J(H-5, H-4) = 8.0 Hz, ⁴J(H-5, H-3) = 2.2 Hz, 1 H, H-5); 2.37 (t, ³J = 7.5 Hz, 2 H); 1.64 (sm, 2 H); 1.23 (sm, 4 H); 0.79 (t, ³J = 7.0 Hz, 3 H). ¹³C NMR (50 MHz, [D]chloroform): δ = 172.5 (s, C=O); 161.5 (d, ¹J(C-6, F) = 239 Hz, C-6); 149.9 (d, ³J(C-2, F) = 13 Hz, C-2); 142.9 (d, ³J(C-4, F) = 8 Hz, C-4); 110.6 (d, ⁴J(C-3, F) = 4 Hz, C-3); 103.4 (d, ²J(C-5, F) = 35 Hz, C-5); 36.9; 31.0; 24.7; 22.0; 13.4. EI-MS: *m/z* 210.0 ([M]⁺, 25%). Anal. calc. for C₁₁H₁₅FN₂O (210.25) C 62.84, H 7.19, N 13.32; found: C 62.62, H 7.21, N 13.51.



6-Hydrazino-pyridin-2-ylamine **20**

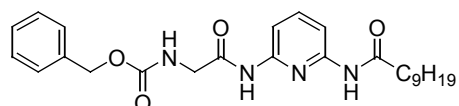
19 (0.3 g, 1.43 mmol) was dissolved in a mixture of BuOH (10 mL) and anhydrous hydrazine (1 mL) and the reaction stirred at 100°C for 1 d. Evaporation of the volatile components under reduced pressure, purification on a short plug of silica (SiO₂; 10%EtOH/CH₂Cl₂) and recrystallization from chloroform yielded brown crystals of pure **20** (50 mg). ¹H NMR (200 MHz, [D]chloroform): δ = 7.29 (t, ³J = 7.8 Hz, 1 H); 6.04 (d, ³J = 7.9 Hz, 1 H); 5.91 (d, ³J = 7.7 Hz, 1 H); 5.76 (br. s, 1 H); 4.27 (br. s, 2 H); 3.70 (br. s, 2 H). ¹³C NMR (50 MHz, [D]chloroform): δ = 161.2; 157.5; 139.4; 98.2; 95.1. FAB-MS: *m/z* 125.0 ([M+H]⁺, 100%).



Decanoic acid (6-amino-pyridin-2-yl)-amide **21**

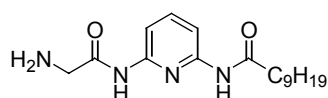
To a soln. of 2,6-diaminopyridine (15.0 g, 0.1375 mol, 100 mol%) and triethylamine (15.3 g, 0.151 mol, 110 mol%) was dissolved in CH₂Cl₂ (700 mL), and decanoyl chloride (30.2 g, 0.158 mol, 115 mol%) added dropwise at r.t. After 1 h stirring, the reaction mixture was evaporated and directly applied to a short plug (SiO₂, 5%MeOH/CH₂Cl₂). The collected filtrate was evaporated and further purified by column chromatography (SiO₂; gradient: 20%EtOAc/hexane → 35%EtOAc/hexane) to afford **21** (16.6 g, 46%) as grey-white solid. As a side product, decanoic acid (6-decanoylamino-pyridin-2-yl)-amide **21b** could be isolated. **21**: M.p. 54 - 55°C. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 3473, 3348, 3199, 2925, 2854, 1679, 1619, 1578, 1537, 1455, 1353, 1295, 1249, 1160, 792 cm⁻¹. ¹H NMR (200 MHz, [D₆]DMSO): δ = 9.76 (br. s, 1 H); 7.28 (sm, 2 H); 6.16 (dd, ³J = 6.5 Hz, ⁴J = 2.3 Hz, 1 H); 5.67 (br. s, 2 H); 2.31 (t, ³J = 7.3 Hz, 2 H); 1.54 (sm, 2 H); 1.27 (sm, 12 H); 0.84 (t, ³J = 6.3 Hz, 3 H). ¹³C NMR (50 MHz, [D₆]DMSO): δ = 171.5; 158.3; 150.4; 138.6; 103.0; 100.8; 36.0; 31.2; 28.8; 28.7; 28.6; 28.5; 25.0; 22.0; 13.8. FAB-MS: *m/z* 264.2 ([M+H]⁺, 100%). Anal. calc. for C₁₅H₂₅N₃O (263.39): C 68.40, H 9.57,

N 15.95; found: C 68.53, H 9.57, N 16.02. **21b**: IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 3318, 2953, 2918, 2848, 1669, 1586, 1525, 1469, 1414, 1307, 1184, 802, 773, 721 cm^{-1} . ^1H NMR (200 MHz, $[\text{D}_6]$ DMSO): δ = 9.95 (br. s, 2 H); 7.71 (sm, 3 H); 2.38 (t, 3J = 7.3 Hz, 4 H); 1.56 (sm, 4 H); 1.24 (sm, 24 H); 0.84 (t, 3J = 6.4 Hz, 6 H).



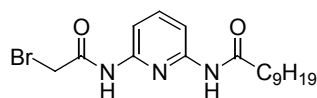
[(6-Decanoylamino-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-carbamic acid benzyl ester **22**

The synthesis of **22** required the preparation of CBz-glycyl chloride.^[214] Thus, *N*-carbobenzyloxy glycine powder (6 g, 28.7 mmol, 100 mol%) and dry Et_2O were cooled to 0°C on an ice bath. Under vigorous stirring, PCl_5 (6.2 g, 104 mol%) was added and the mixture stirred for 20 min at 0°C . The undissolved excess PCl_5 was filtered off, the ether evaporated under reduced pressure and all volatile components removed *in vacuo*. The desired oily colorless CBz-glycyl chloride was used as such in the following reaction step. It was dissolved in a small amount of dry THF and the required stoichiometric quantity syringed to a previously prepared soln. of **21** (2.31 g, 8.77 mmol, 100 mol%) and triethylamine (0.93 g, 9.20 mmol, 105 mol%) in THF (20 mL) at 0°C . After 3 h reaction time at 0°C , the soln. was warmed to r.t., filtered, CH_2Cl_2 added (100 mL). The organic phase was washed with aq. K_2CO_3 soln. (100 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, evaporated to dryness and chromatographed (SiO_2 , 2% MeOH/ CH_2Cl_2). **22** (2.8 g, 70%) was obtained as a white powder. M.p. $148 - 149^\circ\text{C}$. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 3297, 2925, 2853, 1686, 1586, 1518, 1451, 1293, 1243, 1201, 1155, 1052, 989, 802, 734, 698 cm^{-1} . ^1H NMR (200 MHz, $[\text{D}_6]$ DMSO): δ = 10.06 (br. s, 1 H); 9.98 (br. s, 1 H); 7.75 - 7.53 (sm, 3 H); 7.38 - 7.27 (sm, 5 H); 5.04 (s, 2 H); 3.87 (d, 3J = 5.9 Hz, 2 H); 2.36 (t, 3J = 7.2 Hz, 2 H); 1.55 (sm, 2 H); 1.23 (sm, 12 H); 0.83 (sm, 3 H). ^{13}C NMR (50 MHz, $[\text{D}_6]$ DMSO): δ = 172.4; 168.9; 156.8; 150.5; 149.9; 140.2; 137.0; 128.5; 127.9; 127.8; 126.5; 109.2; 108.7; 65.7; 44.1; 39.7; 36.2; 31.3; 28.9; 28.8; 28.7; 28.6; 25.1; 22.2; 14.0. EI-MS: m/z 454.6 ($[\text{M}]^+$, 71%). Anal. calc. for $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4$ (454.56) $\cdot [\text{H}_2\text{O}]_{0.5}$: C 65.03, H 7.61, N 12.09; found: C 64.86, H 8.12, N 12.34.



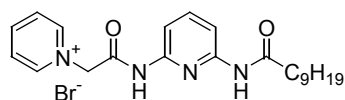
Decanoic acid [6-(2-amino-acetyl-amino)-pyridin-2-yl]-amide **23**

A carefully degassed soln. of **22** (300 mg, 0.66 mmol, 100 mol%) in 50% MeOH/THF (50 mL) with 10% Pd/C was stirred at r.t. under H_2 positive pressure overnight. The reaction mixture was filtered through a short plug of celite and purified by column chromatography (SiO_2 ; gradient: 5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow$ 8% MeOH/ CH_2Cl_2) to yield **23** (154 mg, 73%) as a white powdery solid. M.p. $140 - 141^\circ\text{C}$. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 3303, 2924, 2853, 1704, 1674, 1620, 1585, 1530, 1451, 1420, 1378, 1296, 1244, 1195, 1151, 1114, 1078, 961, 920, 907, 800, 749, 722 cm^{-1} . ^1H NMR (200 MHz, $[\text{D}]$ chloroform): δ = 9.61 (br. s, 1 H); 7.94 (d, 3J = 8.2 Hz, 1 H); 7.93 (d, 3J = 8.2 Hz, 1 H); 7.70 (t, 3J = 8.1 Hz, 1 H); 7.60 (br. s, 1 H); 3.49 (s, 2 H); 2.37 (t, 3J = 7.5 Hz, 2 H); 1.59 (sm, 2 H); 1.27 (sm, 12 H); 0.88 (t, 3J = 6.3 Hz, 3 H). ^{13}C NMR (50 MHz, $[\text{D}]$ chloroform): δ = 171.8; 171.3; 149.7; 149.1; 140.7; 109.5; 109.2; 45.2; 37.8; 31.8; 29.3; 29.2; 25.3; 22.6; 14.1. FAB-MS: m/z 321.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%). Anal. calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$ (320.43): C 63.72, H 8.82, N 17.48; found: C 63.83, H 8.83, N 17.20.



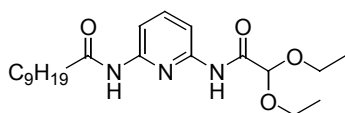
Decanoic acid [6-(2-bromo-acetyl-amino)-pyridin-2-yl]-amide **24**^[215]

21 (1.53 g, 5.81 mmol, 100 mol%) and anhydrous pyridine (0.46 g, 100 mol%) were dissolved in dry Et₂O (100 mL) and cooled to -20°C. A precooled mixture of bromo-acetyl bromide (1.26 g, 6.10 mmol, 105 mol%) in Et₂O (20 mL) was added dropwise. The cooling bath was removed and the mixture allowed to warm to r.t. (2 h). The reaction was quenched by the addition of 10 drops of water. Chloroform was added, the organic phase dried over MgSO₄, filtered, evaporated and purified on a column (SiO₂; 4%MeOH/CH₂Cl₂). **24** (1.25 g, 56%) was obtained as a white-brown solid. M.p. 104 - 106°C. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 3348, 3245, 2925, 2850, 1680, 1663, 1586, 1523, 1456, 1314, 1241, 1178, 1154, 1118, 958, 798, 722 cm⁻¹. ¹H NMR (200 MHz, [D]chloroform): δ = 8.49 (br. s, 1 H); 7.96 (d, ³J = 7.9 Hz, 1 H); 7.83 (d, ³J = 7.7 Hz, 1 H); 7.74 (br. s, 1 H); 7.70 (t, ³J = 8.0 Hz, 1 H); 4.01 (s, 2 H); 2.38 (t, ³J = 7.5 Hz, 2 H); 1.71 (sm, 2 H); 1.26 (sm, 12 H); 0.86 (t, ³J = 6.4 Hz, 3 H). ¹³C NMR (50 MHz, [D]chloroform): δ = 171.7; 163.8; 149.7; 148.5; 140.9; 110.3; 109.1; 37.8; 31.8; 29.3; 29.2; 25.3; 22.6; 14.1. FAB-MS: *m/z* 384.2 ([M]⁺, 100%). Anal. calc. for C₁₇H₂₆BrN₃O₂ (384.31): C 53.13, H 6.82, N 10.93; found: C 53.39, H 7.15, N 11.09.



1-[(6-Decanoylamino-pyridin-2-yl)carbamoyl]-methyl-pyridinium bromide **25**^[218]

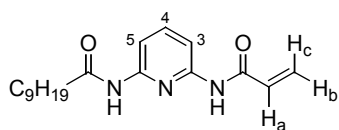
24 (1.20 g, 3.12 mmol, 100 mol%) was taken up in pyridine (5 mL) and heated to 110°C for 1.5 h. Ether was added and the precipitate was collected by filtration and washed with ether to afford pure **25** (1.33 g, 92%) as a white-yellow powder. M.p. 110 - 114°C. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 3389, 3196, 3045, 2924, 2854, 1694, 1634, 1586, 1527, 1489, 1451, 1377, 1297, 1244, 1199, 1154, 1106, 1025, 991, 854, 801, 731, 677 cm⁻¹. ¹H NMR (200 MHz, [D]chloroform): δ = 10.28 (br. s, 1 H); 9.59 (d, ³J = 5.2 Hz, 2 H); 9.33 (br. s, 1 H); 8.04 (t, ³J = 7.6 Hz, 1 H); 7.65 - 7.20 (sm, 3 H); 7.04 (br. s, 2 H); 2.53 (t, ³J = 7.2 Hz, 2 H); 1.59 (sm, 2 H); 1.20 (sm, 12 H); 0.83 (t, ³J = 6.4 Hz, 3 H). ¹³C NMR (50 MHz, [D]chloroform): δ = 173.3; 164.2; 150.0; 148.7; 146.5; 144.2; 139.9; 126.3; 110.0; 109.0; 64.2; 37.3; 31.8; 29.5; 29.4; 29.3; 25.3; 22.6; 14.0. FAB-MS: *m/z* 383.2 ([M-Br]⁺, 100%). Anal. calc. for C₂₂H₃₁BrN₄O₂ (463.41): C 57.02, H 6.74, N 12.09; found: C 57.06, H 6.95, N 12.21.



Decanoic acid [6-(2,2-diethoxy-acetyl-amino)-pyridin-2-yl]-amide **26**

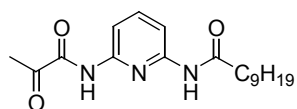
21 (1.7 g, 6.45 mmol, 100 mol%), 18-crown-6 (0.100 g, 0.378 mmol, 6 mol%) and KCN (0.500 g, 7.68 mmol, 120 mol%) were suspended in dry toluene (100 mL) and refluxed in a Dean-Stark trap condenser for 0.5 h. 2,2-Diethoxy-ethylacetate (2.000 g, 11.35 mmol, 176 mol%) was added to the mixture and the reaction refluxed for another 48 h. The mixture was then evaporated to dryness (onto a small amount of SiO₂) and subsequently applied to a column (SiO₂; gradient: 10%EtOAc/hexane → 25%EtOAc/hexane). **26** (1.7 g, 67%) was obtained as a shiny white powder. M.p. 55 - 56°C. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 3395, 3302, 2926, 2855, 1708, 1586, 1508, 1451, 1394, 1371, 1294, 1244, 1154, 1115, 1066, 908, 803 cm⁻¹. ¹H NMR (200 MHz, [D]chloroform): δ = 8.64 (br. s, 1 H); 7.92 (d, ³J = 8.2 Hz, 1 H); 7.90 (d, ³J = 8.0 Hz, 1 H); 7.83 (br. s, 1 H); 7.66 (t, ³J = 8.0 Hz, 1 H); 4.87 (s, 1 H); 3.70 (qd, ³J = 9.2 Hz, ⁴J = 2.2 Hz, 2 H); 3.65 (qd, ³J = 9.2 Hz, ⁴J = 2.2 Hz, 2 H); 2.35 (t, ³J = 7.5 Hz, 2 H); 1.71 (sm, 2 H); 1.24 (sm, 18 H); 0.84 (t, ³J = 6.4 Hz, 3 H). ¹³C NMR (50 MHz, [D]chloroform): δ = 171.7; 166.3; 149.7; 148.6; 140.7; 109.9; 109.4; 98.5; 62.8; 37.7; 31.8; 29.4; 29.3; 29.2; 25.3; 22.6; 15.0; 14.0.

FAB-MS: m/z 394.2 ($[M+H]^+$, 100%). Anal. calc. for $C_{21}H_{35}N_3O_4$ (393.52): C 64.09, H 8.96, N 10.68; found: C 64.03, H 9.07, N 10.79.



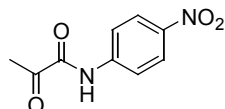
***N*-(6-Decanoylamino-pyridin-2-yl)-acrylamide 27**

A soln. of **21** (1.5 g, 5.70 mmol, 100 mol%) and triethylamine (0.58 g, 6.26 mmol, 110 mol%) in dry THF (50 mL) was cooled to 0°C. Acryloyl chloride (0.526 g, 5.82 mmol, 102 mol%) in dry THF (10 mL) was added dropwise, the reaction stirred for 1 h at 0°C and warmed to r.t. The mixture was filtered, evaporated under reduced pressure and purified by column chromatography (SiO_2 ; 25%EtOAc/hexane) to give **27** (1.21 g, 67%) as a white solid. M.p. 96 - 97°C. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 3304, 3033, 2954, 2928, 2849, 1668, 1627, 1584, 1526, 1488, 1414, 1395, 1306, 1287, 1241, 1210, 1184, 1166, 1073, 984, 953, 801, 720, 652 cm^{-1} . 1H NMR (200 MHz, [D]chloroform): δ = 7.95 (t, 3J = 8.3 Hz, 1 H, H-4); 7.80 (br. s, 1 H, NH-(C-2)); 7.72 (d, 3J = 8.1 Hz, 1 H, H-3); 7.68 (d, 3J = 8.0 Hz, 1 H, H-5); 7.65 (br. s, 1 H, NH-(C-6)); acrylic system: [6.44 (1 H, H_a); 5.79 (1 H, H_b); 6.23 (1 H, H_c); $^3J_{ac}$ = 16.9 Hz, $^2J_{bc}$ = 10.3 Hz]; 2.36 (t, 3J = 7.4 Hz, 2 H); 1.71 (sm, 2 H); 1.26 (sm, 12 H); 0.87 (t, 3J = 6.4 Hz, 3 H). ^{13}C NMR (50 MHz, [D]chloroform): δ = 171.6; 163.4; 149.6; 148.9; 140.9; 130.8; 128.7; 109.8; 37.9; 31.9; 29.4; 29.2; 25.4; 22.7; 14.1. FAB-MS: m/z 318.2 ($[M+H]^+$, 100%). Anal. calc. for $C_{18}H_{27}N_3O_2$ (317.43): C 68.11, H 8.57, N 13.24; found: C 68.24, H 8.81, N 13.45.



***Decanoic acid* [6-(2-oxo-propionylamino)-pyridin-2-yl]-amide 28^[216]**

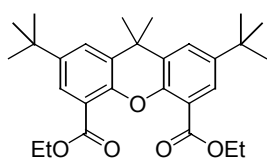
Freshly distilled α,α -dichloromethyl methyl ether (6.8 g, 56 mmol, 97 mol%) was added dropwise to stirred, freshly distilled puruvic acid (2-oxo-propionic acid) (5.1 g, 58 mmol, 100 mol%) at r.t. The mixture was then heated to 50°C for 0.5 h. The formed methyl formate was removed at r.t. under reduced pressure. The obtained puruvic acid chloride^[217] was used without further purification, dissolved in a small volume of dry CH_2Cl_2 , and cannulated dropwise to a previously prepared soln. of **21** (0.7 g, 2.66 mmol, 100 mol%) and cat. DMAP (70 mg) in dry CH_2Cl_2 (30 mL). The reaction was monitored by TLC and quenched with aq. $NaHCO_3$ soln. as soon as all starting material had been consumed (at ca. 140% of added acid chloride). Drying over $MgSO_4$, filtration, evaporation and purification of the residue on a column (SiO_2 ; 25%EtOAc/hexane) yielded **28** (0.44 g, 50%) as a white solid. M.p. 82 - 83°C. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 3378, 3317, 2925, 2854, 1702, 1585, 1508, 1451, 1395, 1357, 1294, 1246, 1154, 967, 802 cm^{-1} . 1H NMR (200 MHz, [D]chloroform): δ = 8.98 (br. s, 1 H); 7.98 (d, 3J = 8.1 Hz, 1 H); 7.87 (d, 3J = 7.5 Hz, 1 H); 7.78 (br. s, 1 H); 7.71 (t, 3J = 8.0 Hz, 1 H); 2.53 (s, 3 H); 2.38 (t, 3J = 7.5 Hz, 2 H); 1.71 (sm, 2 H); 1.25 (sm, 12 H); 0.86 (t, 3J = 6.5 Hz, 3 H). ^{13}C NMR (50 MHz, [D]chloroform): δ = 196.2; 171.8; 157.8; 150.1; 147.9; 140.8; 110.5; 109.3; 37.8; 31.8; 29.4; 29.3; 29.2; 25.3; 23.9; 22.6; 14.0. FAB-MS: m/z 334.1 ($[M+H]^+$, 100%). Anal. calc. for $C_{18}H_{27}N_3O_3$ (333.43): C 64.84, H 8.16, N 12.60; found: C 65.08, H 8.42, N 12.70.



***N*-(4-Nitro-phenyl)-2-oxo-propionamide 29**

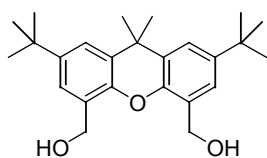
Freshly prepared (*vide supra*) puruvic acid chloride was dissolved in a small volume of dry CH_2Cl_2 and transferred *via* cannula dropwise to a previously prepared soln. of 4-nitro-phenylamine (0.5 g, 3.62 mmol, 100 mol%) and cat. DMAP (50 mg) in

dry CH_2Cl_2 (30 mL). The reaction was quenched with aq. NaHCO_3 soln. when no traces of starting material could be detected by TLC (at ca. 130 mol% of added acid chloride). After drying over MgSO_4 , filtration, evaporation of the solvent and purification on a column (SiO_2 ; 35%EtOAc/hexane), pure **29** (0.60 g, 81%) was obtained as a yellow crystalline solid. M.p. 194 - 195°C. IR (thin film): $\tilde{\nu} = 3329, 1698, 1594, 1503, 1332, 1115, 853, 724, 685 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (200 MHz, [D]chloroform): $\delta = 8.99$ (br. s, 1 H); 8.27 (d, $^3J_{\text{AB}} = 9.1 \text{ Hz}$, 2 H); 7.83 (d, $^3J_{\text{AB}} = 9.1 \text{ Hz}$, 2 H); 2.59 (s, 3 H). ^{13}C NMR (50 MHz, [D]chloroform): $\delta = 196.3; 157.7; 144.4; 141.8; 125.2; 119.5; 23.9$. FAB-MS: m/z 209.0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%). Anal. calc. for $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4$ (208.17): C 51.93, H 3.87, N 13.46; found: C 50.46 (off), H 3.84, N 13.48.



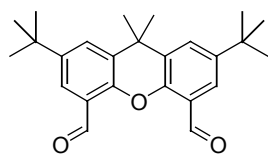
2,7-Di-tert-butyl-9,9-dimethyl-9H-xanthene-4,5-dicarboxylic acid diethyl ester 30^[218]

2,7-Di-tert-butyl-9,9-dimethyl-9H-xanthene-4,5-dicarboxylic acid (1 g, 2.44 mmol, 100 mol%) was dissolved in ethanol (50 mL). Conc. H_2SO_4 (2 mL) was added and the soln. stirred at reflux for 14 h. The soln. was poured onto ice (100 g), the resulting white precipitate collected by filtration, washed with cold water till the wash water was neutral and dried under vacuum. **30** (1.10 g, 96%) was obtained as a white powder. M.p. 149 - 150°C. IR (thin film): $\tilde{\nu} = 2963, 2863, 1724, 1612, 1446, 1393, 1366, 1314, 1243, 1180, 1146, 1100, 1029, 857, 782 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (200 MHz, [D]chloroform): $\delta = 7.58$ (d, $^4J = 2.4 \text{ Hz}$, 2 H); 7.53 (d, $^4J = 2.4 \text{ Hz}$, 2 H); 4.42 (q, $^3J = 7.1 \text{ Hz}$, 4 H); 1.64 (s, 6 H); 1.40 (t, $^3J = 7.2 \text{ Hz}$, 6 H); 1.33 (s, 18 H). ^{13}C NMR (50 MHz, [D]chloroform): $\delta = 166.9; 146.9; 145.4; 130.5; 125.8; 125.6; 120.6; 61.1; 34.8; 34.6; 32.1; 31.5; 14.4$. FAB-MS: m/z 467.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%). Anal. calc. for $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_5$ (466.61): C 74.65, H 8.21; found: C 74.55, H 8.36.

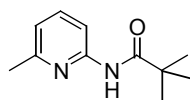


(2,7-Di-tert-butyl-5-hydroxymethyl-9,9-dimethyl-9H-xanthen-4-yl)-methanol 31^[218]

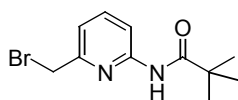
A soln. of **30** (1.1 g, 2.35 mmol, 100 mol%) in Et_2O (10 mL) was added dropwise to a stirred suspension of LAH (0.15 g) in Et_2O (25 mL). The mixture was subsequently refluxed for 1.5 h. Additional LAH was added (0.5 g) and the suspension heated to reflux for 1 h to drive the reaction to completion. The mixture was then cooled to 0°C and ice water added dropwise until the evolution of hydrogen has ceased. 10% H_2SO_4 was added until the precipitate of $\text{Al}(\text{OH})_3$ has dissolved. The ether layer was removed and the aqueous phase washed twice with ether (50 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO_4 , evaporated to dryness and applied to a column (SiO_2 ; 30%EtOAc/hexane) to provide **31** (0.89 g, 99%) as a white powder. M.p. 199 - 200°C. IR (thin film): $\tilde{\nu} = 3261, 2951, 2863, 1464, 1413, 1362, 1326, 1297, 1279, 1223, 1143, 1033, 903, 883, 852, 763, 664 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (200 MHz, [D]chloroform): $\delta = 7.42$ (d, $^4J = 2.2 \text{ Hz}$, 2 H); 7.20 (d, $^4J = 2.2 \text{ Hz}$, 2 H); 4.66 (s, 4 H); 4.49 (br. s, 2 H); 1.67 (s, 6 H); 1.36 (s, 18 H). ^{13}C NMR (50 MHz, [D]chloroform): $\delta = 146.9; 145.3; 129.7; 127.2; 125.0; 122.5; 62.2; 34.6; 32.3; 31.7$. FAB-MS: m/z 382.2 ($[\text{M}]^+$, 57%). Anal. calc. for $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_3$ (382.54): C 78.49, H 8.96; found: C 78.46, H 9.18.

**2,7-Di-tert-butyl-9,9-dimethyl-9H-xanthene-4,5-dicarbaldehyde 32**

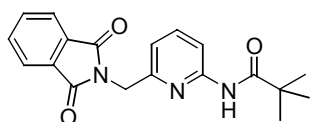
To a soln. of **31** (1.00 g, 2.61 mmol, 100 mol%) in toluene (150 mL) and CH₂Cl₂ (50 mL) was added MnO₂ (5 g). The reaction was followed by TLC and was complete after 24 h of stirring at r.t. The finely dispersed MnO₂ suspension was filtered through a short-plug of celite and silica, washing with CH₂Cl₂. The organic phase was evaporated and pure **32** (0.79 g, 80%) was obtained as a white powdery solid after recrystallization from CH₂Cl₂/hexane and from hot toluene/hexane. M.p. 248 - 249°C. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 2958, 2863, 1688, 1606, 1460, 1365, 1296, 1260, 1228, 1167, 930, 902, 868, 851, 748, 704, 646 cm⁻¹. ¹H NMR (200 MHz, [D]chloroform): δ = 10.68 (s, 2 H); 7.83 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 2 H); 7.72 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 2 H); 1.70 (s, 6 H); 1.37 (s, 18 H). ¹³C NMR (50 MHz, [D]chloroform): δ = 188.9; 149.6; 146.7; 130.6; 129.5; 124.1; 123.5; 62.2; 34.8; 32.5; 31.4; 29.7. FAB-MS: *m/z* 379.3 ([M+H]⁺, 100%). Anal. calc. for C₂₅H₃₀O₃ (378.50): C 79.33, H 7.99; found: C 79.59, H 8.14.

**2,2-Dimethyl-N-(6-methyl-pyridin-2-yl)-propionamide 33**

2-Aminopicoline (16.14 g, 0.167 mol, 100 mol%) and triethylamine (16.29 g, 0.167 mol, 100 mol%) were dissolved in dry THF (150 mL), and pivaloyl chloride (19.3 g, 0.160 mol, 96 mol%) added in portions. After 1 h stirring at r.t, the reaction mixture was filtered, evaporated to dryness and the solid residue recrystallized from toluene/hexane to afford **33** (25.0 g, 78%) as a crystalline solid. M.p. 70 - 71°C. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 3313, 2964, 2911, 1664, 1598, 1577, 1522, 1449, 1388, 1298, 1151, 938, 909, 791, 712 cm⁻¹. ¹H NMR (200 MHz, [D]chloroform): δ = 8.56 (br. s, 1 H); 8.04 (d, ³J = 8.4 Hz, 1 H); 7.54 (t, ³J = 7.9 Hz, 1 H); 6.81 (d, ³J = 7.5 Hz, 1 H); 2.40 (s, 3 H); 1.27 (s, 9 H). ¹³C NMR (50 MHz, [D]chloroform): δ = 177.3; 156.2; 151.1; 138.8; 119.0; 111.3; 39.8; 27.3; 23.3. FAB-MS: *m/z* 193.1 ([M+H]⁺, 100%). Anal. calc. for C₁₁H₁₆N₂O (192.26): C 68.72, H 8.39, N 14.57; found: C 68.85, H 8.52, N 14.49.

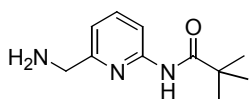
**N-(6-Bromomethyl-pyridin-2-yl)-2,2-dimethyl-propionamide 34**^[219]

33 (13.8 g, 71.8 mmol, 100 mol%), NBS (7.12 g, 35.9 mmol, 50 mol%) and AIBN (50 mg) were dissolved/suspended in dry CCl₄. The mixture was slowly heated to reflux and maintained for 3 h. The reaction was then cooled to r.t., filtered, evaporated to dryness and the oily residue applied to a column of silica (SiO₂; 10%EtOAc/hexane) to provide **34** (4.7 g, 24%) as a yellowish crystalline solid. Careful choice of the employed stoichiometries of reagents reduced the amount of undesired dibrominated product (1.3 g, 5%) and allowed the recovery of unreacted **33** (4.5, 33%). **34**: M.p. 155 - 158°C. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 3437, 2967, 2872, 1690, 1626, 1599, 1579, 1519, 1452, 1400, 1303, 1227, 1152, 1084, 1030, 992, 908, 794 cm⁻¹. ¹H NMR (200 MHz, [D]chloroform): δ = 8.19 (d, ³J = 8.4 Hz, 1 H); 8.15 (br. s, 1 H); 7.69 (t, ³J = 7.9 Hz, 1 H); 7.14 (d, ³J = 7.5 Hz, 1 H); 4.42 (s, 2 H); 1.33 (s, 9 H). ¹³C NMR (50 MHz, [D]chloroform): δ = 183.3; 177.3; 154.9; 151.5; 139.5; 119.2; 113.5; 39.9; 33.1; 27.5. FAB-MS: *m/z* 271.0 ([M]⁺, 65%). Anal. calc. for C₁₁H₁₅BrN₂O (271.15): C 48.72, H 5.58, N 29.47; found: C 48.97, H 5.80, N 29.41.



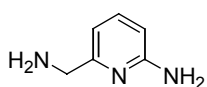
***N*-[6-(phthalimido-methyl)-pyridin-2-yl]-2,2-dimethyl-propionamide **35**^[220]**

To a soln. of **34** (4.5 g, 16.6 mmol, 100 mol%) in dry DMF (110 mL) was added potassium phthalimide (3.08 g, 16.6 mmol, 100 mol%). The mixture was heated to 140°C for 30 min. After cooling, the mixture was poured into water (250 mL) and the aqueous phase extracted twice with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed twice with water, dried over MgSO₄, evaporated to dryness and purified by column chromatography (SiO₂; 10%EtOAc/CH₂Cl₂). **35** (3.2 g, 57%) was obtained as a white powder. M.p. 142 - 143°C. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 3435, 3354, 2968, 2872, 1773, 1716, 1688, 1599, 1580, 1518, 1455, 1423, 1391, 1343, 1300, 1228, 1190, 1153, 1110, 1082, 992, 952, 791, 759, 725, 713 cm⁻¹. ¹H NMR (200 MHz, [D]chloroform): δ = 8.13 (d, ³J = 8.3 Hz, 1 H); 7.87 (sm, 3 H); 7.74 (sm, 2 H); 7.62 (t, ³J = 7.8 Hz, 1 H); 6.98 (d, ³J = 7.3 Hz, 1 H); 4.89 (s, 2 H); 1.29 (s, 9 H). ¹³C NMR (50 MHz, [D]chloroform): δ = 168.1; 153.9; 139.2; 134.2; 132.3; 123.6; 117.3; 112.7; 42.8; 33.4; 27.6. FAB-MS: *m/z* 338.1 ([M+H]⁺, 100%). Anal. calc. for C₁₉H₁₉N₃O₃ (337.37): C 67.64, H 5.68, N 12.46; found: C 67.51, H 5.52, N 12.36.



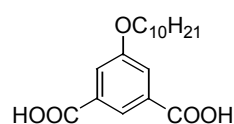
***N*-(6-Aminomethyl-pyridin-2-yl)-2,2-dimethyl-propionamide **36**^[220]**

A soln. of **35** (1.3 g, 3.85 mmol, 100 mol%) in CH₂Cl₂ (20 mL) was treated with methylhydrazine (2 mL) for 1 d at r.t. The mixture was then acidified with aq. 1 M KHSO₄ soln. The precipitate was collected by filtration, partitioned between water (basified to pH = 8) and CHCl₃. The organic phase was separated, dried over MgSO₄, evaporated to dryness and pure **36** (0.77 g, 96%) was obtained after recrystallization from EtOAc as a white crystalline solid. M.p. 156 - 157°C. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 3347, 2978, 2923, 1671, 1590, 1580, 1546, 1453, 1409, 1368, 1305, 1228, 1184, 1160, 1092, 983, 942, 801, 758, 734 cm⁻¹. ¹H NMR (200 MHz, [D]chloroform): δ = 8.13 (d, ³J = 8.3 Hz, 1 H); 7.97 (br. s, 1 H); 7.65 (t, ³J = 7.9 Hz, 1 H); 6.99 (d, ³J = 7.2 Hz, 1 H); 3.88 (s, 2 H); 1.34 (s, 9 H). ¹³C NMR (50 MHz, [D]chloroform): δ = 177.0; 160.0; 151.2; 138.6; 116.6; 111.7; 47.1; 39.6; 27.3. FAB-MS: *m/z* 208.1 ([M+H]⁺, 100%). Anal. calc. for C₁₁H₁₇N₃O (207.27): C 63.74, H 8.27, N 20.27; found: C 63.57, H 8.30, N 20.47.

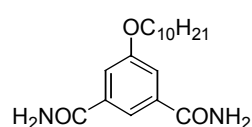


6*-Aminomethyl-pyridin-2-ylamine **37*

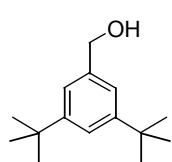
36 (0.50 g, 2.44 mmol, 100 mol%) was dissolved in aq. HCl (6 N, 10 mL) and heated to 100°C for 5 h. The mixture was then basified (pH > 11) and extracted twice with CH₂Cl₂ (120 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO₄, evaporated to dryness and pure **37** (0.30 g, 99%) was obtained as a slightly yellow solid, decomposing slowly if not kept under argon in the freezer. M.p. 95 - 96°C. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 3334, 3186, 1617, 1601, 1576, 1466, 1315, 1167, 987, 906, 789 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, [D]chloroform): δ = 7.38 (t, ³J = 7.7 Hz, 1 H); 6.60 (d, ³J = 7.3 Hz, 1 H); 6.36 (d, ³J = 7.3 Hz, 1 H); 4.42 (br. s, 2 H); 3.77 (s, 2 H); 1.66 (br. s, 2 H). ¹³C NMR (75 MHz, [D]chloroform): δ = 160.9; 158.2; 138.3; 111.1; 106.6; 47.8. FAB-MS: *m/z* 124.0 ([M+H]⁺, 100%).

**5-Decyloxy-isophthalic acid 38**

6 (5.88 g, 16.7 mmol, 100 mol%) was dissolved in ethanol (167 mL) at 65°C and a 1 M soln. of NaOH in water (2.68 g, 67 mmol, 400 mol%, in 16 mL H₂O) was added. The mixture was stirred at 65°C for 8 h, cooled to r.t. and filtered. The residue was washed with diethyl ether and dissolved in water. The soln. was acidified with conc. HCl, and the precipitate was collected by filtration and dried under high vacuum. The title compound **38** (5.1 g, 95%) was obtained as a white powder. M.p. 213 - 214°C. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 2922, 1709, 1595, 1411, 1272, 1047, 761, 733 cm⁻¹. ¹H NMR (200 MHz, [D₆]DMSO): δ = 8.06 (t, ⁴J = 1.4 Hz, 1 H); 7.62 (d, ⁴J = 1.4 Hz, 2 H); 4.06 (t, ³J = 6.4 Hz, 2 H); 1.72 (m, 2 H); 1.23 (sm, 14 H); 0.84 (t, ³J = 6.4 Hz, 3 H). ¹³C NMR (50 MHz, [D₆]DMSO): δ = 166.3; 158.7; 132.5; 122.0; 118.9; 68.0; 31.2; 28.8; 28.6; 28.4; 25.3; 22.0; 13.8. FAB-MS: *m/z* 321.3 ([M-H]⁻, 100%). HRMS (FAB-MS): calc. for [C₁₈H₂₆O₅]: 322.1780; found: 322.1787.

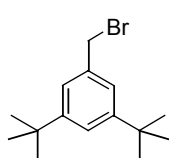
**5-Decyloxy-isophthalamide 39**^[221]

38 (1.2 g, 3.72 mmol, 100 mol%) was suspended in SOCl₂ (15 mL), a drop of DMF was added and the mixture heated to reflux for 5 h. The excess SOCl₂ was removed by vacuum distillation and drying on the vacuum pump. The oily residue, diacid chloride **38b**, was taken up in a small amount of dry THF (1.5 mL) and treated, under vigorous stirring, with a soln. of aq. ammonia (2 M NH₃, 20 mL) at 0°C for 30 minutes. The formed white precipitate was collected by filtration, washed with water (until pH = 7), and drying under high vacuum afforded pure **39** (1.19 g, 99%) as a white crystalline solid after recrystallization from ethanol. M.p. 199 - 200°C. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 3401, 3210, 2938, 2920, 2849, 1691, 1655, 1624, 1592, 1468, 1434, 1373, 1258, 1051, 880, 780 cm⁻¹. ¹H NMR (200 MHz, [D₆]DMSO): δ = 7.99 (br. s, 2 H); 7.95 (t, ⁴J = 1.1 Hz, 1 H); 7.62 (d, ⁴J = 1.1 Hz, 2 H); 7.42 (br. s, 2 H); 4.04 (t, ³J = 6.4 Hz, 2 H); 1.73 (m, 2 H); 1.26 (sm, 14 H); 0.85 (t, ³J = 6.3 Hz, 3 H). ¹³C NMR (50 MHz, [D₆]DMSO): δ = 167.2; 158.4; 135.7; 119.0; 115.9; 66.3; 31.3; 30.0; 28.7; 27.1; 26.3; 25.5; 22.1; 14.0. FAB-MS: *m/z* 321.1 ([M+H]⁺, 100%). Anal. calc. for C₁₈H₂₈N₂O₃ (320.43): C 67.47, H 8.81, N 8.74; found: C 67.56, H 9.03, N 8.90.

**(3,5-Di-tert-butylphenyl)-methanol 40**

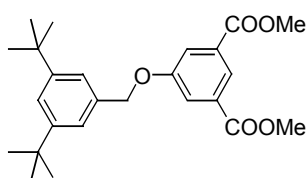
3,5-Di-tert-butylbenzoic acid (5 g, 21.3 mmol, 100 mol%) was refluxed in methanol (10 mL) and conc. H₂SO₄ (2 mL) for 18 h. The reaction mixture was then poured onto ice (250 g) and the precipitate collected by filtration and washed with water (until wash water neutral). The obtained 3,5-di-tert-butylbenzoic acid methyl ester (5.2 g, 99%) was dried on the high vacuum and used without further purification for the subsequent reduction, after the removal of traces of water by azeotroping in refluxing toluene. The dry methyl ester was dissolved in Et₂O and added dropwise to a previously prepared suspension of LAH (4.47 g, 0.426 mol, 2000 mol%) in anhydrous Et₂O (60 mL). The mixture was then stirred at 40°C for 1 h under argon, after which time TLC analysis indicated complete conversion. The reaction was quenched by careful dropwise addition of ethylacetate (10 mL), then water (5 mL). Aq. 10% H₂SO₄ was added until complete dissolution of the Al(OH)₃ precipitate. The mixture was extracted twice with ether, the combined organic extracts dried over MgSO₄ and evaporated to yield a white-gray solid, which was further purified by column chromatography (SiO₂; 10% EtOAc/CH₂Cl₂). **40** (2.86 g, 61%) was obtained as a white powder. ¹H NMR (200 MHz,

[D]chloroform): $\delta = 7.38$ (t, $^4J = 1.8$ Hz, 1 H); 7.22 (d, $^4J = 1.7$ Hz, 2 H); 4.68 (br. d, $^3J = 4.2$ Hz, 2 H); 3.70 (br. t, $^3J = 5.8$ Hz, 1 H); 1.34 (s, 18 H).



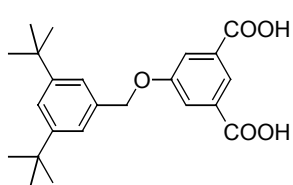
1-Bromomethyl-3,5-di-tert-butylbenzene 41

40 (0.56 g, 2.5 mmol, 100 mol%) was dissolved in 33% HBr/AcOH (10 mL) and stirred for 15 min at r.t. Ice (10 g) and then water (10 mL) were added and the aqueous phase extracted 3 times with CH₂Cl₂ (30 mL portions). The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and the solvent removed. Column chromatography (SiO₂; 30% CH₂Cl₂/hexane) afforded **41** (0.58 g, 80%) as a white solid. ¹H NMR (200 MHz, [D]chloroform): $\delta = 7.38$ (t, $^4J = 1.8$ Hz, 1 H); 7.25 (d, $^4J = 1.8$ Hz, 2 H); 4.53 (s, 2 H); 1.34 (s, 18 H). ¹³C NMR (50 MHz, [D]chloroform): $\delta = 151.3$; 136.9 ; 123.3 ; 122.7 ; 34.8 , 31.4 . EI-MS: m/z 282.2 ([M]⁺, 51%).



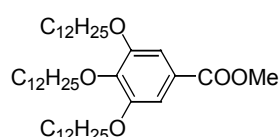
5-(3,5-Di-tert-butyl-benzyloxy)-isophthalic acid dimethyl ester 42

To a mixture of K₂CO₃ (0.46 g, 3.35 mmol, 170 mol%) in dry DMF (4 mL) **41** (0.55 g, 1.94 mmol, 100 mol%) was added, and the mixture heated to 60°C. **5** (0.47 g, 2.23 mmol, 115 mol%) in dry DMF (2 mL) was added dropwise and the reaction allowed to proceed for 36 h at 60°C. The complete reaction mixture was poured onto ice/water (50 mL). The aqueous phase was extracted twice with CH₂Cl₂ and the organic phase washed twice with water and dried over MgSO₄. The oily residue, obtained after evaporation of the solvent, was purified by a column of SiO₂ (70% CH₂Cl₂/hexane). **42** (0.65 g, 81%) was obtained as a powdery white solid. M.p. 67 - 68°C. ¹H NMR (200 MHz, [D]chloroform): $\delta = 8.30$ (t, $^4J = 1.2$ Hz, 1 H); 7.87 (d, $^4J = 1.2$ Hz, 2 H); 7.43 (t, $^4J = 1.7$ Hz, 1 H); 7.30 (d, $^4J = 1.7$ Hz, 2 H); 5.11 (s, 2 H); 3.94 (s, 6 H); 1.35 (s, 18 H). ¹³C NMR (50 MHz, [D]chloroform): $\delta = 166.2$; 159.0 ; 151.2 ; 135.1 ; 131.8 ; 123.2 ; 122.5 ; 122.3 ; 120.3 ; 71.4 ; 52.4 ; 34.9 ; 31.5 . FAB-MS: m/z 412.1 ([M]⁺, 9%). Anal. calc. for C₂₅H₃₂O₅ (412.52): C 72.79, H 7.82; found: C 72.61, H 7.72.

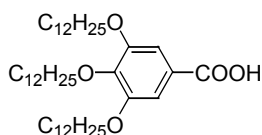


5-(3,5-Di-tert-butyl-benzyloxy)-isophthalic acid 43^[222]

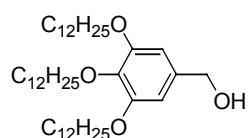
42 (0.60 g, 1.46 mmol, 100 mol%) was dissolved in THF (20 mL), and a soln. of LiOH·H₂O (0.50 g, 12.2 mmol, 800 mol%) in water (20 mL) was added. The mixture was heated to reflux for 6 h. Subsequently, it was cooled to r.t., EtOAc (35 mL) was added, the water layer removed and the organic phase extracted two more times with aq. 1 M NaOH. The aqueous phase was acidified to pH = 1 and the formed white precipitate filtered, washed with water (pH = 7) and dried over P₄O₁₀ in vacuum to afford **43** (0.51 g, 91%) as a white solid. M.p. 159 - 160°C. IR (thin film): $\tilde{\nu} = 3053$, 2964 , 2851 , 2659 , 2552 , 1707 , 1599 , 1466 , 1435 , 1363 , 1334 , 1316 , 1277 , 1201 , 1127 , 1107 , 1043 , 927 , 894 , 759 , 710 , 693 cm⁻¹. ¹H NMR (200 MHz, 5% [D₄]methanol/ [D]chloroform): $\delta = 8.31$ (t, $^4J = 0.8$ Hz, 1 H); 7.85 (d, $^4J = 0.8$ Hz, 2 H); 7.37 (t, $^4J = 1.1$ Hz, 1 H); 7.25 (d, $^4J = 1.1$ Hz, 2 H); 5.11 (s, 2 H); 1.30 (s, 18 H). ¹³C NMR (50 MHz, 5% [D₄]methanol/ [D]chloroform): $\delta = 168.1$; 159.0 ; 151.2 ; 135.2 ; 132.1 ; 123.9 ; 122.4 ; 122.3 ; 120.6 ; 71.4 ; 34.9 ; 31.4 . FAB-MS: m/z 823.2 ([M-H]⁻, 100%). Anal. calc. for C₂₃H₂₈O₅ (384.46) · [H₂O]_{0.5}: C 70.21, H 7.43; found: C 70.40, H 7.26.

**3,4,5-Tris-dodecyloxy-benzoic acid methyl ester 44**

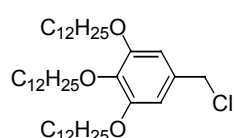
3,4,5-Trihydroxy-benzoic acid methyl ester (10.0 g, 44.2 mmol, 100 mol%), 1-bromododecane (38.56 g, 154.7 mmol, 350 mol%) and K_2CO_3 (27.5 g, 198.9 mmol, 450 mol%) were dissolved/suspended in dry DMF (80 mL) and the mixture stirred at 60°C for 1 d. Water (200 mL) was added and the aqueous phase extracted twice with Et_2O (300 mL). The combined organic phases were washed with water (100 mL), evaporated to dryness, redissolved in a minimal amount of CH_2Cl_2 and filtered through a short plug of basic Al_2O_3 . Pure **44** (11.2 g, 31%) was obtained after precipitation from acetone in the freezer as a white powder. M.p. 48 - 49°C. IR (thin film): $\tilde{\nu} = 2924, 2853, 1724, 1587, 1500, 1467, 1434, 1379, 1335, 1218, 1116, 1016, 765, 721\text{ cm}^{-1}$. 1H NMR (200 MHz, [D]chloroform): $\delta = 7.25$ (s, 2 H); 4.04 (t, $^3J = 6.4$ Hz, 2 H); 4.03 (t, $^3J = 6.4$ Hz, 4 H); 3.88 (s, 3 H); 1.77 (sm, 6 H); 1.26 (sm, 54 H); 0.88 (t, $^3J = 6.4$ Hz, 9 H). ^{13}C NMR (50 MHz, [D]chloroform): $\delta = 167.0; 152.9; 142.4; 124.7; 108.0; 73.5; 69.2; 52.1; 32.0; 30.4; 29.7; 29.6; 29.4; 29.3; 26.1; 22.7; 14.1$. FAB-MS: m/z 689.8 ($[M+H]^+$, 100%). Anal. calc. for $C_{44}H_{80}O_5$ (689.10): C 76.69, H 11.70; found: C 76.56, H 11.83.

**3,4,5-Tris-dodecyloxy-benzoic acid 45^[223]**

A mixture of **44** (7.77 g, 11.9 mmol, 100 mol%) and KOH (5.34 g, 95.2 mmol, 850 mol%) in EtOH (120 mL) was heated to reflux for 1 h. The solvent was evaporated and the residue taken up in water (120 mL), acidified with conc. HCl (40 mL) to form a poorly crystallized precipitate. A small amount of ether was added (20 mL) and evaporated by bubbling air through the soln. The crystallized product was filtered, washed with water, dissolved in CH_2Cl_2 , dried over $MgSO_4$, evaporated and dried under high vacuum to afford **45** (7.3 g, 96%). M.p. 62 - 63°C. IR (thin film): $\tilde{\nu} = 2921, 2831, 2641, 1682, 1586, 1504, 1468, 1431, 1384, 1334, 1275, 1227, 1122, 970, 863, 767, 720\text{ cm}^{-1}$. 1H NMR (200 MHz, [D]chloroform): $\delta = 7.33$ (s, 2 H); 4.04 (sm, 6 H); 1.79 (sm, 6 H); 1.27 (sm, 54 H); 0.88 (t, $^3J = 6.4$ Hz, 9 H). ^{13}C NMR (50 MHz, [D]chloroform): $\delta = 172.2; 153.0; 143.3; 123.8; 108.7; 73.6; 69.3; 32.0; 30.4; 29.8; 29.5; 29.4; 26.2; 22.8; 14.2$. FAB-MS: m/z 675.7 ($[M+H]^+$, 100%).

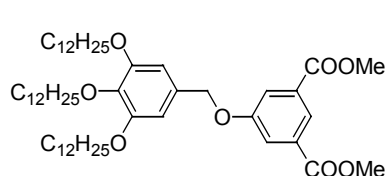
**(3,4,5-Tris-dodecyloxy-phenyl)-methanol 46^[224]**

To a suspension of LAH (1 g, 95.2 mmol, 2400 mol%) in anhydrous Et_2O (20 mL) **44** (3.02 g, 4.35 mmol, 100 mol%) was added dropwise and the mixture stirred at 40°C for 1 h under argon, after which time TLC analysis indicated complete conversion. The reaction was quenched by dropwise addition of water (2 mL), 15% NaOH (2 mL), and water (6 mL). The granular salts were filtered and rinsed with THF. Evaporation afforded a white solid, which was short-plugged on SiO_2 (gradient: 10% EtOAc/hexane \rightarrow 20% EtOAc/hexane). **46** (2.63 g, 92%) was obtained as a white powder. 1H NMR (200 MHz, [D]chloroform): $\delta = 6.56$ (s, 2 H); 4.59 (d, $^3J = 5.9$ Hz, 2 H); 3.93 (sm, 6 H); 1.76 (sm, 6 H); 1.26 (sm, 54 H); 0.88 (t, $^3J = 6.4$ Hz, 9 H). FAB-MS: m/z 660.5 ($[M]^+$, 100%).

**5-Chloromethyl-1,2,3-tris-dodecyloxy-benzene 47^[224]**

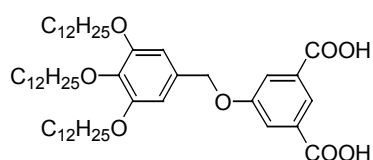
To a soln. of **46** (2.60 g, 3.93 mmol, 100 mol%) in CH_2Cl_2 (25 mL) was added catalytic amounts of dry DMF (0.05 mL), followed by $SOCl_2$ (0.7 g, 0.43 mL, 5.89 mmol) with stirring. After 20 min the reaction was complete. The solvent

and excess SOCl_2 were distilled under vacuum. The resulting white solid was dissolved in Et_2O (30 mL) and washed three times with water (40 mL). Drying over MgSO_4 , filtering and evaporation of the solvent yielded **47** (2.67 g, 99%) as a white solid. M.p. 52 - 53°C. IR (thin film): $\tilde{\nu} = 2923, 2853, 1591, 1504, 1467, 1441, 1381, 1335, 1236, 1116, 829, 720, 672 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, $[\text{D}]\text{chloroform}$): $\delta = 6.57$ (s, 2 H); 4.51 (s, 2 H); 3.94 (sm, 6 H); 1.76 (sm, 6 H); 1.27 (sm, 54 H); 0.88 (t, $^3J = 6.4 \text{ Hz}$, 9 H). FAB-MS: m/z 678.5 ($[\text{M}]^+$, 100%). Anal. calc. for $\text{C}_{43}\text{H}_{78}\text{ClO}_3$ (678.57): C 76.00, H 11.72; found: C 75.96, H 11.95.



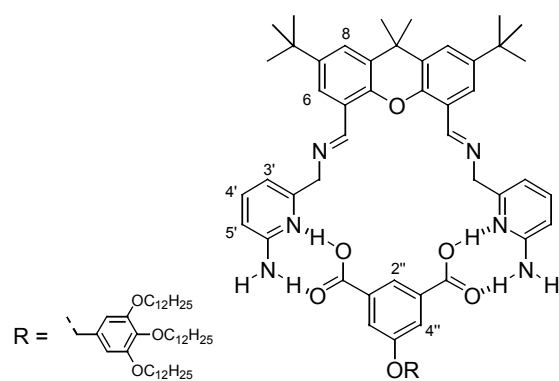
5-(3,4,5-Tris-dodecyloxy-benzyloxy)-isophthalic acid dimethyl ester **48**

A mixture of K_2CO_3 (0.61 g, 4.41 mmol, 300 mol%) in dry DMF (8 mL) was degassed with argon for 10 min. **47** (1.00 g, 1.47 mmol, 100 mol%) was added and the mixture heated to 65°C. **5** (0.34 g, 1.55 mmol, 110 mol%) in dry DMF (2 mL) was added dropwise and the reaction allowed to proceed for 6 h at 65°C. The complete reaction mixture was poured onto ice/water. The aqueous phase was extracted 3 times with toluene and the organic phase washed twice with water and dried over MgSO_4 . The brown oil was then applied to a column of SiO_2 (10%EtOAc/hexane). **48** (0.85 g, 69%) was obtained as a glassy, honeylike oil. IR (thin film): $\tilde{\nu} = 2923, 2853, 1728, 1594, 1504, 1435, 1378, 1336, 1314, 1240, 1116, 1038, 1007, 910, 881, 827, 759, 721 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, $[\text{D}]\text{chloroform}$): $\delta = 8.28$ (t, $^4J = 1.1 \text{ Hz}$, 1 H); 7.83 (d, $^4J = 1.1 \text{ Hz}$, 2 H); 6.63 (s, 2 H); 5.02 (s, 2 H); 3.98 (sm, 6 H); 3.93 (s, 6 H); 1.79 (sm, 6 H); 1.26 (sm, 54 H); 0.87 (t, $^3J = 6.3 \text{ Hz}$, 9 H). $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, $[\text{D}]\text{chloroform}$): $\delta = 166.0; 158.8; 153.4; 138.1; 131.8; 130.9; 123.2; 120.1; 106.1; 73.4; 70.8; 69.1; 52.3; 31.9; 30.3; 29.7; 29.4; 26.1; 22.7; 14.1$. FAB-MS: m/z 853.5 ($[\text{M}]^+$, 27%). Anal. calc. for $\text{C}_{53}\text{H}_{88}\text{O}_8$ (853.26): C 74.60, H 10.40; found: C 72.96, H 11.38.



5-(3,4,5-Tris-dodecyloxy-benzyloxy)-isophthalic acid **49^[222]**

A stirred soln. of **48** (0.77 g, 0.902 mmol, 100 mol%) in THF (14 mL) was mixed with a soln. of $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.53 g, 12.6 mmol, 700 mol%) in water (12 mL) and heated to reflux for 3.5 h. Subsequently the mixture was cooled to r.t., EtOAc (50 mL) was added and the water layer removed. The organic phase was dried over MgSO_4 , evaporated and applied to a SiO_2 short plug (first CHCl_3 (to remove solvent front impurities), then gradient 20%EtOAc/ $\text{CHCl}_3 \rightarrow \text{EtOAc}$). **49** (0.61 g, 82%) was obtained as a white solid. M.p. 154 - 155°C. IR (thin film): $\tilde{\nu} = 3079, 2921, 2851, 1716, 1595, 1506, 1467, 1440, 1413, 1378, 1334, 1309, 1278, 1242, 1118, 1038, 910, 878, 828, 758, 721, 686 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, $[\text{D}]\text{chloroform}$): $\delta = 8.38$ (s, 1 H); 7.72 (s, 2 H); 6.61 (s, 2 H); 4.95 (br. s, 2 H); 3.94 (br. t, $^3J = 6.1 \text{ Hz}$, 6 H); 1.76 (sm, 6 H); 1.26 (sm, 54 H); 0.88 (sm, 9 H). $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, $[\text{D}]\text{chloroform}$): $\delta = 171.5; 158.7; 153.5; 138.4; 131.0; 130.7; 125.0; 121.0; 106.3; 73.5; 71.0; 69.3; 32.0; 30.6; 29.8; 29.6; 29.5; 26.3; 22.8; 14.2$. FAB-MS: m/z 823.5 ($[\text{M}-2\text{H}]^-$, 100%). Anal. calc. for $\text{C}_{51}\text{H}_{84}\text{O}_8$ (825.21): C 74.23, H 10.26; found: C 74.08, H 10.48.

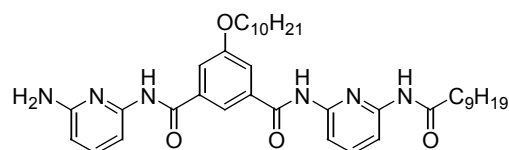


Characterization of complex 32:37₂:49

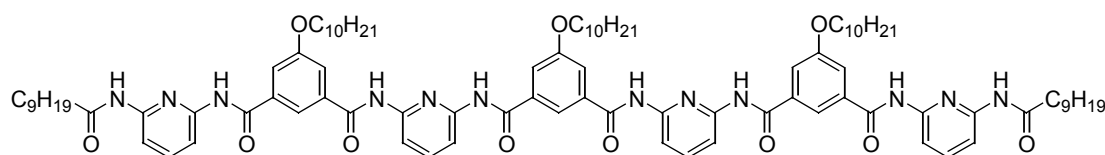
32:37₂ in complex **32:37₂:49**: ¹H NMR (200 MHz, [D]chloroform): δ = 9.10 (s, 2 H, Ar-CH=N); 8.16 (d, ⁴J = 2.3 Hz, 2 H, H-6); 7.59 (d, ⁴J = 2.3 Hz, 2 H, H-8); 7.58 (t, ³J = 8.0 Hz, 2 H, H-4'); 7.02 (d, ³J = 7.4 Hz, 2 H, H-5'); 6.48 (d, ³J = 8.4 Hz, 2 H, H-3'); 5.10 (s, 4 H, CH₂-N=C); 1.71 (s, 6 H, CH₃); 1.36 (s, 18 H, CH₃).

49 in complex **32:37₂:49**: ¹H NMR (200 MHz, [D]chloroform): δ = 8.56 (s, 1 H); 7.95 (s, 2 H); 6.64 (s, 2 H); 4.90 (br. s, 2 H); 3.95 (sm, 6 H); 1.77 (sm, 6 H); 1.26 (sm, 42 H); 0.89 (sm, 9 H).

5.3.2. Synthetic Procedures for Chapter 2

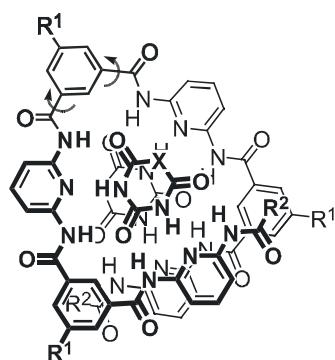
*N*-(6-Amino-pyridin-2-yl)-*N'*-(6-decanoylamino-pyridin-2-yl)-5-decyloxy-isophthalamide **50**

To a soln. of **38** (7.80 g, 15.5 mmol, 100 mol%) and triethylamine (0.79 g, 7.7 mmol, 50 mol%) in dry THF (40 mL) was added dropwise a soln. of decanoyl chloride (1.47 g, 7.7 mmol, 50 mol%) in THF (8 mL) at 0°C and the reaction stirred for 1 h, before warming to r.t. The reaction mixture was filtered, evaporated to dryness and applied to a column (SiO₂; EtOAc/hexane 1:3) to provide **50** (3.2 g, 32%). Under these conditions, the amount of undesired side product **9** (0.7 g, 6%) was small and the unreacted starting material **38** (4.1 g, 53%) could be recovered. **50**: White powder. M.p. 93 - 94°C. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 3316, 2925, 2864, 1678, 1585, 1520, 1449, 1299, 1292, 1243, 1155, 1049, 881, 793, 721 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, [D]chloroform): δ = 9.51 (br. s, 1 H); 8.74 (br. s, 1 H); 8.72 (br. s, 1 H); 7.87 (sm, 3 H); 7.55 (sm, 4 H); 7.44 (t, ³J = 8.0 Hz, 1 H); 6.13 (d, ³J = 8.0 Hz, 1 H); 4.55 (br. s, 2 H); 3.86 (t, ³J = 6.5 Hz, 2 H); 2.40 (t, ³J = 7.5 Hz, 2 H); 1.67 (sm, 4 H); 1.24 (sm, 26 H); 0.83 (sm, 6 H). ¹³C NMR (75 MHz, [D]chloroform): δ = 172.4; 165.0; 164.3; 159.7; 149.9; 149.6; 149.2; 140.4; 140.1; 135.7; 135.4; 117.6; 117.3; 116.9; 109.9; 109.5; 105.0; 104.0; 68.5; 37.4; 31.8; 29.5; 29.3; 29.2; 29.0; 25.9; 25.3; 23.6; 22.6; 14.0. FAB-MS: *m/z* 659.4 ([M+H]⁺, 100%). Anal. calc. for C₃₈H₅₄N₆O₄ (658.88): C 69.27, H 8.26; found: C 69.30, H 8.28.

*N,N'*-Bis(6-[(6-decanoylamino-pyridin-2-yl)carbonyl]-4-decyloxy-benzoylamino)-pyridin-2-yl-5-decyloxy-isophthalamide **51**

The diacid **38** (0.95 g, 2.86 mmol, 124 mol%) was suspended in SOCl₂ (20 mL) and heated to reflux for 5 h after which time SOCl₂ was distilled off. The remaining oily isophthaloyl chloride **38b** was dried under high vacuum, dissolved in dry THF (3 mL) and immediately transferred via syringe to a previously prepared soln. of mono-amine **50** (3.0 g, 4.55 mmol, 200 mol%) and triethylamine (0.47 g, 4.7 mmol, 206 mol%) in dry THF (15 mL) at 0°C. The reaction was monitored by TLC (eluent: 1%MeOH/CH₂Cl₂). Additional **38b** (112 mol%) was added, at which point **50** was completely consumed. The reaction mixture was then filtered, evaporated to dryness and the residue was purified by column chromatography (SiO₂; slow gradient 1%MeOH/CH₂Cl₂ → 3%MeOH/CH₂Cl₂). The collected fractions were evaporated to about 20 mL, ether was added (50 mL), the resulting precipitate was filtered and dried under high vacuum. Isophthalamide **51** (2.71 g, 74%) was obtained as a slightly yellow powder. M.p. 110 - 111°C. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 3304, 2925, 2854, 1682, 1586, 1520, 1448, 1402, 1315, 1243, 1156, 1121, 1051, 993, 881, 797, 739, 739 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, [D]chloroform, 0.5 mM): δ = 8.98 (br. s, 2 H); 8.52 (br. sm, 4 H); 8.18 (br. m, 1 H); 8.11 (br. sm, 2 H); 8.02 (br. sm, 2 H); 7.89 (br. sm, 6 H); 7.77 (br. sm, 4 H); 7.66 (br. t, ³J = 8.0 Hz, 4 H); 7.57 (br. sm, 2 H); 7.53 (br. sm, 2 H); 4.05 (br. t, ³J = 6.5 Hz, 2 H); 3.94 (br. t, ³J = 6.3 Hz, 4 H); 2.25 (br. t, ³J = 6.5 Hz, 4 H); 1.80 (br. m, 2 H); 1.74 (br. sm, 4 H); 1.28 (sm, 70 H); 0.83 (sm, 15 H). ¹³C NMR (125 MHz, [D]chloroform, 0.5 mM): δ = 172.49; 165.09; 165.06; 159.86; 159.36; 151.77; 150.62; 150.41; 150.04; 149.97; 149.40; 147.98; 140.90; 135.29; 134.92; 118.54; 118.12;

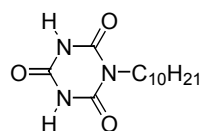
118.01; 116.09; 112.69; 112.54; 111.75; 111.31; 68.59; 37.14; 31.87; 31.85; 29.62; 29.61; 29.59; 29.55; 29.49; 29.48; 29.40; 29.33; 29.07; 26.64; 26.06; 25.93; 25.25; 22.67; 22.65; 14.18; 14.08. FAB-MS: m/z 1604.0 (M^+ , 60%). Anal. calc. for $C_{94}H_{130}N_{12}O_{11}$ (1604.14): C 70.38, H 8.17; found: C 70.37, H 8.26.



Characterization of complex **51:52₂**

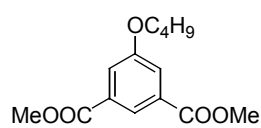
51 in complex **51:52₂**: 1H NMR (500 MHz, $[D]$ chloroform, 0.5 mM): δ = 9.54 (br. s, 2 H); 9.38 (br. s, 2 H); 9.20 (br. s, 2 H); 8.68 (br. s, 2 H); 8.10 (d, 3J = 7.8 Hz, 2 H); 8.08 (d, 3J = 7.8 Hz, 2 H); 8.02 (s, 1 H); 8.01 (d, 3J = 8.0 Hz, 2 H); 7.98 (s, 2 H); 7.94 (d, 3J = 8.5 Hz, 2 H); 7.89 (t, 3J = 8.3 Hz, 2 H); 7.75 (t, 3J = 8.2 Hz, 2 H); 7.71 (s, 2 H); 7.64 (s, 2 H); 7.62 (s, 2 H); 4.09 (t, 3J = 6.7 Hz, 2 H); 4.01 (t, 3J = 6.6 Hz, 4 H); 2.33 (t, 3J = 7.3 Hz, 4 H); 1.83 (m, 2 H); 1.78 (sm, 4 H); 1.68 (sm, 4 H); 1.27 (sm, 66 H); 0.87 (sm, 15 H).

52 in complex **51:52₂**: 1H -NMR (500 MHz, $[D]$ chloroform, 0.5 mM): δ = 12.32 (br. s, 4 H); 3.75 (t, 3J = 7.5 Hz, 4 H); 1.44 (m, 4 H); 1.17 (sm, 28 H); 0.85 (m, 6 H).



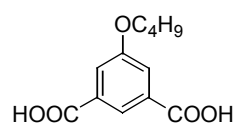
1-Decyl-[1,3,5]triazinane-2,4,6-trione (decyl cyanurate) 52

A soln. of [1,3,5]triazinane-2,4,6-trione (cyanuric acid) (5.16 g, 40 mmol, 200 mol%), decyl bromide (4.14 mL, 20 mmol, 100 mol%) and K_2CO_3 (2.76 g, 20 mmol, 100 mol%) in DMSO (40 mL) was stirred at 60°C for 22 h. The reaction mixture was partitioned between diethyl ether and sat. aq. $NaHSO_4$. The organic phase was washed three times with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated to approximately 50 mL. Hexane was added dropwise with stirring, the resulting precipitate was collected via vacuum filtration and dried under high vacuum to yield decyl cyanurate **52** as a white powder (2.9 g, 27%). M.p. 181 - 182°C. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 3200, 2910, 2844, 1740, 1660, 1442 cm^{-1} . 1H NMR (200 MHz, $[D_6]$ DMSO): δ = 9.22 (br. s, 2 H); 3.61 (t, 3J = 7.1 Hz, 2 H); 1.49 (m, 2 H); 1.23 (sm, 14 H); 0.84 (t, 3J = 6.4 Hz, 3 H). ^{13}C NMR (50 MHz, $[D_6]$ DMSO): δ = 149.7; 148.5; 31.2; 28.8; 28.6; 27.2; 26.0; 22.0; 13.8. FAB-MS: m/z 270.1 ($[M+H]^+$, 85%). Anal. calc. for $C_{13}H_{23}N_3O_3$ (269.34): C 57.97, H 8.61; found: C 57.86, H 8.46.

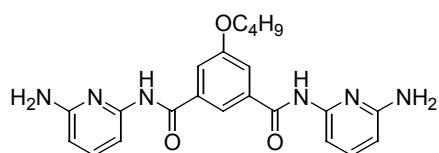


Dimethyl 5-butylxyisophthalate 53^[82]

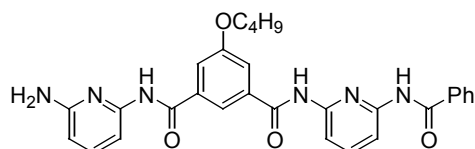
To a flask containing dimethyl 5-hydroxyisophthalate **5** (10.00 g, 47.5 mmol, 115 mol%), 1-bromobutane (5.66 g, 4.44 mL, 41.28 mmol, 100 mol%) and K_2CO_3 (8.56 g, 61.93 mmol, 150 mol%), DMF (50 mL, 1 M) was added and the mixture was stirred at r.t. for 48 h. Et_2O (150 mL) was added and the organic phase washed three times with sat. aq. brine. The ether layer was dried over $MgSO_4$, filtered, evaporated to dryness and chromatographed (SiO_2 ; 15% $EtOAc$ /hexane) to provide **53** (9.50 g, 86%) as a white powder. M.p. 47 - 49°C. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 2956, 2875, 1726, 1595, 1456, 1434, 1340, 1314, 1242, 1116, 1034, 1004, 881, 757, 720 cm^{-1} . 1H NMR (200 MHz, $[D]$ chloroform): δ = 8.06 (s, 1 H); 7.54 (d, 4J = 1.1 Hz, 2 H); 3.87 (t, 3J = 7.9 Hz, 2 H); 3.80 (s, 6 H); 1.65 (m, 2 H); 1.35 (m, 2 H); 0.86 (t, 3J = 7.3 Hz, 3 H). ^{13}C NMR (50.3 MHz, $[D]$ chloroform): δ = 165.9; 159.1; 131.5; 122.6; 119.6; 68.2; 52.2; 31.1; 19.1; 13.7. EI-MS: m/z 266.2 ($[M]^+$, 51%).

**5-Butyloxy-isophthalic acid 54**

53 (4.81 g, 18.06 mmol, 100 mol%) was dissolved in ethanol (180 mL) at 65°C and a 1 M soln. of NaOH in water (2.89 g, 72 mmol, 400 mol%, in 18 mL H₂O) was added. The mixture was stirred at 65°C for 10 h, cooled to r.t. and filtered. The residue was washed with diethyl ether and dissolved in water. The soln. was acidified with conc. HCl, and the precipitate was collected by filtration and dried under high vacuum. **54** (4.0 g, 93%) was obtained as a white powder. M.p. >250°C. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 2939, 2863, 1704, 1597, 1464, 1410, 1279, 1044, 909, 760, 693 cm⁻¹. ¹H NMR (200 MHz, [D₆]DMSO): δ = 8.07 (t, ⁴J = 1.3 Hz, 1 H); 7.61 (d, ⁴J = 1.3 Hz, 2 H); 4.05 (t, ³J = 6.4 Hz, 2 H); 1.70 (m, 2 H); 1.44 (m, 2 H); 0.92 (t, ³J = 7.2 Hz, 3 H). ¹³C NMR (50 MHz, [D₆]DMSO): δ = 166.3; 158.7; 132.5; 122.0; 118.9; 67.7; 30.5; 18.5; 13.5. EI-MS: *m/z* 238.2 ([M]⁺, 39%).

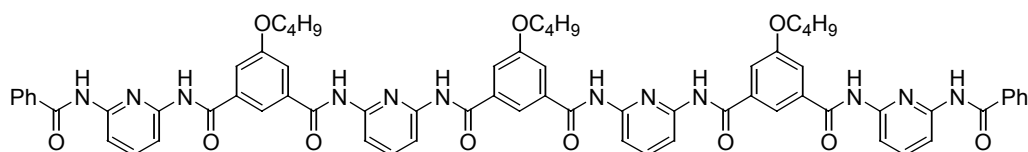
***N,N'*-Bis-(6-amino-pyridin-2-yl)-5-butylxy-isophthalamide 55^[210]**

2,6-Diaminopyridine **7** (13.57 g, 124.3 mmol, 736 mol%) in dry THF (200 mL) was cooled to -78°C and a 1.6 M soln. of *n*-BuLi (122.0 mmol, 76.3 mL, 722 mol%) in hexane was added. After 20 min at -78°C, a soln. of **53** (4.5 g, 16.9 mmol, 100 mol%) in dry THF (30 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at -78°C for 8 h and then gradually warmed to r.t. and stirred overnight. The reaction was then quenched with a 1 M soln. of NaHCO₃ (200 mL) and extracted with EtOAc (2 × 300 mL). The combined organic extracts were washed with sat. aq. brine and water, dried over MgSO₄, filtered, evaporated to dryness and purified using flash chromatography (SiO₂; EtOAc/hexane 3:1) to give pure **55** (2.63 g, 37%) as a yellowish powder. (A second fraction of impure **55** (4.21 g) contaminated by **7** was obtained). M.p. 115 - 118°C. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 3459, 3222, 2958, 2871, 1671, 1619, 1535, 1455, 1303, 1245, 1133, 1068, 879, 790 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, [D₆]DMSO): δ = 10.25 (s, 2 H); 8.12 (s, 1 H); 7.61 (s, 2 H); 7.41 (sm, 4 H); 6.28 (d, ³J = 6.6 Hz, 2 H); 5.81 (br. s, 4 H); 4.11 (t, ³J = 6.3 Hz, 2 H); 1.74 (m, 2 H); 1.46 (m, 2 H); 0.95 (t, ³J = 7.3 Hz, 3 H). ¹³C NMR (75 MHz, [D₆]DMSO): δ = 164.5; 158.8; 158.6; 150.3; 139.0; 135.7; 118.9; 117.0; 104.1; 101.9; 67.7; 30.6; 18.7; 13.7. FAB-MS: *m/z* 421.2 ([M+H]⁺, 100%). HRMS (FAB-MS): calc. for [C₂₂H₂₄N₆O₃+H]: 421.1988; found: 421.1990.

***N*-(6-Amino-pyridin-2-yl)-*N'*-(6-benzoylamino-pyridin-2-yl)-5-butylxy-isophthalamide 56**

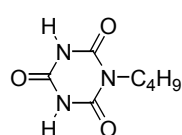
55 (2.89 g, 6.87 mmol, 300 mol%) and triethylamine (0.266 g, 0.367 mL, 2.5 mmol, 110 mol%) were dissolved in dry THF (50 mL) and a soln. of benzoyl chloride (0.322 g, 0.266 mL, 2.29 mmol, 100 mol%) in THF (15 mL) was added dropwise at 0°C. The reaction was followed by TLC and stirred for 1 h before warming to r.t. The reaction mixture was filtered, evaporated to dryness and applied to a column (SiO₂; 1%MeOH/CH₂Cl₂) to provide impure **56**, which was further purified by multiple chromatotron runs (SiO₂; slow gradient 0.5%MeOH/CH₂Cl₂ → 3%MeOH/CH₂Cl₂). Pure **56** (0.43 g, 12.0%) could be obtained as a yellowish powder, with a slightly impure fraction (0.37 g). The amount of undesired diacylated side product was small under these conditions, and the unreacted starting material **55** (1.7 g, 59%) was recovered. **56**: M.p. 124 - 126°C. IR (thin film):

$\tilde{\nu}$ = 3354, 2958, 1671, 1588, 1522, 1489, 1302, 1242, 1157, 1070, 793, 707 cm^{-1} . ^1H NMR (200 MHz, [D]chloroform): δ = 9.08 (br. s, 1 H); 8.75 (br. s, 1 H); 8.56 (br. s, 1 H); 8.09 - 7.89 (sm, 5 H); 7.76 - 7.33 (sm, 8 H); 6.19 (d, 3J = 8.0 Hz, 1 H); 4.34 (br. s, 2 H); 3.96 (t, 3J = 6.4 Hz, 2 H); 1.75 (m, 2 H); 1.49 (m, 2 H); 0.97 (t, 3J = 7.3 Hz, 3 H). ^{13}C NMR (50 MHz, [D]chloroform): δ = 165.8; 164.7; 164.3; 159.9; 157.1; 149.9; 149.7; 149.4; 140.8; 140.2; 136.2; 135.8; 134.1; 132.2; 128.7; 127.4; 117.5; 117.2; 116.8; 110.3; 109.9; 105.0; 104.0; 68.3; 31.1; 19.1; 13.8. FAB-MS: m/z 525.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%). HRMS (FAB-MS): calc. for $[\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4+\text{H}]$: 525.2250; found: 525.2246.



***N,N'*-Bis-(6-[[6-(6-benzoylamino-pyridin-2-yl)carbamoyl]-4-butyloxy-benzoylamino]-pyridin-2-yl]-5-butyloxy-isophthalamide 57**

The diacid **54** (0.314 g, 1.6 mmol, 400 mol%) was suspended in SOCl_2 (20 mL) and heated to reflux for 5 h. The excess of SOCl_2 was then distilled off under reduced pressure. The remaining oily isophthaloyl chloride **54b** was dried under high vacuum, dissolved in dry THF (10 mL) and immediately transferred portionwise via dry syringe to a previously prepared soln. of monoamine **56** (0.42 g, 0.8 mmol, 200 mol%) and triethylamine (0.20 g, 2.0 mmol, 250 mol%) in dry THF (15 mL) at 0°C . The reaction was monitored by TLC (eluent: 4%MeOH/ CH_2Cl_2). A total of 134 mol% of isophthaloyl chloride **54b** was added, at which point **56** was completely consumed. The reaction mixture was then filtered, evaporated to dryness and the residue was purified by multiple preparative chromatotron runs (SiO_2 ; slow gradient 1%MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow$ 5%MeOH/ CH_2Cl_2). **57** (0.31 g, 60%) was obtained as a white powder. M.p. 110 - 111°C . ^1H NMR (200 MHz, [D]chloroform): δ = 8.89 (br. s, 2 H); 8.80 (br. s, 2 H); 8.54 (br. s, 4 H); 7.77 - 7.14 (sm, 31 H); 3.81 (br. t, 3J = 6.4 Hz, 2 H); 3.76 (br. t, 3J = 6.4 Hz, 4 H); 1.56 (br. m, 6 H); 1.33 (br. m, 6 H); 0.90 (br. m, 9 H). ^{13}C NMR (50 MHz, [D]chloroform): δ = 165.5; 164.4; 164.1; 159.6; 159.4; 149.6; 149.2; 149.0; 140.3; 135.0; 134.8; 134.7; 133.6; 132.2; 128.6; 127.2; 117.6; 117.2; 117.0; 116.8; 110.2; 110.0; 109.7; 68.2; 66.2; 31.0; 19.1; 13.8. FAB-MS: m/z 1251.2 ($[\text{M}]^+$, 100%).

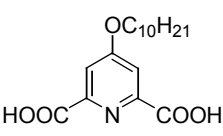


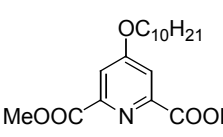
1-Butyl-[1,3,5]triazinane-2,4,6-trione (butyl cyanurate) 58^[82]

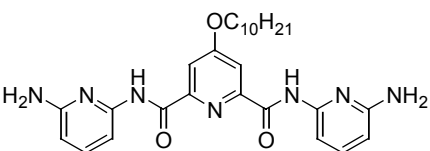
A soln. of [1,3,5]triazinane-2,4,6-trione (cyanuric acid) (10.0 g, 77.47 mmol, 200 mol%), butyl bromide (4.16 mL, 38.7 mmol, 100 mol%) and K_2CO_3 (5.35 g, 38.7 mmol, 100 mol%) in DMSO (77 mL) was stirred at 60°C for 24 h. The reaction mixture was partitioned between diethyl ether and sat. aq. NaHSO_4 . The organic phase was washed three times with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to approximately 30 mL. Hexane was added dropwise with stirring, the resulting precipitate was collected via vacuum filtration and dried under high vacuum to yield pure **58** (1.65 g, 23%) as a white powder. ^1H NMR (200 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 11.3 (br. s, 2 H); 3.63 (t, 3J = 7.2 Hz, 2 H); 1.45 (m, 2 H); 1.22 (m, 2 H); 0.87 (t, 3J = 7.2 Hz, 3 H). ^{13}C NMR (50 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 149.7; 148.5; 40.0; 29.3; 19.3; 13.5. EI-MS: m/z 185.1 ($[\text{M}]^+$, 11%).

5.3.3. Synthetic Procedures for Chapter 3

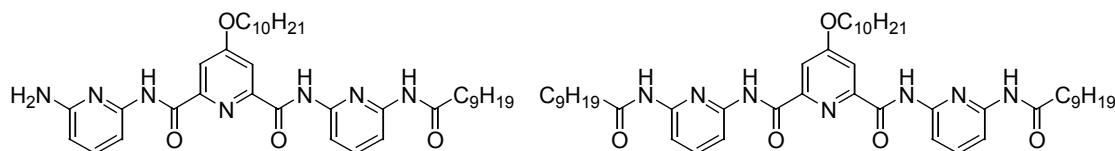
Acid chlorides **59b** and **69b** were prepared from their corresponding acids **59** and **69** by refluxing in excess SOCl_2 for 5 h, removal of the volatile components by vacuum distillation, and were used without further purification.

 **4-Decyloxy-pyridine-2,6-dicarboxylic acid 59**^[137]
 Chelidamic acid (15.0 g, 81.9 mmol), 1-decanol (180 mL), toluene (70 mL), and H_2SO_4 (2 mL) were heated at 160°C (bath temperature) during 20 h in a Dean-Stark apparatus. Toluene and decanol were then distilled off under vacuum. The residue was partitioned between hexane and aqueous sodium bicarbonate. The organic layer was dried (MgSO_4), filtered, concentrated, and passed through a short plug of silica eluting with 5/95 EtOAc/hexane. The solvents were evaporated and the residue was added to a soln. of KOH (85%, 30 g) in EtOH (1 L). The mixture was heated to reflux for 1h with vigorous magnetic stirring. After cooling to r.t., the precipitate was filtered and washed with EtOH. It was then dissolved in water. Some undissolved material was removed by filtration and the filtrate was acidified with CF_3COOH . The product precipitate was filtered off, washed with water and dried to afford **59** (18.4 g, 72%). M.p. >260°C. IR (thin film): $\tilde{\nu} = 2953, 2916, 2853, 1723, 1607, 1588, 1561, 1473, 1460, 1426, 1306, 1227, 1113, 1033, 1020, 932, 908, 888, 818, 793, 717, 695 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, TFA/ $[\text{D}_6]$ DMSO): $\delta = 8.26$ (s, 2 H); 4.14 (t, $^3J = 6.5 \text{ Hz}$, 2 H); 2.02 (m, 2 H); 1.30 (sm, 14 H); 0.88 (m, 3 H). $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, $[\text{D}_6]$ DMSO): $\delta = 175.6; 159.5; 141.0; 115.7; 73.6; 30.6; 28.1; 28.0; 27.8; 27.0; 24.2; 21.3; 11.6$. FAB-MS: m/z 322.2 ($[\text{M}-\text{H}]^-$, 100%). HRMS (FAB-MS): calc. for $[\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_5-\text{H}]$: 323.1654; found: 322.1671.

 **4-Decyloxy-pyridine-2,6-dicarboxylic acid dimethyl ester 60**^[137]
 Diacid **59** (4.0 g, 12.4 mmol) and SOCl_2 were heated to reflux for 1 h. After evaporation, the residue was dissolved in anhydrous toluene (50 mL), cooled to 0°C, and MeOH (50 mL) was slowly added. The soln. was allowed to stand 30 min at 0°C, and 1 h at r.t. It was then evaporated to dryness, and the product was recrystallized from EtOAc/hexane to yield **60** (3.9 g, 91%) as a white powder. M.p. 72 - 73°C. IR (thin film): $\tilde{\nu} = 2947, 2917, 2852, 1718, 1599, 1443, 1365, 1284, 1268, 1257, 1189, 1152, 1108, 1034, 991, 880, 787, 737 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, $[\text{D}]$ chloroform): $\delta = 7.80$ (s, 2 H); 4.14 (t, $^3J = 6.6 \text{ Hz}$, 2 H); 4.01 (s, 6 H); 1.88 (m, 2 H); 1.28 (sm, 14 H); 0.89 (t, $^3J = 6.5 \text{ Hz}$, 3 H). $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, $[\text{D}]$ chloroform): $\delta = 167.1; 165.2; 149.7; 114.5; 69.1; 53.2; 31.9; 29.5; 29.2; 28.7; 25.8; 22.6; 14.1$. FAB-MS: m/z 352.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%). HRMS (FAB-MS): calc. for $[\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_5+\text{H}]$: 352.2124; found: 352.2133.

 **4-Decyloxy-pyridine-2,6-dicarboxylic acid bis-[(6-amino-pyridin-2-yl)-amide] 61**^[210]
 To a soln. of 2,6-diaminopyridine **7** (0.90 g, 8.1 mmol, 700 mol%) in dry THF (25 mL) at -78°C was added a 1.6 M soln. of *n*-BuLi (7.8 mmol, 4.88 mL, 670 mol%) in hexane. After 20 min stirring at -78°C, a soln. of

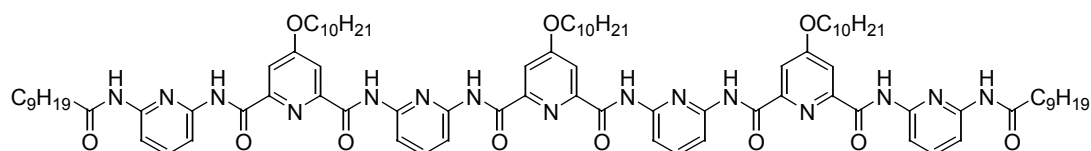
60 (0.4 g, 1.14 mmol, 100 mol%) in dry THF (5 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at -78°C for 8 h and then gradually warmed to r.t. and stirred overnight. The reaction was then quenched with a 1 M soln. of NaHCO_3 (25 mL) and extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with sat. aq. brine and water, dried over MgSO_4 , filtered, evaporated to dryness and purified using flash chromatography (SiO_2 ; EtOAc/hexane 2:1) to afford **61** (0.190 g, 40%) as a pale yellow powder. IR (thin film): $\tilde{\nu} = 3449, 3358, 3210, 2959, 2872, 1689, 1622, 1600, 1537, 1451, 1342, 1300, 1249, 1127, 1064, 1030, 878, 791\text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, $[\text{D}_6]$ DMSO): $\delta = 10.04$ (br. s, 2 H); 7.94 (s, 2 H); 7.76 (d, $^3J = 7.9\text{ Hz}$, 2 H); 7.52 (t, $^3J = 7.9\text{ Hz}$, 2 H); 6.29 (d, $^3J = 8.0\text{ Hz}$, 2 H); 4.71 (br. s, 4 H); 4.17 (t, $^3J = 6.5\text{ Hz}$, 2 H); 1.81 (m, 2 H); 1.25 (sm, 14 H); 0.84 (t, $J = 6.4\text{ Hz}$, 3 H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, $[\text{D}_6]$ DMSO): $\delta = 168.1; 161.7; 157.7; 150.4; 148.8; 139.9; 111.7; 105.1; 103.5; 69.0; 31.6; 29.3; 29.0; 28.5; 25.6; 22.4; 13.8$. FAB-MS: m/z 506.3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%). Anal. calc. for $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_3$ (505.61): C 64.14, H 6.98; found: C 64.21, H 7.09.



4-Decyloxy-pyridine-2,6-dicarboxylic acid 2-[(6-amino-pyridin-2-yl)-amide] 6-[(6-decanoyl-amino-pyridin-2-yl)-amide] 62 and

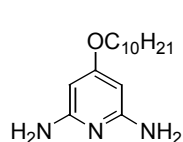
4-decyloxy-pyridine-2,6-dicarboxylic acid bis-[(6-decanoylamino-pyridin-2-yl)-amide] 63

To a soln. of **61** (0.160 g, 0.316 mmol, 100 mol%) and triethylamine (0.032 g, 0.316 mmol, 100 mol%) in dry THF (5 mL) was added *via* microsyringe decanoyl chloride (0.0482 g, 0.253 mmol, 80 mol%) at 0°C and the reaction stirred for 30 min, before warming to r.t. The reaction mixture was filtered, evaporated to dryness and applied to a column (SiO_2 ; EtOAc/hexane 1:2) to provide **62** (0.065 g, 32%). Under these conditions, the amount of undesired side product **63** (0.025 g, 10%) was relatively small and the unreacted starting material **61** could be recovered. **62**: Yellowish powder. M.p. $81 - 83^{\circ}\text{C}$. IR (thin film): $\tilde{\nu} = 3341, 2923, 2861, 1694, 1585, 1532, 1462, 1342, 1294, 1241, 1151, 1037, 798\text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, $[\text{D}]$ chloroform): $\delta = 10.33$ (br. s, 1 H); 10.26 (br. s, 1 H); 9.08 (br. s, 1 H); 8.07 (d, $^3J = 8.3\text{ Hz}$, 1 H); 8.02 (d, $^3J = 8.7\text{ Hz}$, 1 H); 7.92 (s, 1 H); 7.91 (s, 1 H); 7.76 (t, $^3J = 8.1\text{ Hz}$, 1 H); 7.68 (d, $^3J = 7.9\text{ Hz}$, 1 H); 7.52 (t, $^3J = 8.0\text{ Hz}$, 1 H); 6.28 (d, $^3J = 7.9\text{ Hz}$, 1 H); 4.92 (br. s, 2 H); 4.16 (t, $^3J = 6.5\text{ Hz}$, 2 H); 2.44 (t, $^3J = 7.4\text{ Hz}$, 2 H); 2.15 (t, $^3J = 7.6\text{ Hz}$, 2 H); 1.81 (m, 2 H); 1.71 (m, 2 H); 1.24 (sm, 24 H); 0.86 (sm, 6 H). $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, $[\text{D}]$ chloroform): $\delta = 179.4; 172.6; 168.4; 161.5; 157.5; 150.3; 148.8; 141.1; 141.0; 112.0; 110.3; 109.6; 105.3; 103.4; 69.3; 37.5; 34.3; 31.9; 29.5; 29.4; 29.3; 29.2; 29.0; 28.7; 25.8; 25.4; 24.7; 22.6; 14.1$. FAB-MS: m/z 660.3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%). HRMS (FAB-MS): calc. for $[\text{C}_{37}\text{H}_{53}\text{N}_7\text{O}_4+\text{H}]$: 660.4237; found: 660.4228. Side product **63**: $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, $[\text{D}]$ chloroform): $\delta = 10.19$ (br. s, 2 H); 8.42 (br. s, 2 H); 8.01 (d, $^3J = 7.5\text{ Hz}$, 2 H); 7.92 (s, 2 H); 7.90 (d, $^3J = 7.7\text{ Hz}$, 2 H); 7.72 (t, $^3J = 8.0\text{ Hz}$, 2 H); 4.15 (t, $^3J = 6.6\text{ Hz}$, 2 H); 2.39 (t, $^3J = 7.4\text{ Hz}$, 4 H); 1.85 (m, 2 H); 1.71 (m, 4 H); 1.27 (sm, 38 H); 0.87 (sm, 9 H). FAB-MS: m/z 814.5 ($[\text{M}]^+$, 100%). Anal. calc. for $\text{C}_{47}\text{H}_{71}\text{N}_7\text{O}_5$ (814.11): C 69.34, H 8.79; found: C 69.14, H 8.89.



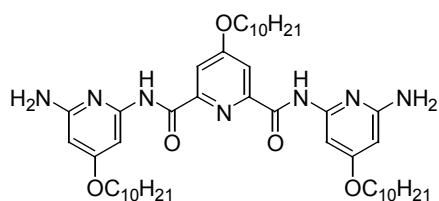
4-Decyloxy-pyridine-2,6-dicarboxylic acid bis-[(6-[[6-(6-decanoylamino-pyridin-2-yl)carbamoyl]-4-decyloxy-pyridine-2-carbonyl]-amino)-pyridin-2-yl]-amide **64**

Previously prepared crude diacid chloride **59b** (0.118 g, 0.300 mmol, 55 mol%) was dissolved in dry toluene (2 mL) and immediately transferred *via* syringe to a previously prepared soln. of mono-amine **62** (0.444 g, 0.545 mmol, 100 mol%) and triethylamine (0.066 g, 0.654 mmol, 120 mol%) in toluene (10 mL) at 0°C. The reaction was allowed to proceed for 30 min, upon which time the reaction mixture was filtered, evaporated to dryness and the residue purified by column chromatography (SiO₂; 1% MeOH/CH₂Cl₂). The collected fractions were evaporated and dried under high vacuum. **64** (0.342 g, 78%) was obtained as a pale grey gluey solid. M.p. 255 - 258°C. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 3462, 3325, 2922, 2852, 1694, 1592, 1520, 1463, 1345, 1305, 1248, 1210, 1159, 1117, 1037, 1000, 878, 799, 721 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, [D]chloroform, 0.9 mM, monomer): δ = 10.86 (s, 2 H); 10.43 (s, 2 H); 10.27 (s, 2 H); 8.18 (d, ³J = 7.9 Hz, 2 H); 8.07 (s, 2 H); 7.89 (m, 6 H); 7.74 (t, ³J = 7.9 Hz, 2 H); 7.62 (t, ³J = 8.3 Hz, 2 H); 7.54 (d, ⁴J = 3.2 Hz, 2 H); 7.52 (d, ⁴J = 3.2 Hz, 2 H); 7.40 (d, ⁴J = 2.5 Hz, 2 H); 4.25 (m, 6 H); 1.95 (m, 10 H); 1.30 (m, 70 H); 0.89 (t, ³J = 7.0 Hz, 6 H); 0.86 (t, ³J = 7.0 Hz, 9 H). ¹³C NMR (400 MHz, [D]chloroform, 1 mM, monomer): 171.2; 169.2; 168.5; 161.5; 160.8; 150.6; 150.5; 149.7; 149.6; 149.4; 149.1; 148.9; 142.0; 141.4; 112.7; 112.1; 110.7; 110.5; 110.0; 109.7. FAB-MS: *m/z* 1606.9 ([M]⁺, 90%). Anal. calc. for C₉₁H₁₂₇N₁₅O₁₁ (1607.08): C 68.01, H 7.97; found: C 67.98, H 8.24.



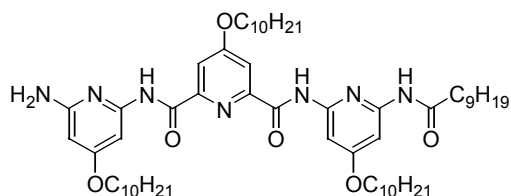
4-Decyloxy-pyridine-2,6-diamine **65**^[137]

Diester **60** (2.12 g, 6.22 mmol), and a 1/1 methanol/dioxane solution saturated with anhydrous NH₃ (20 mL) were heated at 120°C in an autoclave for 12 h. All solvents were removed, and the diamide was dried and used without further purification. A solution of KOH (85%, 4.35 g, 62.2 mmol) in water (23 mL) was cooled to 0-5°C, and bromine (0.64 mL, 12.45 mmol) was slowly added, followed by the diamide. Dioxane (35 mL) was added to help too dissolve the solid. The mixture was stirred 30 min at r.t., and then heated to 50-55°C during 45 min. AcOH (3.11 mL) was added and the mixture was heated at 50-55°C another 20 min. After cooling, KOH (2.2 g) was added. The solution was extracted with CH₂Cl₂. The organic phase was evaporated and the residue was chromatographed on silicagel eluting with 5/95 MeOH/EtOAc. The product was recrystallized from CHCl₃/cyclohexane. Yield 1.1 g, 67%. M.p. 135 - 136°C. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 3341, 3186, 2923, 2851, 1633, 1606, 1576, 1552, 1446, 1384, 1241, 1193, 1025, 786, 726 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, [D]chloroform): δ = 5.48 (s, 2 H); 4.11 (br. s, 4 H); 3.89 (t, ³J = 6.6 Hz, 2 H); 1.71 (m, 2 H); 1.28 (sm, 14 H); 0.89 (t, ³J = 6.8 Hz, 3 H). ¹³C NMR (100 MHz, [D]chloroform): δ = 169.4; 159.7; 85.3; 68.3; 32.5; 30.2; 30.0; 29.7; 26.6; 23.3; 14.7. FAB-MS: *m/z* 266.1 ([M+H]⁺, 100%). HRMS (FAB-MS): calc. for [C₁₅H₂₇N₃O]: 266.2232; found: 266.2232.



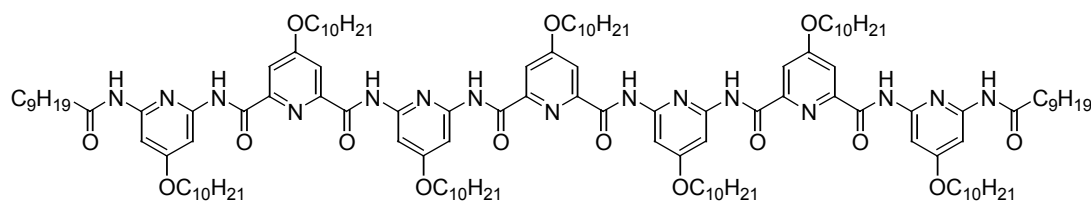
4-Decyloxy-pyridine-2,6-dicarboxylic acid bis-[(6-amino-4-decyloxy-pyridin-2-yl)-amide] 66^[137]

A soln. of freshly recrystallized diamine **65** (643 mg, 2.42 mmol) in anhydrous THF (4 mL) was cooled to -78°C . *n*-BuLi was added (2.25 M in hexane, 1.1 mL, 100 mol%) and the solution was allowed to stand at -78°C for 15 min. A solution of diester **60** (355 mg, 42 mol%) in anhydrous THF (3 mL) was then cannulated. The reaction was stirred at -78°C during 4 h and then at r.t. for 24 h. The reaction was quenched with AcOH (120 mol%), and evaporated to dryness. The residue was purified by chromatography on silicagel, eluting with 5/95 Et₃N/EtOAc, to yield **66** (237 mg, 28%). ¹H NMR (400 MHz, [D]chloroform): δ = 10.45 (s, 2 H); 7.90 (s, 2 H); 7.50 (d, ⁴*J* = 1.6 Hz, 2 H); 5.80 (d, ⁴*J* = 1.6 Hz, 2 H); 4.49 (br. s, 4 H); 4.17 (t, ³*J* = 6.8 Hz, 2 H); 4.01 (t, ³*J* = 6.5 Hz, 4 H); 1.85 (m, 2 H); 1.79 (m, 4 H); 1.28 (sm, 42 H); 0.89 (t, ³*J* = 6.8 Hz, 9 H).



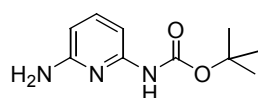
4-Decyloxy-pyridine-2,6-dicarboxylic acid 2-[(6-amino-4-decyloxy-pyridin-2-yl)-amide] 6-[(6-decanoylamino-4-decyloxy-pyridin-2-yl)-amide] 67^[137]

Diamine **66** (237 mg, 0.29 mmol) was dissolved in anhydrous toluene (4 mL) and the soln. was cooled to 0°C . Anhydrous Et_iPr₂N (25 μL) was added, followed by freshly distilled decanoyl chloride (30 μL). The reaction was allowed to stand 1 h at 0°C , then 12 h at r.t. The mixture was evaporated and purified by chromatography on silicagel eluting with a gradient going from 5/75/20 to 5/55/40 Et₃N/cyclohexane/EtOAc to yield **67** (104 mg, 37%). Some starting material was recovered (132 mg) along with the product (60 mg). IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 3354, 2924, 2854, 1694, 1614, 1580, 1532, 1445, 1349, 1209, 1174, 1049, 852 cm^{-1} . ¹H NMR (400 MHz, [D]chloroform): δ = 10.34 (s, 1 H); 10.30 (s, 1 H); 8.33 (s, 1 H); 7.89 (s, 2 H); 7.70 (d, ⁴*J* = 1.9 Hz, 1 H); 7.54 (d, ⁴*J* = 1.9 Hz, 1 H); 7.44 (d, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1 H); 5.76 (d, ⁴*J* = 1.7 Hz, 1 H); 4.51 (br. s, 2 H); 4.16 (t, ³*J* = 6.5 Hz, 2 H); 4.06 (t, ³*J* = 6.5 Hz, 2 H); 3.99 (t, ³*J* = 6.7 Hz, 2 H); 2.35 (t, ³*J* = 7.6 Hz, 2 H); 1.85 (m, 2 H); 1.77 (sm, 4 H); 1.69 (m, 2 H); 1.28 (sm, 54 H); 0.87 (sm, 12 H). ¹³C NMR (200 MHz, [D]chloroform): δ = 172.5; 168.8; 168.2; 161.6; 161.5; 158.6; 151.3; 150.6; 150.5; 150.3; 149.9; 112.1; 111.9; 97.0; 96.7; 92.9; 90.2; 69.3; 68.5; 68.2; 37.5; 31.9; 29.6; 29.3; 29.0; 28.8; 25.9; 25.8; 25.3; 22.7; 14.1. FAB-MS: *m/z* 972.5 ([M]⁺, 100%). HRMS (FAB-MS): calc. for [C₅₇H₉₃N₇O₆+H]: 972.7266; found: 972.7260.



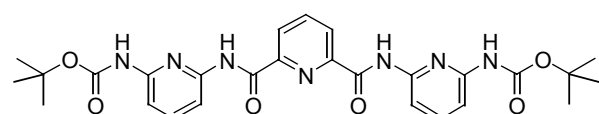
4-Decyloxy-pyridine-2,6-dicarboxylic acid bis-(6-[[6-(6-decanoylamino-4-decyloxy-pyridin-2-ylcarbamoyl)-4-decyloxy-pyridine-2-carbonyl]-amino]-4-decyloxy-pyridin-2-ylcarbamoyl)-amide 68^[137]

Diacid **59** (15.3 mg) and SOCl_2 (3 mL) were heated to reflux for 30 min. SOCl_2 was distilled off, and the residue was taken up in anhydrous toluene (2 ml) and added to a solution of amine **67** (97 mg) in toluene (1 mL) at 0°C . The mixture was stirred at r.t. for 12 h. Et_3N (0.5 mL) was added, and the solvent was evaporated. The residue was purified by chromatography on silicagel eluting with 5/95 to 30/70 EtOAc/cyclohexane mixtures. **68** (43 mg, 39%) was obtained as a gluey grey material. M.p. $160 - 164^\circ\text{C}$. IR (thin film): $\tilde{\nu} = 3331, 2923, 2854, 1698, 1614, 1583, 1520, 1440, 1337, 1216, 1174, 1123, 1047, 1003, 879, 851, 778, 722, 684, 647 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_2]$ Tetrachloroethane, dimer, 1 mM): $\delta = 10.25$ (s, 1 H); 10.23 (s, 1 H); 10.19 (s, 1 H); 9.98 (s, 1 H); 9.88 (s, 1 H); 9.81 (s, 1 H); 7.77 (s, 1 H); 7.68 (s, 2 H); 7.66 (s, 1 H); 7.59 (s, 1 H); 7.49 (s, 1 H); 7.32 (s, 1 H); 7.15 (s, 2 H); 7.03 (s, 1 H); 6.99 (s, 1 H); 6.92 (s, 1 H); 6.89 (s, 1 H); 6.85 (s, 1 H); 6.72 (s, 1 H); 6.40 (s, 1 H); 4.21 – 3.39 (br. m, 14 H); 1.33 (br. sm, 140 H); 0.93 (sm, 21 H); 0.86 (t, $^3J = 7.0 \text{ Hz}$, 6 H). FAB-MS: m/z 2232.3 ($[\text{M}]^+$, 100%), m/z 4464.0 ($[\text{M}_2]^+$, 36%).



(6-Amino-pyridin-2-yl)-carbamic acid tert-butyl ester 70^[225]

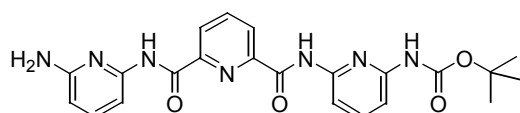
To a soln. of diaminopyridine **7** (5.00 g, 46.0 mol, 100 mol%) in dry THF (50 mL) was added dropwise LiHMDS (15.39 g, 92.0 mol, 200 mol%), dissolved in dry THF (80 mL), over a period of 15 min. After further 10 min a soln. of di-*t*-butyldicarbonate (10.03 g, 46.0 mol, 100 mol%) in THF (30 mL) was added dropwise during 20 min and the reaction allowed to proceed at r.t. for further 3 h. Removal of the solvent and purification of the reaction residue by column chromatography (SiO_2 ; 30%EtOAc/ CH_2Cl_2) afforded **70** (5.51 g, 57%) in an overstatistical quantity as a white powder. M.p. $125 - 127^\circ\text{C}$. IR (thin film): $\tilde{\nu} = 3379, 3211, 2978, 1720, 1619, 1578, 1529, 1457, 1423, 1392, 1368, 1298, 1235, 1158, 1085, 1053, 951, 886, 790, 760, 729 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, $[\text{D}]$ chloroform: $\delta = 8.08$ (br. s, 1 H); 7.39 (t, $^3J = 8.0 \text{ Hz}$, 1 H); 7.20 (d, $^3J = 8.0 \text{ Hz}$, 1 H); 6.14 (d, $^3J = 7.9 \text{ Hz}$, 1 H); 4.51 (br. s, 2 H); 1.50 (s, 9 H). $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, $[\text{D}]$ chloroform): $\delta = 157.3; 152.6; 150.7; 139.8; 102.9; 101.8; 80.8; 28.3$. FAB-MS: m/z 210.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%). Anal. calc. for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ (209.24): C 57.40, H 7.23, N 20.08; found: C 57.10, H 7.47, N 19.94.



2,6-Bis-(6-tert-butoxycarbonylamino-pyridin-2-ylcarbamoyl)-pyridine 71

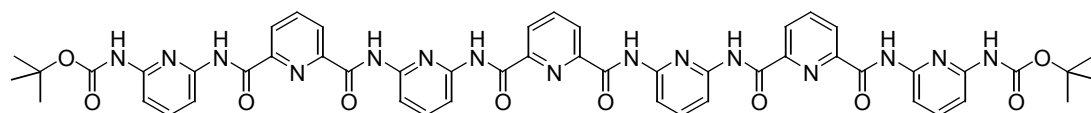
70 (5.00 g, 23.9 mmol, 200 mol%) and triethylamine (2.66 g, 26.3 mmol, 220 mol%) were dissolved in dry THF (90 mL) and previously prepared diacid chloride **69b** (2.44 g, 12.0 mmol, 100 mol%) in THF (10 mL) was added dropwise at r.t. The reaction was allowed to proceed for further 1 h. The reaction mixture was then filtered, evaporated to dryness and applied to a

column of silica (SiO₂; 20%EtOAc/CH₂Cl₂). **71** (5.75 g, 88%) was obtained as a white powder. Decomp. >210°C. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 3365, 3300, 2979, 2923, 1731, 1696, 1584, 1504, 1461, 1392, 1388, 1297, 1230, 1155, 1074, 1000, 881, 842, 800, 753 cm⁻¹. ¹H NMR (200 MHz, [D₆]DMSO): δ = 11.13 (br. s, 2 H); 9.45 (br. s, 2 H); 8.37 (sm, 3 H); 7.83 (sm, 4 H); 7.60 (dd, ³J = 6.4 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, 2 H); 1.43 (s, 18 H). ¹³C NMR (50 MHz, [D₆]DMSO): δ = 162.1; 152.5; 151.0; 149.3; 148.6; 140.0; 139.9; 125.6; 109.5; 109.0; 79.7; 27.9. FAB-MS: *m/z* 550.2 ([M+H]⁺, 45%). Anal. calc. for C₂₇H₃₁N₇O₆ (549.58): C 59.01, H 5.69, N 17.84; found: C 59.19, H 5.78, N 18.00.



(6-[[6-(6-Amino-pyridin-2-yl)carbamoyl]-pyridine-2-carbon-yl]-amino)-pyridin-2-yl)-carbamic acid tert-butyl ester **72**^[226]

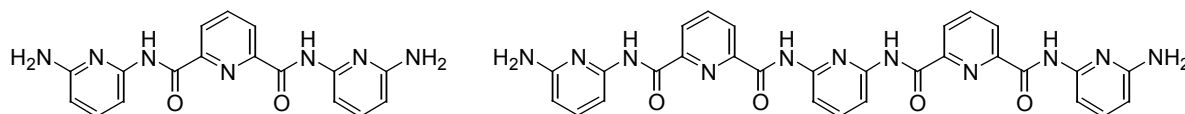
To **71** (1.85 g, 3.366 mmol, 100 mol%) dissolved in chloroform (20 mL) was added TMSI (0.741 g, 0.53 mL, 3.703 mmol, 110 mol%) *via* a dry syringe and the mixture stirred at r.t. for 30 min. The solvent was then evaporated, the residue dissolved in methanol (30 mL) and heated to reflux for 45 min to hydrolyse the intermediately formed trimethylsilyloxycarbonyl group. After evaporation of the solvent, the solid residue was applied to a column of silica (SiO₂; gradient 20%EtOAc/CH₂Cl₂ → 50%EtOAc/CH₂Cl₂). **72** (0.92 g, 61%) was obtained as a white powder. M.p. 135 - 136°C. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 3366, 3292, 2977, 1730, 1692, 1617, 1582, 1533, 1453, 1392, 1367, 1300, 1233, 1154, 1073, 1001, 884, 793, 748 cm⁻¹. ¹H NMR (200 MHz, [D₆]DMSO): δ = 11.28 (br. s, 1 H); 11.15 (br. s, 1 H); 9.53 (br. s, 1 H); 8.35 (sm, 3 H); 7.84 (sm, 2 H); 7.60 (sm, 2 H); 7.33 (d, ³J = 7.7 Hz, 1 H); 7.42 (d, ³J = 8.1 Hz, 1 H); 1.48 (s, 9 H). ¹³C NMR (50 MHz, [D₆]DMSO): δ = 161.7; 161.2; 157.6; 152.5; 150.6; 148.8; 148.3; 139.7; 139.0; 125.5; 125.3; 108.5; 108.1; 104.6; 102.7; 100.0; 80.3; 27.6. FAB-MS: *m/z* 450.1 ([M+H]⁺, 70%). Anal. calc. for C₂₂H₂₃N₇O₄ (449.46) · [H₂O]₂: C 54.42, H 5.61, N 20.20; found: C 54.62, H 5.31, N 20.09.



2,6-Bis-(6-[[6-(6-tert-butoxycarbonylamino-pyridin-2-yl)carbamoyl]-pyridine-2-carbonyl]-amino)-pyridin-2-yl)-carbamic acid tert-butyl ester **73**

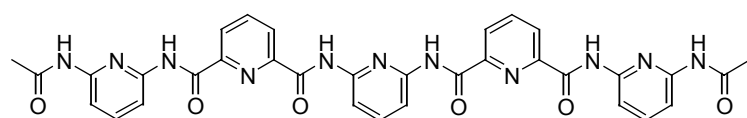
To a soln. of **72** (0.530 g, 1.18 mmol, 200 mol%) and triethylamine (0.131 g, 1.30 mmol, 220 mol%) in dry THF (30 mL) was cannulated a previously prepared diacid chloride **69b** (0.163 g, 0.59 mmol, 100 mol%) soln. in THF (2 mL) at r.t. The reaction was allowed to proceed for 1 h at r.t, upon which time 0.3 eq. of **69b** was added to compensate for hydrolyzation. After another 30 min, the reaction mixture was filtered, evaporated to dryness and chromatographed on a column of silica (SiO₂; 5%EtOH/CHCl₃) to afford **73** (0.370 g, 61%) as a white powder. M.p. >250°C. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 3318, 2971, 1731, 1703, 1582, 1510, 1454, 1392, 1388, 1306, 1229, 1155, 1073, 1002, 800 cm⁻¹. ¹H NMR (200 MHz, [D₆]DMSO): δ = 11.17 (br. s, 2 H); 10.62 (br. s, 2 H); 10.34 (br. s, 2 H); 9.44 (br. s, 2 H); 8.56 (d, ³J = 7.8 Hz, 2 H); 8.33 (sm, 6 H); 8.21 (d, ³J = 6.8 Hz, 2 H); 8.02 (d, ³J = 6.8 Hz, 2 H); 7.93 (sm, 3 H); 7.61 (t, ³J = 7.8 Hz, 2 H); 7.48 (d, ³J = 7.8 Hz, 2 H); 7.31 (d, ³J = 7.8 Hz, 2 H); 1.29 (s, 18 H). ¹³C NMR (50 MHz, [D]chloroform, 65 mM, dimer): δ = 199.1; 160.6; 160.5; 150.9; 149.9; 149.6; 148.7; 147.7; 140.9; 140.4; 140.1; 139.5; 136.7; 125.9; 125.3; 110.1; 109.8; 108.5; 108.1; 107.2; 81.0; 27.8. FAB-MS: *m/z* 1030.3 ([M]⁺, 65%), *m/z* 2060.7 ([M₂]⁺, 3%). Anal.

calc. for $C_{51}H_{47}N_{15}O_{10}$ (1030.01): C 59.47, H 4.60, N 20.40; found: C 59.62, H 4.86, N 20.14. Crystallographic data of **73** (single helix and double helix) in Table 5-2.



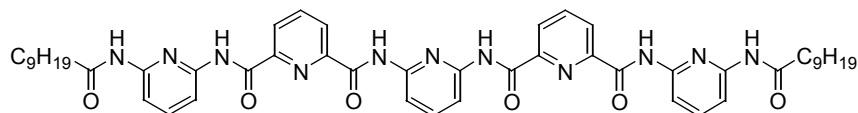
Pyridine-2,6-dicarboxylic acid bis-[(6-amino-pyridin-2-yl)-amide] 75 and 2,6-bis-[[6-(6-amino-pyridin-2-ylcarbamoyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino]-pyridine 76

A 1.6 M soln. of *n*-BuLi (0.158 mol, 95 mL) in hexane was added dropwise to a soln. of 2,6-diaminopyridine **7** (17.85 g, 0.164 mol, 700 mol%) in dry THF (300 mL, 1 M) at -78°C . After stirring for 20 min at -78°C , a soln. of dimethyl pyridine-2,6-dicarboxylate **74** (4.6 g, 24 mmol, 100 mol%) in dry THF (50 mL) was added portionwise. The reaction mixture was stirred at -78°C for 12 h, gradually warmed to r.t. and stirred overnight. The reaction was quenched with EtOAc, then MeOH at r.t. The combined organic extracts were evaporated to dryness and purified several times using flash chromatography (SiO_2 ; gradient 5%hexane/EtOAc \rightarrow 100%EtOAc) to afford **75** (1.5 g, 18%) as a yellow solid. As a side product of the reaction, **76** (0.50 g, 4%) was obtained. **75**: M.p. $>260^{\circ}\text{C}$. IR (thin film): $\tilde{\nu} = 3306, 2832, 1677, 1614, 1570, 1518, 1444, 1298, 1241, 1139, 1063, 1002, 978, 789\text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 11.03$ (br. s, 2 H); 8.32 (sm, 3 H); 7.45 (sm, 4 H); 6.31 (d, $^3J = 6.8\text{ Hz}$, 2 H); 5.90 (br. s, 4 H). $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 162.0; 158.6; 149.5; 149.0; 139.6; 139.0; 125.2; 104.3; 102.0$. FAB-MS: m/z 350.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%). Anal. calc. for $C_{17}H_{15}N_7O_2$ (349.34): C 58.45, H 4.33, N 28.07; found: C 58.21, H 4.08, N 28.30. **76**: M.p. $>260^{\circ}\text{C}$. IR (thin film): $\tilde{\nu} = 3431, 3360, 3210, 2959, 2863, 1694, 1621, 1580, 1532, 1463, 1311, 1246, 1144, 1073, 1001, 898, 790\text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 11.66$ (br. s, 2 H); 11.11 (br. s, 2 H); 8.36 (sm, 6 H); 8.00 (sm, 3 H); 7.40 (sm, 4 H); 6.26 (d, $^3J = 7.5\text{ Hz}$, 2 H); 5.67 (br. s, 4 H). $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 162.7; 162.1; 158.6; 150.0; 149.5; 149.3; 148.7; 140.2; 139.7; 138.9; 125.7; 125.5; 112.5; 104.5; 102.9$. FAB-MS: m/z 590.4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%). Anal. calc. for $C_{29}H_{23}N_{11}O_4 \cdot [\text{H}_2\text{O}]_2$ (589.56): C 55.88, H 4.35, N 24.63; found: C 56.06, H 4.61, N 22.81. Crystallographic data of **76** (double helix) in Table 5-3.



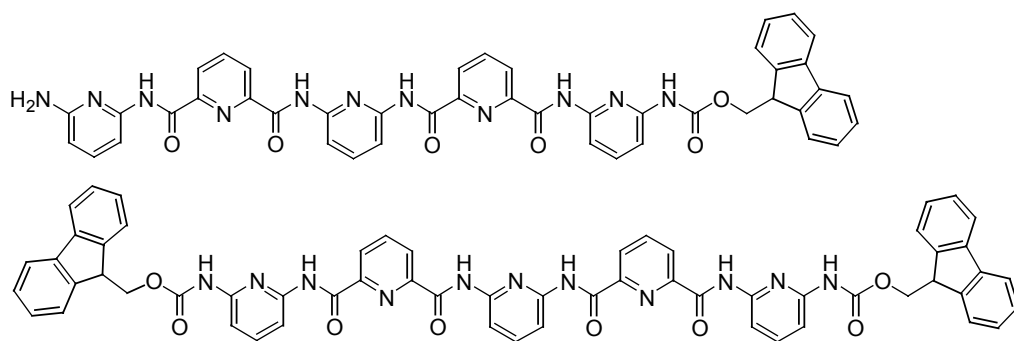
2,6-Bis-[[6-(6-acetylaminopyridin-2-ylcarbamoyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino]-pyridine 77

A soln. of **76** (25.0 mg, 0.0424 mmol, 100 mol%) and triethylamine (9.4 mg, 0.0933 mmol, 220 mol%) were dissolved in a minimal amount of dry THF (1 mL), and acetyl chloride (7.0 mg, 6.3 μL , 0.0891 mmol, 210 mol%) added *via* dry syringe at r.t. The reaction was stirred for 2 h, filtered, evaporated to dryness and applied to a column of silica (SiO_2 ; 5%EtOH/EtOAc). **77** (24 mg, 84%) was obtained as a white solid. M.p. $>260^{\circ}\text{C}$. IR (thin film): $\tilde{\nu} = 3317, 2923, 1701, 1690, 1582, 1508, 1452, 1306, 1241, 1157, 1073, 1002, 798\text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 11.32$ (br. s, 2 H); 11.04 (br. s, 2 H); 10.06 (br. s, 2 H); 8.39 (sm, 6 H); 8.02 (sm, 3 H); 7.76 (sm, 6 H); 1.93 (s, 6 H). $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 169.0; 162.5; 162.0; 150.6; 149.9; 148.7; 140.1; 125.7; 112.2; 110.5; 109.9; 23.7$. FAB-MS: m/z 674.3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%). HRMS (FAB-MS): calc. for $[\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{N}_{11}\text{O}_6+\text{H}]$: 674.2224; found: 674.2225. Crystallographic data (single helix) in Table 5-4.



2,6-Bis-([6-(6-decanoyl-amino-pyridin-2-ylcarbamoyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino)-pyridine 78

Decanoyl chloride (25.9 mg, 28.2 μ L, 0.1354 mmol, 300 mol%) was added *via* dry syringe to a soln. of **76** (26.7 mg, 0.0452 mmol, 100 mol%) and triethylamine (10.05 mg, 0.0994 mmol, 220 mol%) in dry THF (1 mL). After 3.5 h stirring at r.t., the mixture was heated to 50°C for 15 minutes, filtered, evaporated to dryness and purified on a column of silica (SiO_2 ; 30%EtOAc/ CH_2Cl_2) to afford **78** (21.6 mg, 53%) as a gluey gray-white solid. M.p. 160 - 162°C. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 3317, 2922, 2839, 1698, 1582, 1514, 1452, 1306, 1244, 1151, 800 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, $[\text{D}_2]$ Dichloromethane, 4 mM, 253 K): δ = 10.52 (br. s, 2 H); 10.33 (br. s, 2 H); 8.25 (d, 3J = 7.3 Hz, 2 H); 8.21 (d, 3J = 7.3 Hz, 2 H); 8.05 (t, 3J = 7.7 Hz, 2 H); 7.70 (br. s, 2 H); 7.65 (d, 3J = 7.7 Hz, 2 H); 7.26 (d, 3J = 7.3 Hz, 2 H); 7.18 (t, 3J = 8.9 Hz, 1 H); 7.04 (d, 3J = 8.0 Hz, 2 H); 6.91 (t, 3J = 8.2 Hz, 2 H); 2.24 (t, 3J = 7.7 Hz, 4 H); 1.49 (m, 4 H); 1.20 (sm, 24 H); 0.81 (t, 3J = 6.9 Hz, 6 H). ^{13}C NMR (50 MHz, $[\text{D}]$ chloroform): δ = 171.4; 161.8; 161.4; 149.9; 149.5; 148.8; 148.7; 141.2; 140.9; 139.5; 137.5; 126.0; 111.0; 110.2; 109.9. FAB-MS: m/z 898.4 ($[\text{M}]^+$, 41%). HRMS (FAB-MS): calc. for $[\text{C}_{49}\text{H}_{59}\text{N}_{11}\text{O}_6+\text{H}]$: 898.4728; found: 898.4735.

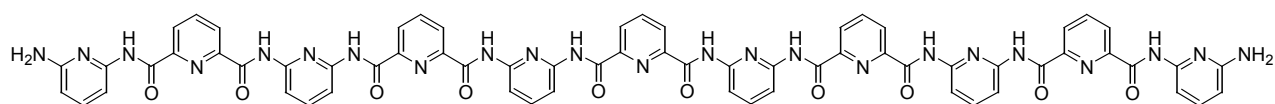


(6-[[6-(6-[[6-(6-Amino-pyridin-2-ylcarbamoyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino)-pyridin-2-ylcarbamoyl]-pyridine-2-carbonyl]-amino)-pyridin-2-yl)-carbamic acid 9H-fluoren-9-ylmethyl ester 79 and

2,6-bis-([6-(6-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-pyridin-2-ylcarbamoyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino)-pyridine 80^[227]

76 (121.0 mg, 0.2052 mmol, 100 mol%) and triethylamine (24.9 mg, 0.246 mmol, 120 mol%) were dissolved in the minimal amount of dry THF (15 mL). FmocCl (63.7 mg, 0.246 mmol, 120 mol%), dissolved in THF (1.5 mL), was added dropwise at r.t., and the mixture stirred for 2.5 h. The mixture was evaporated to dryness without filtration, applied to a column of silica, and the product fractions collected. (SiO_2 ; 4%EtOAc/ CH_2Cl_2 (to eliminate solvent front impurities), then gradient EtOAc \rightarrow 4%EtOH/EtOAc). **79** (41 mg, 25%) and **80** (19 mg, 9%) were obtained as white solids. Unreacted **76** (45 mg, 37%) could be recovered. **79**: Decomp. $>175^\circ\text{C}$. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 3317, 2911, 1738, 1694, 1623, 1582, 1530, 1510, 1454, 1306, 1247, 1211, 1151, 1074, 995, 797 cm^{-1} . ^1H NMR (200 MHz, $[\text{D}]$ chloroform): δ = 10.41 (br. s, 1 H); 10.34 (br. s, 1 H); 10.31 (br. s, 1 H); 10.16 (br. s, 1 H); 8.36 (d, 3J = 7.7 Hz, 1 H); 8.20 (sm, 3 H); 8.00 (t, 3J = 7.8 Hz, 1 H); 7.87 (sm, 4 H); 7.59 (sm, 4 H); 7.24 (sm, 8 H); 6.86 (t, 3J = 8.0 Hz, 1 H); 5.64 (d, 3J = 7.9 Hz, 1 H); 4.97 (br. s, 2 H); 4.01 (d, 3J = 7.2 Hz, 2 H); 3.78 (t, 3J = 7.1 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (500 MHz, $[\text{D}]$ chloroform): δ = 165.6; 161.3;

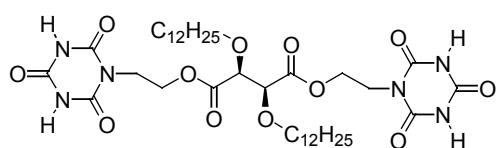
160.7; 152.0; 151.5; 150.4; 149.3; 148.8; 148.2; 148.1; 147.8; 147.6; 143.3; 140.9; 140.8; 140.4; 139.3; 139.1; 127.5; 126.8; 125.9; 125.7; 125.6; 125.3; 124.9; 119.7; 110.7; 110.6; 108.7; 107.9; 106.8; 104.5; 103.3; 67.1; 46.5. FAB-MS: m/z 812.3 ($[M+H]^+$, 100%). HRMS (FAB-MS): calc. for $[C_{44}H_{33}N_{11}O_6+H]$: 812.2694; found: 812.2700. **80**: Decomp. $>180^\circ\text{C}$. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 3370, 3318, 2923, 2852, 1741, 1698, 1586, 1514, 1452, 1396, 1307, 1247, 1209, 1160, 1074, 1002, 909, 841, 799, 739 cm^{-1} . ^1H NMR (200 MHz, $[\text{D}]\text{chloroform}$): δ = 10.20 (br. s, 2 H); 9.96 (br. s, 2 H); 8.39 (d, 3J = 7.2 Hz, 2 H); 8.17 (d, 3J = 8.1 Hz, 2 H); 8.06 (d, 3J = 7.6 Hz, 2 H); 7.88 (d, 3J = 7.8 Hz, 2 H); 7.75 (d, 3J = 9.1 Hz, 2 H); 7.62 (d, 3J = 7.5 Hz, 4 H); 7.37 (t, 3J = 7.9 Hz, 1 H); 7.29 (sm, 12 H); 7.05 (t, 3J = 7.3 Hz, 4 H); 4.00 (d, 3J = 7.1 Hz, 4 H); 3.81 (t, 3J = 7.0 Hz, 2 H). ^{13}C NMR (50 MHz, $[\text{D}]\text{chloroform}$): δ = 161.3; 160.9; 152.1; 149.7; 149.3; 148.9; 148.1; 143.3; 141.1; 140.9; 139.4; 127.7; 127.0; 126.0; 125.5; 124.9; 123.7; 119.9; 110.7; 108.7; 108.1; 67.2; 46.6. FAB-MS: m/z 1034.4 ($[M+H]^+$, 100%). Crystallographic data of **80** (single helix) in Table 5-5.



2,6-Bis-(6-[[6-(6-[[6-(6-amino-pyridin-2-ylcarbonyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino]-pyridin-2-ylcarbonyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino]-pyridin-2-ylcarbonyl)-pyridine 81

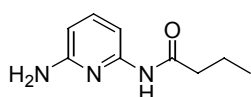
A previously prepared diacid chloride **69b** soln. in THF was cannulated portionwise to **79** (32.0 mg, 0.0394 mmol, 200 mol%) and triethylamine (8.7 mg, 0.0870 mol, 220 mol%), dissolved in dry THF (4 mL). The reaction was complete by TLC after the addition of 140 mol% of **69b** at r.t. after 30 min. The mixture was then filtered and evaporated to dryness. The intermediately obtained 2,6-bis-(6-[[6-(6-[[6-(6-*9H*-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino}-pyridin-2-ylcarbonyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino]-pyridin-2-ylcarbonyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino]-pyridin-2-ylcarbonyl)-pyridine was deprotected^[227] without further purification by dissolving in DMF (1 mL) and addition of piperidine (100 μL) and stirred at r.t. for 1 h. The white precipitate, diamine **81** (18 mg, 70%) was filtered, washed with small amounts of DMF, ethanol and chloroform, and dried under high vacuum. M.p. $>260^\circ\text{C}$. ^1H NMR (200 MHz, hot $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 10.94 (br. s, 2 H); 10.72 (br. s, 4 H); 10.47 (br. s, 2 H); 9.77 (br. s, 2 H); 8.35 (d, 3J = 7.2 Hz, 2 H); 8.15 (br. sm, 14 H); 7.89 (d, 3J = 8.3 Hz, 2 H); 7.84 (d, 3J = 8.2 Hz, 2 H); 7.66 (t, 3J = 7.7 Hz, 2 H); 7.63 (t, 3J = 7.6 Hz, 2 H); 7.51 (t, 3J = 6.9 Hz, 3 H); 7.04 (t, 3J = 7.9 Hz, 2 H); 6.71 (d, 3J = 7.9 Hz, 2 H); 5.86 (d, 3J = 7.8 Hz, 2 H); 5.29 (br. s, 4 H). FAB-MS: m/z 1310.4 ($[M]^+$, 25%). Crystallographic data (single helix) in Table 5-6.

5.3.4. Synthetic Procedures for Chapter 4



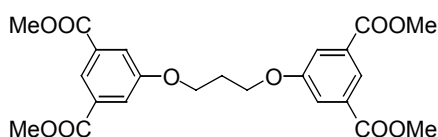
L-2,3-*O,O*-bis-dodecyl-tartaric acid bis-[2-(2,4,6-trioxo[1,3,5]triazinan-1-yl)-ethyl] ester **83**^[82]

83 and its synthetic precursors **83a**, **83b**, **83c** and **83d** were synthesized by Dr. Mike Krische and its synthesis described in ref. 228.



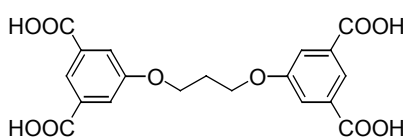
N-(6-amino-pyridin-2-yl)-butyramide **84**

2,6-Diaminopyridine **7** (13.0 g, 119 mmol, 100 mol%) and triethylamine (12.7 g, 119 mmol, 100 mol%) were dissolved in dry THF (200 mL) and the soln. cooled to 0°C in an ice bath. A soln. of butyryl chloride (12.7 g, 125 mmol, 105 mol%) in THF (20 mL) was added dropwise over a period of 1 h and the reaction allowed to proceed at 0°C for another 3 h, before warming to r.t. The reaction mixture was filtered, evaporated to dryness and chromatographed (SiO₂; EtOAc/hexane 60:40). **84** (12.8 g, 60%) was obtained as a white powder. M.p. 154 - 155°C. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 3326, 3205, 1672, 1620, 1537, 1455, 1294, 1162, 794 cm⁻¹. ¹H NMR (200 MHz, [D₆]DMSO): δ = 9.74 (s, 1 H); 7.28 (sm, 2 H); 6.17 (d, ³J = 7.2 Hz, 1 H); 5.67 (br. s, 2 H); 2.30 (t, ³J = 7.1 Hz, 2 H); 1.56 (m, 2 H); 0.86 (t, ³J = 7.2 Hz, 3 H). ¹³C NMR (50 MHz, [D₆]DMSO): δ = 171.6; 158.4; 150.5; 138.7; 103.2; 101.0; 38.1; 18.5; 13.5. FAB-MS: *m/z* 180.1 ([M+H]⁺, 100%). Anal. calc. for C₉H₁₃N₃O (179.22): C 60.32, H 7.31, N 23.45; found: C 60.09, H 7.57, N 23.39.



1,3-Bis-(3,5-bis-methoxycarbonyl-phenoxy)-propane **85**^[229,82]

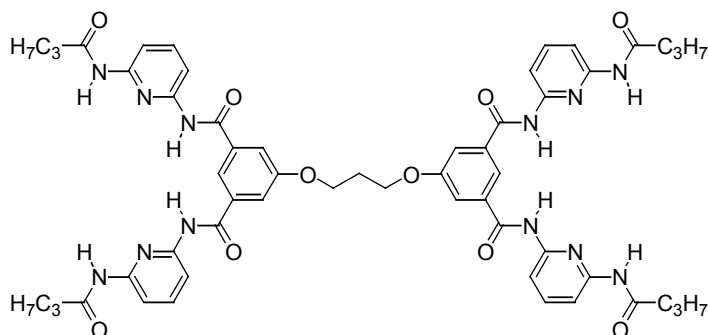
A mixture of dimethyl 5-hydroxyisophthalate **5** (4.8 g, 23.1 mmol, 230 mol%), 1,3-dibromopropane (2.0 g, 10 mmol, 100 mol%) and K₂CO₃ (5.0 g, 36 mmol) in dry DMF (25 mL) was stirred at 60°C for 45 h. The reaction mixture was poured into 800 mL of water and the precipitate collected by filtration. The solid was dissolved in CH₂Cl₂, washed once with 5% aqueous NaOH, dried over Na₂SO₄ and evaporated to dryness. The residue was crystallized from CH₂Cl₂/hexane and dried under vacuum to afford **85** as a white solid (3.7 g, 80%). M.p. 117 - 118°C. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 2953, 1724, 1594, 1434, 1430, 1313, 1189, 1118, 1102, 1061, 1003, 908, 881, 756, 721 cm⁻¹. ¹H NMR (200 MHz, [D]chloroform): δ = 8.28 (t, ⁴J = 1.5 Hz, 2 H); 7.76 (d, ⁴J = 1.5 Hz, 4 H); 4.27 (t, ³J = 6.0 Hz, 4 H); 3.94 (s, 12 H); 2.32 (m, 2 H). ¹³C NMR (50 MHz, [D]chloroform): δ = 166.1; 158.9; 131.9; 123.2; 119.8; 64.8; 52.5; 29.1. EI-MS: *m/z* 460.0 ([M]⁺, 70%). Anal. calc. for C₂₃H₂₄O₁₀ (460.43): C 60.00, H 5.25; found: C 59.89, H 5.43.



1,3-Bis-(3,5-bis-carboxy-phenoxy)-propane **86**

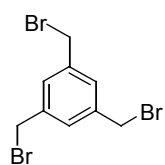
Tetraester **85** (5.62 g, 12.2 mmol, 100 mol%) was suspended in 95% aqueous ethanol (122 mL) and was warmed to 65°C, at which time a soln. of NaOH (2.92 g, 600 mol%) in water (12 mL) was added. After stirring for 12 h at 65°C, the mixture was allowed to cool before being filtered. The white precipitate was collected, washed once with cold ethanol (100 mL) and then dissolved in water (300 mL). This

soln. was filtered and treated with conc. HCl (6 mL). The precipitate was collected by filtration, washed with water, and dried under reduced pressure to afford title compound **86** (4.7 g, 95%) as a white powder. M.p. >260°C. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 3066, 1694, 1594, 1462, 1420, 1397, 1265, 1211, 1125, 1058, 882, 759, 724, 665 cm^{-1} . ^1H NMR (200 MHz, $[\text{D}_6]$ DMSO): δ = 8.07 (t, 4J = 1.4 Hz, 2 H); 7.67 (d, 4J = 1.4 Hz, 4 H); 4.27 (t, 3J = 6.0 Hz, 4 H); 2.24 (m, 2 H). ^{13}C NMR (50 MHz, $[\text{D}_6]$ DMSO): δ = 166.3; 158.6; 132.6; 122.3; 119.1; 64.8; 28.4. FAB-MS: m/z 403.2 ($[\text{M}-\text{H}]^-$, 100%). Anal. calc. for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_{10}$ (404.32): C 56.44, H 3.99; found: C 56.56, H 3.94.



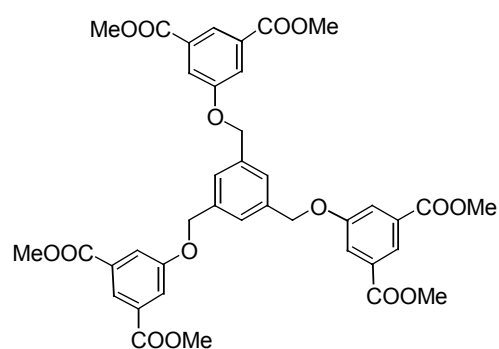
1,3-Bis-(3,5-bis-(6-butyrylamino-pyridin-2-ylcarbonyl)-phenoxy)-propane 87

Tetra-acid **86** (0.90 g, 2.2 mmol, 100 mol%) was suspended in SOCl_2 (20 mL). A drop of dry DMF was added and the soln. heated to reflux. After 20 min the solid had entirely dissolved and the soln. was refluxed for a further 14 h. The excess SOCl_2 was distilled off and the oily residue kept under high vacuum for 30 min to afford the crude tetra-acid chloride **86b**, which was used as such. **86b** was dissolved in THF (5 mL) and cannulated into a previously prepared soln. of **84** (1.68 g, 9.4 mmol, 420 mol%) and triethylamine (0.95 g, 9.4 mmol, 420 mol%) in THF (20 mL) at r.t. The reaction was allowed to proceed for 1 h, after which time the reaction mixture was filtered, evaporated to dryness and chromatographed (SiO_2 ; gradient: THF/hexane 50:50 \rightarrow 80:20). **87** (2.33 g, 99%) was obtained as a slightly yellow powder. M.p. 155 - 160°C. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 3298, 2952, 1689, 1640, 1584, 1504, 1446, 1292, 1242, 1156, 1071, 797 cm^{-1} . ^1H NMR (200 MHz, $[\text{D}_6]$ DMSO): δ = 10.46 (s, 4 H); 10.05 (s, 4 H); 8.15 (s, 2 H); 7.80 (sm, 16 H); 4.38 (br. t, 3J = 5.8 Hz, 4 H); 2.38 (t, 3J = 7.3 Hz, 8 H); 2.32 (br. m, 2 H); 1.61 (m, 8 H); 0.90 (t, 3J = 7.3 Hz, 12 H). ^{13}C NMR (50 MHz, $[\text{D}_6]$ DMSO): δ = 172.0; 164.8; 158.4; 150.5; 150.0; 139.9; 135.6; 119.7; 110.4; 109.9; 64.8; 37.9; 30.5; 18.3; 13.4. FAB-MS: m/z 1049.4 ($[\text{M}]^+$, 100%). Anal. calc. for $\text{C}_{55}\text{H}_{60}\text{N}_{12}\text{O}_{10}$ (1049.14): C 62.96, H 5.76, N 16.02; found: C 62.89, H 5.99, N 15.88. Crystallographic data in Table 5-7.



1,3,5-Tris-bromomethyl-benzene 82^[230]

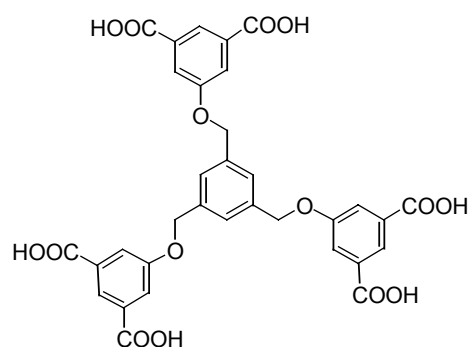
Mesitylene (30 g, 0.250 mol, 100 mol%) and NBS (144 g, 0.818 mol, 3.27 mol%) were dissolved in CCl_4 (500 mL) in a round bottom flask (1000 mL) equipped with a reflux condenser. Catalytic amounts of AIBN (20 mg) were added and the reaction irradiated with a 500 W halogen lamp. The heating power of the lamp brought the soln. to reflux. After 6 h at reflux, the lamp was removed, the soln. cooled down, filtered, washed with aq. NaHCO_3 and water and dried on Na_2SO_4 . The solvent was evaporated, the residue dissolved in CH_2Cl_2 and hexane added until the soln. turned cloudy. After cooling in the refrigerator, the crystallized material was collected by filtration. The product was further purified by repeating the previous recrystallization step. **82** (9.4 g, 10.5%) was obtained as a white crystalline solid. ^1H NMR (200 MHz, $[\text{D}]$ chloroform): δ = 7.35 (s, 3 H); 4.46 (s, 6 H).



1,3,5-Tris-(3,5-bis-methoxycarbonyl-phenoxy)methyl-benzene 88

A mixture of 1,3,5-tris-bromomethyl-benzene (1.0 g, 2.8 mmol, 100 mol%) and K_2CO_3 (3.5 g, 25.5 mmol) in dry DMF (20 mL) was degassed with argon for 20 min. Dimethyl 5-hydroxyisophthalate **5** (2.0 g, 9.5 mmol, 330 mol%) in dry DMF (5 mL) was added dropwise, and the mixture stirred at 65°C for 28 h, upon which time the reaction mixture was poured into 100 mL of ice/water.

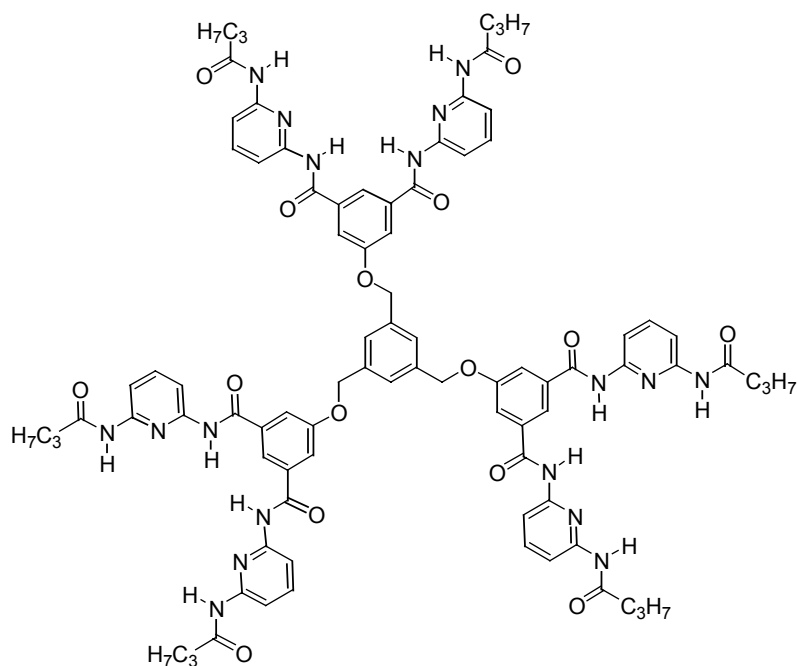
The aqueous phase was extracted 3 times with toluene (50 mL portions) and the combined organic fractions washed 2 times with water (50 mL portions), dried over $MgSO_4$ and evaporated to dryness. The brown oily residue was applied to a column (SiO_2 ; gradient: $CHCl_3 \rightarrow 10\%EtOAc/CHCl_3$) to afford **88** (1.24 g, 59%) as a white solid. M.p. 178 - 179°C. IR (thin film): $\tilde{\nu} = 2954, 1728, 1597, 1434, 1342, 1313, 1249, 1119, 1070, 1007, 909, 878, 845, 793, 722, 666\text{ cm}^{-1}$. 1H NMR (200 MHz, [D]chloroform): $\delta = 8.28$ (d, $^4J = 1.4$ Hz, 3 H); 7.82 (d, $^4J = 1.4$ Hz, 6 H); 7.51 (s, 3 H); 5.16 (s, 6 H); 3.92 (s, 18 H). ^{13}C NMR (50 MHz, [D]chloroform): $\delta = 166.0; 158.6; 137.3; 131.9; 126.2; 123.4; 120.0; 69.9; 52.4$. FAB-MS: m/z 745.2 ($[M+H]^+$, 82%). Anal. calc. for $C_{39}H_{36}O_{15}$ (744.69): C 62.90, H 4.87; found: C 62.88, H 4.93.



1,3,5-Tris-(3,5-dicarboxy-phenoxy)methyl-benzene 89

To a stirred soln. of **88** (1.17 g, 1.57 mmol, 100 mol%) in THF (75 mL) was added a soln. of $LiOH \cdot H_2O$ (0.46 g, 11.0 mmol, 700 mol%) in water (65 mL), and the mixture heated to reflux for 6 h. Subsequently, the reaction was cooled to r.t., EtOAc (50 mL) added and the water layer isolated. After dilution to 200 mL, the mixture was acidified with conc. HCl. The white precipitate **89** (0.92 g, 89%) was filtered off, washed with water, ethanol and ether, and dried under

high vacuum. M.p. >260°C. IR (thin film): $\tilde{\nu} = 3004, 2895, 1715, 1598, 1415, 1283, 1072, 879, 758, 741, 689\text{ cm}^{-1}$. 1H NMR (200 MHz, $[D_6]DMSO$): $\delta = 8.11$ (s, 3 H); 7.77 (s, 6 H); 7.62 (s, 3 H); 5.29 (s, 6 H). ^{13}C NMR (50 MHz, $[D_6]DMSO$): $\delta = 166.3; 158.4; 137.1; 132.6; 126.4; 122.5; 119.4; 69.5$. FAB-MS: m/z 659.1 ($[M-H]^-$, 51%). Anal. calc. for $C_{33}H_{24}O_{15} (660.53) \cdot [H_2O]_2$: C 58.41, H 3.86; found: C 58.60, H 4.15.

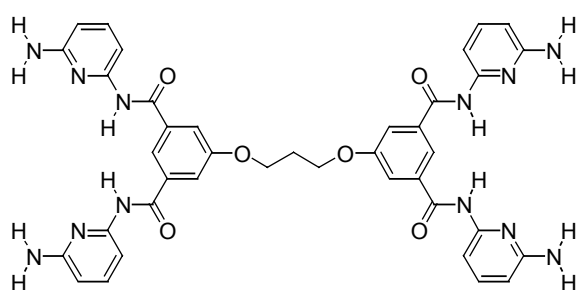


1,3,5-Tris-(3,5-bis-(6-butylamino-pyridin-2-ylcarbamoyl)-phenoxy-methyl)-benzene 90

Hexa-acid **89** (0.5 g, 0.77 mmol, 100 mol%) was finely pulverized in a mortar and suspended in SOCl_2 (60 mL). 5 drops of dry DMF were added and the soln. heated to reflux. After 1.5 h the solid had almost entirely dissolved and the soln. was refluxed for further 18 h. The excess SOCl_2 was distilled off and the oily residue kept under high vacuum for 30 min to remove all acid traces.

The crude hexa-acid chloride **89b**

was used without further purification. It was dissolved in dry THF (50 mL) and cannulated into a previously prepared soln. of **84** (0.86 g, 4.8 mmol, 630 mol%) and triethylamine (0.50 g, 4.9 mmol, 650 mol%) in THF (20 mL). The reaction was allowed to proceed for 10 min at r.t., after which time it was heated to 60°C for 1 h. Methanol was added until complete dissolution of the residual solids from the mixture, SiO_2 was then added and the mixture evaporated to dryness in preparation for a column (SiO_2 ; gradient: $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$ 40:60 \rightarrow $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}/\text{EtOH}$ 40:55:5). **90** (1.08 g, 87%) was obtained as a grey-yellowish powder. M.p. $180 - 185^\circ\text{C}$. IR (thin film): $\tilde{\nu} = 3288, 2963, 2873, 1674, 1585, 1514, 1447, 1297, 1242, 1156, 1055, 876, 800, 748 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (200 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 10.49$ (s, 6 H); 10.06 (s, 6 H); 8.19 (s, 3 H); 7.84 (m, 24 H); 7.68 (s, 3 H); 5.40 (s, 6 H); 2.37 (t, $^3J = 7.2 \text{ Hz}$, 12 H); 1.60 (m, 12 H); 0.90 (t, $^3J = 7.3 \text{ Hz}$, 18 H). ^{13}C NMR (50 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 172.0; 164.8; 158.4; 150.5; 150.0; 140.0; 137.4; 135.6; 126.4; 120.0; 117.6; 110.4; 110.0; 69.6; 38.0; 18.4; 13.5$. FAB-MS: m/z 1627.5 ($[\text{M}]^+$, 100%). Anal. calc. for $\text{C}_{87}\text{H}_{90}\text{N}_{18}\text{O}_{15}$ (1627.76): C 64.19, H 5.57, N 15.49; found: C 64.11, H 5.67, N 15.23.



1,3-Bis-(3,5-bis-(6-amino-pyridin-2-ylcarbamoyl)-phenoxy)-propane 91

To a soln. of 2,6-diaminopyridine **7** (13.92 g, 0.127 mol, 1950 mol%) in dry THF (120 mL) at -78°C was added a 1.6 M soln. of *n*-BuLi (0.125 mol, 78.03 mL, 1920 mol%) in hexane. After 30 min stirring at -78°C , a soln. of tetramethyl ester **85** (3.0 g, 6.52 mmol, 100 mol%) in dry THF (20 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at -78°C for 10 h and then gradually warmed to r.t. and stirred overnight. The reaction was then quenched with a 1 M soln. of NaHCO_3 (75 mL) and extracted with EtOAc and CHCl_3 (250 mL each). The combined organic extracts were concentrated, washed with sat. aq. brine and water, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated on the rotary evaporator to ca. 100 mL. The precipitate formed mainly consisted of the desired product and small amounts of unreacted excess-diaminopyridine. It was collected by filtration and further purified by flash

chromatography (SiO₂; 10%EtOH/EtOAc) to yield **91** (1.20 g, 40%) as a white powder. M.p. 165 - 168°C. IR (thin film): $\tilde{\nu}$ = 3449, 3353, 3210, 2973, 2872, 1668, 1614, 1455, 1302, 1245, 1165, 1134, 1060, 985, 883, 791 cm⁻¹. ¹H NMR (200 MHz, [D₆]DMSO): δ = 10.24 (br. s, 4 H); 8.13 (s, 2 H); 7.69 (s, 4 H); 7.40 (m, 8 H); 6.28 (dd, ³J = 7.0 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 4 H); 5.79 (br. s, 8 H); 4.37 (br. t, ³J = 5.6 Hz, 4 H); 2.30 (br. m, 2 H). ¹³C NMR (50 MHz, [D₆]DMSO): δ = 172.0; 164.5; 158.5; 150.2; 139.0; 135.7; 119.2; 117.0; 104.1; 101.9; 64.8; 28.5; 20.7; 14.1. FAB-MS: *m/z* 769.5 ([M+H]⁺, 100%). Anal. calc. for C₃₉H₃₆N₁₂O₆ (768.78): C 60.93, H 4.72, N 21.86; found: C 60.76, H 4.82, N 21.88.

5.4. Crystallographic Data

In order to obtain molecular single crystals suitable for X-ray analyses, a number of different crystallization techniques were intensively employed and investigated.^[231]

1. Slow evaporation of the solvent. The speed of evaporation can be controlled by varying the solvent and the open exchange surface.
2. Vapor diffusion of a poor solvent (precipitant) into a solution containing the molecule. The speed of the vapor diffusion process can be controlled by playing on the differences in the boiling points of the employed solvents or by varying the open exchange surface.
3. Liquid-liquid diffusion of a precipitant into a solution containing the molecule to be crystallized. Diffusion in solution is generally a very slow process and follows the diffusion equation (also called Fick's second law, *eqn. 5-1*) (D is called diffusion coefficient and typically in the order of $5 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$):

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial t^2} \quad (\text{Eqn. 5-1})$$

The mean distance $\langle x \rangle$ of a particle of radius a in a solvent with the viscosity η can then be derived, and the Stokes-Einstein relation can be applied to replace D , showing that the speed of diffusion is mainly temperature and viscosity controlled.

$$\langle x \rangle = 2 \sqrt{\frac{Dt}{\pi}} = \sqrt{\frac{2kT}{2\pi^2 \eta a}} t \quad (\text{Eqn. 5-2})$$

The first two techniques never yielded single crystals. At best, crystal clusters could be obtained, but normally, the products just precipitated out as amorphous powdery solids. Convection methods, the use of seed crystals or slow cooling techniques of saturated solutions were not investigated. All single crystals obtained during this work were exclusively grown by the liquid-liquid diffusion technique. Best results, slow crystal growth and little nucleation, could be achieved following the general procedure described below.

In most cases, silylated glass tubes (inner diameter not exceeding 6 mm, length 25 – 30 cm) or ideally new NMR tubes (inner diameter 4 mm, length 18 cm) were used. (A typical glass surface silylation protocol consisted in filling the tubes with pure trimethylsilyl chloride, placing them in a 60°C water bath for 6 – 10 h, removing the TMSCl, washing them with acetone and drying in the oven). With a long pipette, a filtered solution of the molecule to crystallize was deposited at the bottom of the tube (0.5 – 2 mL, $5 \cdot 10^{-4}$ – $2 \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$). Through a compressed cotton wool filter, a 3 – 6 mm thick layer of the same solvent or, in most cases, a mixture containing the solvent and 5 – 10% of the precipitant, was carefully added. (This additional layer serves as a 'buffer' to avoid a too rapid mixing with the precipitant.) Its absence normally resulted in a cloudiness or precipitation at the interface. The tube was then filled entirely with the precipitant, also filtered through a pipette with compressed cotton wool. It was crucial for the success of the crystallizations to scrupulously avoid the mixing of the layers. Ideally, the two layer separations should be clearly visible after the preparation. The tube was then closed with a cork or rubber stopper and left untouched at a cool room, ideally with little temperature variations. Generally, after one week to three months crystals started growing at the walls of the tube.

The following *Table 5-1* summarizes the crystallographic data of the obtained structures.

Table 5-1. Crystallographic parameters for the obtained structures.

Compound	Molecular Formula	Crystallizing Solvent / Precipitant	Crystal Dimensions [mm]	Unit Cell / Space Group	Dimensions a, b, c [Å]	Angles a, b, c [°]	Volume [Å ³]	FW [g·mol ⁻¹]	r [g·cm ⁻³]	Scanned q Total/unique refl. Parameters	GOF res. e ⁻ dens. [eÅ ⁻³]	R1(obs) wR(all)	CCDC Ref.
3₂:10	C ₃₀ H ₄₁ N ₆ O ₃	dichloromethane/ hexane	0.20 0.20 0.15 orange	monoclinic P2 ₁ /n	10.1810(3) 16.2190(4) 18.4800(5)	90 95.49(1) 90	3038(3) 4	1307.91 1.230		2.5° 32.49° 46830 / 4428 370	1.064 0.687	0.064	127340 Ref.: [59]
77	C ₃₃ H ₂₇ N ₁₁ O ₆ · 2(CH ₃ OH) · (H ₂ O)	DMSO/ methanol	0.21 0.15 0.15 colorless	monoclinic C2/c	16.250(3) 24.110(5) 18.070(4)	90 91.78(3) 90	7076(2) 8	755.75 1.265		2.02° 27.45° 13554 / 3730 485	0.952 0.684	0.087 0.314	147333
80	C ₅₉ H ₄₃ N ₁₁ O ₄ · 0.25(CH ₃ OH) · 1.5(CHCl ₃) · (H ₂ O)	chloroform/ hexane	0.30 0.25 0.20 colorless	triclinic P $\bar{1}$	13.202(3) 15.309(3) 15.806(3)	80.59(3) 87.87(3) 68.69(3)	2935(1) 2	1253.77 1.411		1.31° 27.48° 13315 / 6450 779	0.916 0.540	0.076 0.279	147334
76 (double helix 1)	C ₂₉ H ₂₃ N ₁₁ O ₄ · 0.7(C ₂ H ₆ SO) · (H ₂ O)	DMSO/ acetonitrile	0.30 0.21 0.18 colorless	monoclinic C2/c	21.220(4) 17.880(4) 16.790(3)	90 93.79(3) 90	6352(2) 8	662.28 1.384		2.9° 27.68° 7621 / 3732 450	1.062 0.652	0.113 0.249	147336
76 (double helix 2)	C ₂₉ H ₂₃ N ₁₁ O ₄	DMSO/ acetonitrile + 2eq. of NMe ₄ Cl	0.22 0.21 0.18 colorless	orthorhombic C Pbcn	23.039(5) 11.340(2) 21.010(4)	90 90 90	5489(1) 8	589.58 1.427		1.77° 27.63° 6267 / 2197 397	0.942 0.991	0.076 0.236	147337
73 (single helix)	C ₅₁ H ₄₇ N ₁₅ O ₁₀ · 2(C ₂ H ₆ SO) · 2(H ₂ O) · 1.5(C ₂ H ₅ N)	DMSO/ acetonitrile	0.25 0.16 0.15 colorless	monoclinic C2/c	33.952(7) 13.510(3) 27.970(6)	90 97.75(3) 90	12713(4) 8	1283.91 1.367		1.0° 27.6° 14359 / 7699 802	1.067 0.933	0.117 0.254	142810 Ref.: [136]
73 (double helix)	C ₅₁ H ₄₇ N ₁₅ O ₁₀ · 3(C ₆ H ₅ NO ₂) · (H ₂ O)	nitrobenzene/ heptane	0.18 0.15 0.15 colorless	triclinic P $\bar{1}$	18.980(4) 19.230(4) 19.980(4)	81.52(3) 75.11(3) 81.59(3)	6926(2) 4	1417.38 1.350		1.0° 27.01° 30136 / 14924 1865	1.005 0.600	0.099 0.213	142811 Ref.: [136]
81	C ₆₅ H ₄₇ N ₂₃ O ₁₀ · 1.5(H ₂ O) · 0.5(CH ₃ OH)	DMSO/ methanol	0.16 0.08 0.05 colorless	monoclinic C2/c	17.451(4) 27.226(5) 13.123(3)	90 102.59(3) 90	6085(2) 4	1353.28 1.430		0.67° 8.60° 25540 / 4479 457	0.952 1.038	0.078 0.226	147335
87	C ₅₈ H ₅₈ N ₁₂ O ₁₀ · CH ₃ CN · 2(C ₂ H ₆ SO)	DMSO/ acetonitrile	0.02 0.02 0.02 colorless	monoclinic C2/c	33.815(7) 4.975(1) 43.915(9)	90 97.47(3) 90	7326(3) 4	1244.46 1.132		0.67° 8.60° 28036 / 5899 463	1.037 1.132	0.062 0.194	

Bibliographic References and Notes

- [1] J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry – Concepts and Perspectives*, VCH, Weinheim, **1995**, chapitre 9.
- [2] Pour quelques revues, voir: a) J.-M. Lehn, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 1304; b) G. M. Whitesides, J. P. Mathias, C. T. Seto, *Science* **1991**, 254, 1312; c) D. S. Lawrence, T. Jiang, M. Levett, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2229; d) D. Philp, J. F. Stoddart, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1155; e) J.-M. Lehn, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 90.
- [3] G. M. Whitesides, R. F. Ismagilov, *Science* **1999**, 284, 89.
- [4] a) C. M. Drain, R. Fischer, E. G. Nolen, J.-M. Lehn, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 243; b) O. F. Schall, G. W. Gokel, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6089; c) C. A. Hunter, L. D. Sarson, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 2313.
- [5] a) M. Fujita, M. Aoyagi, F. Ibukuro, K. Ogura, K. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 611; b) P. J. Stang, B. Olenyuk, *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 502.
- [6] J. Yang, E. Fan, S. J. Geib, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5314.
- [7] C. Piguet, G. Bernardinelli, G. Hopfgartner, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2005.
- [8] a) B. Hasenknopf, J.-M. Lehn, N. Boumediene, A. Dupont-Gervais, A. Van Dorselaer, B. Kneisel, D. Fenske, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10956; b) D. P. Funeriu, J.-M. Lehn, G. Baum, D. Fenske, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 99; c) D. P. Funeriu, J.-M. Lehn, K. M. Fromm, D. Fenske, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 2103.
- [9] a) P. N. W. Baxter, J.-M. Lehn, A. DeCian, J. Fischer, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 69; b) P. N. W. Baxter, J.-M. Lehn, G. Baum, D. Fenske, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 102.
- [10] a) P. N. W. Baxter, J.-M. Lehn, J. Fischer, M. T. Youinou, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 2284; b) P. N. W. Baxter, J.-M. Lehn, B. O. Kneisel, D. Fenske, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1978; c) P. N. W. Baxter, J.-M. Lehn, G. Baum, D. Fenske, *Chem. Eur. J.* **2000**, in press.
- [11] G. Mislin, E. Graf, M. W. Hosseini, A. Bilyk, A. K. Hall, J. M. Harrowfield, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 373.
- [12] D. Pasini, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, *Gazz. Chim. Ital.* **1995**, 125, 431.
- [13] a) J.-C. Chambron, J.-P. Sauvage, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 1362; b) R. Jäger, F. Vögtle, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 930.
- [14] a) M. M. Conn, J. Rebek, Jr., *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1647; b) P. Timmerman, R. H. Vreekamp, R. Hulst, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, K. Rissanen, K. A. Udachin, J. Ripmeester, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1823; c) J. de Mendoza, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 1373.
- [15] C. M. Drain, F. Nifiatis, A. Vasenko, J. D. Batteas, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 2344.
- [16] F. Zeng, S. C. Zimmerman, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1681.
- [17] P. Hobza, R. Zahradník, *Intermolecular Complexes*, Elsevier, Amsterdam, **1988**.
- [18] J. P. Mathias, E. E. Simanek, C. T. Seto, G. M. Whitesides, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1766.
- [19] S. C. Zimmerman, F. Zeng, D. E. C. Reichert, S. V. Kolotuchin, *Science* **1996**, 271, 1095.
- [20] J.-M. Lehn, in *Supramolecular Science: Where It Is and Where It Is Going*, R. Ungaro, E. Dalcanale (eds.) **1999**, Kluwer, Dordrecht, p. 287 et figure 4.
- [21] B. Hasenknopf, J.-M. Lehn, G. Baum, D. Fenske, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1996**, 93, 1397.
- [22] a) P. N. W. Baxter, R. G. Houry, J.-M. Lehn, G. Baum, D. Fenske, *Chem. Eur. J.* **2000**, in press; b) P. N. W. Baxter, J.-M. Lehn, K. Rissanen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 1323.
- [23] Des revues sur l'utilisation de réseaux neuronaux pour a) QSAR (quantitative structure-activity relationships) : J. Gasteiger, J. Zupan, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 503; et b) l'analyse et

- l'optimisation de bibliothèques combinatoires : J. Sadowski, M. Wagener, J. Gasteiger, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2674.
- [24] Quelques revues récentes représentatives sur la chimie combinatoire : a) P. J. Edwards, M. Gardner, W. Klute, G. F. Smith, N. K. Terrett, *Curr. Opin. Drug. Disc. Develop.* **1999**, *2*, 321; b) *Acc. Chem. Res.*, special issue (Eds.: A. W. Czarnik, J. A. Ellman) **1996**, *29*, 112; c) *Chem. Rev.*, special thematic issue (Ed.: J. W. Szostak) **1997**, *97*, 347; d) *Curr. Opin. Chem. Biol.*, special issue (Eds.: K. T. Chapman, G. F. Joyce, W. C. Still) **1997**, *1*, 1; e) F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2288; f) M. A. Gallop, *Acros Organics Rev.* **1997**, *1*; g) G. Lowe, *Chem. Soc. Rev.* **1995**, *24*, 309; h) N. K. Terrett, M. Gardner, D. W. Gordon, R. J. Kobylecki, J. Steele, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8135.
- Pour une liste complète des publications et revues, voir : M. Lebl, Z. Leblova, *Dynamic database of references in molecular diversity*. Internet <http://www.5z.com>.
- [25] Quelques livres sur la chimie combinatoire : a) *Combinatorial Chemistry – Synthesis and Application* (Eds.: S. R. Wilson, A. W. Czarnik), John Wiley & Sons, Inc., New York, **1997**, pp. 1-269; b) *Combinatorial Chemistry in Biology* (Eds.: M. Famulok, E.-L. Winnacker, C.-H. Wong), Springer, Heidelberg, **1999**, pp. 1-188; c) B. A. Bunn, *The Combinatorial Index*, Academic Press, San Diego, **1998**, pp. 1-322.
- [26] R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149.
- [27] À. Furka, M. Sebestyén, G. Dibo, *Abstr., 14th Congr. Biochem, Prague*, **1988**, p. 47.
- [28] C. T. Dooley, R. A. Houghton, *Life Sci.* **1993**, *52*, 1509.
- [29] S. Kaur, L. McGuire, D. Z. Tang, G. Dollinger, V. Huebner, *J. Protein Chem.* **1997**, *16*, 505.
- [30] N. K. Terrett, D. Bojanic, D. Brown, P. J. Bungay, M. Gardner, D. W. Gordon, C. J. Mayers, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 917.
- [31] a) R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler, W. M. McLamore, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4223; b) J. Lindsey, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5215; c) W. C. Still, P. Hauck, D. Kempf, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2817.
- [32] a) J. T. Goodwin, D. G. Lynn, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9197; b) Z. Y. J. Zhan, D. G. Lynn, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12420.
- [33] a) K. Mosbach, *Trends in Biochem. Sci.* **1994**, *19*, 9; b) K. Mosbach, O. Ramström, *Bio-Tech.* **1996**, *14*, 163; c) E. Yilmaz, K. Haupt, K. Mosbach, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 2115.
- [34] a) P. A. Brady, J. K. M. Sanders, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 327; b) A. Ganesan, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2828; c) A. V. Eliseev, *Current Opinion Drug Discov. Develop.* **1998**, *1*, 106; d) A. V. Eliseev, J.-M. Lehn, *Current Top. Microbiol. Immuno.* **1999**, *243*, 159; e) A. V. Eliseev, J.-M. Lehn, in *Combinatorial Chemistry in Biology, Vol. 5*, (Eds.: M. Famulok, E.-L. Winnacker, C.-H. Wong), Springer, Tübingen, **1998**, pp. 159-172; f) J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2455; g) B. Klekota, B. Miller, *Trends Biotech.* **1999**, *17*, 205; h) C. Karan, B. Miller, *Drug Discovery Today* **2000**, *5*, 67; i) G. R. L. Cousins, S.-A. Poulsen, J. K. M. Sanders, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 270; j) I. Huc, R. Nguyen, *Combinat. Chem. High Throughput Scr.* **2000**, in press; k) I. Huc, J.-M. Lehn, *Act. Chim.* **2000**, in press.
- [35] R. Krämer, J.-M. Lehn, A. Marquis-Rigault, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 5394.
- [36] a) B. Hasenknopf, J.-M. Lehn, B. O. Kneisel, G. Baum, D. Fenske, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1838; b) B. Hasenknopf, J.-M. Lehn, N. Boumediene, A. Dupont-Gervais, A. Van Dorselaer, B. Kneisel, D. Fenske, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10956; c) R. Krämer, J.-M. Lehn, A. DeCian, J. Fischer, *Ang. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 703.
- [37] I. Huc, J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 2106; *ibid.* **1997**, *94*, 8272.
- [38] O. Ramström, J.-M. Lehn, *ChemBioChem.* **2000**, *1*, 39.
- [39] I. Huc, M. J. Krische, D. P. Funeriu, J.-M. Lehn, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1415.
- [40] a) P. A. Brady, R. P. Bonar-Law, S. J. Rowan, C. J. Suckling, J. K. M. Sanders, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 319; b) S. T. Rowan, J. K. Sanders, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 1407; c) P. A. Brady, J. K. M. Sanders, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1997**, 3237; d) S. J. Rowan,

- D. G. Hamilton, P. A. Brady, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2578; e) S. J. Rowan, P. A. Brady, J. K. M. Sanders, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2143; f) S. J. Rowan, J. K. M. Sanders, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1536; g) S. J. Rowan, P. S. Lukeman, D. J. Reynolds, J. K. M. Sanders, *New. J. Chem.* **1998**, 1015; h) M. Albrecht, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 281; i) G. R. L. Cousins, S.-A. Poulsen, J. K. M. Sanders, *Chem. Comm.* **1999**, 1575; j) S.-A. Poulsen, P. J. Gates, G. R. L. Cousins, J. K. M. Sanders, *Rapid. Commun. Mass. Spec.* **2000**, *14*, 44; k) M. Albrecht, *J. Inclusion Phenom. Macrocycl. Chem.* **2000**, *36*, 127.
- [41] a) B. Klekota, M. H. Hammond, B. L. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8639; b) B. Klekota, B. L. Miller, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11687.
- [42] H. Hioki, W. C. Still, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 904.
- [43] a) M. C. Calama, R. Hulst, R. Fokkens, N. M. M. Nibbering, P. Timmerman, D. N. Reinhoudt, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 1021; b) K. A. Jolliffe, M. Crego Calama, R. Fokkens, N. M. M. Nibbering, P. Timmerman, D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1247; c) P. Timmerman, D. N. Reinhoudt, *Adv. Mater.* **1999**, *11*, 71; d) M. Crego Calama, P. Timmerman, D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 755.
- [44] P. G. Swann, R. A. Casanova, A. Desai, M. M. Frauenhoff, M. Urbancic, U. Slomczynska, A. J. Hopfinger, G. C. Le Breton, D. L. Venton, *Biopolymers* **1996**, *40*, 617.
- [45] a) X. Cha, K. Ariga, M. Onda, T. Kunitake, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11833; b) X. Cha, K. Ariga, T. Kunitake, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9545.
- [46] a) M. Fujita, S. Nagao, K. Ogura, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1649; b) T. Kusukawa, M. Fujita, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 3142; c) S. B. Lee, S. Hwang, D. S. Chung, H. Yun, J.-I. Hong, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 873; d) M. Albrecht, M. Schneider, H. Röttele, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 557; e) M. Albrecht, O. Blau, R. Frölich, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 48.
- [47] a) S. Sakai, Y. Shigemasa, T. Sasaki, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8145; b) S. Sakai, Y. Shigemasa, T. Sasaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 1313.
- [48] C. Miculka, N. Windhab, G. Quinkert, A. Eschenmoser, German Patent, DE 196 19373 A1, **1997**.
- [49] Pour une revue récente illustrant l'importance de la conception de conformations: R. H. Hoffmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 2054 et références citées.
- [50] a) A. V. Eliseev, M. I. Nelen, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1147; b) A. V. Eliseev, M. I. Nelen, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 825.
- [51] J. Lindsey, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *45*, 5215.
- [52] a) T. Hayashi, T. Asai, H. Hokasono, H. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12210; b) T. Hayashi, T. Asai, F. M. Borgmeister, H. Hokasono, H. Ogoshi, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1266.
- [53] A. Sugasaki, M. Ikeda, M. Takeuchi, A. Robertson, S. Shinkai, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3259.
- [54] a) G. J. Pernía, J. D. Kilburn, J. W. Essex, R. J. Mortishire-Smith, M. Rowley, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10220; b) A. L. Moraczewski, L. A. Banaszynski, A. M. From, C. E. White, B. D. Smith, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7258.
- [55] Sur les phénomènes d'ajustement induit dans des biomolécules: a) D. E. Koshland Jr., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2375 et références citées; b) D. F. Koshland Jr., *Adv. Enzymol.* **1960**, *22*, 45; c) A. Fehrst, *Enzyme structure and mechanism*, 2nd Edition, W. H. Freeman & Co, New-York, **1985**.
- [56] a) E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 2611; b) E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 2985.
- [57] C. M. Anderson, F. H. Zuckerman, T. A. Steitz, *Science* **1990**, *22*, 199.
- [58] a) J. C. Adrian, C. G. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1398; b) R. P. Sijbesma, S. S. Wijmenga, R. J. M. Nolte, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9807.
- [59] V. Berl, I. Huc, J.-M. Lehn, A. DeCian, J. Fischer, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3089.
- [60] S. M. Nelson, C. V. Knox, M. McCann, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1981**, 1669.
- [61] a) S.-K. Chang, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1318; b) S.-K. Chang, D. Van Engen, E. Fan, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7640; c) G. S. Slobodkin, E. Fan, A. D. Hamilton, *New. J. Chem.* **1992**, *16*, 643.

- [62] Se référer à la section 5.1.3 et 5.4.
- [63] P. A. S. Smith, *The Chemistry of Open-Chain Organic Nitrogen Compounds*, W. A. Benjamin, Inc., New York, **1966**, pp. 135 et références citées.
- [64] J. A. Wilson, G. W. Filson, *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 3228.
- [65] a) K. M. Johnston, J. D. Stride, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1966**, 325; b) J.-H. Ye, J. Xue, K.-Q. Ling, J.-H. Xu, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1365.
- [66] a) G. R. L. Cousins, S.-A. Poulsen, J. K. M. Sanders, *Chem. Comm.* **1999**, 1575; b) S.-A. Poulsen, P. J. Gates, G. R. L. Cousins, J. K. M. Sanders, *Rapid Commun. Mass Spec.* **2000**, *14*, 44.
- [67] Y.-S. Chen, P. Zhang, P.-J. Prest, J. S. Moore, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 1313.
- [68] a) A. D. Hamilton, E. Fan, S. Van Armen, C. Vincent, F. Garcia-Tellado, S. J. Geib, *Supramol. Chem.* **1993**, *1*, 247; b) M. C. Etter, D. A. Adsmund, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 589.
- [69] Y. V. Svetkin, N. A. Akmanova, M. M. Murza, *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1971**, *41*, 179.
- [70] I. E. Markó, A. Ates, A. Gautier, B. Leroy, J.-M. Plancher, Y. Quesnel, J.-C. Vanherck, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 3207.
- [71] T. Bunyapaiboonsri, J.-M. Lehn, résultats non-publiés.
- [72] a) J.-M. Lehn, *Pure Appl. Chem.* **1980**, *50*, 2441 et références citées; b) J. Nelson, V. McKee, G. Morgan, *Coordination Chemistry of Azacryptands*, in *Progress in Inorganic Chemistry*, K. D. Karlin, Ed., Wiley, New York, **1998**, *47*, pp. 167 – 313.
- [73] I. S. Choi, N. Bowden, G. M. Whitesides, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 3078.
- [74] Pour les exemples de notre groupe, voir : a) M.-J. Brienne, J. Gabard, J.-M. Lehn, I. Stibor, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1868; b) C. Fouquey, J.-M. Lehn, A.-M. Levelut, *Adv. Mater.* **1990**, *2*, 254; c) T. Gulik-Krzywicki, C. Fouquey, J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 163; d) M. Kotera, J.-M. Lehn, J.-P. Vigneron, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 197; e) V. Marchi-Artzner, L. Jullien, T. Gulik-Krzywicki, J.-M. Lehn, *Chem. Commun.* **1997**, 117; f) M. Suárez, J.-M. Lehn, S. C. Zimmerman, A. Skoulios, B. Heinrich, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9526.
- [75] Autres contributions: a) T. Kato, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8533; b) H. Fischer, T. Plesnivý, H. Ringsdorf, M. Seitz, *J. Mater. Chem.* **1998**, *8*, 343; c) M. Seitz, T. Plesnivý, K. Schimossek, M. Edelmann, H. Ringsdorf, *Macromolecules* **1996**, *29*, 6560; d) J. M. M. van Nunen, B. F. B. Folmer, R. J. M. Nolte, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 283; e) R. Kleppinger, C. P. Lillya, C. Yang, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1637; f) F. Ciuchi, G. Di Nicola, H. Franz, G. Gottarelli, P. Mariani, M. G. B. Bossi, G. P. Spada, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7064; g) L. J. Yu, *Liquid Cryst.* **1993**, *14*, 1303; h) N. Mizoshita, T. Kutsuna, K. Hanabusa, T. Kato, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 781.
- [76] Pour quelques revues, voir : a) J.-M. Lehn, *Makromol. Chem., Macromol. Symp.* **1993**, *69*, 1; b) C. M. Paleos, D. Tsiourvas, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1696; c) C. T. Imrie, *TRIP* **1995**, *3*, 22; d) A. Cifferi, *TRIP* **1997**, *5*, 142.
- [77] a) W.-D. Jang, D.-L. Jiang, T. Aida, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3232; b) W. Yang, X. Chai, L. Chi, X. Liu, Y. Cao, R. Lu, Y. Jiang, X. Tang, H. Fuchs, T. Li, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1144; c) K. Inoue, Y. Ono, Y. Kanekiyo, T. Ishi-i, K. Yoshihara, S. Shinkai, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2933; d) J. Ruokolainen, M. Saariaho, O. Ikkala, G. ten Brinke, E. L. Thomas, M. Torkkeli, R. Serimaa, *Macromolecules* **1999**, *32*, 1152; e) J. Ruokolainen, G. ten Brinke, O. Ikkala, *Adv. Mater.* **1999**, *11*, 777.
- [78] Pour la détermination de la structure par diffraction de rayons-X, voir: S. C. Harrison, A. J. Olson, C. E. Schutt, F. K. Winkler, G. Bricogne, *Nature* **1978**, *276*, 368.
- [79] a) L. Stryer, *Biochimie*, 2. Auflage, Spektrum, Heidelberg, **1994**; b) B. Alberts, D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, J. D. Watson, *Molecular Biology of the Cell*, 3rd Edition, Garland Publishing, Inc., New York, **1983**.
- [80] Pour la détermination de la structure par diffraction d'électrons, voir: E. Nogales, S. G. Wolf, K. H. Downing, *Nature* **1998**, *391*, 199.
- [81] V. Berl, M. J. Krische, I. Huc, J.-M. Lehn, M. Schmutz, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1938.
- [82] Le docteur Mike Krische nous a aimablement fourni les prosuits suivants: **52, 53, 58, 83 et 85**.

- [83] Les études de microscopie électronique ont été menées par le docteur Marc Schmutz, IGBMC, Strasbourg.
- [84] A. Marsh, E. G. Nolen, K. M. Gardinier, J.-M. Lehn, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 397.
- [85] C. Nuckolls, T. J. Katz, G. Katz, P. J. Collings, L. Castellanos, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 79 et références citées.
- [86] a) M. T. Blanda, J. H. Horner, M. Newcomb, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4626; b) K. A. Connors, *Binding constants, The Measurement of Molecular Complex Stability*, Wiley-Interscience, New York, **1987**, pp. 24.
- [87] K. A. Connors, *Binding constants, The Measurement of Molecular Complex Stability*, Wiley-Interscience, New York, **1987**, pp. 78.
- [88] B. Perlmutter-Haymann, *Acc. Chem. Res.* **1986**, 19, 90.
- [89] G. Scatchard, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1949**, 51, 660.
- [90] A. V. Hill, *J. Physiol. (London)* **1910**, 40, IV.
- [91] C. Nuckolls, T. J. Katz, G. Katz, P. J. Collings, L. Castellanos, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 79 et références citées.
- [92] A. S. Shetty, J. Zhang, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1019.
- [93] J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 2097.
- [94] F. Lottspeich, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 2477.
- [95] D. W. Thompson, *Growth and Form*, Cambridge, University Press, **1942**, p. 748.
- [96] E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, New York, John Wiley & Sons, Inc., **1994**, chapitre 14.
- [97] S. Deligeorges, *La Recherche* **1998**, 305, 90.
- [98] Pour quelques revues, voir : a) S. H. Gellman, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 173; b) J. S. Nowick, *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 287; d) S. H. Gellman, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, 2, 717; d) J. S. Nowick, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, 3, 714.
- [99] a) A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 63; b) T. J. Katz, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 1921.
- [100] G. Holzwarth, E. B. Prestridge, *Science* **1977**, 197, 757.
- [101] J. D. Watson, F. H. C. Crick, *Nature* **1953**, 171, 737.
- [102] a) D. A. Langs, *Science* **1988**, 241, 188; b) B. M. Burkhart, N. Li, D. A. Langs, W. A. Pangborn, W. L. Duax, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, 95, 12950; c) B. A. Wallace, *BioEssays* **2000**, 22, 227.
- [103] a) T. A. Cross, A. Arseniev, B. A. Cornell, J. H. Davis, J. A. Killian, R. E. Koeppe, L. K. Nicholson, F. Separovic, B. A. Wallace, *Nature Struct. Biol.* **1999**, 6, 610; b) O. S. Andersen, H.-J. Apell, E. Bamberg, D. D. Busath, R. E. Koeppe, F. J. Sigworth, G. Szabo, W. D. Urry, A. Woolley, *ibid*, 609; c) B. M. Burkhart, W. L. Duax, *ibid*, 611.
- [104] a) M. S. Newman, W. B. Lutz, D. Lednicer, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 3420; b) M. S. Newman, D. Lednicer, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 4765.
- [105] a) R. H. Martin, G. Morren, J. J. Schurter, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 42, 3684; b) R. H. Martin, N. Defay, H. P. Figeys, M. Flammang-Barbieux, J. P. Cosyn, M. Gelbcke, J. J. Schurter, *Tetrahedron* **1969**, 25, 4985.
- [106] a) C. Nuckolls, T. J. Katz, L. Castellanos, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3767; b) C. Nuckolls, T. J. Katz, G. Katz, P. J. Collings, L. Castellanos, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 79; c) A. J. Lovinger, C. Nuckolls, T. J. Katz, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 264.
- [107] T. W. Bell, H. Jouselin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6283.
- [108] B. Kiupel, C. Niederalt, M. Nieger, S. Grimme, F. Vögtle, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 3031.
- [109] a) A. Tanatani, H. Kagechika, I. Azumaya, R. Fukutomi, Y. Ito, K. Yamaguchi, K. Shudo, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4425; b) R. Fukutomi, A. Tanatani, H. Kakuta, N. Tomioka, A. Itai, Y. Hashimoto, K. Shudo, H. Kagechika, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6475; c) A. Tanatani, K. Yamaguchi, I. Azumaya, R. Fukutomi, K. Shudo, H. Kagechika, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6433.

- [110] S. T. Howard, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10269.
- [111] a) G. S. Hanan, J.-M. Lehn, N. Kyritsakas, J. Fischer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 765; b) D. Bassani, J.-M. Lehn, G. Baum, D. Fenske, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1845; c) D. Bassani, J.-M. Lehn, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, *134*, 897; d) M. Ohkita, J.-M. Lehn, G. Baum, D. Fenske, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3471.
- [112] L. A. Cuccia, J.-M. Lehn, J.-C. Homo, M. Schmutz, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, *37*, 233.
- [113] F. R. Heirtzler, M. Neuburger, M. Zehnder, E. C. Constable, *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 297.
- [114] a) Y. Hamuro, J. S. Geib, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10587; b) Y. Hamuro, J. S. Geib, A. D. Hamilton, *Ang. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 446.
- [115] J. Zhu, R. D. Parra, H. Zeng, E. Skrzypczak-Jankun, X. C. Zeng, B. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4219.
- [116] V. Percec, D. Schlueter, J. C. Ronda, G. Johansson, G. Ungar, J. P. Zhou, *Macromolecules* **1996**, *29*, 1464.
- [117] a) D. Seebach, M. Overhand, F. N. M. Kühnle, B. Martinoni, L. Oberer, U. Hommel, H. Widmer, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 913; b) D. Seebach, P. E. Ciceri, M. Overhand, B. Jaun, D. Rigo, L. Oberer, U. Hommel, R. Amstutz, H. Widmer, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 2043.
- [118] D. H. Appella, L. A. Christianson, D. A. Klein, M. R. Richards, D. R. Powell, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7574 et références citées.
- [119] a) D. H. Appella, L. A. Christianson, I. L. Karle, D. P. Powell, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13071 ; b) D. H. Appella, J. J. Barchi, Jr., S. R. Durell, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2309.
- [120] I. L. Karle, D. Ranganathan, V. Haridas, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2777.
- [121] S. J. Geib, C. Vicent, E. Fan, A. D. Hamilton, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 119.
- [122] C.-Y. Huang, V. Lynch, E. V. Anslyn, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1244.
- [123] a) J. C. Nelson, J. G. Saven, J. S. Moore, P. G. Wolynes, *Science* **1997**, *277*, 1793; b) M. S. Gin, T. Yokozawa, R. B. Prince, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2643; c) R. B. Prince, T. Okada, J. S. Moore, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 233.
- [124] R. B. Prince, S. S. Barnes, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2758.
- [125] R. B. Prince, T. Okada, J. S. Moore, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 233.
- [126] C. Deuschel-Cornioley, H. Stoeckli-Evans, A. von Zelewsky, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 121.
- [127] Y. Dai, T. J. Katz, D. A. Nichols, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2109.
- [128] J.-M. Lehn, A. Rigault, J. Siegel, J. Harrowfield, B. Chevrier, D. Moras, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1987**, *84*, 2565.
- [129] M. Koert, M. Harding J.-M. Lehn, *Nature* **1990**, *346*, 339.
- [130] L. Pauling, R. B. Corey, *Nature* **1953**, *171*, 346.
- [131] R. F. Carina, G. Bernardinelli, A. F. Williams, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1463.
- [132] E. C. Constable, A. J. Edwards, P. R. Raithby, J. V. Walker, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1465.
- [133] T. W. Bell, H. Jousselin, *Nature* **1994**, *367*, 441.
- [134] B. Di Blasio, E. Benedetti, V. Pavone, C. Pedone, *Biopolymers* **1989**, *28*, 203.
- [135] H. Kusanagi, *Polymer J.* **1996**, *28*, 708.
- [136] V. Berl, I. Huc, R. G. Khoury, M. J. Krische, J.-M. Lehn, *Nature* **2000**, *407*, 720.
- [137] Le docteur Ivan Huc a contribué à la fois a) à la synthèse des produits **59**, **60**, **65**, **66**, **67** et **68** et b) à l'analyse des processus d'auto-assemblage que nous avons mis en évidence.
- [138] D. Ranganathan, A. Thomas, V. Haridas, S. Kurur, K. P. Madhusudanan, R. Roy, A. C. Kunwar, A. V. S. Sarma, M. Vairamani, K. D. Sarma, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3620.
- [139] Q. Yu, T. E. Baroni, L. Liable-Sands, G. P. A. Yap, A. L. Rheingold, A. S. Borovik, *Chem. Commun.* **1999**, 1467.

- [140] S. M. Redmore, C. E. F. Rickard, S. J. Webb, L. J. Wright, *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 4743.
- [141] M. Mazik, D. Bläser, R. Boese, *Tetrahedron* **1999**, 55, 12771.
- [142] Y. H. Kim, J. Calabrese, C. McEwen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1545.
- [143] G. R. Desiraju, C. V. K. Sharma, *Crystal engineering and molecular recognition. Twin facets of supramolecular chemistry*. In: G. R. Desiraju (ed), *Perspectives in supramolecular chemistry*, Vol 2. *The crystal as a supramolecular entity*. Wiley, Chichester, **1995**.
- [144] À l'aide de Jésus Raya et Christina Sizun en employant un logiciel écrit par Christina Sizun et Karim Elbayed (utilisant la méthode non-linéaire de Brent et Powell).
- [145] W. R. Veatch, E. R. Blout, *Biochemistry* **1974**, 13, 5257.
- [146] S. V. Sychev, L. I. Barsukov, V. T. Ivanov, *Eur. Biophys. J.* **1993**, 22, 279.
- [147] I. L. Barsukov, A. S. Arseniev, V. F. Bystrov, *Biorgan. Khimia* **1987**, 13, 1501.
- [148] a) E. Cubero, E. C. Sherer, F. J. Luque, M. Orozco, C. A. Laughton, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 8653; b) M. Leijon, U. Sehlstedt, P. E. Nielsen, A. Gräslund, *J. Mol. Biol.* **1997**, 271, 438; c) Y. Feng, W. Zhuang, E. W. Prohofsky, *Phys. Rev. A* **1991**, 43, 1049.
- [149] J.-M. Lehn, *Macromol. Chem., Macromol. Symp.* **1993**, 69, 1.
- [150] R. F. M. Lange, M. Van Gurp, E. W. Meijer, *J. Polym. Sci, Polym. Chem. Ed.* **1999**, 37, 3657.
- [151] J. S. Moore, *Curr. Opin. Colloid Interf. Sci.* **1999**, 4, 108.
- [152] N. Zimmerman, J. S. Moore, S. C. Zimmermann, *Chem. Ind.* **1998**, 604.
- [153] R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *Curr. Opin. Colloid Interf. Sci.* **1999**, 4, 24.
- [154] C. T. Imrie, *Trends Polym. Sci.* **1995**, 3, 22.
- [155] *Supramolecular Polymers* (Ed.: A. Cifferi), Marcel Dekker, Inc., New York, **2000**.
- [156] M. J. Krische, J.-M. Lehn, *Struct. Bonding* **2000**, 96, 3.
- [157] M. J. Brienne, C. Fouquet, A.-M. Levelut, J.-M. Lehn, unpublished work.
- [158] M. Kotera, J.-M. Lehn, J.-P. Vigneron, *Tetrahedron* **1995**, 51, 1953.
- [159] a) J.-M. Lehn, M. Mascal, A. DeCian, J. Fischer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 479; b) J.-M. Lehn, M. Mascal, A. DeCian, J. Fischer, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1992**, 461.
- [160] M. J. Krische, A. Petitjean, E. Pitsinos, D. Sarazin, C. Picot, to be published.
- [161] R. S. Sijbesma, F. H. Beijer, L. Brunsveld, B. J. B. Folmer, J. H. K. Hirschberg, R. F. M. Lange, J. K. L. Lowe, E. W. Meijer, *Science* **1997**, 278, 1601.
- [162] B. J. B. Folmer, E. Cavini, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *Chem. Commun.* **1998**, 1847.
- [163] C. P. Lillya, R. J. Baker, S. Hütte, H. H. Winter, Y.-G. Lin, J. Shi, C. Dickinson, J. C. W. Chien, *Macromolecules* **1992**, 25, 2076.
- [164] C.-M. Lee, C. P. Jariwala, A. C. Griffin, *Polymer* **1994**, 35, 4550.
- [165] P. Bladon, A. C. Griffin, *Macromolecules* **1993**, 26, 6604.
- [166] C. Alexander, C. P. Jariwala, C. M. Lee, A. C. Griffin, *Macromol. Chem., Macromol. Symp.* **1994**, 77, 283.
- [167] C. B. St. Pourcain, A. C. Griffin, *Macromolecules* **1995**, 28, 4116.
- [168] C. Hilger, M. Dräger, R. Stadler, *Macromolecules* **1992**, 25, 2498.
- [169] Y. Ducharme, J. D. Wuest, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5789.
- [170] I. S. Choi, X. Li, E. E. Simanek, R. Akaba, G. M. Whitesides, *Chem. Mater.* **1999**, 11, 684.
- [171] N. Yamaguchi, H. W. Gibson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 143.
- [172] W. Yang, X. Chai, L. Chi, X. Liu, Y. Cao, R. Lu, Y. Jiang, X. Tang, H. Fuchs, T. Li, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1144.
- [173] a) S. Abed, S. Boileau, L. Bouteiller, N. Lacoudre, *Polymer Bull.* **1997**, 39, 317; b) S. Abed, Thèse de doctorat, Université Paris VI, **1999**.
- [174] C. He, C.-M. Lee, A. C. Griffin, L. Bouteiller, N. Lacoudre, S. Boileau, C. Fouquet, J.-M. Lehn, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, in press.
- [175] T. Kato, M. Fujumasa, J. M. J. Fréchet, *Chem. Mater.* **1995**, 7, 368.

- [176] H. Kihara, J. M. J. Fréchet, *Liquid Crystals* **1998**, *24*, 413.
- [177] H. Kihara, T. Kato, T. Uryu, J. M. J. Fréchet, *Chem. Mater.* **1996**, *8*, 961.
- [178] T. Kato, H. Kihara, U. Kumar, T. Uryu, J. M. J. Fréchet, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1644.
- [179] T. Kato, O. Ihata, S. Ujiie, M. Tokita, J. Watanabe, *Macromolecules* **1998**, *31*, 3551.
- [180] T. Kato, Y. Kubota, M. Nakano, T. Uryu, *Chem. Lett.* **1995**, 1127.
- [181] T. Kato, M. Nakano, T. Moteki, T. Uryu, S. Ujiie, *Macromolecules* **1995**, *28*, 8875.
- [182] R. K. Castellano, D. M. Rudkevich, J. Rebek, Jr, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 7132.
- [183] T. Kato, H. Kihara, T. Uryu, A. Fujishima, J. M. J. Fréchet, *Macromolecules* **1992**, *25*, 6836.
- [184] B. D. Edgecombe, J. M. J. Fréchet, *Chem. Mater.* **1998**, *10*, 994.
- [185] T. Kato, N. Hirota, A. Fujishima, J. M. J. Fréchet, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.* **1996**, *34*, 57.
- [186] C. Kaes, M. W. Hosseini, C. E. F. Rickard, B. W. Skelton, A. H. White, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 920.
- [187] a) T. L. Hennigar, D. C. MacQuarrie, P. Losier, R. D. Rogers, M. J. Zaworotko, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 972; b) E. C. Constable, A. M. W. Cargill Thompson, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1992**, 3467.
- [188] C. D. Eisenbach, A. Gödel, M. Terskan-Reinold, U. S. Schubert, *Macromol. Chem. Phys.* **1995**, *196*, 1077.
- [189] W. Jaunky, M. W. Hosseini, J. M. Planeix, A. DeCian, N. Kyritsakas, J. Fischer, *Chem. Comm.* **1999**, 2313.
- [190] M. K. Dhaon, R. K. Olsen, K. Ramasamy, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1962.
- [191] a) H. Günther, *NMR-Spektroskopie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1973**; b) H. Sillescu, *Kernmagnetische Resonanz*, Springer Verlag, Berlin, **1966**.
- [192] K. A. Jolliffe, M. C. Calama, R. Fokkens, N. M. M. Nibbering, P. Timmerman, D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1247.
- [193] a) C. Tranchant, G. Rodier, R. Schmitthausler, J. M. Warren, *Rev. Neuro.* **1996**, *152*, 153; b) J. N. Buxbaum, C. E. Tagoe, *Annu. Rev. Med.* **2000**, *51*, 543.
- [194] R. Oda, I. Huc, M. Schmutz, S. J. Candau, F. McIntosh, *Nature* **1999**, 399, 566.
- [195] A. Cifferi, in ref. [155], p. 1.
- [196] This task was achieved with the assistance of Prof. H. Tsitsishvili, Institute of Cybernetics, Tiflis, Republic of Georgia.
- [197] a) R. B. Seymour, C. E. Carraher, Jr., *Polymer Chemistry – an Introduction*, 3rd Edition, Marcel Dekker, Inc., New York, **1992**; b) D. W. Van Krevelen, *Properties of Polymers*, 3rd Edition, Elsevier, Amsterdam, **1997**.
- [198] Viscosimetry and GPC analyses have been performed by graduate student Victoria Ulery in collaboration with the group of Dr. Françoise Candau, Institut Charles Sadron.
- [199] B. Gottlich, S. Reichenberger, E. Feldmann, P. Pfeiffer, *Eur. J. Biochem.* **1998**, *258*, 387.
- [200] E. Pretsch, W. Simon, J. Seibl, T. Clerc, *Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds*, 2nd Edition, Springer Verlag, Berlin, **1989**.
- [201] F. Mohamadi, N. G. Richards, W. C. Guida, R. Liskamp, M. Lipton, C. Caufield, G. Chang, T. Hendrickson, W. C. Still, *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 440-467.
- [202] a) S. J. Weiner, P. A. Kollman, D. Case, U. C. Singh, G. Alagona, S. Profeta, P. Weiner, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 765; b) J. W. Ponder, F. M. Richards, *J. Comp. Chem.* **1987**, *8*, 1016.
- [203] M. F. van Gunsteren, H. J. C. Berendsen, *Mol. Simul.* **1988**, *1*, 173.
- [204] W. C. Still, A. Tempczyk, R. C. Hawley, T. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6127-6129.
- [205] T. A. Halgren, *J. Comput. Chem.* **1996**, *17*, 490.
- [206] L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* **1997**, *30*, 565.
- [207] For a detailed description, see: a) V. P. Solov'ev, E. A. Vnuk, N. N. Strakhova, O. A. Raevsky, *Thermodynamic of complexation of the macrocyclic polyethers with salts of alkali and alkaline-earth metals*,

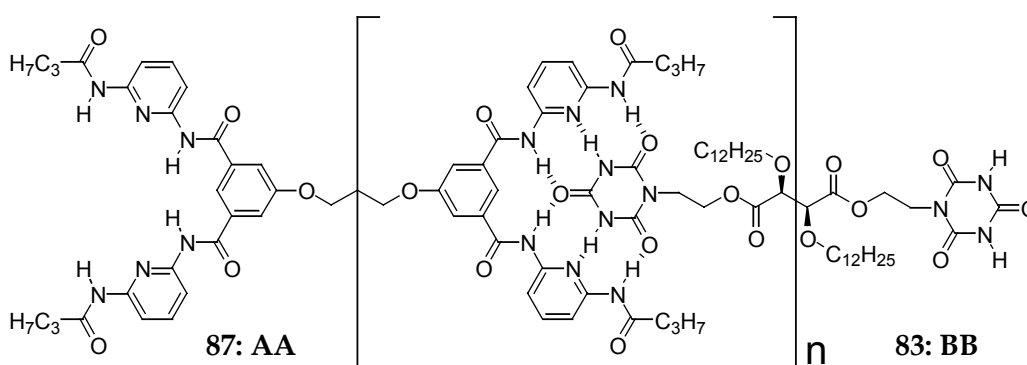
- VINITI, Moscow, **1991**; b) V. P. Solov'ev, V. E. Baulin, N. N. Strakhova, V. P. Kazachenko, V. K. Belsky, A. A. Varnek, T. A. Volkova, G. Wipff, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 1489.
- [208] E. Fischer, A. Dilthey, *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1904**, 335, 336.
- [209] J.-M. Lehn, M. Mascal, A. DeCian, J. Fischer, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1992**, 461.
- [210] K. Motesharei, D. C. Myles, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7328.
- [211] J. S. Nowick, J. S. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1107.
- [212] a) A. Gregory, H. Wiggins, *J. Chem. Soc.* **1949**, 2546; b) G. Tarbell, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 1381; c) E. Koenigs, W. Weiss, A. Zscharn, *Chem. Ber.* **1926**, 59, 317.
- [213] M. A. Baldo, G. Chessa, G. Marangoni, B. Pitteri, *Synthesis* **1987**, 720.
- [214] P. Karrer, H. Heynemann, *Helv. Chim. Acta* **1948**, 31, 398.
- [215] A. E. Tschitschibabin, *Chem. Ber.* **1924**, 57, 2098.
- [216] A. Fürstner, D. N. Jumbam, N. Shi, *Z. Naturforsch. B.* **1995**, 50, 326.
- [217] H. C. J. Ottenheijm, H. J. M. De Man, *Synthesis* **1975**, 163.
- [218] a) H. G. O. Becker *et al.*, *Organikum*, 20. Auflage, Johann Ambrosius Barth Verlag, Leipzig, **1996**;
b) J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th Edition, Wiley, New York, **1992**.
- [219] For an example of a general allylic bromination procedure with NBS, see: J. Uenishi, T. Tanaka, K. Nishiwaki, S. Wakabayashi, S. Oae, H. Tsukube, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4382.
- [220] For a review on the Gabriel synthesis of primary amines, see: M. S. Gibson, R. W. Bradshaw, *Angew. Chem.* **1968**, 23, 986.
- [221] N. Rabjohn, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 3518.
- [222] D. V. Patel, F. VanMiddlesworth, J. Donaubaue, P. Gannett, C. J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 4603.
- [223] V. Percec, C.-H. Ahn, T. K. Bera, G. Ungar, D. J. P. Yeardeley, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1070.
- [224] V. S. K. Balagurusamy, G. Ungar, V. Percec, G. Johansson, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1539.
- [225] T. A. Kelly, D. W. McNeil, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9003.
- [226] R. S. Lott, V. S. Chauhan, C. H. Stammer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 495.
- [227] For a review of the use of Fmoc protection, see: E. Atherton, R. C. Sheppard, *The Fluorenylmethoxycarbonyl Amino Protecting Group*, in *The Peptides*, S. Udenfriend, J. Meierhofer, Eds., Academic Press, Orlando, Florida, **1987**, 9, pp. 1 - 38.
- [228] A. Petit-Jean, M. J. Krische, E. Pitsinos, J.-M. Lehn, D. Sarazin, manuscript in preparation, and references therein.
- [229] J. P. Collman, J. I. Braunman, J. P. Fitzgerald, P. D. Hampton, Y. Naruta, J. W. Sparapany, J. A. Ibers, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3477.
- [230] F. Vögtle, M. Zuber, R. G. Lichtenthaler, *Chem. Ber.* **1973**, 106, 717.
- [231] a) P. G. Jones, *Chem. Br.* **1981**, 17, 222; b) J. Hülliger, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 143.
- [232] P. J. Flory, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 58, 1877.
- [233] a) G. V. Schulz, *Z. Phys. Chem., Abt. B* **1939**, 43, 25; b) B. H. Zimm, *J. Chem. Phys.* **1948**, 16, 1099.
- [234] P. J. Flory, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 1561.
- [235] W. D. Lansing, E. O. Krämer, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 58, 1877.
- [236] P. J. Flory, *Principles of Polymer Chemistry*, Cornell University Press, Ithaca, New York, **1953**.
- [237] H. Dostal, R. Raff, *Monatsh. Chem.* **1936**, 68, 188.
- [238] C. Tanford, *Physical Chemistry of Macromolecules*, Wiley, New York, **1963**.

Appendix A

A.1. Supramolecular AA Plus BB Type Linear Polymerization – The Analytical Treatment of a Thermodynamic Approach

The determination of the degree of polymerization (DP_n) of a two-component homoditopic system (*bis*-receptor **87: AA** and *bis*-wedge **83: BB**, **A** designating one receptor binding site and **B** designating one cyanuric acid wedge) bearing complementary hydrogen-bonding sites suitable for linear polymerization (*Scheme A-1*) (A interacting only with B and *vice versa*) is based on a set of assumptions:

- Unique and equal association constant K , characteristic for all equilibria (K was determined to be $40000 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$, as described in 4.2.3.1).
- No entropic contributions of polymer formation.
- Absence of any kind of length effects (e.g. solubility, van-der-Waals-aggregation).
- Absence of intramolecular associations (e.g. cyclization).



Scheme A-1. Linear supramolecular polymerization mode of the two-component homoditopic system.

In such a system, three types of molecular species ($S1$, $S2$, $S3$) are present, depending on whether DP is even or odd: $i = DP/2$ (DP even): $S1: (AA|BB)_i$
 $j = (DP - 1)/2$ (DP odd): $S2: AA|(BB|AA)_j$ and $S3: BB|(AA|BB)_j$

A quantitative mathematical *nonstatistical* description on the basis of the assessment of all possible solution equilibria can then be developed as described below.

We assume the presence of the two species AA and BB in solution, with a

- given initial concentration for AA : c_{AA}^0
- given initial concentration for BB : c_{BB}^0
- known equilibrium constant K (assumed to be applicable to all equilibria)

which can assemble into linear supramolecular oligomers according to the following equilibria (Table A-1):

Table A-1. Equilibria with stoichiometric coefficients.

i	r_i	s_i	u_i	new species X_i	Const	DP
1	1 AA +	1 BB	\rightleftharpoons	1 AA BB	K	2
2	2 AA +	1 BB	\rightleftharpoons	1 AA BB AA	K^2	3
3	1 AA +	2 BB	\rightleftharpoons	1 BB AA BB	K^2	3
4	2 AA +	2 BB	\rightleftharpoons	1 AA BB AA BB	K^3	4
5	3 AA +	2 BB	\rightleftharpoons	1 AA BB AA BB AA	K^4	5
6	2 AA +	3 BB	\rightleftharpoons	1 BB AA BB AA BB	K^4	5
...

i : incremental number for indexed independent variables

DP: degree of polymerisation

For every i , a general equilibrium equation can be written (concentration of species $X_i = c_i$):

$$K^{r_i+s_i-u_i} = \frac{c_i^{u_i}}{\left(c_{AA}^0 - \sum_{i=1}^{i_{\max}} r_i \cdot c_i \right)^{r_i} \cdot \left(c_{BB}^0 - \sum_{i=1}^{i_{\max}} s_i \cdot c_i \right)^{s_i}} \quad (\text{Eqn. A-1})$$

or with boundary conditions ($i + 2$ independent variables, u_i being always 1), the following equation system results:

$$i \text{ equilibria:} \quad c_i \cdot c_{AA}^{-r_i} \cdot c_{BB}^{-s_i} - K^{r_i+s_i-1} = 0 \quad (\text{Eqns. A-2})$$

$$c_{AA}^0 - c_{AA} - \sum_{i=1}^{i_{\max}} r_i \cdot c_i = 0$$

$$2 \text{ boundary conditions:} \quad c_{BB}^0 - c_{BB} - \sum_{i=1}^{i_{\max}} s_i \cdot c_i = 0 \quad (\text{Eqns. A-3})$$

which needs to be solved for c_i , c_{AA} and c_{BB} .

Simplification of this complicated system of equations can be achieved with the recursive relations for stoichiometric coefficients:

$$\text{for } i > 3: \quad r_i = r_{i-3} + 1 \quad \text{and} \quad s_i = s_{i-3} + 1$$

The recursive relations for the stoichiometric coefficients imply, introducing instead of a general i three independent counter variables i, k, j , which can be expressed as a function of n :

$$\begin{aligned} r_i &= s_i & \text{for } i = 1, 4, 7, \dots & \quad (i = 3n + 1 \text{ for } n = 0, 1, 2, \dots) \\ r_k &= s_k + 1 & \text{for } k = 2, 5, 8, \dots & \quad (k = 3n + 2 \text{ for } n = 0, 1, 2, \dots) \\ r_j &= s_j - 1 & \text{for } j = 3, 6, 9, \dots & \quad (j = 3n + 3 \text{ for } n = 0, 1, 2, \dots) \end{aligned} \quad N = \mathbb{E} \left[\frac{i_{\max} + 3}{3} \right]$$

The two boundary conditions can then be rewritten, defining 4 new variables

$$\begin{aligned} c_+^0 &= c_{AA}^0 + c_{BB}^0 & c_-^0 &= c_{AA}^0 - c_{BB}^0 \\ c_+ &= c_{AA} + c_{BB} & c_- &= c_{AA} - c_{BB} \end{aligned}$$

and expressing the sums and differences of the stoichiometric coefficients as a function of s

$$\begin{aligned} r_i + s_i &= 2s_i & r_k - s_k &= 0 \\ r_k + s_k &= 2s_k + 1 & r_k - s_k &= -1 \\ r_j + s_j &= 2s_j - 1 & r_k - s_k &= 1 \end{aligned}$$

as follows:

$$\begin{aligned} c_+^0 - c_+ - \sum_i 2s_i \cdot c_i - \sum_k (2s_k + 1) \cdot c_k - \sum_j (2s_j - 1) \cdot c_j &= 0 \\ c_-^0 - c_- - \sum_k c_k + \sum_j c_j &= 0 \end{aligned}$$

Simplification of the equilibrium equations (NB: for statistical reasons, a factor $\frac{1}{2}$ has to be introduced for cases k and j , and is kept as such throughout the development)

for i :

$$c_i = K^{2s_i-1} c_{AA}^{s_i} c_{BB}^{s_i}$$

for k :

$$c_k = \frac{1}{2} \cdot K^{2s_k} c_{AA}^{s_k+1} c_{BB}^{s_k}$$

for j :

$$c_j = \frac{1}{2} \cdot K^{2s_j-2} c_{AA}^{s_j-1} c_{BB}^{s_j}$$

introducing $c_1 = c_{AA} \cdot c_{BB} \cdot K$

$$c_i = c_1^{s_i} K^{s_i-1}$$

$$c_k = \frac{1}{2} \cdot c_{AA} c_1^{s_k} K^{s_k}$$

$$c_j = \frac{1}{2} \cdot c_{BB} c_1^{s_j-1} K^{s_j-1}$$

and replacing

$$s_i = n + 1 \quad (i = 3n + 1)$$

$$s_k = n + 1 \quad (k = 3n + 2)$$

$$s_j = n + 2 \quad (j = 3n + 3)$$

leads to the expression of c_i, c_k, c_j as a function of the dimensionless product $c_1 K$:

$$\begin{aligned} c_i &= c_{3n+1} = c_1 (c_1 K)^n \\ & \text{(eq. A-4)} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} c_k &= c_{3n+2} = \frac{1}{2} \cdot c_{AA} (c_1 K)^{n+1} \\ & \text{(eq. A-5)} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} c_j &= c_{3n+3} = \frac{1}{2} \cdot c_{BB} (c_1 K)^{n+1} \\ & \text{(eq. A-6)} \end{aligned}$$

With $2s_k + 1 = 2s_j - 1 = 2n + 3$ and $c_k - c_j = \frac{1}{2} (c_{AA} - c_{BB}) \cdot (c_1 K)^{n+1}$

$$\begin{aligned} c_+^0 - c_+ - \sum_{n=0}^N (2n+2) \cdot c_1 \cdot (c_1 K)^n - \sum_{n=0}^N \frac{1}{2} \cdot (2n+3) \cdot (c_1 K)^{n+1} \cdot (c_{AA} + c_{BB}) &= \\ c_+^0 - c_+ \cdot \left[1 + \sum_{n=0}^N \frac{1}{2} \cdot (2n+3) \cdot (c_1 K)^{n+1} \right] - 2c_1 \cdot \sum_{n=0}^N (n+1) \cdot (c_1 K)^n &= 0 \end{aligned}$$

and

$$c_-^0 - c_- - \sum_{n=0}^N \frac{1}{2} \cdot c_{AA} \cdot (c_1 K)^{n+1} + \sum_{n=0}^N \frac{1}{2} \cdot c_{BB} \cdot (c_1 K)^{n+1} = c_-^0 - c_- \cdot \left[1 + \sum_{n=0}^N \frac{1}{2} \cdot (c_1 K)^{n+1} \right] = 0$$

solved for c_- and c_+ :

$$c_+ = \frac{c_+^0 - 2c_1 \cdot \sum_{n=0}^N (n+1) \cdot (c_1 K)^n}{1 + \sum_{n=0}^N \frac{1}{2} \cdot (2n+3) \cdot (c_1 K)^{n+1}} = f_1(c_1 K) \quad \text{and} \quad c_- = \frac{c_-^0}{1 + \sum_{n=0}^N \frac{1}{2} \cdot (c_1 K)^{n+1}} = f_2(c_1 K)$$

As $c_+^2 - c_-^2 = (c_{AA} + c_{BB})^2 - (c_{AA} - c_{BB})^2 = 4 \cdot c_{AA} \cdot c_{BB}$

multiplication of this equation with $\frac{K^2}{4}$ results in

$$\frac{K^2}{4} (c_+^2 - c_-^2) = \frac{K^2}{4} \left[\left(\frac{c_+^0 - 2c_1 \cdot \sum_{n=0}^N (n+1) \cdot (c_1 K)^n}{1 + \sum_{n=0}^N \frac{1}{2} \cdot (2n+3) \cdot (c_1 K)^{n+1}} \right)^2 - \left(\frac{c_-^0}{1 + \sum_{n=0}^N \frac{1}{2} \cdot (c_1 K)^{n+1}} \right)^2 \right] = c_1 \cdot K$$

The numerical development of the sums in the above expression gives:

$$A_N = \sum_{n=0}^N (c_1 K)^n = \frac{1 - (c_1 K)^{N+1}}{1 - c_1 K} \quad \text{and} \quad B_N = \sum_{n=0}^N n(c_1 K)^n = \frac{c_1 K (1 - (c_1 K)^N)}{(1 - c_1 K)^2} - \frac{N(c_1 K)^{N+1}}{1 - c_1 K}$$

Set $c_1 K = x$

$$c_- = \frac{c_-^0}{1 + \frac{1}{2} \cdot x \cdot A_N(x)} = \frac{c_-^0}{1 + \frac{1}{2} \cdot x \cdot \frac{1 - x^{N+1}}{1 - x}} \tag{Eqn. A-7}$$

$$c_+ = \frac{c_+^0 - \frac{2}{K} x \cdot A_N(x) - \frac{2}{K} x \cdot B_N(x)}{1 + \frac{1}{2} \cdot 3x \cdot A_N(x) + \frac{1}{2} \cdot 2x \cdot B_N(x)} = \frac{c_+^0 - \frac{2}{K} x \cdot \frac{1 - x^{N+1}}{1 - x} - \frac{2}{K} x \cdot \left[\frac{x(1 - x^N)}{(1 - x)^2} - \frac{N \cdot x^{N+1}}{1 - x} \right]}{1 + \frac{1}{2} \cdot 3x \cdot \frac{1 - x^{N+1}}{1 - x} + \frac{1}{2} \cdot 2x \cdot \left[\frac{x(1 - x^N)}{(1 - x)^2} - \frac{N \cdot x^{N+1}}{1 - x} \right]} \tag{Eqn. A-8}$$

The numerical solution for

$$\frac{K^2}{4} (c_+^2 - c_-^2) = \frac{K^2}{4} \left[\left(\frac{c_+^0 - \frac{2}{K} x \cdot \frac{1 - x^{N+1}}{1 - x} - \frac{2}{K} x \cdot \left[\frac{x(1 - x^N)}{(1 - x)^2} - \frac{N \cdot x^{N+1}}{1 - x} \right]}{1 + \frac{1}{2} \cdot 3x \cdot \frac{1 - x^{N+1}}{1 - x} + \frac{1}{2} \cdot 2x \cdot \left[\frac{x(1 - x^N)}{(1 - x)^2} - \frac{N \cdot x^{N+1}}{1 - x} \right]} \right)^2 - \left(\frac{c_-^0}{1 + \frac{1}{2} \cdot x \cdot \frac{1 - x^{N+1}}{1 - x}} \right)^2 \right] = x \tag{Eqn. A-9}$$

can be found applying Newton's method (gradient method) [Mathematika (Ver. 3)] (figure A-1).

caa = 0.005
 cbb = 0.0055
 cs = caa + cbb
 cd = caa - cbb
 K = 40000
 m = 500

FindRoot[

$$\left\{ \frac{1}{4} K^2 \left(\frac{cs - \frac{2x(1-x^{m+1})}{K(1-x)} - \frac{2x \left(\frac{x(1-x^m)}{(1-x)^2} - \frac{m x^{m+1}}{1-x} \right)}{K}}{1 + \frac{1.5x(1-x^{m+1})}{1-x} + x \left(\frac{x(1-x^m)}{(1-x)^2} - \frac{m x^{m+1}}{1-x} \right)} \right)^2 - \left(\frac{cd}{1 + \frac{0.5x(1-x^{m+1})}{1-x}} \right)^2 \right\} - x == 0 \},$$

{x, 0, 0, 10}, WorkingPrecision → 20, AccuracyGoal → 13, MaxIterations → 30]

x → 0.8781645087166650393

Figure A-1. Example of a Mathematika In-/Output.

Having the solution for $c_1 K = x$, all other values, c_+ , c_- , c_{AA} , c_{BB} , and all c_i , can be determined (Table A-2).

Table A-2. Example of an Excel-sheet for the determination of c_+ , c_- , c_{AA} , c_{BB} , and all c_i .

	n	c_i	c_k	c_j	$(2n+2)c_i$ DP = 2n+2	$(2n+3)c_k$ DP = 2n+3	$(2n+3)c_j$ DP = 2n+3
0.878164509 = c1K	0	2.19541E-05	2.12436E-06	4.98103E-05	4.39082E-05	6.37308E-06	0.000149431
0.005 = cAA0	1	1.92793E-05	1.86554E-06	4.37417E-05	7.71173E-05	9.32769E-06	0.000218708
0.0055 = cBB0	2	1.69304E-05	1.63825E-06	3.84124E-05	0.000101583	1.14677E-05	0.000268887
0.0105 = cAA0 + cBB0	3	1.48677E-05	1.43865E-06	3.37324E-05	0.000118942	1.29479E-05	0.000303591
-0.0005 = cAA0 - cBB0	4	1.30563E-05	1.26337E-06	2.96226E-05	0.000130563	1.38971E-05	0.000325848
40000 = K	5	1.14656E-05	1.10945E-06	2.60135E-05	0.000137587	1.44228E-05	0.000338175
500 = N (M)	6	1.00686E-05	9.7428E-07	2.28441E-05	0.000140961	1.46142E-05	0.000342662
-0.000108604 = c- (cAA-cBB)	7	8.84193E-06	8.55578E-07	2.00609E-05	0.000141471	1.45448E-05	0.000341035
0.00011828 = c+ (cAA+cBB)	8	7.76467E-06	7.51338E-07	1.76168E-05	0.000139764	1.42754E-05	0.000334719
4.83818E-06 = cAA	9	6.81866E-06	6.59798E-07	1.54704E-05	0.000136373	1.38558E-05	0.000324879
0.000113442 = cBB	10	5.9879E-06	5.79412E-07	1.35856E-05	0.000131734	1.33265E-05	0.000312468
	11	5.25836E-06	5.08819E-07	1.19304E-05	0.000126201	1.27205E-05	0.000298259
	12	4.61771E-06	4.46826E-07	1.04768E-05	0.00012006	1.20643E-05	0.000282874
	13	4.05511E-06	3.92387E-07	9.20038E-06	0.000113543	1.13792E-05	0.000266811
	14	3.56105E-06	3.4458E-07	8.07945E-06	0.000106832	1.0682E-05	0.000250463
	15	3.12719E-06	3.02598E-07	7.09508E-06	0.00010007	9.98575E-06	0.000234138
	16	2.74619E-06	2.65731E-07	6.23065E-06	9.33703E-05	9.30059E-06	0.000218073
	17	2.4116E-06	2.33356E-07	5.47154E-06	8.68177E-05	8.63416E-06	0.000202447
	18	2.11778E-06	2.04925E-07	4.80491E-06	8.04758E-05	7.99206E-06	0.000187391

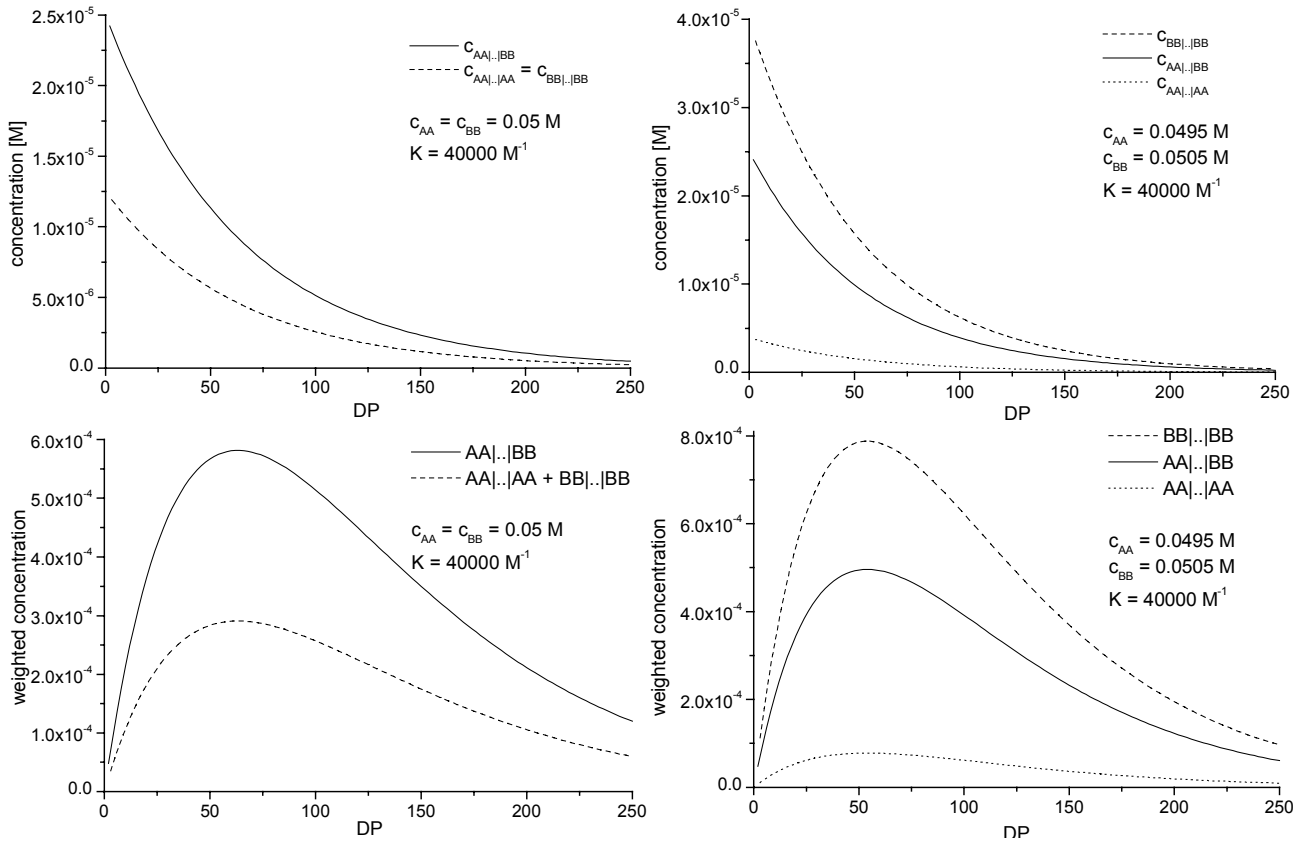
	999	9.41501E-62	9.11032E-63	2.13611E-61	1.883E-58	1.82297E-59	4.27436E-58
	1000	8.26793E-62	8.00036E-63	1.87586E-61	1.65524E-58	1.60247E-59	3.75735E-58
				Sum:	0.002958001	0.000303663	0.007120056

boundary condition $c_{AA}^0 + c_{BB}^0 = 0.0105 = \sum_n (2n+2)c_i + \sum_n (2n+3)c_k + \sum_n (2n+3)c_j + c_{AA} + c_{BB} = 0.0105$ satisfied

Direct proof of the validity of the obtained theoretical distributions is obtained by the evaluation of the sum ($n = 1000$) over all $(2n+2)c_i$, $(2n+3)c_k$ and $(2n+3)c_j$ plus c_{AA} plus c_{BB} (last line in Table A-2), resulting in the initial total concentration.

The graphical visualization of the obtained data is presented with the help of the graphs below, and explained in detail in 4.2.6.2.

Calculated Distributions



The Degree of Polymerization (DP_{max}) as a Function of ...

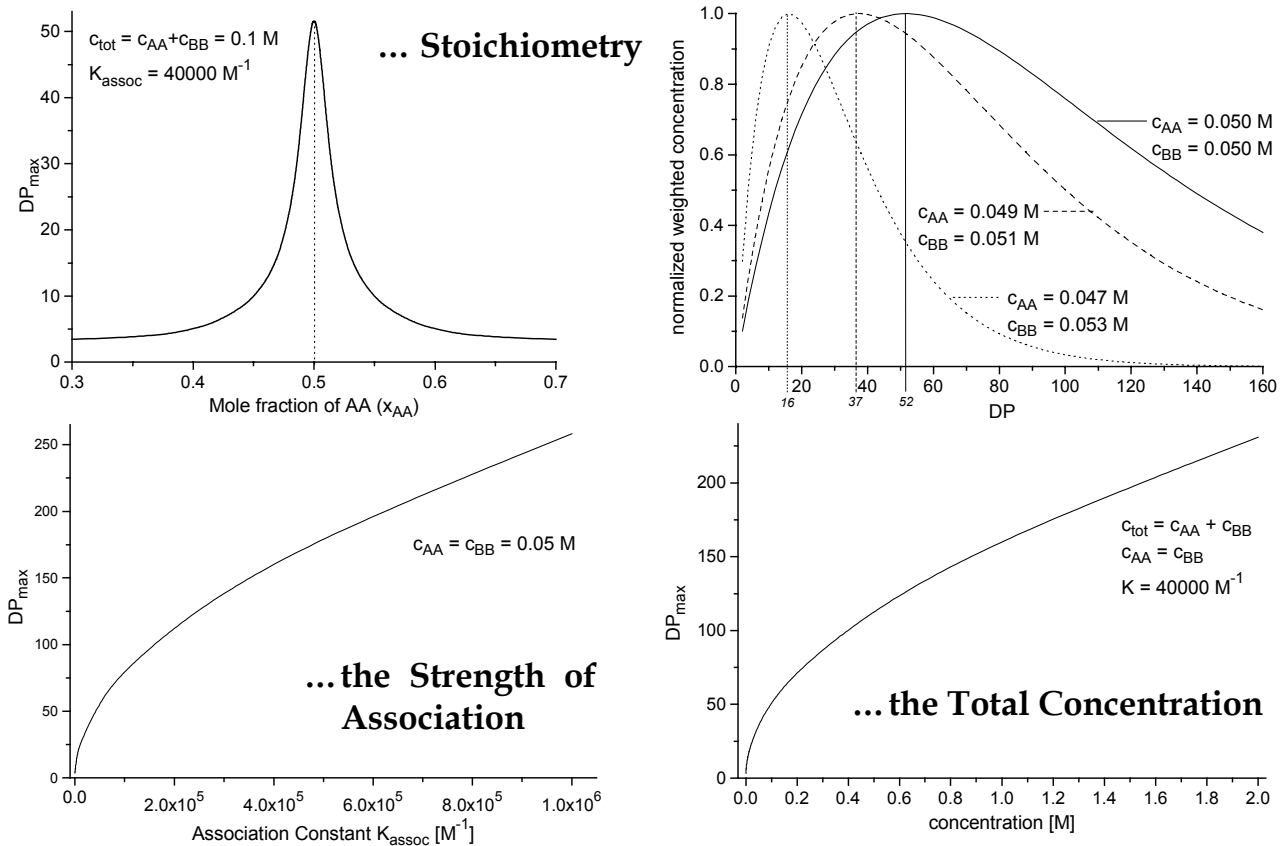


Figure A-2. Graphical representation of the calculation results.

A.2. Comparison to Established Molecular Size Distribution Models

The results presented in our thermodynamic approach, resemble to the so-called Schulz-Flory^[232] ‘most probable’ distribution, applicable to classical linear polymerisations following a stepwise kinetic model (in linear polycondensation reactions). They are in clear disagreement with other distribution models for linear polymerisations, such as the Schulz-Zimm^[233] general exponential distribution (developed to cover a variety of termination conditions and incorporation of multifunctional components in step polymerisations), Flory’s Poisson distribution^[234] (for the conditions of instantaneous initiation and no termination, e.g. base-catalyzed polymerisation of ethylene oxide) and Kraemer-Lansing’s logarithmic normal distribution^[235] (for wide range molecular weight distributions and Ziegler’s polyethylene distributions).

The ‘most-probable’ distribution was derived by statistical^[232,236] and kinetic methods^[237,238] and results, for both cases, in *eqn. A-10* for a polymerisation starting with an AB type monomer ($w(x)$: weight fraction of x -mer; p : probability that an A group has reacted = conversion):

$$w(x) = (1 - p)^2 \cdot x \cdot p^{x-1} \quad (\text{Eqn. A-10})$$

The extension to the ‘most probable’ distribution of an AA plus BB type two-component polymerisation was derived by Flory,^[232] distinguishing the presence of three different types of species with respect to odd or even DPs (x) (p_A : conversion of AA; p_B : conversion of BB; r : ratio between initial number of A and B groups):

$$\begin{aligned} w_x(\text{even}) &= x \cdot p_A^{x-1} \cdot r^{x/2} \cdot 2 \cdot (1 - p_A) \cdot (1 - p_B) / (1 + r) \\ w_x(\text{odd} - A) &= x \cdot p_A^{x-1} \cdot r^{x/2} \cdot (1 - p_A)^2 \cdot r^{-0.5} / (1 + r) \\ w_x(\text{odd} - B) &= x \cdot p_A^{x-1} \cdot r^{x/2} \cdot (1 - p_B)^2 \cdot r^{-0.5} / (1 + r) \end{aligned} \quad (\text{Eqns. A-11})$$

The results obtained by our exact analytical approach are identical to the results derived in a statistical approach by Flory and perfectly fit *eqns. A-11* for all tested values of values of r . We have thus shown, that an AA plus BB type two component supramolecular polymerisation can be described by the classical statistical means applicable to polycondensation reactions.

The link between the thermodynamic and the statistical approach can be made through the following considerations.

In fact, p_A , p_B and r can be derived from the solution of the equilibrium condition

$$K = \frac{c_{AB}}{c_A \cdot c_B}$$

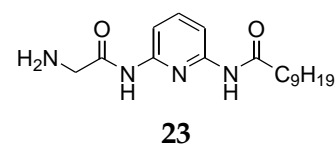
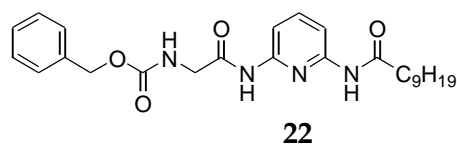
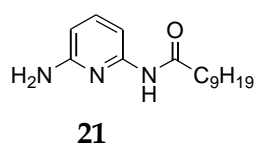
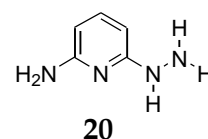
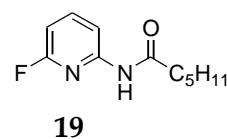
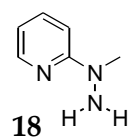
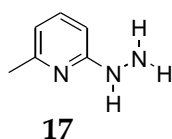
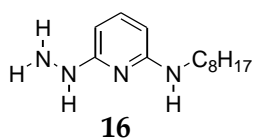
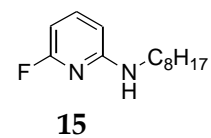
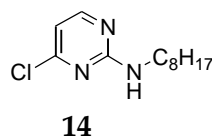
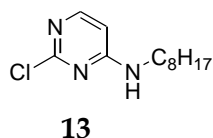
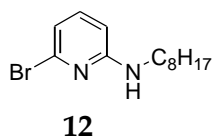
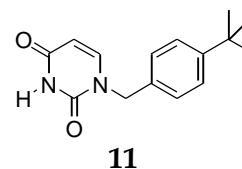
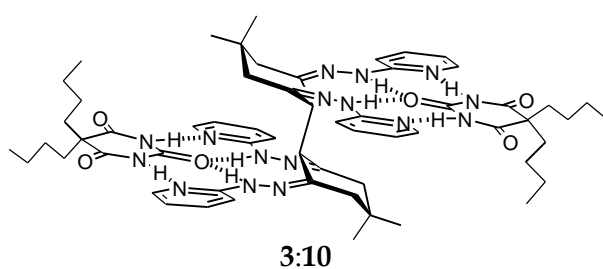
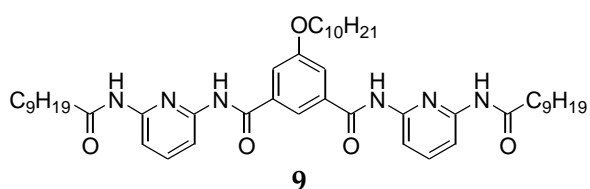
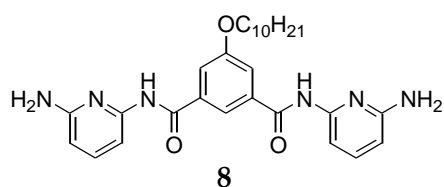
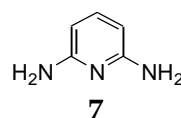
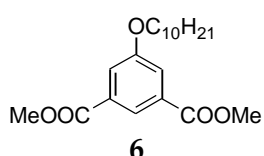
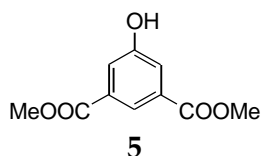
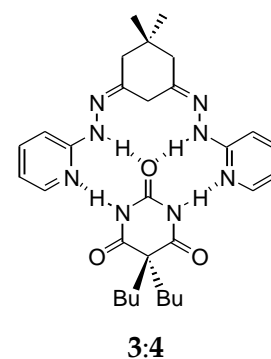
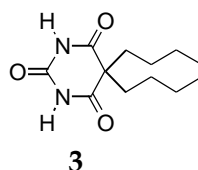
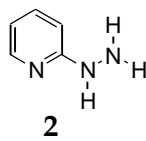
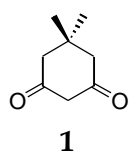
(AA and BB being considered as 2 monotopic species A and B with $c_A^0 = 2 \cdot c_{AA}^0$ and $c_B^0 = 2 \cdot c_{BB}^0$, c_{AB} representing the total ‘concentration’ of links):

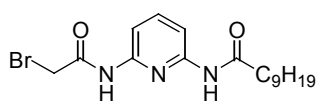
$$p_A = \frac{c_{AB}}{c_A}, \quad p_B = \frac{c_{AB}}{c_B} \quad \text{and} \quad r = \frac{c_A^0}{c_B^0} \quad (\text{for } c_A^0 < c_B^0) \quad \rightarrow \quad \text{DP} = \frac{c_{AB}}{c_A + c_B}$$

Appendix B

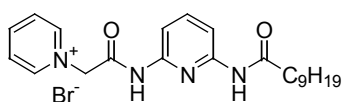
B.1. List of Abbreviations

Å	Ångström = 10 ⁻¹⁰ m	m	multiplet
AIBN	azodiisobutyronitrile	Maldi-TOF	Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time of Flight
anal.	analysis	Me	methyl
BOC	<i>t</i> butyloxycarbonyl	MHz	megahertz
Bn	benzyl	mL	millilitre
Bu	butyl	M.p.	melting point
Bz	benzoyl	(HR)MS	(high resolution) mass spectrometry
calc.	calculated	<i>m/z</i>	observed mass/charge peak(s) in MS
Cbz	benzyloxycarbonyl	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
d	day(s) (in experimental procedure)	<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butyl lithium
δ	chemical shift (in → ppm) with respect to a reference	NOE	nuclear Overhauser effect
d	doublet (in NMR characterizations)	NMR	nuclear magnetic resonance
DMAP	4-dimethylaminopyridine	Ph	phenyl
DMF	dimethylformamide	ppm	δ given in parts per million $\delta = \frac{\nu_{\text{substance}} - \nu_{\text{reference}}}{\text{spectrometer frequency}} \cdot 10^{-6}$
DMSO	dimethylsulfoxide	q	quartett
DP	degree of polymerization	r.t.	room temperature
EA	elemental analysis	s	singlet
EDC	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride	sm	superimposed multiplet
EI	electron impact	soln.	solution
EtOAc	ethylacetate	t	triplet
FAB	fast atom bombardment	TBAF	tetrabutylammoniumfluoride
Fmoc	9-fluorenylmethoxycarbonyl	TFA	trifluoroacetic acid
h	hour(s)	THF	tetrahydrofuran
HPLC	high pressure liquid chromatography	TLC	thin layer chromatography
IR	infrared	TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylethylenediamine
ⁿ <i>J</i>	coupling constant [in Hz] over <i>n</i> bonds	TMS	trimethylsilyl
K	equilibrium constant	UV/VIS	ultraviolet/visible
LAH	lithium aluminium hydride		
LDA	lithium diisopropylamide		
LiHMDS	lithium hexamethyldisilazane		

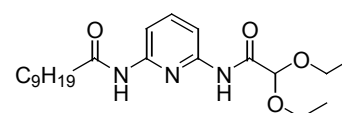
B.2. Synthesized and Employed Molecular Components



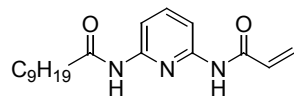
24



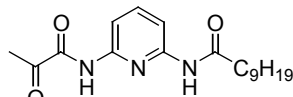
25



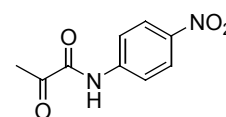
26



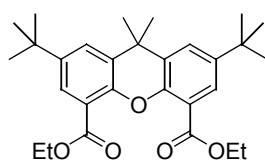
27



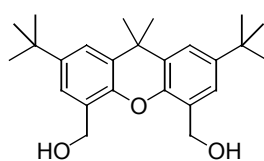
28



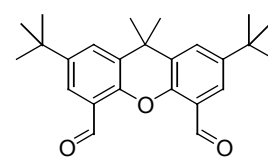
29



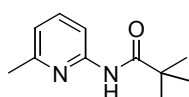
30



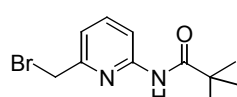
31



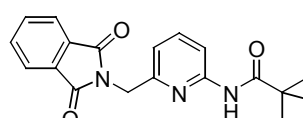
32



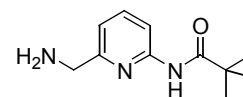
33



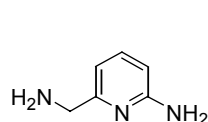
34



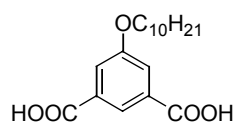
35



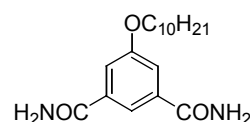
36



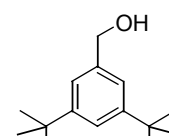
37



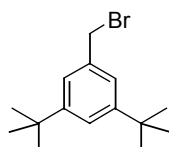
38



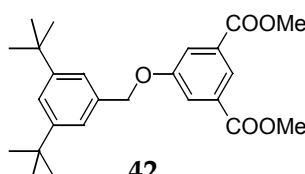
39



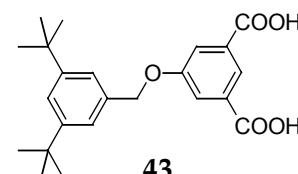
40



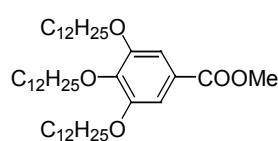
41



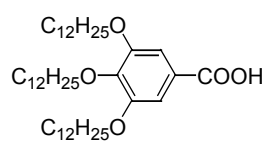
42



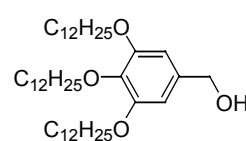
43



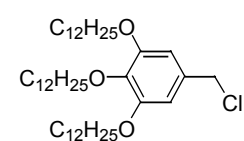
44



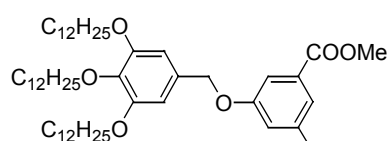
45



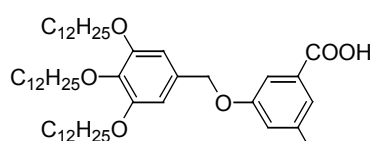
46



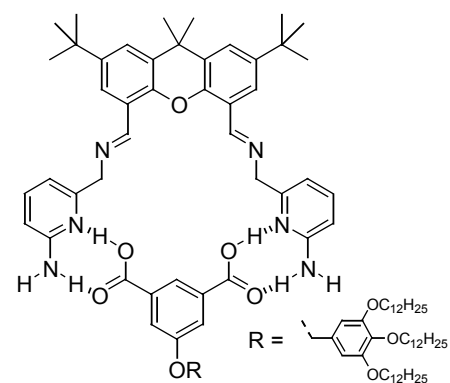
47

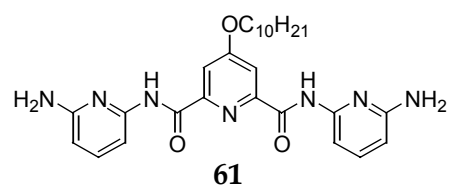
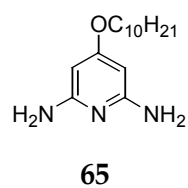
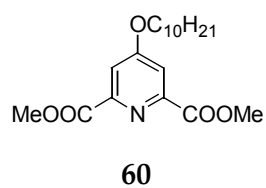
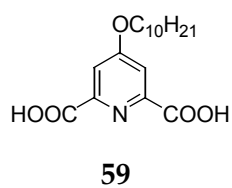
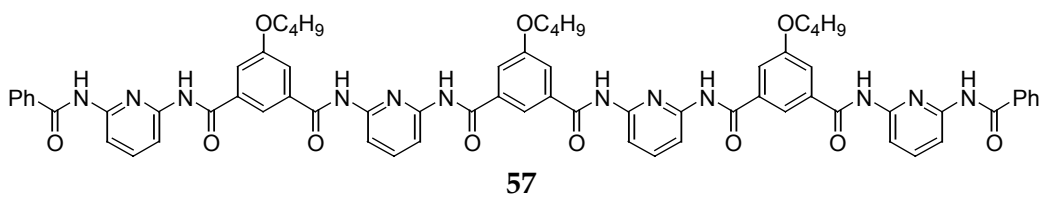
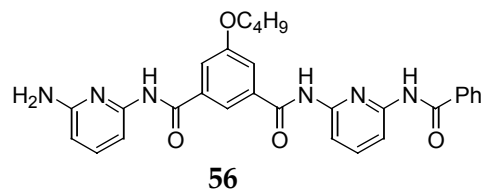
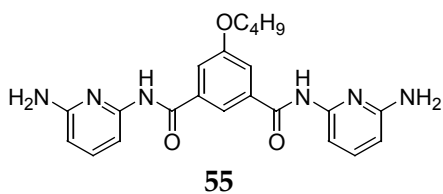
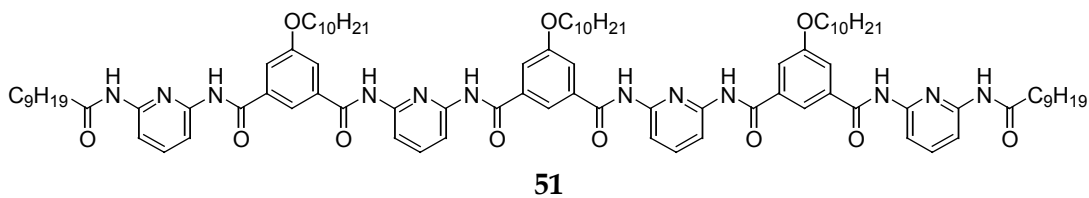
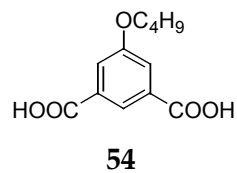
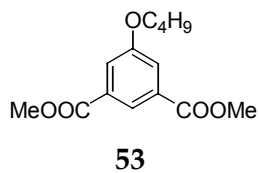
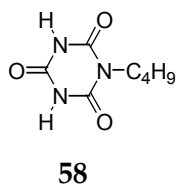
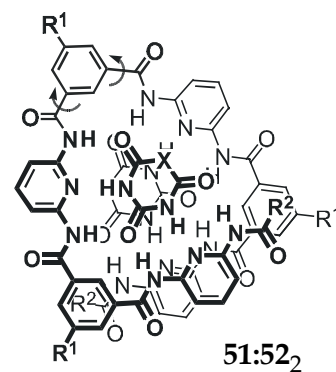
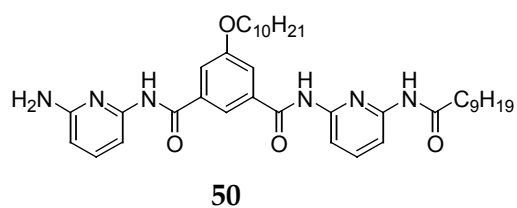
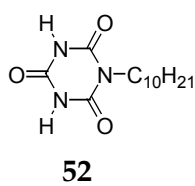


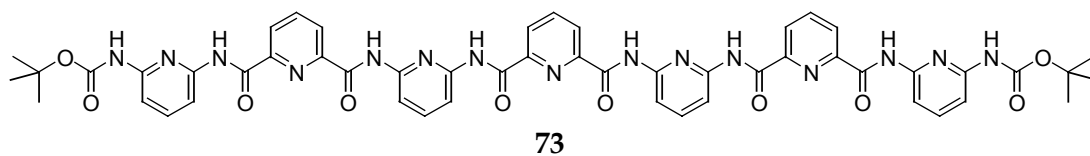
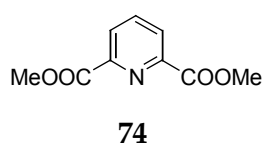
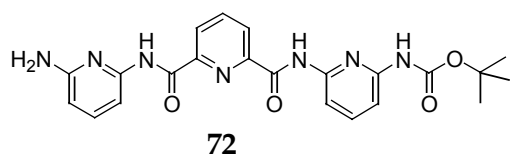
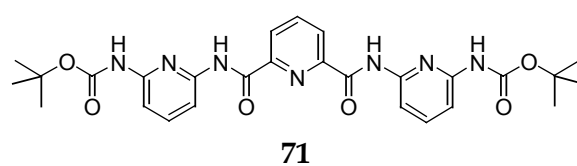
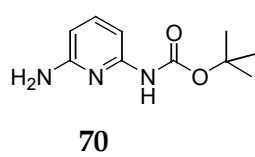
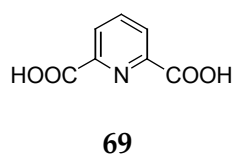
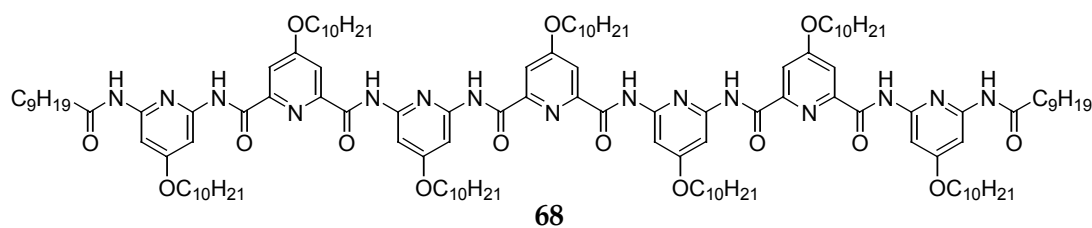
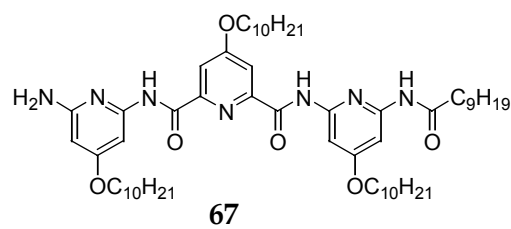
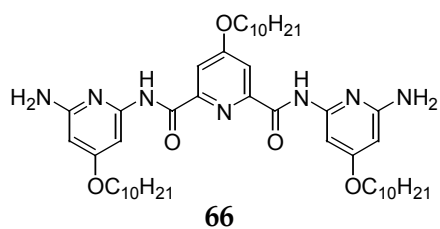
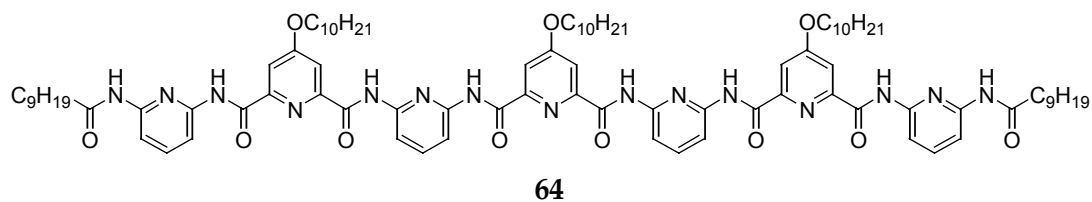
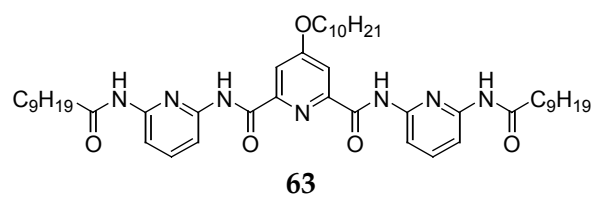
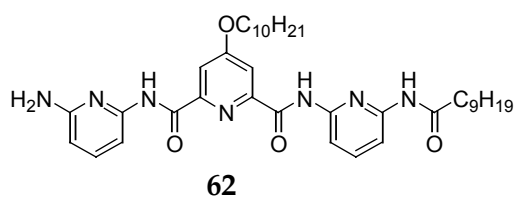
48

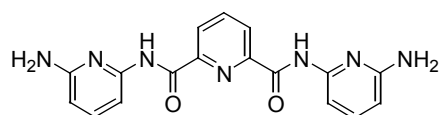


49

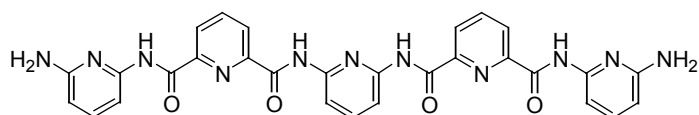
32:37₂:49



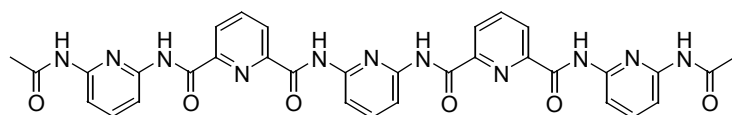




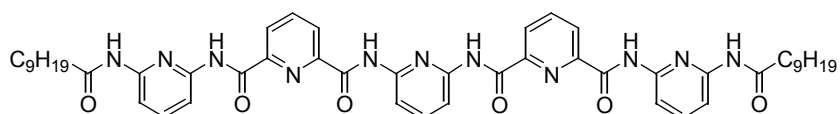
75



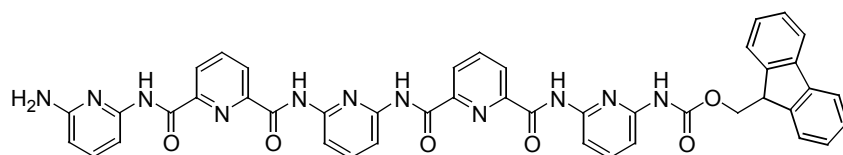
76



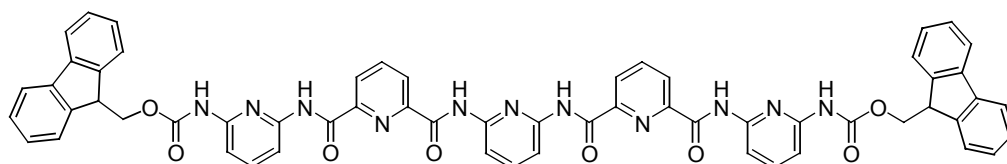
77



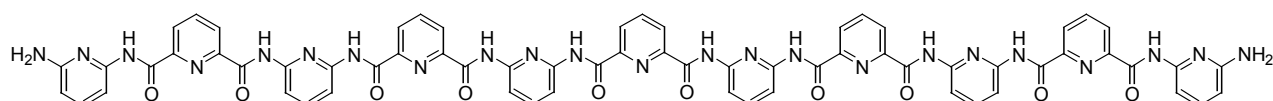
78



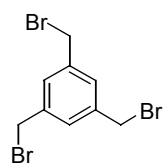
79



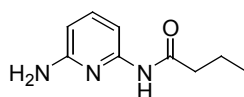
80



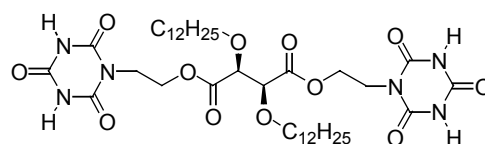
81



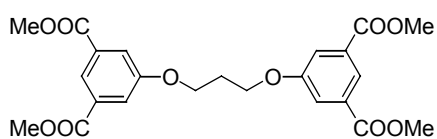
82



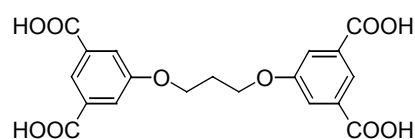
84



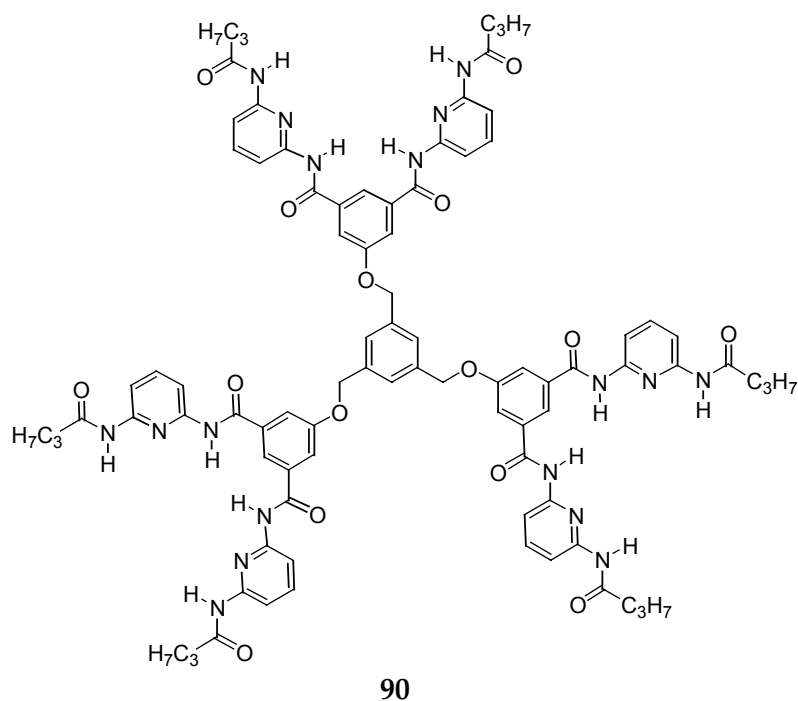
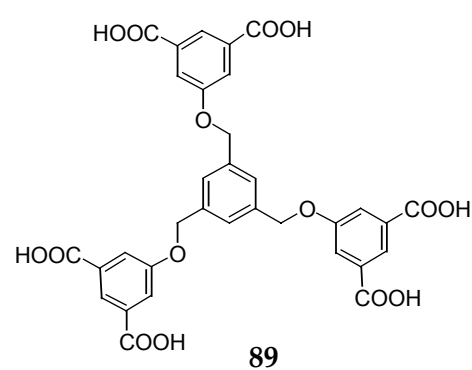
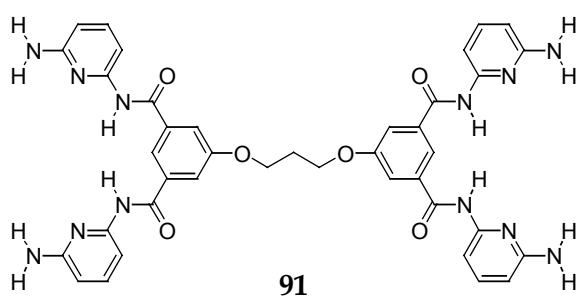
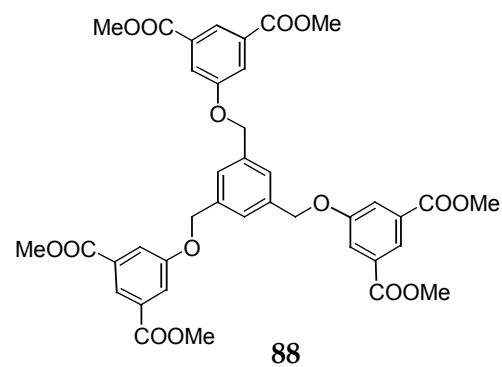
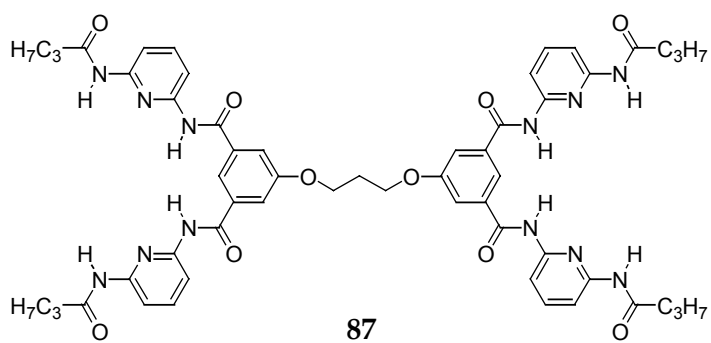
83



85



86



Appendix C

Moleko[®] - The Molecule Game

C.1. Summary

We report a novel approach to put children (and adults) into direct contact with the objects of chemistry, molecules, in a playful, passionate and challenging way. The new board game *Moleko - The Molecule Game* (Figure C-1, C-6), developed, designed and produced as an exciting side project during the first 2 years of this thesis, is designed to bring across notions of chemistry, in particular the constitution and architecture of molecules made of atoms and bonds, while emphasizing the playing aspects. Requiring no previous knowledge in chemistry, this game addresses everybody and thus provides illustration and promotion of chemistry for the public, working towards the long term goal of breaking down the barriers of public misunderstanding of chemistry.

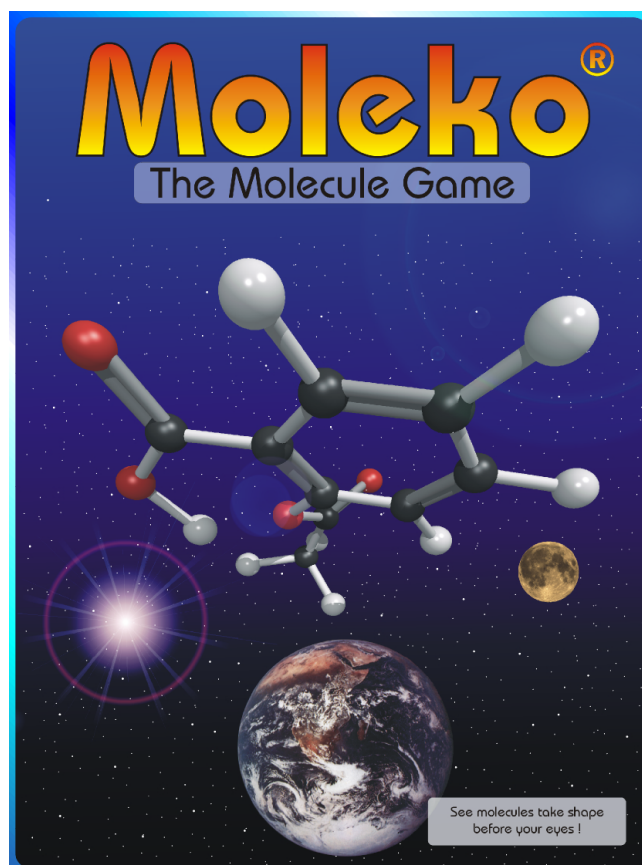


Figure C-1. Cover picture of the game box.

C.2. Introduction

Whereas chemistry may rightfully be considered as a creative science 'par excellence', it suffers from a generally bad public image. People's feelings of fear and anxiety with respect to the 'negative' impact that chemistry is supposed to have on their lives, are deeply rooted in our

society for various reasons,^[1,2] in many cases simply due to ignorance and scientific illiteracy. Furthermore, it is the basic goal of chemistry, the transformation of matter, which evokes widespread (subconscious) discomfort.^[3] This negative public opinion is affecting both academic science and industry. Despite numerous attempts to remedy this situation, which is detrimental to the chemistry community as a whole, improving the public's perception of chemistry has proven to be a delicate and unfortunately often unsuccessful undertaking.^[4,5]

Therefore, it is not surprising that our children are passively influenced by today's chemophobic attitude. They start their first classes of chemistry with much apprehension and little confidence, often creating a psychological barrier, which hinders their interest and motivation for the learning of chemical facts and chokes their curiosity of chemistry beyond the basics. Unfortunately, most of these youngsters are already lost to chemistry even before the stage where fundamentals are introduced in the classroom. The subject is generally regarded as too abstract, theoretical, difficult and removed from the real world. Another real difficulty in the understanding of chemistry, often overlooked in its teaching, is to put across the importance for a chemist to be able to go back and forth between the macroscopic and the microscopic worlds, e.g. to analyze observable phenomena in terms of representations of objects which are not perceptible to our senses.^[6] Moreover, during the course of the last decades the experimental aspects of chemistry, which are in essence playful for children and drive their curiosity and interest in the subject, have too often been reduced to a minimum in our schools.

In short, faced with the weakness of our teaching system and the tide of negative opinion, it is clear that ongoing initiatives to promote chemistry and science in general have to be addressed and their pursuit intensified. New ways and methods have to be devised to raise and enhance public interest in the understanding and evaluation of chemical and scientific facts. Previous attempts have shown that when the younger generation, especially children at primary school or early high school level, are brought into contact for the first time with chemical phenomena in a playful and guided manner, they can be easily motivated for pursuing chemistry in the long term. This fact makes this age group the most promising target for the ambitious aim of creating excitement for successful science communication.^[7] Initiatives targeting the schools like 'hands on' science in the United States, as well as their equivalents in other countries, e.g. 'La main à la pâte' in France,^[8] are excellent examples in this context.

C.3. The Game Approach to Teach Chemistry

The last few decades have brought numerous contributions to the development of playful tools to make the learning of chemistry more interesting and fun.^[9] Most successful are the chemistry sets which give children their first tangible contacts with chemical phenomena. Other contributions, the majority of which are constituted by a variety of computer and card games, are about specific topics of chemistry used to create a chemistry game. However, most of these games, in general, can only be played after having previously acquired basic knowledge in the respective field, and thus generally appeal only to those already embarked upon a career in chemistry. The children or the general public are usually not the targets of these games. Most of these games belong to the category of 'educational' or 'learning games' and are therefore in general not so attractive for children for a longer period of time.

C.4. Moleko® - The Molecule Game

With the goal of bringing across notions of chemistry in a playful and passionate manner while simultaneously avoiding the creation of a mere learning game, we developed Moleko - The Molecule Game^[10-13] (Figure C-1). The main objective of this new board game is to familiarize the players with the structural features of molecules, the constituents of all living things and nonliving matter. It emphasizes the architectural and constructional aspects of molecules and that their structures are made of atoms and bonds which constitute the bricks and the cement that allow the build-up of the molecular edifice. Thus, the object of Moleko is to construct, using molecular models of atoms and bonds, a specific molecule. The winner is the first player to successfully complete the construction of the model of a target molecule.

C.5. Game Components and Mode of Play

Moleko comes with a large game board with a playing surface representing a schematic cryptand^[14] type molecular structure^[15] (68 x 50 cm) (Figure C-2), 1 die, 4 playing pawns and four

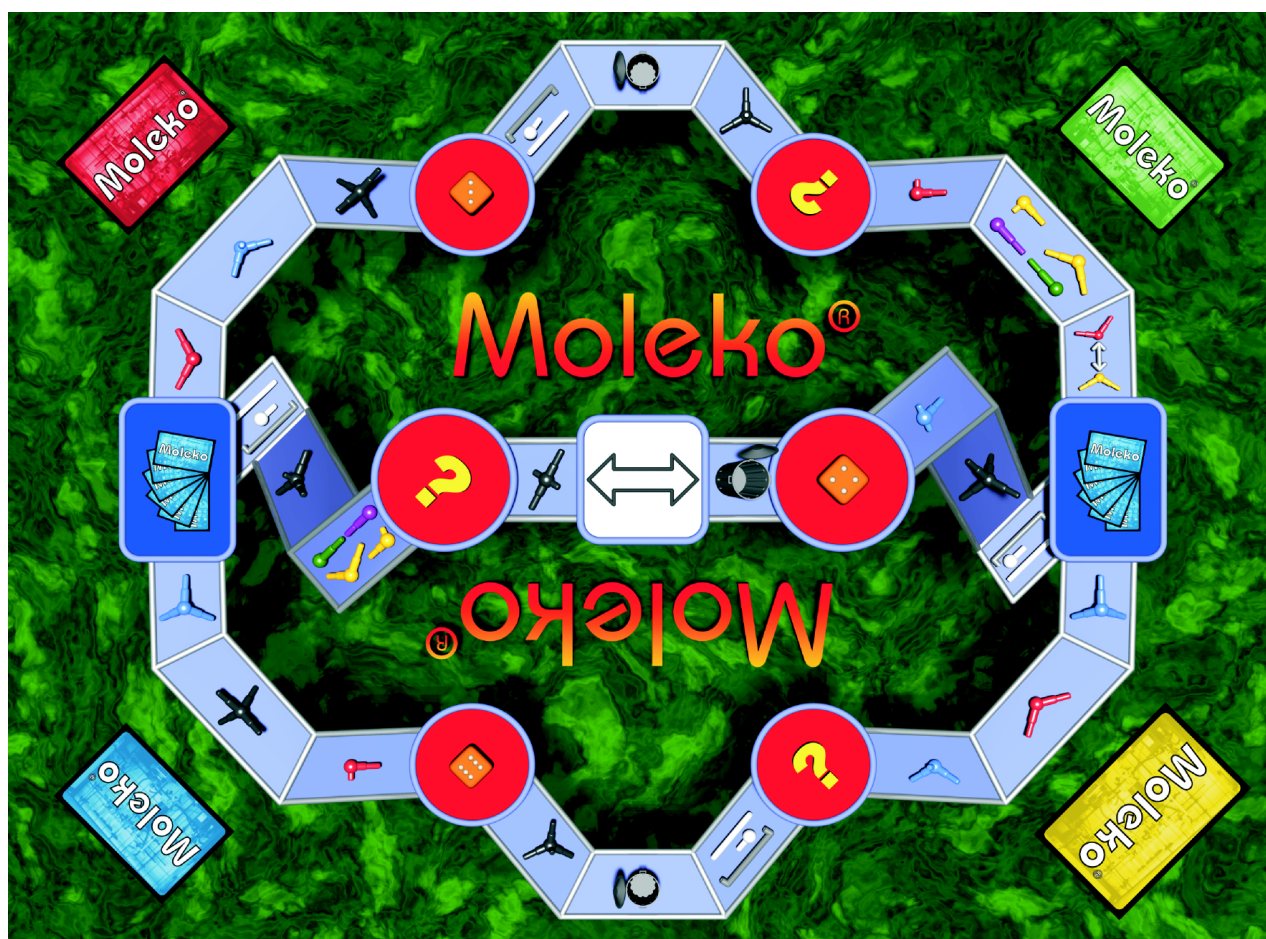


Figure C-2. The game board.

types of playing cards: 105 molecule cards each representing the molecular and structural formulas of one molecule taken out of 6 areas of modern life, 35 objective cards grouping together three molecules of similar size in a short story, 18 individual cards and 16 collective cards

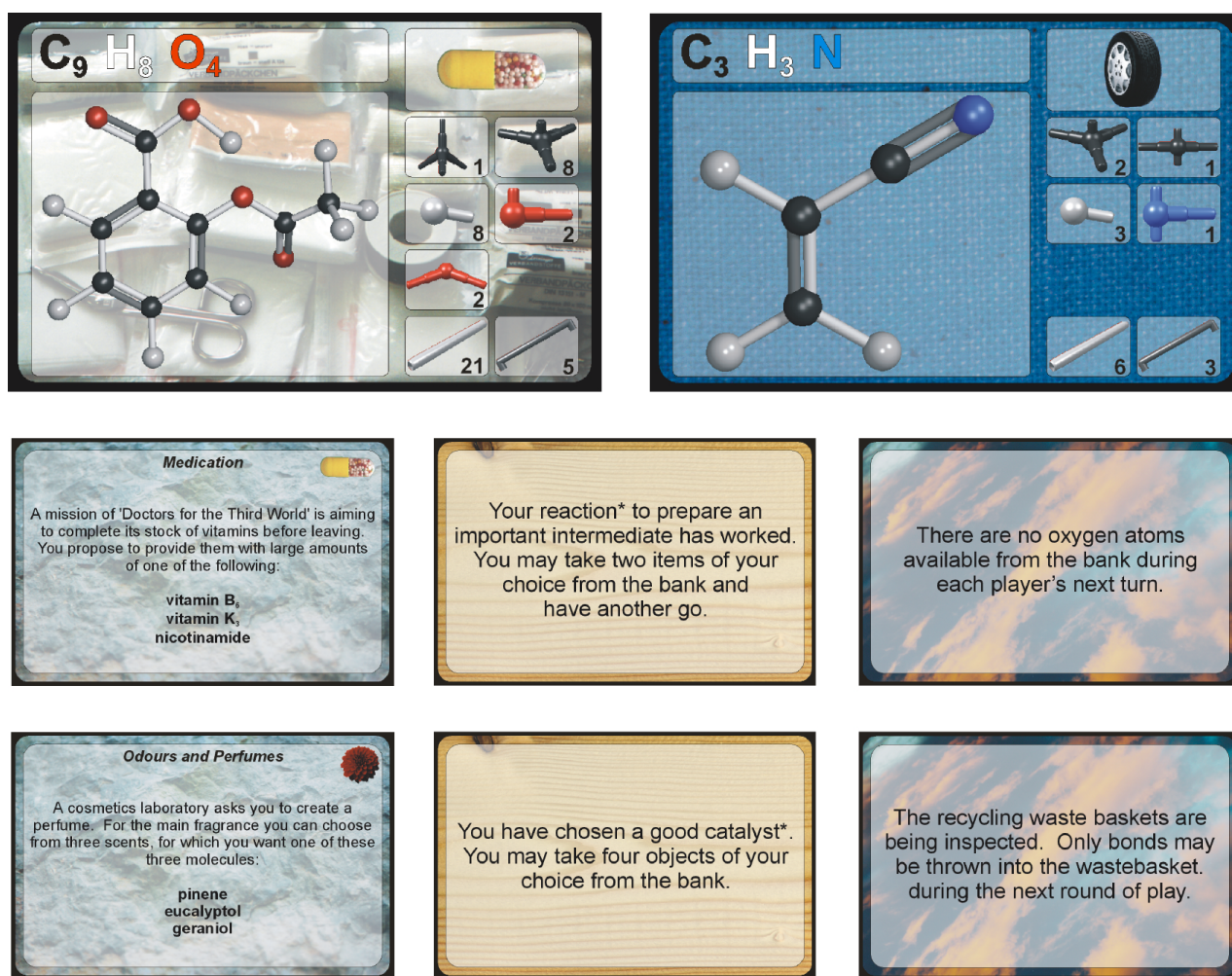


Figure C-3. Two examples of molecule cards (top left: aspirin, top right: acrylonitrile), objective cards (left), individual cards (middle), and collective cards (right).

(Figure C-3). Players can put their molecule card into a stand. The most important parts of the game are the plastic molecular models of atoms and bonds, the so-called 'bank', composed of 589 items (Figure C-4). The easy to follow rule book allows the players a quick start in the game. The accompanying booklet (65 pages) provides additional information on the 99 molecules used in the game, describing in an accessible manner some of the properties and applications of each molecule (Figure C-5). For the enthusiast, the booklet also contains a section about molecular architecture and a glossary of technical expressions used in chemistry.

The goal of the game is to be the first to complete the construction of the model of the molecule represented on the molecule card that players take randomly from the pack at the start of the game by using the appropriate atoms and bonds. These are acquired and exchanged during the course of the game.



Figure C-4. Atom and bond models.

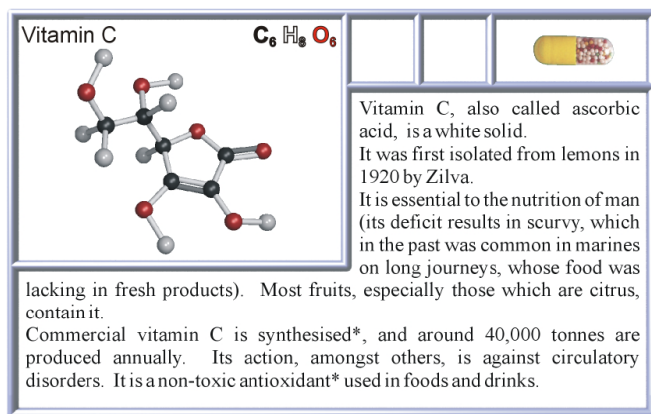


Figure C-5. Example of a molecule description in the accompanying booklet: Vitamin C.

From the starting position, the players (2 to 4) move their pawn according to the number indicated on the die on the game board in the direction of choice. Players follow the instructions given on the square on which they place their pawn: squares representing atoms or bonds allow the players to obtain the corresponding items from the bank. On individual and collective card squares, the player takes up a respective card and follows alone (individual) or together with the other players (collective) the instructions given (gain or loss of elements on chemical grounds: e.g. gain by addition of a catalyst or improvement in the reaction conditions, loss because of low yield or slow reaction, etc.). As the game progresses, the molecules take shape in the hands of the players. The first player to finish the construction has won the game, if he/she has built one of the three molecules listed on the objective card, randomly chosen in the beginning of the game (a cosmetics laboratory asks you to create a perfume...; you must re-supply a chemist with a synthetic sweetener...). If not, he/she practices comparing molecular structures and chooses one of the three target molecules to his/her advantage as the new overall objective for all players. The first player to complete the target molecule in this second stage has definitely won the game.

C.6. Introducing Chemistry - the Moleko Way

Moleko addresses everybody and is designed to be accessible to everybody. No previous knowledge of chemistry is needed to successfully play this game. Designed for children of 10 years or more, also for adults, the playing aspects are deliberately given prominence, without sacrificing the educational character. One can just as well play the game for the pure pleasure of constructing an object, as one can do to better understand the constitution and assembly of molecules. In fact, Moleko combines aspects of two famous games in one: the board game character with the collection aspects of *Monopoly*, and the construction aspects of *Lego* regarding the molecular construction kit based on atoms and bonds. The principle of the game resembles the one in *Monopoly*, with a game board, a die, playing pawns, cards, but goes far beyond, since the aim of the game is not a mere accumulation of collected objects, but their utilization for the specific construction of a target molecule according to a given model. Thus, full advantage can then be taken of the childlike joy of constructing complex objects with the aim of creating and maintaining motivation and excitement during the round of play.

The tests of a Moleko prototype carried out in French junior high school classes of around 30 pupils ranging from 10 to 13 years of age confirmed our expectations. The pupils rapidly understood the principles, and no major problems occurred while playing. The games were lively and accompanied by animated conversations and discussions between the players. Very rapidly the young players became interested in the object they were about to construct, taking possession of their molecule. A quite amusing indication of their attachment to their molecule occurred

when the collective card 'All players exchange their molecule for that of the player to their left' was drawn, making scream the player, whose construction was very advanced. Nevertheless, all children voted for keeping this card as an important element for adding a twist in the game. Most pupils were very positive about the game and gave useful suggestions for improvement, most of which were integrated into the current version of *Moleko*. The tests have shown that the game satisfies the children's expectations. Interestingly, *Moleko* clearly awoke the pupils' potential for asking astute and inquisitive questions about basic chemical facts and contexts. This conclusively demonstrates its passive educational value.

The playful discovery of the third dimension by the child is very important to emphasize. The intellectual capacity of 'seeing' a three-dimensional object in space is crucial for chemistry, but also for many other activities. *Moleko* actively trains this ability when players construct their 'unusual' objects in three dimensions.

During their waiting time in a round of play, children attentively watch their molecular model, turning and rotating it around in all directions. The object is intriguing them, and they question whether it is a 'real' molecule that they have in their hands and whether a molecule is actually an object of this type. This familiarization with the molecular object even extends over to the daunting field of chemical nomenclature: children thoroughly decipher the names of the molecules, even if they mispronounce some of them, if only to avoid giving an advantage to another player who could have better read the name. Thus, the names start getting mentally accepted, which is certainly beneficial for later studies.

The 99 organic molecules comprised in *Moleko* were chosen for their relative simplicity (not more than 16 carbon atoms, which insures an average play time of around one hour) and their possible occurrence in daily life. Each molecule belongs to an application field distinguished by a symbol: Agriculture, Foodstuffs, Fibers and Plastics, Medication, Molecules of Life, Odors and Perfumes.^[16] To these six application fields, a Quick Game has been added, which is suitable either for practice or for a quicker round of play, due to its simpler and smaller molecules. In conjunction with the additional information of the molecules, which the players may optionally read in the accompanying booklet, players will become aware of the omnipresence of chemistry in our every day lives (*Figure C-5*).

For the success of a game like *Moleko*, the choice of a suitable graphical design is indispensable. Therefore, great effort was made to elaborate graphical representations compromising between a visually appealing, rich and playful design, the simplicity needed for a clear understanding of the molecular structures, and the exact graphical reproduction of the real objects in the hands of the players.^[17]

The molecular construction kit,^[18] the so-called bank, contains models for the following atom types: carbon (sp^3 , sp^2 , sp), oxygen (sp^3 , sp^2), nitrogen (sp^3 , sp^2 , sp), sulfur (sp^3 , sp^2), chlorine, fluorine and hydrogen (*Figure C-3*). Using the adequate bond models, the construction of single, double, and triple bonds is possible. Thus, molecular models of a great variety of organic molecules can be built. The size of the bank, with 589 atoms and bonds, presents - independently of any playing aspect - a valuable toolkit for high school and university students.

To make *Moleko* accessible to an international public, it was edited in French, English and German by CNRS-Editions.^[19] At present, it is exclusively sold at the 'Librairie de CNRS Editions' and can be obtained by direct mail or internet order for 48 Euros (54 \$US, 300 FF).

C.7. Conclusion

Of course the game approach toward a better public understanding of science and towards the long-term goal of a broader acceptance of chemistry, in particular, is certainly not the only possible approach. Playing could even present the risk of losing the exactness and thoroughness which are indispensable qualities for the success of any budding scientist. But quite to the contrary, it may act as bait by raising motivation, interest and excitement for the subject, as the often negatively connoted and abstract molecule 'materializes' in the hands of the players into a tangible and even aesthetically appealing edifice. *Moleko*, produced in the International Year of Chemistry 1999, presents itself as an attempt to break down the barriers of public misunderstanding and to improve awareness of the field, especially for the younger generation.

C.8. Acknowledgements

Moleko was realized with the financial support of Elf Atochem, Rhône Poulenc, Cis Bio International, Fondation Maison de la Chimie, Naturalia et Biologia and Département Sciences Chimiques du CNRS. In total, far over 1,000,000 FF private sponsor money could be collected to launch the first production.

Special thanks go to Michèle Kirch (Université Louis Pasteur, Strasbourg), Alain Krief and Anne-Marie Laval (University Notre-Dame de la Paix, Namur, Belgium), to John Sanderson (Collège de France, Paris, France) and to Dominique Thirion and the members of the student body of the chemical faculty (University Louis Pasteur, Strasbourg, France) for their fruitful collaboration and advice throughout the realization of the game.

C.9. Literature Cited

- [1] W. Bodmer, *Chem. Br.* **1985**, 21, 979.
- [2] L. Fischer, *Chem. Br.* **1997**, 33, 34.
- [3] B. Bensaude-Vincent, I. Stengers, in '*Histoire de la Chimie*', éditions La Découverte, Paris, **1993**.
- [4] For results on the Huddersfield experiment in Britain as an attempt to raise public awareness of chemistry, see: R. Stevenson, *Chem. Br.* **1996**, 32, 25.
- [5] For recent discussion on public understanding of science initiatives see: T. Inch, *Chem. Br.* **1999**, 35, 36.
- [6] R. Barlet, *L'Actualité Chimique* **April 1999**, 23.
- [7] H.-J. Altenbach, *Nach. Chem. Tech. Lab.* **1999**, 47, 267.
- [8] G. Charpak, in '*La main à la pâte - les sciences à l'école primaire*', Flammarion, **1996**.
- [9] For a recent annotated bibliography of games used to teach chemistry see: J. V. J. Russell, *Chem. Educ.* **1999**, 76, 481.
- [10] *CNRS Info* **1999**, 368, 3.
- [11] *Nouvelles Brèves de l'UIC* **1998**, 201, 8.
- [12] *Chimie report* **1997**, 12, 17.
- [13] For a complete press review, see: 'Revue de Presse du jeu *Moleko*', CNRS-Edition: Paris, **1999**.
- [14] The word *cryptand* denominates a class of receptor molecules extensively studied for their ability to include cations.
- [15] B. Dietrich, J.-M. Lehn, J.-P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 34, 2885.

- [16] Three examples of molecules chosen for the six application fields:
 Agriculture: Atrazine, Chrysanthemic acid, Lindane, etc.
 Foodstuffs: Glucose, Tartaric acid, Aspartic acid, etc.
 Fibers and Plastics: Acrylonitrile, Styrene, Terephthalic acid, etc.
 Medication: Aspirin, Paracetamol, Vitamin C, etc.
 Molecules of Life: Adenine, Guanine, Tyrosine, etc.
 Odors and Perfumes: Citral, Menthol, Vanillin, etc.
- [17] This work was achieved by the company *Visual Design Softwareentwicklungs GmbH*, Haid-und-Neustr. 7, 76131 Karlsruhe, Germany.
- [18] The high school molecular model set of *SASM - Société d'Applications Scientifiques et Mécaniques*, 7 avenue Clément Ader, 94420 Le Plessis-Trevice, France, was used.
- [19] *CNRS-Editions*, 15 rue Malebranche, 75005 Paris, France
 Tel.: +33 (0)1 53 10 27 00; Fax: +33 (0)1 53 10 27 27
 e-mail : cnrseditions@cnrseditions.fr
<http://hydre.auteuil.cnrs-dir.fr/cnrseditions/>

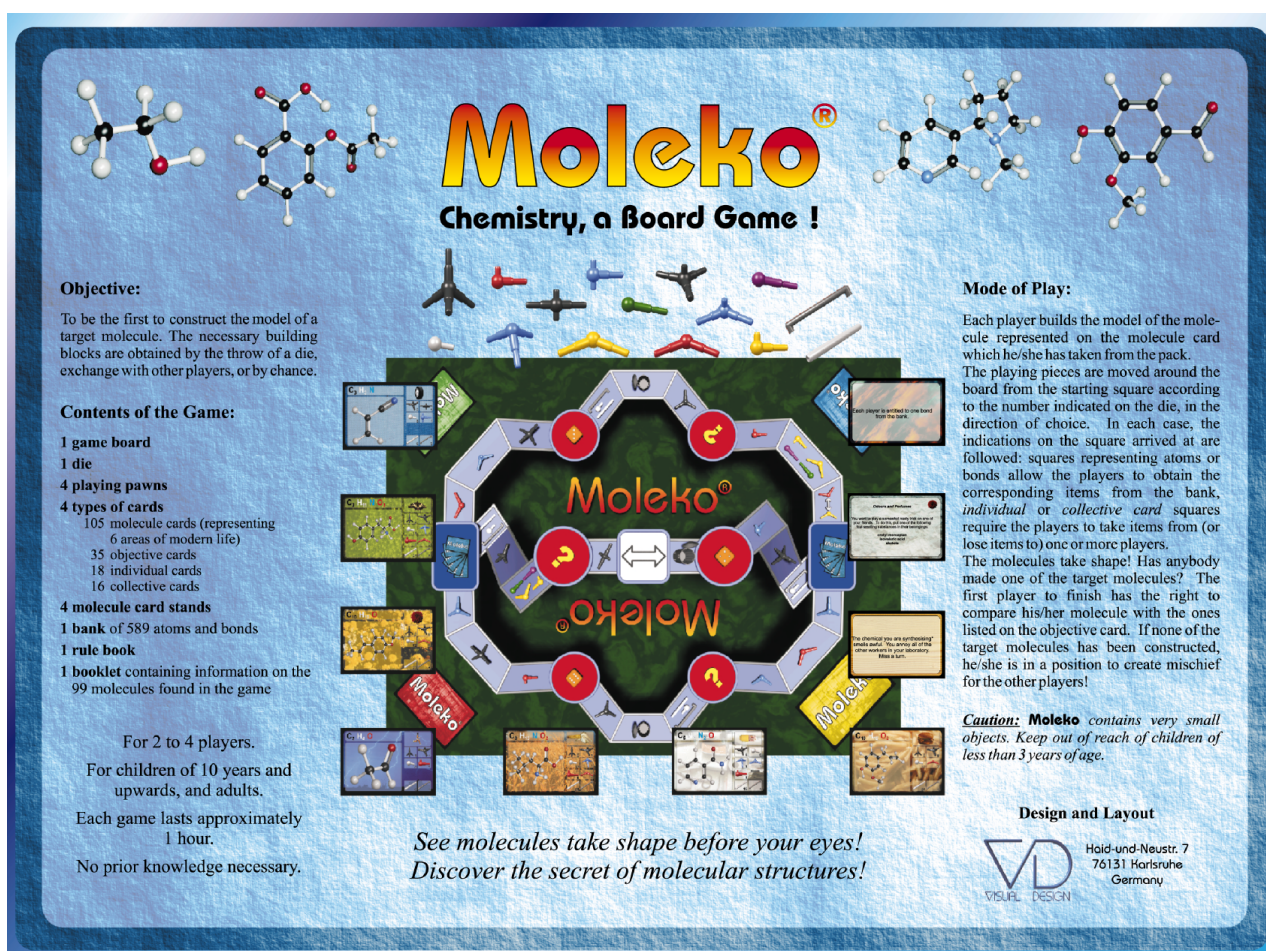


Figure C-6. Bottom of the game box.

Conclusion et résumé

Aspects structuraux, combinatoires et dynamiques d'auto-assemblages organiques

Les travaux présentés dans cette thèse portent sur l'utilisation de la reconnaissance moléculaire à base de liaisons hydrogène dans des systèmes modèles récepteurs-substrats pour la mise en pratique du concept de bibliothèques combinatoires dynamiques, et pour la réalisation d'auto-assemblages séquentiels hiérarchisés. Ces travaux ont mené à une étude sur l'hélicité moléculaire, notamment dans le développement de composés capables de s'auto-assembler en doubles hélices, mimant ainsi le comportement moléculaire et structural de l'ADN. Dans un autre volet, le comportement adaptatif d'un nouveau système de polymères supramoléculaires est exposé. Ce travail de thèse inclut la conception et la synthèse des unités moléculaires de base, la mise au point des conditions pour l'auto-assemblage et la caractérisation des espèces et édifices obtenus.

Exploration du concept de bibliothèques combinatoires dynamiques[‡] (Chapitre 1, p. 9)

Tandis que la chimie combinatoire « classique » repose sur la synthèse de grandes bibliothèques de molécules discrètes, la chimie combinatoire dynamique (DCC)^[1,2] se base sur la réversibilité des combinaisons entre les composants initiaux pour créer des bibliothèques combinatoires dites « virtuelles » (VCLs). Cette approche dynamique de la chimie combinatoire, contourne le besoin de synthétiser tous les constituants d'une bibliothèque combinatoire, en permettant à une cible ajoutée d'amplifier le constituant le plus complémentaire dans ce mélange.

Nous décrivons un premier exemple de moulage d'un récepteur dans lequel la diversité structurale est générée par des équilibres conformationnels et configurationnels. Ainsi, le récepteur **4** présentant la plus grande affinité pour un substrat barbiturique **3** peut être sélectionné et amplifié à partir d'une VCL d'isomères conformationnels/configurationnels de mono- et dihydrazones, issus de la réaction entre **1** et **2**, par un processus d'ajustement induit à l'aide de motifs de reconnaissance à liaisons hydrogène (Figure R-1).

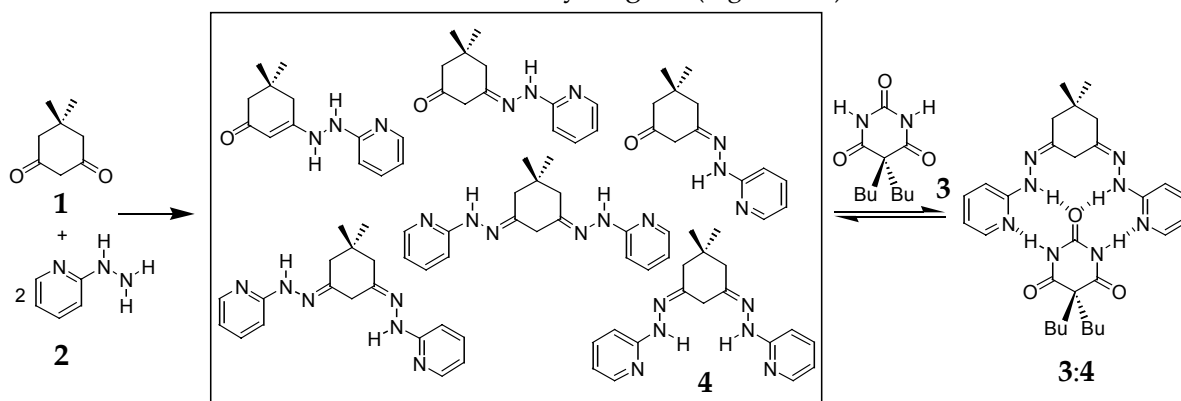


Figure R-1. Sélection et amplification par mécanisme d'ajustement induit du récepteur le plus complémentaire au barbiturate **3**.

L'addition progressive de **3** dans ce mélange d'isomères et de tautomères provoque la disparition graduelle des différents produits, accompagnée de l'émergence quantitative d'une seule nouvelle espèce lorsque un équivalent de **3** a été ajouté. Le complexe **3:4** est identifié, sans équivoque, par des méthodes spectroscopiques et cristallographiques. La force de l'association entre **3** et **4**, ainsi que la réversibilité des équilibres mis en jeu ont été établies.

[‡] V. Berl, I. Huc, J.-M. Lehn, A. DeCian, J. Fischer, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3089.

Deux autres bibliothèques combinatoires dynamiques de récepteurs à liaisons hydrogène, générés par l'équilibre chimique de formation d'imines à partir d'aldéhydes et d'amines, ont été explorées. Leur comportement adaptatif par rapport à une cible rajoutée a été évalué par des méthodes spectroscopiques.

Génération de fibres par auto-assemblage séquentiel hiérarchisé[‡] (Chapitre 2, p. 47)

Le brin moléculaire oligo-isophtalamide **51** subit une réorganisation conformationnelle lorsqu'il lie deux dérivés de l'acide cyanurique **52** servant d'effecteur pour la formation d'un objet discoïde présentant des groupes alkyles disposés radialement (*Figure R-2*).

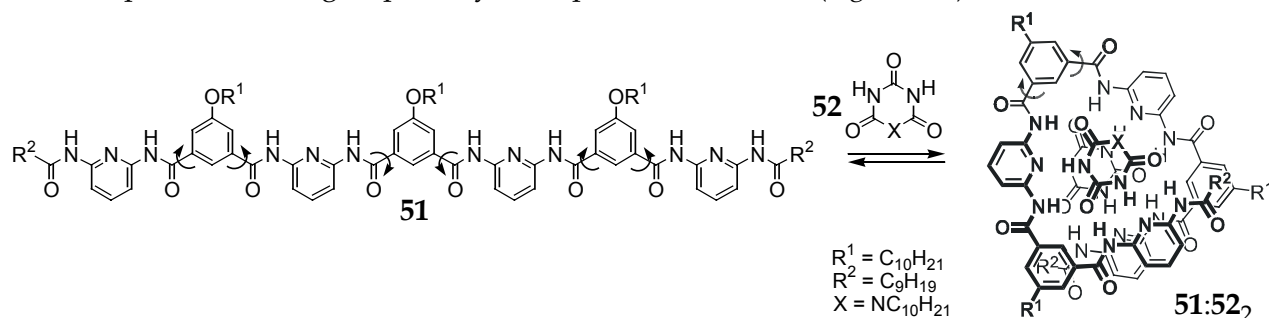


Figure R-2. Enroulement du brin **51** autour d'un template cyanurique **52** dans la première étape de l'auto-assemblage qui peut être considérée comme une déconvolution d'une VCL de conformères pour donner un objet supramoléculaire discret.

Mises en évidence par microscopie électronique (EM), des interactions solvophobes et d'empilement aromatique induisent à leur tour un auto-assemblage de ces disques hélicoïdaux en fibres. Ces données permettent

d'analyser les divers facteurs structuraux et interactionnels qui conduisent à la formation de fibres supramoléculaires par un processus d'auto-assemblage séquentiel hiérarchisé (*Figure R-3*).^[3] Elles suggèrent aussi des stratégies pour la génération contrôlée d'assemblages supramoléculaires de types donnés à l'aide d'effecteurs spécifiques.

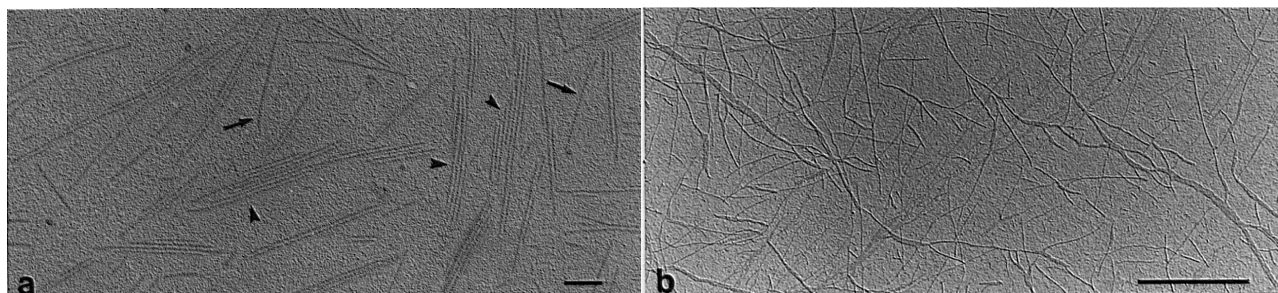
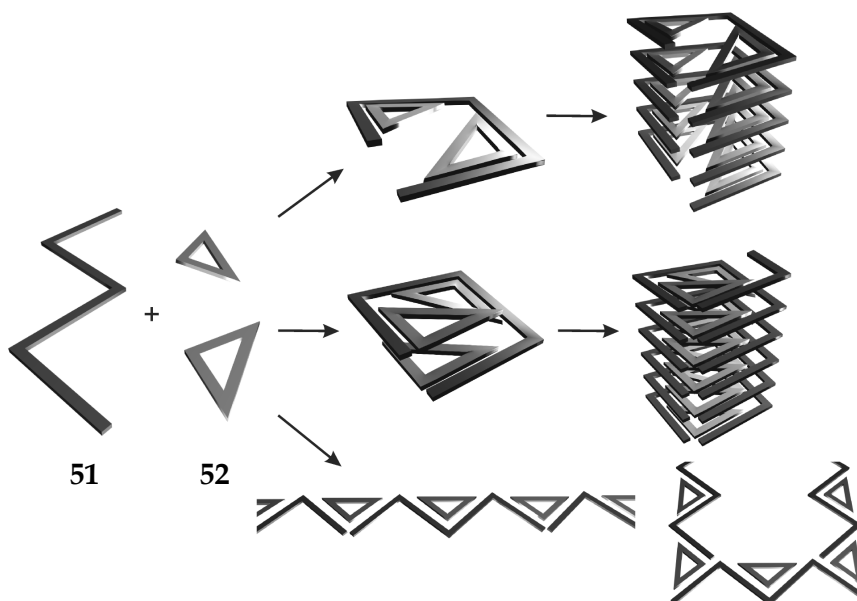


Figure R-3. Représentation schématique de processus d'auto-assemblage séquentiel hiérarchisé (en haut). a) Image EM d'une solution de **51:52₂** (5 mM) dans le $C_2H_2Cl_4$ (échelle : 0.1 μm) et b) d'une solution de **51:52₂** (2 mM) dans le $C_2H_2Cl_4$ /heptane 1 : 9 (échelle : 1 μm).

[‡] V. Berl, M. J. Krische, I. Huc, J.-M. Lehn, M. Schmutz, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1938.

Formation et interconversion dynamique de simples et doubles hélices moléculaires maintenues par liaisons hydrogène et par empilement aromatique[‡] (Chapitre 3, p. 73)

L'auto-organisation de molécules en architectures hélicoïdales est très répandue dans la nature. Par contre, la formation de doubles hélices moléculaires par reconnaissance directe entre brins est une particularité presque exclusive des acides nucléiques^[4a] et de leurs analogues. Elle n'est connue qu'avec certains polymères, et chez des peptides tels que la gramicidine,^[4b] composés d'acides aminés de configurations *L* et *D* alternées.

Cette partie du travail décrit l'auto-organisation en simples hélices d'une nouvelle famille de brins moléculaires synthétiques, et leur reconnaissance moléculaire pour donner lieu à des édifices double-hélicoïdaux bien définis, mimant ainsi le comportement moléculaire et structural de l'ADN. Le codon d'hélicité constituant la totalité des oligomères synthétisés est une séquence linéaire alternée d'unités 2,6-diaminopyridine et pyridine-2,6-dicarboxyle (Figure R-4).

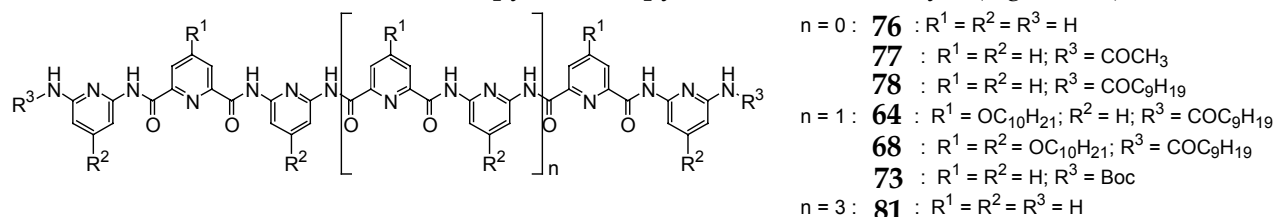


Figure R-4. Brins moléculaires synthétisés et étudiés.

L'échange lent entre simples et doubles hélices en solution a été mis en évidence par différentes techniques RMN du proton (Figure R-5a,b). La coexistence des deux types de structures a été confirmée par leur caractérisation à l'état solide par analyse cristallographique (Figure R-5c,d). Les nombreuses structures obtenues montrent que des interactions de van-der-Waals et des liaisons hydrogène sont à l'origine de la cohésion des doubles hélices. Ces structures ont été modélisées par une série de calculs de dynamique stochastique. De plus, des processus dynamiques générant de la dissymétrie au sein des brins d'un duplex ont été identifiés et étudiés.

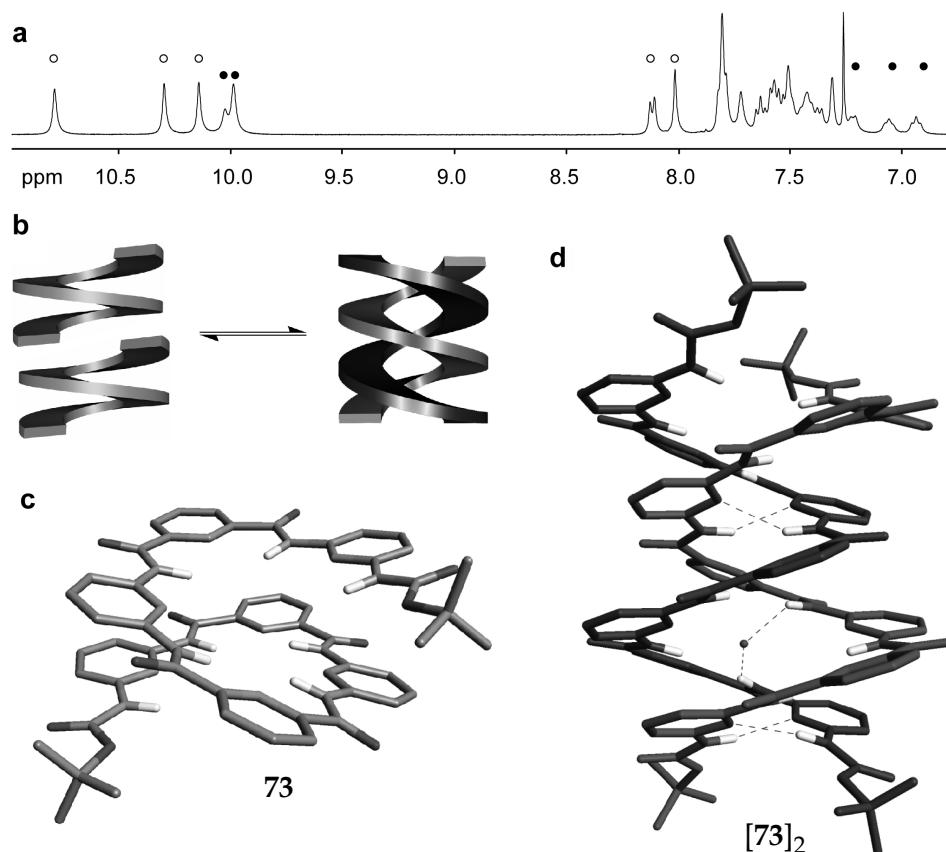


Figure R-5.

a) Spectre RMN du proton (400 MHz) de **64** à 25 mM dans CDCl_3 . Quelques signaux sont attribués au monomère (○) et au dimère (●).

b) Représentation schématique de l'équilibre monomère-dimère caractérisé en solution pour les heptamères **64**, **68**, **73** et pour le pentamère **78**.

c) Structure cristalline de la forme en simple hélice de **73** déterminée par diffraction des rayons-X. Les hydrogènes CH sont omis.

d) Structure cristalline de la forme dimérique double-hélicoïdale de **73** déterminée par diffraction des rayons-X. Les lignes pointillées sont des liaisons hydrogène inter-brins. Les hydrogènes CH sont omis.

[‡] V. Berl, I. Huc, R. G. Khoury, M. J. Krische, J.-M. Lehn, *Nature* **2000**, 407, 720.

Les polymères supramoléculaires en tant que matériaux dynamiques (Chapitre 4, p. 133)

Le domaine des matériaux dynamiques couvre tous les matériaux dont les composants sont reliés par des connections *réversibles* et subissent spontanément et de manière continue des processus d'assemblage et de désassemblage. Si la nature de ces connections est non-covalente, on parle de matériaux supramoléculaires, et plus précisément de polymères supramoléculaires (SP) lors de la polyassociation de composants monomériques (auto-)complémentaires résultant dans la formation d'objets fibrillaires de taille micrométrique.^[5] Par leur comportement dynamique et instruit, les SP peuvent être considérés comme des VCLs dont la distribution des constituants peut s'adapter suivant des conditions extérieures.

Cette dernière partie du travail présente un nouveau système de polymères supramoléculaires à *deux* composants homoditopiques capables de s'agréger en fibres de dimensions micrométriques. Dans des solvants apolaires ou chlorés, la polymérisation linéaire est assurée par la forte affinité entre les sites de reconnaissance à liaisons hydrogène à double-face ADA-ADA entre le bis-substrat **83** et le bis-récepteur **87** (Figure R-6a). Le comportement d'agrégation du système $[83:87]_n$ a été mis en évidence par des études de RMN, de microscopie électronique (Figure R-6b) et de viscosimétrie. Sa forte sensibilité à la concentration, à la température, à la stoechiométrie et au rajout d'un agent de terminaison de chaîne **52** ou d'un agent réticulant **90** a démontré le caractère adaptatif de ces nouveaux matériaux. Un modèle mathématique thermodynamique a été développé et corrobore nos observations expérimentales.

a) Substrat et récepteur homoditopique pour la polymérisation linéaire

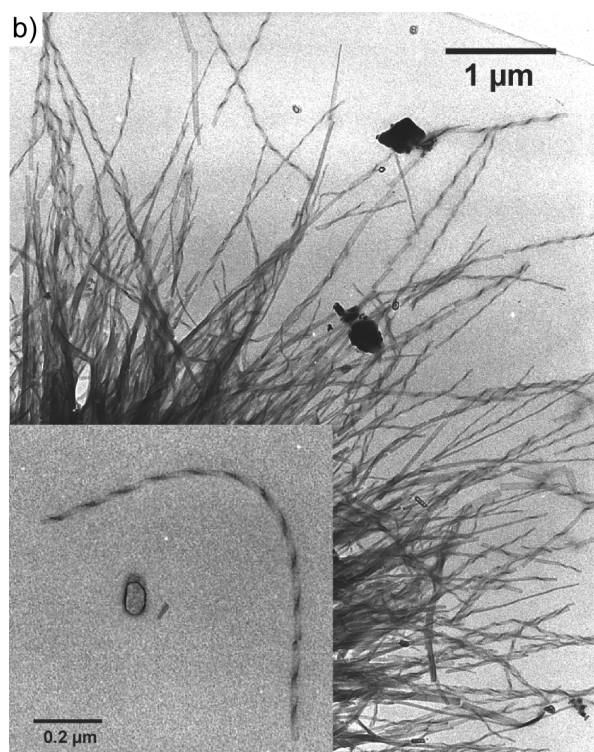
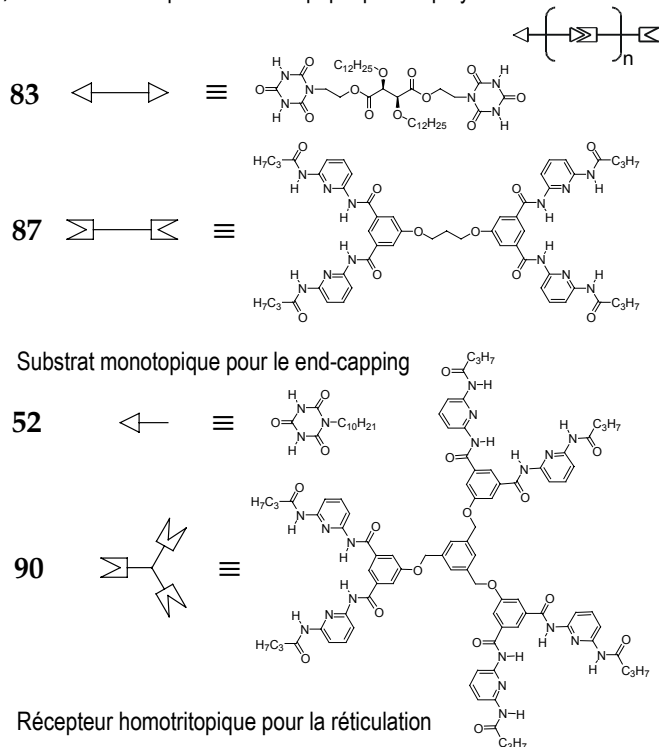


Figure R-6. a) Composants moléculaires. b) Image EM : fibres hélicoïdales obtenues de $[83:87]_n$ à 5mM en $C_2H_2Cl_4$.

- [1] a) J.-M. Lehn, *Chem Eur. J.* **1999**, 5, 2455; b) A. Ganesan, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 2828; c) A. V. Eliseev, *Curr. Opin. Drug. Disc. Develop.* **1998**, 1, 106.
- [2] a) B. Hasenknopf, J.-M. Lehn *et al.*, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1838; b) B. Hasenknopf, J.-M. Lehn *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10956; c) I. Huc, J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, 94, 2106.
- [3] a) I. S. Choi, N. Bowden, G. M. Whitesides, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 3078; b) M. Suárez, J.-M. Lehn, S. C. Zimmerman, A. Skoulios, B. Heinrich, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9526; c) C. Fouquey, J.-M. Lehn, *Adv. Mater.* **1990**, 2, 254; d) T. Gulik-Krzywicki, C. Fouquey, J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, 90, 163.
- [4] a) J. D. Watson, F. H. C. Crick, *Nature* **1953**, 171, 737; b) D. A. Langs, *Science* **1988**, 241, 188.
- [5] a) J.-M. Lehn, *Macromol. Chem., Macromol. Symp.* **1993**, 69, 1; b) R. S. Sijbesma, F. H. Beijer, L. Brunsveld, B. J. B. Folmer, J. H. K. Ky Hirschberg, R. F. M. Lange, J. K. L. Lowe, E. W. Meijer, *Science* **1997**, 278, 1601.

Conclusion and Abstract

Structural, Dynamic and Combinatorial Aspects of Organic Supramolecules Generated Through Self-Assembly

The work presented herein describes how hydrogen bond mediated molecular recognition can be successfully implemented as a selection and amplification procedure from dynamic combinatorial libraries of synthetic receptors through molding processes. By the same token, molecular recognition of effector molecules through hydrogen bonding has been shown to operate in a sequence of hierarchical self-assembly events generating polymeric fibrous superstructures from a molecular strand. Subsequent studies have addressed the topic of molecular helicity by the development of model compounds capable of undergoing molecular recognition directed self-assembly into discrete double-helical architectures, thus mimicking the molecular and structural behavior of DNA. Another part of the work illustrates the adaptive behavior of a novel class of supramolecular polymers. The thesis includes conceptual aspects and the syntheses of the employed molecular components, the optimization of the self-assembly conditions and the characterization of the molecular and supramolecular species.

Exploration of the Concept of Dynamic Combinatorial Libraries[‡] (Chapter 1, p. 9)

Whereas 'classical' combinatorial chemistry (CC) relies on the synthesis of large libraries of discrete, static compounds, dynamic combinatorial chemistry (DCC)^[1,2] makes use of the reversibility of the combinations between the initial building blocks, generating 'virtual combinatorial libraries' (VCLs). This dynamic approach to CC circumvents the need for synthesizing each library component by allowing an added target molecule to selectively amplify the most complementary component from the mixture.

We describe a first example of a receptor molding process, in which the structural diversity is generated by conformational/configurational equilibria. Thus, receptor **4** presenting the highest affinity for a barbituric substrate **3** can be quantitatively amplified from a VCL of equilibrating conformational/configurational isomers of mono- and dihydrazones, generated from **1** and **2**, by an induced fit mechanism that operates *via* H-bond mediated molecular recognition (*Figure R-1*).

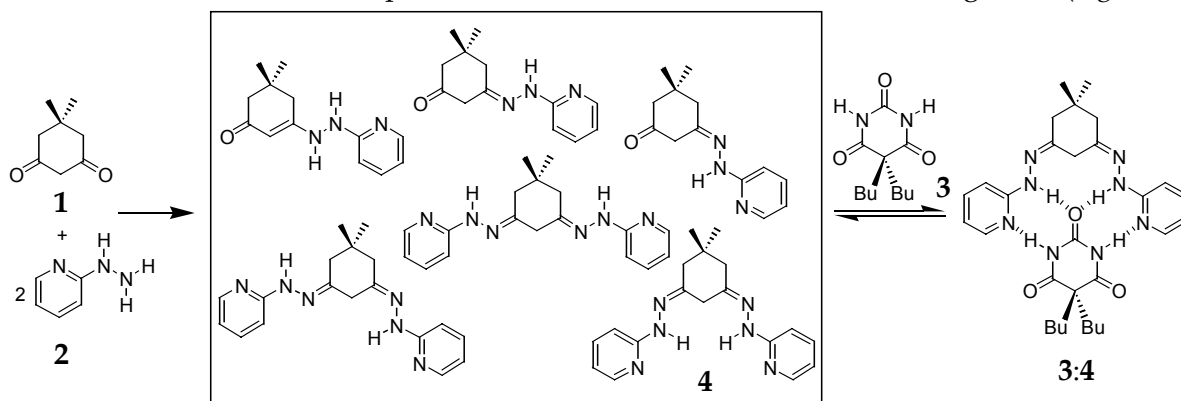


Figure R-1. Induced fit selection and amplification of the receptor presenting the highest affinity for barbiturate **3**.

Progressive addition of **3** to the equilibrating mixture of isomers and tautomers leads to the gradual disappearance of the different products, accompanied by the emergence of a single new species at one equivalent of **3**. Complex **3:4** was unambiguously identified by spectroscopic and crystallographic methods. The strength of association between **3** and **4** as well as the reversibility of the equilibria involved were further established in a series of competition experiments.

[‡] V. Berl, I. Huc, J.-M. Lehn, A. DeCian, J. Fischer, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3089.

Two further synthetic receptor DCLs, generated through reversible imine formation from aldehydes and primary amines, have been explored. Their adaptive behavior upon the addition of a hydrogen bonding target have been evaluated by spectroscopic analytical methods.

Fiber Generation Through Sequential Hierarchical Self-Assembly[‡] (Chapter 2, p. 47)

The linear oligo-isophthalamide strand **51** undergoes a conformational reorganization upon binding of a cyanuric template **52** as effector to afford a helical disklike object possessing radially disposed alkyl residues (Figure R-2).

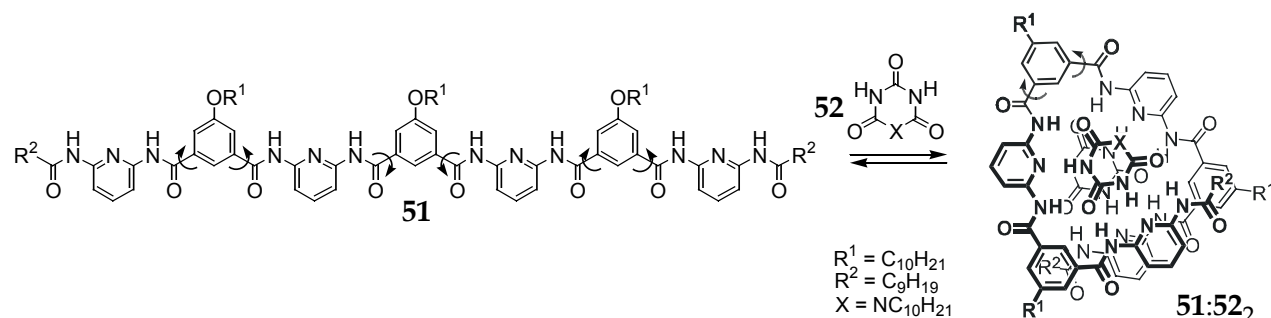


Figure R-2. Winding of strand **51** around a cyanuric template **52** in the first self-assembly step, which can be viewed as a deconvolution of a VCL of rotamers to yield a discrete supramolecular object.

Solvophobic and stacking interactions, in turn, drive a "second level" self-assembly of the templated structure, the stacking of the helical disks to yield fibers as revealed by electron microscopy (Figure R-3, bottom).^[3] These data provide insight into the interplay of the different structural and interactional features of the molecular components towards the formation of supramolecular fibers through sequential hierarchical self-assembly events (Figure R-3, top) and suggest design strategies for the effector-controlled generation of related supramolecular assemblies.

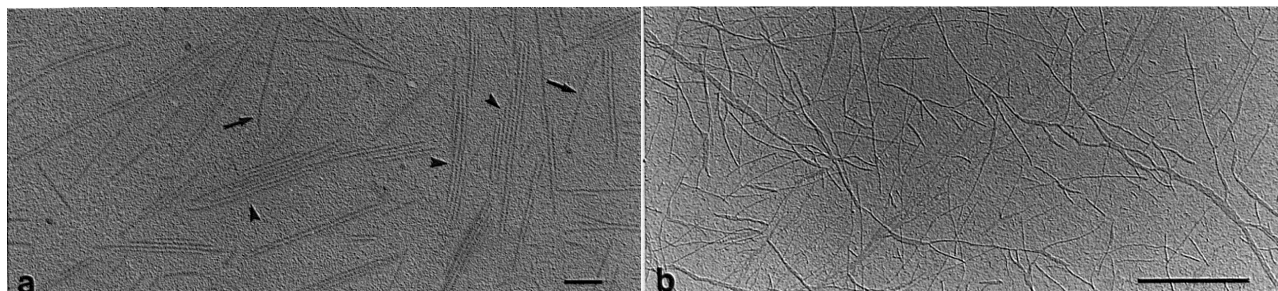
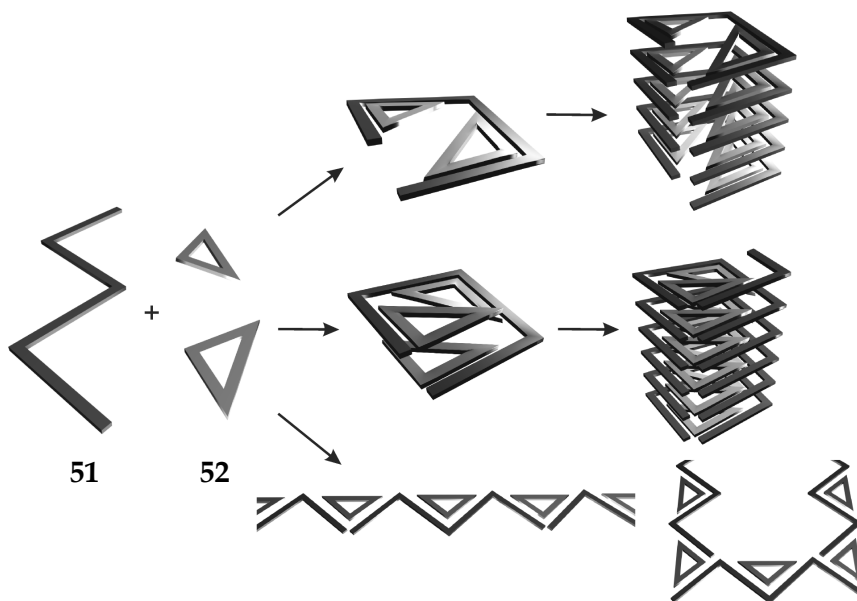


Figure R-3. Top: Schematic representation of a sequential hierarchical self-assembly process. Bottom: a) EM micrographs of a 5 mM solution of **51:52₂** in $C_2H_2Cl_4$ (scale : 0.1 μm) and b) of a 2 mM solution of **51:52₂** in $C_2H_2Cl_4$ /heptane 1 : 9 (scale : 1 μm).

[‡] V. Berl, M. J. Krische, I. Huc, J.-M. Lehn, M. Schmutz, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1938.

Formation and Dynamic Interconversion of Molecular Single and Double Stranded Helices Held by Hydrogen Bonding and Aromatic Stacking[‡] (Chapter 3, p. 73)

Self-organisation of molecules into single helical architectures is widespread in nature. However, double helical motifs based on interstrand recognition are much less common and represent an almost exclusive feature of nucleic acids^[4a] and their analogues and of polypeptides composed of amino acids with alternating *L*- and *D*-configurations, such as gramicidine.^[4b]

This part of the work describes the helical self-organisation of a novel class of synthetic molecular strands, and, more remarkably, their self-recognition yielding discrete double-helical molecular architectures, mimicking the molecular and structural features of DNA. The helical codon that constitutes the whole family of synthesized oligomers operates through intramolecular hydrogen bonding within the linear sequence of alternating 2,6-diaminopyridine and pyridine-2,6-dicarbonyl units (Figure R-4).

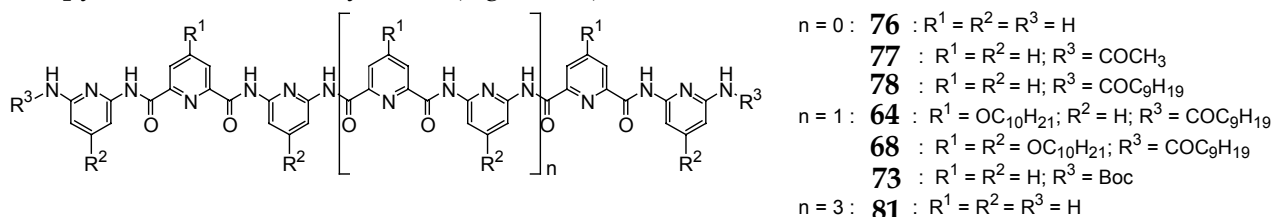


Figure R-4. Synthesized and studied molecular strands.

The slow dynamic exchange between single and double helices in solution has been shown by different ¹H NMR techniques (Figure R-5a,b). Both types of structures have been characterized in the solid state by single crystal X-ray diffraction analysis (Figure R-5c,d). The various structures obtained reveal that mainly van-der-Waals interactions, assisted by H-bond formation, insures the stability and the cohesion of the double helices. The structures have been modelled by dynamic stochastic simulations. Moreover, the dynamic processes generating dissymmetry within the strands of a duplex have been identified and studied.

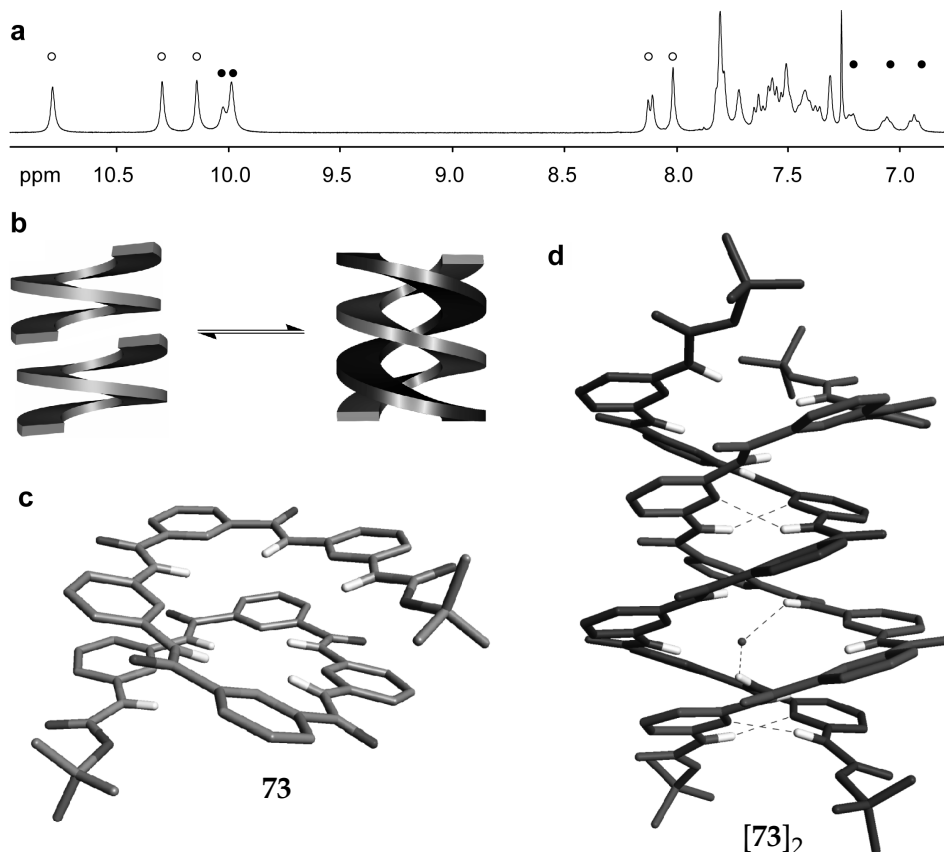


Figure R-5.

a) ¹H NMR spectrum (400 MHz) of **64** at 25 mM in CDCl₃. Some of the signals are assigned to the monomer (○) and to the dimer (●).

b) Schematic representation of the monomer-dimer equilibrium characterized in solution for heptamers **64**, **68**, **73** and for pentamer **78**.

c) Crystal structure of the single helical form of **73** as determined by X-ray diffraction analysis. CH hydrogen atoms have been omitted for clarity.

d) Crystal structure of the double helical form of **73** as determined by X-ray diffraction analysis. Interstrand hydrogen bonds are represented as dotted lines. CH hydrogen atoms have been omitted for clarity.

[‡] V. Berl, I. Huc, R. G. Khoury, M. J. Krische, J.-M. Lehn, *Nature* **2000**, 407, 720..

Supramolecular Polymers – Towards Novel Adaptive Materials (Chapter 4, p. 133)

The field of dynamic materials covers all materials whose molecular components are linked through *reversible* connections and spontaneously and continuously undergo dynamic self-assembly and disassembly processes. If these connections are of noncovalent nature, supramolecular materials are generated. The defined polyassociation of monomeric (self)-complementary units generates supramolecular polymers (SPs), which aggregate into fibrous objects of micrometric dimensions.^[5] By their dynamic and instructed behavior, the SPs can be viewed as VCLs, in which the species distribution can adapt under the influence of an external stimulus.

In this last part of the work we present a novel two component homoditopic supramolecular polymer system capable of associating into polymeric fibers of multi-micrometric dimensions. The strong affinity of the DAD-DAD hydrogen bonding sites of bisreceptor **87** for double-faced cyanuric acid type wedges **83** (Figure R-6a) drives the supramolecular polymeric assembly in apolar and chlorinated organic solvents. The aggregation behavior of the $[83:87]_n$ system into polymeric and fibrous structures has been evidenced by NMR analytical methods, by electron microscopy (EM) analysis (Figure R-6b) and by viscosimetric studies, from a variety of organic solvents and solvent mixtures. The strong influence of concentration, temperature, stoichiometry, as well as of end-capping **52** and cross-linking **90** agents on the fiber formation process has demonstrated the adaptive character of these novel materials. A mathematical model has been developed correlating the experimental data with the calculated polymer distributions.

a) Homoditopic substrate and receptor for linear polymerization

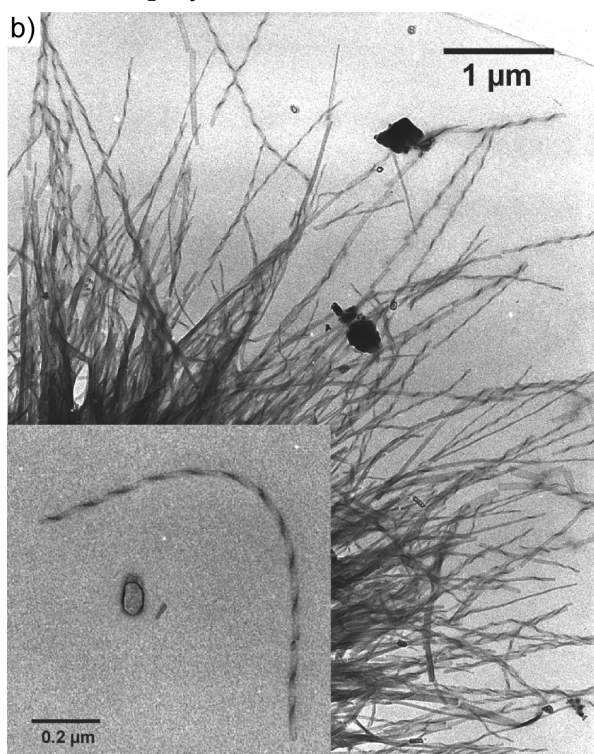
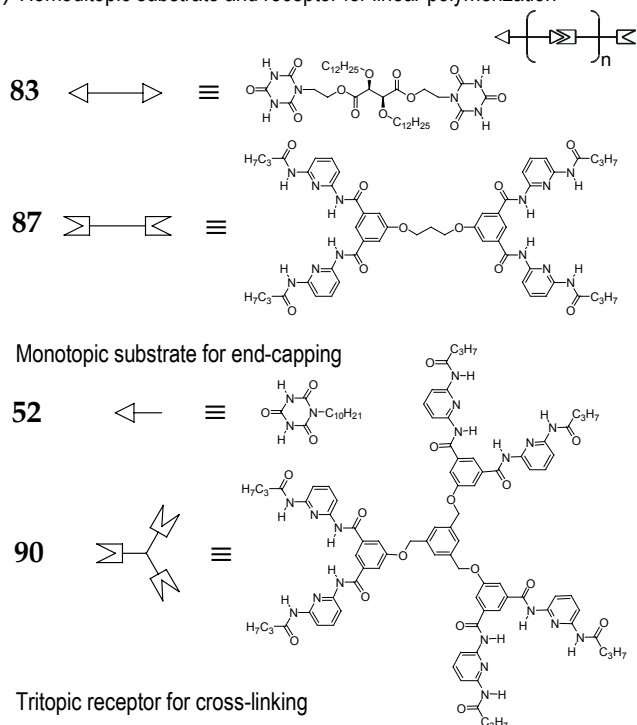


Figure R-6. a) Molecular components. b) EM analysis: helical fibers of $[83:87]_n$ obtained from a 5mM solution in $C_2H_2Cl_4$.

- [1] a) J.-M. Lehn, *Chem Eur. J.* **1999**, *5*, 2455; b) A. Ganesan, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2828; c) A. V. Eliseev, *Curr. Opin. Drug. Disc. Develop.* **1998**, *1*, 106.
- [2] a) B. Hasenknopf, J.-M. Lehn *et al.*, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1838; b) B. Hasenknopf, J.-M. Lehn *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10956; c) I. Huc, J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 2106.
- [3] a) I. S. Choi, N. Bowden, G. M. Whitesides, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 3078; b) M. Suárez, J.-M. Lehn, S. C. Zimmerman, A. Skoulios, B. Heinrich, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9526; c) C. Fouquey, J.-M. Lehn, *Adv. Mater.* **1990**, *2*, 254; d) T. Gulik-Krzywicki, C. Fouquey, J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 163.
- [4] a) J. D. Watson, F. H. C. Crick, *Nature* **1953**, *171*, 737; b) D. A. Langs, *Science* **1988**, *241*, 188.
- [5] a) J.-M. Lehn, *Macromol. Chem., Macromol. Symp.* **1993**, *69*, 1; b) R. S. Sijbesma, F. H. Beijer, L. Brunsveld, B. J. B. Folmer, J. H. K. Ky Hirschberg, R. F. M. Lange, J. K. L. Lowe, E. W. Meijer, *Science* **1997**, *278*, 1601.

PUBLICATIONS DOCTORALES

1. **Volker Berl**, Ivan Huc, Jean-Marie Lehn*, André DeCian, Jean Fischer
'Induced Fit Selection of a Barbiturate Receptor from a Dynamic Structural and Conformational/Configurational Library'
Eur. J. Org. Chem. **1999**, 3089-3094.
2. **Volker Berl**, Michael J. Krische, Ivan Huc, Jean-Marie Lehn*, Marc Schmutz
'Template-Induced and Molecular Recognition-Directed Hierarchical Generation of Supramolecular Assemblies from Molecular Strands'
Chem. Eur. J. **2000**, 6, 1938-1946.
3. **Volker Berl**, Ivan Huc*, Richard G. Khoury, Michael J. Krische, Jean-Marie Lehn*
'Interconversion of Single and Double Helices from Molecular Strands'
Nature **2000**, 407, 720-723.
4. **Volker Berl**, Ivan Huc*, Richard G. Khoury, Jean-Marie Lehn*
'Helical Molecular Programming – Folding of Oligo-pyridinedicarboxamides into Molecular Single Helices'
manuscrit en préparation.
5. **Volker Berl**, Ivan Huc*, Richard G. Khoury, Jean-Marie Lehn*
'Dimerization of Oligo-pyridinedicarboxamides into Molecular Double Helices'
manuscrit en préparation.
6. **Volker Berl**, Mike J. Krische, Richard G. Khoury, Victoria Ulery, Jean-Marie Lehn*
'Supramolecular Polymers: Towards Novel Dynamic Adaptive Materials'
manuscrit en préparation.

PUBLICATION PRÉ-DOCTORALE (DEA/ 'Diplomarbeit')

7. Jennifer A. Wytko, **Volker Berl**, Marc McLaughlin, Rik R. Tykwinski, Martin Schreiber, François Diederich*, Claudine Boudon, Jean-Pierre Gisselbrecht, Maurice Gross
'Porphyrin-[(E)-1,2-Diethynylethene] Scaffolding: Synthesis and Optical and Electrochemical Properties of Multi-nanometer-Sized Porphyrin Arrays'
Helv. Chim. Acta **1998**, 81, 1964-1977.

RÉALISATION DU JEU **Moleko**[®] - Objectif molécule

*Projet trilingue, le développement d'un nouveau jeu de société à caractère éducatif autour de la Chimie, nommé **Moleko**[®], avait pour but la défense, l'illustration et la promotion de la Chimie auprès du public.*

8. **Volker Berl**, Michèle Kirch, Jean-Marie Lehn*
Moleko[®], France Trademark, N° FR97/698452, **1997**.
9. **Volker Berl**, Michèle Kirch, Jean-Marie Lehn*
Moleko[®], International Trademark, N° 98/689373, **1998**.
10. **Volker Berl**, Michèle Kirch, Jean-Marie Lehn*
Moleko[®] - Objectif molécule, **Moleko**[®] - Abenteuer Molekül, **Moleko**[®] - The Molecule Game (jeu de société)
CNRS-Éditions **1998** (28,5 x 35,5 x 7,0), ISBN 2-271-05655-1.

*„Was wir wissen,
ist ein Tropfen,
was wir nicht wissen,
ein Ozean.“*

Isaac Newton



