Numéro National de Thèse : 2019LYSEN024

THÈSE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

opérée par

l'École Normale Supérieure de Lyon

École Doctorale N°206
École Doctorale de Chimie (Chimie, Procédés, Environnement)

Discipline : Chimie

Soutenue publiquement le 19 juillet 2019 par :

Maëlle MOSSER

Molécules chirales à géométrie hélicoïdale : synthèse et modulation de leurs propriétés spectroscopiques par leur environnement

---

Devant le jury composé de :

COQUEREL, Yoann	Directeur de Recherche	Institut des Sciences Moléculaires, Marseille	Rapporteur
JIERRY, Loïc	Professeur	Institut Charles Sardon, Strasbourg	Rapporteur
DUMONT, Elise	Professeure	École Normale Supérieure de Lyon	Examinatrice
DUROLA, Fabien	Chargé de Recherche	Centre de recherche Paul Pascal, Bordeaux	Examinateur
GUY, Laure	Ingénieure de Recherche	École Normale Supérieure de Lyon	Directrice

Remerciements

Avec ce manuscrit et ma soutenance, s'achèvent 5 années de thèse durant lesquelles j'ai reçu la confiance et le soutien de nombreuses personnes. Je tiens à toutes les remercier car elles ont participé de près ou de loin à cette aventure et, sans elles, ces années n'auraient pas été aussi enrichissantes et rayonnantes. Elles ont toutes donné, chacune à leur échelle, une résonnance particulière à ce proverbe africain que j'apprécie beaucoup « Seul on va plus vite, ensemble on va plus loin ».

En premier lieu, un immense merci… des millions de mercis à Laure Guy de m'avoir proposé ce sujet de thèse riche d'ouverture et de diversité, de m'avoir accueillie dans une équipe exceptionnelle et de m'avoir encadrée, guidée à travers les espoirs, déceptions et questionnements avec tant de disponibilité et d'implication. Merci Laure pour ton soutien, tes encouragements et ton enthousiasme qui ont contribué à me motiver et à me permettre de vivre cette thèse sereinement. Merci également de m'avoir offert la liberté de m'organiser et de m'investir dans mes missions d'enseignements et mes projets de vulgarisation.

J'adresse toute ma gratitude à Chantal Andraud, directrice du laboratoire de Chimie, pour la gentillesse de son accueil au sein du laboratoire, ainsi que pour son intérêt régulier et bienveillant sur l'avancement de mes travaux. Merci à Thierry Brotin d'avoir consenti à être mon directeur de thèse officiel le temps du passage de l'HDR et ainsi, me permettre de braver les méandres administratifs de l'inscription et des réinscriptions en thèse. J'adresse également mes remerciements à Philippe Maurin, de m'avoir ouvert la porte du laboratoire de Chimie d'abord en L3 puis en M2 et de m'avoir encouragée et soutenue dans l'obtention mon poste d'Agrégée Préparatrice.

Je tiens à remercier le Dr. Yoann Coquerel et le Pr. Loïc Jierry d'avoir accepté d'être les rapporteurs de ce manuscrit et de l'intérêt qu'ils ont porté à mon travail. Merci également au Pr. Élise Dumont et au Dr. Fabien Durola d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Je remercie chaleureusement, pour leurs conseils et leur soutien, Olivier Maury et Béatrice Pelotier qui ont accompagné avec bienveillance l'évolution de mes projets pendant les nombreux comités de suivis de thèse.

Ces recherches m'ont permis de travailler avec de nombreuses personnes qui ont contribué à enrichir ma thèse. Je tiens à remercier tous les collaborateurs avec qui j'ai œuvré, notamment pour l'étude de la réaction photochimique inattendue. Tout d'abord, un immense merci particulier à Cyrille Monnereau, pour cette étude, j'ai en effet eu la chance de bénéficier d'un co-encadrant sans qui ce projet n'aurait pas pu aboutir. Merci Cyrille de toute ton aide, de tes conseils, de tes idées pour les études de fluorescence et aussi, et surtout, de ton enthousiasme et de ta motivation sans faille quand nous

tournions en rond en quête de ce fameux produit inconnu. Merci également à Katarzyna Matczyszyn et à Marco Deiana, nos collaborateurs polonais pour avoir si rigoureusement étudié les interactions de ce produit photogénéré avec l'ADN et ainsi d'avoir participé à faire vivre ce projet. Je tiens à remercier Mathieu Surin et Maxime Leclercq de m'avoir accueillie en Belgique à Mons pour que je puisse participer aux études d'interaction à l'ADN et ainsi me permettre de commencer à y comprendre quelque chose ! Merci à Alexandra Berlioz-Barbier pour sa patience lors de la recherche de masse en HRMS ainsi qu'à Cécile Chamignon pour son accueil au CRMN, sa gentillesse et son soutien. Merci enfin à Tangui Le Bahers pour les calculs de TD-DFT de spectres de fluorescence et d'absorption, Élise Dumont pour les calculs DFT de déplacements chimiques et Christophe Bucher pour m'avoir accompagnée et épaulée lors des études électrochimiques. Par ailleurs, pour toutes les analyses des propriétés chiroptiques, je remercie Amina Bensalah-Ledoux et Stephan Guy de m'avoir accueillie et guidée à l'ILM pour manipuler leurs appareils *home-made* ECD et CPL.

Parce que le laboratoire ne serait pas le même sans eux, de gigantesques mercis à Jean-Christophe et Delphine pour leur présence au quotidien, leurs conseils, leur soutien et puis surtout pour les séances de sport si intenses « on ne lâche rien ! », les chants et les rires au laboratoire ! Merci également à Sandrine pour toute son aide et le temps passé à résoudre les soucis liés à la RMN, mais aussi pour les barbecues et les mojitos.

Merci à Damien, pour toute la gestion administrative et notre complicité autour des colis perdus, merci également à Marie-Françoise et Edwige, pour leur aide au secrétariat et à Christian pour les récupérations de disque-dur et les « débuggages » informatiques.

À force de changements d'équipe et de déménagement, j'ai eu la chance de partager mon bureau avec de nombreuses personnes lumineuses ! Un immense merci particulièrement à Laure-Lise, pour nos années à papoter, échanger, rigoler, peindre, bricoler, arroser les plantes, boire du thé/café, chanter, et bon, travailler aussi que ce soit tôt le matin, tard le soir, les week-ends ou les jours fériés ;) Merciiiiiiii à Sara et Romain, à notre gang des *Jo-Josettes* pour tous les rires et délires dans le bureau au LR2 et merci également à Bastien qui a partagé le nouveau bureau au LR6 pour nos discussions scientifiques… ou non d'ailleurs. Merci enfin à Martin et Vincent de m'avoir rejoint pour cette dernière année de thèse, de m'avoir soutenue et nourrie de gourmandises pendant la longue période de rédaction de ce manuscrit. Merci à vous, ainsi qu'à Pauline, membre honorifique du bureau, d'avoir apporté votre touche de jeux collaboratifs, de bonne humeur et de rires.

Merci à tous les membres de l'équipe « Chimie Supramoléculaire et Chimie Biologique » pour leurs conseils et leur intérêt pour mon travail lors des group meeting, à tous ceux que j'ai déjà cités et aussi à Andrea, Denis, Floris, Guillaume, Jean-Pierre, Jens, Nicolas.

J'adresse également mes remerciements à tous ceux qui participent à la bonne marche du laboratoire. De grands mercis à chacun, en particulier, à Yann, pour la gestion des solvants, mais aussi les randos

et les cours de botanique sur les orchidées, à Frédéric C et Frédéric L pour tous les bricolages réalisés afin de nous rendre la vie plus facile, à François pour la gestion du suivi des travaux pas vraiment évidents. Merci également à tous les membres du laboratoire que je vois moins souvent mais qui m'ont toujours accueillie avec gentillesse et bonne humeur.

Ces cinq années de thèse n'auraient pas été les mêmes sans la présence des autres doctorants, post-doctorants et stagiaires : nous avons partagé les déboires ou les succès du quotidien en recherche ou en enseignement, des soirées et des sorties Ninka ou Au Bureau, des pauses pommes/glaces, tous ces moments qui participent à la bonne ambiance quotidienne. Je pense en particulier à Alix, Amandine, Antton, Bruno, Carlotta, Caroline, Clément, Damien, Delphine, Émilie, Isis, Jean, Jérémy², Lilian, Mathieu, Orsola, Paul, Quentin, Ruben, Sarah, Shagor, Sylvain ; sans oublier ceux qui ont déjà quitté le laboratoire : Alexandre, Aline, Anaïs, Anh-Thy, Benjamin, Christelle, Christophe, Corentin, Corinne, Dawei, Déborah, Emmanuelle, Eliott, Estelle, François, François-Xavier, Guillaume, Margaux, Martin, Mathilde, Maxime², Raymond, Thomas, Sandra.

Mon poste d'Agrégée Préparatrice m'a permis de donner de nombreux enseignements à l'ENS et d'intégrer une équipe pédagogique motivée et impliquée. Merci à Belen, Élise, Cyrille, et Martin V pour leur gestion du département et pour leur confiance dans nos différents projets, merci également aux autres enseignants avec qui j'ai pu échanger, à tous ceux déjà cités ainsi qu'à Alexandre, Jean-François, Laurent, Martin T, Paul et Vincent. J'aimerais remercier également les différents membres de l'équipe technique du département de chimie pour leur disponibilité et leur aide que ce soit pour les TP ou les projets de vulgarisation. Pour cela, merci à Benjamin, Clément, Christiane, Emmanuelle, Ramlat, Sandrine. Merci enfin à Anne, Fadéla, Flora et Jérôme pour leur efficacité et leur gentillesse qui facilitent notre travail et le rendent plus agréable.

Je tiens également à remercier tous mes amis formidables de promo de chimie qui m'ont entourée et soutenue durant ces 9 années ENS. À Élo, qui a été ma coloc, ma binôme de choc et qui est une amie indéfectible depuis le début, merci pour nos complicités et discussions sans fin ! Merci également à Mathilde, Pierrick, Romain, Benjamin, Arthur, Antoine, pour toutes les soirées, dîners, vacances, week-end, spectacles qui m'ont permis de m'épanouir et de bien m'éclater pendant ces années. Mais l'ENS, ce n'est pas que la chimie, c'est la rencontre avec d'autres personnes épatantes : nous nous sommes serrés les coudes et avons partagé espoirs et doutes de thèse, merci à mes chères coloc Sarah, Diane et aussi Pauline, mais encore à Olivier, Nathalie, Paco, Jean-Loup, Arthur, Aude, Baptiste, Tanguy, Amélie, Yoann, Hélène, Nicolas, Mathilde, Jérémy, Eléonore, Nathalie.

Merci également aux amis de plus longue date qui, même si la chimie était lointaine pour certains, ont toujours cherché à s'intéresser et à valoriser mon travail. Merci à mes amis d'enfance Justine, Valère et Maxime, mes copines du lycée, Cindy, Delphine, Lucie, Marion et Sophie, mes copines de prépa Perrine, Sarah et mon binôme de prépa Nicolas.

Je remercie du fond du cœur toute ma famille, Mosser et Boussard, qui a toujours été présente dans les bons et moins bons moments. Un gigantesque merci particulier à Domi et Jean-Do, mes parents qui m'ont toujours soutenue, voire portée, et encouragée, merci pour les vacances et week-end de retour au bercail toujours synonymes de détente et de bien-être, merci de m'avoir guidée pour me permettre de grandir et devenir celle que je suis. Un merci tout spécial à ma maman pour la relecture rapide et efficace de ce manuscrit. Merci à Solenne, ma petite sœur pour tous les coups de fil en mode déprime, pour les complicités et enfin les rires pour retrouver le moral et merci à Nirvan pour sa bonne humeur permanente. Merci également à toute la famille Besse pour son accueil toujours agréable et pour son intérêt dans le déroulement de cette thèse.

Enfin, merci à Apollos sans qui ces dernières années n'auraient vraiment pas été aussi belles. Merci pour ton soutien sans faille à supporter mes questionnements, mes états d'âme de doctorante, pour nos week-ends sérénisants et notre quotidien épanouissant, je me réjouis de la suite de nos aventures ensemble !

Sommaire

Liste des abréviations 1

Introduction générale 3

Chapitre 1 : Vers de nouvelles familles de molécules à géométrie hélicoïdale 7

I. La chiralité et les propriétés chiroptiques 9

I.1. Définition de la chiralité 9

I.2. Types de chiralité 9

I.2.a. Chiralité ponctuelle 9
I.2.b. Chiralité planaire 10
I.2.c. Chiralité axiale 11
I.2.d. Chiralité hélicoïdale 13

I.3. Obtention de molécules énantiomériquement pures 15

I.3.a. Synthèse 15
I.3.b. Dédoublement racémique 19
I.3.c. Barrière de racémisation 22

I.4. Propriétés chiroptiques 23

I.4.a. Polarisation de la lumière 23
I.4.b. Pouvoir rotatoire 25
I.4.c. Absorption, dichroïsme circulaire électronique (ECD) et dispersion rotatoire optique (ORD) 26
I.4.d. Fluorescence et luminescence polarisée circulairement (CPL) 31
I.4.e. Détermination de la configuration absolue d'une molécule chirale 33

II. Modulation des propriétés chiroptiques 35

II.1. Rôle de l'absorption 35

II.2. Rôle de la structure 37

II.3. Rôle de l'angle dièdre pour les molécules biaryles 38

II.3.a. Couplage excitonique 38
II.3.b. Influence de l'angle dièdre 39

II.4. Influence de l'environnement chimique 40

II.4.a. Solvant 40
II.4.b. Protonation 42
II.4.c. Complexation avec des anions ou des cations 43

II.5. Contexte et objectifs 45

II.5.a. Contexte 45
II.5.b. Objectifs 49

III. Synthèses des différentes familles de molécules 49

III.1. Synthèse décrite 50
III.1.a. Voie de synthèse en série racémique 50
III.1.b. Obtention des molécules en série énantiopure 51
III.2. Synthèse de nouvelles familles de molécules 52
III.3. Synthèse de molécules solubles dans l'eau 53
III.3.a. Stratégie mise en place 53
III.3.b. Ajout de chaînes PEG 54
III.3.c. Autres essais de modifications du squelette en vue d'une hydrosolubilisation 57
III.4. Synthèse des molécules monomériques 58
III.5. Bilan 59

Chapitre 2 : Étude des molécules biaryles et hélicénoïdes en fonction de leur environnement 63

I. Étude des propriétés en fonction de la structure de la molécule 65
I.1. Propriétés géométriques 65
I.2. Propriétés spectroscopiques 66
I.2.a. ORD et pouvoir rotatoire 66
I.2.a. Absorbance et ECD 69
I.2.b. Fluorescence et CPL 71

II. Étude des propriétés en présence de protons 73
II.1. Objectifs 73
II.2. Étude préliminaire par RMN 73
II.3. Étude des effets chiroptiques de la protonation par ECD 77
II.3.a. En milieu organique 77
II.3.b. En milieu aqueux 81
II.3.c. Influence du solvant et de la chaîne PEG 84
II.4. Étude de fluorescence et CPL 86

III. Étude de la complexation avec des métaux 88
III.1. Vers de la catalyse énantiosélective 88
III.1.a. Utilisation de ligands biaryles et hélicénoïdes en catalyse 88
III.1.b. Objectifs 90
III.2. Étude de complexation avec les métaux par RMN 90
III.3. Essais de cristallisations 94

IV. Conclusion 95

Chapitre 3 : Étude d'une nouvelle réaction photochimique et étude d'intercalation avec l'ADN 97

I. Intercalation avec l'ADN 99
I.1. Structure de l'ADN 99

I.1.a. Forme canonique de l'ADN *99*
I.1.b. Formes non canoniques : les G-quadruplexes *99*

I.2. Objectifs 101

II. Étude d'une réaction photochimique inattendue 101

II.1. Non stabilité de 1-OPEG$_5$ sous irradiation continue 102

II.2. Influence de différents paramètres 103

II.2.a. Influence du solvant et de la structure *103*
II.2.b. Influence de la longueur d'onde d'irradiation *104*
II.2.c. Influence de l'oxygène *105*

II.3. Génération d'oxygène singulet 106

II.3.a. Intérêt *106*
II.3.b. Détermination du rendement quantique de génération d'oxygène singulet *108*

III. Détermination de la structure du produit photogénéré 111

III.1. État des lieux 111

III.2. Structure de la molécule 112

III.2.a. Études de résonance magnétique nucléaire (RMN) *113*
III.2.b. Études de spectrométrie de masse haute résolution (HRMS) *118*
III.2.c. Études théoriques de TD-DFT *119*
III.2.d. Études de dichroïsme circulaire *120*

III.3. Irradiation en milieu organique 121

III.3.a. Réaction photochimique en milieu organique *121*
III.3.b. Études électrochimiques *123*

III.4. Conclusion et perspectives 125

IV. Étude de l'intercalation avec l'ADN 126

IV.1. Études par absorbance 127

IV.2. Études par dichroïsme circulaire 128

IV.2.a. Effets morphologiques sur les signaux ECD de l'ADN *128*
IV.2.b. Propriétés chiroptiques des molécules liées aux systèmes d'ADN *129*

IV.3. Études de l'intercalation de 16^{2+} par fluorescence 130

IV.3.a. Tests de déplacement compétitif de fluorescence *130*
IV.3.b. Mesures de fluorescence *131*

V. Conclusion et perspectives 135

Chapitre 4 : Modification du squelette avec des acides boroniques pour la détection de sucres 137

I. Les acides boroniques : outils de reconnaissance moléculaire 139

I.1. Présentation 139

I.2. Structure et géométrie 139

I.3. Équilibre en présence de nucléophile 140

I.3.a. Équilibre en milieu aqueux, caractère acide des acides boroniques *140*

I.3.b. Complexation diol-acide boronique *140*

II. Détection des sucres par les acides boroniques 141

II.1. Les sucres : cibles de choix 141

II.2. Méthodes de détection 142

II.2.a. Méthode de détection directe *143*

II.2.b. Méthode de détection indirecte *145*

II.3. Objectifs 146

III. Réaction compétitive entre un sucre et une molécule biaryle : reconnaissance indirecte 148

III.1. Essais de synthèse 148

III.2. Modification de structures pour obtenir un bore tétragonal 150

III.3. Étude par RMN 155

III.4. Études par ECD 158

IV. Vers la reconnaissance directe des sucres 160

IV.1. Rappels des objectifs 160

IV.2. Essais de synthèse 161

IV.3. Conclusion et perspectives 162

V. Conclusion et perspectives 163

Conclusion générale et perspectives 165

Partie expérimentale 170

Références 222

Abréviations et acronymes

ADN	acide désoxyribonucléique
APTS	acide paratoluènesulfonique
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
BINOL	1,1'-bi-2-naphtol
BNP	1,1-binaphtyl-2,2-diyl hydrogénophosphate
BPA	acide binaphtyl-2,2'-diyl phosphorique
cat.	catalytique
CCSM	Centre Commun de Spectrométrie de Masse
CIP	Cahn, Inglod et Prelog (règles de)
CLOA	Combinaison Linéaire d'Orbitales Atomiques
COSY	COrrelated SpectroscopY
CPL	Lumiscence polarisée circulairement (Circularly Polarized Luminescence)
CRMN	Centre de Résonance Magnétique Nucléaire
CSA	acide camphorsulfonique
Cy	cyclohexyle
db	double brin
dba	dibenzylidèneacétone
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
de	excès diastéréoisomérique (diastereomeric excess)
DFT	théorie de la fonctionnelle de densité (Density Functional Theory)
DME	diméthoxyéthane
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
DPA	9,10-dipropionate anthracène
ECD	dichroïsme circulaire électronique (Electronic Circular Dichroism)
ee	excès énantiomérique
éq.	équivalent
ESI	ionisation par électronébulisation (ElectroSpray Ionisation)
FRET	transfert d'énergie de fluorescence par résonance (Fluorescence Resonance Energy Transfert)
HMBC	Hereonuclear Multiple Bond Connectivity

HPLC	Chromatographie liquide haute performance (High-Performance Liquid Chromatography)
HRMS	Spectroscopie de masse haute résolution (High Resolution Mass Spectrometry)
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
iPr	isopropyle
IR	Infra-Rouge
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry (Union international de chimie pure et appliquée)
NBS	N-bromosuccinimide
ORD	dispersion rotatoire optique (Optical Rotatory Dispersion)
pb	paire de base
PDT	thérapie photodynamique (PhotoDynamic Therapy)
PEG	polyéthylène glycol
PET	transfert électronique photo-induit (Photoinduced Electron Transfert)
Ph	phényle
PS	photosensibilisateur
QY	rendement quantique (Quantum Yield)
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
TA	Température Ambiante
TAPA	acide 2-(2,4,5,7-tétranitro-9-fluorènylidène-aminooxy) propionique
TBAP	*tert*-butylammonium perchlorate
TD-DFT	théorie de la fonctionnelle de densité dépendant du temps (Time-Dependent Density Functional Theory)
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TPEN	*N*,*N*,*N′*,*N′*-tetrakis(2-pyridinylméthyl)-1,2-éthanediamine
UV	Ultra-Violet
VCD	dichroïsme circulaire vibrationnel (Vibrational Circular Dichroism)

Introduction générale

La chiralité est une propriété essentielle des molécules intervenant dans de nombreux mécanismes biologiques du vivant. L'activité chiroptique des molécules qui en découle fait aujourd'hui partie des approches physico-chimiques privilégiées pour comprendre des phénomènes fondamentaux du vivant. Elle peut être caractérisée par le dichroïsme circulaire, le pouvoir rotatoire, la dispersion optique ou encore la luminescence polarisée circulairement, ainsi que la diffraction des rayons X sur monocristal (diffusion anormale). Parmi les molécules organiques, les molécules biaryles et hélicéniques possèdent des propriétés chiroptiques très intéressantes et sont des molécules de choix pour leurs applications dans de nombreux domaines, de la catalyse à l'optoélectronique.

Le travail de cette thèse a été réalisé au laboratoire de chimie de l'ENS de Lyon, dans l'axe de recherche chimie supramoléculaire et chimie biologique dans l'équipe du Dr. Laure Guy. Il se focalise sur la synthèse de nouvelles familles de molécules biaryles et hélicénoïdes et sur l'évolution de leurs propriétés spectroscopiques, et en particulier chiroptiques, en fonction de leur environnement.

Le premier chapitre s'articule en trois parties. Dans la première, des notions autour de la chiralité sont rappelées : des différents types de chiralités et méthodes classiques d'obtention de molécules chirales aux principes des propriétés chiroptiques. Puis, dans la deuxième partie, l'accent est mis sur la modulation de ces propriétés chiroptiques en fonction de la structure des molécules et de leur milieu, ce qui permet d'introduire le contexte de ce projet et de justifier le travail de synthèse qui a été effectué au cours de la thèse. Enfin, dans la troisième partie, la synthèse de deux nouvelles familles de molécules biaryles et hélicénoïdes est présentée, ainsi que la stratégie mise en place pour les rendre hydrosolubles.

Le deuxième chapitre est consacré à l'étude des propriétés spectroscopiques, et en particulier chiroptiques, des molécules synthétisées en interaction avec leur environnement. Tout d'abord les différentes familles de molécules sont étudiées seules et leurs propriétés chiroptiques (pouvoir rotatoire, dispersion rotatoire optique, dichroïsme circulaire et luminescence polarisée circulairement) sont comparées en fonction de leur structure, de l'étendue de leur système aromatique à la contrainte induite par cyclisation sous forme d'hélicénoïde. L'étude est ensuite dirigée sur l'interaction possible de ces molécules biaryles et hélicénoïdes avec des protons. Leurs constantes d'acidité sont déterminées ainsi que l'influence de la protonation sur les spectres de dichroïsme circulaire et de luminescence polarisée circulairement, ce qui permet d'envisager ces molécules comme des interrupteurs moléculaires chiraux de pH. Enfin, l'interaction de ces molécules avec des métaux en vue d'une application future en catalyse énantiosélective est étudiée par RMN.

Le troisième chapitre s'intéresse à une réaction photochimique inattendue observée lors des mesures de luminescence des molécules synthétisées. L'étude de cette réaction s'est révélée être une véritable enquête de plusieurs années, de la découverte de la réaction photochimique à la compréhension de la structure du produit photogénéré et du mécanisme de la réaction. Ce chapitre se poursuit par des études

d'intercalation entre des structures de l'ADN duplexes ou G-quadruplexes et le nouveau produit photogénéré en comparaison avec le produit de départ, avant irradiation.

Enfin, le quatrième chapitre aborde un nouveau projet de conception de molécules, à partir des molécules biaryles qui font l'objet de cette thèse, ayant la capacité de détecter les sucres. Le squelette d'une des familles de molécules étudiées est modifié pour ajouter des acides boroniques, connus pour pouvoir complexer efficacement les diols et les sucres. L'interaction avec les sucres est ensuite étudiée par RMN et dichroïsme circulaire par une méthode de détection par voie indirecte.

Chapitre 1 : Vers de nouvelles familles de molécules à géométrie hélicoïdale

I. La chiralité et les propriétés chiroptiques

La chiralité à l'échelle moléculaire fait partie intégrante du monde du vivant. Elle existe chez pratiquement tous les produits naturels, qu'ils soient d'origine animale ou végétale, tels que les protéines, les acides nucléiques, les sucres, les lipides, les acides aminés, les terpènes…[1]

I.1. Définition de la chiralité

Le terme chiralité a été défini pour la première fois en 1884 par Lord Kelvin.[2] La définition qu'il en a donné est actuellement conservée par IUPAC, référence en terme de nomenclature chimique : une molécule est dite chirale si elle n'est pas superposable à son image dans un miroir plan.[3] Ce terme est forgé à partir du grec *kheir* qui signifie la main, l'objet chiral le plus familier.

La molécule chirale et son image miroir sont appelées des énantiomères. Au contraire, si une molécule est superposable à son image miroir, elle est dite achirale. Il existe différents types de chiralité dans les molécules organiques.

I.2. Types de chiralité

I.2.a. Chiralité ponctuelle

Nous parlons de chiralité ponctuelle, quand la chiralité d'une molécule se situe au niveau d'un atome que l'on appelle centre stéréogène ou centre asymétrique. Il s'agit de la chiralité la plus courante, la plupart des molécules naturelles possèdent une telle chiralité, comme les acides aminés, les sucres, les terpènes… Le centre stéréogène se situe couramment sur un atome de carbone tétraédrique comprenant quatre substituants différents. Une molécule possédant un unique carbone stéréogène est chirale et possède donc deux formes énantiomères. Suivant les règles établies par Cahn, Inglod et Prelog (règles CIP) en 1966,[4] on nomme les formes énantiomères de configuration absolue *R* ou *S*. La Figure 1 montre un cas de chiralité ponctuelle, ainsi que l'application des règles CIP sur l'exemple de l'alanine, un acide aminé. Les différents substituants sont classés par ordre de priorité selon leur numéro atomique, puis le sens de rotation pour passer du plus prioritaire au 3ème prioritaire en plaçant le dernier prioritaire vers l'arrière définit la configuration *R* (sens horaire) ou *S* (sens antihoraire).

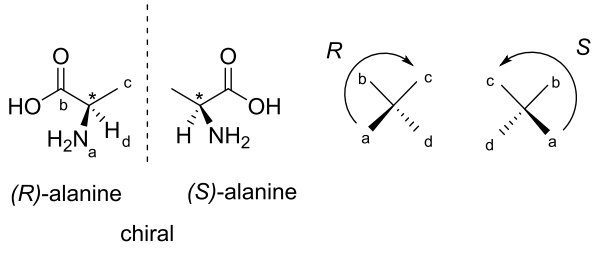


Figure 1 : Règles CIP illustrées pour un centre stéréogène ponctuel sur l'exemple de l'alanine.

Le centre stéréogène n'est pas forcément un atome de carbone. Dans le groupe du carbone, le groupe 14 de la classification périodique, les atomes de silicium[5] et de germanium,[6] par exemple, peuvent être aussi des centres stéréogènes. Dans les autres groupes, nous trouvons également les atomes d'azote, de phosphore et de soufre comme centre de chiralité.[2]

Pour être chirale, une molécule qui possède plusieurs centres stéréogènes ne doit pas présenter de plan de symétrie, de centre de symétrie ou d'axe alternant S_n. Par exemple, comme nous pouvons le voir sur la Figure 2, l'acide tartrique possède deux centres stéréogènes, mais seuls les stéréoisomères (*R*,*R*) et (*S*,*S*) sont chiraux. Le stéréoisomère (*R*,*S*) (ou (*S*,*R*)) appelé *méso* est une molécule achirale car elle possède un plan de symétrie (en tiret sur la Figure 2).

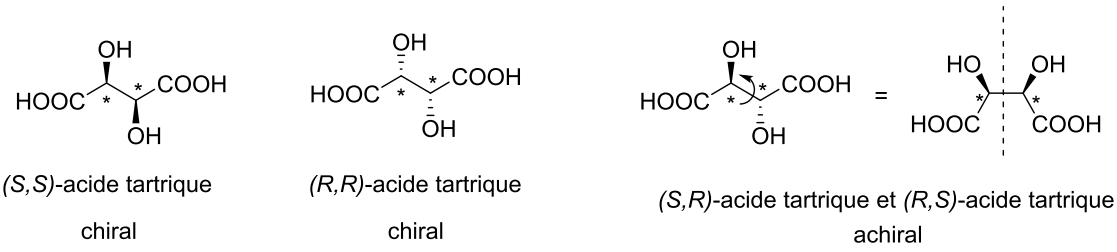


Figure 2 : Exemple de la chiralité ou de l'achiralité de l'acide tartrique, molécule possédant deux centres stéréogènes. Le plan de symétrie de la forme *méso* est représenté par des tirets.

La présence d'un unique centre stéréogène est une condition suffisante pour assurer la chiralité d'une molécule, mais elle n'est pas nécessaire. Il existe également d'autres éléments qui permettent de décrire la chiralité.

I.2.b. Chiralité planaire

La chiralité planaire provient de l'arrangement de groupements hors d'un plan. Deux exemples de molécules présentant une chiralité planaire sont donnés Figure 3. Par exemple, le *trans*-cyclooctène possède un plan chiral contenant la double liaison.[7] Dans l'acide [2,2]paracyclophanecarboxylique, c'est le groupement phényle contenant la fonction acide qui constitue le plan stéréogène.[8] Selon les règles CIP, les deux énantiomères de molécules à chiralité planaire sont notés *pR* (ou *P*) et *pS* (ou *M*).

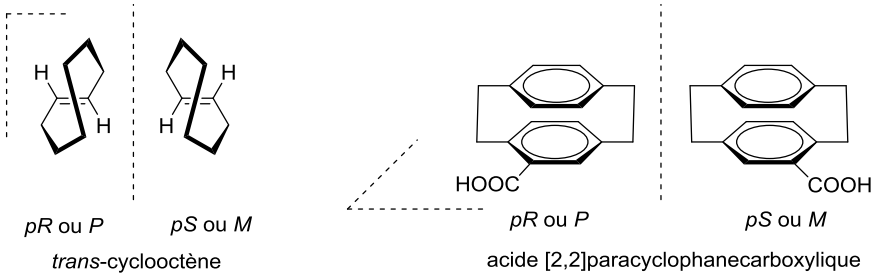


Figure 3 : Exemples de molécules à chiralité planaire.

I.2.c. Chiralité axiale

i. Définition et exemples

La présence d'un axe stéréogène est une autre façon de décrire les molécules chirales. Ce type de chiralité va particulièrement nous intéresser au cours de cette thèse. La Figure 4 présente l'axe stéréogène (en pointillé) des composés de la famille des allènes, des spiranes ou encore des biaryles.

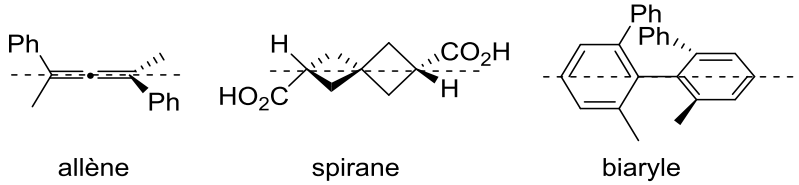


Figure 4 : Molécules présentant une chiralité axiale.

Selon les règles CIP, nous pouvons définir des énantiomères *P* (ou *aS*) et (*M* ou *aR*), selon le sens de rotation entre les substituants. Ces règles sont présentées sur l'exemple du 1,1'-[2,2'-diméthyl-5,5'-diphényl]biphényle sur la Figure 5. La chiralité axiale existe si on a simultanément des substituants a ≠ b et a' ≠ b', où a est le substituant prioritaire.

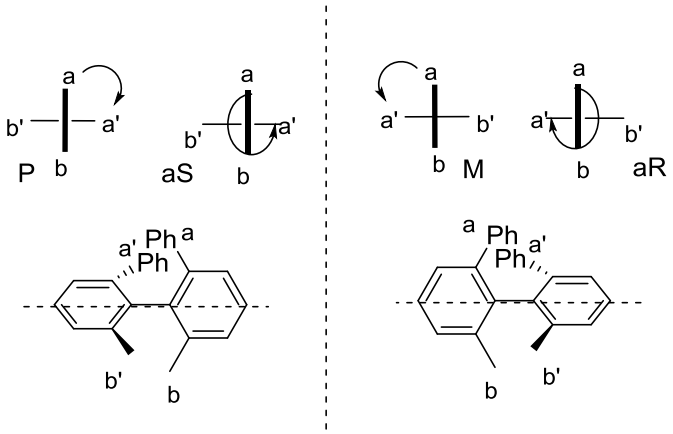
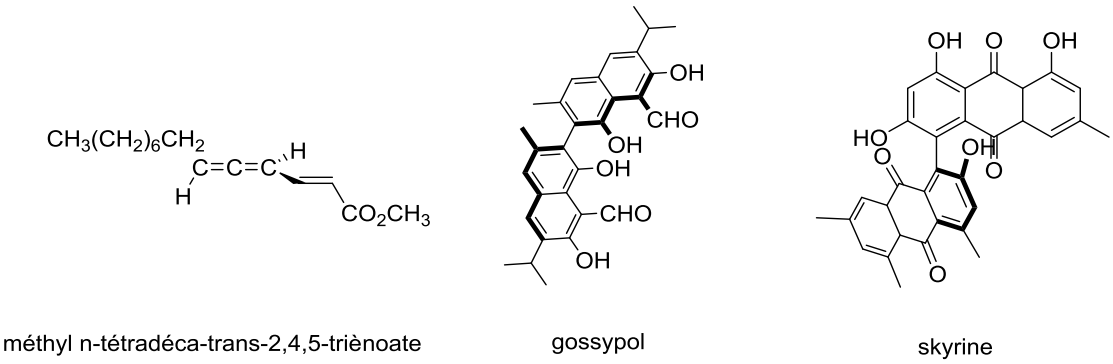


Figure 5 : Règles CIP pour des molécules à chiralité axiale.

Il existe dans la nature de nombreuses molécules à chiralité axiale, des allènes chiraux, comme le (–)-méthyl n-tétradéca-*trans*-2,4,5-triènoate, une phéromone de la bruche du haricot,[9] des biphényles chiraux, comme le gossypol,[10] polyphénol présent dans certaines graines de cotonnier ou encore la skyrine,[11] un pigment de diverses espèces de champignons Penicillium (Figure 6).



méthyl n-tétradéca-trans-2,4,5-triènoate gossypol skyrine

Figure 6 : Exemples de molécules à chiralité axiale présentes dans la nature.

ii. Atropisomérie des molécules biaryles

Alors que pour la plupart des molécules chirales, les énantiomères sont des stéréoisomères de configuration, pour les molécules biaryles, on parle d'atropoisomères. On peut définir l'atropisomérie comme une isomérie de conformation dans laquelle les conformères peuvent être identifiés, voire même isolés, en effet leur chiralité est provoquée par un empêchement stérique à la rotation autour d'une liaison simple. Öki définit des atropoisomères comme des rotamères pour lesquels la barrière énergétique due à l'encombrement stérique pour passer de l'un à l'autre est suffisamment élevée pour permettre d'isoler les rotamères.[12] Cette barrière énergétique limite, appelée barrière d'énantiomérisation, est définie avec $\Delta G^{\ddagger} = 92$ kJ.mol^{-1} à 27 °C, ce qui correspond à un temps de demi-vie (c'est-à-dire la durée au bout de laquelle un mélange racémique est obtenu) de 1000 s à 27 °C.

T (°C)	**$\Delta G^{\ddagger}$ (kJ.mol^{-1})**
27	92
77	109
127	125
177	142
227	158

Tableau 1 : Barrières d'énergie nécessaires pour obtenir un temps de demi-vie de 1000 s à différentes températures.[12]

Le Tableau 1 présente les barrières d'énergie nécessaires pour obtenir un temps de demi-vie de 1000 s à différentes températures. Les molécules biaryles (liaison sp^2-sp^2) peuvent donc être des atropoisomères, mais l'atropisomérie peut également exister autour d'autres liaisons simples de types : sp^2-sp^2, sp^3-sp^3 ou sp^3-sp^2 à partir du moment où leur temps de demi-vie est suffisant long, et donc que la barrière d'activation est suffisamment haute selon Öki. La Figure 7 présente des exemples de tels atropoisomères.

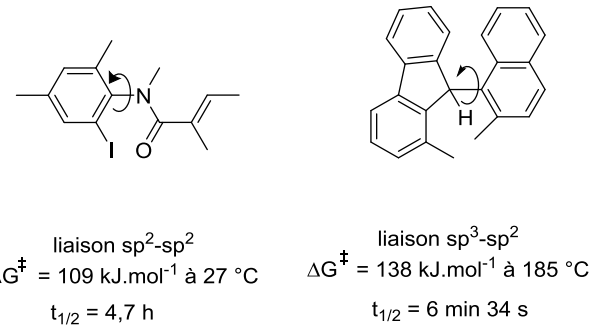


Figure 7 : Exemples d'atropoisomères pour des molécules possédant des liaisons sp^2-sp^2 ou sp^3-sp^2.[2, 12-13]

I.2.d. Chiralité hélicoïdale

Une autre façon de décrire la chiralité des molécules est la chiralité hélicoïdale. Dans la nature, parce qu'il représente toute l'information nécessaire à la fabrication d'un organisme vivant, un des plus importants composés naturels possédant une structure hélicoïdale est l'acide désoxyribonucléique (ADN), présenté sur la Figure 8.

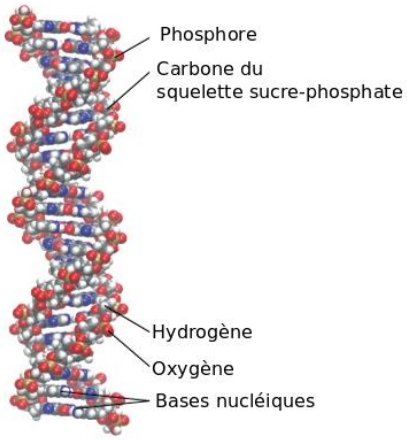


Figure 8 : Double hélice de l'ADN, image adaptée de l'article de Pray.[14]

Meurer et Vögtle définissent une hélice en chimie comme un arrangement d'atomes qui peut être décrit par une combinaison de processus de translation et de rotation.[11] Ainsi, ils recensent de nombreuses familles de molécules hélicoïdales présentées Figure 9, telles que les hélixanes, les twistanes, les phénylénicènes et les hélicènes.

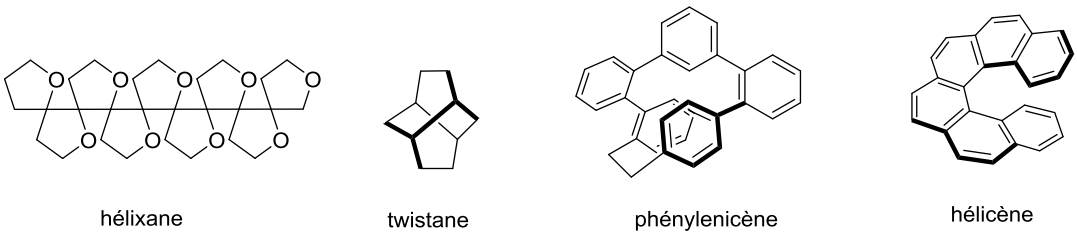


Figure 9 : Exemples de molécules hélicoïdales recensées par Meurer et Vögtle.[11]

Les hélicènes font partie des molécules à géométrie hélicoïdale les plus connues. Il s'agit de molécules polycycliques aromatiques. Par exemple, un carbo[n]hélicène est formé de *n* cycles benzéniques accolés en *ortho* (*n* > 3). Si les cycles aromatiques contiennent des hétéroéléments, comme le thiophène ou la pyridine, on parle d'hétérohélicène. Ces molécules adoptent une structure tridimensionnelle hélicoïdale à partir de *n* = 4, il s'agit du nombre de cycles à partir duquel les cycles aromatiques ne peuvent plus être dans le même plan à cause de la gêne stérique des cycles terminaux.[15] Ainsi, à partir de *n* = 4, ces molécules s'enroulent sous forme d'hélices. Les hélicènes existent donc sous deux formes énantiomères, qui correspondent aux deux sens d'enroulement de l'hélice. Sur le principe des règles CIP, il existe une hélice droite (sens horaire en partant du haut de la molécule) de configuration *P* et une hélice gauche (sens anti-horaire en partant du haut de la molécule) de configuration *M*, comme le montre la Figure 10.

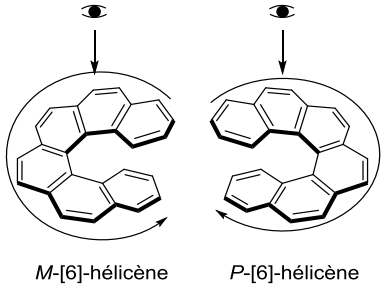


Figure 10 : Les énantiomères *M* et *P* du [6]-hélicène.

Plus généralement, une molécule possédant un squelette à géométrie hélicoïdale proche d'un hélicène est appelée molécule hélicénique ou hélicénoïde. Des exemples d'hélicènes et hélicénoïdes sont recensés par Hasan[16] et présentés Figure 11.

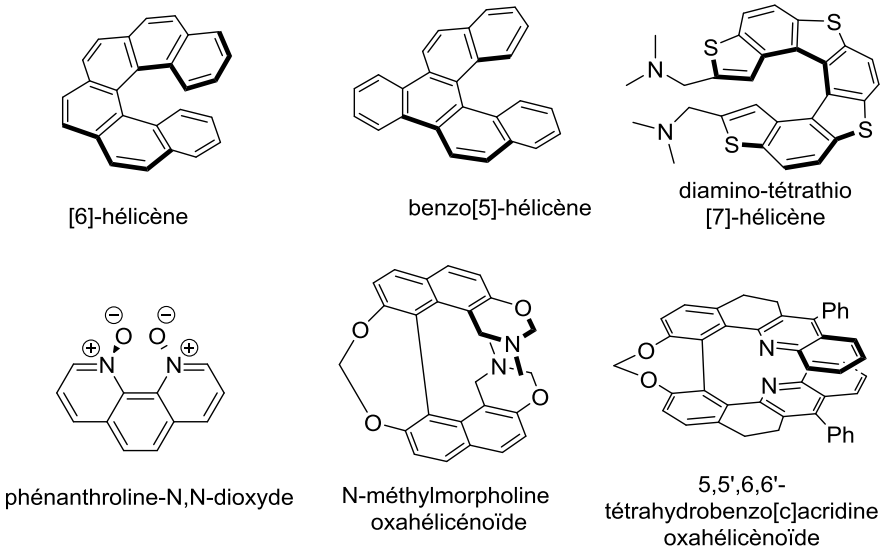


Figure 11 : Exemples d'hélicènes et d'hélicénoïdes de la littérature.[16]

Parmi les molécules hélicéniques, nous trouvons par exemple la phénanthroline-N,N-dioxyde,[17] elle est appelée hélicène dans la littérature, même si elle n'est composée que de trois cycles aromatiques accolés en *ortho*, car les deux fonctions N-oxyde induisent une contrainte spatiale forçant la molécule à adopter une conformation hélicoïdale. Lorsque la structure hélicoïdale n'est pas complétement aromatique, nous parlerons d'hélicénoïdes. Ces derniers contiennent, en général, au moins un cycle saturé. C'est le cas, par exemple, des séries basées sur un noyau binaphtol et contraintes par un pont CH_2 au niveau des groupements phénol. Ces molécules, comme la N-méthylmorpholine oxahélicénoïde et la 5,5',6,6'-tétrahydrobenzo[c]acridine oxahélicénoïde présentées Figure 11, sont référencées comme des oxahélicénoïdes et possèdent des structures hélicoïdales stables.[18,19]

Pour pouvoir étudier les propriétés des molécules chirales, il est nécessairement de réussir à les obtenir de manière énantiomériquement pures.

I.3. Obtention de molécules énantiomériquement pures

Historiquement, pour quantifier la formation majoritaire d'un énantiomère par rapport à l'autre, nous utilisons l'excès énantiomérique noté *ee*. Il est défini pour un énantiomère noté 1 comme le rapport de la valeur absolue de la différence des deux concentrations des énantiomère, notés 1 et 2, sur leur somme :

$$ee = \frac{|[1] - [2]|}{[1] + [2]} \times 100$$

Une molécule énantiomériquement pure possède ainsi un *ee* de 100 %. De manière similaire, nous pouvons définir l'excès diastéréomérique *de* pour quantifier l'excès d'un diastéréoisomère par rapport à un autre.

Depuis quelques dizaines d'années, il semble plus adapté de discuter en terme de rapport énantiomérique ou diastéréomérique, car les méthodes d'analyses actuelles (RMN, HPLC) permettent d'accéder directement à ces grandeurs.[20] Cependant, dans la littérature, les grandeurs encore communément utilisées sont les excès énantiomériques, ainsi ce seront celles employées dans ce manuscrit pour permettre des comparaisons immédiates.

I.3.a. Synthèse

Actuellement, trois approches complémentaires sont utilisées. La première méthode est l'hémisynthèse, elle consiste à réaliser la synthèse d'une cible à partir de réactifs naturels qui sont déjà énantiopurs et qui peuvent être modifiés tout en préservant leur énantiopurité. La deuxième approche est la synthèse asymétrique (ou synthèse stéréosélective), elle utilise des molécules énantiopures greffées de manière temporaire à un substrat pour diriger la stéréochimie ou fait appel à des catalyseurs chiraux, naturels comme les enzymes ou artificiels, qui aident à diriger la synthèse chimique majoritairement vers l'un

des deux énantiomères. Enfin, une troisième approche, appelée synthèse asymétrique absolue, n'utilise pas de stéréochimie pré-existante, mais consiste à employer des phénomènes physiques tels que la lumière polarisée ou des champs magnétiques pour favoriser la formation d'un énantiomère.

Nous allons nous intéresser ici particulièrement à la synthèse de molécules biaryles et hélicéniques parce qu'elles font l'objet de ce travail de thèse.

Les molécules biaryles peuvent être obtenues *via* des synthèses asymétriques, recensées dans une revue de Wallace, de manière à pouvoir contrôler la chiralité axiale.[21] La réaction de Ullmann est une des voies de synthèses les plus connues pour la formation d'une liaison biaryle.[22] La liaison biaryle est formée par le couplage de deux groupements aryles halogénés par du cuivre (0). Cette voie de synthèse a été modifiée et désymétrisée pour la première fois par Miyano *et al.*[23] Pour cela, ils ont incorporé une chiralité ponctuelle à l'acide 1-bromo-2-naphthoïque en passant par un ester **L1** avec des alcools chiraux comme le (−)-menthol (Figure 12). La diastéréosélectivité, qui accompagne la conversion de **L1** en ester binaphtyle **L2**, est assez faible (*de* = 13 %) mais a permis d'ouvrir la voie à de nombreuses autres synthèses comme celle de Nelson et Meyers. En effet, ceux-ci ont réussi à obtenir un excès diastéréomérique de 94 % en utilisant une oxazoline chirale à la place du menthol (Figure 12).[24]

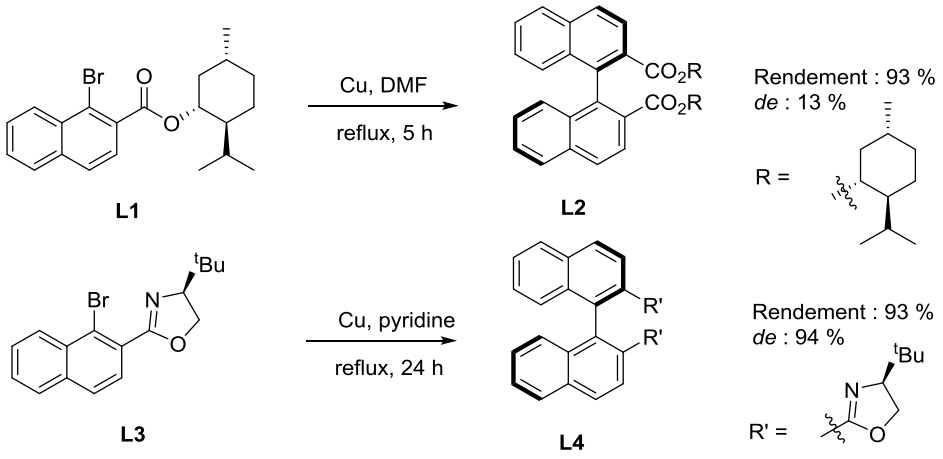


Figure 12 : Haut : Première réaction de Ullmann asymétrique.[23] Bas : Synthèse de Nelson et Meyers permettant d'obtenir un meilleur excès diastéréomérique.[24]

La réaction d'Ullmann présente l'inconvénient de ne pouvoir réaliser efficacement que des homocouplages. Pour pouvoir synthétiser une liaison biaryle avec deux unités différentes, d'autres approches sont également utilisées, comme la formation d'une liaison biaryle par une réaction de Suzuki. Cette réaction couple un ester arylboronique avec un aryle halogéné en présence d'un catalyseur de palladium. De manière générale, pour les réactions de couplages, la chiralité peut être introduite *via* un substituant chiral sur le substrat ou *via* un ligand chiral sur le catalyseur. Broutin et Colobert, par exemple, ont réalisé des couplages de Suzuki avec différents substituants chiraux de manière à obtenir

le meilleur excès diastéréomérique possible. Ainsi, ils ont réussi à obtenir la formation d'un diastéréoisomère préférentiellement (*de* > 98 %) pour le substrat **L5** présenté Figure 13.[25-26]

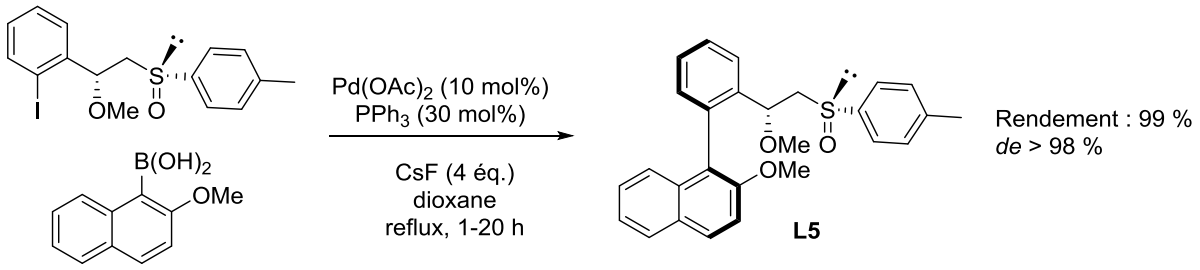


Figure 13 : Couplage de Suzuki avec un substituant chiral de Broutin et Colobert.[25]

Cammidge et Crépy, quant à eux, ont réalisé des couplages de Suzuki avec des ligands chiraux sur le catalyseur pour obtenir préférentiellement un énantiomère du binaphtyle **L7**.[27] Ils ont étudié un large de panel de ligands pour trouver que le ligand **L6** conduisait à la meilleure énantiosélectivité (Figure 14).

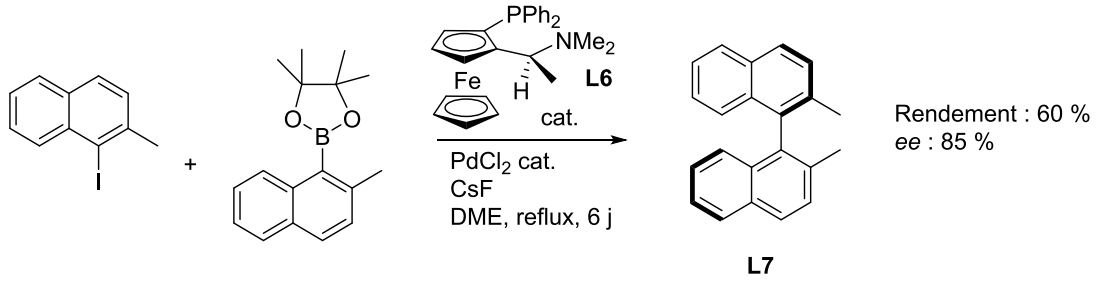


Figure 14 : Couplage biaryle asymétrique par utilisation d'un catalyseur à ligand chiral.[27]

En ce qui concerne les molécules hélicéniques et hélicénoïdes, de nombreuses synthèses originales sont reportées dans des revues notamment par Gingras *et al.*[28] et Shen et Chen.[29] Une des voies de synthèse privilégiée est la photocyclisation.[30] Cette réaction permet de coupler les cycles aromatiques d'un système stillbènique. Dans un premier temps, une irradiation dans l'UV isomérise le *trans*-stillbène en *cis*-stillbène pour permettre la cyclisation, puis une dernière étape d'oxydation permet d'aromatiser la molécule. Pour en réaliser une synthèse asymétrique absolue, dans les années 1970, Kagan *et al.* ont imaginé une technique utilisant une lumière polarisée circulairement gauche ou droite.[31] Cette photocyclisation réalisée en présence d'oxydants comme I_2 ou O_2 permet, par exemple, d'obtenir préférentiellement un énantiomère du [6]-hélicène à partir du 1-(β-naphthyl)-2-(3-phénanthryl)éthylène, mais avec de faibles excès énantiomériques. Pour obtenir de meilleurs excès énantiomériques par photocylisation, une autre synthèse asymétrique consiste à forcer la formation d'un diastéréoisomère en fonctionnalisant le précurseur stillbène par un groupement chiral énantiopur. Ainsi, Katz et Sudhakar ont introduit un atome de carbone stéréogène avec un groupement *tert*-butyldiméthylsilyloxy (TBDMS) encombrant sur le substrat **L8** qui oriente la photocyclisation et permet d'obtenir finalement l'hélicène **L10** avec un *ee* de 89 % (Figure 15).[32]

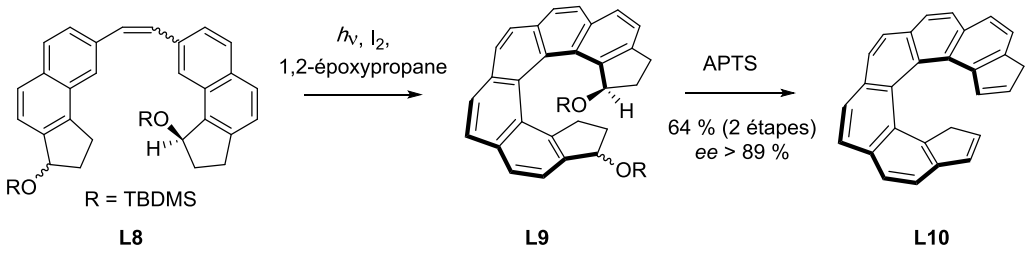


Figure 15 : Synthèse asymétrique décrite par Katz et Sudhakar.[32]

D'autres voies de synthèses asymétriques sont également employées, il existe par exemple des réactions de Diels-Alder, développées notamment par Katz[33] et Urbano,[34] pour fonctionnaliser plus facilement les hélicènes, mais aussi des réactions de couplage de cyclotrimérisation en présence de ligands chiraux, selon une méthode bien détaillée dans une revue de Saito et Yamamoto.[35]

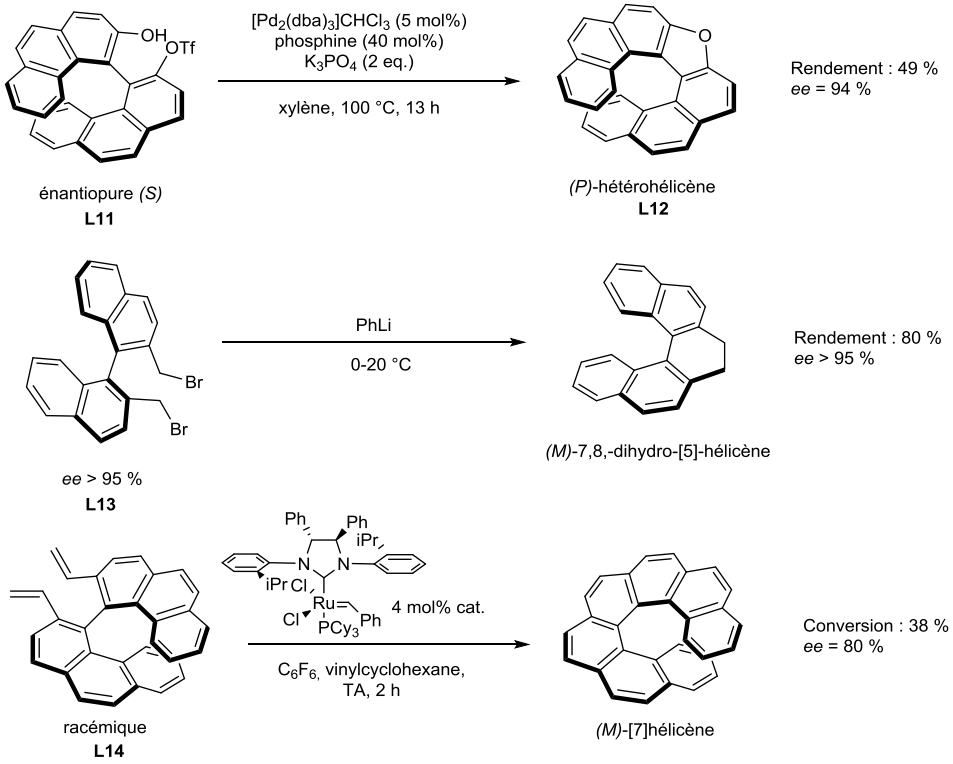


Figure 16 : Synthèses asymétriques d'hélicénoïdes partant de molécules biaryles.

Enfin, une autre manière d'obtenir des hélicènes ou hélicénoïdes énantiopurs est de réaliser la synthèse d'une molécule biaryle, puis de fermer l'hélice par une cyclisation. Avec une arylation intramoléculaire pallado-catalysée, Nozaki *et al.* sont partis d'un biaryle énantiopur **L11** mono- ou di-triflate pour obtenir l'hétérohélicène **L12** avec un rendement de 49 % et un *ee* de 94 % (Figure 16).[36] Une autre voie de synthèse pour obtenir un hélicène ou hélicénoïde utilise un couplage benzylique. Par exemple, Gingras *et al.* ont synthétisé le (*R*)-2,2'-bis(bromométhyl)-1,10-dinaphtyle **L13** avec un *ee* supérieur à 95 % et par un traitement avec du phényllithium de 0 à 20 °C, ils ont obtenu le (*M*)-7,8-dihydro-[5]-hélicène

avec une rétention de configuration et un rendement de 80 % (Figure 16).[37] Grandbois et Collins ont, quant à eux, réalisé la synthèse du biaryle racémique **L14** (Figure 16) puis ont formé le [7]-hélicène à l'aide d'une réaction de métathèse énantiospécifique.[38] L'utilisation d'un catalyseur de Grubbs chiral et l'optimisation de leur synthèse, en utilisant du vinylcyclohexane comme additif et de l'hexafluorobenzène comme solvant, leur ont permis d'obtenir le (*M*)-[7]-hélicène avec un excès énantiomérique de 80 %, car un des deux énantiomères réagit préférentiellement par rapport à l'autre (dédoublement énantiospécifique).

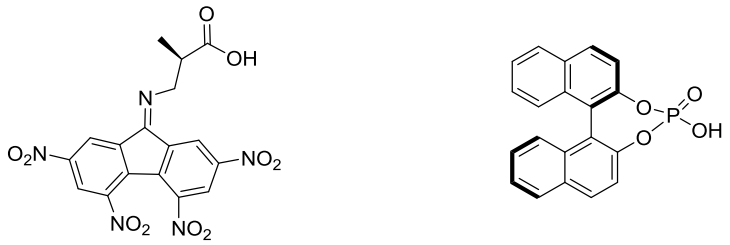
I.3.b. Dédoublement racémique

Une autre façon d'obtenir des molécules chirales avec un excès d'un énantiomère par rapport à l'autre est de réaliser une synthèse racémique, puis de séparer les deux énantiomères, ce qu'on appelle un dédoublement racémique.

i. Utilisation de l'HPLC sur phase stationnaire chirale

Une méthode couramment mise en œuvre pour séparer deux énantiomères est l'utilisation d'une technique de chromatographie avec une phase stationnaire chirale. La chromatographie liquide haute performance (HPLC) sur phase stationnaire chirale permet, dans des conditions idéalement choisies, de séparer les énantiomères grâce à leurs temps de rétention qui sont différents.

Pour des molécules biaryles ou hélicéniques, la phase stationnaire de silice est généralement greffée avec des agents chiraux permettant une interaction π avec le substrat. La Figure 17 présente des exemples de tels agents chiraux comme l'acide 2-(2,4,5,7-tétranitro-9-fluorénylidène-aminoxy) propionique (TAPA) ou l'acide binaphtyl-2,2'-diyl phosphorique (BPA).[39]



acide 2-(2,4,5,7-tétranitro-9-fluorénylidène-aminoxy) propionique
(*R*)-TAPA

acide binaphtyl-2,2'-diyl phosphorique
(*M*)-BPA

Figure 17 : Exemples d'agents chiraux greffés sur silice pour avoir une phase stationnaire chirale en HPLC.

La séparation de deux énantiomères par HPLC est caractérisée par le facteur de séparation ou de sélectivité α qui exprime la position relative des deux pics sur le chromatogramme et est défini par :

$$\alpha = \frac{t_2 - t_0}{t_1 - t_0}$$

où t_0 est le temps nécessaire pour que le pic d'un constituant non retenu (comme le solvant) apparaisse, t_1 est le temps de rétention de l'énantiomère le moins retenu sur la phase stationnaire et t_2 est le temps de rétention de l'énantiomère le plus retenu. Ainsi, si deux énantiomères sont séparés sur HPLC, α est supérieur à 1.

De nombreux hélicènes ont été séparés sur HPLC par Mikes *et al*.[40] Le [6]-hélicène, par exemple, a été séparé en utilisant du *(R)*-TAPA greffé sur silice et avec un éluant éther de pétrole/diéthyléther (95/5) comme phase mobile avec un facteur de sélectivité de 1,23.[40] De plus, ils ont montré que la taille de la chaîne alkyle en position α de l'acide carboxylique de TAPA influence grandement le processus de dédoublement.[41] Des hélicènes substitués ont pu également être séparés avec une telle méthode comme des bromo-[10]-hélicènes. Ils ont été séparés avec un facteur de sélectivité de 1,11 par Mikes et Boshart avec du *(M)*-BPA greffé sur une aminopropyl silice et un mélange hexane-CH_2Cl_2.[39]

La séparation à l'échelle préparative est rendue possible par la variété des phases stationnaires chirale aujourd'hui accessibles et la possibilité d'utiliser des instruments HPLC avec injecteurs et collecteurs automatisés.

ii. Utilisation d'un auxiliaire chiral ou d'un agent de dédoublement

Deux énantiomères peuvent également être séparés en utilisant un auxiliaire chiral ou un agent de dédoublement.

Les auxiliaires chiraux énantiopurs, comme des dérivés du camphre ou du pinène, sont introduits par voie chimique sur la molécule racémique pour former des diastéréoisomères par liaison covalente, comme c'est le cas sur l'exemple des deux énantiomères **L15** et **L15'** présenté Figure 18. Ils sont convertis en diastéréoisomères **L16** et **L16'** à l'aide de chlorure de *(S)*-camphanoyle. Ces diastéréoisomères n'ont pas les mêmes propriétés physiques et peuvent être séparés par des techniques de purifications usuelles, par colonne de chromatographie achirale par exemple.[42]

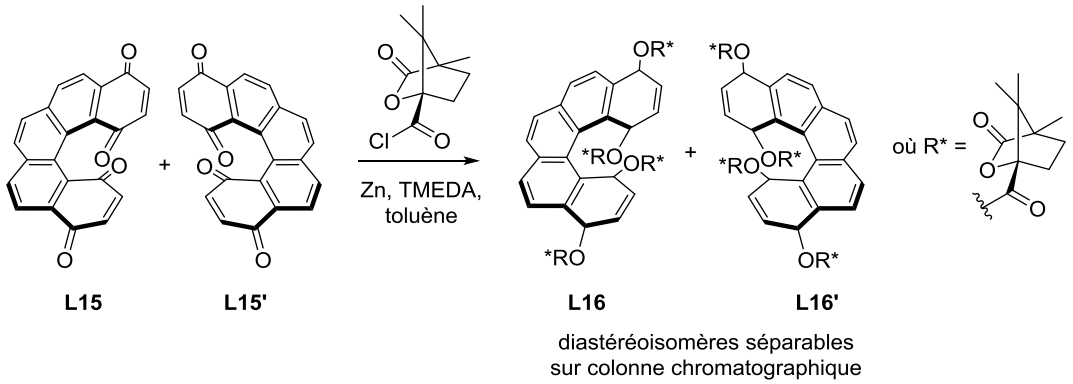


Figure 18 : Exemple de dédoublement d'un hélicène quinone avec un dérivé de l'acide camphanique.[42]

Les agents de dédoublement sont des agents complexants énantiopurs formant des sels avec le substrat à séparer. Le TAPA présenté précédemment Figure 17, par exemple, peut être utilisé comme agent de dédoublement. Déficient en électrons, il forme avec les hélicènes des complexes à transfert de charges diastéréoisomères. Dans des conditions optimisées, un seul complexe peut alors être séparé par cristallisation.[43]

iii. Dédoublement par cristallisation

Parmi les différentes méthodes de séparation d'énantiomères, la cristallisation préférentielle est une méthode de choix pour obtenir les produits à grande échelle et avec un haut niveau de pureté énantiomérique. Cependant, cette méthode nécessite que la molécule ait la propriété d'être un conglomérat, c'est-à-dire que les cristaux obtenus à partir d'un racémique soient homochiraux.[2] En d'autres termes, la moitié des cristaux obtenus sont composés à 100 % d'un énantiomère et l'autre moitié des cristaux sont composés à 100 % de l'autre énantiomère.

La cristallisation préférentielle, ou dédoublement par entraînement, consiste à contrôler la cinétique de cristallisation afin de privilégier la cristallisation d'un énantiomère par rapport à l'autre. Il existe différentes façons de réaliser le processus de cristallisation, soit par diminution de la température, soit par évaporation du solvant,[44] mais ces méthodes présentent les mêmes avantages : (i) le rendement théorique est quantitatif car les eaux mères peuvent être recyclées, (ii) il n'y a pas besoin d'un agent de dédoublement chiral, (iii) les deux énantiomères sont facilement purifiés sans perte d'excès énantiomérique puisqu'ils cristallisent comme des conglomérats.[45]

Le principe de la cristallisation préférentielle est présenté en Figure 19. À l'étape 0, une petite portion d'énantiomère (−) pur est introduite dans le mélange racémique de manière à ajuster un excès énantiomérique de départ à environ 10 %. À l'étape 1, la cristallisation énantiosélective de l'énantiomère (−) par entraînement est induite par diminution de la température ou par évaporation du solvant. En effet, le léger excès d'énantiomère, c'est-à-dire la concentration plus élevée de cet énantiomère (−), conduit à une cinétique de cristallisation plus rapide pour celui-ci. Ainsi, la solution mère devient enrichie en énantiomère (+). Le précipité de l'énantiomère (−) formé est ensuite filtré à l'étape 2 avant que l'énantiomère (+) ne commence à cristalliser. L'étape 3 permet de compenser la quantité de solide retirée du système (énantiomère (−) pur) en ajoutant du racémique pour se retrouver avec une solution symétrique à l'état initial. Les étapes se répètent ensuite pour continuellement obtenir des portions d'énantiomères (−) et (+) purs.

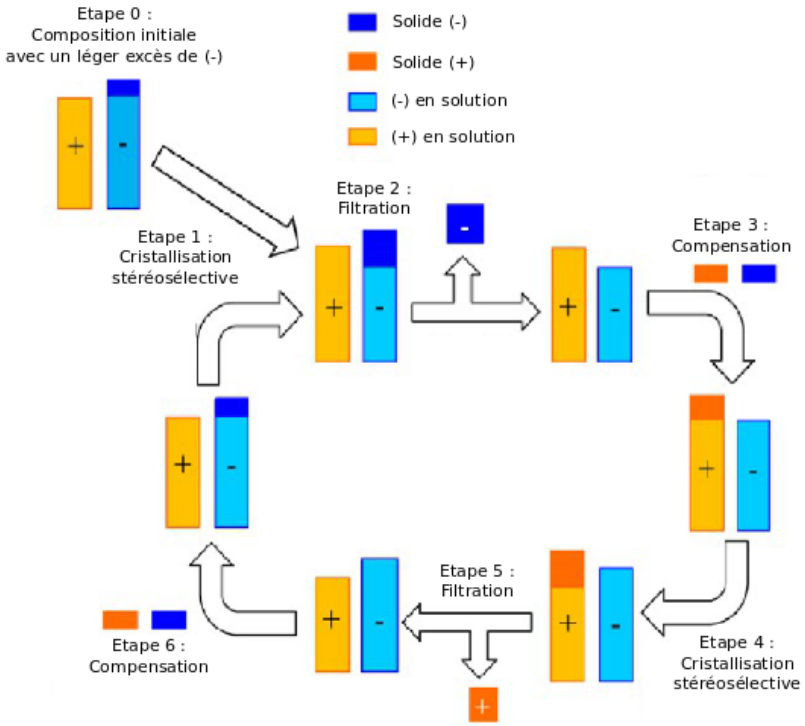


Figure 19 : Principe de la cristallisation préférentielle. Figure adaptée de l'article de Coquerel *et al.*[45]

Cette méthode présente l'inconvénient qu'il faut bénéficier d'une petite quantité du produit désiré avec un bon excès énantiomérique au préalable. Cet échantillon est généralement obtenu par HPLC chirale. Cependant, après optimisation des paramètres clés (température, concentration, durée de cristallisation), le dédoublement par entraînement peut présenter une très bonne productivité. Cette méthode est adaptée aux molécules hélicéniques puisqu'il existe des occurrences de conglomérats dans cette famille de molécules. Les [6]-, [7]-, [8]- et [9]-hélicènes, par exemple, ont pu être dédoublés de cette façon par Martin et Marchant.[46]

I.3.c. Racémisation et barrière d'énantiomérisation

La racémisation décrit un phénomène macroscopique, il s'agit de la transformation irréversible d'un mélange énantiomériquement pur en un mélange racémique. La barrière d'énantiomérisation $\Delta G_{énant}$ correspond, quant à elle, à l'énergie nécessaire pour passer réversiblement d'un énantiomère à l'autre.[47] C'est un paramètre important qui permet de s'assurer de la stabilité configurationnelle d'un énantiomère. Pour les [*n*]-hélicènes, par exemple, les barrières d'énantiomérisation ont été calculées.[48-50] Ces barrières croissent avec l'indice *n* et la présence de substituants sur l'hélice. Comme le montre le Tableau 2, la barrière d'énantiomérisation calculée du [5]-hélicène est relativement basse (101 kJ.mol^{-1} à 27 °C) car il y a de faibles interactions stériques entre les cycles aromatiques terminaux. Elle s'élève ensuite avec l'augmentation du nombre de cycle aromatique, puis n'évolue plus beaucoup à partir de *n* = 7. La racémisation du [7]-hélicène correspond ainsi à un temps de demi-vie $t_{1/2}$ extrêmement élevé

($1{,}1.10^{10}$ ans). Comme, nous l'avons vu précédemment, les molécules biaryles se présentent sous forme de deux atropoisomères, les énantiomères peuvent passer de l'un à l'autre par simple rotation autour d'une liaison simple (la liaison biaryle). Les énantiomères sont maintenus dans une configuration donnée grâce aux interactions stériques des groupements en *ortho* de la liaison biaryle. Ainsi, pour des molécules de la série du binaphtyle, plus les groupements sont encombrants en positions 2 et 2', plus le la barrière d'énantiomérisation est élevée, comme c'est le cas pour le 1,1'-binaphtyl-2,2'-diol et le 1,1'-binaphtyl-2,2'-diamine (NH_2 > OH) présenté dans le Tableau 2.

Hélicènes	**$\Delta G_{énant}$ [kJ/mol]**	**Température**	**$t_{1/2}$[b]**	**Références**
[5]-hélicène	101[a]	27°C	5 h 49 min	[48]
[6]-hélicène	151[a]	27°C	$3{,}4.10^5$ ans	[48]
[7]-hélicène	174[a]	27°C	$3{,}4.10^9$ ans	[48]
[8]-hélicène	177[a]	27°C	$1{,}1.10^{10}$ ans	[48]
1,1'-binaphtyl	101	44°C	34 min	[51]
1,1'-binaphtyl-2,2'-diamine	178	210°C	168 h	[52]
1,1'-binaphtyl-2,2'-diol	165	190°C	41 h	[52]

Tableau 2 : Quelques barrières d'énantiomèrisation $\Delta G_{énant}$ et temps de demi-vie de racémisation $t_{1/2}$ de divers hélicènes et molécules hélicéniques.[a]calculées,[48] [b]calculés avec la page de calcul https://www.unige.ch/sciences/chiorg/lacour/correl et corrigés d'un facteur 2 pour obtenir le temps de demi-vie de racémisation ($k_{racémisation} = 2.k_{énantiomérisation}$)[47]

S'assurer d'une barrière d'énantiomérisation suffisamment élevée est nécessaire pour valider les études des propriétés chiroptiques d'une molécule.

I.4. Propriétés chiroptiques

Comme nous l'avons vu dans la partie I.3, les propriétés de deux énantiomères sont différentes dans un environnement chiral. En revanche, dans un environnement achiral, toutes les propriétés de deux molécules énantiomères sont identiques, à l'exception de leur interaction avec la lumière polarisée. Une molécule chirale est ainsi dite optiquement active et deux énantiomères se distinguent par leur capacité à agir de manière opposée sur la lumière polarisée. Pour expliquer les différentes notions abordées dans les paragraphes suivants, les principales références bibliographiques utilisées sont les livres Molécules chirales de Collet *et al.*,[2] Circular Dichroism de Berova *et al.*[1] et l'article Activité optique : dichroïsme circulaire de Maurizot.[53]

I.4.a. Polarisation de la lumière

Il existe deux approches pour caractériser la lumière : une approche ondulatoire et une approche quantique. Dans l'approche ondulatoire, la lumière est une onde électromagnétique, associée à un champ électrique $\vec{E}$ et à un champ magnétique $\vec{B}$, perpendiculaires l'un par rapport à l'autre et qui se

propagent orthogonalement à la direction de l'onde. Les champs $\vec{E}$ et $\vec{B}$ représentent l'aspect vectoriel de la lumière et caractérisent sa polarisation.[54] Dans la vie courante, la lumière est dite non polarisée, c'est-à-dire que l'onde n'est pas caractérisée par une direction particulière du champ électrique, chaque onde se déplaçant dans un plan différent. Une lumière est dite polarisée linéairement ou rectilignement quand le champ électrique qui la caractérise conserve la même direction tout au long du faisceau (Figure 20 A), et elle est dite polarisée circulairement lorsque la projection de l'extrémité du vecteur $\vec{E}$ sur un plan perpendiculaire à la direction de propagation de la lumière décrit un cercle (Figure 20 B).

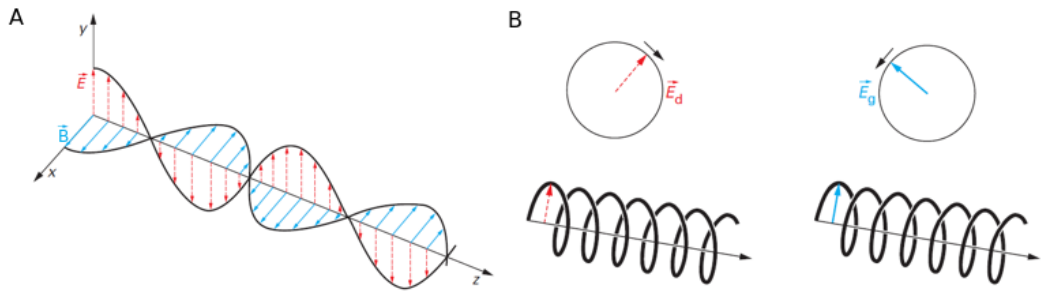


Figure 20 : **A** : Onde électromagnétique avec un champ électrique $\vec{E}$ (en rouge) et le champ magnétique $\vec{B}$ (en bleu) perpendiculaires à la direction de propagation de la lumière dans le cas d'une polarisation linéaire. **B** : Lumière polarisée circulairement droite (en rouge) et gauche (en bleu), en haut, le cercle décrit par la projection de l'extrémité de champ électrique $\vec{E}$, en bas, la trajectoire décrite par son extrémité. Image adaptée du technique de l'ingénieur de Maurizot.[53]

Quand le cercle décrit par le vecteur $\vec{E}$ tourne dans le sens des aiguilles d'une montre, la lumière est polarisée circulairement droite, et quand le vecteur $\vec{E}$ décrit un cercle dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, la lumière est polarisée circulairement gauche. En combinant une lumière polarisée circulairement gauche avec une lumière polarisée circulairement droite de même fréquence et de même intensité, nous pouvons montrer, avec une construction qu'on appelle construction de Fresnel, que nous obtenons une lumière polarisée dans un plan donc polarisée linéairement (Figure 21). Réciproquement, nous pouvons donc considérer qu'une lumière polarisée linéairement est la superposition de lumières polarisées circulairement droite et gauche de même fréquence et de même intensité.

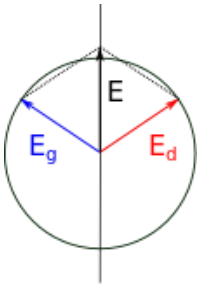


Figure 21 : Construction de Fresnel montrant que la superposition de lumières polarisées circulairement droite E_d et gauche E_g donne une lumière polarisée linéairement E.

Une molécule chirale interagit donc avec la lumière polarisée et les propriétés optiques induites par la chiralité d'un composé sont appelées propriétés chiroptiques. Elles regroupent le pouvoir rotatoire, la dispersion rotatoire optique (ORD), le dichroïsme circulaire électronique (ECD), le dichroïsme circulaire vibrationnel (VCD) ou encore la luminescence polarisée circulairement (CPL). Nous ne décrirons ici que les propriétés utilisées au cours de cette thèse.

I.4.b. Pouvoir rotatoire

Le pouvoir rotatoire α d'une molécule optiquement active représente sa capacité à faire tourner le plan de polarisation d'une lumière polarisée linéairement. Une molécule est dite dextrogyre, si la substance chirale fait tourner le plan de polarisation d'une lumière polarisée linéairement vers la droite pour un observateur qui regarde la lumière. Le pouvoir rotatoire α est alors positif. Inversement, si la rotation se fait vers la gauche, α est négatif et la substance est dite lévogyre. Ainsi, nous associons à l'énantiomère un signe (+) pour dextrogyre et (−) pour lévogyre.

Pour comparer le pouvoir rotatoire des molécules chirales, le pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]_\lambda^T$a été défini. Le pouvoir rotatoire d'une solution est relié au pouvoir rotatoire spécifique par la loi définie par Biot en 1815 :

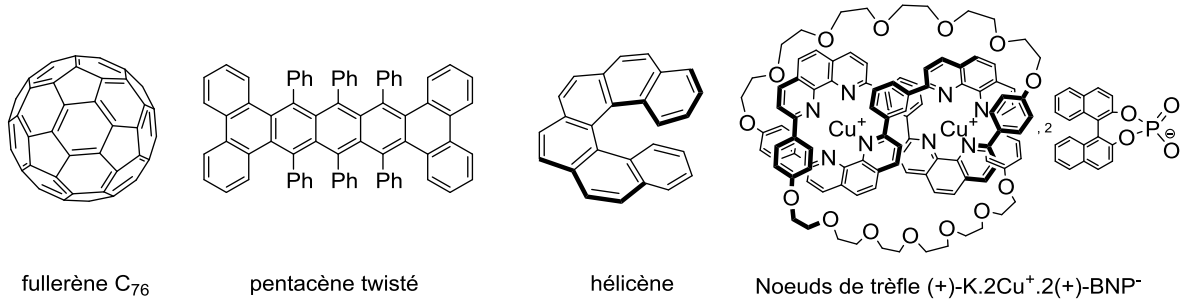
$$\alpha = [\alpha]_\lambda^T . l . c$$

où α est le pouvoir rotatoire (deg), *l* l'épaisseur de substance active traversée (dm), *c* la concentration de la substance dissoute ($g.cm^{-3}$) et $[\alpha]_\lambda^T$ le pouvoir rotatoire spécifique ($deg.dm^{-1}.g^{-1}.cm^3$ ou $10^{-1}.deg.g^{-1}.cm^2$). Ce dernier dépend de la longueur d'onde λ utilisée (généralement celle de la raie D du sodium à 589,3 nm), de la température T, du solvant et de la concentration dans certains cas.

Pour pouvoir comparer des molécules dont les masses molaires diffèrent beaucoup, le pouvoir rotatoire molaire $[\Phi]_D^{25}$ a été introduit. Pour obtenir le pouvoir rotatoire molaire $[\Phi]_D^{25}$, il faut multiplier le pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]_D^{25}$ par la masse molaire de la molécule étudiée et diviser le tout par 100. Ainsi, alors que le pouvoir rotatoire spécifique est relié à la masse du produit étudiée, le pouvoir rotatoire molaire est relié au nombre de mole de produit analysé.

Dans la nature, les petites molécules naturelles comme les sucres, les acides aminés, les terpènes, possèdent des pouvoirs rotatoires molaires inférieurs à 100 $deg.dm^{-1}.mol^{-1}.cm^3$ (Tableau 3). Les molécules biaryles telles que le 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle (BINAP) et le 1,1'-bi-2-naphtol (BINOL) possèdent des pouvoirs rotatoires molaires très dépendants des substituants, mais globalement supérieurs à ceux des molécules chirales naturelles. Les hélicènes et hélicènoïdes ont la particularité d'avoir de très grands pouvoirs rotatoires molaires (> 1000 $deg.dm^{-1}.g^{-1}.cm^3$), qui augmentent significativement avec la taille de l'hélice (Tableau 3). Dans la littérature, la molécule dont le pouvoir rotatoire reporté est le plus élevé est le fullerène chiral C_{76}. Son pouvoir rotatoire est de

28000 deg.dm^{-1}.g^{-1}.cm^3 et a été estimé par le calcul.[55] Il ne peut pas être mesuré, car la molécule absorbe trop la lumière. Les nœuds de trèfles moléculaires développés par Sauvage,[56] ou encore les pentacènes twistés,[57] sont d'autres exemples de molécules possédant de forts pouvoirs rotatoires (Figure 22).



fullerène C_{76} pentacène twisté hélicène Noeuds de trèfle (+)-K.2Cu$^+$.2(+)-BNP$^-$

Figure 22 : Molécules poly-aromatiques possédant de grands pouvoirs rotatoires.

Le Tableau 3 regroupe les pouvoirs rotatoires spécifiques et molaires de diverses molécules chirales commerciales et des exemples cités précédemment.

Molécules chirales	**Pouvoir rotatoire spécifique** $[\alpha]_D^T$	**Pouvoir rotatoire molaire** $[\Phi]_D^{25}$	**Masse molaire (g.mol^{-1})**
Nœuds de trèfles (+)-K·2Cu$^+$	+7000 (CH_2Cl_2)[56[a]]	+178570	2551
Pentacène twisté	+7400 (CH_3OH)[57[a]]	+69116	934
(+)- [6]-hélicène	+3640 ($CHCl_3$)[58[a]]	+11900	328
(+)-[7]-hélicène	+5900 ($CHCl_3$)[58[a]]	+22300	378
(+)-[8]-hélicène	+7170 ($CHCl_3$)[58[a]]	+30600	428
(+)-BINAP	+222 (EtOH, c = 0,5)[59]	+2120	348
(+)-BINOL	+34 (THF, c = 1)[59]	+101	286
(+)-menthol	+50 (EtOH, c = 10)[59]	+78	156
(+)-acide tartrique	+15 (H_2O, c = 10)[59]	+22	148
(+)-alanine	+2,42 (H_2O, c = 100)[59]	+2,15	89
β-D-glucose	+52,3 (H_2O, c = 1)[59]	+94,1	180
(+)-limonène	+10,6 (EtOH, c = 10)[59]	+14,4	136

Tableau 3 : Pouvoirs rotatoires spécifiques en deg.dm^{-1}.g^{-1}.cm^3 et pouvoirs rotatoires molaires en deg.dm^{-1}.mol^{-1}.cm^3 de quelques molécules chirales. [a] les concentrations ne sont pas précisées.

I.4.c. Absorption, dichroïsme circulaire électronique (ECD) et dispersion rotatoire optique (ORD)

i. Absorption : rappel sur la spectroscopie électronique

Nous avons vu que dans l'approche ondulatoire, la lumière est considérée comme une onde électromagnétique. Dans l'approche quantique, un rayon lumineux est constitué d'un faisceau de

particule d'énergie élémentaire appelé un photon. Un chromophore est, par définition, un composé capable d'absorber des photons dans le domaine UV-visible. L'absorption d'un photon va de pair avec une transition entre des niveaux électroniques de la molécule, un électron de la molécule va passer de son état fondamental électronique S_0 à un état électronique excité de même multiplicité de spin (singulet) : S_1, S_2, …, S_n (Figure 23). Ce phénomène est très rapide, de l'ordre de la femtoseconde (10^{-15} s). Expérimentalement, cela se traduit par l'obtention d'un spectre UV-visible présentant un maximum d'absorption. Une molécule contenant des chromophores, qu'elle soit chirale ou non, présente donc une ou plusieurs bandes d'absorption en spectroscopie électronique, qui représentent l'absorption d'un photon et le passage de la molécule à un état appelé état excité.

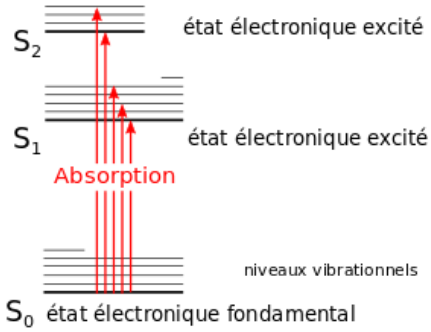


Figure 23 : Absorption d'un photon et passage de la molécule de son état fondamentale S_0 à un état excité de même multiplicité de spin.

L'efficacité avec laquelle la lumière est absorbée par un milieu à une longueur d'onde λ est caractérisée par le phénomène d'absorbance A(λ). Nous pouvons rendre compte de la capacité d'absorption du milieu étudié, pour une concentration en molécule connue, à un coefficient d'extinction molaire ε(λ) grâce à la loi de Beer-Lambert :

$$A(\lambda) = \log\left(\frac{I_\lambda^0}{I_\lambda}\right) = \varepsilon(\lambda).l.c$$

où ε(λ) est le coefficient d'extinction molaire ($L.mol^{-1}.cm^{-1}$), c est la concentration ($mol.L^{-1}$) et l est la longueur du trajet optique contenant le milieu absorbant (cm), I_λ^0 est l'intensité incidente du rayon lumineux et I_λ l'intensité du rayon lumineux transmis par la solution étudiée.

ii. Dichroïsme circulaire électronique (ECD)

Nous allons définir, ici, le dichroïsme circulaire dans le cas de la spectroscopie électronique, c'est-à-dire dans le cas de molécules chirales possédant des chromophores, mais il est également utilisé pour des molécules chirales qui ne possèdent pas de chromophores et qui absorbent dans le domaine du vibrationnel (dichroïsme circulaire vibrationnel).

Le phénomène de dichroïsme circulaire est apparu en 1985 lorsque de le physicien Aimé Cotton met en évidence la capacité des molécules chirales à absorber différemment la lumière polarisée circulairement droite et la lumière polarisée circulairement gauche.[2]

Les spectres de dichroïsme circulaire sont obtenus en envoyant sur l'échantillon une alternance de lumière polarisée gauche et de lumière polarisée droite. Nous pouvons alors tracer la différence de coefficients d'absorption molaires obtenus dans chaque cas ($\Delta\varepsilon = \varepsilon_G - \varepsilon_D$) en fonction de la longueur d'onde. La différence Δε est une valeur algébrique et peut donc prendre des valeurs positives ou négatives selon les valeurs relatives de ε_G et de ε_D, nous parlons respectivement d'effet Cotton positif ou négatif (Figure 24). Deux énantiomères présentent des effets Cotton de même intensité mais de signe opposé. Nous obtenons alors des spectres ECD miroir par rapport à l'axe des abscisses.

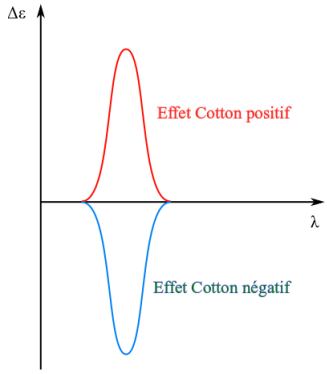


Figure 24 : Spectre ECD d'un composé donnant un effet Cotton positif en rouge et d'un composé donnant un effet Cotton négatif en bleu.

Une autre manière de définir le phénomène de dichroïsme circulaire est de considérer l'ellipticité de la polarisation de la lumière engendrée par le passage du rayonnement dans la solution chirale. En effet, si nous considérons la construction de Fresnel présentée Figure 25, lorsque les lumières incidentes polarisées circulairement droite et gauche ne sont pas absorbées de la même manière, la lumière résultante est polarisée elliptiquement. Nous définissons l'ellipticité comme l'angle Ψ :

$$\tan \Psi = \frac{b}{a}$$

où a et b sont respectivement le grand axe et le petit axe de l'ellipse.

Usuellement, nous utilisons l'ellipticité molaire $[\theta]_\lambda$ que nous pouvons relier à Ψ et à Δε avec l'expression :

$$[\theta]_\lambda = \frac{\Psi \times 100}{c \times l} = 3298\, \Delta\varepsilon$$

où [θ] est exprimée en deg.L.cm^{-1}.mol^{-1}, la concentration c en mol.L^{-1} et le trajet optique l en cm.

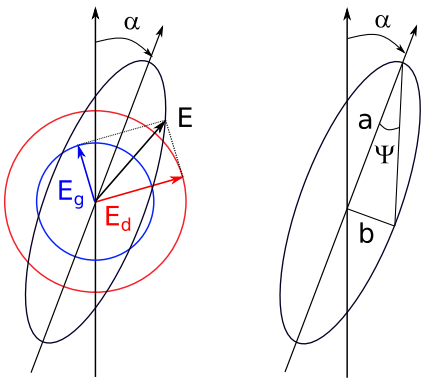


Figure 25 : Gauche : Si la composante de la polarisation gauche (bleu) est moins intense (plus absorbée) que celle de la polarisation droite (rouge), la projection du champ électrique $\vec{E}$ suit une trajectoire elliptique. Droite : Le demi grand axe b et le demi petit axe de l'ellipse forme un triangle et l'angle opposé au petit axe est l'angle Ψ, l'ellipticité. Le grand axe de l'ellipse tourne d'un angle α correspondant au pouvoir rotatoire.

L'intensité des signaux en dichroïsme circulaire peut être estimée par le facteur d'anisotropie g_{abs}. Ce facteur mesure le degré de polarisation circulaire en absorption et est défini par l'expression :

$$g_{abs} = \frac{\Delta\varepsilon}{\varepsilon} = \frac{\varepsilon_G - \varepsilon_D}{0{,}5 \times (\varepsilon_G + \varepsilon_D)}$$

La valeur maximale de $|g_{abs}|$ est de 2, elle est obtenue lorsque seule l'une des deux lumières polarisées circulairement droite ou gauche est absorbée. Ce facteur est très intéressant pour pouvoir comparer des molécules entre elles, car il est indépendant de la concentration de l'échantillon.

Tanaka, Inoue et Mori ont récemment recensé les valeurs de g_{abs} pour des transitions π-π* de nombreuses molécules, comme les molécules biaryles et les hélicènes présentées Figure 26.[60] Les valeurs de g_{abs} pour ces molécules organiques sont de l'ordre de grandeur 10^{-4}-10^{-3}. Le Tableau 4 regroupe des exemples de g_{abs} pour des molécules biaryles et hélicéniques **L17** à **L23** de la littérature qui seront utiles pour la comparaison avec les molécules étudiées au cours de cette thèse.

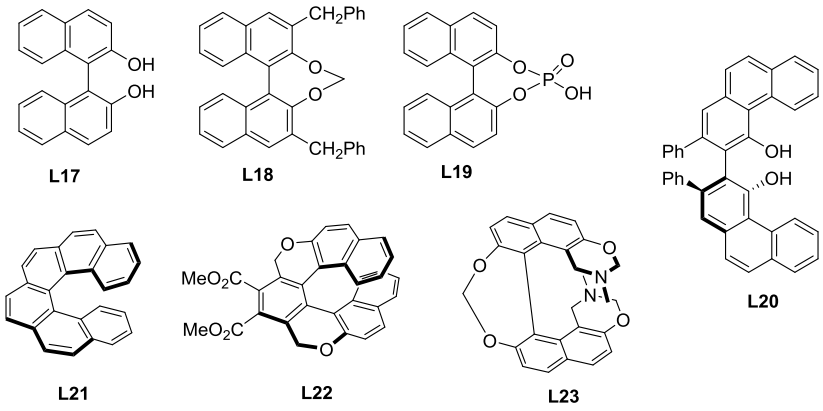


Figure 26 : Exemples de molécules biaryles et hélicéniques employées pour des études ECD.

Molécules	Solvant (conc.)	10^3 $\lvert g_{abs} \rvert$	Références
L17	$CHCl_3$ (1.10^{-5} M)	0,64	[61]
L18	1,4-dioxane (1.10^{-5} M)	1,9	[62]
L19	$CHCl_3$ (1.10^{-5} M)	1,6	[63]
L20	$CHCl_3$ (1.10^{-5} M)	0,55	[64]
L21	CH_2Cl_2 (1.10^{-5} M)	1,3	[65]
L22	$CHCl_3$ (2.10^{-5} M)	0,56	[66]
L23	CH_3CN (1.10^{-3} M)	1,2	[67]

Tableau 4 : Valeurs de $|g_{abs}|$ pour quelques molécules biaryles et hélicéniques.

iii. Dispersion rotatoire optique (ORD)

La dépendance du pouvoir rotatoire avec la longueur d'onde s'appelle dispersion rotatoire optique (ORD). Pour un composé qui présente une ou plusieurs bandes d'absorption, la courbe d'ORD varie en $\frac{1}{\lambda^2 - \lambda_{max}^2}$ et présente donc un ou plusieurs extrema dans la région où les chromophores absorbent de la lumière (Figure 27).

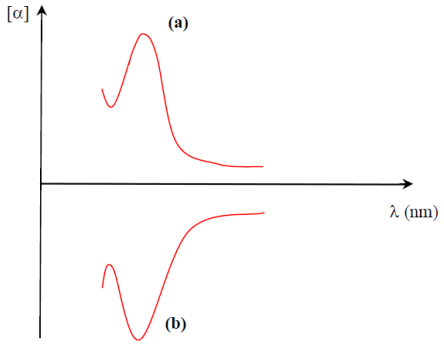


Figure 27 : Courbes d'ORD d'un substrat à effets Cotton positif (a) et négatif (b).

Deux énantiomères donnent des courbes opposées, respectivement à effets Cotton positif et négatif.

iv. Relation entre CD, pouvoir rotatoire et absorption

Kronig et Kramers ont montré qu'on pouvait prévoir à chaque longueur d'onde la valeur de l'ellipticité $[\theta(\lambda)]$ du dichroïsme circulaire en connaissant la dispersion optique $[\alpha(\lambda)]$ en fonction de la longueur d'onde sur l'ensemble du domaine spectral (de $\lambda = 0$ à $\lambda = \infty$) et réciproquement. Les courbes de dispersion optique et de dichroïsme circulaire peuvent ainsi être reliées quantitativement selon les relations :

$$[\theta(\lambda)] = \frac{A}{\lambda}\int_0^\infty [\alpha(\lambda)]\frac{\lambda'}{\lambda^2 - \lambda'^2}\,d\lambda' \text{ et } [\alpha(\lambda)] = A\int_0^\infty [\theta(\lambda)]\frac{\lambda'}{\lambda^2 - \lambda'^2}\,d\lambda'$$

où A est une constante.

Dans la pratique, nous ne connaissons jamais la totalité de l'un des deux spectres, mais dans tous les cas, puisqu'à partir d'un spectre nous pouvons calculer l'autre, nous pouvons utiliser une technique ou l'autre pour caractériser la molécule.

I.4.d. Fluorescence et luminescence polarisée circulairement (CPL)

i. Principe de la fluorescence

Lorsqu'une molécule se retrouve dans un excité après avoir absorbé un photon, elle retourne spontanément vers un état énergétique plus stable. Ce retour s'effectue par dissipation d'énergie selon différents processus, nous pouvons en regrouper certains dans le diagramme de Perrin-Jablonski présenté Figure 28.

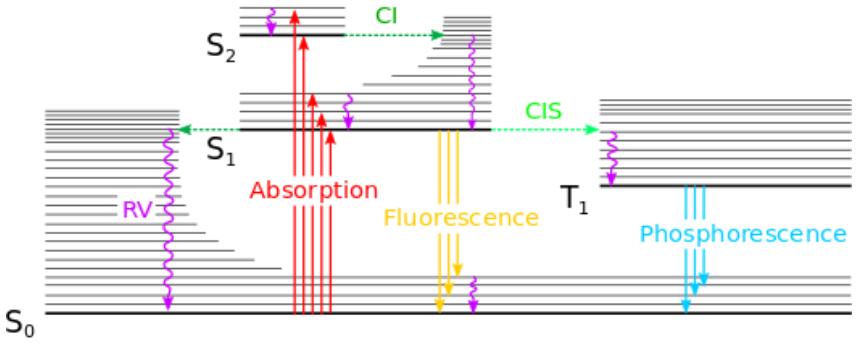


Figure 28 : Diagramme de Perrin-Jablonski. RV : relaxation vibrationnelle, CI : conversion interne, CIS : croisement inter-système.

La fluorescence est une désexcitation, dite radiative de S_1 vers S_0, c'est-à-dire que c'est un processus durant lequel la molécule excitée convertit tout ou une partie de l'énergie acquise en émettant un photon, donc en émettant de la lumière. La durée de vie de l'état excité S_1 est courte, de l'ordre de 10^{-10}-10^{-7} s.

Toutes les molécules ne sont pas fluorescentes, car la désexcitation radiative par fluorescence est concurrencée par des désexcitations non radiatives, c'est-à-dire que l'énergie acquise au cours de l'excitation est dissipée sous forme de vibration, rotation ou translation. La conversion interne (CI), par exemple, est une transition non radiative entre deux états iso-électronique de même multiplicité de spin. Ce processus possède des temps caractéristiques de l'ordre de 10^{-11}-10^{-9} s. La conversion interne est toujours suivie d'une relaxation vibrationnelle (RV) vers l'état vibrationnel de plus basse énergie de l'état électronique considéré. Ce processus est également non radiatif est possède un temps caractéristique de 10^{-12}-10^{-10} s. Il existe également, le croisement inter-système (CIS), une transition non radiative iso-électronique entre deux états vibrationnels d'états électroniques de multiplicité de spin différente, par exemple un passage à l'état triplet T_1. Ce processus possède un temps caractéristique de 10^{-10}-10^{-6} s, il peut être suffisamment rapide pour entrer en compétition avec les autres voies de désexcitation à partir de S_1. Cette transition est normalement interdite de spin, mais la violation de la règle de sélection de spin est rendue possible par le couplage spin orbite (couplage entre le moment

magnétique de spin et le moment magnétique orbitalaire). De la même façon que la conversion interne, ce phénomène est suivi d'une relaxation vibrationnelle vers le niveau vibrationnel le plus bas de l'état électronique considéré. Nous parlons de phosphorescence lorsque la relaxation T_1 à S_0 s'accompagne de l'émission d'un photon. Ce phénomène est plus long que la fluorescence, car la durée de vie de l'état excité T_1 est de l'ordre de 10^{-6} à 1 s.

La fluorescence et la phosphorescence sont deux phénomènes qui peuvent être regroupés dans le terme « photoluminescence ». La distinction entre ces deux phénomènes se fait par le processus physico-chimique mis en jeu, la fluorescence intervient par réémission du rayonnement absorbé entre deux états de même multiplicité de spin, la phosphorescence implique une conversion initiale vers un état intermédiaire de multiplicité de spin différente (généralement un état triplet).

Un composé capable d'émettre de la lumière par un processus de fluorescence est appelé fluorophore. Plusieurs données sont caractéristiques des fluorophores[68-69] :

- Le temps de vie de fluorescence, la durée pendant laquelle le fluorophore reste dans son état excité ;
- Les spectres d'excitation et d'émission de fluorescence ;
- Le rendement quantique de fluorescence.

Pour quantifier et comparer la fluorescence des molécules, la grandeur généralement utilisée est le rendement quantique de fluorescence Φ_f. Ce dernier représente la fraction de molécules excitées qui retournent à l'état fondamental S_0 avec une émission de photon. Il est égal au rapport du nombre de photons émis sur le nombre de photons absorbés. Cette grandeur est donc sans dimension et inférieure ou égale à 1 (ou peut être exprimée en pourcent) :

$$\Phi_f = \frac{nombre\ de\ photons\ émis}{nombre\ de\ photons\ absorbés} (\times 100)$$

Le rendement quantique de fluorescence dépend de différents paramètres liés à la fois à l'environnement, en particulier au solvant (polarité, viscosité, proticité,…) et aux conditions expérimentales (température, pression). Différentes façons de mesurer le rendement quantique de fluorescence d'une molécules sont décrites dans la partie expérimentale.

ii. Luminescence polarisée circulaire (CPL)

Comme le dichroïsme circulaire est lié à une différence d'absorption entre la lumière polarisée circulairement droite ou gauche par un composé chiral, la fluorescence polarisée circulairement est attribuée à la différence d'émission d'une lumière polarisée circulairement droite ou gauche par un composé chiral fluorescent. Ainsi, alors que le dichroïsme circulaire reflète la chiralité de la molécule à l'état fondamental, la CPL reflète la chiralité des états excités.[70]

De la même manière que pour le dichroïsme circulaire, nous pouvons définir un facteur dissymétrique de luminescence g_{lum} analogue à g_{abs} :

$$g_{lum} = \frac{2\Delta I}{I} = \frac{2(I_G - I_D)}{I_G + I_D}$$

où I est l'intensité de la lumière polarisée circulairement émise gauche (I_G) ou droit (I_D).

Tanaka, Inoue et Mori ont également recensé les valeurs de g_{lum} pour des transitions π-π* de nombreuses molécules.[60] Le Tableau 5 regroupe des exemples de g_{lum} associés aux g_{abs} des molécules biaryles et hélicéniques présentées Figure 26.

Molécules	Solvant (conc.)	λ_{lum} (nm)	$10^3 \lvert g_{lum} \rvert$	$10^3 \lvert g_{abs} \rvert$	Références
L17	$CHCl_3$ (1.10^{-5} M)	364	0,47	0,64	[61]
L18	1,4-dioxane (1.10^{-5} M)	360	0,68	2,9	[62]
L19	$CHCl_3$ (1.10^{-5} M)	350	1,5	1,6	[63]
L20	$CHCl_3$ (1.10^{-5} M)	376	1,3	0,55	[64]
L21	CH_2Cl_2 (1.10^{-5} M)	417	3,0	1,3	[65]
L22	$CHCl_3$ (2.10^{-5} M)	473	0,95	0,56	[66]
L23	CH_3CN (1.10^{-3} M)	420	1,5	1,2	[67]

Tableau 5 : Valeurs de $|g_{lum}|$ pour quelques molécules biaryles et hélicéniques.[60]

Par définition, g_{lum} est compris entre +2 et −2, des molécules inorganiques comme les complexes de lanthanides possèdent des g_{lum} de l'ordre de 0,1-1.[71] À notre connaissance, le meilleur g_{lum} reporté dans la littérature est de 1,38 pour un complexe d'europium.[72] Les valeurs de g_{lum} pour des molécules organiques sont, quant à elles, de l'ordre de 10^{-4}-10^{-3}. Le [7]-hélicène **L21**, par exemple, présente un g_{lum} de 3.10^{-3}, ce qui représente un très bon g_{lum} pour une molécule organique.

I.4.e. Détermination de la configuration absolue d'une molécule chirale

La détermination de la configuration absolue des molécules chirales peut se faire selon plusieurs approches.

i. Par une méthode de corrélation chimique

La configuration absolue d'une molécule chirale est déterminée le plus souvent par corrélation chimique, c'est-à-dire par comparaison des propriétés chiroptiques du substrat étudié avec celles d'un composé dont on connaît déjà la configuration absolue. Par exemple, Martin et Marchant ont procédé de cette manière pour déterminer la configuration absolue du (−)-[7]-hélicène par comparaison avec les spectres expérimentaux ECD et ORD du (−)-[6]-hélicène.[46]

ii. Par la méthode de Bijvoet

Par une méthode utilisant la diffraction anomale des rayons X, nous pouvons obtenir la géométrie complète d'une molécule comportant des atomes lourds absorbant beaucoup et en particulier sa configuration absolue, comme l'a fait Bijvoet en 1951 pour les sels de sodium et de rubidium de l'acide tartrique.[73] Cette technique possède cependant de nombreuses restrictions. Par exemple, elle ne peut être utilisée que pour des molécules qui comportent qui atomes absorbant beaucoup, c'est-à-dire des atomes lourds. Ces atomes possèdent des facteurs de structure suffisamment élevés pour pouvoir distinguer un cristal droit d'un cristal gauche.[2] Une autre restriction est la symétrie du groupe d'espace du cristal étudié, Flack explique que la configuration absolue ne peut être déterminée que si le groupe d'espace contient des opérations de symétrie de premier ordre.[74]

iii. Par comparaison entre expérience et théorie

Une autre méthode consiste à effectuer une comparaison entre les propriétés chiroptiques obtenues par l'expérience et celles prédites par les calculs de chimie quantique. L'ECD est couramment utilisée pour ce type d'attribution.

Nous avons vu dans la partie I.4.c.i qu'une transition électronique a lieu lors de l'absorption d'un photon. Il y a passage de la configuration électronique fondamentale à une configuration électronique excitée. Cette transition électronique s'accompagne d'un réarrangement du nuage électronique de la molécule, c'est-à-dire que les orbitales moléculaires peuplées à l'état excité présentent un développement spatial différent de celui des orbitales de l'état fondamental. Le réarrangement du nuage électronique de la molécule peut être décrit comme une translation d'électrons (correspondant à un moment dipolaire électrique de transition $\vec{\mu}$) et/ou d'une rotation des électrons autour de la molécule (correspondant à un moment dipolaire magnétique de transition $\vec{m}$).

Lors de l'enregistrement d'un spectre UV-visible, seules les transitions mettant en jeu un moment dipolaire électrique de transition sont détectées. Nous pouvons alors définir une force dipolaire de la transition D comme le carré du module du moment dipolaire électrique de transition μ. Expérimentalement, cette grandeur correspond, à une constante près, à l'aire d'absorption d'une bande du spectre UV-visible et peut donc être obtenue avec la relation :

$$D = \mu^2 = Cste \int_{bande} \frac{\varepsilon(\lambda)}{\lambda} \, d\lambda$$

Lors de l'enregistrement d'un spectre ECD, cette fois-ci les deux moments $\vec{\mu}$ et $\vec{m}$ sont considérés. De la même façon, nous pouvons définir une force rotationnelle de la transition R comme le produit vectoriel du moment dipolaire électrique et du moment dipolaire magnétique de la transition considérée.

Cette grandeur correspondant, à une constante près, à l'aire de la courbe de dichroïsme circulaire et peut être obtenue en intégrant le spectre expérimental à l'aide de la relation :

$$R = \vec{\mu} \cdot \vec{m} = \mu \times m \times \cos(\vec{\mu}, \vec{m}) = Cste \int_{bande} \frac{\Delta\varepsilon(\lambda)}{\lambda} d\lambda$$

Ces grandeurs D et R fournissent un lien entre la théorie et l'expérience. En effet, les calculs théoriques des orbitales des états, fondamental et excité, impliqués dans la transition permettent d'avoir accès aux valeurs théoriques de $\vec{\mu}$ et $\vec{m}$ et donc aux valeurs théoriques de D et R. Ces méthodes permettent donc de déterminer la configuration absolue des molécules étudiées par comparaison entre les spectres expérimentaux et théoriques. Il s'agit d'une méthode très couramment utilisée, les configurations absolues de nombreuses molécules ont été déterminées de cette manière, comme des hélicènes,[75] des composés spiro,[76] ou encore biaryles.[77]

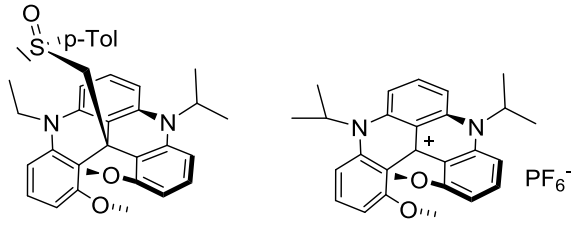
II. Modulation des propriétés chiroptiques

Nous avons vu dans la partie précédente que selon la nature et la structure des molécules, leurs propriétés chiroptiques changent. Cette modulation de l'activité optique est très étroitement liée à la structure électronique des molécules, ainsi qu'à sa géométrie en solution. En effet, d'un point de vue microscopique, l'activité optique provient du couplage du moment dipolaire électrique $\vec{\mu}$ et magnétique $\vec{m}$ d'une molécule. Le moment dipolaire électrique $\vec{\mu}$ est créé par un déplacement linéaire de charges et un moment dipolaire magnétique $\vec{m}$ est créé par un déplacement circulaire.

II.1. Rôle de l'absorption

Une manière de modifier les propriétés chiroptiques d'une molécule peut être de jouer sur les moments $\vec{\mu}$ et $\vec{m}$, donc sur les déplacements de charges et ainsi sur son absorption.

Par exemple, l'hétérohélicénium **L25** a un pouvoir rotatoire nettement supérieur sous forme cationique, donc aromatique, que son homologue **L24** possédant un carbone saturé à la place d'une lacune électronique (Figure 29).



L24 $[\alpha]_D^{20}$ = -610

L25 $[\alpha]_{365}^{20}$ = -10000

Figure 29 : Évolution du pouvoir rotatoire par aromatisation d'une molécule.[78]

La molécule **L25** absorbe à une longueur d'onde plus élevée que **L24** car elle présente une plus grande circulation électronique sur sa structure.

Cependant, cette augmentation du pouvoir rotatoire avec la longueur d'onde du maximum d'absorption n'est pas une règle pour toutes les molécules. Sugiura *et al.* ont réalisé la synthèse de la molécule **L28** (Figure 30) et ils ont mesuré son pouvoir rotatoire ainsi que celui de tous ses intermédiaires réactionnels. En classant les différents intermédiaires par maximum d'absorption croissant de **L26** à **L30**, nous constatons que l'évolution du pouvoir rotatoire ne suit aucune règle (Figure 30).

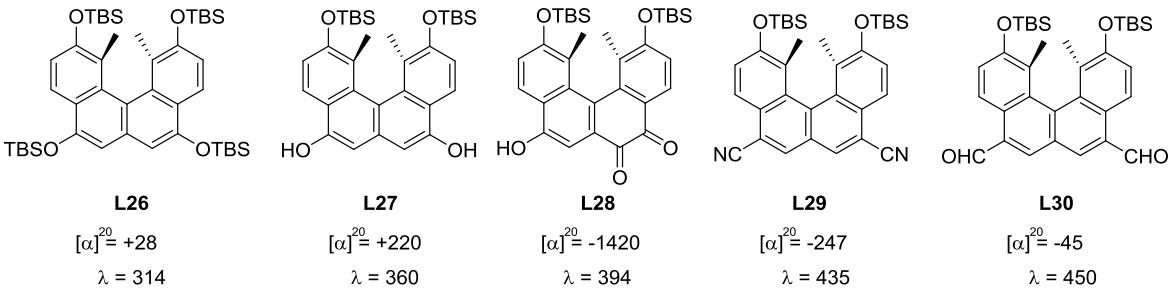


Figure 30 : Evolution des pouvoirs rotatoires selon la valeur de λ_{max} d'une série de molécules.[79]

De plus, les pouvoirs rotatoires des trois hélicènes et hélicénoïdes présentés sur la Figure 31 montrent que le squelette poly-aromatique conjugué n'est pas forcément le critère qui permet d'atteindre de grandes valeurs de pouvoir rotatoire. En effet, **L32** possède deux cycles partiellement réduits et présente une valeur de pouvoir rotatoire quatre fois plus élevée que la molécule analogue tout aromatique **L31**.

Ainsi, seule la structure électronique ne permet pas d'expliquer l'évolution du pouvoir rotatoire. Les substituants ont également un rôle prépondérant par leurs effets électroniques ou géométriques, comme le reflète la troisième molécule **L33** dont la valeur est encore multipliée par deux en l'absence des groupements éthoxy périphériques.

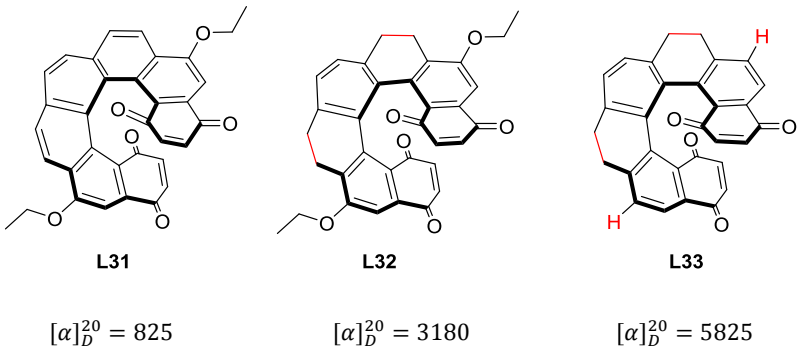


Figure 31 : Influence de la structure moléculaire sur l'activité optique (pouvoirs rotatoires donnés en deg.dm^{-1}.g^{-1}.cm^3).[80]

II.2. Rôle de la structure

En substituant avec des groupements plus ou moins encombrants des positions stratégiques d'une molécule chirale, la proximité spatiale des substituants peut jouer sur la conformation de la molécule dans l'espace. Pour un hélicène, par exemple, l'ajout de substituants aux extrémités du système aromatique peut provoquer une distorsion de l'hélice (Figure 32).[81] Cela crée des changements sur le système aromatique et des perturbations sur le système d'électrons π, et ainsi sur les propriétés chiroptiques.

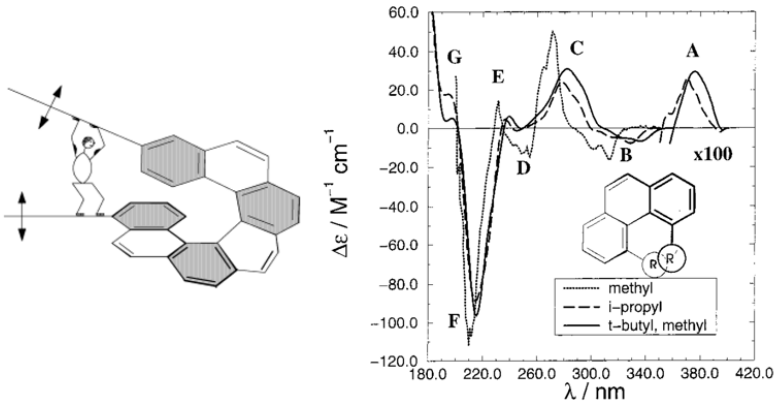


Figure 32 : Gauche : jeu sur le pas de vis de l'hélice par pression ou étirement aux extrémités, image issue de la micro-revue de Grimme *et al*.[81] Droite : Comparaison des spectres ECD de (*M*)-4,5-phénanthrènes disubstitués par des groupements méthyl ou isopropyl ou *tert*-butyl.

La Figure 32 montre par exemple, que la substitution d'un groupement méthyle par un groupement *tert*-butyle sur le phénanthrène provoque des changements sur les bandes B, C et D du spectre ECD. Le groupement *tert*-butyle étant un groupement très encombrant, il provoque une augmentation de la torsion du système aromatique de manière plus significative qu'un groupement isopropyle.

Cet ajout de groupements encombrants est une stratégie couramment utilisée pour pouvoir augmenter la torsion d'un système. Pascal *et al*[82] ont utilisé des groupements phényle pour réussir à obtenir un pentacène présentant une torsion très élevée, de 144° et ainsi exploiter ces propriétés (Figure 33). Comme nous l'avons vu dans la partie I.4.b, son pouvoir rotatoire molaire est très élevé et vaut 69116 $deg.dm^{-1}.mol^{-1}.cm^3$.

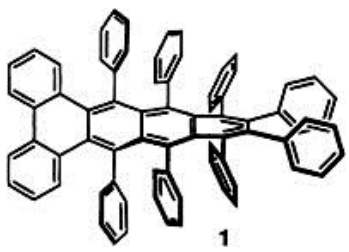


Figure 33 : Pentacène avec une torsion de 144°.[82]

Pour les molécules biaryles, ce jeu sur la structure des molécules, pour modifier ses propriétés spectroscopiques, et en particulier chiroptiques, peut en particulier s'effectuer en faisant varier la valeur de l'angle dièdre.

II.3. Rôle de l'angle dièdre pour les molécules biaryles

II.3.a. Couplage excitonique

Lorsqu'une molécule possède au moins deux chromophores identiques et non conjugués proches dans l'espace, nous voyons apparaître un phénomène appelé couplage excitonique. Ce phénomène apparaît car les absorptions π→π* de chacun des chromophores sont proches en énergie et les chromophores ne peuvent donc plus être excités indépendamment. Leurs moments de transition électrique peuvent interagir et conduire à un dédoublement de l'état excité. L'absorption de photons par ce type de système mène à ce qu'on appelle un exciton, c'est-à-dire un état excité délocalisé sur l'ensemble des chromophores de la molécule.

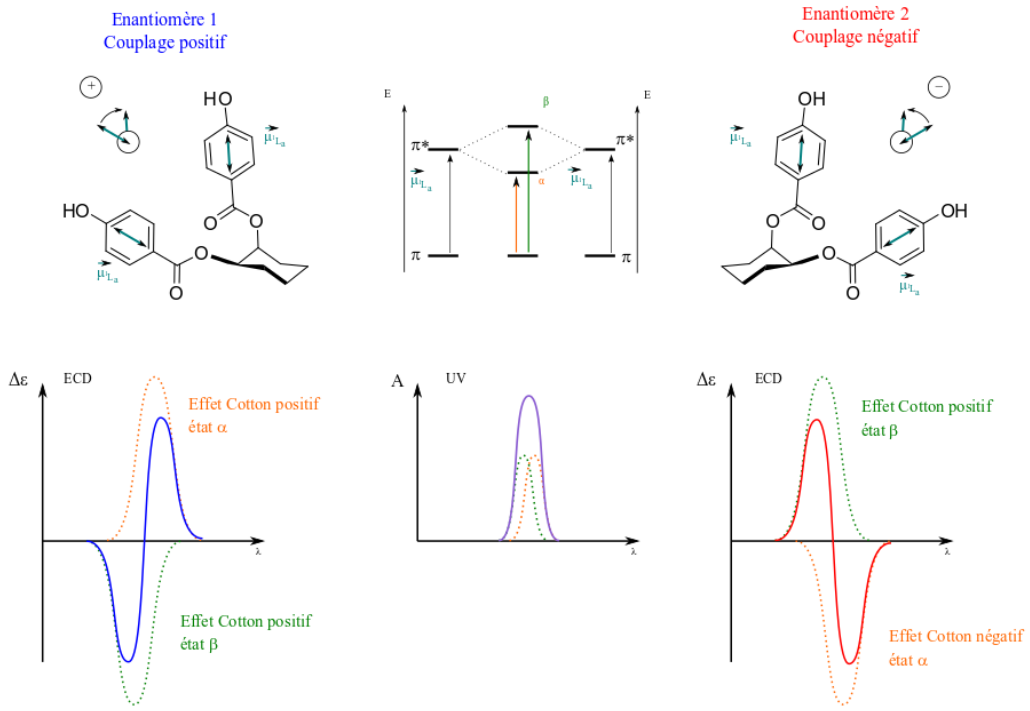


Figure 34 : Diagramme énergétique montrant la formation de deux nouveaux états excités α et β par couplage excitonique de deux chromophores. Représentation des couplages obtenus pour chaque énantiomère et effet du couplage excitonique sur la formes des spectres UV et ECD.[1, 83]

La Figure 34 montre l'exemple du (*1S*),(*2S*)- et (*1R*),(*2R*)-cyclohexanediol bisubstitués par des chromophores parahydroxybenzoate. Ces deux molécules présentent un couplage excitonique entre leurs deux chromophores identiques placés dans un arrangement chiral. Au lieu d'être excités chacun de manière indépendante, les chromophores interagissent de façon à donner naissance à deux nouveaux

états excités α et β d'énergies différentes. Ces deux nouveaux états excités peuvent être calculés par combinaisons linéaires des états excités isolés de la même manière que la construction des orbitales moléculaires par combinaison linéaire des orbitales atomiques (CLOA), (Figure 34 haut). Comme les deux nouveaux états excités α et β ont des énergies différentes, les absorptions menant à chacun de ces états se font à des longueurs d'onde différentes. Pour un spectre UV en lumière non polarisée, cela se traduit par l'addition des deux absorptions pour donner un spectre UV présentant une seule bande totale d'intensité double. Pour le dichroïsme circulaire, en revanche, les deux absorptions mènent à l'obtention de deux bandes avec des effets Cotton de signes opposés ; l'intersection avec la ligne de base se situe à la longueur d'onde du maximum d'absorption du spectre UV. C'est la position relative des deux chromophores qui donne l'alternance des signes des effets Cotton. Ainsi, deux énantiomères ont des spectres ECD identiques mais de signes opposés, car la position des chromophores est inversée.

II.3.b. Influence de l'angle dièdre

Les molécules biaryles et hélicénoïdes de la série du 1,1'-binaphtyle constituent une référence pour l'analyse conformationnelle par dichroïsme circulaire car leur structure est facilement décrite avec un paramètre clé : l'angle dièdre θ, défini par les deux plans des chromophores (Figure 36). De plus, leur spectre de dichroïsme circulaire est dominé par un couplage excitonique entre les transitions π-π* des groupements naphtalène.[84] Les signaux dus au couplage excitonique des dérivés du 1,1'-binaphtyle se situent autour de 220-230 nm et les informations structurales que ces signaux contiennent sont dues au couplage entre les transitions des deux naphtalènes.[85-86] Les substituants présents sur les molécules biaryles ont donc une influence importante sur les propriétés chiroptiques, car ils vont modifier la valeur de l'angle dièdre θ, et ainsi l'interaction des chromophores entre eux. En étudiant des dérivés 1,1'-binaphtalène et 1,1'-biquinoline, nous pouvons constater que les molécules possèdent des pouvoirs rotatoires très différents selon la nature du pont ou du chromophore qui les compose (Figure 35).[87] Le pont disulfure par exemple, induit une certaine disposition des chromophores et donc, une orientation de leur moment dipolaire électrique de manière à augmenter la rotation du plan de polarisation de la lumière.

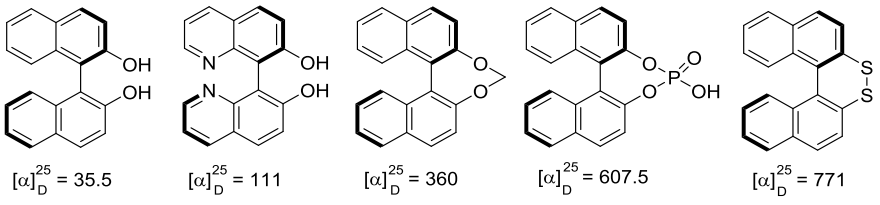


Figure 35 : Pouvoirs rotatoires (en $deg.dm^{-1}.g^{-1}.cm^3$) d'une série 1,1'-binaphtyle.[87]

Dans des revues tutorielles, Berova, Di Bari et Pescitelli ont étudié l'influence de la conformation de certaines molécules organiques par ECD.[84-85] Notamment, ils ont étudié l'influence de la valeur de θ sur la valeur de $\Delta\lambda_{max}$, la différence de longueur d'onde entre la bande positive et la bande positive des

signaux de dichroïsme circulaire induits par le couplage excitonique. Une étude théorique à partir du binaphtyle[85] (Figure 36 A) a tout d'abord été réalisée, ce qui a permis de mettre en évidence que l'augmentation de l'angle dièdre θ provoquait une diminution de l'écart entre les deux extrema du spectre ECD. Ces données théoriques ont ensuite été comparées avec des mesures expérimentales d'une série de dérivés du 2,2'-diméthyl-1,1'-binaphtyle, dont l'oxepine **L34** (Figure 36 B). Cette étude a montré la concordance entre ce qui avait été prédit par les calculs et l'expérience.

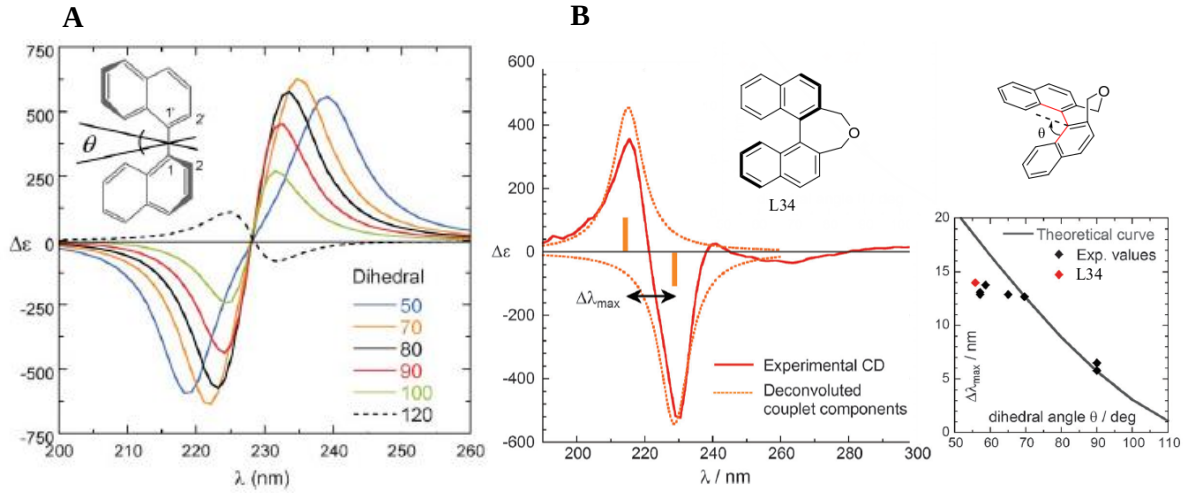


Figure 36 : **A** : Spectres ECD calculés en fonction de l'angle dièdre du (*S*)-1,1'-binaphthlène ;[85] **B** : Spectre ECD du (*R*)-4,5-dihydro-3H-dinaphtho[2,1-c:1,2-e]oxepine **L34** et corrélation de la valeur de $\Delta\lambda_{max}$ avec la valeur de l'angle dièdre θ, les valeurs expérimentales représentées par des losanges correspondent à une série de dérivés du 2,2'-diméthyl-1,1'-binaphtyle, dont l'oxepine **L34**.[84]

Les substituants présents sur les molécules, les angles d'inclinaison ou de torsion entre des groupements jouent donc sur la structure électronique et la géométrie de la molécule, et sont les facteurs influençant fortement ses propriétés chiroptiques. De plus, les propriétés chiroptiques d'une molécule peuvent également être modifiées par son environnement.

II.4. Influence de l'environnement chimique

II.4.a. Solvant

Comme on a pu le constater dans le Tableau 3, le Tableau 4 et le Tableau 5, la nature du solvant est toujours associée aux valeurs de pouvoir rotatoire, ainsi qu'aux valeurs des facteurs de dissymétrie g_{abs} et g_{lum}. La nature du solvant de solubilisation de la molécule chirale joue en effet un rôle déterminant sur son signal de dichroïsme circulaire car les propriétés spectroscopiques d'une molécule sont sensibles à la polarité du solvant, à la perturbation de la répartition électronique sur la molécule due à la constante diélectrique du solvant et à son pouvoir de solvatation.[88-89] La différence d'absorbance dichroïque étant dépendante de la nature du soluté et du solvant, celle-ci est difficilement prédictible.

Par exemple, Kosaka *et al.* ont étudié l'influence du solvant sur les propriétés chiroptiques d'hexaarylbenzènes,[90] comme la molécule **L35**, présentée Figure 37.

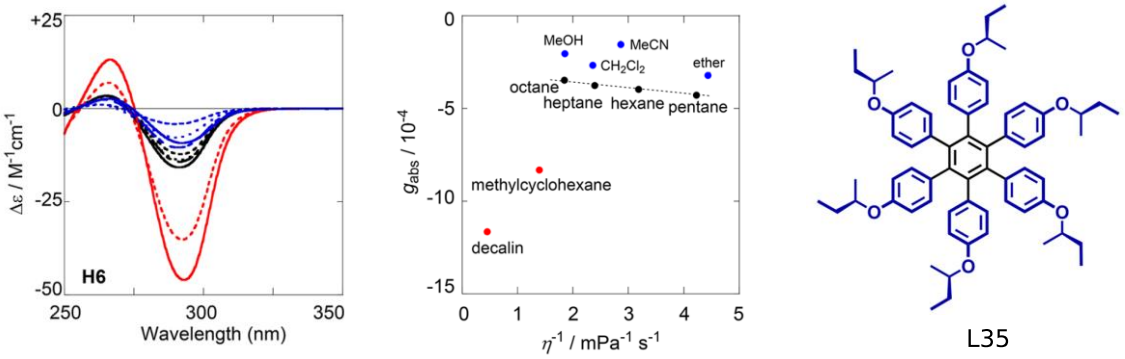


Figure 37 : Spectre ECD de **L35** à 25 °C dans la décaline (rouge plein), le méthylcyclohexane (rouge tiret), le pentane (noir plein), l'hexane (noir chaîné), l'heptane (noir pointillé), l'octane (noir tiret), le dichlorométhane (bleu plein), le diéthyléther (bleu tiret) et représentation des facteurs d'absorption dissymétrique (g_{abs}) en fonction de l'inverse du coefficient de viscosité du solvant.[90]

La molécule **L35** possède une chiralité hélicoïdale, les groupements en bleu (Figure 37) s'organisent comme les pales d'une hélice autour du noyau aromatique central en noir. Le spectre ECD de **L35** montre toujours une bande négative centrée autour de 280 nm et une bande positive vers 265 nm. Selon les auteurs, la source majeure des changements dans l'intensité des ECD est due à des changements de l'angle de torsion de **L35**, en effet plus l'angle de torsion sera grand, moins les systèmes aromatiques composants les pales ne seront conjugués avec le noyau central. Selon leurs natures, les différents solvants vont avoir plus ou moins d'interactions avec les cycles aromatiques bleus (Figure 37), ce qui peut modifier l'inclinaison des pales et ainsi le signal ECD.

De telles évolutions en fonction du solvant ont également pu être observées avec des composés biaryles. De Souza *et al.* ont étudié l'influence du solvant sur le (a*R*)-(+)-3,3'-dibromo-1,1'-bi-2-naphtol **L36**.

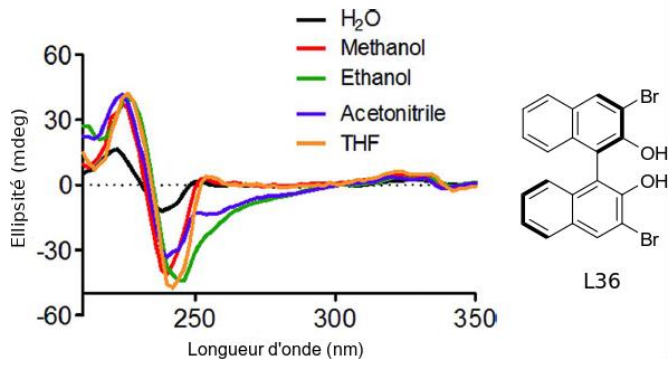


Figure 38 : Spectre ECD du (*aR*)-(+)-3,3'-dibromo-1,1'-bi-2-naphtol **L36** dans différents solvants (c = 10 mM).[89]

Sur la Figure 38, l'énantiomère (*aR*)-**L36** montre toujours une bande négative centrée autour de 240 nm et une bande positive vers 226 nm. Nous pouvons remarquer qu'il y a une corrélation entre la constante diélectrique des solvants et l'intensité obtenue pour les spectres ECD. Une augmentation de la constante diélectrique provoque une décroissance de l'intensité du signal ECD, en effet, $\varepsilon_{r(eau)} = 78,4 > \varepsilon_{r(acétonitrile)}$

= 37,4 > $\varepsilon_{r(méthanol)}$ = 32,7 > $\varepsilon_{r(éthanol)}$ = 24,5 > $\varepsilon_{r(THF)}$ = 7,6. Les chercheurs ont réalisé en parallèle une étude théorique en modélisant les solvants de manière implicite pour relier la constante diélectrique et l'angle de torsion de la molécule biaryle, cependant ils ont rencontrés des difficultés à corréler les résultats entre eux à cause de la possibilité de former des liaisons hydrogènes dans les solvants protiques.

Ainsi, la faculté d'une molécule d'interagir avec son environnement et de former des liaisons hydrogène avec le solvant ou avec d'autres sources de protons présents dans le milieu peut aussi affecter les spectres de dichroïsme circulaire.

II.4.b. Protonation

Le spectre de dichroïsme circulaire d'une molécule ionisable est sensible au pH du milieu de solubilisation. En effet, la protonation d'une molécule va aussi avoir un impact au moins sur sa structure électronique, si ce n'est, en plus, sur sa conformation.

L'équipe de Crassous a étudié les effets de la protonation de la molécule **L37** sur ses propriétés spectroscopiques (Figure 39).[91]

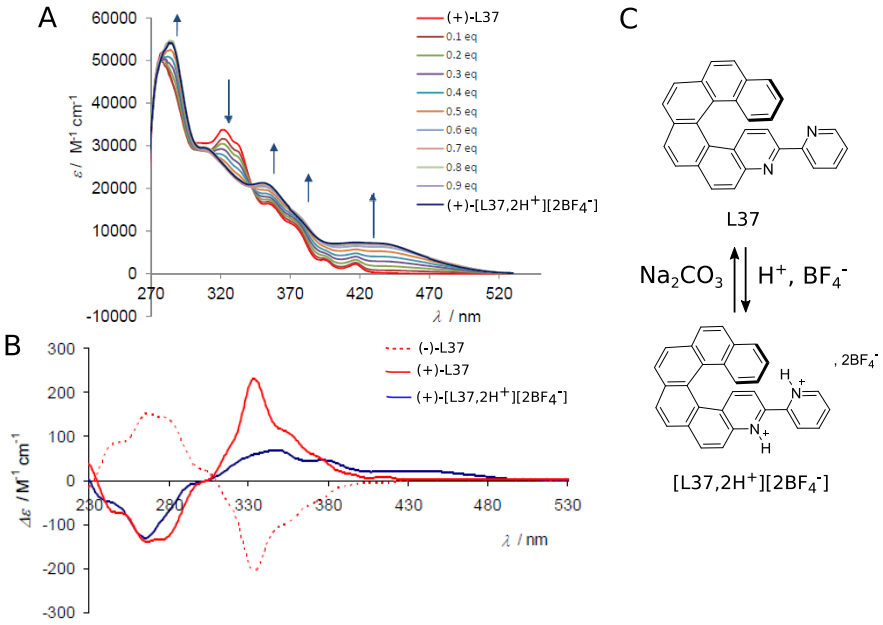


Figure 39 : **A** : Titrage UV-visible de **L37** par HBF_4 ; **B** : Spectres ECD de **(+)-L37**, **(−)-L37** et **(+)-[L37,2H$^+$][BF4$^-$]** ; **C** : Équilibre acido-basique de **L37**.[91]

La protonation a un effet sur le spectre UV-visible avec l'apparition d'une bande centrée sur 450 nm et la diminution de celle centrée à 330 nm. Ces effets se retrouvent sur le spectre ECD où la protonation de la molécule provoque pour la bande positive, un effet bathochrome jusqu'à 480 nm, ainsi qu'effet hypochrome à 330 nm.

L'équipe de Lacour a également étudié les effets de la protonation d'un groupement acide carboxylique substitué sur un diaza[4]hélicène sur les spectres d'absorption et de dichroïsme circulaire.[92] Sur la Figure 40, nous pouvons voir les spectres ECD des deux énantiomères de **L38** et **L38-H**. Les espèces protonées et déprotonées présentent des maxima dans l'UV centrés respectivement sur 300 et 280 nm ainsi que des effets Cotton dans le bleu (460 nm) et le rouge (600-650 nm). La protonation induit également un léger effet hypsochrome du signal d'émission CPL de 630 à 600 nm.

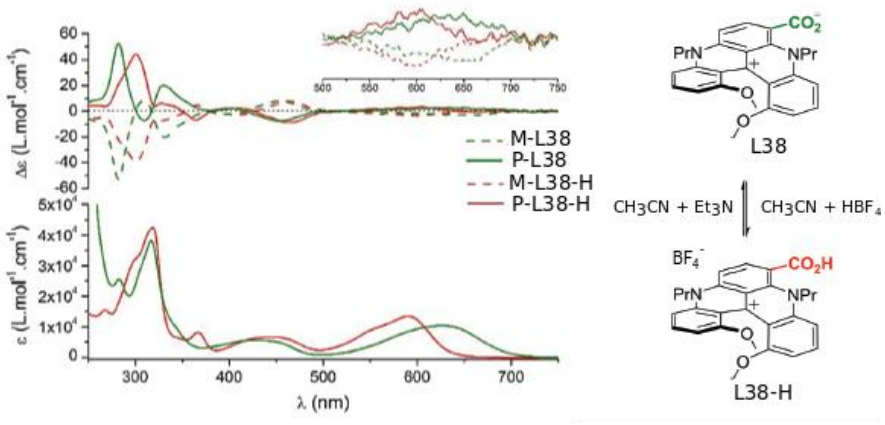


Figure 40 : Haut : Spectre de ECD et de CPL (encart) de *M*-**L38-H**, *P*-**L38-H** (CH_3CN+HBF_4) et *M*-**L38**, *P*-**L38** (CH_3CN+Et_3N), c = 1.10^{-5} M. Bas : Spectre UV-visible de *rac*-**L38-H** (rouge) et *rac*-**L38** (vert) dans CH_3CN.[92]

Ce qui est particulièrement intéressant à remarquer est, qu'alors que l'espèce cationique **L38-H** présente un signal CD maximum à 300 nm ($\Delta\varepsilon$ = 40 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$), l'espèce déprotonée **L38** présente un signal nul à la même longueur d'onde. Ceci permet d'envisager l'utilisation d'une telle molécule comme un interrupteur moléculaire chiral ON/OFF commutable sous l'effet du pH.

L'interaction avec un proton n'est pas la seule manière de pouvoir provoquer des changements dans les propriétés chiroptiques.

II.4.c. Complexation avec des anions ou des cations

La formation d'un complexe entre une molécule et un cation ou un anion peut introduire des modifications majeures du spectre de dichroïsme circulaire. En effet, la complexation d'une entité va contraindre la molécule à une certaine géométrie, potentiellement assez différente de celle sans agent complexant.

C'est notamment le cas observé par Kawai *et al*.[93] Par complexation d'un anion avec la molécule **L39**, les noyaux pyrroles pivotent et induisent un changement de conformation de la molécule et donc des propriétés électroniques et chiroptiques. En particulier, nous pouvons voir sur la Figure 41 a, que la complexation d'un chlorure par les azotes provoque un léger effet hypsochrome de la bande d'absorption vers 500 nm ainsi qu'une augmentation de son intensité. Ce changement au niveau du spectre UV s'accompagne d'une forte augmentation de l'intensité de la bande ECD à effet Cotton

négatif à 500 nm (passage de −10 à −55 $M^{-1}.cm^{-1}$). La complexation est visible également par fluorescence comme le témoigne l'effet bathochrome observé pour la bande d'émission (Figure 41 b) ainsi que l'apparition d'un signal négatif CPL à 545 nm.

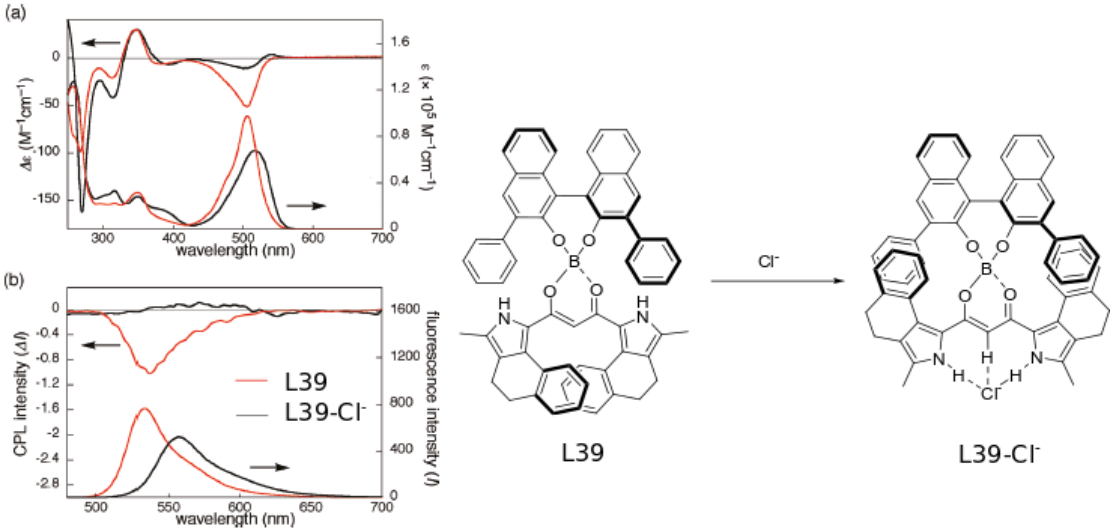


Figure 41 : Modulation pour **L39** (1.10^{-5} M dans le dichlorométhane) dans (a) le spectre UV-visible et spectre ECD et (b) le spectre de fluorescence et de CPL. En noir, spectre de **L39**, en rouge, spectre de **L39-Cl**$^-$ après ajout de 200 éq. de Cl^- sous forme de sels de chlorure de tétrabutylammonuim.[93]

Ce comportement est très intéressant pour envisager d'employer ce système comme détecteur d'anion. Le phénomène a également été observé pour la complexation de cations métalliques. Par exemple, Crassous *et al.*[94] ont étudié la complexation d'un cation Zn(II) par la molécule hélicénique **L40** comprenant trois noyaux pyridines. La complexation de Zn(II) par cette molécule s'accompagne de forts changements géométriques comme le montre la Figure 42A. Nous observons une rotation autour des liaisons biaryles de manière à ce que Zn (II) puisse être complexé par les trois atomes d'azote. Les propriétés chiroptiques sont fortement impactées par ce changement de géométrie. Le pouvoir rotatoire, par exemple, augmente avec la complexation passant de $[\alpha]_D^{23} = +2150$ pour **L40** à $[\alpha]_D^{23} = +2300$ pour **L40-Zn(II)**. De grands changements existent également dans le spectre UV-visible, l'ajout de Zn (II) fait évoluer le spectre UV-visible avec l'apparition de plusieurs points isobestiques montrant que les deux espèces sont en équilibre (Figure 42 B).

Des modifications importantes sont également observées sur le spectre ECD. Par exemple, l'intense bande positive vers 350 nm diminue de +388 à +220 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ et une bande autour de 310 nm augmente et change de signe, passant de −70 à +90 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$. Enfin, le spectre de fluorescence s'accompagne aussi de changements avec un fort effet bathochrome (+150 nm) pour la longueur d'onde d'émission possédant l'intensité maximale et une perte de structuration de la bande par addition de Zn (II).

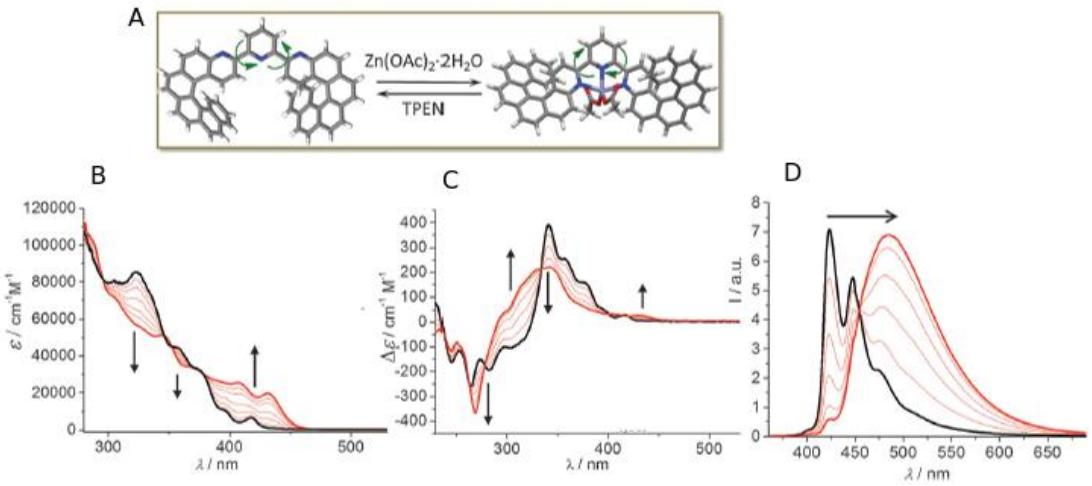


Figure 42 : **A** : Complexation-décomplexation réversible de **L40** en utilisant $Zn(OAc)_2$ et TPEN comme stimuli chimiques. **B** : Évolution du spectre UV-visible de **L40** ($c = 3.10^{-5}$ M, CH_2Cl_2) lors de l'addition de $Zn(OAc)_2.2H_2O$ (0,2 eq à 1,2 eq.). **C** : Évolution du spectre ECD de **L40**. **D** : Évolution de la fluorescence de **L40** (λ_{exc} = 350 nm, $c= 2,2.10^{-5}$ M, CH_2Cl_2)[94]

II.5. Contexte et objectifs

II.5.a. Contexte

i. Fabrication de guides d'ondes chiraux

Dans le cadre d'un projet pluridisciplinaire précédent ayant pour objectif d'élaborer des guides d'ondes planaires supportant des modes de propagation à polarisation circulaire, l'équipe de Laure Guy au laboratoire de chimie a développé de nouveaux matériaux chiraux à l'aide de molécules organiques chirales.

En effet, s'il n'y a pas de contrainte sur la polarisation lorsque la lumière se propage en espace libre, dès que la lumière est guidée par une structure, elle ne peut propager que certaines polarisations sans déformation. Ces polarisations, appelées les modes propres du guide, sont liées à la géométrie du guide.

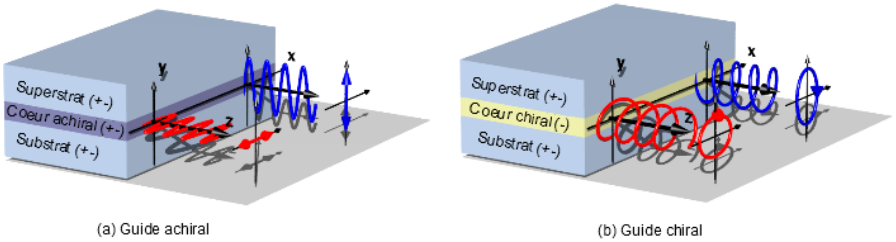


Figure 43 : Composante transverse du champ électrique dans un guide plan achiral (a) et chiral (b).

Ainsi dans le cas des guides plans, la polarisation de la lumière ne peut être que planaire (Figure 43 a). Pourtant dans le domaine de l'optique, la polarisation circulaire peut être un vecteur d'informations dans différents domaines dont les capteurs énantiosélectifs, l'optique quantique ou l'affichage 3D.[95]

Pour fabriquer de nouveaux guides d'ondes planaires supportant des modes de propagation à polarisation circulaire, la solution proposée a consisté à apporter de la chiralité au guide d'ondes en développant des nouvelles molécules organiques chirales (Figure 43 b).[96-97]

ii. Développement de nouvelles familles de molécules biaryles et hélicénoïdes

Pour pouvoir servir de base à la confection d'un matériau pour la réalisation de guides d'ondes chiraux, ces molécules devaient respecter le cahier des charges suivant :[98]

- Accessibilité à grande échelle (autour du gramme) des deux énantiomères dédoublés ;
- Très grand pouvoir rotatoire ($[\alpha] > 1000$ deg.dm^{-1}.g^{-1}.cm^3) ;
- Transparence dans le visible ;
- Possibilité de former des couches minces ;
- Isotropie du milieu de propagation.

Se basant sur les informations de la littérature, un squelette biaryle à géométrie hélicoïdale faisant interagir deux chromophores dans l'espace a été proposé. Comme nous l'avons vu précédemment, les molécules à chiralité axiale sont intéressantes pour pouvoir exploiter la modularité des propriétés chiroptiques en fonction de l'angle dièdre. Un squelette type des molécules cibles, reprenant ces propriétés, est présenté Figure 44.

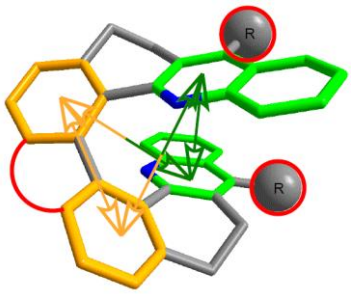


Figure 44 : Squelette schématisé des molécules cibles. Les doubles flèches symbolisent les interactions entre les chromophores participant au pouvoir rotatoire, et les jonctions ou substituants en rouge sont les parties modulables ayant un effet sur la géométrie de la molécule.[98]

Ainsi de nouvelles familles de molécules à géométrie hélicoïdale ont été développées et sont présentées Figure 45. Ces molécules possèdent un noyau bis-tétrahydronaphtalène (en jaune), la géométrie hélicoïdale est étendue avec la présence de chromophores quinoléine (en vert) substitués par différents groupements méthyle et phényle. Les oxygènes (en rouge) de la molécule peuvent soit être déconnectés sous forme de méthoxy (molécules biaryles), soit être reliés par un pont CH_2 (molécules hélicénoïdes).

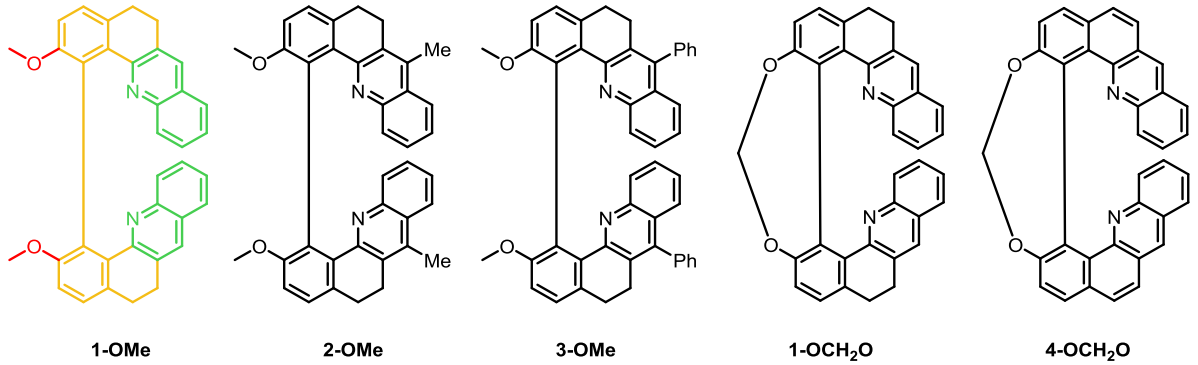


Figure 45 : Familles de molécules à géométrie hélicoïdale élaborées et décrites par l'équipe de Laure Guy.

Ces familles seront nommées dans la suite de ce manuscrit par un numéro selon la nature de la partie aromatique (en vert et jaune) suivi de la description du substituant (en rouge).

iii. Propriétés des molécules synthétisées

Les propriétés chiroptiques des molécules ont été étudiées pour comprendre les facteurs structuraux jouant sur la grandeur du pouvoir rotatoire des molécules de la série.

De manière générale, ces familles de molécules cristallisent facilement, ainsi leurs données géométriques à l'état solide, comme l'angle dièdre θ et la distance d entre les centres des cycles pyridiniques de chaque sous-unité benz[c]acridine, ont pu être obtenues et sont présentées dans le Tableau 6. Ces deux grandeurs représentent la compacité de la conformation des structures obtenues et confirment que les molécules ont une tendance naturelle à se replier en conformation hélicoïdale à l'état solide, car l'angle dièdre θ est inférieur à 90° et les noyaux pyridines sont relativement proches (d < 6 Å).

Ces paramètres structuraux ont une grande influence sur l'activité chiroptique mais ne définissent pas de règles d'évolution. Par exemple, pour les trois molécules non pontées **1-OMe**, **2-OMe** et **3-OMe**, la compacité de la conformation ne suit pas l'encombrement stérique des substituants périphériques, méthyle ou phényle. La molécule **1-OMe** n'a pas de substituants et possède un angle dièdre θ équivalent à celui de la molécule **3-OMe** possédant des groupements phényle en périphérie alors que la molécule **2-OMe** avec un substituant méthyle possède un θ plus petit. De plus, les valeurs des pouvoirs rotatoires $[\Phi]_{\boldsymbol{D}}^{\boldsymbol{25}}$ de ces trois molécules **1-OMe**, **2-OMe** et **3-OMe** augmentent avec la valeur de l'angle dièdre θ, alors que les molécules pontées **1-OCH$_2$O** et **4-OCH$_2$O** possèdent des angles dièdres plus petits mais des pouvoirs rotatoires supérieurs aux trois molécules non pontées. La cyclisation permet d'atteindre des pouvoirs rotatoires supérieurs à 1000 deg.dm^{-1}.g^{-1}.cm^3. L'augmentation de la conjugaison pour la molécule **4-OCH$_2$O** conduit également à une augmentation importante du pouvoir rotatoire.

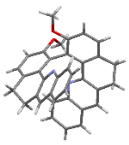
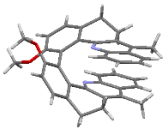
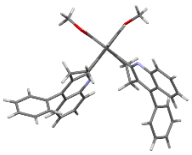
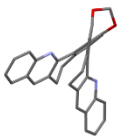
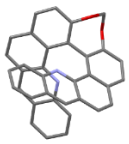
Molécules	**1-OMe**	**2-OMe**	**3-OMe**	**1-OCH$_2$O**	**4-OCH$_2$O**
Structure RX					
$[\alpha]_D^{25}$	830	400	703	1705	2684
$[\Phi]_D^{25}$	4316	2201	4731	8593	13420
θ	84	64	89	48	58
d	5,3	3,65	5,47	3,85	5,9

Tableau 6 : Structures RX et propriétés physiques des différents composés de la série : $[\alpha]_D^{25}$: pouvoir rotatoire spécifique en deg.dm^{-1}.g^{-1}.cm^3, $[\Phi]_D^{25}$: pouvoir rotatoire molaire en deg.dm^{-1}.mol^{-1}.cm^3, θ : angle dièdre en degré, d : distance entre les deux centres des cycles pyridiniques de chaque sous unité benz[c]acridine en Å.

Les spectres de dichroïsme circulaire électronique et vibrationnel couplés à des calculs théoriques ont permis de relier la structure des molécules aux propriétés chiroptiques. Une étude détaillée a été menée sur la série des molécules **1-OMe**, **1-OCH$_2$O** et **4-OCH$_2$O** dont les spectres UV-visible et ECD expérimentaux sont donnés dans la Figure 46.

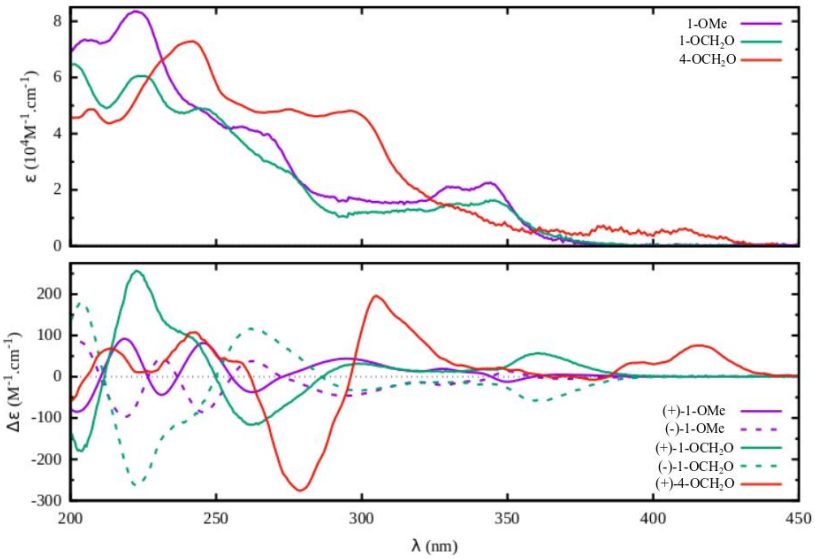


Figure 46 : Spectres d'absorption (haut) et de dichroïsme circulaire (bas) des molécules **1-OMe**, **1-OCH$_2$O** et **4-OCH$_2$O** en solution dans l'acétonitrile.[98]

Cette étude a permis de confirmer l'attribution de la configuration absolue des molécules et a également montré que les conformations en solution sont très proches des conformations à l'état solide données dans le Tableau 6.

II.5.b. Objectifs

Au vu de la structure et des propriétés des molécules à géométrie hélicoïdale synthétisées, la conception de film pour la réalisation de guides d'ondes chiraux ne constitue pas le seul intérêt que l'on peut en tirer. En effet, ces molécules ont été conçues de manière à être facilement modulables. Le schéma rétrosynthétique, présenté Figure 47, est construit autour d'un couplage de Ullman[22] pour créer la jonction biaryle et d'une réaction de Friedlander[99-100] pour construire le chromophore. La réaction de Friedlander peut s'effectuer avec différents dérivés d'amine pour obtenir d'autres familles de molécules que la famille **1**, comme on l'a vu pour les familles **2** et **3**, portant des substituants méthyle et phényle. Ainsi, de nouvelles familles de molécules avec des cycles aromatiques plus étendus peuvent être facilement accessibles.

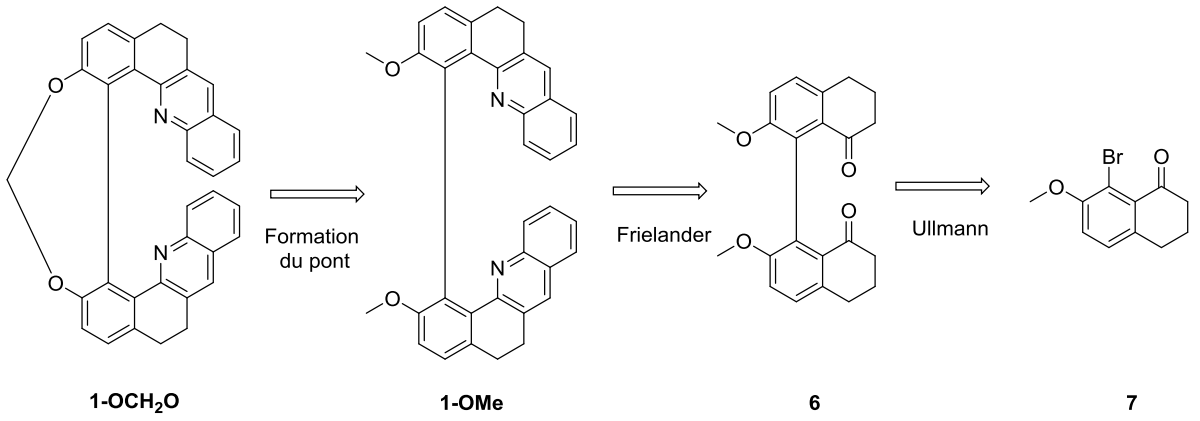


Figure 47 : Schéma rétrosynthétique pour obtenir la famille de molécule à géométrie hélicoïdale **1**.

Ces molécules hélicoïdales présentent de plus l'intérêt d'être fonctionnalisées avec des atomes d'azote, ce qui leur confère des propriétés basiques et coordinantes méritant d'être étudiées.

Ma thèse a pour objectif de modifier ces familles de molécules et de les utiliser comme sonde de leur environnement en utilisant les propriétés chiroptiques comme moyen d'analyse. Leur caractère basique, la présence de site de coordination et la possibilité de complexation avec l'ADN sont les propriétés que nous avons en particulier étudiées.

III. Synthèses des différentes familles de molécules

Mon objectif de synthèse a été de modifier le squelette de la première génération pour augmenter les propriétés chiroptiques, mais aussi permettre des études dans l'eau.

III.1. Synthèse précédemment décrite

III.1.a. Voie de synthèse en série racémique

La voie de synthèse des familles **1**, **2**, **3** et **4**, présentée Figure 48, a été conçue pour fonctionner à l'échelle du gramme.

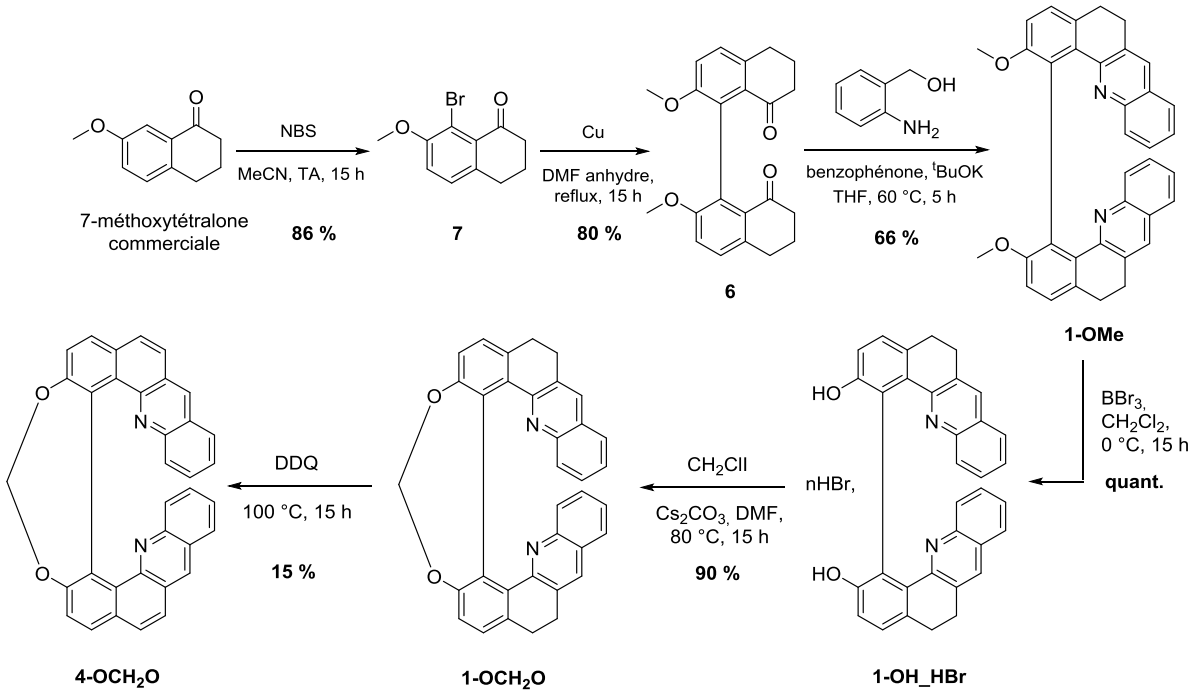


Figure 48 : Synthèse en série racémique des molécules **1-OMe**, **1-OCH$_2$O** et **4-OCH$_2$O**.

Une première étape de réaction mène à la bromation régiosélectivement en position 8 de la 7-méthoxy-1-tétralone commerciale avec le N-bromosuccinimide (NBS) dans l'acétonitrile à température ambiante avec un rendement de 86 %.[101] Un couplage d'Ullmann permet ensuite de créer la jonction biaryle et d'obtenir la bis-tétralone **6** par chauffage à reflux dans le diméthylformamide (DMF) en présence de cuivre métallique, avec un rendement de 80 %. La troisième étape est une réaction de Friedlander pour construire le chromophore, elle est effectuée dans des conditions douces en utilisant la 2-hydroxyméthylaniline commerciale en présence de benzophénone et de *tert*-butanolate de potassium.[100] Dans ces conditions, l'alcool est préalablement oxydé en aldéhyde *in situ* pour conduire à la formation du noyau quinoléine. Cette réaction s'effectue pendant 5 h à 60 °C dans le tétrahydrofurane (THF) et le produit **1-OMe** est isolé avec un rendement de 66 %. Pour pouvoir fonctionnaliser les oxygènes présents sur la molécule, une étape de déméthoxylation par du tribromure de bore dans du dichlorométhane anhydre à 0 °C permet d'isoler le biphénolate sous forme d'un sel de bromure d'ammonium **1-OH_HBr** de manière quantitative. Ce produit peut être utilisé directement dans la suite de la synthèse ou alors être déprotoné si les étapes de synthèses suivantes sont sensibles au milieu acide.

Pour pouvoir obtenir les molécules cyclisées de la famille, une ou deux étapes de synthèse supplémentaires sont nécessaires. Une première, pour former le pont CH_2, s'effectue à l'aide du chloroiodométhane dans le DMF avec un rendement de 90 %. L'aromatisation complète des deux chromophores est obtenue en présence de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) avec un rendement de 15 %.

III.1.b. Obtention des molécules en série énantiopure

Pour obtenir ces molécules chirales en série énantiopure, des essais de dédoublement avaient tout d'abord été réalisés à l'étape du biphénol **1-OH** par formation de diastéréoisomères avec du menthyl chloroformiate. Cependant, ces derniers n'ont pu être isolés qu'avec un rendement maximal de 30 % au prix d'une séparation par chromatographie difficile.[19]

Parallèlement, il a été montré que la bis-tétralone **6** cristallisait comme un conglomérat stable, c'est-à-dire que la moitié des cristaux obtenus sont composés à 100% d'un énantiomère et l'autre moitié des cristaux sont composés à 100% de l'autre énantiomère.[45] Un dédoublement pour séparer les deux énantiomères de la bis-tétralone **6** par cristallisation préférentielle a été optimisé en collaboration avec l'équipe de Gérard Coquerel à Rouen. Ce protocole de dédoublement par entraînement s'est avéré très efficace et a permis l'obtention de ces énantiomères à l'échelle du gramme en une vingtaine de cycle (voir partie expérimentale). La barrière de racémisation de la bis-tétralone **6** a été mesurée à 143,3 $kJ.mol^{-1}$ à 105 °C, ce qui correspond à un temps de demi-vie de 63 jours à 105 °C. Les étapes suivantes de réaction étaient donc suffisamment douces pour poursuivre la synthèse et obtenir les molécules cibles en série énantiopure (Figure 48).

Dans l'optique de réaliser la synthèse en série énantiopure, les deux étapes de synthèse pour obtenir la bis-tétralone **6** ont été effectuées à l'échelle de plusieurs gramme, puis le dédoublement de la bis-tétralone **6** par cristallisation préférentielle a été mis en œuvre. Nous avons vu le principe du dédoublement par entraînement dans la partie I.3.b.iii. Expérimentalement pour réaliser ce dédoublement, il s'agit de bien maîtriser les paramètres de cristallisation hors équilibre afin de contrôler la cristallisation d'un seul des deux énantiomères et de recueillir cet énantiomère pur avant le début de la cristallisation de l'autre. Ici, la cristallisation est provoquée en faisant varier la concentration par évaporation du solvant à température constante. Avec une vingtaine de cycles et après digestion dans un mélange acétone/dichlorométhane (8/2), les deux énantiomères de la bis-tétralone **6** ont pu être obtenus séparément à une échelle supérieure au gramme et avec un très bon excès énantiomérique de plus de 99%.

Le Tableau 7 présente les résultats obtenus pour les deux énantiomères de la bis-tétralone **6**, les excès énantiomériques sont mesurés par injection sur une colonne HPLC CHIRAPACK IC en utilisant un mélange heptane/éthanol (8/2) comme éluant.

	(+)-6	**(−)-6**
Masse	2,5 g	1,4 g
Excès énantiomérique	+99,4 %	−99,8 %

Tableau 7 : Bilan du dédoublement racémique réalisé pour la bis-tétralone **6** par cristallisation préférentielle.

La synthèse pour obtenir les molécules énantiopures a été menée pour chaque énantiomère (Figure 49). La réaction de Friedlander, réalisée dans les mêmes conditions qu'en mélange racémique, conduit aux énantiomères **(+)-1-OMe** et **(−)-1-OMe** avec des rendements respectifs de 64 % et 70 %. Ces molécules sont conformationnellement encore plus stable que la bis-tétralone **6**, elles possèdent une barrière de racémisation de 165,7 kJ.mol^{-1} à 200 °C, soit un temps de demi-vie de 1 jour et 15 h à 200 °C. Ensuite, la déprotection des groupements méthoxy par le tribromure de bore mène aux sels bromés **(+)-1-OH_HBr** et **(−)-1-OH_HBr** de manière quasi-quantitative et la formation du pont par substitution nucléophile sur CH_2ClI aux molécules **(+)-1-OCH$_2$O** et **(−)-1-OCH$_2$O** avec des rendements de l'ordre de 90 %.

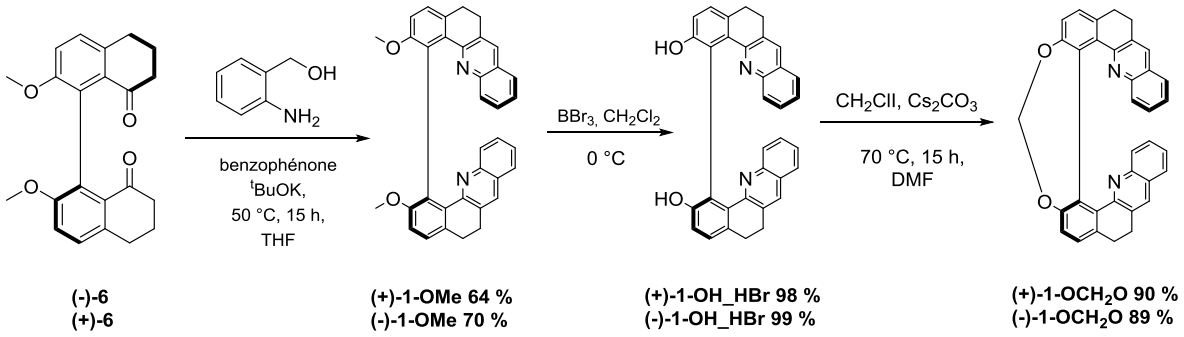


Figure 49 : Synthèse en série énantiopure de la famille **1**. Voie présentée sur **(+)-1**.

III.2. Synthèse de nouvelles familles de molécules

La mise au point de la synthèse de modification de système aromatique a été réalisée en collaboration avec Jean-Christophe Mulatier et Delphine Pitrat, le pôle synthèse du laboratoire de chimie. La réaction de Friedlander entre la bis-tétralone **6** et le 1-amino-2-naphthaldéhyde ou le 8-aminoquinoline-7-carbaldéhyde[102] au lieu de la 2-hydroxyméthylaniline conduit aux familles **8** et **9** avec une partie aromatique plus étendue (Figure 50). Les cibles **8-OMe** et **9-OMe** ont été obtenues par une réaction de Friedlander à partir de la bis-tétralone **6** sous irradiation micro-onde (absorption moyenne) à 50 °C, pendant 5 h en présence de *tert*-butanolate de potassium et du dérivé d'amine correspondant : le 1-amino-2-naphthaldéhyde pour obtenir la **8-OMe** avec un rendement de l'ordre de 90 % et le 8-aminoquinoline-7-carbaldéhyde pour obtenir la **9-OMe** avec un rendement de l'ordre de 75 %. Ces conditions d'irradiation micro-onde permettent de minimiser la température et le temps de réaction, ainsi nous minimisons la racémisation pour le cas où l'on part de **6** énantiopur. Leurs analogues pontés

8-OCH$_2$O et **9-OCH$_2$O** sont obtenus en deux étapes à partir de **8-OMe** et **9-OMe**, une première étape de déprotection quantitative des groupements méthoxy par le tribromure de bore et une deuxième étape de substitution nucléophile sur le chloroiodométhane pour créer le pont CH_2. On accède ainsi au mélange racémique et aux énantiomères de **8-OCH$_2$O** avec un rendement de l'ordre de 63 %. De même le mélange racémique et les deux énantiomères de **9-OCH$_2$O** ont été obtenus avec des rendements de l'ordre de 55 %.

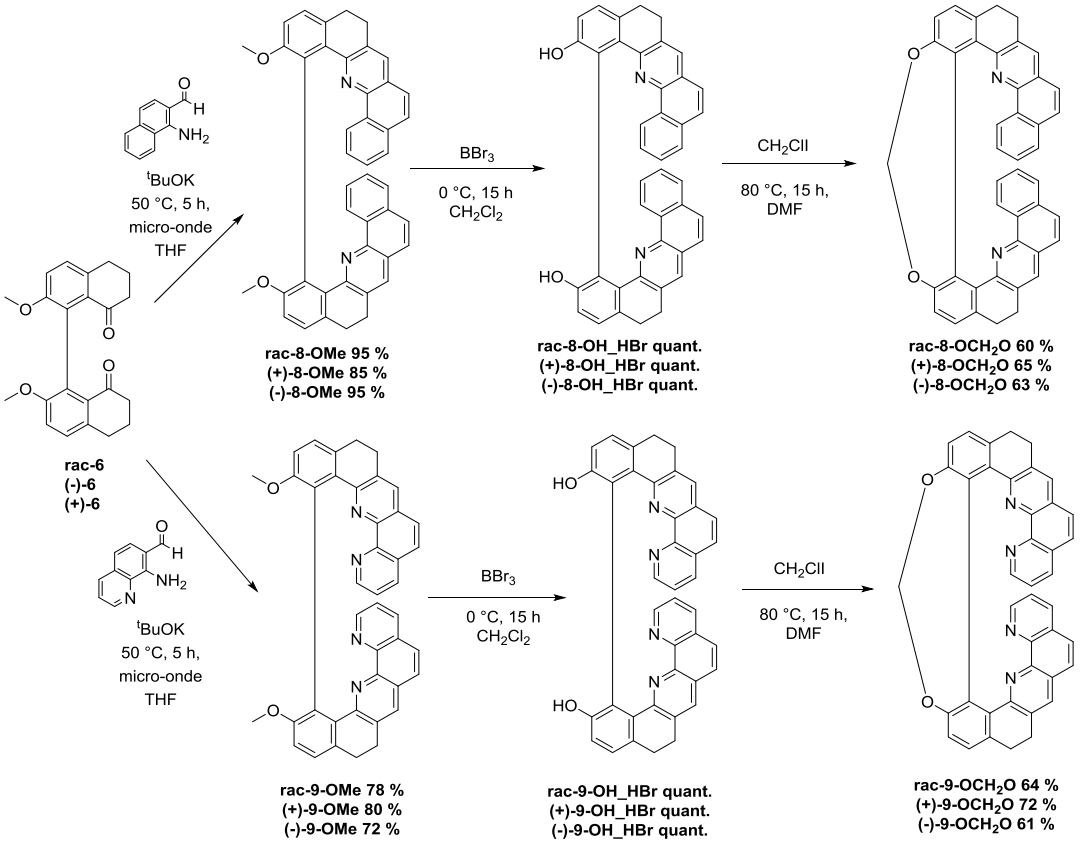


Figure 50 : Synthèses en série racémique et énantiopure des familles **8** et **9**.

III.3. Synthèse de molécules solubles dans l'eau

III.3.a. Stratégie mise en place

Avec pour objectif de tester des applications en milieux aqueux, il a fallu également adapter leur structure pour les rendre solubles dans l'eau. Différentes solutions ont été envisagées pour une hydrosolubilisation. L'ajout de groupements ioniques tels des groupements sulfate ou phosphate sur la structure est une possibilité, mais dans le cadre d'une étude d'interactions avec des protons, des groupements n'interférant pas avec la protonation ont été privilégiés. Nous avons choisi des groupements polyéthylène glycol (PEG) comme groupement solubilisant. Pour pouvoir envisager des interactions avec des molécules biologiques telles que l'ADN, nous avons dans un premier temps tenté l'hydrosolubilisation avec l'ajout des chaînes PEG de petites longueurs.

III.3.b. Ajout de chaînes PEG

i. Synthèse en mélange racémique

Pour ajouter des chaînes PEG sur la structure biphénol des molécules (Figure 51), nous avons envisagé la réaction avec des dérivés monoétherméthyliques de chaîne PEG **10-OPEG$_3$** ou **10-OPEG$_5$** possédant un bon nucléofuge. **10-OPEG$_3$** et **10-OPEG$_5$** sont obtenus quasi-quantativement par substitution nucléophile d'un éther monométhylique tri- ou pentaéthylèneglycol commercial sur le chlorure de tosyle commercial en présence d'hydroxyde de sodium. L'introduction des chaînes PEG de différentes longueurs sur la **1-OH_HBr** se fait en présence de carbonate de césium avec des rendements de 63 à 68 % selon la chaîne PEG utilisée.

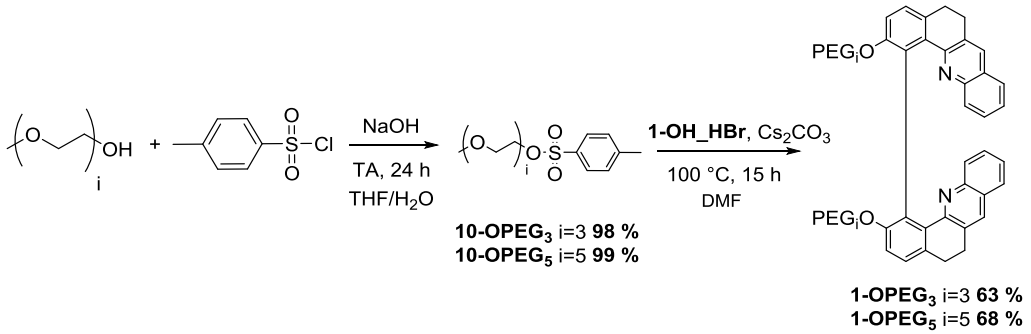


Figure 51 : Schéma de synthèse pour une hydrosolubilisation par ajout de chaîne PEG.

Les constantes de solubilité des molécules non pegylées ou pegylées ont été déterminées dans l'eau et dans un milieu eau/DMSO (95/5). En effet, un mélange avec 5 % de DMSO pourrait permettre des études en milieu aqueux et biologique si la solubilisation dans l'eau n'est pas suffisante. Des droites d'étalonnage ont été établies par spectroscopie UV-visible en enregistrant les spectres d'absorption pour différentes concentrations connues à pH neutre puis, les spectres d'une solution saturée et filtrée ont été enregistrés de manière à pouvoir obtenir leurs concentrations dans le milieu, concentration qui est par définition la constante de solubilité (voir partie expérimentale). Les différentes valeurs obtenues sont répertoriées dans le Tableau 8.

Molécules	Constante de solubilité dans un mélange eau/DMSO (95 : 5)	Constante de solubilité dans l'eau
1-OMe	Non soluble	Non soluble
1-OH	$8{,}6.10^{-7}$ mol.L^{-1}	Non soluble
1-OPEG$_3$	$7{,}4.10^{-4}$ mol.L^{-1}	Non soluble
1-OPEG$_5$	-[a]	$7{,}6.10^{-4}$ mol.L^{-1}

Tableau 8 : Constantes de solubilité dans l'eau et dans un mélange eau/DMSO (95 : 5) mesurées par spectroscopies UV-visible. [a]non mesurée.

Comme attendu, la molécule **1-OMe** n'est soluble ni dans l'eau, ni dans un mélange eau/DMSO (95/5). La molécule déméthylée **1-OH** présente une très faible solubilité de $8{,}6.10^{-7}$ mol.L^{-1} dans le mélange eau/DMSO. L'ajout d'une chaîne triéthylèneglycol sur cette dernière permet d'atteindre une solubilité dans le mélange eau/DMSO pour **1-OPEG$_3$** de $7{,}4.10^{-4}$ mol.L^{-1} mais ne permet pas la solubilisation de la molécule dans l'eau seule. La solubilisation de la **1-OPEG$_5$**, dont la chaîne PEG est plus longue, est en revanche meilleure dans l'eau et atteint $7{,}6.10^{-4}$ mol.L^{-1}. Cette concentration peut permettre des études en milieu aqueux et même en milieu biologique. La synthèse de cette molécule hydrosoluble a donc également été réalisée en série énantiopure.

ii. Synthèse en série énantiopure

La synthèse pour obtenir les molécules hydrosolubles avec des chaînes PEG a été réalisée pour chaque énantiomère et permet d'obtenir **(+)-1-OPEG$_5$** et **(−)-1-OPEG$_5$** avec des rendements de 69 % et 53 % (Figure 52).

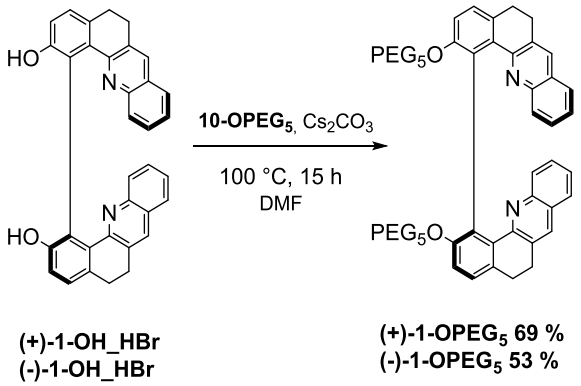


Figure 52 : Synthèse des cibles **(+)**- et (−)-**1-OPEG$_5$** en série énantiopure. La synthèse représentée est celle de **(+)-1-OPEG$_5$**.

Les excès énantiomériques des molécules finales ont été déterminés par RMN. Un excès d'acide (+)-camphorsulfonique (CSA) a été ajouté dans des tubes RMN contenant chacune des molécules énantiopures dissoutes dans du chloroforme deutéré.

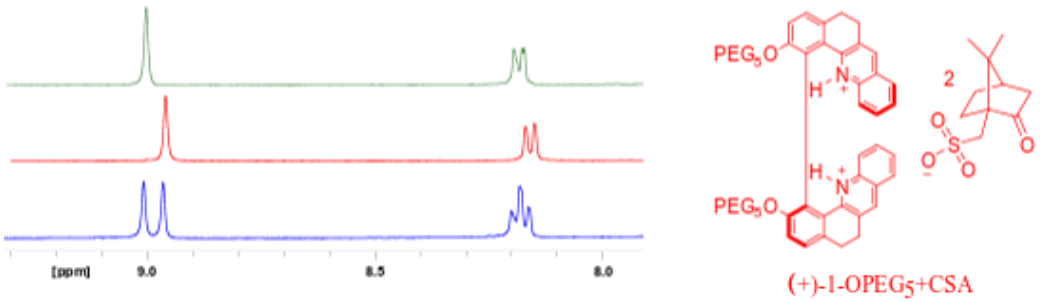


Figure 53 : Spectres RMN ^{1}H (400 MHz, 298 K, $CDCl_3$) entre 7,9 et 9,2 ppm illustrant le dédoublement des pics des protons des deux énantiomères de **1-OPEG$_5$** par ajout de CSA. En bleu, le mélange racémique de **1-OPEG$_5$**+CSA, en rouge (+)-**1-OPEG$_5$**+CSA, en vert (−)-**1-OPEG$_5$**+CSA

L'ajout de cette molécule chirale pure permet par protonation des atomes d'azote de **1-OPEG$_5$**, de former deux sels diastéréoisomères dont les pics en RMN ne possèdent pas le même déplacement chimique. Le spectre RMN (Figure 53) montre l'effet de l'ajout de CSA dans le mélange racémique de **1-OPEG$_5$**. Le spectre présente un « dédoublement » de la plupart des signaux aromatiques. Par exemple, le signal doublé à 9 ppm, signal du proton en para de l'azote, apparaît comme un singulet en présence d'acide non chiral, mais se présente comme deux singulets pour le mélange racémique en présence de CSA et l'intégration des deux signaux montre bien un mélange 50:50 des deux énantiomères. Les spectres rouge et vert correspondent respectivement aux formes protonées de **(+)-1-OPEG$_5$** et de **(−)-1-OPEG$_5$** par le CSA, ces spectres ne présentent qu'un seul des deux signaux associés aux diastéréoisomères. Cette étude montre que les deux molécules ont été obtenues avec d'excellents excès énantiomériques, supérieurs à 99 % puisque les spectres ne présentent aucun pic résiduel de l'autre ion.

Leur solubilité dans l'eau a également été mesurée et est identique à la solubilité du mélange racémique dans l'eau, soit de $7{,}6.10^{-4}$ mol.L^{-1}.

La même réaction a été réalisée avec la famille des molécules **(+)-** et **(−)-8-OMe** (Figure 54). La synthèse des dérivés hydosolubles en PEG$_5$ a été réalisée directement en série énantiopure. À l'aide des conditions optimisées pour **1-OPEG$_5$** et selon le schéma réactionnel de la Figure 54, une substitution nucléophile permet directement d'introduire la chaîne PEG$_5$ avec un rendement d'environ 65 %.

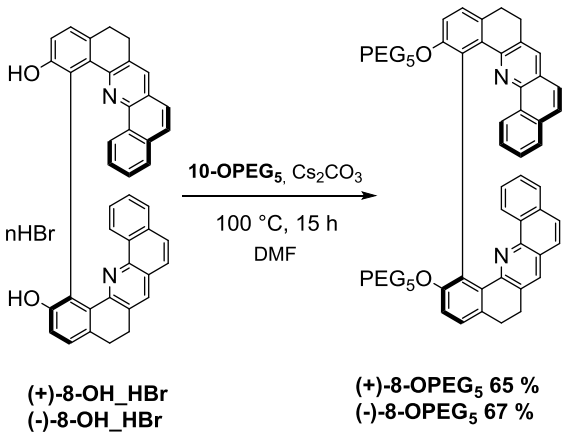


Figure 54 : Synthèse des cibles **(+)-** et **(−)-8-OPEG$_5$** en série énantiopure. La synthèse représentée est celle de la **(+)-8-OPEG$_5$**.

De la même manière que pour les molécules **(+)-** et **(−)-8-OPEG$_5$**, les excès énantiomériques des molécules finales **(+)-** et **(−)-8-OPEG$_5$** ont été mesurés par RMN par formation de diastéréoisomères en présence d'acide (+)-camphorsulfonique (CSA) (Figure 55). Nous retrouvons à nouveau le « dédoublement » des pics du spectre du mélange racémique et la présence d'un seul jeu de proton pour

l'expérience réalisée à partir des énantiomères. Ces mesures ont permis de montrer que les deux énantiomères de **8-OPEG$_5$** ont été obtenus avec d'excellents excès énantiomériques, supérieurs à 99 %.

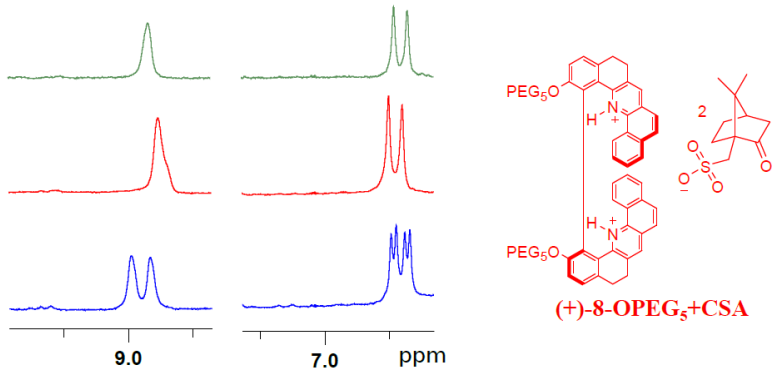


Figure 55 : Spectres RMN ^{1}H (400 MHz, 298 K, $CDCl_3$) entre illustrant le dédoublement des pics de deux protons des deux énantiomères de **8-OPEG$_5$** par ajout de CSA. En bleu, le mélange racémique de **8-OPEG$_5$**+CSA, en rouge **(+)-8-OPEG$_5$**+CSA, en vert (−)-**8-OPEG$_5$**+CSA

Leur solubilité dans l'eau a été mesurée en suivant le même protocole par voie spectrophotométrique et vaut 1,6.10^{-5} mol.L^{-1}. Il est logique que l'ajout de deux cycles aromatiques supplémentaires par rapport à la série précédente de **1-OPEG$_5$** diminue la solubilité dans l'eau, mais nous avons considéré la valeur comme suffisante pour poursuivre les tests de protonation en milieu aqueux.

III.3.c. Autres essais de modifications du squelette en vue d'une hydrosolubilisation

D'autres voies de synthèses ont été imaginées pour obtenir une solubilisation en milieu aqueux sans chaîne PEG pour des applications d'intercalation avec l'ADN. Nous avons voulu former des groupements ammonium, de manière à obtenir des molécules ioniques dichargées potentiellement hydrosolubles. En effet, le bromure d'éthidium, intercalant de l'ADN connu, possède un groupement ammonium aromatique et une solubilité élevée dans l'eau de 0,1 mol.L^{-1} (Figure 56 B).

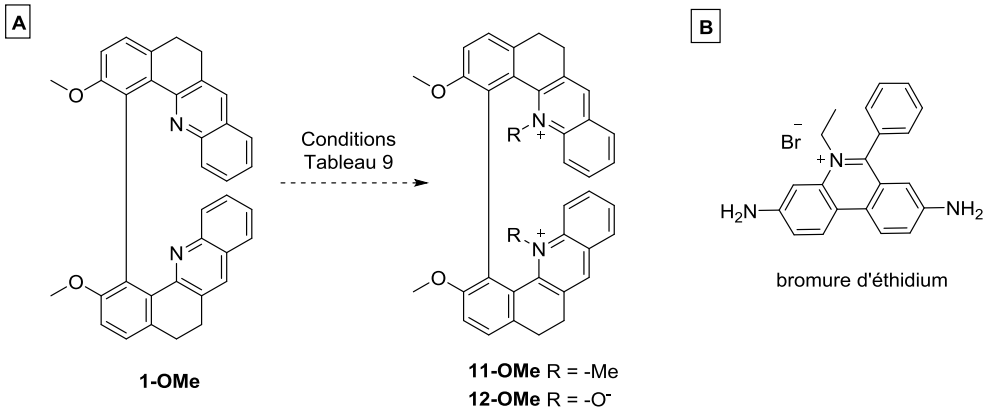


Figure 56 : **A** : Essais de synthèse en vue de l'obtention de molécules ioniques. **B** : Structure du bromure d'éthidium.

Deux cibles principales ont été visées : une molécule di-N-méthylée **11-OMe** et une molécule di-N-oxyde **12-OMe** (Figure 56 A). Les entrées 1 et 2 du Tableau 9 exposent les conditions envisagées pour l'obtention de la cible di-N-méthylée. L'utilisation de l'iodométhane[103-104] (entrée 1) comme agent alkylant dans l'acétonitrile ou le DMF au reflux n'a pas permis d'obtenir le produit désiré **11-OMe**. L'utilisation de trifluorosulfonate de méthyl (entrée 2)[104], meilleur électrophile, n'a pas non plus permis d'isoler le produit attendu, alors que de nombreux produits secondaires, non isolés, sont formés.

Entrées	R	Conditions	Rendement	Références
1	-Me	CH_3I, DMF, reflux, 2 j	-	103-104
2	-Me	CH_3OTf, 2 j	-	104
3	$-O^-$	mCPBA, CH_2Cl_2, 12 h	-	105
4	$-O^-$	H_2O_2, $MeCN/H_2O$, 2 j	-	106
5	$-O^-$	$NaHCO_3$, oxone, $MeOH/H_2O$, 2 j	-	107
6	$-O^-$	$MeReO_3$, H_2O_2, CH_2Cl_2, 2 j	-	108

Tableau 9 : Conditions testées en vue de l'obtention de molécules ioniques.

La deuxième approche a consisté à essayer de former une molécule avec deux fonctions N-oxyde. L'acide méta-chloroperbenzoïque[105] (entrée 3) ou le peroxyde d'hydrogène[106] (entrée 4), utilisés comme oxydants, n'ont pas permis d'obtenir le di-N-oxyde **12-OMe**. Des suivis de réactions par analyses de spectrométrie de masse et de RMN ont montré une absence totale de conversion. Pour contrer le manque de réactivité sur l'azote de **1-OMe**, des oxydants plus forts ont été utilisés comme l'oxone (hydrogénopersulfate de potassium, entrée 5). L'utilisation de l'oxone pourtant déjà utilisé pour la formation de N-oxyde[107] n'a pas permis d'obtenir le produit **12-OMe** désiré. À l'aide de peroxyde d'hydrogène catalysée par du méthyltrioxorhénium (entrée 6),[109] nous n'avons obtenu que le produit mono-N-oxyde au bout de 2 jours de réaction à reflux dans le dichlorométhane. La position de l'azote est potentiellement trop peu accessible sur cette molécule biaryle **1-OMe**, ce qui pourrait expliquer son manque de réactivité.

III.4. Synthèse des molécules monomériques

Afin de comparer les propriétés des molécules biaryles hélicoïdales avec celles du chromophore non couplé, nous avons également synthétisé les formes monomériques des trois familles de molécules **1, 8** et **9**.

Les synthèses ont été réalisées dans les mêmes conditions que pour les molécules dimériques. (Figure 57). Les réactions de Friedlander ont été réalisées directement sur la 7-méthoxytétralone commerciale avec la 2-hydroxyméthylaniline, le 1-amino-2-naphtaldéhyde et le 8-aminoquinoline-7-carbaldéhyde, avec des rendements respectifs de 60 %, 70 % et 71 %, et permettent d'obtenir les intermédiaires respectivement **13-OMe**, **14-OMe** et **15-OMe**. Nous souhaitions aussi pouvoir comparer les molécules biaryles pegylées avec leurs homologues monomériques pegylés, ces molécules ont été obtenues en deux étapes supplémentaires. Les déprotections des groupements méthoxy par du tribromure de bore mènent aux sels de brome **13-OMe_HBr** et **14-OMe_HBr** de manière quasi quantitative. Enfin, une substitution nucléophile sur le tosyl du pentaéthylèneglycol **10-OPEG$_5$** permet d'obtenir les molécules finales **13-OPEG$_5$** et **14-OPEG$_5$** avec des rendements respectifs de 68 % et 75 %.

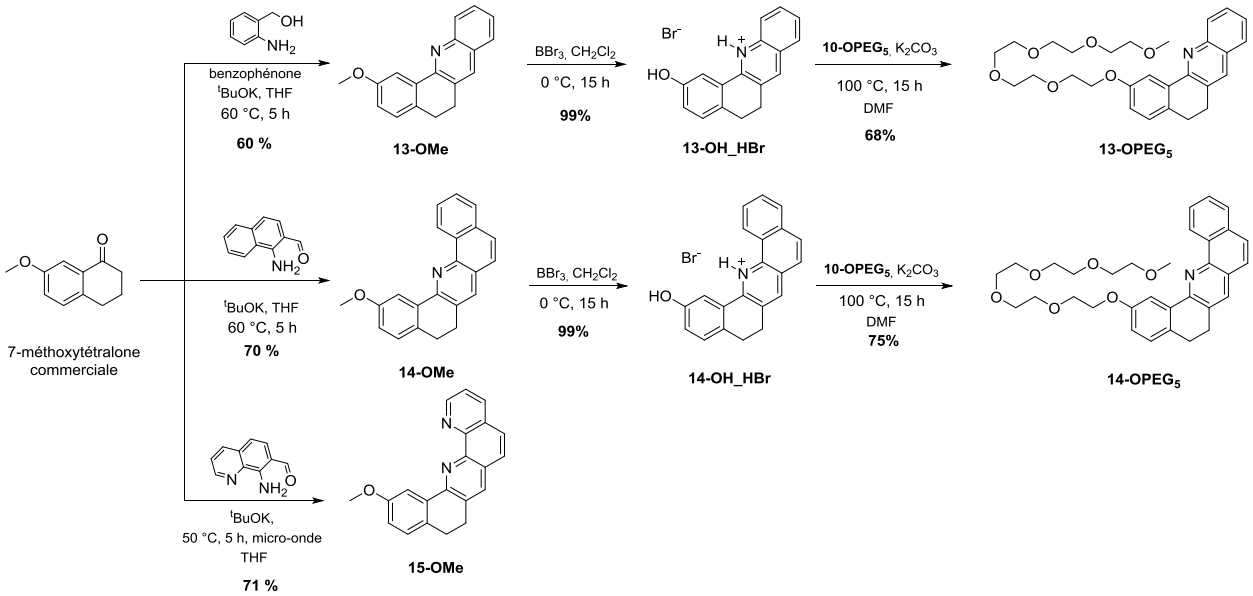


Figure 57 : Schéma de synthèse des familles monomériques **13**, **14** et **15**.

La solubilité de ces molécules finales **13-OPEG$_5$** et **14-OPEG$_5$** dans l'eau a été mesurée selon la même méthode que précédemment. La molécule **13-OPEG$_5$** présente une solubilité dans l'eau de $4{,}3.10^{-3}$ mol.L^{-1} et la molécule **14-OPEG$_5$** une solubilité de $2{,}4.10^{-4}$ mol.L^{-1}. Ces solubilités sont logiquement plus élevées que celles de leurs homologues biaryles puisqu'il n'y a qu'un seul chromophore.

III.5. Bilan

Nous avons décrit dans cette partie les synthèses des différentes familles de molécules obtenues au cours de cette thèse : des molécules biaryles **1**, **8** et **9** avec différents substituants R (méthoxy, hydroxyl, chaîne PEG) et leurs homologues avec un seul chromophore **13** et **14**, **15** ainsi que des molécules hélicénoïdes, par cyclisation des molécules biaryles (Figure 58).

Ces synthèses ont été réalisées dans des conditions permettant leur obtention en série énantiopure à des échelles allant de la centaine de milligrammes (molécules PEG) au gramme (molécules méthoxy) grâce

à un dédoublement racémique de la bis-tétralone **6**, intermédiaire clé de la formation de la jonction biaryle. De plus, les conditions sont suffisamment douces pour conserver un haut degré d'énantiopureté tout au long de la synthèse, les molécules finales étant obtenues avec un *ee* supérieur à 99 %.

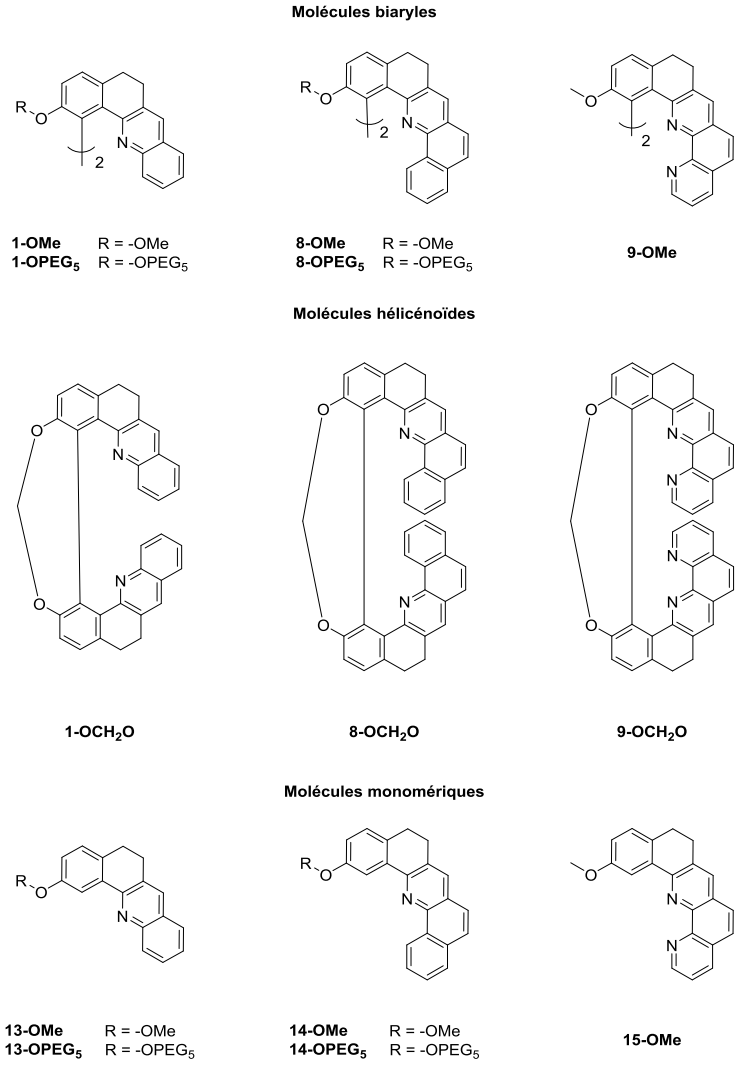


Figure 58 : Molécules synthétisées au cours de cette thèse.

Grâce à l'ajout d'une chaîne PEG, nous avons réussi à solubiliser ces molécules en milieu aqueux avec des constantes de solubilité de l'ordre du millimolaire pour les molécules monomérique et pour **1-OPEG$_5$** et de 10^{-5} M pour **8-OPEG$_5$** (Tableau 10). Ces solubilités sont suffisantes pour envisager des études de ces molécules organiques en milieu aqueux.

Molécules	**1-OPEG$_5$**	**8-OPEG$_5$**	**13-OPEG$_5$**	**14-OPEG$_5$**
Ks (M)	$7{,}6.10^{-4}$	$1{,}6.10^{-5}$	$4{,}3.10^{-3}$	$2{,}4.10^{-4}$

Tableau 10 : Constantes de solubilité des molécules hydrosolubles obtenues.

D’autres essais de solubilisations de ces molécules par création d’un ammonium ou d’une N-oxyde au niveau de l’azote pyridine se sont révélés infructueux, probablement à cause d’une absence de réactivité de l’azote pyridinique due à l’encombrement stérique des molécules.

Chapitre 2 : Étude des molécules biaryles et hélicénoïdes en fonction de leur environnement

Ce chapitre a pour objectif de présenter les propriétés spectroscopiques et chiroptiques des molécules biaryles et hélicénoïdes synthétisées au cours de cette thèse. Les molécules sont étudiées seules ainsi qu'en interaction avec des protons et des métaux.

I. Étude des propriétés en fonction de la structure de la molécule

I.1. Propriétés géométriques

Des cristaux de **(±)-8-OMe**, **(+)-9-OMe**, **(±)-8-OCH$_2$O** et **(+)-9-OCH$_2$O** ont été obtenus par évaporation lente dans l'acétone. Le Tableau 11 présente les structures RX vues de face et du dessus (dans l'axe de la liaison biaryle). La variation des conformations est caractérisée principalement par un changement de l'angle dièdre θ, qui varie de 115° à 50° pour la série **8-OMe** > **9-OMe** > **9-OCH$_2$O** > **8-OCH$_2$O**. L'angle ω entre les deux motifs plans benzo[c]quinoline ou 1,10-phénantroline décrit l'hélicité du système et s'étend de 62° pour **8-OMe** à 7° pour **9-OMe**. Le pas de l'hélice (distance entre les deux cycles terminaux) est fortement affecté par la flexibilité du squelette, due à la présence de la chaîne saturée -CH$_2$-CH$_2$- ou du pont -O-CH$_2$-O-. En particulier, la présence pour **9-OMe** d'une très petite distance entre ses deux chromophores (3,6 Å) et un angle ω faible (7°) indique des interactions de π-stacking très importantes entre les deux chromophores.

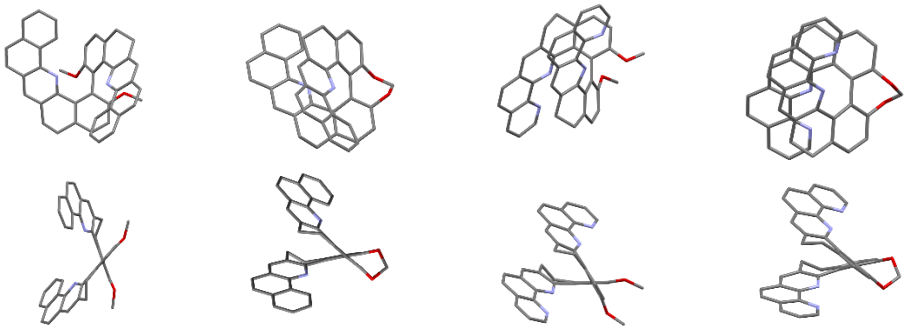
Molécules	**8-OMe**	**8-OCH$_2$O**	**9-OMe**	**9-OCH$_2$O**
Structure RX				
θ [°]	115	50	64	52
ω[°]	62	31	7	23

Tableau 11 : Structures RX de **(±)-8-OMe**, **(+)-9-OMe**, **(±)-8-OCH$_2$O** et **(+)-9-OCH$_2$O**. θ : angle dièdre, ω : angle entre deux sous-unités planes benzo[c]acridine et 1,10-phénanthroline.

Des calculs théoriques, effectués par l'équipe de Monika Srebro-Hooper en Pologne, montrent qu'à part **8-OMe**, les différentes molécules cristallisent dans leur conformère le plus stable.

I.2. Propriétés spectroscopiques

I.2.a. ORD et pouvoir rotatoire

Les spectres ORD ont été mesurés entre 410 et 550 nm pour chaque énantiomère (Figure 59). Les molécules pontées **(+)-1-OCH$_2$O**, **(+)-8-OCH$_2$O** et **(+)-9-OCH$_2$O**, dont les structures hélicoïdales sont plus contraintes, présentent de fortes rotations optiques alors que leurs homologues non pontés affichent des rotations optiques de cinq à dix fois plus faibles.

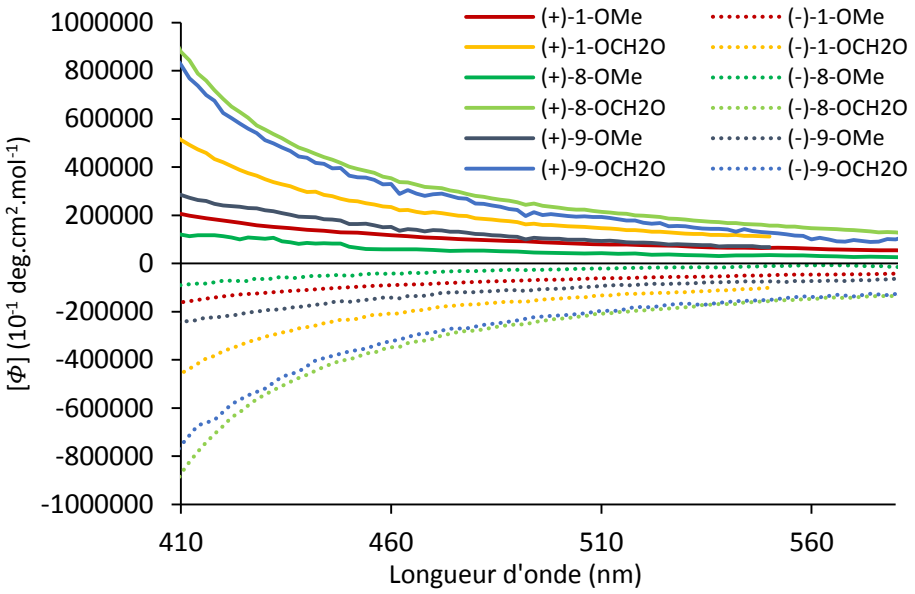


Figure 59 : ORD des différentes molécules mesuré dans le dichlorométhane.

Les valeurs des pouvoirs rotatoires à la raie D du sodium des différentes molécules étudiées sont présentées dans le Tableau 12.

	(+)-1-OMe	**(+)-8-OMe**	**(+)-9-OMe**	**(+)-1-OCH$_2$O**	**(+)-8-OCH$_2$O**	**(+)-9-OCH$_2$O**
$[\alpha]_D$	830	290	900	1700	2300	2300
$[\Phi]_D$	4300	1800	5600	8600	13900	14000
$[\Phi]_D^{calc.}$	3097	3885	6543	9156	14649	13475

Tableau 12 : Pouvoirs rotatoires spécifiques ($[\alpha]_D$ en 10^{-1}.deg.g^{-1}.cm^2) et molaires ($[\Phi]_D$ en 10^{-1}.deg.mol^{-1}.cm^2) mesurés dans le dichlorométhane.

Nous constatons que la molécule **(+)-8-OMe** possède un pouvoir rotatoire molaire plus faible (1800 10^{-1}.deg.mol^{-1}.cm^2) que celui de **(+)-1-OMe** (4300 10^{-1}.deg.mol^{-1}.cm^2) alors que **(+)-9-OMe** en possède un plus élevé (5600 10^{-1}.deg.mol^{-1}.cm^2), ainsi l'évolution du pouvoir rotatoire ne suit pas l'augmentation du système aromatique. En revanche, les molécules pontées **(+)-1-OCH$_2$O**, **(+)-8-OCH$_2$O** et **(+)-9-**

OCH_2O possèdent toutes des pouvoirs rotatoires supérieurs à leurs homologues méthoxylés et leurs pouvoirs rotatoires augmentent cette fois-ci avec l'allongement du système aromatique. Nous pouvons de plus constater que les valeurs des pouvoirs rotatoires molaires de **(+)-8-OCH_2O** et **(+)-9-OCH_2O** dépassent le pouvoir rotatoire de certains hélicènes comme le [6]-hélicène (12000 10^{-1} deg.mol^{-1}.cm^2, Tableau 3).

Comme nous pouvons le constater dans le Tableau 12, les pouvoirs rotatoires spécifiques molaires, calculés par l'équipe de Monika Srebro-Hooper en Pologne, reproduisent correctement l'augmentation de la rotation optique des molécules hélicénoïdes par rapport à leurs homologues biaryles. Cette augmentation peut s'expliquer par la plus grande flexibilité des molécules non pontées. En effet, ces composés biaryles semblent coexister sous différents conformères I-III en solutions (Figure 60). Le Tableau 13 montre que ces différents conformères possèdent des pouvoirs rotatoires très différents, fortement ou faiblement positifs et même négatifs.

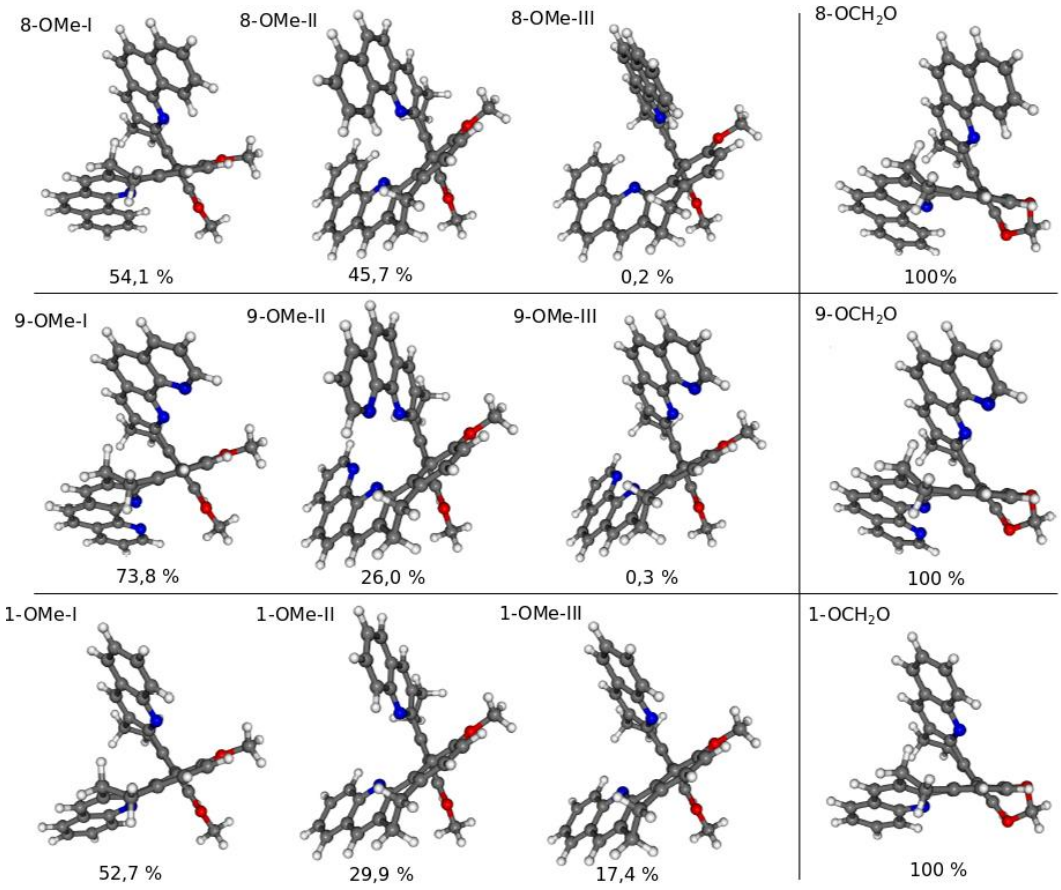


Figure 60 : Structures de **1-OMe**, **8-OMe**, **9-OMe**, **1-OCH_2O**, **8-OCH_2O** et **9-OCH_2O** de basse énergie optimisées par DFT*. Les valeurs données les populations de Boltzmann des différents conformères à 298 K.

* Calculs BLYP/TZP/COSMO

Par exemple, la molécule **8-OMe** possède deux conformères dans des proportions similaires (**8-OMe-I** et **8-OMe-II** Figure 60) mais ces deux conformères possèdent des valeurs de pouvoirs rotatoires spécifiques de signes opposés ($[\alpha]_D^{calc.}$(**8-OMe-I**) = 1748 10^{-1} deg.g^{-1}.cm^2 et $[\alpha]_D^{calc.}$(**8-OMe-II**) = −473 10^{-1} deg.g^{-1}.cm^2). L'existence de ces conformères possédant des valeurs de pouvoirs rotatoires de signes opposés pour **1-OMe**, **8-OMe** et **9-OMe** semble donc directement responsable de la diminution du pouvoir rotatoire spécifique moyen observé pour ces systèmes. Au contraire, les molécules plus contraintes, **1-OCH$_2$O**, **8-OCH$_2$O** et **9-OCH$_2$O** n'existent que sous un seul conformère calculé stable possédant un pouvoir rotatoire spécifique élevé (Figure 60 et Tableau 13).

Structure	ΔE (kJ.mol^{-1})	$[\alpha]_D^{calc.}$	$[\Phi]_D^{calc.}$	$[\alpha]_D^{exp}$	$[\Phi]_D^{exp}$
1-OMe-I	0,00	1055	5495		
1-OMe-II	1,42	−93	−485		
1-OMe-III	2,76	397	2069		
1-OMe[a]		595	3097	830	4300
1-OCH$_2$O[a]	-	1814	9156	1705	8593
8-OMe-I	0,00	1748	10853		
8-OMe-II	0,04	−473	−2939		
8-OMe-III	13,51	213	1321		
8-OMe[a]		626	3885	290	1800
8-OCH$_2$O[a]	-	2423	14649	2700	13800
9-OMe-I	0,00	1638	10198		
9-OMe-II	2,59	−475	−2961		
9-OMe-III	13,89	773	4816		
9-OMe[a]		1051	6543	900	5600
9-OCH$_2$O[a]	-	2221	13475	2330	14000

Tableau 13 : Pouvoirs rotatoires spécifiques calculés† $[\alpha]_D$ en 10^{-1} deg.g^{-1}.cm^2 et pouvoir rotatoires molaires $[\Phi]_D$ en 10^{-1} deg.mol^{-1}.cm^2 pour les différents conformères optimisés de **1-OMe**, **8-OMe**, **9-OMe**, **1-OCH$_2$O**, **8-OCH$_2$O** et **9-OCH$_2$O**. [a]valeurs moyennes de Boltzmann (basées sur les conformères I-III), les valeurs correspondent à un unique conformère pour **1-OCH$_2$O**, **8-OCH$_2$O** et **9-OCH$_2$O**.

† LC-PBE0*/SV(P) avec un modèle de solvant continuum pour le dichlorométhane pour les géométries optimisée par BLYP

I.2.a. Absorbance et ECD

Les spectres de dichroïsme circulaire des molécules biaryles **1-OMe**, **8-OMe**, **9-OMe** et hélicénoïdes **1-OCH$_2$O, 8-OCH$_2$O** et **9-OCH$_2$O** ont été enregistrés dans l'acétonitrile, à température ambiante et à une concentration de l'ordre de 10^{-5} M (Figure 61).

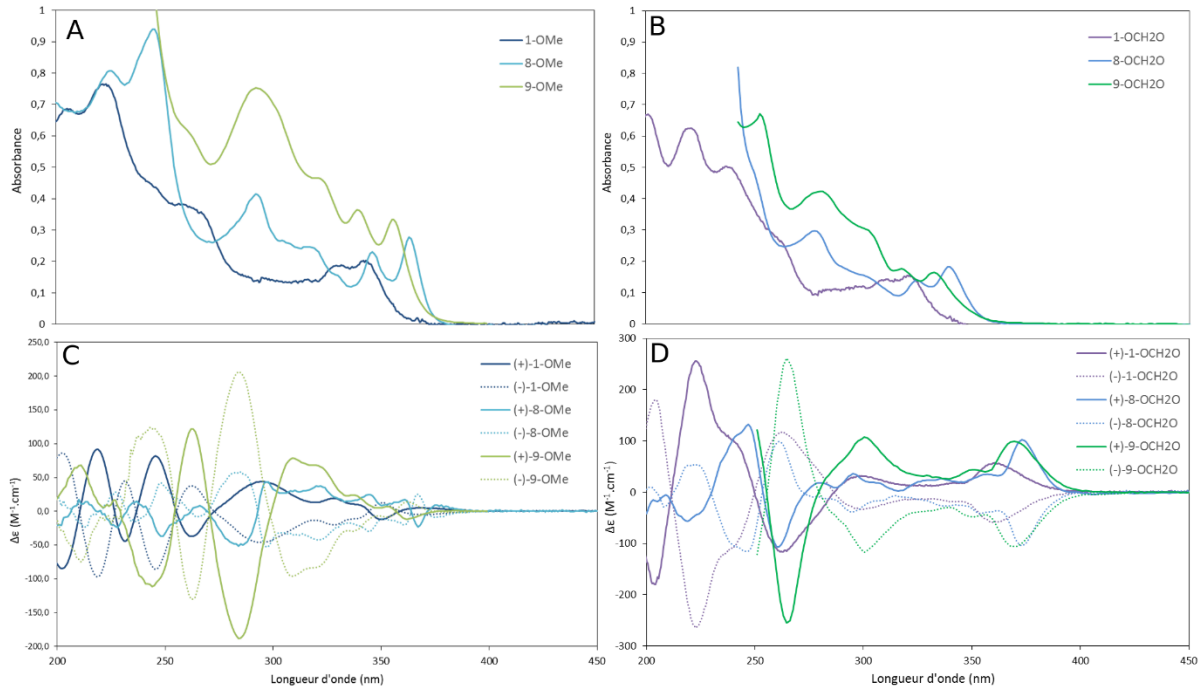


Figure 61 : **A** : Spectres UV-visible de **(±)-1-OMe** (c = 9,85.10^{-6}M), **(±)-8-OMe** (c = 9,82.10^{-6}M), **(±)-9-OMe** (c = 2,85.10^{-5}M) dans l'acétonitrile, **B** : Spectres UV-visible de **(±)-1-OCH$_2$O** (c = 1,03.10^{-5}M), **(±)-8-OCH$_2$O** (c = 2,78.10^{-5}M), **(±)-9-OCH$_2$Oe** (c = 1,43.10^{-5}M) dans l'acétonitrile, **C** : Spectres CD de **(+)-1-OMe et (−)-1-OMe** (c = 9,65.10^{-5}M)**, (+)-8-OMe et (−)-8-OMe** (c = 6,60.10^{-6}M), **(+)-9-OMe et (−)-9-OMe** (c = 2,85.10^{-5}M) dans l'acétonitrile **D** : Spectres CD de **(+)-1-OCH$_2$O** et **(−)-1-OCH$_2$O** (c = 1,03.10^{-5}M), **(+)-8-OCH$_2$O** et **(−)-8-OCH$_2$O** (c = 2,78.10^{-5}M), **(+)-9-OCH$_2$O** et **(−)-9-OCH$_2$O** (c = 1,43.10^{-5}M) dans l'acétonitrile.

Les spectres d'absorption présentés sur la Figure 61 A et B montrent que l'augmentation du nombre de cycles aromatiques des molécules **8-OMe** et **9-OMe** provoque, comme attendu un effet bathochrome des bandes de transition $S_0 \rightarrow S_1$ centrées respectivement à 355 nm et 350 nm contre 345 nm pour **1-OMe** ainsi qu'un effet bathochrome des bandes des transitions $S_0 \rightarrow S_2$ de haute énergie vers 300 nm alors que celui de **1-OMe** est caractérisé par une transition $S_0 \rightarrow S_2$ vers 290 nm. Les molécules biaryles **1-OMe**, **8-OMe**, **9-OMe** possèdent des spectres UV-visibles très similaires à leurs homologues pontés, comme on peut le voir sur la Figure 61 B.

Les différences spectroscopiques entre les molécules possédant des substituants méthoxy et leurs homologues pontés sont, par contre, plus visibles sur les spectres ECD, car cette technique est également sensible à leur géométrie. Les douze molécules étudiées présentent une belle symétrie entre les énantiomères respectifs. La Figure 61 C présente les spectres ECD de **1-OMe**, **8-OMe** et **9-OMe**. Le

composé **(+)-1-OMe** est caractérisé par six bandes positives entre 200 et 400 nm, dont deux de fortes intensités à 220 et 250 nm, trois bandes moins bien définies à 300, 330 et 344 nm et une dernière à 367 nm, ainsi que par quatre bandes négatives à 202, 233, 262 et 352 nm. Le composé **(+)-8-OMe** possède, quant à lui, huit bandes positives. Le signal ECD a une structure similaire à celle de **(+)-1-OMe** mais avec un effet bathochrome pour toutes les bandes (à l'instar du spectre UV-visible), ce qui fait que son spectre ECD semble posséder des bandes de signes inverses à **(+)-1-OMe** avant 300 nm. De plus, contrairement à **(+)-1-OMe**, dont les deux premières bandes possèdent les plus fortes intensités, pour **(+)-8-OMe** ces trois premières bandes à 213, 238 et 266 nm sont d'intensités moins élevées que les quatre bandes superposées à 300, 320, 345 et 360 nm ; enfin, il possède une dernière bande positive à 380 nm. Les bandes négatives de (**+)-8-OMe** sont situées à 235, 250, 284 et 364 nm. Le composé **(+)-9-OMe** possède lui aussi une série de bandes peu définies entre 300 et 360 nm avec un effet bathochrome encore plus important par rapport à **(+)-1-OMe**, il possède de plus trois bandes positives plus fortes en énergie à 212, 228 et 264 nm et une bande positive de plus faible énergie et de beaucoup plus faible intensité à 378 nm. Les dernières bandes positives de ces trois molécules sont un témoin de leur configuration absolue caractérisée par un signe (+). Les spectres ECD de leurs homologues pontés (Figure 61 D) présentent des bandes moins définies que les molécules méthoxylées et possèdent des signatures ECD plus similaires entre elles, que les molécules méthoxylées entre elles. Les spectres des molécules pontées présentent une bande négative avant 220 nm, une bande positive entre 225 et 245 nm, une bande négative vers 260 nm pour les 3 molécules pontées avec une intensité supérieure pour la **(+)-9-OCH$_2$O** et enfin, une série de bandes positives entre 270 et 400 nm avec toujours le même effet bathochrome pour les molécules **(+)-8-OCH$_2$O** et **(+)-9-OCH$_2$O** qui possèdent un plus grand nombre de cycles aromatiques. Ces dernières bandes positives vers 380 nm sont d'intensités plus importantes pour les molécules pontées que pour les molécules méthoxylées (par exemple à 380 nm $\Delta\varepsilon$ = 100 $M^{-1}.cm^{-1}$ pour **(+)-9-OCH$_2$O** et $\Delta\varepsilon$ = 0,5 $M^{-1}.cm^{-1}$ pour **(+)-9-OMe**).

Ces différences pour les bandes de plus faible énergie (vers 350 nm) entre les molécules hélicénoïdes et biaryles peuvent se comprendre avec les calculs effectués par l'équipe du Dr. Monika Srebro-Hooper (Figure 60 et Tableau 13). En effet, comme nous l'avions vu dans le paragraphe précédent, les molécules **1-OMe**, **8-OMe** et **9-OMe** sont beaucoup plus flexibles que les formes cyclisées. Elles sont tellement flexibles qu'il existe des conformères existant en solution qui contribuent de manière opposée au spectre ECD ce qui diminue son intensité moyenne observée expérimentalement. En revanche, les molécules **1-OCH$_2$O**, **8-OCH$_2$O** et **9-OCH$_2$O** sont plus rigides avec un seul conformère stable calculé et avec une intensité de la bande ECD élevée. Pour les transitions de plus fortes énergies, les différences des signaux ECD entre **1-OMe** et **8-OMe** et **9-OMe** sont expliquées par une augmentation de la délocalisation électronique sur les systèmes π due à l'agrandissement du système aromatique.

Les valeurs des g_{abs} de ces différentes molécules ont également été calculées et sont présentées Tableau 14. Les valeurs pour **1-OMe**, **8-OMe** et **9-OMe** sont de l'ordre de grandeur des molécules biaryles et hélicéniques trouvées dans la littérature (1.10^{-3}) et présentées dans le Tableau 4 du le Chapitre 1. Les molécules hélicénoïdes **1-OCH$_2$O**, **8-OCH$_2$O** et **9-OCH$_2$O** présentent, quant à elles, des valeurs de g_{abs} plus élevées (de 5.10^{-3} à 17.10^{-3}) que certains hélicènes classiques comme le [6]-hélicène ($1{,}3.10^{-3}$).

	(+)-1-OMe	**(+)-8-OMe**	**(+)-9-OMe**	**(+)-1-OCH$_2$O**	**(+)-8-OCH$_2$O**	**(+)-9-OCH$_2$O**
λ_{ECD}[a]	350	367	361	361	373	371
g_{abs}[b]	$-0{,}8.10^{-3}$	$-1{,}2.10^{-3}$	$-0{,}4.10^{-3}$	$+17.10^{-3}$	$+5.10^{-3}$	$+5.10^{-3}$

Tableau 14 : Valeurs de g_{abs} pour les composés **1-OMe**, **8-OMe**, **9-OMe**, **1-OCH$_2$O**, **8-OCH$_2$O** et **9-OCH$_2$O**. [a]longueur d'onde de la bande ECD de plus faible énergie et d'intensité conséquente, [b]calculé à λ_{ECD}.

I.2.b. Fluorescence et CPL

Les différents composés **1-OMe**, **8-OMe**, **9-OMe**, **1-OCH$_2$O**, **8-OCH$_2$O** et **9-OCH$_2$O**, mesurés dans le dichlorométhane, présentent une fluorescence dans le bleu entre 450 et 490 nm comme le montrent les spectres de fluorescence présentés sur la Figure 62 A et B. Les rendements quantiques correspondants présentés dans le Tableau 15 sont relativement faibles (inférieurs à 2%).

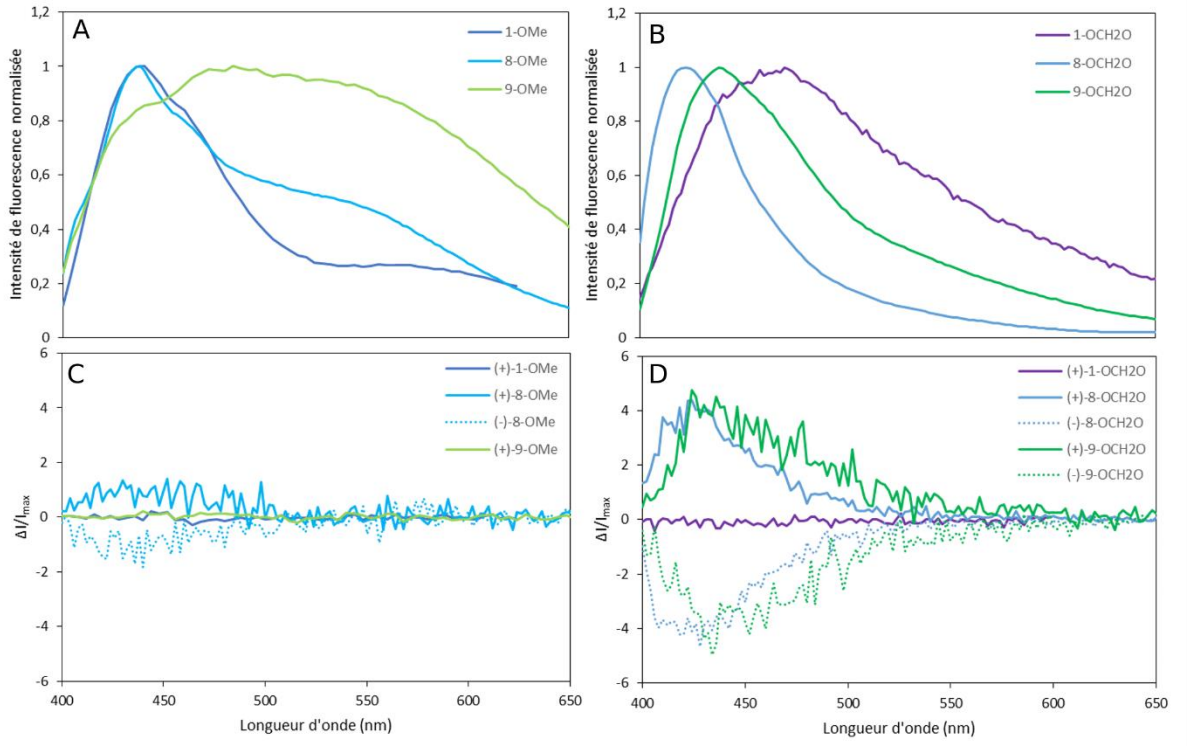


Figure 62 : Spectres de fluorescence normalisée de **A** : **(+)-1-OMe**, **(+)-8-OMe** et **(+)-9-OMe** et **B :** de **(+)-1-OCH$_2$O**, **(+)-8-OCH$_2$O**, **(+)-9-OCH$_2$O**. Spectres CPL de **C : (+)-1-OMe**, **(+)-8-OMe**, **(−)-8-OMe** et **(+)-9-OMe** et **D** : **(+)-1-OCH$_2$O**, **(+)-8-OCH$_2$O**, **(−)-8-OCH$_2$O**, **(+)-9-OCH$_2$O** et **(−)-9-OCH$_2$O**. Les concentrations sont de l'ordre de 10^{-3}M dans le dichlorométhane. L'échelle de CPL est normalisée de la même façon que le spectre de fluorescence.

Les spectres de la Figure 62 C et D présentent les spectres de CPL de ces différentes molécules. Les mesures de CPL sont très sensibles à la structure de ces molécules. Par exemple, pour les molécules biaryles, seule **8-OMe** présente un faible signal CPL avec un g_{lum} de $2{,}5.10^{-3}$ (Tableau 15). Cette valeur de g_{lum} est une valeur classique pour une molécule organique, comme nous l'avions vu dans le Tableau 5 du Chapitre 1. En revanche, les mesures de CPL et les g_{lum} obtenus pour les molécules hélicénoïdes **8-OCH$_2$O** et **9-OCH$_2$O** atteignent 8.10^{-3}, ce qui est l'une des plus hautes valeurs de g_{lum} reportées pour des molécules organiques.[110]

	(+)-1-OMe	**(+)-8-OMe**	**(+)-9-OMe**	**(+)-1-OCH$_2$O**	**(+)-8-OCH$_2$O**	**(+)-9-OCH$_2$O**
λ_{fluo}	440	463	492	475	420	437
QY	-[a]	0,6	0,02	1,6	1,4	0,2
g_{lum}	-[a]	$2{,}5.10^{-3}$	0	0	$+8.10^{-3}$	8.10^{-3}

Tableau 15 : Valeurs de rendement quantique (QY) et de g_{lum} pour les composés **1-OMe**, **8-OMe**, **9-OMe**, **1-OCH$_2$O**, **8-OCH$_2$O** et **9-OCH$_2$O** dans le dichlorométhane. [a]non déterminée car **(+)-1-OMe** semble réagir selon une transformation chimique sous irradiation.

De plus, **1-OMe** et **1-OCH$_2$O** ne présentent pas d'activité en CPL, ce qui montre l'influence de l'augmentation du système aromatique dans la série d'hélicénoïdes **1-OCH$_2$O**, **8-OCH$_2$O** et **9-OCH$_2$O**.

Pour juger de l'influence du système biaryle sur la luminescence du chromophore, les rendements quantiques de leurs homologues monomériques **13-OMe**, **14-OMe** et **15-OMe** ont également été mesurés dans le dichlorométhane, ils sont présentés dans le Tableau 16.

Molécules	**13-OMe**	**14-OMe**	**15-OMe**
λ_{fluo}	390	390	390
QY (%)	19	32	23

Tableau 16 : Valeurs de rendement quantique (QY) pour les composés **13-OMe**, **14-OMe**, **15-OMe** dans le dichlorométhane.

Nous pouvons constater que les molécules monomériques présentent des rendements quantiques plus élevés que leurs homologues. La diminution du rendement quantique observée peut être due à un phénomène de π-stacking entre les deux fluorophores des molécules biaryles qui entraîne donc une réabsorption intramoléculaire d'une partie de la fluorescence.

II. Étude des propriétés en présence de protons

II.1. Objectifs

L'objectif de cette étude était de voir si la présence de protons dans le milieu permettait d'affecter les propriétés spectroscopiques et, en particulier, chiroptiques des différentes familles de molécules. En effet, comme le montre la Figure 63, nous pouvons nous attendre, par protonation de la molécule **1-OMe**, à des changements électroniques et géométriques. En se protonant, les azotes pyridiniques deviennent des pyridiniums dont l'effet inductif attracteur va perturber la répartition électronique sur la molécule. De plus, par protonation des deux noyaux pyridine, la molécule porte deux charges ⊕ qui se repoussent et entraînent donc un changement de géométrie sur la molécule, l'angle dièdre va être modifié et provoquer des changements sur les bandes ECD, comme nous l'avons vu dans le Chapitre 1.

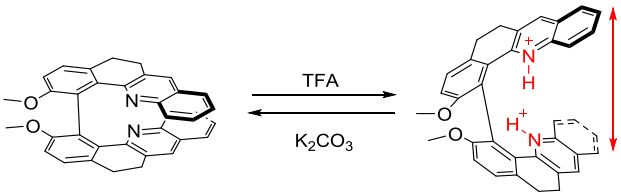


Figure 63 : Équilibre acido-basique de la molécule **1-OMe** dans le chloroforme, le dichlorométhane ou l'acétonitrile.

Les études de protonation ont été réalisées en milieu organique sur les six molécules étudiées précédemment.

II.2. Étude préliminaire par RMN

Une étude préliminaire a été réalisée par RMN 400 MHz sur les six molécules **1-OMe**, **8-OMe**, **9-OMe**, **1-OCH$_2$O**, **8-OCH$_2$O** et **9-OCH$_2$O** en mélange racémique pour connaître leurs états de protonation en fonction de la quantité d'acide ajoutée.

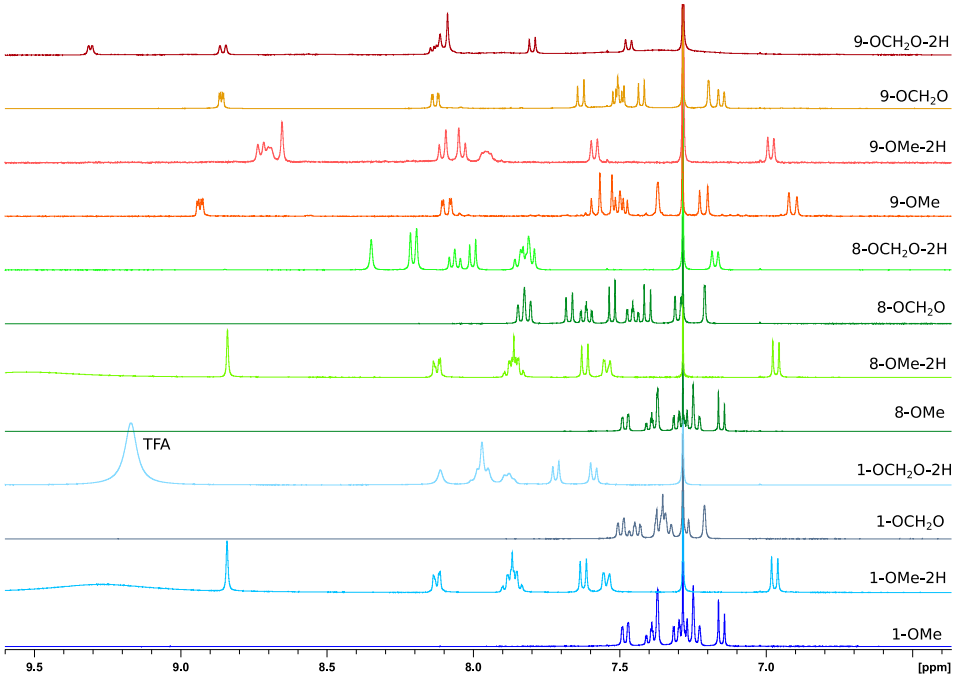


Figure 64 : Spectres RMN (400 MHz, 298 K, $CDCl_3$) des protons aromatiques de **1-OMe**, **8-OMe**, **9-OMe**, **1-OCH₂O**, **8-OCH₂O** et **9-OCH₂O** et leurs homologues en présence d'un excès d'acide (TFA).

La Figure 64 présente la région des protons aromatiques des spectres RMN de **1-OMe**, **8-OMe**, **9-OMe**, **1-OCH₂O**, **8-OCH₂O** et **9-OCH₂O** en présence d'un excès d'acide (TFA) dans le chloroforme deutéré. Nous remarquons que, pour **1-OMe** et **8-OMe**, la protonation s'accompagne d'un éclatement des déplacements chimiques des protons aromatiques, alors que pour **9-OMe**, la protonation resserre les protons aromatiques. Les molécules pontées présentent un éclatement moindre des protons par protonation, nous observons essentiellement un déblindage de la majorité des protons aromatiques.

Nous avons réalisé des titrages de ces molécules par l'acide trifluoroacétique (TFA) en milieu organique et en particulier, dans le chloroforme deutéré pour suivre la variation des déplacements chimiques par RMN et ainsi, déterminer et comparer les constantes d'acidité (K_a) des différentes molécules. La Figure 65 présente un de ces titrages sur l'exemple de **1-OMe**, dont l'attribution de tous les hydrogènes de la molécule neutre a été obtenue de façon non ambiguë par RMN 2D. Les autres titrages sont exposés en partie expérimentale. Tous les titrages soulignent un échange rapide à l'échelle de temps de la RMN, comme en témoigne la présence d'un seul jeu de signaux qui se déplace en fonction du nombre d'équivalents d'acide ajouté.

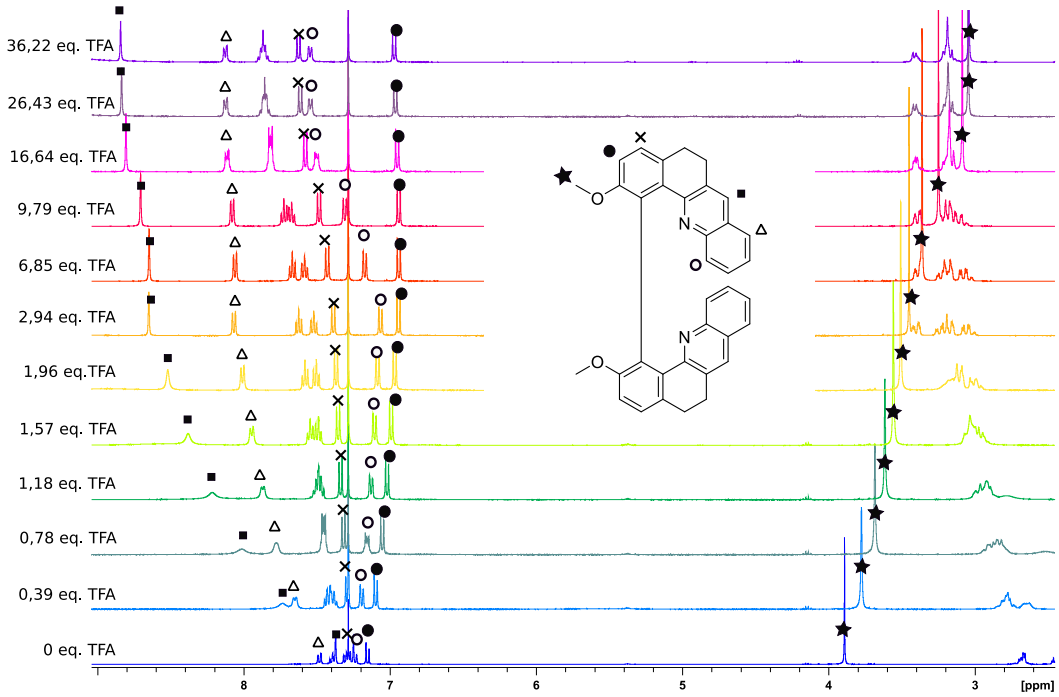


Figure 65 : Spectre RMN ^{1}H (400 MHz, 298 K, $CDCl_3$) de **1-OMe** par ajout progressif de TFA.

Nous constatons que certains signaux sont plus impactés que d'autres par la protonation de la molécule ; c'est notamment le cas du singulet du proton en para de l'azote (carré plein Figure 65) qui est le plus déblindé par la protonation en passant d'un déplacement chimique de 7,37 à 8,85 ppm. La double protonation de la molécule se remarque, en particulier, avec le déplacement chimique du proton en béta de l'azote (rond creux Figure 65). En effet, par ajout du TFA, le doublet de ce proton commence par être blindé jusqu'à 3 équivalents de TFA, puis le signal est déblindé pour la deuxième protonation. Ainsi, la molécule **1-OMe** semble subir les deux équilibres de protonation distincts :

$$1\text{-OMe} + H^+ \rightleftharpoons 1\text{-OMe-}H^+ \qquad K_{11}$$

$$1\text{-OMe-}H^+ + H^+ \rightleftharpoons 1\text{-OMe-}2H^+ \qquad K_{12}$$

La double protonation des molécules est en effet validée par la corrélation des données expérimentales avec un modèle d'association 1:2. Pour tous les titrages, nous avons relevé les déplacements de certains protons en fonction de la concentration en molécules biaryles et en TFA, en particulier les déplacements du proton en para de l'azote. Nous avons utilisé le logiciel en ligne BindFit v.05 créé par le Pr. P. Thordarson[111-112] pour déterminer les constantes d'équilibre relatives pour différents états de protonation des molécules. Les données expérimentales obtenues sont en accord avec un modèle d'association 1:2 (**1-OMe** pour $2H^+$) et non avec un modèle d'association 1:1. Les courbes expérimentales obtenues et modélisées à l'aide de BindFit sont illustrées Figure 66. Elles représentent la variation du déplacement chimique des protons utilisés en fonction du nombre d'équivalents en TFA. Les constantes d'équilibre calculées par le logiciel BindFit sont résumées dans le Tableau 17.

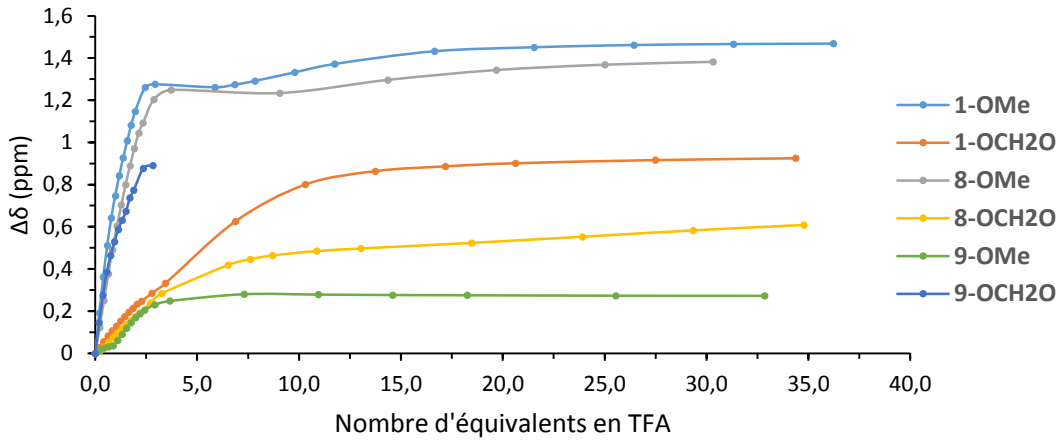


Figure 66 : Points expérimentaux de variations de déplacements chimiques du proton en para de l'azote des molécules **1-OMe, 8-OMe, 9-OMe, 1-OCH$_2$O, 8-OCH$_2$O et 9-OCH$_2$O** par titrage avec le TFA.

Molécules	**K_{11} (M^{-1})**	**K_{12} (M^{-1})**
1-OMe	455,05 ± 8,8 % pK_{a1} = 2,6	7,69 ± 6,9 % pK_{a2} = 0,9
8-OMe	355,04 ± 8,9 % pK_{a1} = 2,5	22,71 ± 6,3 % pK_{a2} = 1,35
9-OMe	53047,41 ± 12,3 % pK_{a1} = 4,7	0,06 ± 7,1 % pK_{a2} = -1,22
1-OCH$_2$O	36,48 ± 9,5% pK_{a1} = 1,6	4,48 ± 1,9 % pK_{a2} = 0,7
8-OCH$_2$O	52,20 ± 20,3% pK_{a1} = 1,7	0,78 ± 7,0% pK_{a2} = -0,1
9-OCH$_2$O	91,43 ± 3,6 % pK_{a1} = 1,9	14,44± 6,1 % pK_{a2} = 0,2

Tableau 17 : Constantes d'équilibre 1:1 et 1:2 déterminées par modélisation des courbes de titrage RMN ^{1}H (400 MHz, 298 K, $CDCl_3$) avec le logiciel en ligne BindFit.

Nous remarquons que la deuxième protonation est beaucoup plus difficile que la première. En effet, la Figure 66 montre un décrochement dans les variations de déplacements chimiques du proton en para de l'azote pyridinique, signe que la première protonation s'effectue en grande majorité avant que la deuxième protonation ne commence. De plus, le Tableau 17 montre qu'il existe presque deux ordres de grandeurs de différence entre les deux constantes d'acidité.

Dans l'eau, le pK_a du couple pyridinium/pyridine est de 5,2. Ici, nous avons mesuré des pK_a dans le chloroforme deutéré, un solvant beaucoup moins ionisant que l'eau (leurs constantes diélectriques respectives sont, en effet, ε_{CHCl3} = 4,81 et ε_{H2O} = 78,4), il n'est donc pas étonnant que les pK_a trouvés soient plus bas. Ceci est cohérent également avec la valeur du le pK_a du couple pyridinium/pyridine mesurée à 3,4 dans le DMSO (dont la constante diélectrique est intérmédiaire ε_{DMSO} = 46,7). De plus,

ici les pyridines sont dans un système biaryle, avec des contraintes stériques qui peuvent également expliquer un faible pK_a.

Comme attendu au vu de leurs structures plus contraintes et compactes (Tableau 7 et Tableau 11), les molécules pontées sont plus difficiles à protoner que leurs homologues méthoxylées. Il existe également une légère baisse de pK_a entre les molécules **1-OMe** et **8-OMe** qui peut s'expliquer par un encombrement plus important dû à l'augmentation du système aromatique, en revanche, la molécule **9-OMe** possède un premier pK_a plus élevé que **1-OMe** et **8-OMe** alors que le couple associé à la phénanthroline possède un pK_a plus faible que la pyridine dans l'eau (4,8 < 5,2). Ceci peut être dû à un effet de coopérativité entre les deux chromophores phénanthroline de **9-OMe**.

II.3. Étude des effets chiroptiques de la protonation par ECD

Les effets chiroptiques de la protonation ont été étudiés en ajoutant un large excès d'acide trifluoroacétique (supérieur à 200 équivalents) pour être sûrs d'atteindre la double protonation des différentes molécules **1-OMe**, **8-OMe**, **9-OMe**, **1-OCH$_2$O**, **8-OCH$_2$O** et **9-OCH$_2$O**.

II.3.a. En milieu organique

i. Influence de l'augmentation du système aromatique

La Figure 67 présente les spectres d'absorption et de dichroïsme circulaire de la molécule **1-OMe** sous sa forme acide (courbe jaune) et basique (courbe bleue). Le spectre UV-visible montre que l'acidification de la molécule provoque une perte de structure de bande à 335 nm et un élargissement de la bande UV-visible vers le rouge en gardant un maximum d'absorption vers 350 nm. Comme attendu en présence d'un acide achiral, les spectres des deux énantiomères de la forme acide de **1-OMe** présentent le même comportement et possèdent donc un signal parfaitement symétrique par rapport à l'axe $\Delta\varepsilon = 0$ $M^{-1}.cm^{-1}$. Le spectre de dichroïsme circulaire montre pour la forme acide de **(−)-1-OMe** deux bandes négatives intenses à 260 et 350 nm ($\Delta\varepsilon = -60$ et -75 $M^{-1}.cm^{-1}$) et une dernière positive de faible intensité à 405 nm. La molécule **(−)-1-OMe** change donc de signe par protonation pour devenir **(+)-1-OMe-2H$^+$**. De plus, à 350 nm, le signal passe de $\Delta\varepsilon = -16$ à $+75$ $M^{-1}.cm^{-1}$ entre **1-OMe** et **1-OMe-2H$^{+\cdot}$** Au vu de ce comportement, il semblerait que ce type de molécule puisse agir comme un interrupteur moléculaire de pH. Un interrupteur moléculaire est une molécule capable d'osciller réversiblement entre deux ou plusieurs états stables en réponse à un stimulus externe ou à un changement énergétique. Ici, le stimulus est la protonation de la molécule et ses propriétés sont bien réversibles par changement de l'acidité du milieu.

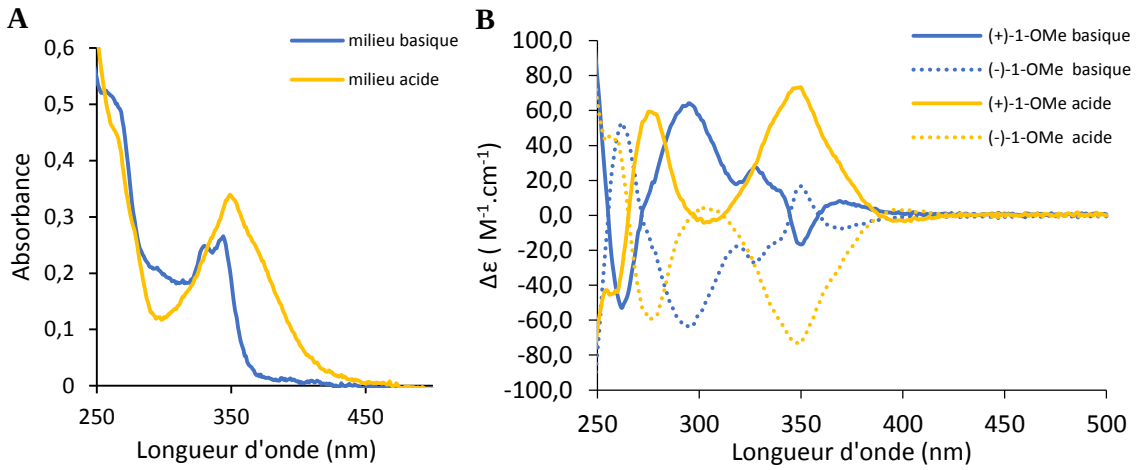


Figure 67 : Spectres **A** : UV-visible et **B** : ECD de **(+)-1-OMe** (c = 4,5.10^{-5} M, trait plein) et de **(−)-1-OMe** (c = 4,5.10^{-5} M, pointillé) dans l'acétonitrile en milieu basique (avec K_2CO_3, bleu) et en milieu acide (avec TFA en excès, jaune).

Pour la molécule **8-OMe**, les spectres d'absorption et de dichroïsme circulaire de la forme acide (courbe jaune) et basique (courbe bleue) sont présentés Figure 68. Nous remarquons une perte de structure des bandes d'absorption et de dichroïsme circulaire similaire à celle observée pour la molécule **1-OMe**. De plus, le spectre d'absorption montre un effet bathochrome des bandes UV, notamment la bande à 360 nm subit un décalage 410 nm accompagné par une perte de sa structure. Cet effet bathochrome se retrouve dans le spectre de dichroïsme circulaire avec l'apparition d'une bande positive pour l'énantiomère (−) avec un maximum d'absorption de forte intensité à 422 nm ($\Delta\varepsilon$ = 48 M^{-1}.cm^{-1}) alors que pour la forme neutre, le signal est nul à 400 nm. Comme pour **1-OMe**, nous retrouvons une inversion de signe de la bande ECD de plus faible énergie entre la forme neutre et protonée de **(+)-8-OMe**.

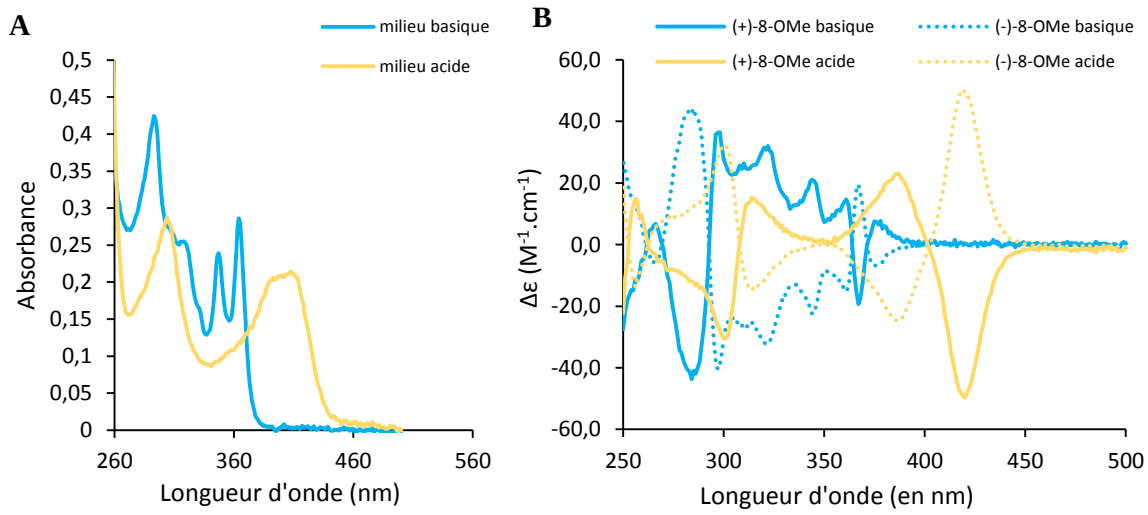


Figure 68 : Spectres **A** : UV-visible et **B** : ECD de **(+)-8-OMe** (c = 1,3.10^{-5}M, trait plein) et de **(−)-8-OMe** (c = 7,8.10^{-6}M, pointillé) dans l'acétonitrile en milieu basique (avec K_2CO_3, bleu) et en milieu acide (avec TFA en excès, jaune).

Un comportement similaire est observé pour la molécule **9-OMe**. La Figure 69 présente ses spectres d'absorption et de dichroïsme circulaire des molécules en milieu acide (courbe orange) ou basique (courbe verte). L'acidification de la molécule est observable par une perte de structure et un élargissement des bandes UV pour avoir une extinction du signal à 435 nm plutôt qu'à 380 nm. Pour le spectre de dichroïsme circulaire de l'énantiomère (−), l'acidification provoque de très légers effets bathochromes de la bande positive à 295 nm et de la bande négative à 315 nm. De plus, la protonation de la molécule provoque l'apparition d'une bande positive à 395 nm du même ordre d'intensité que pour la molécule **8-OMe** ($\Delta\varepsilon$ = 54 $M^{-1}.cm^{-1}$).

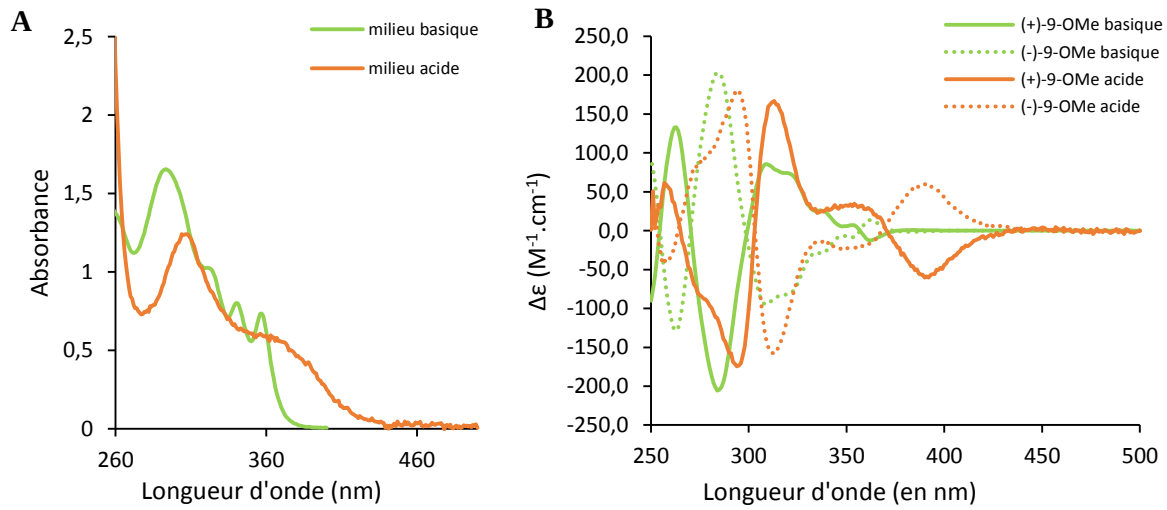


Figure 69 : Spectres **A** : UV-visible et **B** : ECD de (+)-**9-OMe** (c = 2,7.10^{-5}M, trait plein) et de (−)-**9-OMe** (c = 2,3.10^{-6}M, pointillé) dans l'acétonitrile en milieu basique (avec K_2CO_3, vert) et en milieu acide (avec TFA en excès, orange).

ii. Influence du pont CH_2

L'influence du pont CH_2 sur les spectres ECD, au cours de la protonation, a été étudiée avec les molécules **1-OCH₂O**, **8-OCH₂O** et **9-OCH₂O**. L'allure du spectre UV-visible entre la forme neutre et protonée de **1-OCH₂O** ne varie pas pas rapport à son homologue **1-OMe** (Figure 70). En revanche, des différences sont observables sur les spectre ECD. Contrairement à **1-OMe**, la protonation de la molécule pontée **1-OCH₂O** ne provoque pas l'apparation d'une nouvelle bande de faible énergie possédant un $\Delta\varepsilon$ élevé, mais nous pouvons observer sur la Figure 70, un effet batochrome de 360 à 390 nm de la dernière bande positive pour la molécule protonée sans changement d'intensité. Ce décalage en longueur d'onde induit une inversion de signe du signal ECD à 340 nm après la protonation.

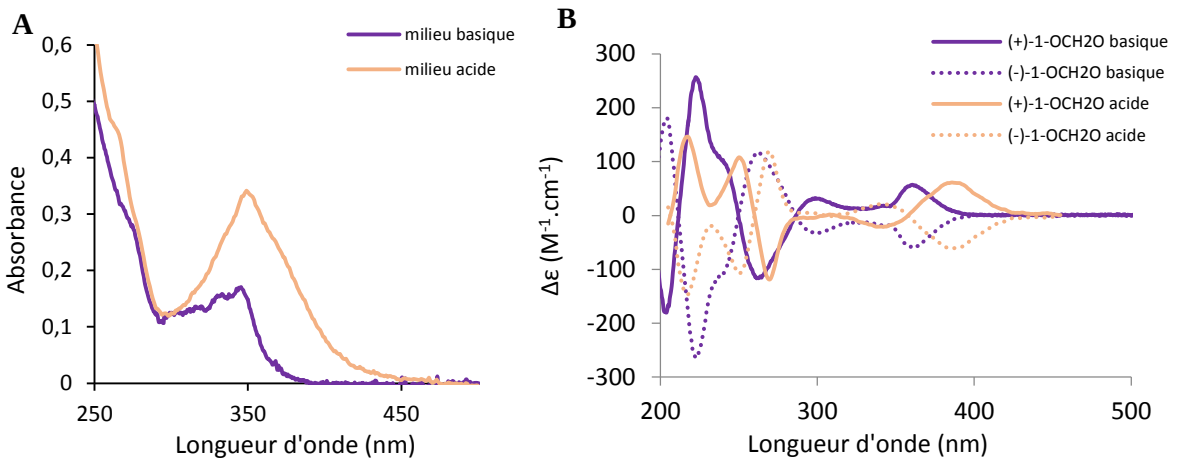


Figure 70 : Spectres **A** : UV-visible et **B** : ECD dans une cuve 0,2 cm de **(+)-1-OCH$_2$O** (c = 5,15.10^{-5} M, trait plein) et de **(−)-1-OCH$_2$O** (c = 5,15.10^{-5} M, pointillé) dans l'acétonitrile en milieu basique (avec K_2CO_3, violet) et en milieu acide (avec TFA en excès, orange).

Le spectre UV-visible de **8-OCH$_2$O** montre une variation similaire à **8-OMe** lorsqu'il est enregistré en présence d'un excès d'acide (Figure 71), c'est–à-dire l'apparition d'un effet bathochrome de la bande de plus faible énergie avec une perte de structure de bande. Nous retrouvons ce même effet bathochrome au niveau des bandes ECD avec un décalage de la bande de plus faible énergie de 375 nm à 420 nm. Cet effet bathochrome s'accompagne comme pour le spectre UV d'une diminution d'intensité de bande.

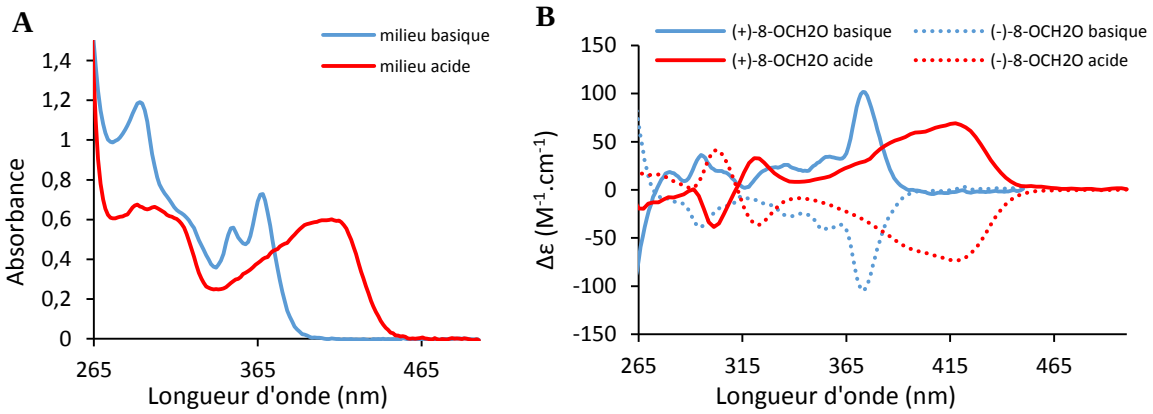


Figure 71 : Spectres **A** : UV-visible et **B** : ECD de (+)-**8-OCH$_2$O** (c = 2,78.10^{-5} M, trait plein) et de (−)-**8-OCH$_2$O** (c = 2,78. 10^{-5} M, pointillé) dans l'acétonitrile en milieu basique (avec K_2CO_3, bleu) et en milieu acide (avec TFA en excès, rouge).

Enfin, pour la molécule **9-OCH$_2$O**, les différences entre ses formes neutre et protonée sont moins marquées, autant au niveau du spectre UV-visible qu'au niveau du spectre ECD (Figure 72). Effectivement, le spectre UV-visible de **9-OCH$_2$O** présente une perte de structure du spectre avec une seule bande d'absorption restant mais sans effet bathchrome de l'absorbance (maximum d'absorption à 325 nm). Le spectre ECD montre de même très peu de différence entre la forme neutre et protonée. Après protonation, l'énantiomère (+) présente en effet toujours trois bandes positives en 285 et 410 nm avec deux maxima identiques à ceux de la forme neutre (à 300 et 375 nm) bien que légèrement moins

intense ainsi qu'un léger effet hypsochrome et hyperchrome de la bande du milieu qui passe de 350 à 336 nm.

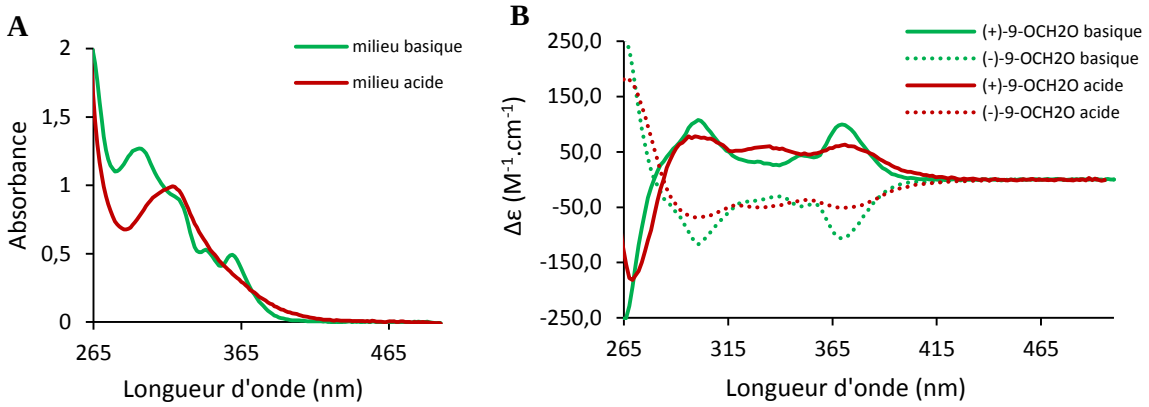


Figure 72 : Spectres **A** : UV-visible et **B** : ECD de **(+)-9-OCH₂O** (c = 1,43.10^{-5} M, trait plein) et de **(−)-9-OCH₂O** (c = 1,43.10^{-5} M, pointillé) dans l'acétonitrile en milieu basique (avec K_2CO_3, vert) et en milieu acide (avec TFA en excès, rouge).

iii. Bilan

Les molécules biaryles **1-OMe, 8-OMe, 9-OMe** présentent toutes un comportement d'interrupteur moléculaire de pH dans l'acétonitrile. En effet, la présence d'une inversion du signe de la bande à 350 nm entre la forme acide et la forme basique pour **1-OMe** permet d'envisager une détection à une seule longueur d'onde. L'effet est exalté, avec l'allongement du système aromatique, par l'existence d'un interrupteur moléculaire chiral ON/OFF pour **8-OMe** et **9-OMe** vers 400 nm. Ainsi, ce phénomène a été étudié également dans l'eau pour déterminer si le changement de solvant permettait toujours d'obtenir un comportement d'interrupteur chiral dans un milieu aqueux donc, avec des applications potentielles en milieu biologique.

Pour les molécules hélicénoïdes, le comportement d'interrupteur moléculaire de pH est moins significatif et est observé uniquement pour **1-OCH₂O** et **8-OCH₂O**. Les propriétés spectroscopiques de **9-OCH₂O** sont beaucoup moins sensibles à la protonation. Elles sont gloablement moins efficaces que leurs homologues ouvertes.

II.3.b. En milieu aqueux

Pour étudier la sensibilité au pH de **1-OPEG₅** et **8-OPEG₅**, nous avons ajouté aux solutions de ces molécules dans l'eau, une solution d'acide chlorhydrique à 2,5 M, de manière à avoir un large excès d'acide, supérieur à 200 équivalents (Figure 73).

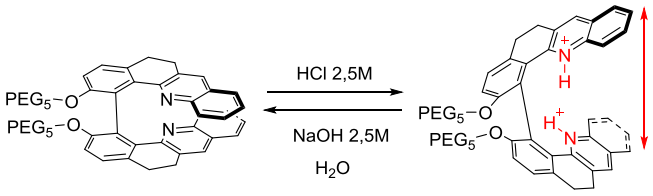


Figure 73 : Etude de l'équilibre acido-basique de **1-OPEG$_5$** en milieu aqueux.

Pour la molécule **1-OPEG$_5$**, le spectre UV-visible dans l'eau est très semblable à celui obtenu dans l'acétronitrile pour son homologue **1-OMe** (Figure 74 A), il n'y a donc pas d'effet de solvatochromisme, ni d'influence de la présence des chaînes PEG sur le spectre d'absorbance.

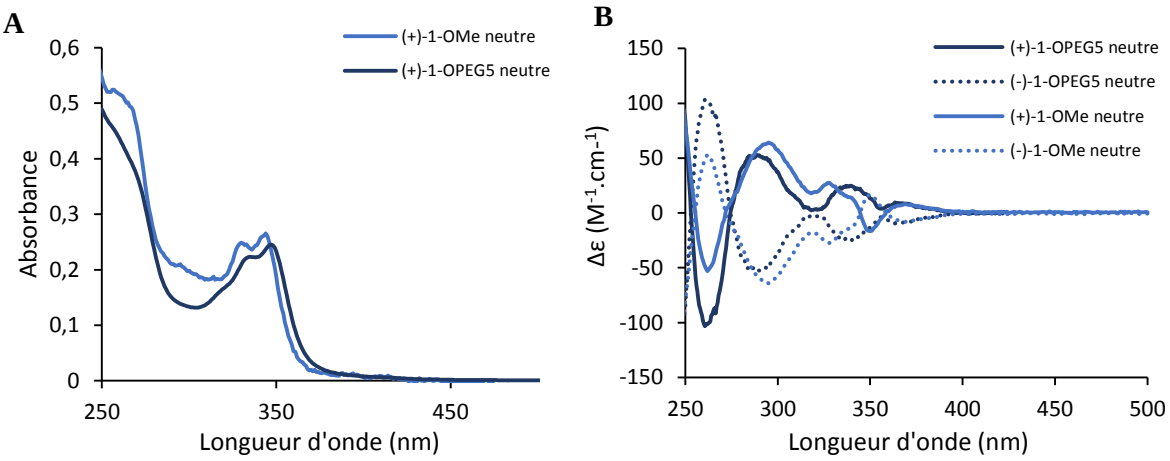


Figure 74 : Spectres **A** : UV-visible et **B** : ECD de **(+)-1-OMe** (c = 1,10.10^{-5} M, trait plein bleu clair) et **(−)-1-OMe** (c = 1,10.10^{-5} M, pointillé bleu clair) dans l'acétonitrile et de **(+)-1-OPEG$_5$** (c = 1,06.10^{-5} M, trait plein bleu foncé) et de **(−)-1-OPEG$_5$** (c = 1,06.10^{-5} M, pointillé bleu foncé) dans l'eau en milieu neutre.

En revanche, le spectre de dichroïsme circulaire (Figure 74 B), plus sensible à l'organisation de la molécule dans l'espace, est modifié par rapport à celui obtenu en milieu organique pour **1-OMe**. Dans l'eau, **(+)-1-OPEG$_5$** possède de la même manière que **(+)-1-OMe**, en milieu organique, une bande négative à 265 nm suivie d'une bande positive à 290 nm. Cependant, entre 325 et 375 nm, en milieu organique pour **(+)-1-OMe** nous observons une alternance de bandes positives et négatives, alors qu'en en milieu aqueux pour **(+)-1-OPEG$_5$**, nous n'observons que deux bandes positives.

En ce qui concerne la forme protonée de **(+)-1-OPEG$_5$**, le spectre UV-visible dans l'eau en milieu acide est également très semblable à celui dans l'acétronitrile pour son homologue **(+)-1-OMe**, avec un élargissement de la bande à 350 nm (Figure 75). De même, le spectre ECD de la forme protonée de (+)-**1-OPEG$_5$** est très similaire à celui de **(+)-1-OMe-2H** en milieu organique avec principalement deux bandes positives à 280 et 350 nm. Ainsi, la principale différence des spectres entre le milieu organique et le milieu organique réside dans la perte de l'alternance de bandes positives et négatives entre 325 et 375 nm pour la forme neutre. En milieu aqueux, nous perdons donc l'inversion de signe franche de la bande à 350 nm entre la forme protonée ou neutre pour **1-OPEG$_5$**.

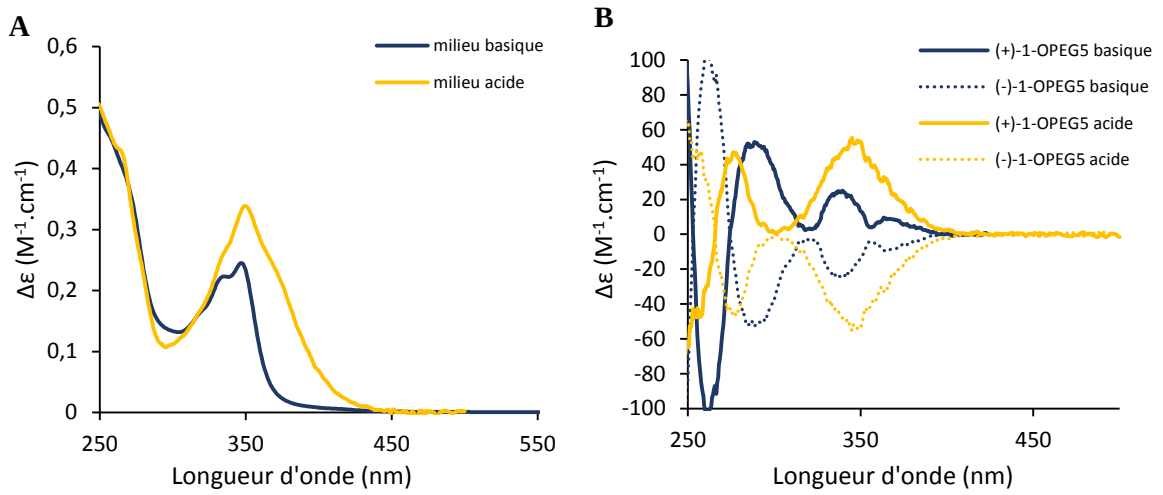


Figure 75 : **A** : Spectres UV-visible de (+)-**1-OPEG$_5$** dans l'eau à c = 1,06.10^{-5} mol.L^{-1} en milieu basique (courbe vert) et en milieu acide (courbe rouge). **B** : Spectres ECD de (+)-**1-OPEG$_5$** (trait plein) et (−)-**1-OPEG$_5$** (pointillé) dans l'eau à c = 1,06.10^{-5} mol.L^{-1} en milieu basique (bleu) et en milieu acide (jaune).

Pour la molécule **8-OPEG$_5$**, à cause de sa faible solubilité dans l'eau, la mesure des spectres ECD a dû être enregistrée dans des cuves UV-visible de 4 cm de trajet optique pour obtenir un signal exploitable (Figure 76). Le spectre ECD de la molécule neutre est similaire à celui obtenu en milieu organique (Figure 68), à l'exception de la bande négative à 365 nm qui a disparu. Le spectre ECD en milieu acide présente un effet bathochrome des bandes à l'instar du spectre d'absorbance, mais ne change pas aussi drastiquement que ce que nous avions pu observer en milieu organique (Figure 76). Nous pouvons également remarquer sur le spectre UV-visible qu'il reste une structure de bande semblable à celle de la forme neutre vers 360 nm et ce, malgré un très large nombre d'équivalent d'acide ajouté (200 équivalents). Au vu de l'excès d'acide, il semble peu probable que ce soit dû à une protonation incomplète, ces bandes doivent donc appartenir à la structure de la molécule dans l'eau.

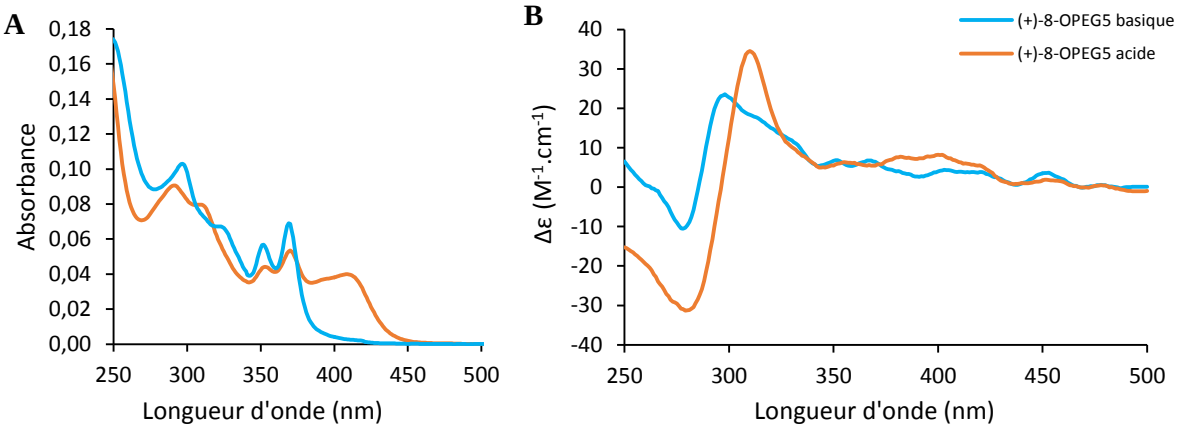


Figure 76 : **A :** Spectres UV-visible de (+)-**8-OPEG$_5$** dans l'eau à c = 1,06.10^{-6} mol.L^{-1} en milieu basique (bleu) et en milieu acide (orange). **B** : Spectres ECD de (+)-**8-OPEG$_5$** dans l'eau à c = 1,06.10^{-6} mol.L^{-1} en milieu basique (bleu) et en milieu acide (orange).

Ainsi, nous constatons un comportement différent pour les variations des signaux ECD en fonction du pH entre les molécules **1-OMe** et **8-OMe** dans l'acétonitrile et **1-OPEG$_5$** et **8-OPEG$_5$** dans l'eau. Comme nous l'avons déjà vu dans le Chapitre 1, la différence d'absorbance dichroïque est dépendante de la nature du soluté et du solvant et est difficilement prédictible. Nous avons donc étudié l'influence des chaînes PEG, seul changement de structure au niveau de la cible sur le spectre de dichroïsme circulaire, ainsi que l'influence du changement de solvant, pour comprendre qui avait le plus grand effet sur les changements observés sur les spectres ECD. Nous nous sommes focalisés pour cette étude sur les molécules **8-OMe** et **8-OPEG$_5$**, car ces molécules présentent les plus grandes différences de comportement.

II.3.c. Influence du solvant et de la chaîne PEG

i. Influence de la chaîne PEG

Pour étudier l'influence de la chaîne, nous avons réalisé le spectre de **8-OPEG$_5$** dans l'acétronitrile pour pouvoir comparer avec celui de **8-OMe** dans le même solvant. La Figure 77 A montre que les spectres UV-visible sont similaires en présence ou en absence de chaîne PEG en milieu basique (courbes bleues) ; en revanche en milieu acide (courbes oranges), le spectre présente la même particularité que celle observée dans l'eau (Figure 76 A) : il montre une nouvelle bande à 400 nm mais conserve les mêmes deux bandes très résolues à 360 et 374 nm.

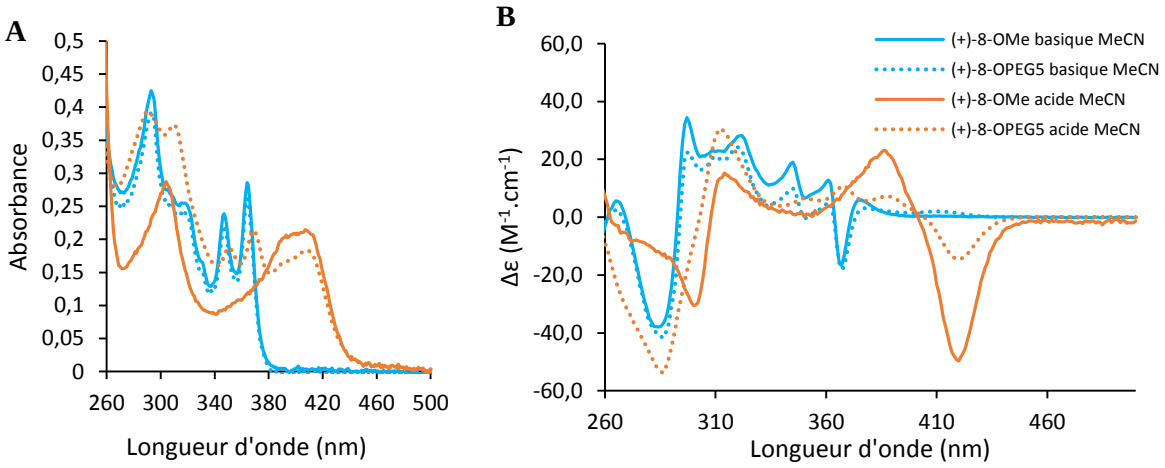


Figure 77 : Spectres **A** : UV-visible et **B** : ECD de (+)-**8-OPEG$_5$** dans l'acétonitrile à c = 1,06.10^{-5} mol.L^{-1} en milieu basique (bleu pointillé) et en milieu acide (orange pointillé) et de (+)-**8-OMe** dans l'acétonitrile à c = 1,1.10^{-5} mol.L^{-1} en milieu basique (bleu trait plein) et en milieu acide (orange trait plein).

De même, en milieu basique, la présence des chaînes PEG a peu d'influence sur le spectre ECD (Figure 77 B). Nous observons une diminution d'intensité des bandes positives entre 294 et 371 nm mais sans changement majeur de structure de bande. En revanche, des différences notables sont observées en milieu acide. En effet, le spectre ECD de **8-OPEG$_5$** présente une augmentation de l'intensité ainsi qu'un effet hyspochrome de la première bande d'intensité négative. **8-OPEG$_5$** présente un spectre un peu plus

structuré, nous observons quatre bandes positives entre 290 et 370 nm contre deux pour **8-OMe**. Enfin, la dernière bande négative à 420 nm diminue fortement en intensité (de $\Delta\varepsilon = -49$ à -14 $M^{-1}.cm^{-1}$). Ainsi, la présence des chaînes PEG affecte particulièrement le spectre de la molécule protonée, mais conserve la dernière bande ECD intéressante pour envisager un interrupteur moléculaire de pH.

ii. Influence du solvant

La nature du solvant de solubilisation de la molécule chirale joue un rôle déterminant sur son signal dichroïque, car son pouvoir de solvatation et sa constante diélectrique perturbent la répartition électronique sur les divers atomes du soluté, ce qui modifie le spectre dichroïque. Nous avons donc enregistré et comparé les spectres de dichroïsme circulaire de **8-OPEG$_5$** dans trois solvants différents l'acétonitrile, l'eau et l'éthanol : trois solvants polaires, aprotique pour l'acétonitrile et protiques pour l'éthanol et l'eau.

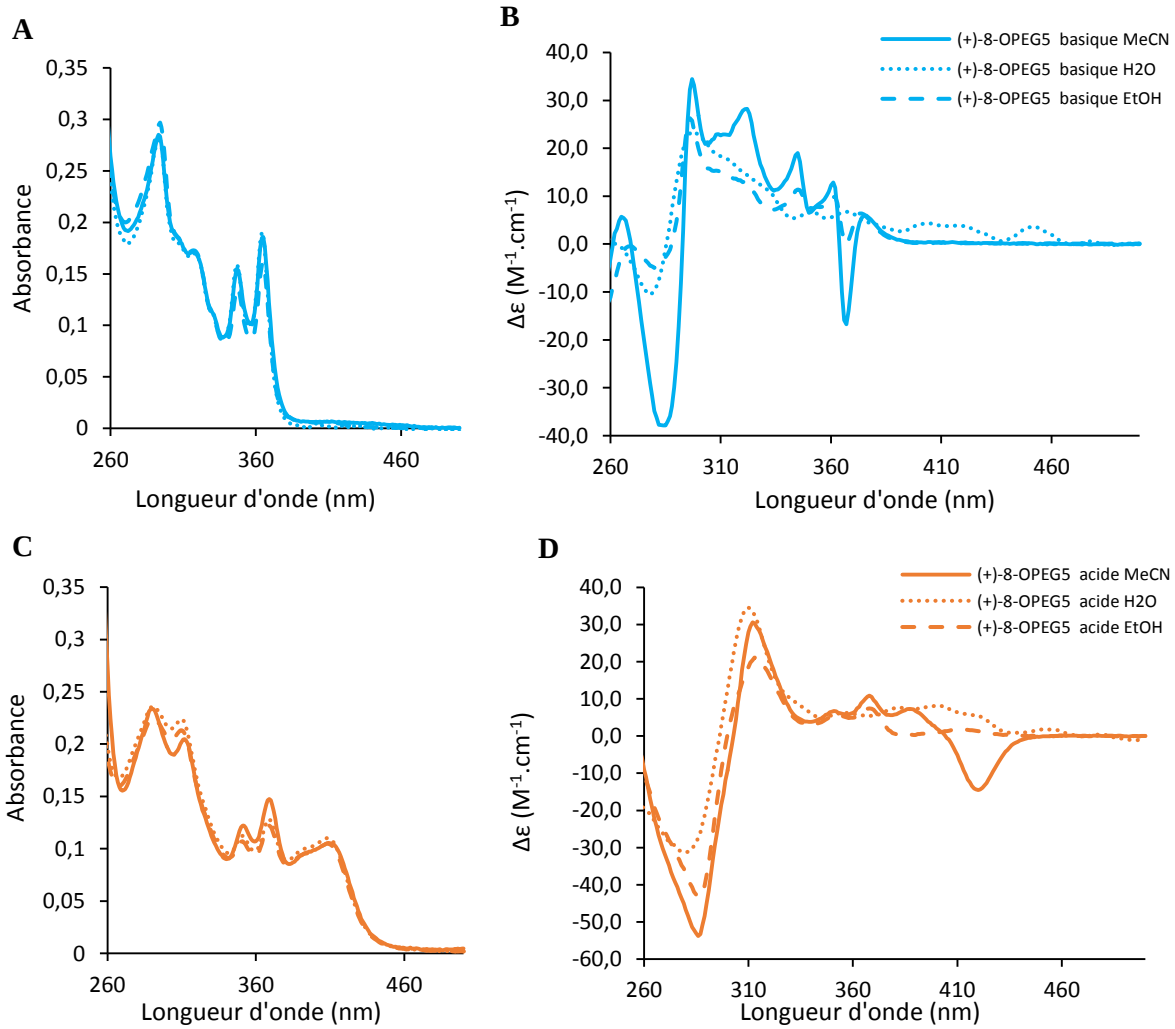


Figure 78 : **A** : Spectres UV et **B** : ECD de (+)-**8-OPEG$_5$** dans MeCN (trait plein), H_2O (pointillé) et EtOH (tiret) (c = $1{,}1.10^{-5}$ $mol.L^{-1}$) en milieu basique (bleu). **C** : Spectres UV et **D** : ECD de (+)-**8-OPEG$_5$** dans MeCN (trait plein), H_2O (pointillé) et EtOH (tiret) (c = $1{,}1.10^{-5}$ $mol.L^{-1}$) en milieu acide (orange).

La Figure 78 A et C présente les absorbances de **8-OPEG$_5$** dans l'acétonitrile (trait plein), l'eau (pointillé) et l'éthanol (tiret). Les spectres sont superposables selon l'acidité du milieu étudié, nous n'observons donc pas de solvatochromisme que ce soit en milieu basifié par K_2CO_3 ou NaOH, ou acidifié par TFA ou HCl. La Figure 78 B et D présente les spectres ECD correspondants. Nous constatons que dans les solvants protiques, il existe une forte diminution d'intensité de la bande négative vers 285 nm ainsi qu'une disparition de la deuxième bande négative à 367 nm en milieu basique. De plus, les bandes positives sont moins bien définies entre 285 et 389 nm pour les molécules dans l'eau que pour celles dans l'éthanol, qui sont elles-mêmes moins bien structurées que pour les molécules dans l'acétonitrile. Enfin, dans l'eau, nous observons l'apparition de deux bandes positives à 410 et 456 nm qui ne sont pas présentes dans l'acétonitrile et l'éthanol. En milieu acide, les bandes entre 250 et 360 nm sont présentes dans les trois solvants avec de légers effets sur l'intensité. Après 360 nm, les spectres sont différents, nous constatons dans les solvants protiques, la disparition de la bande négative à 420 nm qui est remplacée à cette longueur d'onde par une bande peu intense de signe opposé. Ainsi, le spectre dans l'éthanol semble montrer un comportement intermédiaire entre l'eau et l'acétonitrile.

La solvatation de **8-OPEG$_5$** par un solvant polaire protique (H_2O, EtOH) diminue donc la lisibilité d'un switch acido-basique par rapport à la solvatation de cette molécule par un solvant polaire aprotique (MeCN). Le comportement d'interrupteur moléculaire de pH ON/OFF à 420 nm, prometteur en milieu organique, est donc perdu en milieu aqueux. Un switch reste visible à 270 nm par changement de signe des signaux ECD en milieu acide et basique mais ce comportement est moins intéressant pour des applications en milieu biologique car des molécules biologiques comme l'ADN absorbent vers 250 nm et donc peuvent venir perturber la lecture du signal.

II.4. Étude de fluorescence et CPL

La protonation des différentes molécules a également été étudiée en milieu organique par fluorescence et CPL. Les différents composés **1-OMe**, **8-OMe**, **9-OMe**, **1-OCH$_2$O**, **8-OCH$_2$O** et **9-OCH$_2$O** ont été protonés avec un excès de TFA (plus de 200 équivalents) et la fluorescence des espèces protonées a été mesurée dans le dichlorométhane. Comme le montre la Figure 79 A et B, en présence d'un acide, ces molécules présentent une fluorescence entre 480 et 560 nm, décalée vers le rouge par rapport aux espèces neutres qui émettent entre 450 et 490 nm (Figure 62). Les rendements quantiques de fluorescence correspondants présentés dans le Tableau 19**Erreur ! Source du renvoi introuvable.** ont augmenté mais restent faibles (inférieurs à 4%), sauf pour **8-OCH$_2$O** qui possède un rendement quantique de 19%.

Les mesures de rendement quantique de fluorescence des molécules monomériques protonées ont également été réalisées et sont présentées Tableau 18. Au contraire des molécules biaryles et hélicénoïdes, les rendements quantiques des molécules monomériques ont diminué par rapport à ceux

des formes déprotonées (Tableau 16). Ceci peut s'expliquer par une désexcitation par des processus non radiatifs de vibrations de liaisons N^+-H. L'augmentation de la fluorescence des molécules biaryles et hélicénoïdes, quant à elle, peut s'expliquer par la répulsion de charges qui éloigne les deux fluorophores protonés diminuant l'interaction par π-stacking et donc la réabsorption intramoléculaire de la luminescence. Cependant, l'augmentation du rendement quantique de fluorescence n'est pas significative car elle est compensée par une diminution de la fluorescence par protonation des fluorophores, comme dans le cas des monomères.

Molécules	**13-OMe protoné**	**14-OMe protoné**	**15-OMe protoné**
λ_{fluo}	520	520	-
QY (%)	14	22	0

Tableau 18 : Valeurs de rendement quantique (QY) et pour les formes protonées par le TFA des composés **13-OMe**, **14-OMe**, **15-OMe**.

Les spectres de la Figure 79 C et D présentent les spectres de CPL des molécules protonées. Par rapport aux molécules sous forme neutre (Figure 62), la forme protonée de **(+)-1-OMe** présente un signal CPL de signe négatif avec un g_{lum} de $-0{,}6.10^{-3}$. De même, le signal CPL de **(+)-8-OMe** change de signe et correspond à un g_{lum} de $-2{,}5.10^{-3}$ (Tableau 19). Par contre, **9-OMe** ne présente pas de signal CPL qu'il soit protoné ou non. Quant aux molécules hélicénoïdes, sous leur forme protonée, elles possèdent toutes un signal CPL qui reste positif (Figure 79 D). En revanche, alors que leurs g_{lum} atteignent 8.10^{-3} pour **8-OCH_2O** et **9-OCH_2O** sous forme neutre, par protonation, leurs g_{lum} diminuent de moitié.

	(+)-1-OMe protoné	**(+)-8-OMe protoné**	**(+)-9-OMe protoné**	**(+)-1-OCH_2O protoné**	**(+)-8-OCH_2O protoné**	**(+)-9-OCH_2O protoné**
λ_{fluo}	550	475	556	542	478	542
QY (%)	1	3,5	< 1	2	19	< 1
g_{lum}	$-0{,}6.10^{-3}$	$-2{,}5.10^{-3}$	0	$1{,}5.10^{-3}$	$4{,}5.10^{-3}$	$4{,}5.10^{-3}$

Tableau 19 : Valeurs de rendement quantique (QY) et de g_{lum} pour les formes protonées par le TFA des composés **1-OMe**, **8-OMe**, **9-OMe**, **1-OCH_2O**, **8-OCH_2O** et **9-OCH_2O**.

Ainsi, la protonation des molécules biaryles et hélicénoïdes a également un impact sur leur spectre CPL. Pour **1-OMe** et **1-OCH_2O**, la forme neutre est inactive en CPL (Figure 62), alors que la forme protonée est active malgré un faible rendement quantique de fluorescence ; ce comportement est intéressant pour envisager un interrupteur chiroptique ON/OFF de pH. La molécule **9-OCH_2O** possède aussi un caractère d'interrupteur ON/OFF dans la mesure où son signal CPL sous forme protonée émet au maximum vers 550 nm alors qu'à cette longueur d'onde, l'intensité de son signal CPL est nulle sous

forme neutre (Figure 62). La molécule **8-OMe** possède également un caractère d'interrupteur chiral intéressant. En effet son signal CPL change de signe entre la forme neutre et protonée.

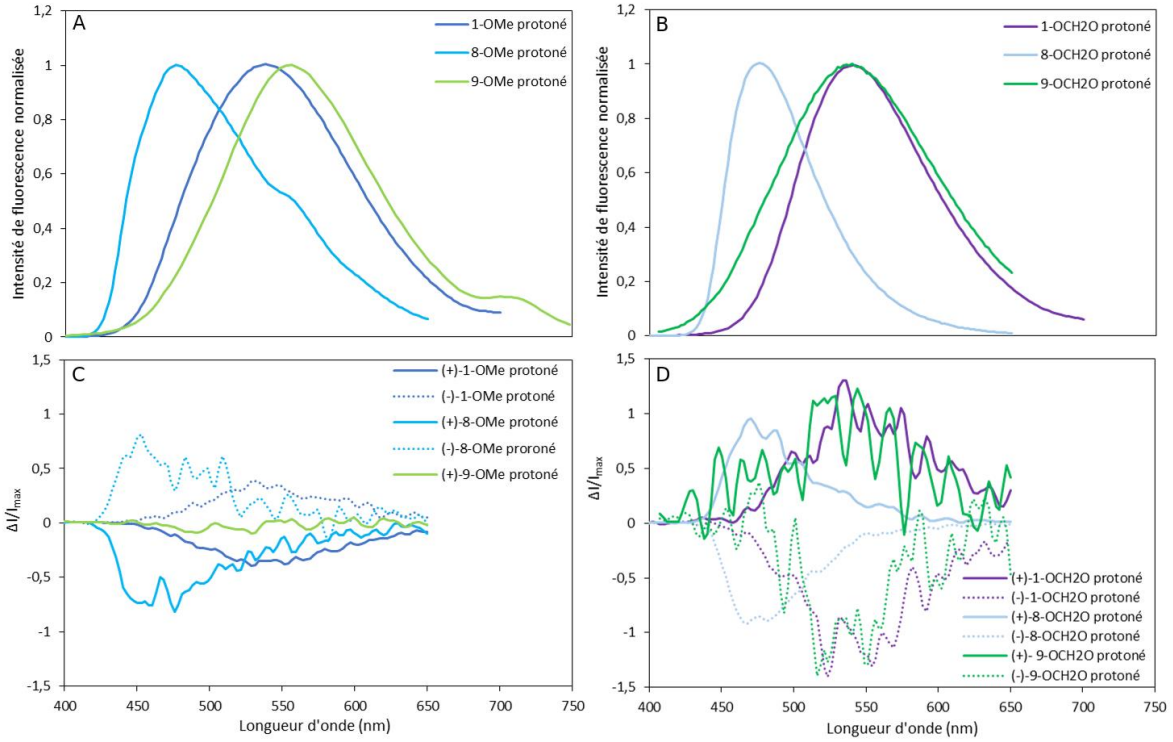


Figure 79 : Spectres de fluorescence normalisée des formes protonées par TFA de **A** :**(+)-1-OMe**, **(+)-8-OMe** et **(+)-9-OMe** et **B :** de **(+)-1-OCH$_2$O**, **(+)-8-OCH$_2$O (+)-9-OCH$_2$O**. Spectres CPL des formes protonées par TFA de **C : (+)-1-OMe**, **(+)-8-OMe**, **(−)-8-OMe** et **(+)-9-OMe** et **D** : **(+)-1-OCH$_2$O, (+)-8-OCH$_2$O**, **(−)-8-OCH$_2$O, (+)-9-OCH$_2$O** et **(−)-9-OCH$_2$O**. Les concentrations sont de l'ordre de 10^{-3}M dans le dichlorométhane. L'échelle de CPL est normalisée de la même façon que le spectre de fluorescence.

III. Étude de la complexation avec des métaux

III.1. Vers de la catalyse énantiosélective

III.1.a. Utilisation de ligands biaryles et hélicénoïdes en catalyse

Dans la partie I.3.a, nous avons vu qu'une manière d'obtenir un énantiomère majoritaire d'une molécule chirale est de réaliser une synthèse asymétrique de cette dernière par catalyse homogène énantiosélective avec des catalyseurs possédant des ligands chiraux. En effet, l'introduction de ligands chiraux sur un catalyseur permet de créer une dissymétrie qui se répercute sur les états de transition diastéréoisomères correspondants.[113] Les réactions des organométalliques sont particulièrement sensibles à la présence de ligands porteurs de plusieurs sites basiques. Ainsi, la plupart des ligands des métaux de transition, dont les complexes sont utilisés en catalyse asymétrique, sont des molécules aptes à former des chélates le plus souvent bi- ou tridentés avec le métal : les diamines, les diphosphines ou

les aminophosphines en sont les principaux représentants. Les molécules biaryles sont donc des ligands bidentates pertinents pour la catalyse asymétrique.

Un des exemples les plus connus d'utilisation de ligands biaryles est probablement l'hydrogénation asymétrique de Noyori, une réduction asymétrique d'un β-céto-ester par un catalyseur de ruthénium avec un ligand BINAP.[114] Noyori a découvert ce système de réduction catalytique en 1987 et obtient en 2001 avec Knowles et Sharpless le prix Nobel de chimie pour leurs études de catalyse asymétrique.[115]

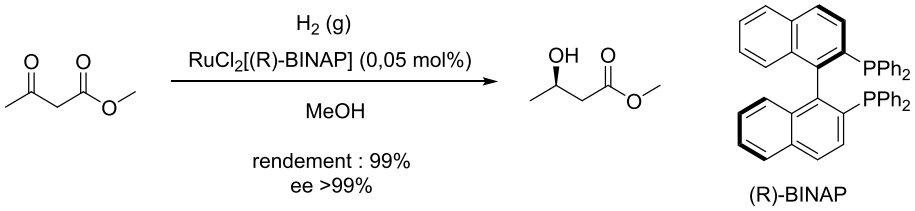


Figure 80 : Hydrogénation asymétrique de Noyori de réduction d'un β-céto-ester.[114]

Il existe dans la littérature de nombreux autres exemples de molécules biaryles ou hélicéniques utilisées comme ligand pour réaliser des synthèses par catalyse asymétrique, un éventail non exhaustif est présenté sur la Figure 81. Les molécules biaryles dérivées du binaphtyle sont très utilisées comme ligand avec des atomes de phosphore ou d'azote pour complexer le métal. Toste, Lackner et Wang ont développé, par exemple, les complexes biaryles présentés en Figure 81 A et B pour réaliser des catalyses énantiosélectives avec de l'or.[116] Les molécules hélicéniques sont également exploitées comme ligand pour réaliser des catalyses asymétriques. Goddard, Beutenmüller et Reetez ont réalisé par exemple en 1997 la première catalyse énantiosélective utilisant le diphosphane hélicénique présenté Figure 81 D.[117] Cela a été le début de développement de nombreux ligands basés sur les molécules hélicéniques, très bien décrits dans la revue de Borovkiv et Hasan.[16] Stary, par exemple, utilise un hélicénoïde phosphite énantiopur comme ligand en présence de $[Ir(COD)\text{-}Cl]_2$ et de benzylamine pour réaliser une amination allylique asymétrique du 1-phénylallylméthyl carbonate avec un rendement de 95% et un *ee* de 90%. Les ligands biaryles sont également utilisés pour créer de plus grosses structures moléculaires, comme celle de l'exemple présenté Figure 81 E, possédant une géométrie hélicoïdale, de manière à optimiser les *ee* obtenus.

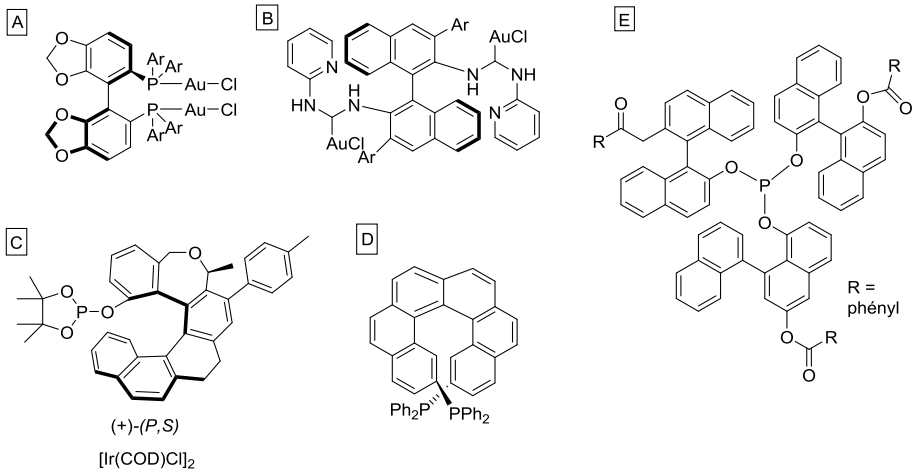


Figure 81 : Exemples de molécules à géométrie hélicoïdale utilisées comme ligands pour réaliser des catalyses asymétriques.

III.1.b. Objectifs

Les cycles pyridiniques, compris dans le squelette des molécules étudiées au cours de cette thèse, sont des sites basiques et nucléophiles permettant d'envisager leur utilisation comme des ligands bi- ou tétra-dentates avec des centres métalliques. Nous avons donc essayé de réaliser des complexes avec les familles **1, 8** et **9**. À la différences des structures A, B, C et D de la Figure 81, où le métal se situe dans la couronne externe du squelette hélicoïdal constitué par le ligand, dans les molécules **1**, **8, 9** ouvertes ou pontées, le centre métallique se situerait au cœur de l'hélice (Figure 82). L'environnement chiral serait ainsi très prononcé et nous imaginons que ces complexes pourraient jouer un rôle efficace en catalyse asymétrique.

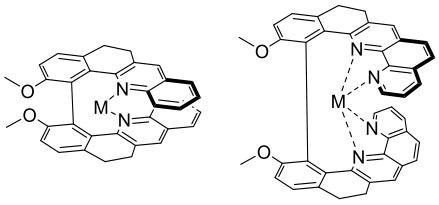


Figure 82 : Complexes bidentate et tétradentate visés avec respectivement **1-OMe** et **9-OMe** comme ligand.

Avant de pouvoir réaliser une catalyse énantiosélective avec ces ligands, l'objectif de cette étude était de déterminer avec quels types de métaux nous pouvions former des complexes et quelles géométries de complexes nous pouvions générer à partir de ces molécules biaryles et hélicénoïdes.

III.2. Étude de complexation avec les métaux par RMN

Nous avons réalisé une étude par RMN ^{1}H afin d'identifier les complexes susceptibles de se former avec **1-OMe**, **1-OCH$_2$O**, **8-OMe**, **8-OCH$_2$O**, **9-OMe** et **9-OCH$_2$O** de manière simple et rapide au

laboratoire, en utilisant les ligands en série racémique. L'étude par RMN nous limite cependant sur la nature des métaux étudiés. En effet, pour pouvoir avoir des signaux exploitables en RMN, il s'agit que les métaux utilisés et les complexes formés soient diamagnétiques. Un métal paramagnétique provoquerait l'élargissement des signaux, car la contribution du champ du composé paramagnétique est d'amplitude énergétique bien supérieure à la contribution du déplacement chimique due à l'interaction entre le spin nucléaire et le champ principal du spectromètre.

Nous avons donc sélectionné les métaux Ag(I), Zn (II), Co (III), Au (I), Au (III) et Pd (II), connus pour former des complexes avec des pyridines ou des phénantrolines. Les titrages ont été réalisées dans l'acétonitrile deutéré ou le diméthylsulfoxyde deutéré avec une concentration en ligand de l'ordre de 10 mM. Les solutions de sels de métaux ont été réalisées à une concentration de 5 à 10 fois plus élevées selon la solubilité des sels dans le solvant utilisé de manière à pouvoir ajouter un nombre important d'équivalents sans trop diluer le mélange.

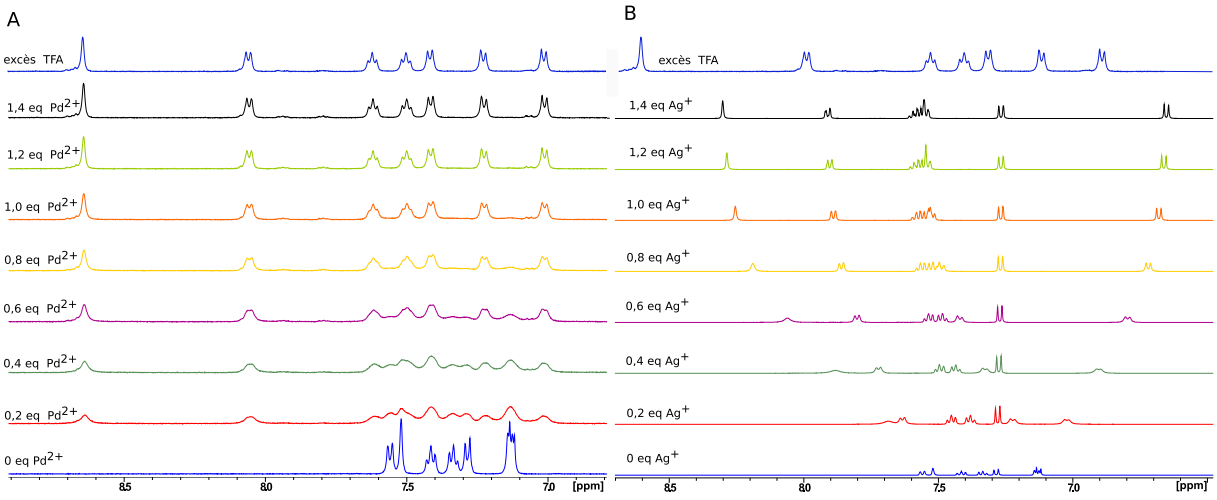


Figure 83 : Évolution des déplacements chimiques des protons aromatiques de **1-OMe** dans l'acétonitrile deutéré. **A** : avec ajout d'une solution de $Pd(ACN)_4(BF_4)_2$ **B** : avec ajout d'une solution de $AgBF_4$ et comparaison avec un spectre avec un excès d'acide TFA. RMN 1H (400 MHz, 298 K, CD_3CN)

Nous avons pu observer deux types de comportements : soit la coordination se produit, soit la protonation du ligand est favorisée. La protonation peut être due à la présence d'eau dans le milieu car nous avons utilisé des sels de métaux hydratés. La Figure 83 montre, par exemple, l'évolution des déplacements chimiques des protons de **1-OMe** dans la zone aromatique lors de l'ajout progressif d'une solution de $Pd(ACN)_4(BF_4)_2$ ou d'une solution de $AgBF_4$. Le résultat d'un titrage par le TFA ou par le sel de palladium est identique (Figure 83). En effet, pour un excès de proton ou de sels de palladium, les protons les plus déblindés sont un singulet à δ = 8,7 ppm et un doublet à δ = 8,1 ppm, ensuite viennent deux triplets et un doublet bien définis à respectivement 7,6, 7,5 et 7,4 ppm, chacun intégrant pour un proton.

Par contre, pour le titrage par le sel d'argent, les deux protons les plus déblindés sont à δ = 8,3 ppm pour le singulet et δ = 7,9 ppm pour le doublet, de plus les deux triplets et le doublet ne sont plus séparés et apparaissent sous forme d'un multiplet à 7,5 ppm intégrant pour 3 protons. Ces signaux montrent qu'une espèce différente de l'espèce protonée se forme. Nous l'avons attribuée à un complexe d'argent. Les deux titrages présentés Figure 83 montrent également une cinétique d'échange entre protons et métaux différentes par rapport à l'échelle de temps de la RMN. Les spectres de titrage par les sels de palladium montrent la disparition des signaux du ligand seul et l'apparition d'un nouveau jeu de signaux attribués à l'espèce protonée, comportement témoignant d'un échange lent à l'échelle de temps de la RMN. En revanche, les spectres obtenus lors des expériences de titrage avec les sels d'argent sont caractéristiques d'une formation de complexes en échange rapide à l'échelle de temps de la RMN. En effet, le ligand et le complexe ne sont représentés que par un seul jeu de signaux qui se déplace en fonction du nombre d'équivalents de métal ajouté.

Des titrages ont été réalisés pour différents types de métaux, Ag(I), Zn (II), Co (III), Au (I), Au (III) et Pd (II), les spectres RMN correspondants sont donnés en partie expérimentale.

Les titrages de toutes les molécules biaryles et hélicénoïdes ont été réalisés avec des sels de $AgBF_4$ et $Zn(BF_4)_2$ Nous avons obtenus uniquement les quatre complexes suivants : **Ag@1-OMe**, **Ag@9-OMe**, **Ag@9-OCH$_2$O**, **Zn@9-OMe**. Les complexations avec les sels de $CoCl_3$, AuOTf, $AuCl_3$ et $Pd(ACN)_4(BF_4)_2$ ont donc été réalisés, en premier lieu, avec **1-OMe** et **9-OMe**. Nous n'avons obtenons que le complexe **Au@1-OMe**, donc nous n'avons pas réalisé le titrage avec les autres ligands.

Généralement, les molécules hélicénoïdes **–OCH$_2$O** apparaissent comme des ligands trop contraints pour pouvoir se complexer avec des métaux ; nous n'avons pas réussi à mettre en évidence de complexe métallique en RMN à part pour **9-OCH$_2$O** avec Ag(I) dans le DMSO-d_6. Le spectre montre une évolution intermédiaire entre avec une cinétique d'échange lent et rapide par rapport à l'échelle de temps de la RMN, ainsi que des signaux très larges mais différents de ceux de la forme protonée (voir partie expérimentale). Nous avons donc conclu à la formation d'un complexe **Ag@9-CH$_2$O** mais nous n'avons pas pu déterminer de constantes d'association pour ce complexe.

La molécule **1-OMe** ne se complexe pas avec le cobalt (III), le palladium (II), le zinc (II) et l'or (I). Ces spectres RMN, avec un excès de ces derniers métaux, témoignent d'une protonation préférentielle du ligand. Les expériences ont donc également été menées en présence de carbonate de potassium dans le tube RMN pour essayer de favoriser la complexation, mais dans ce cas, nous n'observons pas aucun déplacement chimique des signaux par ajout des différents sels métalliques.

En revanche, **1-OMe** a un comportement de ligand avec l'argent (I) et avec l'or (III), comme le montre la Figure 83 B, le complexe **Ag@1-OMe** est formé avec une cinétique rapide à l'échelle de temps de la RMN, ainsi nous avons pu utiliser le logiciel en ligne BindFit v.05, comme lors des expériences de

protonation, pour déterminer la constante d'association de ce complexe. Les données expérimentales obtenues sont en accord avec un modèle d'association 1:1 et la corrélation donne une constante d'association K_a (**Ag@1-OMe**) = 3897 M^{-1} ± 11 %.

En ce qui concerne le comportement en présence d'or (III), la Figure 84 montre l'évolution du système lors de l'ajout progressif de $AuCl_3$ dans un tube RMN contenant **1-OMe** dissout dans l'acétonitrile. Le spectre bleu représente la région des aromatiques pour le ligand **1-OMe** seul. Par ajout d'un excès de sel d'or (III), de nouveaux signaux majoritaires apparaissent caractéristiques de la forme protonée de **1-OMe**, comme le montre le spectre rouge de la Figure 84. Par ajout de K_2CO_3 et par passage du tube RMN aux ultrasons pour favoriser la dissolution du sel d'or (III), nous avons obtenu le spectre vert témoignant d'une dissymétrie de la molécule biaryle puisque nous n'observons plus 7 signaux aromatiques intégrant chacun pour 2 protons mais 14 signaux intégrant chacun pour 1 proton. Les déplacements chimiques étant différents de ceux de la molécule protonée et de ceux de la molécule neutre, cela semble indiquer une complexation de la molécule **1-OMe** avec l'or (III) au niveau d'un seul des azotes pyridiniques. De nouvelles expériences RMN vont être nécessaires pour déterminer la nature de ce complexe. Par exemple, une expérience RMN 2D DOSY permettrait de vérifier si nous avons formé des polymères en solution ou si nous avons plutôt formé un complexe 1:2 **Au@2[1-OMe]**. Des essais de cristallisation sont également en cours.

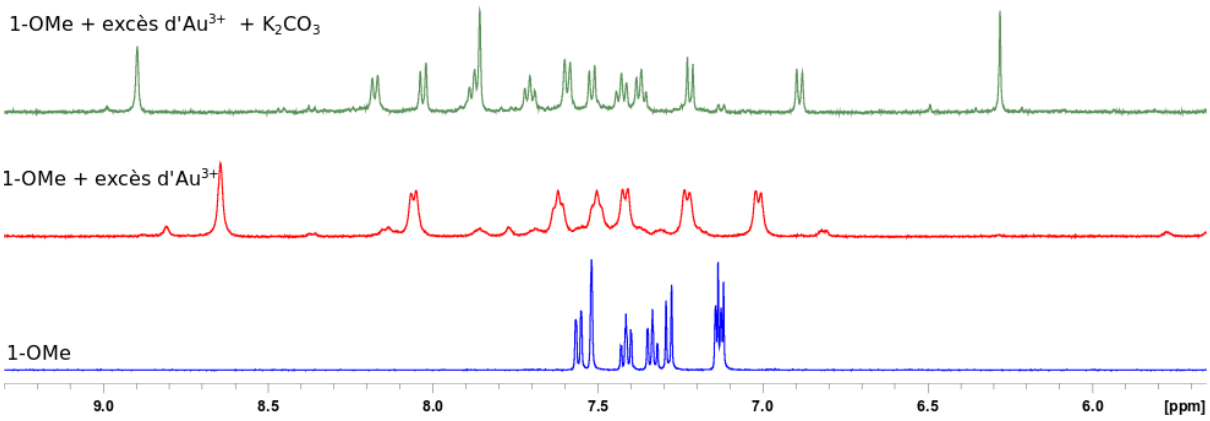


Figure 84 : Région des aromatiques des spectres RMN ^1H (400 MHz, 298 K, $CDCl_3$) de **1-OMe** seul (bleu), avec ajout de 2 eq. de $AuCl_3$ (rouge), puis avec ajout supplémentaire de K_2CO_3 et passage aux ultrasons (vert).

Pour le ligand **9-OMe**, les spectres RMN ont été enregistrés dans le DMSO deutéré pour permettre une bonne solubilisation du ligand et des métaux à haute concentration (de l'ordre du centimolaire). Le ligand est dissous dans le DMSO deutéré en présence de K_2CO_3, pour favoriser une complexation plutôt que la protonation du ligand. La Figure 85 montre l'évolution des déplacements chimiques des protons aromatiques de **9-OMe** dans DMSO-d_6 pour les cas où une complexation a été constatée, c'est-à-dire en présence de $AgBF_4$ et de $Zn(BF_4)_2$. En effet, les spectres RMN obtenus par ajout d'un sel d'argent (I) et d'un sel de zinc (II) montrent des déplacements chimiques différents de ceux obtenus par

protonation et peuvent être attribués à des complexes **Ag@9-OMe** et **Zn@9-OMe**. Ces spectres montrent de plus, un équilibre de complexation avec une cinétique lente par rapport à l'échelle de temps de la RMN, ceux-ci ne nous permettent donc pas d'utiliser le logiciel en ligne BindFit v.05, comme précédemment pour **Ag@1-OMe**. Pour avoir une idée de la constante d'association de **9-OMe** avec ces deux métaux, nous avons calculé la constante associée à l'équilibre de complexation :

$$9\text{-OMe} + M^+ \rightleftharpoons M@9\text{-OMe} \qquad K_a = \frac{[M@9\text{-OMe}]}{[M^+][9\text{-OMe}]} \qquad \text{où } M^+ = Ag^+ \text{ ou } Zn^{2+}$$

Par intégration des signaux de protons aromatiques pour **M@9-OMe** et **9-OMe** et grâce à un tableau d'avancement pour différentes quantités d'équivalents de métal $\mathbf{M^+}$ ajoutées, nous pouvons calculer la constante d'association de la complexation (voir partie expérimentale). Nous obtenons des constantes de 2.10^2 M^{-1} ± 35 % pour **Ag@9-OMe** et de 3.10^2 M^{-1} ± 33 % pour **Zn@9-OMe**.

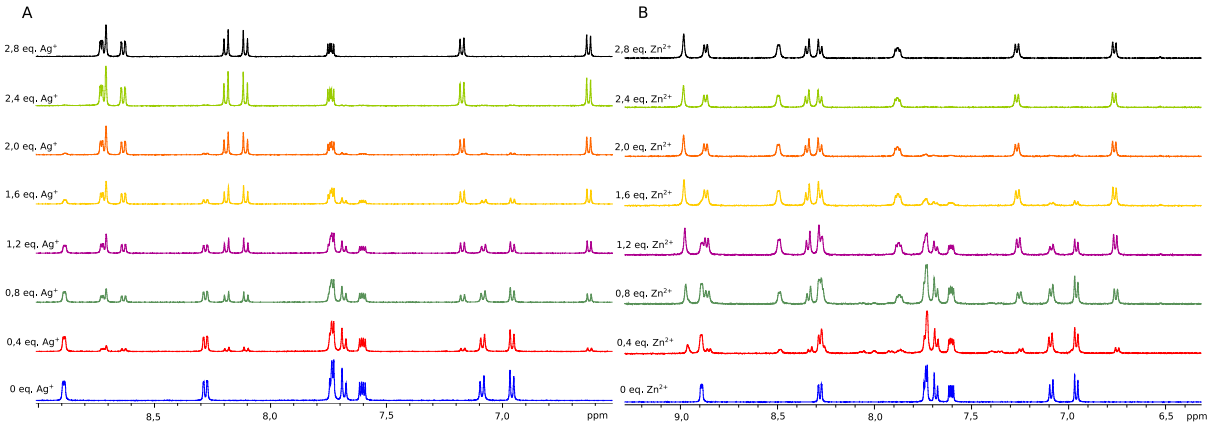


Figure 85 : Évolution des déplacements chimiques des protons aromatiques de **9-OMe** dans DMSO-d_6. **A** : avec ajout d'une solution de $Ag(BF_4)$ dans DMSO-d_6. **B** : avec ajout d'une solution de $Zn(BF_4)_2$ dans DMSO-d_6.

III.3. Essais de cristallisations

Différents essais de cristallisation ont été réalisés pour déterminer les structures et la géométrie des complexes. Nous avons pu obtenir deux structures cristallines pour **1-OMe** présentées dans la Figure 86. Ces structures sont cohérentes avec les résultats observés par RMN. En effet, la structure A est un complexe d'argent (I) de stœchiométrie 1:1 où le métal possède une géométrie tétraédrique et est coordiné par les deux pyridines de **1-OMe** et deux molécules d'éthanol. La structure B montre que le cobalt (III) est également tétraédrique mais qu'il n'est pas directement coordiné à la molécule biaryle ; **1-OMe** est protoné et s'associe de façon intermoléculaire par liaison H avec du chlorure de cobalt (III) intercalé dans la maille cristalline.

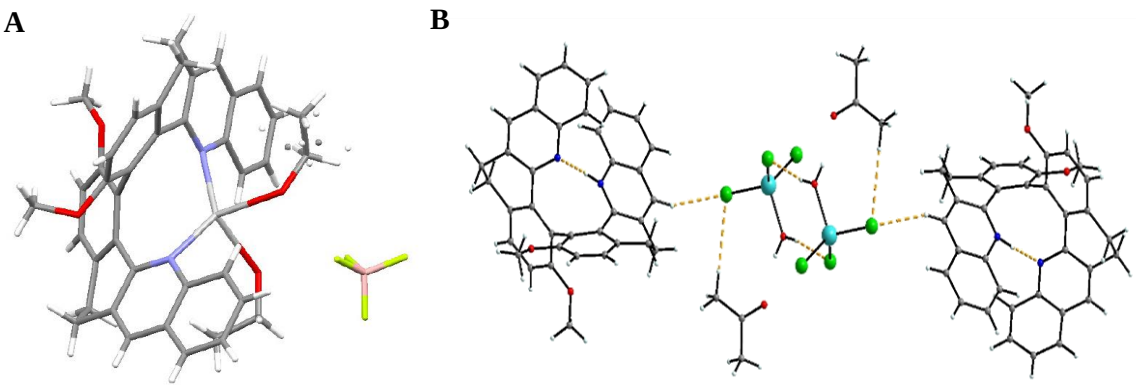


Figure 86 : **A** : Structure RX d'un complexe **Ag@1-OMe**. **B** : Structure RX de **1-OMe_H**$^{+}$, $CoCl_3$.

IV. Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons étudié les propriétés géométriques, spectroscopiques et en particulier chiroptiques des molécules **1-OMe**, **1-OCH$_2$O**, **1-OPEG$_5$**, **8-OMe**, **8-OCH$_2$O**, **8-OPEG$_5$**, **9-OMe** et **9-OCH$_2$O**.

Les propriétés de ces molécules sont en adéquation avec la rigidification de leur structure. En effet, les molécules hélicénoïdes, cyclisée par un pont CH_2, **1-OCH$_2$O**, **8-OCH$_2$O** et **9-OCH$_2$O** présentent une compacité plus importante et une flexibilité de conformations moindres en comparaison avec leurs homologues biaryles. Ces propriétés leur confèrent des signaux ECD de signes opposés et plus intenses, avec une augmentation de leur pouvoir rotatoire d'un ordre de grandeur par rapport à **1-OMe**, **8-OMe** et **9-OMe**. De plus, ces hélicénoïdes présentent une activité CPL importante (g_{lum} = 8.10^{-3}) en comparaison avec les valeurs des molécules hélicéniques reportées dans la littérature.

Nous avons pu également mettre en évidence un caractère d'interrupteur chiral de pH par inversion de signe du signal ECD ou ON/OFF pour ces molécules en milieu organique. En revanche, dans l'eau, les effets de solvatation des molécules rendent la différence des spectres en fonction du pH moins significative. Ces molécules présentent, de plus, des comportements intéressants en CPL en milieu organique malgré leurs faibles rendements quantiques de fluorescence. Par exemple, **1-OMe** et **1-OCH$_2$O** ont une activité CPL uniquement sous leur forme protonée et **8-OMe** a une activité CPL de signes opposés sous forme neutre et protonée.

Enfin, une étude préliminaire de complexation avec différents métaux a été effectuée par RMN. Les molécules biaryles **1-OMe** et **9-OMe** seules montrent une capacité à se complexer avec l'argent (I), le zinc (II) ou l'or (III), probablement grâce à leur plus grande flexibilité de conformation. Les constantes d'associations déterminées pour les différents complexes formés : **Ag@1-OMe**, **Ag@9-OMe**, **Zn@9-OMe** varient de 10^3 à 10^2 M^{-1}. Les perspectives de cette étude préliminaire sont d'étudier cette

complexation par ECD pour observer la modularité de leurs propriétés chiroptiques par complexation, puis de synthétiser les complexes possibles pour tester des réactions de catalyses énantiosélectives.

Une autre interaction possible que nous avons envisagée avec ces molécules à géométrie hélicoïdale est de tester leur affiné à interagir avec une autre structure hélicoïdale connue, l'acide désoxyribonucléique (ADN). L'étude de cette interaction avec l'ADN fait l'objet du chapitre suivant.

Chapitre 3 : Étude d'une nouvelle réaction photochimique et étude d'intercalation avec l'ADN

I. Intercalation avec l'ADN

I.1. Structure de l'ADN

I.1.a. Forme canonique de l'ADN

L'acide désoxyribonucléique (ADN) est une macromolécule présente dans toutes les cellules vivantes et constitue le support de l'information génétique héréditaire. L'ADN est composé d'une succession de nucléotides accrochés entre eux par des liaisons phosphodiester, comme le montre la Figure 87 A. Un nucléotide est formé d'un sucre, d'un groupement phopshate et d'une base azotée. Il existe quatre bases azotées différentes constituant l'ADN : l'adénine, la cytosine, la guanine et la thymine, dont l'ordre d'enchaînement, toujours donné de 5' vers 3', est très précis et correspond à l'information génétique.

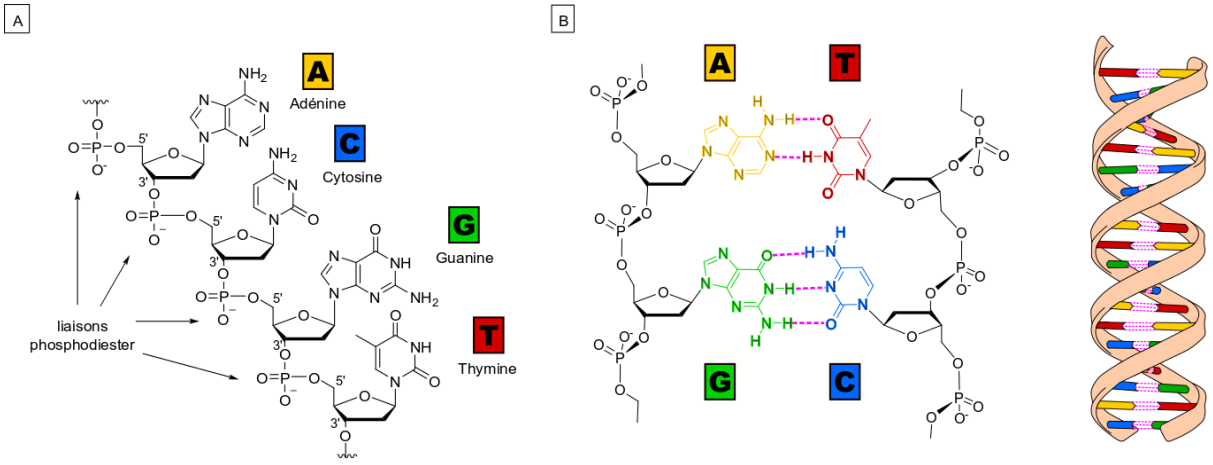


Figure 87 : **A** : Fragment d'un simple brin d'ADN dont la séquence est (5'P) A C G T (3'OH).
B : Représentation schématique de la double hélice d'ADN et représentation d'une partie de la chaîne d'ADN double-brin montrant les liaisons qui s'établissent entre les bases nucléiques d'adénine et de thymine et entre la guanine et la cytosine. Les liaisons hydrogène sont représentées en rose.

In vivo, l'ADN est présent sous forme d'un dimère formant une double hélice. Cette forme originale est rendue possible grâce à des liaisons hydrogènes supramoléculaires entre des paires de bases azotées qui relient les deux brins d'ADN de façon non covalente (Figure 87 B). Il existe trois types de structures canoniques possibles pour l'ADN double brin (db) : A, B, Z. De nombreux facteurs influencent la présence de ces différents types d'ADN (pourcentage d'eau, concentration, type d'ion métallique présent…). Ainsi, nous savons aujourd'hui que l'ADN B est la structure la plus commune, alors que la structure A semblerait être impliquée dans la transcription des gènes. Quant à l'ADN Z, sa structure favoriserait l'interaction des bases nucléiques de l'ADN avec certaines protéines régulatrices.[118]

I.1.b. Formes non canoniques : les G-quadruplexes

Si l'importance du rôle de l'ADN-db dans le stockage, l'expression, la réplication et la transmission de l'information génétique n'est plus à souligner, ces autres formes non canoniques jouent également un

rôle majeur dans le cycle de vie d'une cellule et le métabolisme. Il existe par exemple, les G-quadruplexes (G4), des structures secondaires formées par le repliement d'un brin d'ADN autour d'un cation métallique tel que le potassium ou le sodium dans les zones riches en guanines. Les guanines se disposent de manière à former un plan de quatre guanines à l'aide de liaisons hydrogène, appelé G-quartet (Figure 88 A). L'empilement d'au moins deux G-quartets intercalés par un cation octacoordiné par les huit guanines adjacentes forme le G-quadruplexe (Figure 88 B).[119-120] Ces structures sont des composants de première importance dans la régulation de la réplication des cellules sénescentes.[121-122]

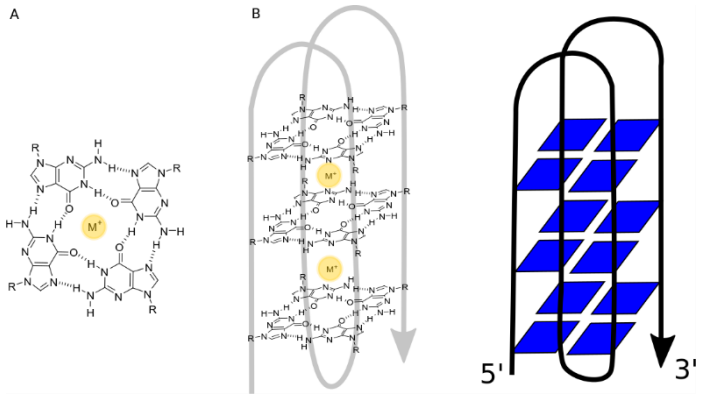


Figure 88 : **A** : Illustrations des interactions dans un G-quartet, M^+ est un cation, typiquement K^+ ou Na^+.
B : Diagramme schématique d'une structure G-quadruplexe de l'ADN, les guanines sont représentées par un rectangle bleu et la ligne grise ou noire représente le brin d'ADN.

A l'heure actuelle, plus de 375000 séquences de G-quadruplexes ont été identifiées dans le génome humain.[121, 123] Les structures G4 sont particulièrement présentes dans les télomères, des séquences d'ADN situées à l'extrémité des chromosomes, dont le raccourcissement, induit par la réplication, est responsable de la régulation de la mort cellulaire.[124] Inversement, leur maintien par surexpression de l'activité télomère conduit à l'immortalisation des cellules à l'origine de la prolifération des cancers. [125] Le dépliement des séquences G4 est une étape obligatoire pour permettre la formation du complexe télomérase/télomère.[126]

Par conséquent, des stratégies, basées sur l'utilisation de petites molécules appelées « stabilisants de G-quadruplexe », qui ciblent sélectivement le quadruplexe et le stabilisent de manière à empêcher son dépliement et ainsi, inhiber l'action de la télomérase,[127-128] constituent de potentielles alternatives bénéfiques à la chimiothérapie des cellules cancéreuses.

Comme nous allons le voir, les ligands sont souvent de petites molécules organiques, ayant des propriétés qui leur permettent d'interagir avec les G-quadruplexes. Au sein d'un motif G-quadruplexe, les ligands peuvent interagir avec les quartets de guanines (Figure 88 A), avec le squelette sucre-phosphate des sillons ou encore avec les bases nucléiques des boucles.

I.2. Objectifs

Notre objectif était d'étudier la capacité des molécules biaryles **1-OPEG$_5$** et **8-OPEG$_5$**, et de leurs homologues monomériques **13-OPEG$_5$** et **14-OPEG$_5$** à se complexer avec l'ADN-db ou avec l'ADN quadruplexe. Leurs structures ressemblent, en effet, à celles d'intercalants connus, comme des dérivés de la quinoléine,[129] de la quindoline[130-131] et de l'acridine[132] qui ont montré une activité prometteuse comme inhibiteur de la télomérase. La très grande majorité de ces sondes ciblées G4 rapportées jusqu'à présent sont des analogues étroitement apparentés à des intercalants d'ADN-db. La plupart des ligands possèdent un noyau aromatique capable de se lier par π-stacking aux bases azotées de l'ADN-db et/ou aux quartets des G-quadruplexes. Pour favoriser les interactions π-stacking, les ligands doivent comporter une grande surface aromatique. En plus de ce noyau aromatique, ils présentent très souvent des charges positives qui leur permettent d'interagir avec l'ADN-db et les G-quadruplexes *via* des liaisons électrostatiques avec les liaisons phosphodiesters. Certains de ces dérivés, tels que BRACO-19,[133] RHPS4[134] ou CX-3543[135] sont actuellement impliqués dans des essais précliniques ou cliniques comme inhibiteurs des G-quadruplexes (Figure 89).[136] Cependant, la plupart des inhibiteurs rapportés à ce jour ne montrent qu'une sélectivité limitée quadruplexe sur duplexe.[137]

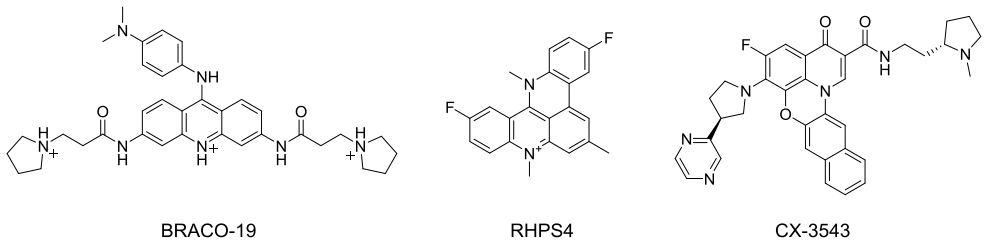


Figure 89 : Structures chimiques du BRACO-19, RHPS-4 et CX-3543.

Ainsi, il nous a paru intéressant d'examiner si la structure benzoquinoléine de **1-OPEG$_5$** ou dibenzoquinoléine de **8-OPEG$_5$** était capable d'interagir avec des structures de l'ADN. De plus, la structure de l'ADN-db présente une chiralité hélicoïdale et également une chiralité ponctuelle au niveau des sucres. Ainsi, la chiralité hélicoïdale de **1-OPEG$_5$** et **8-OPEG$_5$** pourrait apporter une sélectivité vis-à-vis des différentes formes de l'ADN. Pour pouvoir comparer l'affinité de ces structures hélicoïdales avec l'ADN, l'étude de l'intercalation de leurs homologues monomériques **13-OPEG$_5$** et **14-OPEG$_5$** nous paraissait essentielle.

II. Étude d'une réaction photochimique inattendue

Pour réaliser les études d'intercalation avec l'ADN, nous avons mis en place une collaboration avec le Dr. Katarzyna Matczyszyn et le Dr. Marco Deiana de l'université de Wroclaw en Pologne, qui étudient les interactions avec l'ADN par fluorescence. Dans cette perspective, une analyse de la stabilité de **1-OPEG$_5$** sous irradiation continue était nécessaire.

II.1. Non stabilité de 1-OPEG$_5$ sous irradiation continue

Lorsque la molécule est excitée, elle peut participer à des réactions photochimiques, en particulier avec l'oxygène sous forme de radicaux libres ; une certaine proportion des fluorophores est ainsi détruite à chaque instant et par conséquent, l'intensité de fluorescence décroît au cours du temps. S'assurer de la stabilité de la molécule étudiée sous irradiation est ainsi nécessaire pour pouvoir valider des résultats d'interaction avec l'ADN.

La stabilité de **1-OPEG$_5$** a été estimée en irradiant la molécule dans l'eau à 350 nm et en suivant l'évolution de sa fluorescence. Cette étude a mis en évidence un résultat surprenant. En irradiant la molécule **1-OPEG$_5$** dans l'eau à 350 nm, le profil de l'intensité d'émission de fluorescence à 460 nm (Figure 90 A) augmente suivant une courbe sigmoïdale caractérisée par une première augmentation lente de fluorescence entre 0 et 10 min, suivie par une augmentation plus rapide entre 10 et 50 min pour atteindre un plateau avec une intensité de fluorescence 100 fois supérieure à celle de départ au bout d'une heure. Cette augmentation de l'intensité de fluorescence sous photoirradiation est caractérisée par une position et une forme de la bande de luminescence non modifiées (Figure 90 B), suggérant qu'un produit déjà présent à l'état de trace dans l'échantillon initiale est formé par réaction photochimique. Cette conversion est corrélée à une augmentation du rendement quantique apparent de fluorescence qui passe de 0 à 12 %.

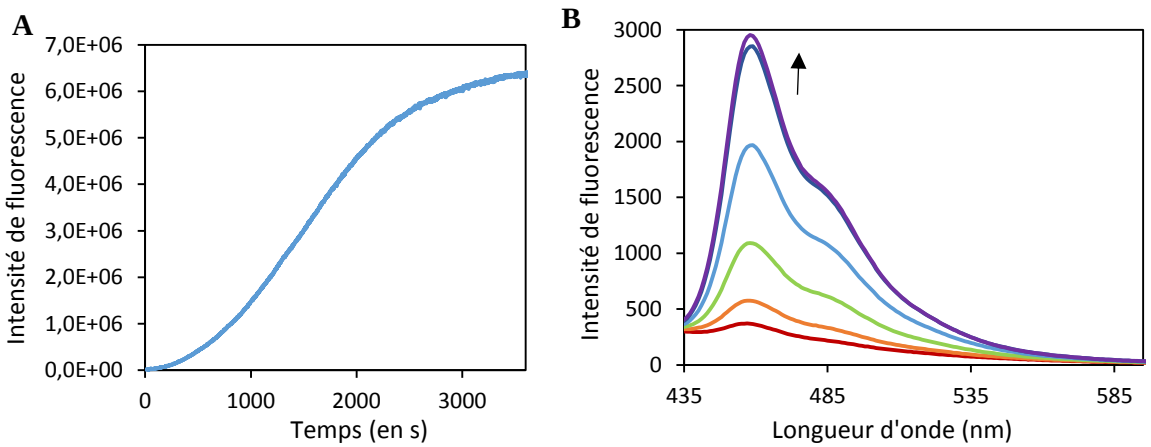


Figure 90 : **A** : Évolution de l'intensité de fluorescence de **1-OPEG$_5$** (c = 35 µM) à 460 nm par excitation continue à 350 nm dans l'eau. **B** : Évolution du profil de fluorescence de **1-OPEG$_5$** dans l'eau en fonction de la longueur d'onde sous irradiation continue à 350 nm.

De plus, un suivi cinétique par spectrométrie UV-visible de cette irradiation (Figure 91) montre l'apparition de nouvelles bandes UV entre 400 et 460 nm et la disparition des bandes initiales centrées sur 345 nm. Ce suivi cinétique permet également de mettre en évidence 3 points isobestiques à 273, 318 et 361 nm qui suggèrent une conversion exclusive du produit de départ vers un unique nouveau produit photogénéré.

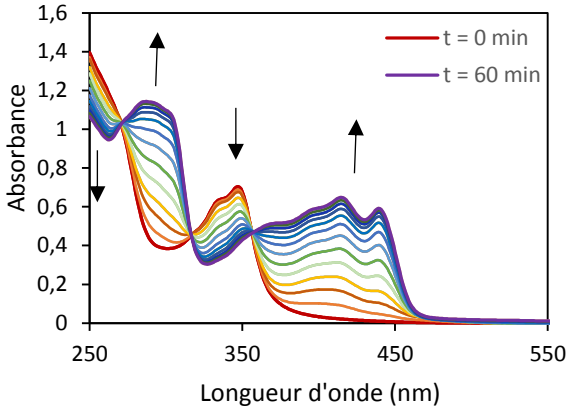


Figure 91 : Évolution du spectre UV-visible de **1-OPEG$_5$** (c = 35 µM) par excitation continue à 350 nm dans l'eau.

Ce phénomène surprenant a conduit à une étude plus poussée de cette réaction photochimique. L'influence de différents paramètres a été évaluée pour mieux en comprendre le mécanisme.

II.2. Influence de différents paramètres

II.2.a. Influence du solvant et de la structure

Afin de tester l'influence du solvant, des expériences d'irradiation de **1-OPEG$_5$** ont été réalisées en milieu organique dans l'acétonitrile et l'éthanol. Les irradiations menées dans ces conditions ne provoquent pas la même réaction photochimique. La Figure 92 A présente les profils d'intensité de fluorescence normalisée de **1-OPEG$_5$** dans l'acétonitrile (rouge) et l'éthanol (orange) ; ces spectres ne montrent pas d'évolution dans l'acétonitrile et une très légère augmentation dans l'éthanol. Cette légère augmentation pourrait être due à la présence d'une petite quantité d'eau dans ce solvant. De plus, le profil UV-visible après irradiation ne reproduit pas l'apparition des nouvelles bandes vers 420 nm après une irradiation en milieu organique (Figure 92 B).

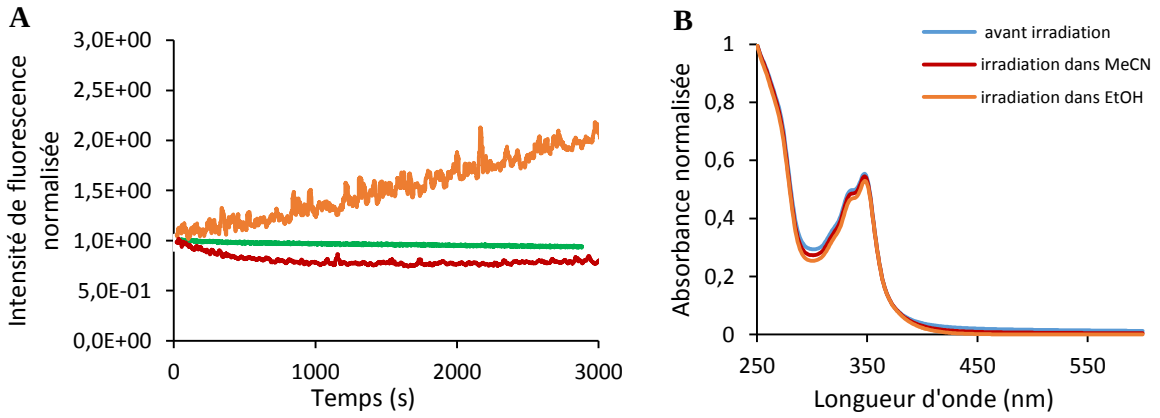


Figure 92 : **A** : Évolution de l'intensité de fluorescence à 460 nm par excitation continue à 350 nm de **1-OPEG$_5$** (c = 35 µM) dans l'éthanol (orange) et l'acétronitrile (rouge) et de **13-OPEG$_5$** dans l'eau (vert). **B** : Évolution du spectre UV-visible de **1-OPEG$_5$** après irradiation à 350 nm dans l'éthanol (orange) et l'acétronitrile (rouge).

Ces différentes irradiations ont donc permis de mettre en évidence un rôle apparemment primordial de l'eau dans la réaction photochimique observée.

Parallèlement, nous avons étudié la photoirradiation de la molécule analogue contenant un seul chromophore **13-OPEG$_5$** dans l'eau. Son profil d'intensité de fluorescence (Figure 92 A, courbe verte) ne varie pas en fonction du temps. La forme dimérique du fluorophore semble ainsi nécessaire à la réaction photochimique.

II.2.b. Influence de la longueur d'onde d'irradiation

La forme sigmoïdale de la courbe semble indiquer un processus photoinduit autocatalysé (équation (1)). Pour de telles réactions photocatalysées, l'évolution temporelle du profil de concentration d'un produit B peut être modélisée l'équation (2) et donc une fonction du temps f(t) (3) :

$$A + B \rightarrow 2B \qquad (1)$$

$$[B] = \frac{[A]_0 + [B]_0}{1 + \frac{[A]_0}{[B]_0} e^{-([A]_0+[B]_0)kt}} \qquad (2)$$

$$f(t) = \frac{a}{1 + be^{-ct}} \qquad (3)$$

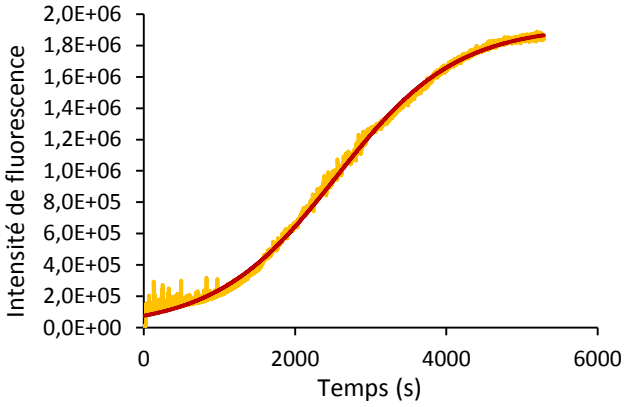


Figure 93 : Superposition des valeurs expérimentales (jaune) et de corrélation (rouge) de l'évolution de l'intensité de fluorescence de **1-OPEG$_5$** à 460 nm par excitation continue à 350 nm dans l'eau.

La superposition des valeurs expérimentales (Figure 93 jaune) avec la courbe théorique (3) (Figure 93 rouge) de paramètres : a = 1,925.10^{-6}, b = 24,64 et c = 12,58 semble à première vue confirmer cette hypothèse.

Si nous partons de l'hypothèse que le produit photogénéré seul suffit à induire une réaction d'autocatalyse sous irradiation, la réaction photochimique devrait être plus rapide quand elle est menée à la longueur d'onde d'absorption maximale de ce dernier, donc à 414 nm. Nous avons donc tracé le profil de l'intensité de fluorescence en fonction du temps pour une irradiation à cette longueur d'onde.

La Figure 94 montre qu'en irradiant la solution de départ à 414 nm, l'intensité de fluorescence ne varie pas au cours de l'irradiation et le profil UV-visible reste également identique à celui de départ.

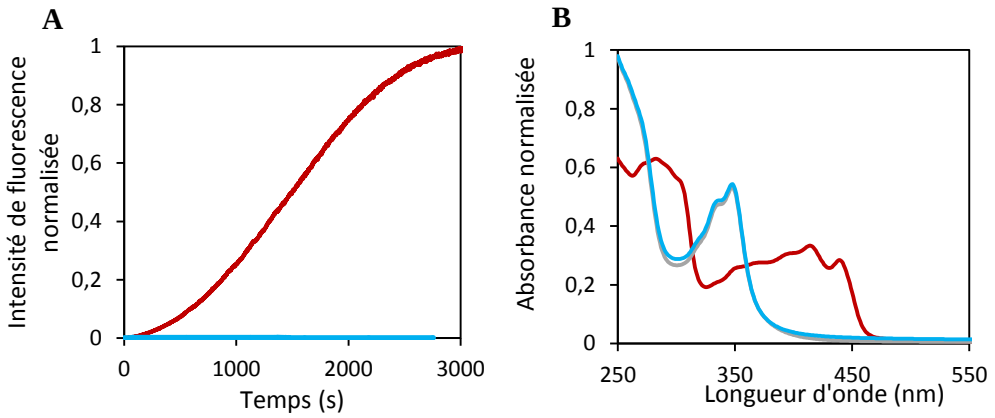


Figure 94 : **A** : Évolution de l'intensité de fluorescence de **1-OPEG$_5$** à 460 nm par excitation continue à 350 nm (rouge) et à 414 nm (bleu). **B** : Spectres UV-visible de **1-OPEG$_5$** avant irradiation (gris), après irradiation à 350 nm (rouge), après irradiation à 414 nm (bleu).

Dans l'hypothèse d'une réaction catalysée, il semblerait que la réaction nécessite non seulement l'excitation du produit mais également celle du réactif **1-OPEG$_5$** dans une réaction de type : $A^* + B^* \rightarrow 2B$.

II.2.c. Influence de l'oxygène

L'influence de l'oxygène sur la réaction photochimique a été étudiée en suivant la cinétique de réaction pour des solutions désoxygénées. La désoxygénation est réalisée avec le protocole « Freeze-Pump-Thaw ».[138] Les résultats obtenus sont présentés Figure 95. L'absence d'oxygène (courbe bleue) met en évidence une cinétique d'augmentation de la fluorescence de la solution plus rapide qu'en présence d'oxygène (courbe rouge). Cependant, la conversion atteint un plateau à un degré d'avancement plus faible que pour la réaction en présence d'oxygène. Les spectres UV-visible montrent également une conversion intermédiaire (Figure 95 B). L'oxygène semble à la fois accélérer la réaction à des temps courts puis l'inhiber. Il semblerait donc que l'oxygène soit nécessaire en tant que réactif pour permettre la conversion photochimique et ralentisse également la cinétique de la transformation.

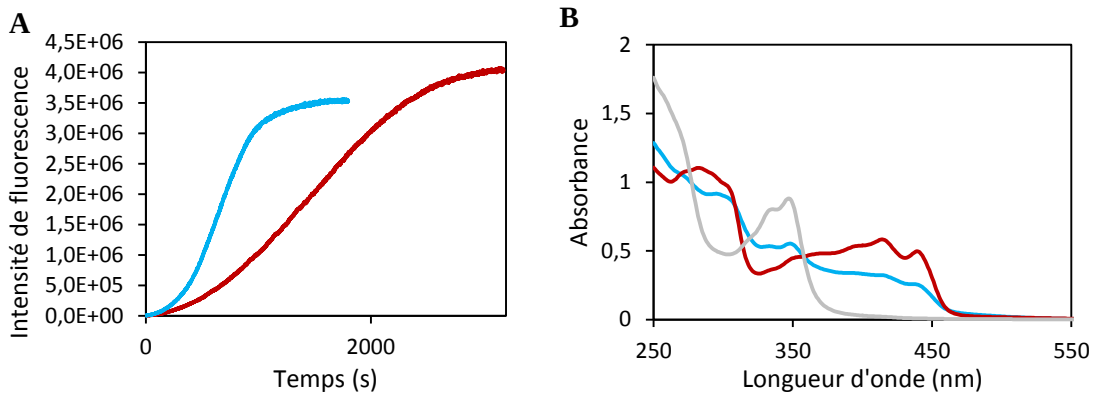


Figure 95 : **A** : Évolution de l'intensité de fluorescence de **1-OPEG$_5$** à 460 nm par excitation continue à 350 nm en présence d'oxygène (rouge) et après désoxygénation (bleu). **B** : Spectre UV-visible de **1-OPEG$_5$** avant irradiation (gris), après irradiation en présence d'oxygène (rouge) ou après désoxygénation (bleu).

Une hypothèse proposée pour expliquer le rôle inhibiteur de l'oxygène est d'envisager la conversion de l'oxygène en oxygène singulet. Nous nous sommes donc intéressés à caractériser la possibilité de génération d'oxygène singulet par le composé photogénéré comme réaction inhibitrice de la réaction photochimique.

II.3. Génération d'oxygène singulet

II.3.a. Intérêt

i. Principe

L'oxygène existe sous plusieurs états, un état triplet stable et des états singulets plus réactifs, qui pourraient être responsables des réactions photochimiques constatées. L'oxygène singulet est, par exemple, à la base de la photothérapie de type II,[139] une technique de traitement médical basée sur la photochimie.[140] Cette technique utilise un photosensibilisateur, une molécule capable d'interagir avec la lumière en générant des espèces cytotoxiques, ce qui permet d'induire la mort cellulaire par simple irradiation. L'activation par la lumière a l'avantage de réaliser un traitement localisé aux zones irradiées, et ainsi, d'obtenir une meilleure sélectivité par rapport aux autres formes de chimiothérapies.

Le passage de l'état triplet à un état singulet n'est pas permis par les règles de sélection d'absorption. De plus, le faible coefficient d'extinction de l'oxygène ne permet pas une excitation efficace par simple irradiation lumineuse. Le photosensibilisateur est donc un élément essentiel à la génération d'oxygène singulet. Pour obtenir de l'oxygène singulet, il faut idéalement avoir un chromophore possédant un état excité caractérisé par une durée de vie longue. Cette durée de vie facilite un transfert d'énergie efficace de l'oxygène triplet vers l'un de ses états singulet alors que le photosensibilisateur retrouve son état fondamental (Figure 96).[141] La capacité d'un photosensibilisateur à générer de l'oxygène singulet est quantifiée par le rendement quantique de génération d'oxygène singulet noté $\varphi\,{}^1{}_{O_2}$ ou φ_Δ, qui peut être

défini comme le rapport de la concentration d'oxygène singulet généré sur la concentration de photosensibilisateur excité.

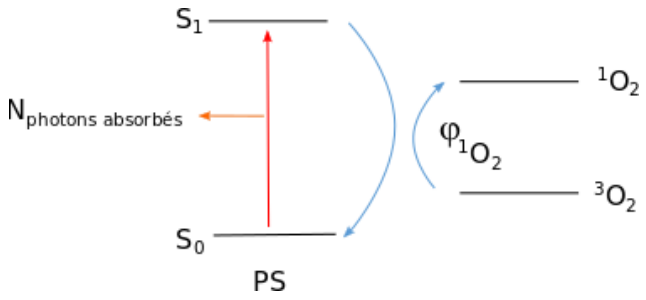


Figure 96 : Schéma de transfert d'énergie d'un photosensibilisateur (PS) pour générer de l'oxygène singulet avec un rendement quantique $\varphi\ {}_{1O_2}$.

ii. Exemples de photosensibilisateurs

Il existe de nombreux photosensibilisateurs déjà développés et décrits dans la littérature, notamment dans une revue de DeRosa et Crutchley ;[142] la majorité de ceux utilisés de nos jours consistent en des dérivés de porphyrines comme le composé A représenté dans la Figure 97. Ils possèdent des absorbances significatives supérieures à 690 nm pour être dans la fenêtre de transparence biologique, un rendement quantique d'oxygène singulet supérieur à 0,5 et une fluorescence notable située dans le proche infra-rouge. D'autres structures de photosensibilisateurs existent également à l'instar de la molécule linéaire B présentée ci-dessous, développée par l'équipe du Dr. Chantal Andraud et du Dr. Cyrille Monnereau au laboratoire.[143-144] De manière générale, deux stratégies peuvent être utilisées pour augmenter la génération d'oxygène singulet : (1) adjonction d'atomes lourds sur une structure conjuguée, (2) utilisation d'hétéroaromatiques à conjugaison étendue, présentant un certain degré de distorsion. Ce deuxième mécanisme pourrait expliquer les propriétés de nos structures.

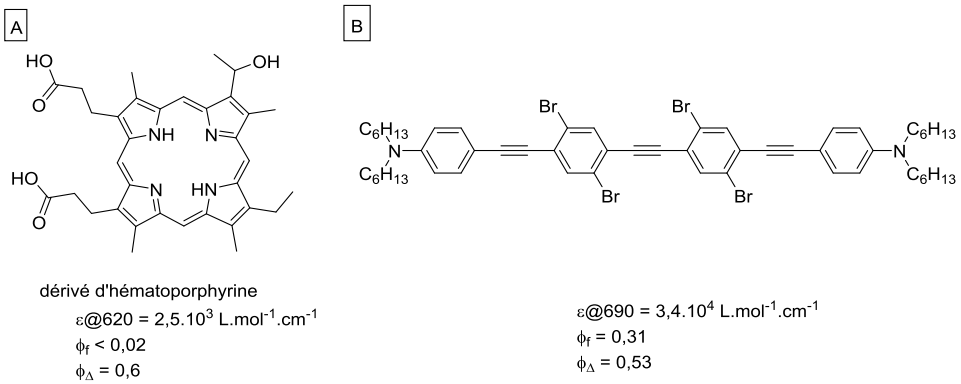


Figure 97 : Exemples de photosensibilisateurs décrits dans la littérature.

II.3.b. Détermination du rendement quantique de génération d'oxygène singulet

i. Méthode usuelle en milieu organique

La méthode de choix pour mesurer le rendement quantique de génération d'oxygène singulet est la mesure de sa phosphorescence.[145] La bande de phosphorescence de l'oxygène singulet est observée entre 1235 et 1315 nm avec un maximum à 1270 nm. Le signal mesuré est proportionnel au rendement quantique de phosphorescence de l'oxygène singulet et l'utilisation d'une référence permet de remonter par calibration à la valeur du rendement quantique de génération d'oxygène singulet. Pour pouvoir obtenir un tel résultat, plusieurs conditions sont requises : il s'agit de travailler à longueur d'onde fixe avec les mêmes conditions expérimentales, et il faut tenir compte de la durée de vie $\tau_{1\Delta}$ de l'oxygène singulet. En effet, le rendement quantique de phosphorescence de l'oxygène singulet est directement lié à la durée de vie de ce dernier et sa durée de vie dépend de son environnement, en particulier du solvant dans lequel est effectuée la mesure. Dans les solvants protiques par exemple, l'oxygène singulet a une durée de vie très faible à cause de sa désexcitation vibrationnelle provoquée par les liaisons O-H. De même, la présence de liaisons C-H sur une molécule de solvant tend à raccourcir sa durée vie. Cette tendance peut être inversée en substituant le proton par des éléments plus lourds comme le deutérium ou encore mieux, par des atomes d'halogènes. L'évolution de la durée de vie $\tau_{1\Delta}$ (en ns) de l'oxygène singulet dans différents solvants est mise en évidence dans le Tableau 20.

Solvant	**$\tau_{1\Delta}$**	**Solvant**	**$\tau_{1\Delta}$**	**Solvant**	**$\tau_{1\Delta}$**
H_2O	3,1	D_2O	68		
CH_3OH	9,5	$CHCl_3$	229	$CDCl_3$	7000
C_6H_6	30	C_6D_6	681	C_6F_6	21000

Tableau 20 : Évolution de durée de vie $\tau_{1\Delta}$ de l'oxygène singulet dans différents solvants (en ns).[146-147]

Il est préférable de travailler dans un solvant identique pour la référence et le composé à analyser. Le chloroforme est le solvant usuel dans lequel la durée de vie est la plus élevée, il est donc le plus utilisé car il permet d'obtenir le signal le plus intense. La référence fréquemment utilisée est la phénalénone (Figure 98) car elle possède un rendement quantique de 95% dans tous les solvants organiques.[148]

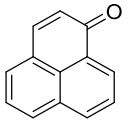


Figure 98 : Structure de la phénalénone.

Cette méthode de travail est donc très efficace dans le chloroforme deutéré, mais elle ne peut pas être exploitée dans tous les solvants, notamment dans l'eau, à cause du faible temps de vie de l'oxygène singulet dans ce solvant. Or, c'est le solvant dans lequel nous souhaitons mesurer le rendement quantique de génération d'oxygène singulet de **1-OPEG$_5$.** D'autres méthodes sont donc mises en œuvre et en particulier une méthode d'inhibition de l'oxygène singulet par réactivité directe.

ii. Méthode en milieu aqueux

Cette méthode est basée sur le suivi cinétique d'extinction de fluorescence d'un fluorophore sous l'effet de son oxydation par l'oxygène singulet. C'est cette méthode que nous avons choisie dans le cadre de notre étude, car elle applicable dans l'eau. Le piège à oxygène singulet très utilisé est le 9,10-dipropionate-anthracène de sodium (DPA), il réagit avec l'oxygène singulet via une réaction de cycloaddition inhibant ses propriétés de fluorescence.[149]

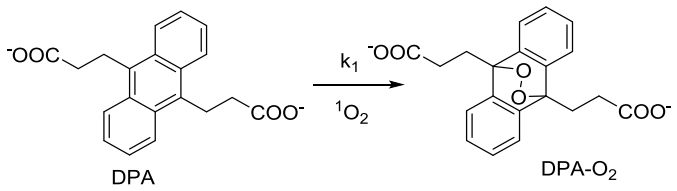


Figure 99 : Réaction de l'oxygène singulet avec le 9,10-dipropionate-anthracène de sodium (DPA) à une constante de vitesse k_1.

Comme le montre la Figure 99, l'oxygène singulet, généré par un photosensibilisateur sous irradiation lumineuse, va réagir avec le fluorophore-piège (la DPA). Le suivi cinétique de la diminution de sa luminescence permet de remonter au rendement quantique de génération d'oxygène singulet.

Nous avons réalisé le suivi au cours du temps de l'intensité de fluorescence de différentes solutions : une solution de DPA seul (A), une solution de DPA et de phénalénone (Figure 98) utilisée comme référence (B), une solution de DPA et de **1-OPEG$_5$** (C) et une solution de DPA et de **1-OPEG$_5$** préalablement irradiée jusqu'à atteindre le palier de fluorescence (D). Toutes ces solutions ont été préparées de manière à avoir la même densité optique, à la fois pour le photosensibilisateur, pour la référence et pour la sonde anthracène, à 350 nm, la longueur d'onde d'irradiation (Figure 100 A).

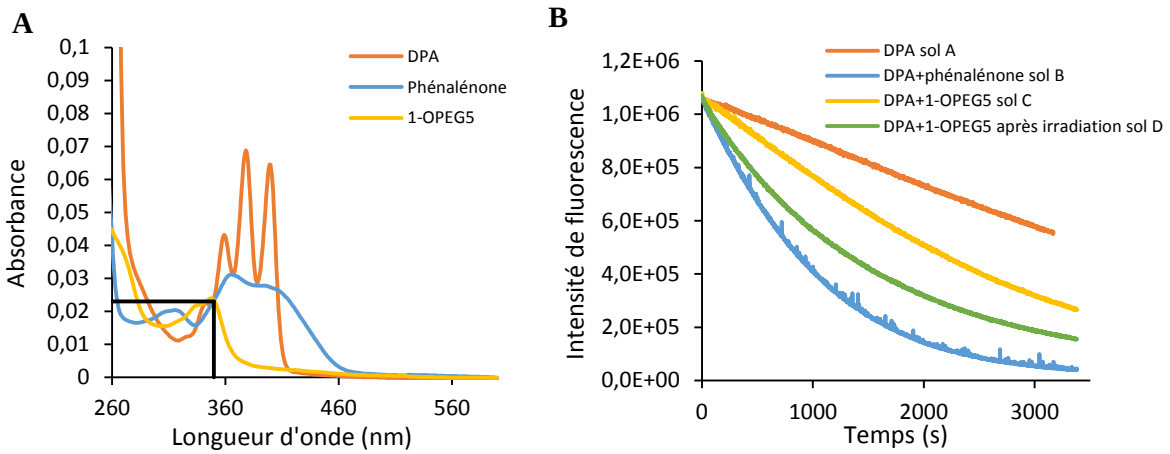


Figure 100 : **A** : Spectres UV-visible des solutions de DPA (orange), de phénalénone (bleue), de **1-OPEG$_5$** (jaune). L'absorbance à 350 nm est de 0,023. **B** : Irradiation à 350 nm et suivi cinétique de l'émission à 410 nm des solutions A (orange), B (bleue), C (jaune) et D (orange).

L'irradiation a été réalisée à 350 nm et l'intensité de fluorescence du DPA mesurée à 410 nm pour éviter l'interférence de la fluorescence des composés étudiés (λ_{max} = 470 nm). Le suivi cinétique de ces différentes solutions est présenté Figure 100 B. Il montre, pour toutes les solutions, une diminution de la fluorescence en fonction du temps, liée à la consommation de la DPA par réaction avec l'oxygène singulet. La courbe (orange) correspondant à la DPA seule présente la décroissance de la fluorescence au cours du temps de la DPA et témoigne de la production d'oxygène singulet par la DPA puis du piégeage de l'oxygène singulet ainsi produit par la DPA elle-même. Cela montre que la DPA agit elle-même comme un photosensibilisateur. La contribution de la DPA à la génération d'oxygène singulet devra donc être considérée dans les calculs de rendement de génération d'oxygène singulet.

L'irradiation de la solution B (courbe bleue) permet d'avoir une référence pour les calculs puisque le rendement quantique de la phénalénone dans l'eau est connu et est de 95 % ; comme attendu, il s'agit de la courbe présentant la pente la plus grande. De manière qualitative, les courbes d'irradiations de la solution C (courbe jaune) et de la solution D (courbe verte) montrent que la molécule irradiée **1-OPEG$_5$** possède un meilleur rendement quantique de génération d'oxygène singulet que la molécule de départ. Nous observons en effet pour la solution C, une faible décroissance de la fluorescence en début d'irradiation, puis au fur et à mesure que le produit photogénéré se forme, une décroissance de la fluorescence du DPA plus rapide. L'ensemble de ces mesures indique que le produit photogénéré, à la différence de **1-OPEG$_5$**, est un bon photosensibilisateur de l'oxygène singulet, et que ce dernier pourrait être impliqué dans la réaction photochimique observée.

En exprimant la vitesse de disparition du DPA en fonction des concentrations des autres espèces, nous pouvons déterminer que le rendement quantique d'oxygène singulet de la DPA vaut 25 % et que celui du produit photogénéré vaut 48 %. Le détail des calculs est explicité en partie expérimentale.

Face à ces résultats intéressants et reproductibles, il nous a paru essentiel de déterminer la structure de ce nouveau produit photogénéré.

III. Détermination de la structure du produit photogénéré

III.1. État des lieux

L'attribution d'une structure inconnue nécessite dans l'idéal : (i) d'isoler la structure avec un degré de pureté maximal, (ii) de croiser plusieurs analyses comme la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN), l'Infra-Rouge (IR), la spectrométrie de masse.

Or, nous nous sommes heurtés à des difficultés pour isoler le produit formé en quantité suffisante pour tenter une purification. En effet, la réaction photochimique ne possède une bonne conversion qu'en conditions très diluées (10 µM) et grâce à une irradiation effectuée dans une cuve en quartz dans le spectrofluorimètre à une puissance de 2mW. Ainsi, elle est faite sur trop peu de quantité de matière pour que nous puissions isoler un produit.

Des essais d'irradiation ont été réalisés en milieu plus concentré (jusqu'à 200 µM, limite de solubilité dans l'eau), avec de plus gros volumes ou encore en utilisant des lampes UV-visible plus puissantes, pour obtenir une réaction potentiellement plus rapide. En milieu plus concentré, la réaction se produit, mais avec une conversion moindre, et en utilisant des équipements d'irradiation plus puissants, nous observons un assombrissement de la solution témoignant de la dégradation majoritaire du substrat.

De plus, pour réaliser des spectres RMN du brut de réaction, il était nécessaire de retirer l'eau afin de dissoudre le résidu dans un solvant deutéré. Cependant, après l'évaporation à sec ou la lyophilisation totale du solvant, nous n'avons réussi à solubiliser le résidu dans aucun solvant deutéré organique ($CDCl_3$, CD_3CN, DMSO-d_6, MeOD). La molécule photogénérée semble plus soluble en phase aqueuse qu'en phase organique.

Au vu des informations que nous avions à ce stade, à savoir un déplacement des bandes UV-visible du produit vers le rouge, ainsi qu'une forte augmentation de la fluorescence après la réaction photochimique, nous avons proposé différentes hypothèses de structures pour le produit photogénéré. Une augmentation de la fluorescence aurait pu être due à une aromatisation complète de la structure, ou encore le déplacement des bandes UV-visible aurait pu être causé : (1) par une augmentation de la longueur de conjugaison du système, (2) par l'ajout d'un groupement électroattracteur sur l'azote, comme la formation d'un di-N-oxyde, ceci était de plus cohérent avec le rôle de l'oxygène que nous avons souligné dans les parties précédentes (Figure 101).

En collaboration avec le Dr. Tangui Le Bahers au laboratoire de chimie, des spectres théoriques d'absorbance des produits entièrement aromatisé **H1** et di-N-oxyde **H2** ont été calculés par TD-DFT

(Time-Dependent Density Functional Theory)‡. La DFT est une méthode de calcul de chimie quantique permettant l'étude de la structure électronique à l'état fondamental des molécules. La TD-DFT est l'équivalent dépendant du temps de la DFT, permettant le calcul des énergies d'excitation électroniques et la relaxation géométrique des états excités électroniques. Par TD-DFT, nous avons pu obtenir les longueurs d'onde des transitions électroniques ainsi que leur intensité. Ces spectres simulés sont obtenus en convoluant des gaussiennes sur les transitions calculées et présentés Figure 101.

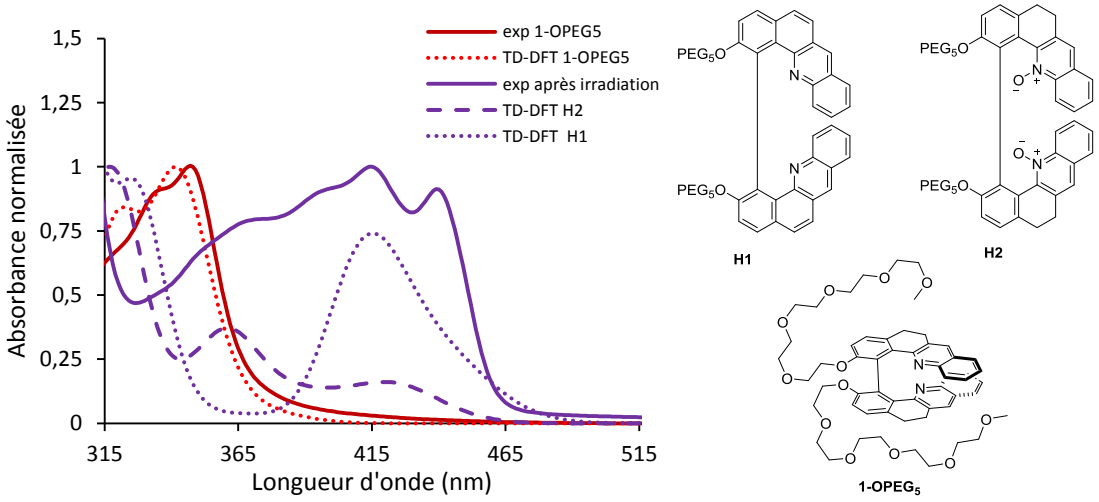


Figure 101 : Spectres d'absorption expérimentaux de **1-OPEG$_5$** (en rouge plein) et du produit photogénéré (en violet plein) et spectres d'absorption calculés de **1-OPEG$_5$** (en rouge pointillé) et des hypothèses formulées : **H1** tout aromatique (violet pointillé) et **H2** di-N-oxyde (violet tiret).

Le spectre expérimental et celui calculé du réactif **1-OPEG$_5$** sont tout à fait cohérents avec une bande d'absorption principale vers 350 nm et un épaulement vers 325 nm. En revanche, le spectre expérimental du produit photogénéré ne correspond pas aux structures de nos deux hypothèses de produits. En effet, le produit **H1** tout aromatique ne possède qu'une seule transition vers 415 nm contre quatre pour le spectre expérimental ; le produit **H2** di-N-oxyde, quant à lui, présente deux transitions à 365 et 420 nm mais l'intensité de ces transitions n'est pas cohérente avec les intensités relatives du spectre expérimental.

Ainsi à ce stade, nous n'avions pas suffisamment d'éléments pour pouvoir conclure sur une structure.

III.2. Structure de la molécule

Nous avons finalement développé un protocole pour obtenir la molécule photogénérée en quantité suffisante afin de réaliser des analyses, en particulier la RMN qui nécessite des solutions à 100 µM. Il s'agit de travailler dans des conditions minimisant la dégradation du produit, l'irradiation a donc été

‡ Code Gaussian, fonctionnelle PBE0, base 6-31+G(d,p), solvant IEF-PCM pour l'eau, dispersion empirique D3-BJ

reproduite quatre fois sur un volume de 3 mL et à une concentration 10 µM dans les conditions douces du spectrofluorimètre. Les quatre solutions ont ensuite été rassemblées et lyophilisées. Pour ne pas dégrader le produit, la lyophilisation n'a été que partielle de manière à obtenir un échantillon concentré.

Grâce à ce protocole, des solutions suffisamment concentrées nous ont permis de réaliser différentes analyses (RMN, HRMS, IR, CD), présentées dans les paragraphes suivants. Ces analyses ont participé à réfuter les premières hypothèses de structures et à en proposer une nouvelle en accord avec les données analytiques. La Figure 102 présente la réaction proposée se produisant en cours d'irradiation ainsi que la structure du produit photogénéré obtenu **16^{2+}**, les contres-anions sont probablement des hydroxydes car le couple alcool/alcoolate des espèces résultants du départ des chaînes PEG possède un pKa supérieur au couple H_2O/HO^- .

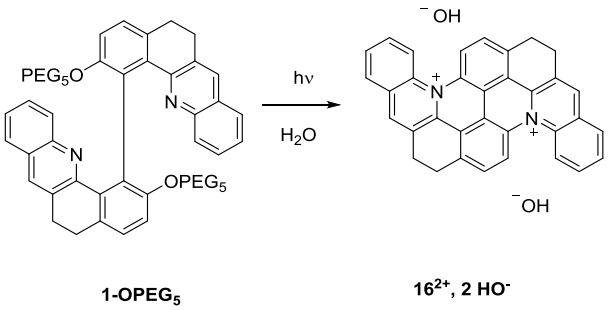


Figure 102 : Réaction permettant d'obtenir le nouveau produit photogénéré **16^{2+}**.

III.2.a. Étude de résonance magnétique nucléaire (RMN)

Des spectres RMN ^{1}H ont été enregistrés sur un spectromètre 400 MHz équipé d'une cryosonde à l'azote (offrant une grande sensibilité) disponible au laboratoire de chimie. Une proportion de D_2O (10 %) a été ajoutée pour pouvoir locker. Cependant, la qualité des spectres n'était pas suffisante pour pouvoir faire confiance sans équivoque aux intégrations des signaux, le ratio signal sur bruit étant trop faible. L'acquisition de spectres au Centre de Résonance Magnétique Nucléaire (CRMN) sur un appareil à 1000 MHz équipé d'une cryosonde à l'hélium, nous a permis de résoudre ce problème de sensibilité. En effet, le spectre ^{1}H enregistré à 1 GHz, dont la région des aromatique est présentée Figure 103 en bleu, montre un véritable gain de sensibilité par rapport à celui obtenu à 400 MHz (en rouge) pour le même nombre de scans (64).

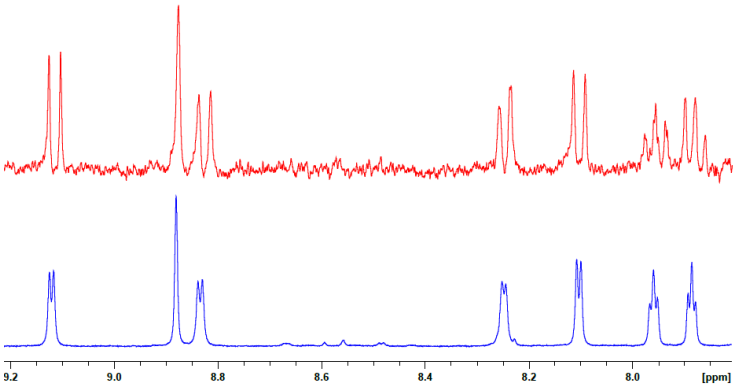


Figure 103 : Spectres RMN ^{1}H de la région des aromatiques de **16**$^{2+}$. En rouge, spectre enregistré sur un appareil à 400 MHz avec cryosonde (64 scans) et en bleu, spectre enregistré sur un appareil à 1 GHz avec cryosonde (64 scans) dans les mêmes conditions de concentration de l'ordre de 10^{-3}M dans H_2O/D_2O (10 %).

Le spectre complet de la molécule photogénérée est présenté Figure 104. Le spectre est cohérent avec les spectres UV-visible obtenus en fin de réaction (Figure 90), il montre en effet une conversion propre du substrat de départ **1-OPEG$_5$** en un unique nouveau produit **16**$^{2+}$. La conversion n'est cependant pas totale, il reste une faible proportion des signaux caractéristiques du réactif. Le palier observé de la fluorescence est estimé à une conversion maximale de 83 % par intégration des signaux du spectre RMN.

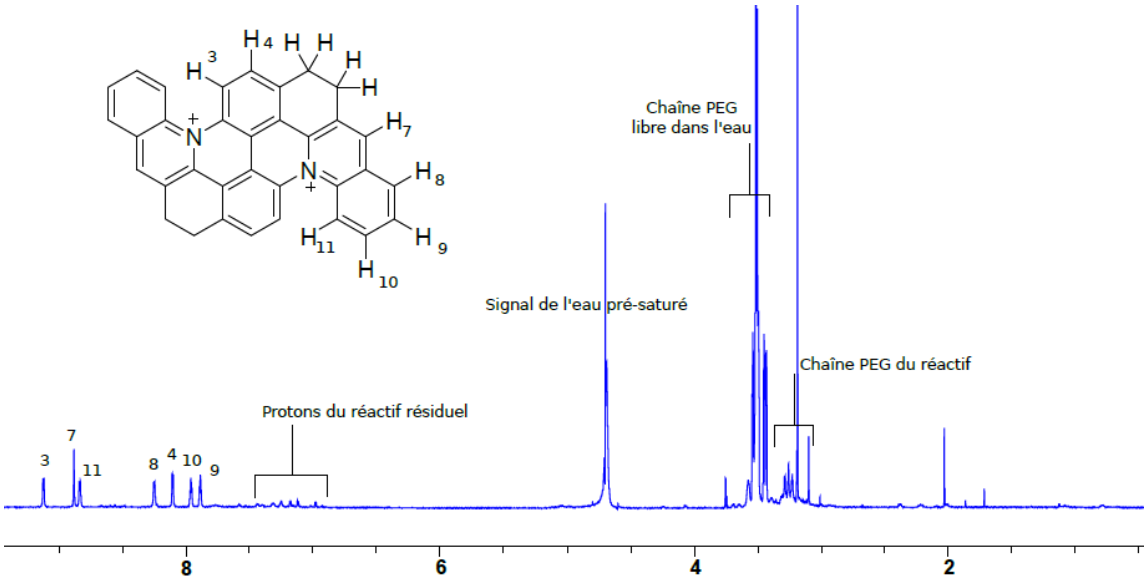


Figure 104 : Spectre RMN ^{1}H du produit photogénéré **16**$^{2+}$ enregistré dans un mélange H_2O/D_2O (10 %) avec pré-saturation du signal de l'eau sur un spectromètre 1 GHz avec cryosonde.

À cette concentration, il n'a pas été possible d'obtenir un spectre ^{13}C, mais l'attribution quasi-totale des signaux des protons et des carbones a pu être réalisée, notamment grâce à l'enregistrement des spectres RMN 2D du proton, COSY et NOESY, dont un zoom est présenté Figure 105 et aux spectres RMN 2D de corrélation proton/carbone HSQC et HMBC. L'expérience COSY ^{1}H (taches de corrélation bleues

Figure 105) permet de montrer le couplage scalaire entre les protons voisins de 3 à 6 liaisons sur une chaine carbonée. Les taches de corrélation hors diagonale mettent en évidence le couplage de spin entre deux protons. L'expérience NOESY (taches de corrélation rose Figure 105), quant à elle, montre les corrélations homonucléaires $^{1}H/^{1}H$ (couplage scalaire ou spatial). La NOESY permet en particulier de mettre en évidence un couplage à travers l'espace entre les protons 3 et 11' situés pour **1-OPEG$_5$** sur deux chromophores différents, ce qui est tout à fait cohérent avec la structure proposée pour le produit photogénéré **16^{2+}**.

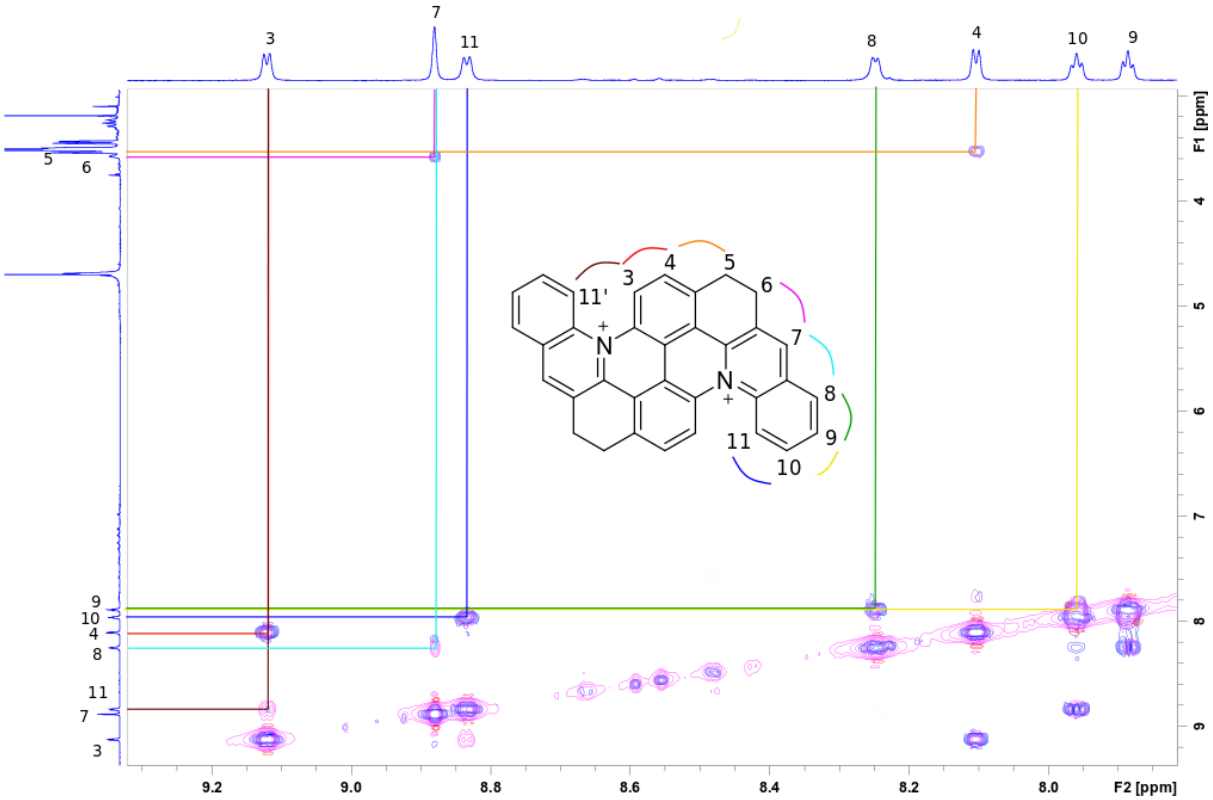


Figure 105 : Spectres RMN ^{1}H 2D COSY (taches de corrélation bleues) et NOESY (taches de corrélation roses) du produit photogénéré **16^{2+}** enregistrés à 1GHz dans un mélange H_2O/D_2O (10%) avec pré-saturation du signal de l'eau.

Grâce à l'accès au spectromètre 1 GHz, nous nous avons réussi à réaliser l'attribution quasi-complète des déplacements chimiques ^{1}H et ^{13}C de la molécule **16^{2+}**, à l'exception de quelques carbones quaternaires. L'attribution est présentée dans le Tableau 21.

Le déblindage des signaux aromatiques est cohérent avec la structure chargée, en particulier pour les protons H_3 et H_{11} qui passent de 7,09 et 7,18 ppm dans réactif **1-OPEG$_5$** à 9,27 et 8,98 ppm dans la molécule formée **16^{2+}**.

Numéro ^{1}H ou ^{13}C	Déplacements chimiques expérimentaux (ppm)		Déplacements chimiques calculés (ppm)
	^{1}H	^{13}C	^{1}H
3	9,27	129,91	9,16
4	8,26	130,06	8,41
5	3,67	26,09	3,44
6	3,72	26,57	3,49
7	9,03	142,71	9,22
8	8,40	129,61	8,70
9	8,03	130,29	9,22
10	8,11	133,15	9,47
11	8,98	121,93	8,53
1	x	121,10 ou 143,73	
2	x	129,60 ou 120,16	
α	x	121,10 ou 143,73	
β	x	-	
γ	x	129,52	
δ	x	136,70	
ε	x	144,74	
ζ	x	129,60 ou 120,16	

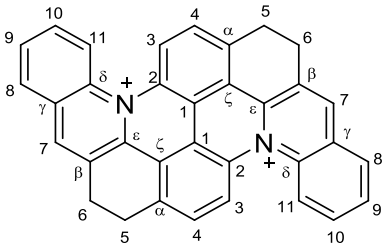


Tableau 21 : Tableau d'attribution des déplacements chimiques expérimentaux et théoriques des protons et carbones de **16**$^{2+}$. x : carbone quaternaire, - : non attribué.

Notre hypothèse a de plus été confirmée par des résultats théoriques obtenus par le Pr. Elise Dumont au laboratoire de chimie. L'objectif de cette collaboration était de comparer les spectres RMN ^{1}H expérimentaux et calculés pour la molécule **16**$^{2+}$. Les déplacements chimiques théoriques ont été

calculés par DFT[§]. Cette comparaison a montré une excellente corrélation simulation/expérience comme le montre la Figure 106, nous nous approchons de la corrélation idéale y = x.

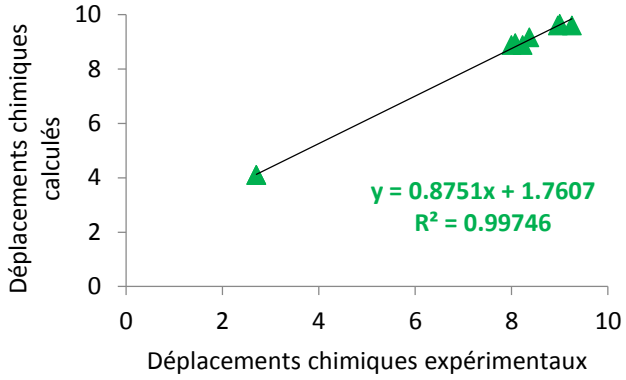


Figure 106 : Corrélation entre les déplacements chimiques ^{1}H expérimentaux et théoriques des protons de **16**$^{2+}$.

Une autre expérience décisive pour justifier la structure du nouveau produit a été l'enregistrement d'un spectre 2D DOSY, présenté Figure 107.

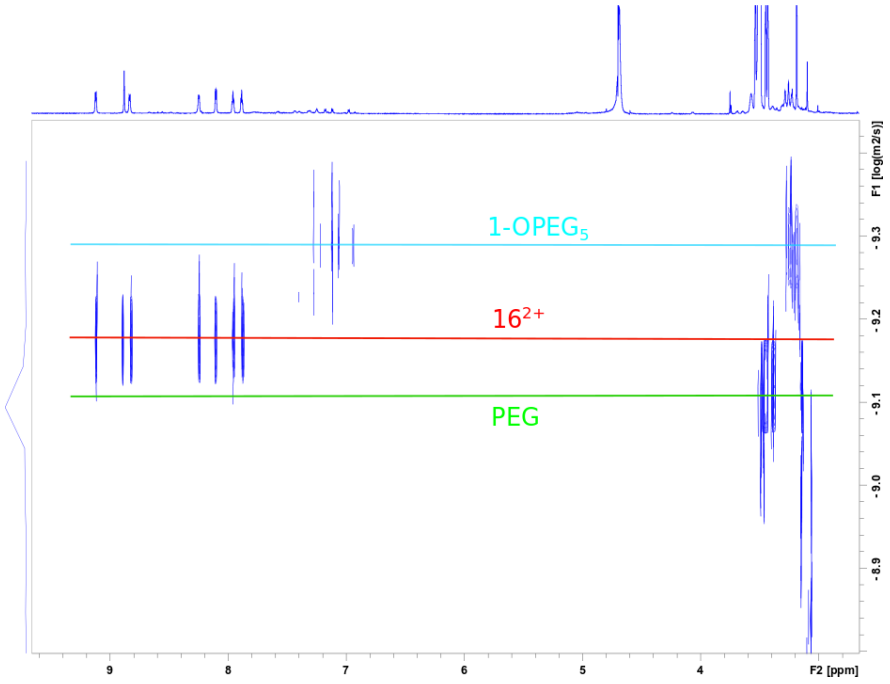


Figure 107 : Spectre RMN 2D DOSY du produit photogénéré **16**$^{2+}$ et du réactif **1-OPEG$_5$** enregistré à 1 GHz dans un mélange H_2O/D_2O (10%) avec pré-saturation du signal de l'eau.

Dans cette spectroscopie à deux dimensions, une dimension correspond classiquement aux déplacements chimiques du proton et l'autre dimension aux logarithmes des coefficients de diffusion

[§] Code Gaussian 16, niveau de théorie PBE0-D3BJ/6-31+G** avec la jauge GIAO et une correction implicite pour le solvant

(en m^2/s^{-1}). Le coefficient de diffusion est un paramètre propre à chaque molécule qui dépend de la masse molaire, de propriétés hydrodynamiques (taille, forme, charge) ainsi que de son environnement électronique et du solvant dans lequel est fait la mesure. Le spectre de notre échantillon montre trois coefficients de diffusion différents. Le plus grand correspond à la droite verte et ne fait intervenir que des protons aliphatiques ayant les déplacements caractéristiques d'une chaîne type PEG seule. Le plus petit, qui correspond à la droite bleue, fait intervenir les protons aromatiques de **1-OPEG$_5$** ainsi que des protons aliphatiques, il est ainsi attribuable au réactif **1-OPEG$_5$**. Le troisième coefficient de diffusion est intermédiaire (droite rouge), il ne fait intervenir que les protons aromatique du produit photogénéré et est donc attribuable à **16^{2+}**. Cette expérience permet de mettre en évidence la perte des chaînes PEG sur le produit **16^{2+}**.

III.2.b. Étude de spectrométrie de masse haute résolution (HRMS)

Des analyses HPLC couplées à un spectromètre de masse haute résolution (HRMS) ont été effectuées au Centre Commun de Spectrométrie de Masse (CCSM) en collaboration avec le Dr. Alexandra Berlioz-Barbier. La séparation des espèces en solution a été réalisée sur colonne C18 avec, comme phase mobile, un gradient d'eau+0,1% d'acide formique et de méthanol+0,1% d'acide formique. La détection des espèces par spectrométrie de masse a été réalisée avec une ionisation par électrospray en mode positif (ESI+). Comme l'illustre la Figure 108, nous avons suivi l'analyse par UV-visible à différentes longueurs d'onde : 350 nm (courbe bleue), maximum d'absorption du réactif avant irradiation **1-OPEG$_5$**, 415 nm (courbe brune) et 440 nm (courbe verte), maxima d'absorption du produit photogénéré **16^{2+}**. Ce chromatogramme montre environ six espèces différentes dont certaines (A, B, C et D) ont leur maximum d'absorption à 440 nm et d'autres (E et F) ont leur maximum d'absorption à 350 nm.

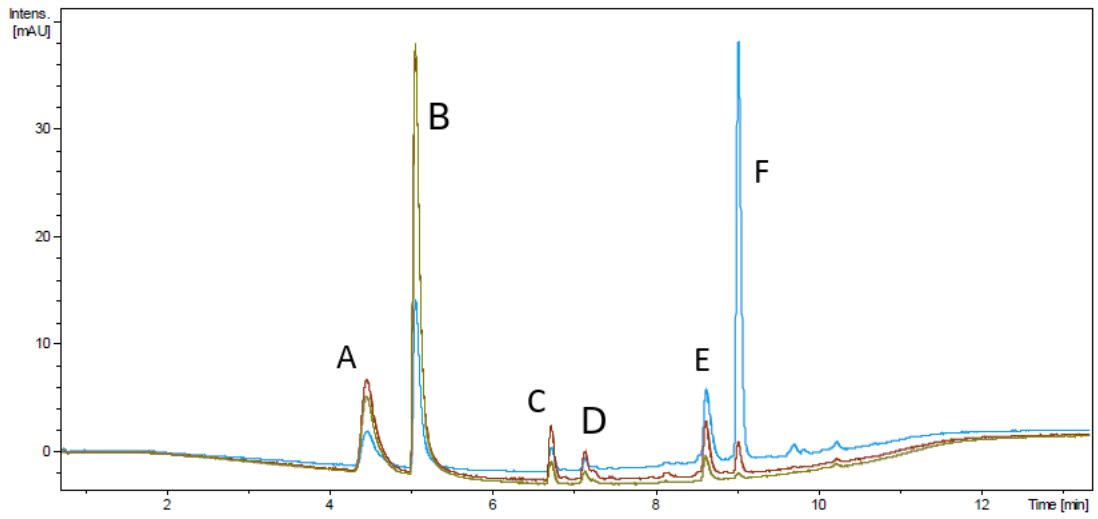


Figure 108 : Chromatogramme obtenu par analyse HRMS en suivant le profil UV des espèces ionisées à 350 nm (bleue), 414 nm (brune) et 440 nm (vert).

Les données couplées en spectrométrie de masse ont déterminé le rapport m/z et la charge des espèces présentes dans le mélange et séparées par la chromatographie. L'analyse haute résolution de ces masses a permis d'attribuer des formules brutes ioniques aux différentes espèces. Ces données sont regroupées dans le Tableau 22.

	λ_{max} (en nm)	m/z mesuré	Formule brute	m/z calculé	adduit	z	Molécule
A	414 et 440	246,0921	$C_{34}H_{24}N_2O_2$	246,0931	M+2H	2+	**16**$^{2+}$ + 2 O
B	**414 et 440**	**229,0896**	**$C_{34}H_{22}N_2$**	**229,0886**	**M**	**2+**	**16**$^{2+}$
C	414 et 440	507,1718	$C_{34}H_{23}N_2O_3$	507,1703	M+H	1+	**16**$^{2+}$ + 3 O
D	414 et 440	523,1673	$C_{34}H_{23}N_2O_4$	523,1652	M+H	1+	**16**$^{2+}$ + 4 O
E	350	977,4812	$C_{56}H_{69}N_2O_{13}$	977,4794	M+H	1+	**1-OPEG$_5$** + 1 O
F	**350**	**961,4857**	**$C_{56}H_{69}N_2O_{12}$**	**961,4845**	**M+H**	**1+**	**1-OPEG$_5$**

Tableau 22 : Signaux m/z mesurés et calculés pour les différentes espèces séparées sur la colonne C18.

L'analyse HRMS permet de mettre en évidence deux espèces majoritaires B et F par l'intensité de leur absorbance sur le chromatogramme. L'espèce F absorbe à 350 nm et correspond à la formule brute du réactif **1-OPEG$_5$** et B absorbe à 414 nm et 440 nm et correspond à la formule brute du produit photogénéré **16**$^{2+}$. Les espèces A, C et D peuvent être attribuées au réactif **1-OPEG$_5$** ayant perdu ses chaînes PEG avec respectivement deux, trois ou quatre atomes d'oxygène en plus et l'espèce E correspond à la formule brute du réactif **1-OPEG$_5$** avec un oxygène en plus. A, C, D et E sont décelées en HRMS, mais ne sont pas visibles sur les spectres RMN, car l'analyse de masse est une technique beaucoup plus sensible que la RMN. Ce sont probablement des intermédiaires des réactions, ce qui permet d'envisager un rôle du dioxygène dans le mécanisme réactionnel impliquant le départ des chaînes PEG.

III.2.c. Étude théorique de TD-DFT

Afin de corréler la structure de **16**$^{2+}$ et les spectres de fluorescence et UV-visible obtenus lors de l'irradiation, le Dr. Le Bahers a simulé les spectres d'absorbance et de fluorescence de **16**$^{2+}$ par TD-DFT.

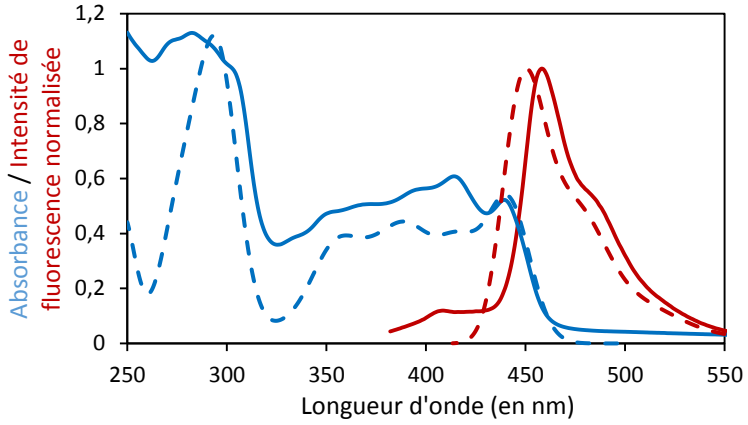


Figure 109 : Spectres d'absorption expérimental (en bleu plein) et calculé (bleu tiret) de **16**$^{2+}$ et spectres de fluorescence expérimental (en rouge plein) et calculé (rouge tiret) de **16**$^{2+}$.

La Figure 109 présente en trait plein bleu, le spectre d'absorption expérimental et en tirets bleus, le spectre d'absorption simulé en convoluant les transitions calculées par TD-DFT avec des gaussiennes et, dans le cas de la première transition, en prenant en compte le couplage vibronique.[**] Il présente également en rouge trait plein, le spectre de fluorescence expérimental et en rouge tirets, le spectre de fluorescence simulé avec couplage vibronique et avec une erreur inférieure à 0,1 eV.

En comparaison avec les spectres calculés pour les hypothèses de structures précédentes (Figure 101), les spectres simulés obtenus sont en très bonne adéquation avec les spectres expérimentaux pour la molécule **16**$^{2+}$ et constituent une preuve supplémentaire quant à la validité de la structure moléculaire proposée pour **16**$^{2+}$.

III.2.d. Étude de dichroïsme circulaire

Avant d'avoir l'attribution RMN, nous avions cherché à voir si la chiralité des molécules était conservée au cours de la réaction photochimique, nous avons également enregistré les spectres ECD des deux énantiomères **(+)-1-OPEG$_5$** et **(−)-1-OPEG$_5$** ainsi que ceux du mélange racémique avant et après irradiation. Ces spectres sont représentés sur la Figure 110.

[**] Code FCclasses

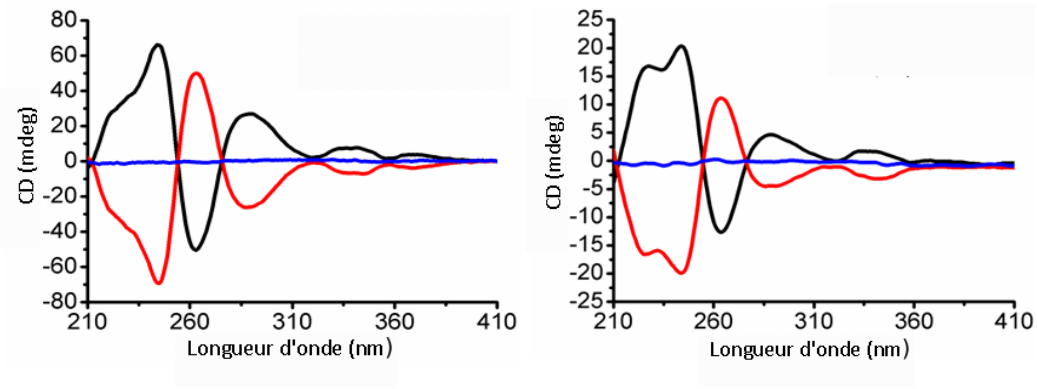


Figure 110 : Spectres ECD de la solution avant irradiation (gauche) et après irradiation (droite) de **(+)-1-OPEG$_5$** (noir), **(−)-1-OPEG$_5$** (rouge) et **(±)-1-OPEG$_5$** (bleu).

Les spectres des solutions avant et après l'irradiation à 350 nm présentent une belle symétrie miroir par rapport à l'axe des abscisses comme on l'attend pour deux énantiomères et montrent des bandes à des longueurs d'onde identiques. Cependant, ces spectres présentent des variations assez importantes au niveau des intensités des bandes. Le composé **16**$^{2+}$ formé lors de la réaction photochimique n'est pas chiral. Il paraît donc cohérent que le spectre ECD après irradiation soit identique mais moins intense puisque la réaction s'accompagne d'une diminution de la concentration en **1-OPEG$_5$** dans la solution. Le rapport $\frac{I_{ECD}^{avant}}{I_{ECD}^{après}}$ (0,31) est similaire au rapport $\frac{\mathbf{1-OPEG_5}}{\mathbf{16^{2+}}}$ obtenu par RMN pour cette expérience (0,27).

III.3. Irradiation en milieu organique

III.3.a. Réaction photochimique en milieu organique

Le mécanisme à l'origine de la formation du produit photogénéré **16**$^{2+}$ par addition nucléophile de l'azote pyridinique sur le carbone porteur de la chaîne PEG a été confirmé par des résultats trouvés dans la littérature. Ceux-ci ont montré que des réactions de photocyclisation de sels de N-styrylpyridinium permettaient l'accès à des composés benzoquinolizinium polycyliques aromatiques.[150-151] Comme le montre la Figure 111, Arai *et al.* ont obtenu **L42** par une isomérisation de la double liaison carbone-carbone suivie d'une cyclisation intramoléculaire entre l'azote pyridinique et le carbone portant le groupement chlore.

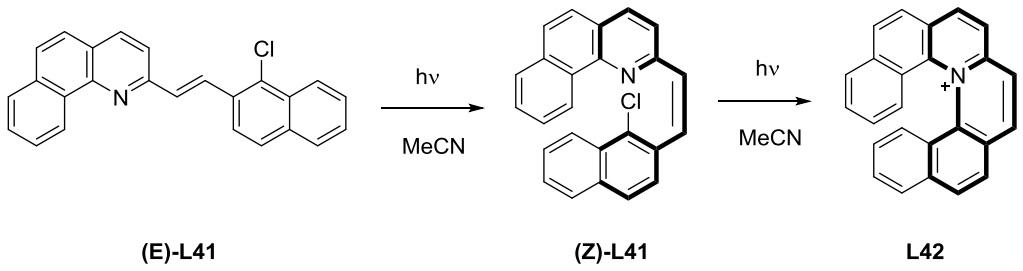


Figure 111 : Réaction de photocyclisation de **(E)-L41** par irradiation dans l'acétonitrile.[150]

La modularité du squelette de la famille **1** nous a permis d'imaginer une voie de synthèse de $\mathbf{16}^{2+}$ en milieu organique présentée Figure 112.

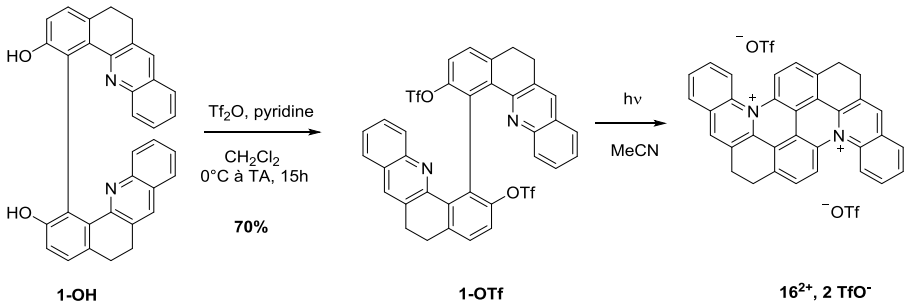


Figure 112 : Réaction de photocyclisation réalisée dans l'acétonitrile.

En effet, il est possible de transformer les groupements phénols en triflate, bons nucléofuges, par substitution nucléophile sur l'anhydride triflique en présence de pyridine avec un rendement de 70 %. Par irradiation à 350 nm d'une solution diluée de **1-OTf** dans l'acétonitrile (10^{-5} M), nous obtenons également la molécule $\mathbf{16}^{2+}$, comme l'attestent les spectres UV-visible et RMN présentés Figure 113.

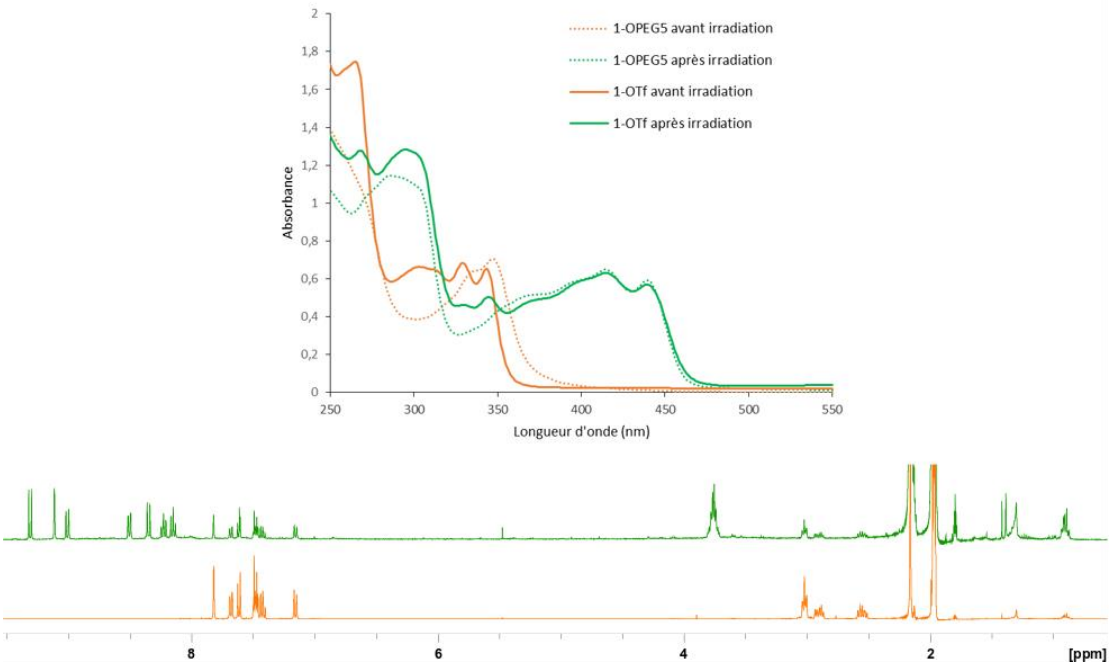


Figure 113 : Bas : Spectres RMN ^{1}H (400 MHz, 298 K, $CDCN_3$) de **1-OTf** (orange) et de $\mathbf{16}^{2+}$**,2 TfO**$^{-}$ (vert) (c = 10^{-3}M). Haut : Spectres UV-visible de **1-OTf** (c = 10^{-5}M) avant (orange plein) et après (vert plein) irradiation dans l'acétonitrile en comparaison aux spectres de **1-OPEG$_5$** (c = 10^{-5}M) avant (orange pointillé) et après irradiation (vert pointillé) dans l'eau.

Sur les spectres UV-visibles, nous observons pendant l'irradiation de **1-OTf**, l'apparition de nouvelles bandes UV possédant les mêmes longueurs d'ondes que celles obtenues lors de l'irradiation de **1-OPEG$_5$**. Sur, le spectre RMN, en vert, nous observons l'apparition d'un nouveau jeu de sept signaux

aromatiques déblindés, à l'instar de ceux observés pour **16**$^{2+}$ dans l'eau. Ce spectre RMN a été réalisé à partir d'une solution de **1-OTf** plus concentrée (c = 10^{-3} M) pour pouvoir obtenir un spectre bien défini sur l'appareil RMN 400 MHz au laboratoire. Ainsi, il présente une conversion moindre, comme le montrent les pics résiduels du réactif, identifiables par comparaison avec le spectre de **1-OTf** dans l'acétonitrile deutéré (spectre en orange sur la Figure 113).

La Figure 114 montre l'évolution de l'intensité de fluorescence de **1-OTf** par irradiation à 350 nm dans l'acétonitrile (rouge) en comparaison avec les évolutions des intensités de fluorescence de **1-OPEG$_5$** dans l'acétonitrile (bleu) et l'eau (vert). Le suivi cinétique de l'intensité de fluorescence montre un comportement différent pour la réaction de **1-OTf** dans l'acétonitrile par rapport à celle de **1-OPEG$_5$** dans l'eau. La cinétique de réaction de **1-OTf** dans l'acétonitrile est plus rapide que celle de **1-OPEG$_5$** dans l'eau et atteint un plateau à une conversion maximale similaire à la réaction dans l'eau, c'est-à-dire d'environ 4/1 (produit/réactif). De plus, le profil n'est plus caractéristique d'une réaction autocatalysée (cinétiquement lente au départ puis qui accélère pour atteindre un plateau), ce qui semble indiquer que l'étape de cyclisation intramoléculaire elle-même n'est pas l'élément autocatalysé de la réaction. Il paraît probable qu'une réaction de photolyse oxydative des PEG nécessitant l'intervention de l'oxygène singulet soit l'élément autocatalysé.

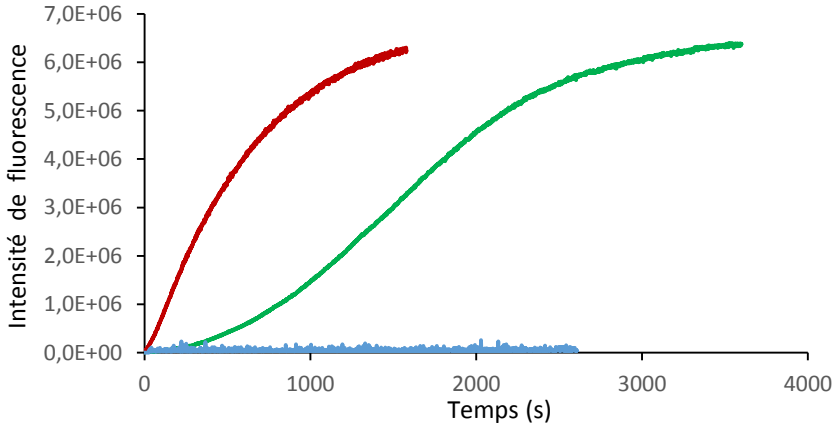


Figure 114 : Évolution de l'intensité de fluorescence en fonction du temps sous irradiation à 350 nm de **1-OTf** dans l'acétonitrile (rouge), de **1-OPEG$_5$** dans l'actéonitrile (bleu) et de **1-OPEG$_5$** dans l'eau (vert).

La réaction pouvant être menée en milieu organique dans l'acétonitrile, nous avons également effectué des études électrochimiques de la molécule photogénérée **16**$^{2+}$ dans ce solvant.

III.3.b. Étude électrochimique

Au vu de la structure de **16**$^{2+}$, nous pouvions nous attendre à un comportement en réduction similaire à celui des dérivés des viologènes (Figure 115), structure très bien connue et étudiée au laboratoire par l'équipe du Dr. Christophe Bucher.[152-153]

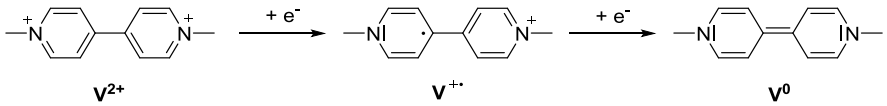


Figure 115 : Réduction d'un dérivé de type viologène $\mathbf{V^{2+}}$.

Les viologènes présentent deux noyaux pyridinium conjugués qui peuvent être réduits en deux étapes monoélectroniques successives pour donner les formes cation radical $V^{+\bullet}$ et quinonique neutre V^0 (Figure 115). Les voltampérogrammes cycliques de ces composés présentent deux vagues de réductions réversibles entre 0 et −1 V. Nous avons réalisé des expériences de voltampérométrie cyclique sur le produit photogénéré $\mathbf{16^{2+}}$ dans l'acétonitrile en présence de tétrabutylammonium perchlorate (TBAP 0,1 M) utilisé comme électrolyte. L'électrode de travail est une électrode de carbone vitreux, la contre-électrode est un fil de platine et la référence une électrode de type [$Ag/AgNO_3$].

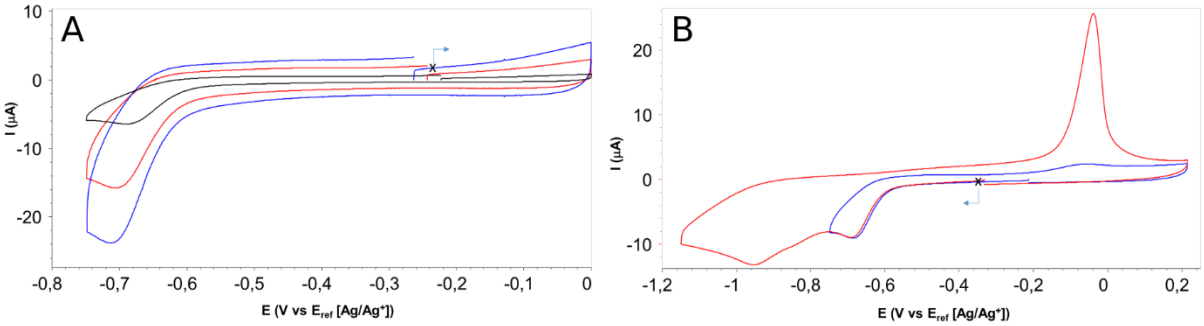


Figure 116 : **A** : Voltampérogramme de $\mathbf{16^{2+}}$ dans l'acétonitrile enregistré sur électrode de carbone vitreux (diamètre : 3 mm) à 100 $mV.s^{-1}$ (noir), 500 $mV.s^{-1}$ (rouge) ou 1000 $mV.s^{-1}$ (bleu). **B** : Voltampérogramme de $\mathbf{14^{2+}}$ dans l'acétonitrile entre −1,2 V et 0,2 V (rouge) et entre −0,75 V et 0,2 V (bleu)

Les courbes présentées sur la Figure 116 B montrent deux réductions irréversibles à E_{pc} = −0,71 V et −0,95 V et une oxydation à 0 V observée lors du balayage retour. Les deux réductions successives sont cohérentes avec la structure proposée de $\mathbf{16^{2+}}$ où un noyau quinolénium est d'abord réduit suivi du deuxième. Le caractère irréversible du système est attribué à une réaction chimique couplée au transfert d'électrons (Figure 117). Le pic de réoxydation observé lors du balayage retour présente une forme gaussienne caractéristique d'une espèce adsorbée sur l'électrode lors de la réduction (redissolution anodique). La Figure 117 présente une proposition de phénomènes se produisant lors de la réduction de $\mathbf{16^{2+}}$.

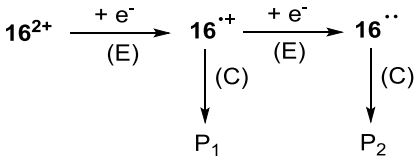


Figure 117 : Mécanisme proposé se produisant lors de la réduction de $\mathbf{16^{2+}}$. (E) : transfert électronique, (C) : réaction chimique

L'expérience a été menée à différentes vitesses de balayage pour évaluer la cinétique de la réaction chimique couplée. Nous observons que le caractère irréversible de la réduction est conservé quelle que soit la vitesse de balayage témoignant une réaction chimique couplée très rapide (Figure 116 A).

Sachant que le produit photo-généré $\mathbf{16}^{2+}$ est toujours en solution accompagné du produit de départ **1-OTf**, une expérience similaire a été menée avec ce dernier. Le voltampérogramme obtenu ne montre pas de pic en réduction, nous pouvons donc bien attribuer les réductions observées (Figure 116 B) au produit photogénéré $\mathbf{16}^{2+}$. Nous pouvons ainsi valider la présence des deux noyaux quinolénium conjugués de la structure de $\mathbf{16}^{2+}$.

III.4. Conclusion et perspectives

Nous nous sommes intéressés, dans cette partie, à l'étude d'une réaction photochimique aussi inédite qu'inattendue conduisant à la molécule polycyclique $\mathbf{16}^{2+}$. La résolution de l'enquête menée pour élucider la structure du produit a demandé des moyens atypiques : trois collaborations pour avoir accès à des appareils d'analyses de pointe et deux pour des calculs théoriques.

La réalisation de la réaction photochimique en milieu organique est très prometteuse et permet d'envisager de nombreuses perspectives à ces travaux. En effet, une première étape serait de réaliser les irradiations avec une quantité de matière suffisante pour réussir à isoler complétement le produit, les contre-ions triflates peuvent à présent faciliter cette démarche. De plus, des tests de changements de contre-ions PEG par des anions PF_6^- se sont révélés fructueux et ouvrent potentiellement une nouvelle voie d'obtention des produits par précipitation dans l'eau.

Ce composé inédit, avec ses propriétés de luminescence très intéressantes, peut aussi ouvrir la voie à l'élaboration de nouveaux chromophores (Figure 118). L'ajout de substituants donneurs d'électrons, pour obtenir un effet « push-pull » avec les ammoniums de la molécule, permettrait une grande délocalisation électronique. L'augmentation du nombre de cycles aromatiques conduirait à des molécules hélicéniques avec des propriétés certainement originales.

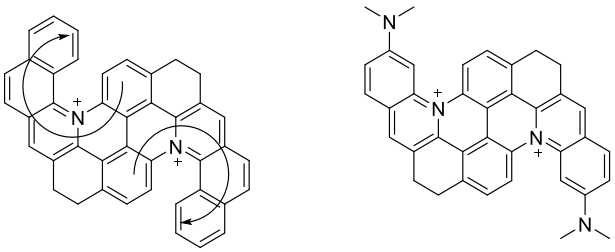


Figure 118 : Structures proposées de nouvelles molécules photogénérées.

La structure de $\mathbf{16}^{2+}$, molécule ionique possédant un important squelette aromatique, est d'autant plus intéressante qu'elle possède un squelette encore plus similaire à celui des intercalants ADN vus

Figure 89. Ainsi, nous avons étudié les possibilités d'interaction de cette molécule avec l'ADN, ainsi que celles de la molécule parente **1-OPEG$_5$**.

IV. Étude de l'intercalation avec l'ADN

En collaboration avec le Dr. Mathieu Surin et Maxime Leclercq de l'Université de Mons en Belgique, nous avons mené des études d'intercalation entre de l'ADN double brin ou G4 et la molécule **(±)-1-OPEG$_5$** par dichroïsme circulaire, et en collaboration avec le Dr. Katarzyna Matczyszyn et le Dr. Marco Deiana de l'Université de Worclaw en Pologne, nous avons mené des études d'intercalation entre de l'ADN double brin ou quadruplexe et la molécule photogénérée **16^{2+}**, par dichroïsme circulaire et fluorescence.

Les différentes structures d'ADN duplexes et quadruplexes utilisées sont présentées schématiquement sur la Figure 119. Pour l'ADN double brin, nous avons utilisé de l'ADN de sperme de saumon. Ce type d'ADN est reçu sous forme lyophilisée et ses fragments ont une longueur d'environ 2000 paires de bases. Le coefficient d'extinction molaire de l'ADN du sperme de saumon vaut 13200 $M^{-1}.cm^{-1}$ par unités de paires de base (pb). Des structures polymorphes de G-quadruplexes ont été générées par nos collaborateurs en utilisant des oligonucléotides riches en guanine Tel-22 et Z-G4, avec du NaCl ou du KCl à 100 mM, dont les séquences sont :

(Tel-22): 5'-AGGGTTAGGGTTAGGGTTAGGG-3' ($\varepsilon_{260\ nm}$ = 233942 M^{-1} cm^{-1});

(Z-G4): 5'-TGGTGGTGGTGGTTGTGGTGGTGGTGTT-3' ($\varepsilon_{260\ nm}$ = 271911 M^{-1} cm^{-1}).

Toutes les mesures ont été effectuées dans du tampon Tris-HCl 50 mM (pH 7,5) à 298 K pour éviter la dénaturation des structures des ADN duplexes ou quadruplexes utilisées.

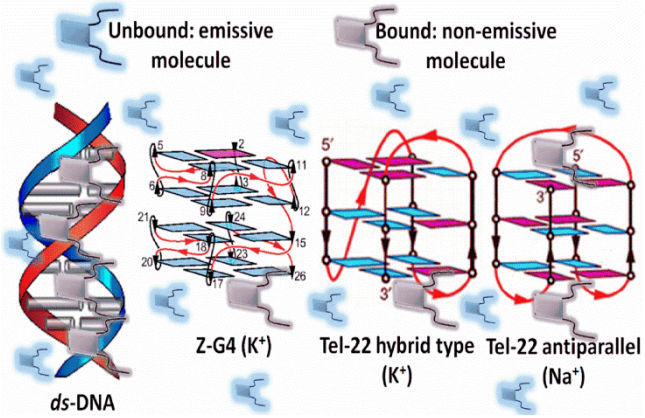


Figure 119 : Structures d'ADN utilisées. De gauche à droite : ADN-db, ADN quadruplexe Z-G4 (K^+), ADN quadruplexe Tel-22 (K^+) et Tel-22 (Na^+).

IV.1. Études par absorbance

Des études d'interaction entre l'ADN et **1-OPEG$_5$** ou **16**$^{2+}$ ont été réalisées par suivi de leurs bandes d'absorbance. Pour rappel, le spectre d'absorption de **16**$^{2+}$ est caractérisé par une transition $S_0 \rightarrow S_1$ de faible énergie centrée à 414 nm et par des transitions supplémentaires $S_0 \rightarrow S_2$ de haute énergie inférieures à 350 nm alors que celui de **1-OPEG$_5$** est caractérisé par une transition $S_0 \rightarrow S_1$ centrée à 350 nm (bande que nous pouvons retrouver sur le spectre de **16**$^{2+}$, témoignant d'un reste de **1-OPEG$_5$** après irradiation). Les ADN utilisés absorbent vers 260 nm, comme nous pouvons le voir sur la Figure 120 C : l'ajout d'ADN au cours du titrage provoque l'augmentation la bande d'absorption à 260 nm. Lors de l'addition de l'ADN, des modifications significatives de l'absorption de **16**$^{2+}$ ont été observées (Figure 120 A et B).

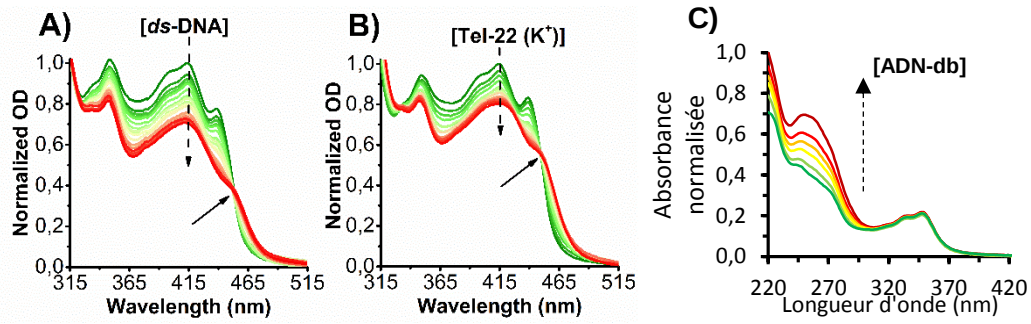


Figure 120 : Spectre d'absorption de **16**$^{2+}$ en présence d'un ajout progressif de **A)** ADN-db (50 mM Tris-Cl, pH 7,5) et **B**) Tel-22 (K+) (50 mM Tris-HCl, 100 mM KCl, pH 7,5). [**16**$^{2+}$] = 20 µM, [ADN-db] ajout de 0 à 120 µM et [Tel-22] ajout de 0 à 18 µM. **C)** Spectre d'absorption de **1-OPEG$_5$** en présence d'un ajout progressif d'ADN-db (50 mM Tris-Cl, pH 7,5). [**1-OPEG$_5$**] = 40 µM, [ADN-db] ajout de 0 à 150 µM.

En particulier, les bandes d'absorption de **16**$^{2+}$ subissent une hypochromie marquée ainsi qu'un décalage bathochromique qui se traduisent par l'apparition d'un point isobestique centré à environ 450 nm, ce qui est conforme à la littérature existante sur les autres intercalants poly(hétéro)aromatiques.[154] La présence d'un point isobestique bien défini indique la formation d'un complexe **16**$^{2+}$-ADN avec un seul événement de liaison. Nous constatons la même évolution avec les structures d'ADN canoniques et non canoniques utilisées, bien que l'hypochromisme soit moins prononcé avec les G-quadruplexes, comme nous pouvons le voir avec l'exemple de Tel 22 Figure 120 B.

Cette observation est cohérente avec le profil de liaison récemment rapporté par le groupe de Vauthey avec des dérivés de [4]-hélicène en présence d'ADN-db.[155] Les auteurs concluent que ces changements pourraient être imputés à une modification conformationnelle des ligands accompagnant un processus intercalatif dans les bases nucléiques de l'ADN.

Aucun changement significatif dans la bande d'absorption de **1-OPEG$_5$** n'a été mis en évidence dans des conditions de titrage similaires, indiquant apparemment une affinité nulle ou très faible de **1-OPEG$_5$**

pour les ADN, que ce soit dans une conformation à double brin (Figure 120 C) ou dans une conformation en quadruplexe.

IV.2. Études par dichroïsme circulaire

IV.2.a. Effets morphologiques sur les signaux ECD de l'ADN

Les différentes structures de l'ADN sont identifiables par dichroïsme circulaire grâce aux signaux caractéristiques de chaque conformation (Figure 121). Pour l'ADN quadruplexe, le pliage des G-quartets a été généré en ajoutant du NaCl ou du KCl (100 mM) à une solution aqueuse tamponnée (Tris-HCl 50 mM, pH 7,5), ce qui entraîne un repliement différent, comme nous l'avons vu sur la Figure 119.

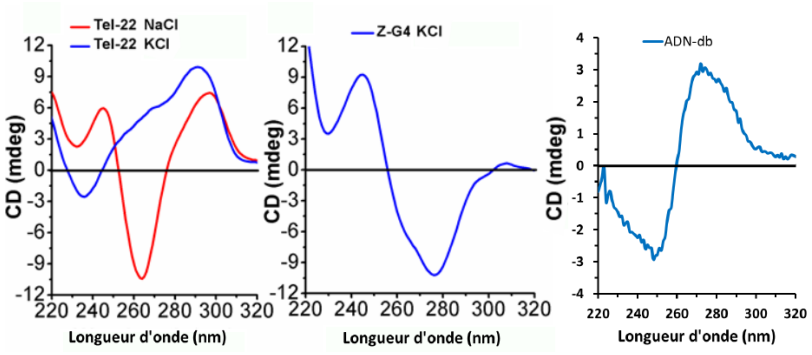


Figure 121 : **A)** Spectres ECD de Tel-22 dans 50 mM Tris pH 7.5 en présence de 100 mM Na^+ (rouge) or 100 mM K^+ (bleu) à 298 K. **B)** Spectre ECD de Z-G4 dans 50 mM Tris pH 7.5 en présence de 100 mM K^+ (bleu) at 298 K. **C)** Spectre ECD de l'ADN-db dans 50 mM Tris pH 7.5.

Les G-quadruplexes sont en effet polymorphes, l'orientation du brin d'ADN modifie sa conformation (Figure 122). Par exemple, si les quatre piliers du G-quadruplexe sont orientés dans la même direction (de 5' à 3', Figure 87), il s'agit d'un G-quadruplexe dit parallèle. En revanche, lorsque deux piliers sont dans une direction et les deux autres dans la direction opposée, il s'agit de G-quadruplexe antiparallèle. Enfin, il existe également des G-quadruplexes hybrides lorsque trois piliers sont orientés dans un sens et un quatrième à l'opposé.[156]

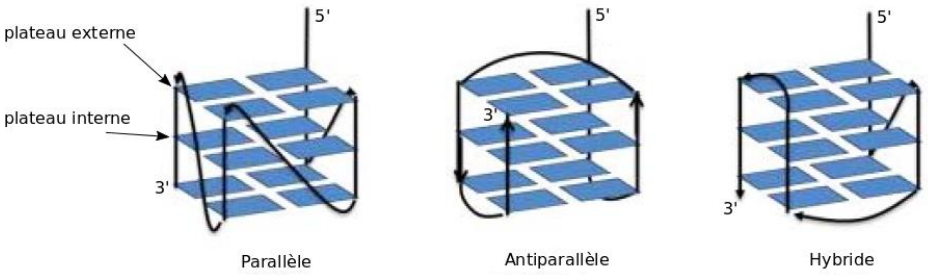


Figure 122 : Représentation schématique de G-quadruplexes parallèle, antiparallèle et hybride. La ligne noire représente la chaîne de nucléotides.

Le cation Na^+ induit des agencements de piliers exclusivement antiparallèles chez Tel-22, ce qui se traduit par un signal ECD avec trois bandes caractéristiques entre 230 et 320 nm, deux bandes positives à 240 nm et 300 nm d'intensités respectives 6 mdeg et 7 mdeg et une négative à 265 nm d'intensité −10,5 mdeg. Le cation K^+ donne une population mixte d'orientations des piliers parallèles et antiparallèles (conformation hybride) donnant un signal ECD à deux bandes positives à 270 et 295 nm et une négative d'intensité à 240 nm. Cette différence de signal provient de la modification de l'interaction π-stacking entre les différents quartets. En revanche, Z-G4, en présence de K^+, subit une torsion hélicoïdale de la conformation de droite à gauche, ce qui se traduit par l'apparition d'une bande négative à 275 nm (−10,5 mdeg) et d'une bande positive à 250 nm (9 mdeg). La structure double brin de l'ADN possède quant à elle, deux bandes caractéristiques, une négative à 250 nm et une positive à 280 nm d'intensité similaire à −3 et 3 mdeg.

Le dichroïsme circulaire est une technique très sensible à la conformation, il s'agit d'une technique standard de suivi de dénaturation de l'ADN et des protéines.[157-158]

IV.2.b. Propriétés chiroptiques des molécules liées aux systèmes d'ADN

Nous avons réalisé les titrages des molécules (±)-**1-OPEG$_5$** et **16**$^{2+}$ par l'ADN quadruplexe et duplexe. Ces molécules, en mélange racémique, ne sont pas actives en ECD. Notre objectif était d'observer l'évolution des bandes ECD caractéristiques des différentes structures d'ADN.

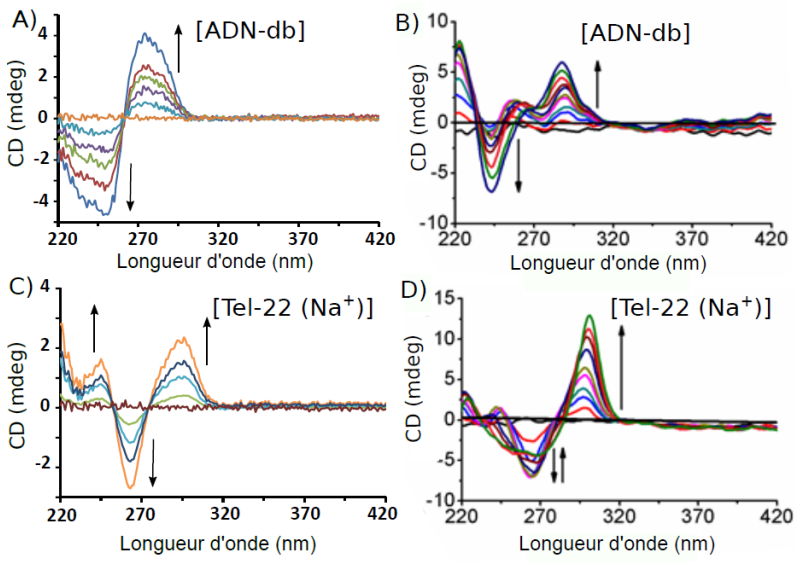


Figure 123 : Spectres ECD de **A)** (±)-**1-OPEG$_5$** en présence en présence d'un ajout d'ADN-db (50 mM Tris-HCl, pH 7,5) [(±)-**1-OPEG$_5$**] = 40 µM et [ADN-db] de 0 à 150 µM, **B) 16**$^{2+}$ en présence d'un ajout d'ADN-db (50 mM Tris-HCl, pH 7,5) [**14**] = 40 µM et [ADN-db] de 0 à 400 µM, **C)** (±)-**1-OPEG$_5$** en présence en présence d'un ajout de Tel-22 (Na^+) (50 mM Tris-HCl, pH 7,5) [(±)-**1-OPEG$_5$**] = 40 µM et [Tel-22 (Na^+)] de 0 à 100 µM, **D) 16**$^{2+}$ en présence d'un ajout de Tel-22 (Na^+) (50 mM Tris-HCl, pH 7,5) [**14**] = 40 µM et [Tel-22 (Na^+)] de 0 à 100 µM.

Comme le montre la Figure 123 A et C, l'ajout progressif respectivement d'ADN-db et de Tel-22 (Na^+) sur (±)-**1-OPEG$_5$** conduit à l'apparition des bandes caractéristiques de ces structures d'ADN (Figure 121). Ceci tend à montrer que (±)-**1-OPEG$_5$** n'interagit pas avec ces différentes structures de l'ADN, et est cohérent avec les observations des évolutions des absorbances présentées précédemment Figure 120. En revanche, par ajout progressif respectivement d'ADN-db et de Tel-22 (Na^+) sur **16^{2+}**, nous observons des changements dans les bandes ECD de l'ADN. Pour l'ADN double brin, nous observons en effet l'apparition de deux bandes positives à 260 et 290 nm contre une seule à 280 nm s'il n'y avait pas d'interaction (Figure 123 B). Pour l'interaction avec les G-quadruplexes, sur l'exemple de Tel-22 (Na^+), présenté Figure 123 D, l'intercalation avec **16^{2+}**est mise en évidence par un élargissement de la bande négative centrée à 260 nm.

Les études par dichroïsme circulaire sont ainsi cohérentes avec les études effectuées par absorption UV-visible témoignant d'une interaction de **16^{2+}** avec les différentes structures de l'ADN alors que **1-OPEG$_5$** n'interagit avec aucune structure d'ADN.

IV.3. Études de l'intercalation de 16^{2+} par fluorescence

IV.3.a. Tests de déplacement compétitif de fluorescence

Afin de fournir des informations supplémentaires sur le mode de coordination de **16^{2+}**, des essais de déplacements compétitifs de fluorescence ont été effectués. Cela consiste à ajouter **16^{2+}** sur un complexe pré-formé ADN-intercalant, où l'intercalant peut être le bromure d'éthidium[159] ou Ant-PIm,[160] (Figure 124) et à étudier l'évolution de la fluorescence.

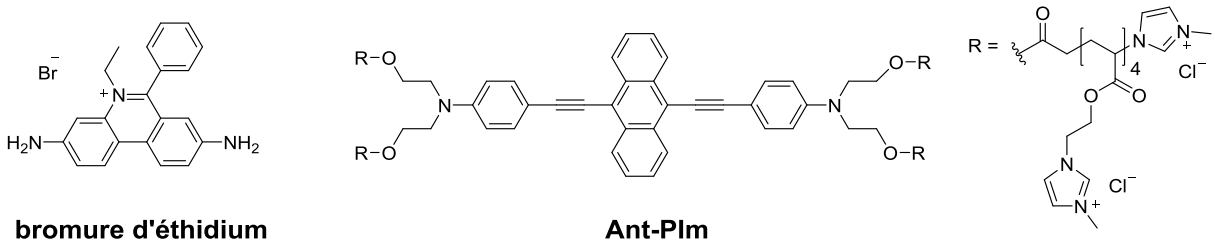


Figure 124 : Structures chimiques du bromure d'éthidium et de Ant-PIm.

Pour l'ADN-db, nous avons utilisé comme intercalant, le bromure d'éthidium (EtBr). Le système ADN-EtBr possède une intensité de fluorescence élevée. Comme le montre la Figure 125 A, l'intensité de fluorescence du système d'ADN-EtBr est progressivement atténuée en augmentant la quantité de **16^{2+}**. Ce résultat suggère que **16^{2+}** se lie à l'ADN duplexe par intercalation en remplaçant l'EtBr des zones de l'ADN riches en guanine et cytosine. La diminution de la fluorescence est liée à la formation d'un système ADN-**16^{2+}** et à EtBr seul qui sont moins fluorescents.

Pour cibler des sites de liaisons des G-quadruplexes, Ant-PIm a été utilisé comme sonde de marqueur de site. En effet, Ant-PIm se lie avec les G-quadruplexes, à la fois aux plateaux internes et externes (Figure 122) par intercalation avec des constantes de dissociation de l'ordre du micromolaire. L'addition de **16**$^{2+}$ à des systèmes Tel-22 (Na^+/K^+)-Ant-PIm induit progressivement une diminution de l'intensité maximale et un décalage bathochromique indiquant le remplacement de la sonde dans les G-quadruplexes (Figure 125 B et C). Cependant, même à une concentration élevée de **16**$^{2+}$, certaines molécules Ant-PIm semblent rester liées aux G-quadruplexes, comme en témoigne un hypsochromisme résiduel par rapport à Ant-PIm seul, indiquant une interaction rémanente. La molécule **16**$^{2+}$ semble ainsi se lier par π-stacking uniquement sur les plateaux externes des G-quadruplexes laissant des molécules Ant-Pim liés aux plateaux internes.

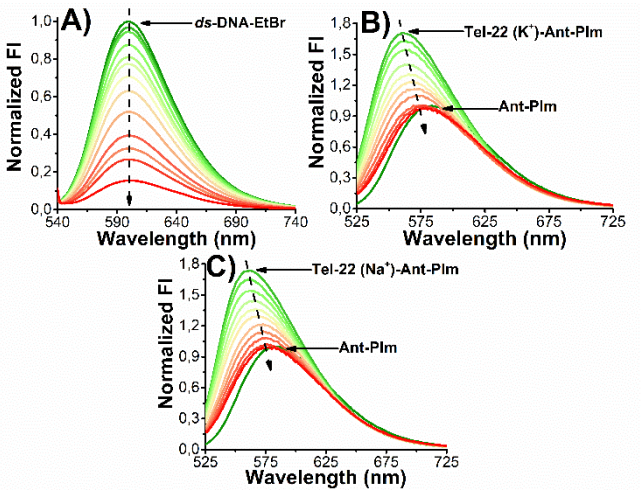


Figure 125 : **A)** Intercalation compétitive entre **16**$^{2+}$ et l'intercalant type EtBr lié à l'ADN-db. L'émission du système AND-db-EtBr diminue progressivement par addition de **16**$^{2+}$ de 0 à 135 µM. [ADN-db]/[EtBr] = 4 and λ_{exc} = 540 nm. **B)** Intercalation compétitive entre 14 et le marqueur Ant-PIm lié au Tel-22 (K^+) ou **C)** au Tel-22 (Na^+). L'émission du système Tel-22-Ant-PIm diminue progressivement par addition de **16**$^{2+}$ de 0 à 60 µM. [Tel-22 (Na^+/K^+)]/[Ant-PIm] = 8 and λ_{exc} = 516 nm.

Cette étude semble ainsi indiquer que **16**$^{2+}$ se lie de manière analogue à EtBr avec l'ADN-db et se lie aux plateaux externes des G-quadruplexes.

IV.3.b. Mesures de fluorescence

Dans une solution aqueuse tamponnée, la molécule **16**$^{2+}$ présente une luminescence significative (Φ_f = 0,12) avec une bande d'émission centrée sur 460 nm. L'évolution du spectre de fluorescence de **16**$^{2+}$, lors de l'addition d'ADN-db (Figure 126 A) ou d'ADN quadruplexe (Figure 126 B), a entraîné une diminution constante du rendement quantique de photoluminescence avec une efficacité d'extinction de luminescence presque complète. Comme pour les titrages UV-Vis, une réduction de luminescence de 90% a été obtenue avec de l'ADN quadruplexe à des concentrations de presqu'un ordre de grandeur inférieures à celles d'un ADN-db, semblant confirmer l'affinité beaucoup plus grande de **16**$^{2+}$ pour les G-quadruplexes.

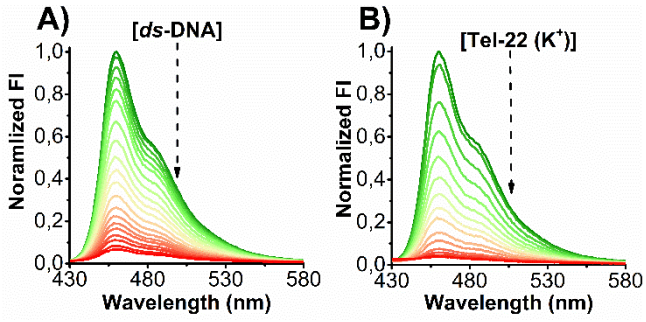


Figure 126 : Spectre de fluorescence de $\mathbf{16}^{2+}$ par ajout de **A)** ADN-db (50 mM Tris-HCl, pH 7,5) et **B)** Tel-22 (K^+) (50mM Tris-HCl, 100 mM KCl, pH 7,5). [$\mathbf{16}^{2+}$] = 20 µM, [ADN-db] de 0 à 120 µM et [Tel-22] de 0 à 18 µM. λ_{exc} = 320 nm

Pour fournir des informations quantitatives, le processus d'extinction de fluorescence a été analysé à l'aide de l'équation de Stern-Volmer. De manière générale, l'extinction de fluorescence peut être due à deux types d'interaction, une extinction par complexation (dite statique) ou une extinction par collision (dite dynamique). L'équation de Stern-Volmer peut s'écrire :

$$\frac{F_0}{F} = 1 + [Q]k_q\tau_0 \qquad \text{dans le cas d'une extinction dynamique}$$

$$\frac{F_0}{F} = 1 + K_S[Q] \qquad \text{dans le cas d'une extinction statique}$$

où F_0 et F correspondent aux aires de fluorescence intégrées à l'état d'équilibre respectivement en l'absence et en présence d'ADN-db ou d'ADN quadruplexe, K_s est la constante de vitesse de Stern-Volmer, en cas d'extinction statique, elle est assimilable à une constante d'association du complexe ADN-ligand, [Q] est la concentration en biomolécule (ADN-db ou ADN quadruplexe), k_q est la constante d'extinction bimoléculaire et τ_0 est la durée de vie moyenne à l'état excité du fluorophore sans biomolécule pris à 10^{-8} s.[161-162]

Un exemple représentatif obtenu pour le système $\mathbf{16}^{2+}$-Tel-22 (Na^+) est présenté Figure 127. L'obtention d'une droite $\frac{F_0}{F} = f([Q])$ montre que notre système respecte le modèle de Stern-Volmer et que nous pouvons extraire des valeurs de K_S et k_q. Toutes les valeurs de K_S et de k_q, calculées pour chaque système d'ADN étudié, sont reportées dans le Tableau 23.

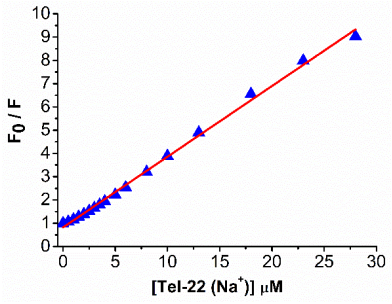


Figure 127 : Courbe de Stern-Volmer pour la désactivation de fluorescence de $\mathbf{16}^{2+}$ par Tel-22 (Na^+)

Systèmes	K_s (M^{-1})	k_q ($M^{-1}.s^{-1}$)
16^{2+}-ADN-db	$4{,}1 \pm 0{,}2.10^4$	$4{,}1 \pm 0{,}2.10^{12}$
16^{2+}-Tel-22 (Na^+)	$3{,}5 \pm 0{,}2.10^5$	$3{,}5 \pm 0{,}2.10^{13}$
16^{2+}-Tel-22 (K^+)	$5{,}2 \pm 0{,}3.10^5$	$5{,}2 \pm 0{,}3.10^{13}$
16^{2+}-Z-G4-(K^+)	$3{,}0 \pm 0{,}1.10^5$	$3{,}0 \pm 0{,}1.10^{13}$

Tableau 23 : Paramètres d'extinction pour l'interaction de **16**$^{2+}$ avec les structures duplexes ou quadruplexes de l'ADN.

La nature statique de l'extinction peut être confirmée par l'analyse des valeurs de k_q. En effet, la valeur de k_q reflète l'efficacité d'extinction ou l'accessibilité des fluorophores aux biomolécules (quencher). Dans le cas d'une extinction par collision, elle est de l'ordre de 10^{10} $M^{-1}.s^{-1}$.[162] Des valeurs plus faibles résultent d'une gêne stérique du fluorophore et des valeurs plus élevées, comme celles obtenues ici d'environ 10^{13} $M^{-1}.s^{-1}$ (Tableau 23) indiquent la formation d'un complexe à l'état fondamental entre **16**$^{2+}$ et les différentes structures de l'ADN.

La comparaison des valeurs de K_S (Tableau 23) entre la structure de l'ADN canonique et non canonique confirme que l'efficacité de la liaison à la première est bien inférieure à celle de la seconde. Par exemple, **16**$^{2+}$ avec Tel-22 (K^+) présente une valeur de constante d'association presque 13 fois supérieure à celle mesurée avec l'ADN-db. La molécule **16**$^{2+}$ présente ainsi le comportement d'une sonde très discriminatoire entre ADN duplexe et quadruplexe.

Pour aller plus loin, une étude a été menée pour élucider les caractéristiques physicochimiques du processus de liaison. Pour cela, le titrage par fluorescence a été réalisé en ajoutant des quantités croissantes des différentes structures d'ADN à une solution de **16**$^{2+}$ avec une concentration constante. La représentation graphique des variations d'intensité de luminescence relatives en fonction de la concentration en ADN a donné les courbes hyperboliques illustrées à la Figure 128.

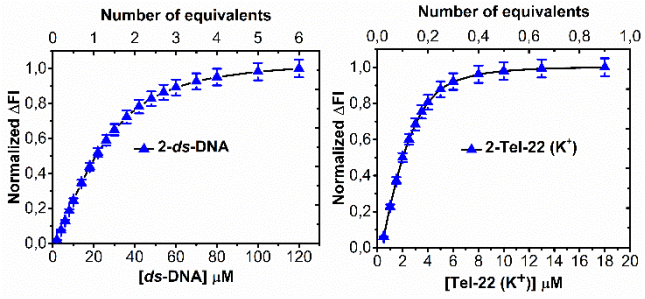


Figure 128 : Titrage fluorimétrique de **16**$^{2+}$ par concentration croissante d'ADN-db et de Tel-22 (K^+). [**16**$^{2+}$]= 20 µM, [AND-db] de 0 à 120 µM et [Tel-22] de 0 à 18 µM. ΔF est défini comme la différence entre les aires d'intégration de **16**$^{2+}$ avant et après addition d'ADN-db ou de Tel-22 (K^+).

Grâce à ces mesures, nous pouvons déterminer la quantité de ligand **16**$^{2+}$ libre et lié à l'ADN. Ces données ont ainsi été intégrées à un modèle de Scatchard, permettant de représenter l'équilibre de fixation d'un ligand sur une biomolécule.[163] Pour cela, nous utilisons l'équation générale suivante :

$$\frac{r}{D_f} = nK_a - rK_a$$

où r est le nombre de moles de **16**$^{2+}$ liées par mole d'ADN duplexe ou quadruplexe, D_f est la concentration molaire de **16**$^{2+}$ libre, n est le nombre de sites de liaison et K_a, la constante d'association. Pour une liaison simple ligand-récepteur de stœchiométrie 1:1, le diagramme de Scatchard devrait être une droite, or comme illustré sur la Figure 129, en traçant r en fonction de r/Df, nous obtenons des courbes concaves. Ainsi, ces graphes indiquent une coopérativité positive et/ou une participation à l'interaction de plusieurs sites avec des affinités de liaison équivalentes, à l'instar de la liaison de l'oxygène à l'hémoglobine.

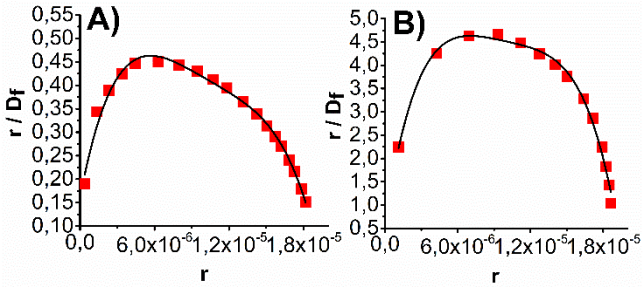


Figure 129 : Diagrammes de Scatchard pour les systèmes **A)** **16**$^{2+}$-ADN-db et **B)** **16**$^{2+}$-Tel-22 (K^+).

Afin de mieux élucider cette hypothèse, une analyse structurelle plus détaillée a été réalisée en implémentant dans le calcul une transformation linéaire de Hill basée sur l'équation suivante :

$$\log\left[\frac{r}{(r_{max} - r)}\right] = n\left[\log(D_f)\right] - \log(K_a^{-1})$$

où r_{max} est la valeur de saturation des sites de liaison extrapolée du graphe de Scatchard et *n* est le coefficient de Hill.

Le coefficient de Hill *n* peut être vu comme un paramètre non entier qui dépend du degré de coopérativité entre les sites de liaison du ligand en interaction, la valeur de *n* augmente avec le degré de coopérativité d'une réaction. Dans le cas où $n = 1$, la réaction de liaison du ligand est dite non coopérative. Une réaction, où $n > 1$, est dite à coopérativité positive : la liaison du ligand augmente l'affinité du récepteur pour les liaisons du ligand ultérieures. Inversement, si $n < 1$, la réaction est dite à coopérativité négative, c'est-à-dire que la liaison du ligand diminue l'affinité du récepteur pour les liaisons ultérieures du ligand.[163]

La corrélation des données avec cette équation a pour résultat des droites de coefficient de corrélation R^2 supérieurs à 0,99, ce qui valide l'applicabilité de ce modèle pour nos systèmes (Figure 130).

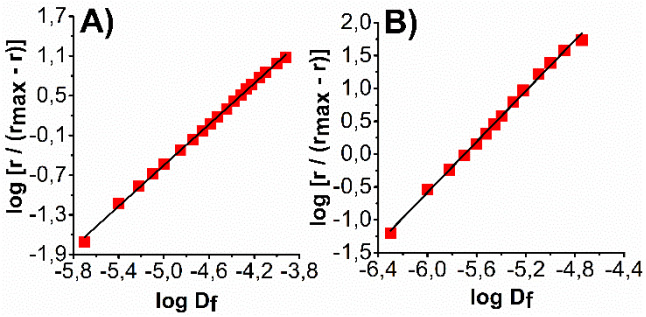


Figure 130 : Graphes de Hill pour les systèmes **A)** $\mathbf{16}^{2+}$ADN-db et **B)** $\mathbf{16}^{2+}$-Tel-22 (K^+).

Systèmes	K_a (M^{-1}) selon Hill	n Hill
$\mathbf{16}^{2+}$-ADN-db	$4,4 \pm 0,2.10^4$	1,6
$\mathbf{16}^{2+}$-Tel-22 (Na^+)	$2,6 \pm 0,3.10^5$	1,3
$\mathbf{16}^{2+}$-Tel-22 (K^+)	$5,0 \pm 0,3.10^5$	1,9
$\mathbf{16}^{2+}$-Z-G4-(K^+)	$3,6 \pm 0,3.10^5$	1,7

Tableau 24 : Constantes d'association (K_a) et nombre de sites de liaison (n) pour l'interaction entre $\mathbf{16}^{2+}$ et les structures duplexes ou quadruplexes de l'ADN.

Comme indiqué dans le Tableau 24, les constantes d'association extrapolées à partir du tracé de Hill confirment que $\mathbf{16}^{2+}$, en présence de structures ADN non canoniques, affiche des constantes d'affinité d'un ordre de grandeur supérieur à celui en présence de duplexe, en accord avec les expériences de Stern-Volmer (Tableau 23). De plus, $\mathbf{16}^{2+}$ montre une constante d'association 2 fois plus élevée en présence de Tel-22 (K^+) qu'avec Tel-22 (Na^+), ce qui correspond encore aux données de Stern-Volmer (Tableau 23).

Les valeurs de coefficient de Hill se situent entre 1,3 et 1,9 et confirment bien une réaction de liaison à coopérativité positive entre les différentes structures de l'ADN et la molécule $\mathbf{16}^{2+}$, comme l'avaient montré les diagrammes de Scatchard (Figure 129).

V. Conclusion et perspectives

Dans ce chapitre, nous avons décrit la synthèse et l'étude structurelle détaillée de $\mathbf{16}^{2+}$, un nouveau composé poly(hétéro)aromatique étendu de la série (diazonia)tétrabenzonaphtacène. Cette molécule est générée photochimiquement à partir du dérivé de quinoléine parent **1-OPEG$_5$**.

Contrairement à la molécule **1-OPEG$_5$**, la molécule **16^{2+}** s'associe efficacement à divers dérivés de l'ADN canoniques et non canoniques avec une grande affinité de liaison. Dans tous les cas, l'association entraîne des modifications marquées du spectre d'absorption et une atténuation presque quantitative de la luminescence centrée à 460 nm. L'analyse des données a non seulement confirmé la liaison associative de la sonde, mais a également souligné sa très grande sélectivité pour l'ADN quadruplexe par rapport à l'ADN génomique double brin. Les résultats obtenus en analysant les titrages réalisées à l'aide de modèles associatifs (graphe de Hill, diagramme de Scatchard) et ainsi que la capacité de **16^{2+}** à remplacer les marqueurs de site duplexe et quadruplexe bien connus (EtBr et Ant-PIm), nous ont amenés à proposer un mécanisme de liaison coopératif d'intercalation avec les duplexes et de liaison aux plateaux externes pour les G-quadruplexes.

Cette dernière caractéristique, combinée à la remarquable propriété de génération d'oxygène singulet photoinduit de **16^{2+}**, fait de cette molécule, une candidate très attrayante pour des thérapies du cancer utilisant la dualité thérapie photodynamique et sélectivité pour les télomères.

La molécule **1-OPEG$_5$** ne présentant pas d'interaction avec l'ADN, la molécule **8-OPEG$_5$** ne nous paraît pas pertinente à étudier. En revanche, des études d'interaction des molécules monomériques **13-OPEG$_5$** et **14-OPEG$_5$** sont en cours afin de déterminer si le manque d'interaction de **1-OPEG$_5$** provient de sa structure hélicoïdale, pouvant aussi bien favoriser que gêner l'interaction, ou de la présence des chaînes PEG.

Chapitre 4 : Modification du squelette avec des acides boroniques pour la détection de sucres

I. Les acides boroniques : outils de reconnaissance moléculaire

I.1. Présentation

Les acides boroniques sont des composés organiques trivalents composés d'un atome de bore lié à deux groupes hydroxyles et à un groupe alkyle, vinyle ou aryle (Figure 131).[164]

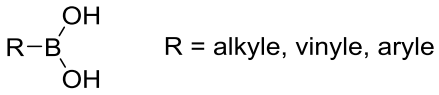


Figure 131 : Structure générale d'un acide boronique.

Ils ont été isolés pour la première fois en 1860 par Frankland[165] et sont particulièrement connus comme réactifs pour la synthèse de liaisons carbone-carbone dans la réaction de couplage organométallique de Suzuky-Miyaura.[166] La liaison carbone-carbone est formée par réaction entre un groupe aryle substitué par un acide boronique et un groupe aryle halogéné, sous l'action d'un catalyseur de palladium.

En plus de leur utilisation en tant qu'agents de couplage, les acides boroniques ont également le potentiel d'interagir réversiblement avec une grande variété de motifs moléculaires et, en particulier, avec des diols.[167]

I.2. Structure et géométrie

Le bore ne respecte généralement pas la règle de l'octet et possède une orbitale p vacante. Il possède alors un environnement électronique et une géométrie trigonale plane. Cependant, son orbitale vacante lui confère un caractère d'acide de Lewis, et un groupement nucléophile peut venir remplir cette orbitale. Le bore porte alors une charge négative et possède un environnement électronique et une géométrie tétraédrique (Figure 132).

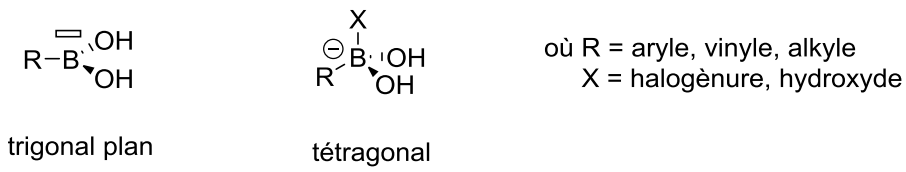


Figure 132 : Géométrie autour d'un atome de bore.

I.3. Équilibre en présence de nucléophile

I.3.a. Équilibre en milieu aqueux, caractère acide des acides boroniques

Dans l'eau, un acide boronique est en équilibre avec une forme quaternaire portant une charge négative : l'ion boronate,[168] comme le montre la Figure 133.

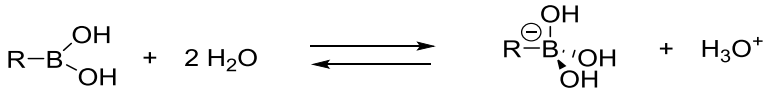


Figure 133 : Équilibre d'ionisation des acides boroniques dans l'eau.

Les pK_a des couples acide boronique/ion boronate sont proches de 9, par exemple le couple acide-base de l'acide phénylboronique possède un pK_a de 8,8.[164] Ce pK_a peut être modulé par l'introduction de groupements chimiques électro-attracteurs ou -donneurs sur le cycle aromatique. En effet, l'ajout d'un groupement électro-attracteur entraîne une augmentation de l'acidité de l'acide boronique et donc une diminution du pK_a, le couple acide-base de l'acide 4-nitrophénylboronique possède un pK_a de 7,1. Au contraire, la présence d'un groupement électro-donneur, tels que des méthyles, empêche partiellement la formation de l'ion boronate et diminue donc l'acidité, le couple acide-base de l'acide 2-méthylphénylboronique a ainsi un pK_a de 9,7.

I.3.b. Complexation diol-acide boronique

En présence de molécules portant des fonctions diols, un acide boronique réagit pour donner un équilibre, illustré Figure 134, avec un ester boronique cyclique et deux molécules d'eau. Le terme « complexation » habituellement utilisé ici, ne doit pas être assimilé à une complexation de ligand sur un métal. En effet, les liaisons bore-oxygène formées sont covalentes et réversibles.

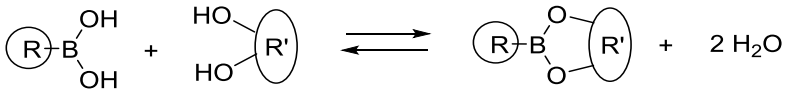


Figure 134 : Représentation de l'équilibre de formation d'ester boronique entre un diol et un acide boronique.

La formation et la stabilité des esters boroniques dépend du pH de la solution et est globalement favorisée à pH élevé. La Figure 135 présente un schéma communément admis dans la littérature,[169] qui décrit les différents équilibres impliquant la formation de l'ester boronique et les équilibres acido-basiques possibles. Selon ce modèle, la forme trigonale de l'acide boronique s'hydrolyse en ion boronate avec une constante d'acidité K_a, puis réagit avec le diol pour former l'ester boronique avec une constante de formation K_{tet}. Cette voie serait plus rapide que la formation première de l'ester boronique ($K_{trig} < K_{tet}$) en équilibre avec sa forme chargée via une constante d'acidité K_a'.

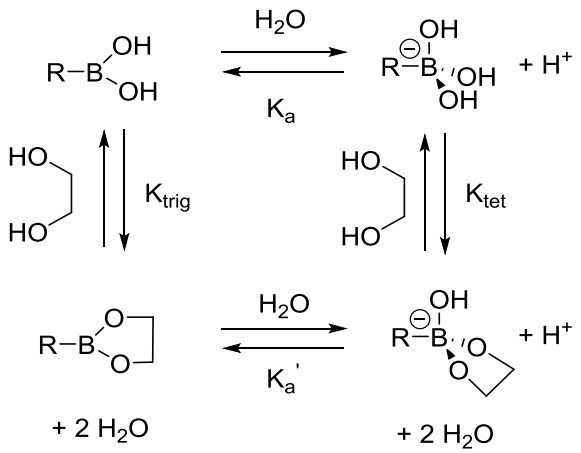


Figure 135 : Équilibre diol/acide phénylboronique, d'après Bosh, Flyes et James.[169]

Des études de Springsteen et Wang,[170-171] montrent que l'on peut former des ester boroniques avec une grande constante de formation mais qu'il est compliqué de pouvoir déterminer proprement cette constante. Pour cela, il faut prendre en compte toutes les formes trigonales et tétragonales en solution. Ils ont, quant à eux, réussi à déterminer des constantes de formation mettant en œuvre une technique spectroscopique basée sur la fluorescence d'une molécule-sonde l'Alizarin Red S (Figure 136).

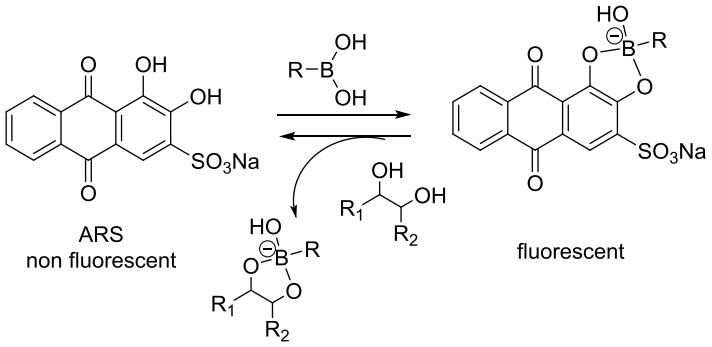


Figure 136 : Complexation compétitive d'un acide boronique avec l'Alizarin Red S (ARS) et un 1,2-diol.[170]

La formation de liaisons rapides et réversibles, entre des acides boroniques et des diols pour former des esters boroniques, fait des acides boroniques un outil de choix pour servir de détecteur moléculaire et ils ont été particulièrement développés pour la détection de sucres.[172]

II. Détection des sucres par les acides boroniques

II.1. Les sucres : cibles de choix

Les sucres jouent de nombreux rôles biologiques cruciaux. Ils peuvent être utilisés en tant que source d'énergie comme par exemple l'amidon ; ils possèdent également des rôles structuraux tel celui de la

cellulose pour les plantes ou encore des rôles de reconnaissance cellulaire.[173] La Figure 137 regroupe les structures de quelques sucres courants et des composés énoncés précédemment.

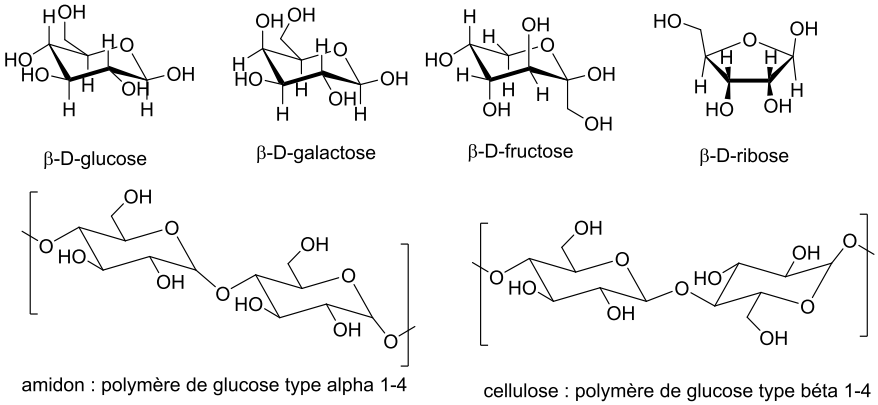


Figure 137 : Exemples de sucres jouant des rôles biologiques importants.

Dans les systèmes biologiques, ce sont des enzymes qui sont utilisées pour reconnaître les différents sucres avec une grande sélectivité grâce à leur chiralité et leur arrangement spatial spécifique. En effet, comme le montre la Figure 137, les sucres possèdent de nombreux groupes hydroxyles et ne diffèrent entre eux que par leur position dans l'espace. La reconnaissance moléculaire des sucres par ces récepteurs naturels hautement sélectifs permet de contrôler de nombreux processus biologiques comme le repliement des protéines, le contrôle du métabolisme ou encore la résistance au stress.[174]

Ainsi, le développement de détecteurs synthétiques des sucres fait l'objet de nombreuses recherches. Ces détecteurs mènent en effet à différentes applications dans le milieu médical, comme le traitement d'infections, ou le suivi de la glycémie dans le cas de personnes atteintes de diabètes.[175]

Cependant, cette détection avec des capteurs artificiels des sucres pose certaines difficultés.[176] De nombreux récepteurs synthétiques ne se dissolvent pas bien dans une solution aqueuse dans laquelle les sucres sont solubles et la sélectivité est généralement difficile à obtenir dans la mesure où les sucres simples présentent très peu de différences structurelles, à l'exception des configurations de certains centres stéréogènes (Figure 137).

Pour surmonter ces différentes difficultés, un soin particulier est apporté au design des capteurs potentiels et différentes méthodes de détection sont développées.

II.2. Méthodes de détection

Deux méthodes classiques sont utilisées pour concevoir des systèmes de détection de sucres : la détection directe et la détection indirecte. Ces méthodes de détection sont illustrées Figure 138 et détaillées dans les paragraphes suivants.

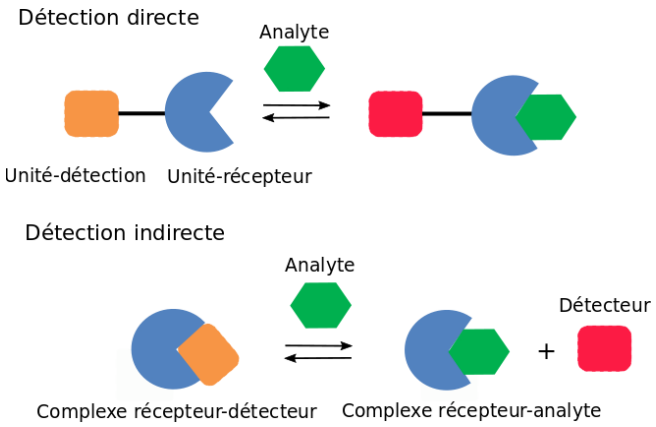


Figure 138 : Illustration des deux systèmes classiques utilisés pour la détection de substrat, adaptée de l'article de Liang et Bonizzoni.[176]

II.2.a. Méthode de détection directe

Pour la détection directe, une unité de détection est connectée de manière covalente et permanente à une unité de reconnaissance ; la liaison de l'analyte d'intérêt à l'unité de reconnaissance entraîne un changement de signal. Pour la détection d'un sucre, les unités de reconnaissance peuvent être des récepteurs supramoléculaires biomimétiques ouverts ou macrocycliques, comme les récepteurs développés par Mazik,[177] Roelens[178] ou Davis[179] (Figure 139).

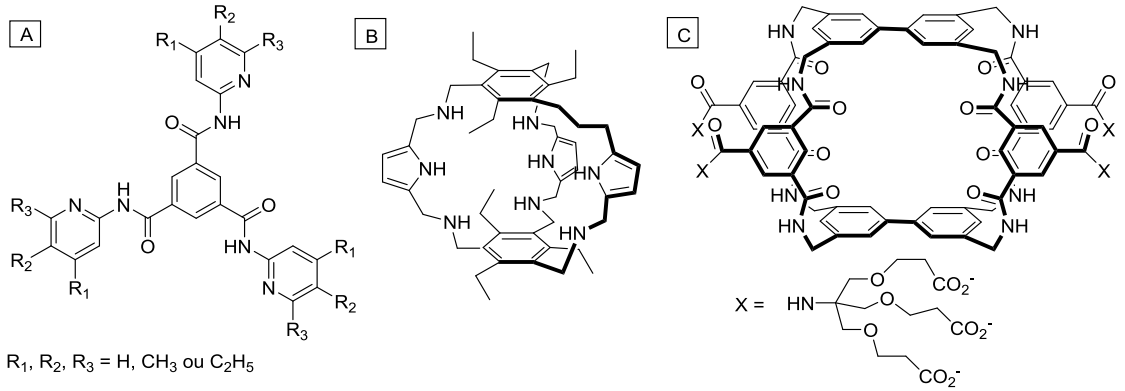


Figure 139 : Exemples de récepteurs synthétiques biomimétiques développés par : **A** : Mazik,[177] **B** : Roelens,[178] **C** : Davis.[179]

Ils peuvent également contenir un fragment acide boronique effectuant des liaisons réversibles avec les fonctions diols des sucres (Figure 140). Nous nous sommes plus particulièrement intéressés à ce type de récepteurs. La détection des sucres est généralement effectuée en exploitant un changement des propriétés d'absorption ou d'émission d'un chromophore approprié.

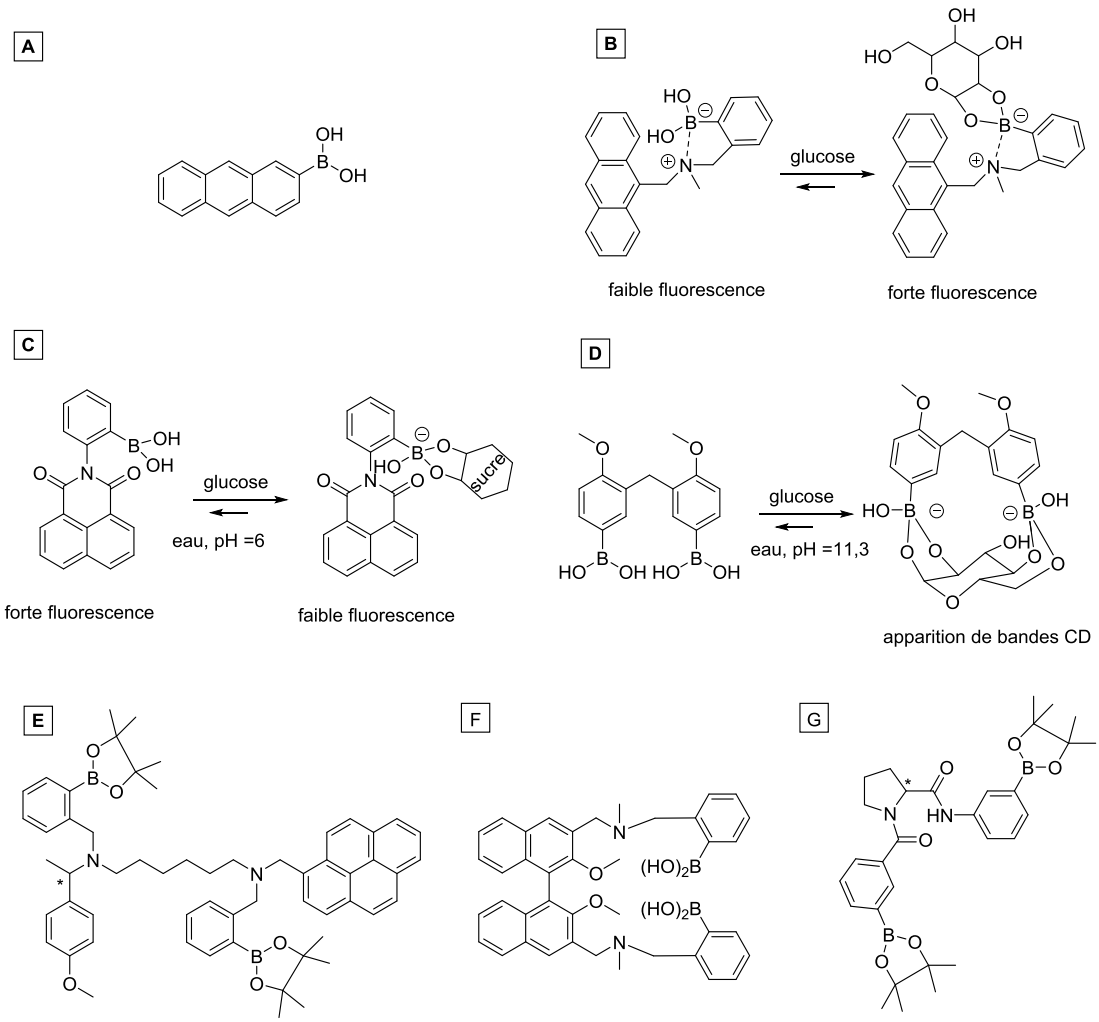


Figure 140 : Exemples de sondes pour la détection directe de diols. **A** : premier exemple de détection de sucre par fluorescence,[180] **B** : par augmentation de la fluorescence,[181] **C** : par diminution de la fluorescence,[182] **D** : par apparition de bandes de dichroïsme circulaire,[183] **E** : par augmentation de la fluorescence et avec une sélectivité accrue en présence d'un centre stéréogène,[184] **F** : reconnaissance énantiosélective de diols par fluorescence.[185] **G** : reconnaissance énantiosélective de diols par CD.[186]

Depuis les premiers travaux de Yoon et Czarnik en 1992, où ils ont décrit l'emploi de l'acide 2-anthrylboronique pour la détection de sucre par fluorescence (Figure 140 A),[180] Shinkai et James, entre autres, ont considérablement développé les acides boroniques comme détecteurs de sucres. Par exemple, Shinkai *et al* ont développé des détecteurs basés sur du transfert électronique photo-induit (PET).[181] Ceux-ci contiennent un fragment benzylamine, lié à un acide boronique en position ortho ainsi qu'à un fluorophore anthracène (Figure 140 B). En l'absence d'analyte, le groupement benzylamine interagit avec l'acide boronique et ainsi inhibe la fluorescence de l'anthracène. En revanche la complexation avec un sucre rend l'interaction bore-amine plus faible, ce qui permet de mesurer une augmentation de la fluorescence de l'anthracène. Lakowicz *et al* ont, quant à eux, montré l'intérêt d'un acide N-phénylboronique conjugué à une 1,8-naphtalimide dans la détection du glucose par diminution de la fluorescence (Figure 140 C).[182] En présence de sucre ou à fort pH, ils observent en effet une

diminution de la fluorescence due à un processus PET impliquant la forme anionique de l'acide boronique. Shinkai a également exploité la chiralité des sucres pour mettre en évidence la détection du glucose par un dimère de l'acide 4-méthoxyphénylboronique (Figure 140 D).[183] Ce dimère est achiral et donc optiquement inactif alors qu'en présence du glucose chiral, le complexe est optiquement actif et détectable par dichroïsme circulaire. Des détecteurs de sucres contenant des centres stéréogènes ont été développés pour augmenter la sélectivité envers les sucres, James *et al* ont montré que ces détecteurs étaient plus sélectifs des sucres tels le D-glucose et le D-galactose que leurs analogues non chiraux (Figure 140 E).[184] Ils ont également travaillé sur un diacide boronique greffé à un binaphtol pour reconnaître sélectivement les énantiomères des sucres par fluorescence[185] (Figure 140 F). Plus récemment, en 2018, ils ont publié un récepteur utilisant la chiralité de la proline pour détecter la complexation du glucose par dichroïsme circulaire (Figure 140 G).[186]

II.2.b. Méthode de détection indirecte

Pour une méthode de détection indirecte, les unités de reconnaissance et de détection sont des molécules distinctes, maintenues ensemble par des interactions réversibles pour former un capteur supramoléculaire. Lors de la mise en présence avec des analytes, l'unité de détection est alors remplacée par l'analyte, menant à un changement de signal du détecteur (Figure 141). Les propriétés d'un système de détection de méthode indirecte peuvent donc être ajustées plus facilement en raison de la flexibilité accrue offerte par la liaison non covalente.

Les exemples de détection de sucre par mesure indirecte sont plus rares dans la littérature.

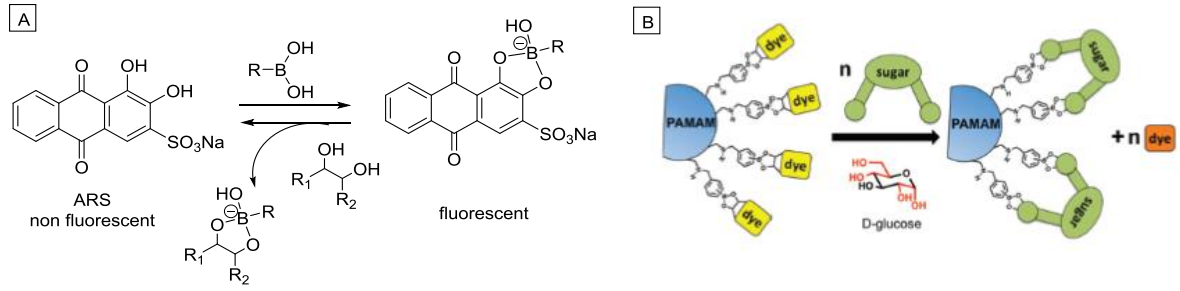


Figure 141 : Exemple de détection indirecte de diol par diminution de la fluorescence : **A** : Complexation compétitive d'un acide boronique avec l'Alizarin Red S (ARS) et un 1,2-diol [170], **B** : Complexation compétitive un fluorophore et 1,2-diol [176]

Par exemple, Springsteen et Wang ont développé un système à trois composants contenant l'Alizarine Rouge S (ARS), l'acide phénylboronique et un diol (ou un sucre) et ils ont étudiés l'influence du pH et du solvant sur la stabilité de l'ester boronique (Figure 141 A). Ils ont montré la capacité à détecter les sucres par extinction de la fluorescence du milieu en présence de sucre.[170] Liang et Bonizzoni ont créé un dendrimère poly(amidoamine) (PAMAM) sur lequel ils ont greffé des bras fonctionnalisés par des acides boroniques complexés avec des fluorophores (Figure 141 B).[176] Ils ont montré que ce système

pouvait effectuer une discrimination entre le fructose, le glucose, le galactose et le ribose dans l'eau. Selon le même modèle que Springsteen et Wang, ils ont pu suivre la décroissance de la fluorescence du système PAMAM-fluorophore par ajout des sucres dans le milieu. En effet, les sucres remplaçent les fluorophores en se complexant à l'acide boronique, ce qui provoque une extinction de la fluorescence du fluorophore.

II.3. Objectifs

Notre objectif était d'utiliser les familles de molécules faisant l'objet de cette thèse, et notamment la molécule **1-OH**, pour détecter des sucres. Comme le montre la Figure 142, les deux méthodes, directe et indirecte, ont été envisagées.

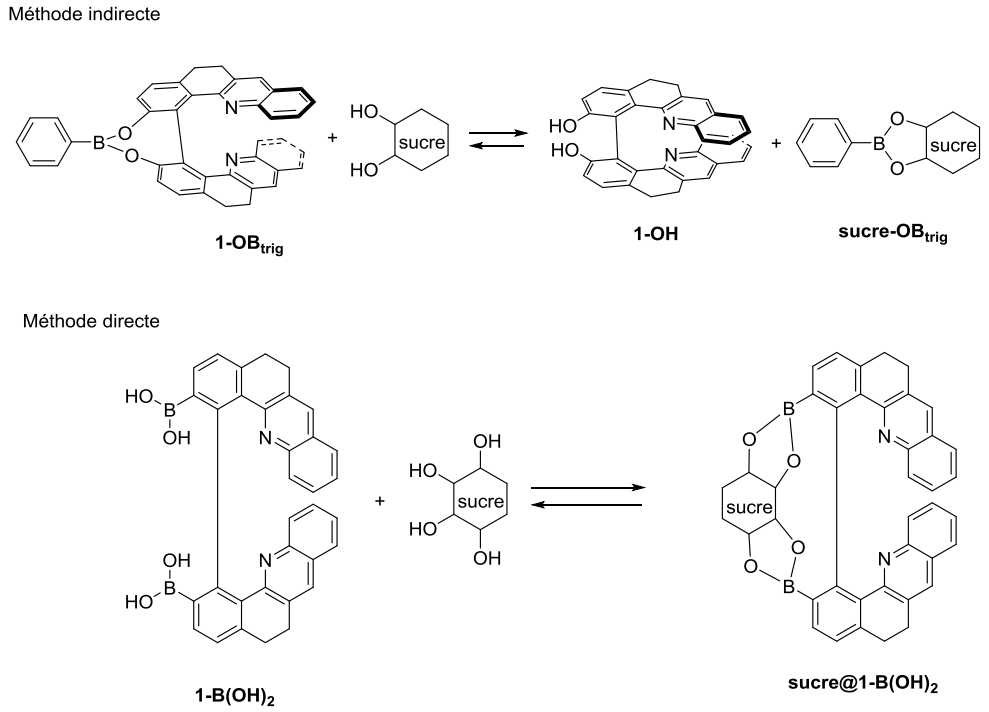


Figure 142 : Équilibres de détection de sucre par un complexe de bore par voie directe et indirecte.

La méthode indirecte consiste à former l'adduit de bore **1-OB$_{trig}$**. Celui-ci, en présence de sucre, conduirait à un nouvel adduit **sucre-OB$_{trig}$** en libérant **1-OH**. La méthode directe nécessite de fonctionnaliser la molécule biaryle **1-OH** avec des acides boroniques pour lier le récepteur (acide boronique) et détecteur (**1-OH**). L'objectif était d'étudier les changements de propriétés spectroscopiques de **1-OH**. Ces équilibres peuvent être étudiés en RMN du proton ^{1}H, méthode d'analyse facile d'accès au laboratoire et qui permettrait de valider la méthode sans nécessiter d'utiliser des molécules énantiopures. En effet, comme le rappelle la Figure 143, nous avions observé des déplacements de déplacements chimiques notamment des pics aromatiques entre la forme libre **1-OMe** et celle de son homologue **1-OCH$_2$O**, contrainte avec un pont CH_2. Par exemple, le déplacement

chimique du proton c en para de l'azote pyridinique est de 7,37 ppm pour **1-OMe** et de 7,21 pour son analogue ponté **1-OCH$_2$O**. De la même manière, nous pouvons nous attendre à des déplacements au niveau des pics aromatiques de **1-OH** libre ou complexé avec un acide boronique **1-OB$_{trig}$** pour la méthode indirecte ou entre la molécule **1-B(OH)$_2$** et **sucre@1-B(OH)$_2$** pour la méthode directe (Figure 142).

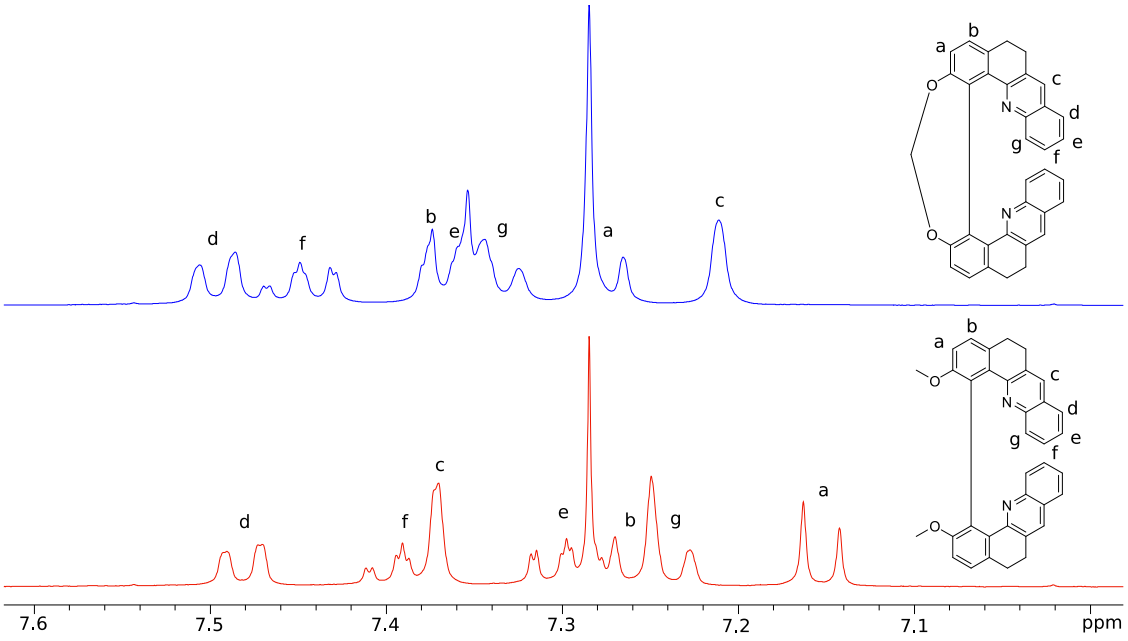


Figure 143 : Spectres RMN ^{1}H de la zone des protons aromatiques de **1-OCH$_2$O** (en bleu) et de **1-OMe** (en rouge).

La RMN du bore ^{11}B peut également permettre d'étudier ces équilibres. Il existe en effet des déplacements chimiques importants du signal du bore sous forme d'acide boronique ou d'ester boronique. L'acide phénylboronique possède un déplacement chimique du bore ^{11}B à 9,33 ppm dans le chloroforme deutéré,[187] alors qu'un ester boronique possède un déplacement chimique de l'ordre de 30 ppm dans le même solvant.[188] L'ester phénylboronique de diéthyl par exemple possède un déplacement chimique de 28,6 ppm.[189]

Une autre possibilité est d'étudier ces équilibres par dichroïsme circulaire. Cette technique est une méthode d'analyse sensible, qui permet de travailler dans des solvants non deutérés et à plus faibles concentrations que pour la RMN. La position et l'intensité des bandes en dichroïsme circulaire sont très sensibles à l'environnement de la molécule, à sa géométrie en solution et aux effets électroniques sur la molécule. La détection de sucre pourrait ainsi être très visible par dichroïsme circulaire. De la même manière que pour la RMN, le système **1-OH** complexé ou non complexé peut être mis en parallèle du système **1-OMe** avec son analogue ponté **1-OCH$_2$O**. En comparant les spectres de dichroïsme circulaire des deux énantiomères de **1-OMe** et de son analogue ponté **1-OCH$_2$O** sur la Figure 144, nous constatons qu'il existe des longueurs d'onde pour lesquelles il y a une inversion de signe entre un même

énantiomère des molécules pontées ou libres. En effet, à 232 nm, la molécule (+)-**1-OCH$_2$O** présente une bande positive à +133 L.mol^{-1}.cm^{-1} alors que (+)-**1-OMe** a une bande négative à −43 L.mol^{-1}.cm^{-1}, de même à 351 nm, la (+)-**1-OCH$_2$O** présente une bande positive à +25 L.mol^{-1}.cm^{-1} alors que la (+)-**1-OMe** a une bande négative à −24 L.mol^{-1}.cm^{-1}. Ces inversions de signes peuvent permettre d'envisager des détecteurs de sucres, par mesure à une longueur d'onde choisie. De plus, la chiralité des molécules étudiées peut apporter une augmentation de la sélectivité dans la reconnaissance des sucres.

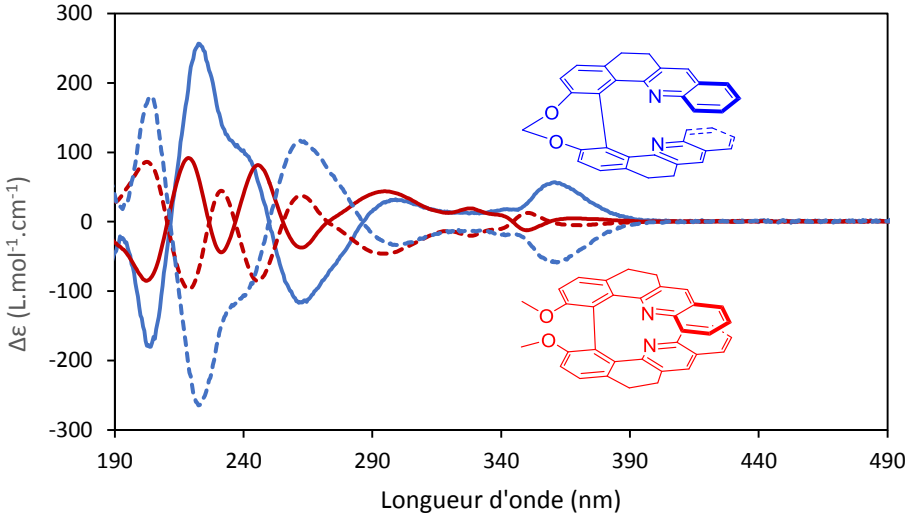


Figure 144 : En bleu, spectres ECD dans MeCN de la **(+)-1-OCH$_2$O** (trait plein) et de la **(−)-1-OCH$_2$O** (tiret), c= 10^{-5} M. En rouge, spectres ECD dans MeCN de la **(+)-1-OMe** (trait plein) et de la **(−)-1-OMe** (tiret), c= 10^{-5} M.

Nous avons, dans un premier temps, tenté de réaliser une détection de sucre par voie indirecte. Pour obtenir rapidement une preuve de concept, nous avons mené les premiers essais de détection de sucres en milieu organique.

III. Réaction compétitive entre un sucre et une molécule biaryle : reconnaissance indirecte

III.1. Essais de synthèse

Une optimisation préalable à la synthèse de la molécule **1-OB$_{trig}$**, présentée Figure 142, a été tentée avec le 1,1'-bi-2-naphtol (BINOL) à la place de la **1-OH** car le BINOL est une molécule commerciale, facile à obtenir, et avec une réactivité similaire au niveau des groupements phénols (Figure 145).

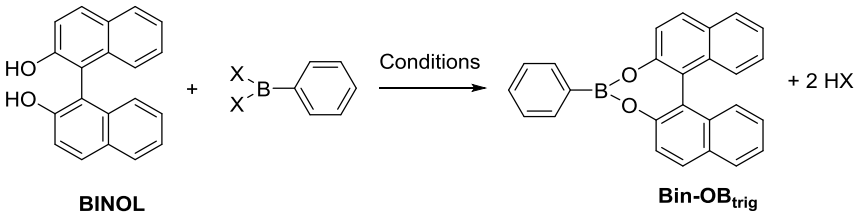


Figure 145 : Essais de synthèses sur l'exemple du BINOL en tant que diol.

Pour cela, nous avons utilisé le protocole décrit de la synthèse de l'ester phénylboronique à partir du BINOL décrite dans une publication de Kaufmann.[190] Cette synthèse s'effectue à l'aide d'un Dean-Stark dans le toluène pour retirer l'eau formée par la réaction et donc, tirer la réaction dans le sens de formation de l'ester boronique (Tableau 25 entrée 1).

Entrées	Diol	X	Conditions	Rendement
1	BINOL	-OH	Dean-Stark, toluène, 72h[190]	-
2	BINOL	-OH	Tamis moléculaire 4Å, CH_2Cl_2, 40°C	-
3	BINOL	-OH	Na_2SO_4, CH_2Cl_2, 40°C	-
4	pinacol	-Cl	Et_3N, CH_2Cl_2, 40°C[191]	94 %
5	BINOL	-Cl	Et_3N, CH_2Cl_2, 40°C	-
6	1,4-butandiol	-Cl	Et_3N, CH_2Cl_2, 40°C[191]	43 %

Tableau 25 : Différentes conditions testées pour la synthèse de **Bin-OB$_{trig}$**.

Comme nous n'avons pas réussi à reproduire le résultat décrit dans l'article, d'autres conditions ont été tentées. La différence réside principalement dans le moyen de retirer l'eau du système et consiste soit à utiliser un tamis moléculaire 4 Å (Tableau 25 entrée 2), soit à ajouter du sulfate de sodium au milieu (Tableau 25 entrée 3). Là encore, l'ester boronique n'a pas pu être isolé. Face à l'absence de réaction avec l'acide phénylboronique, nous avons choisi d'utiliser le dichlorure de phénylbore. Grâce aux effets inductifs attracteurs du chlore, ce dernier est plus réactif que l'acide boronique et conduit avec de bons rendements à l'ester boronique du pinacol (Tableau 25 entrée 4).[191] La formation de cet ester boronique est favorisée par la présence des deux groupements *gem*-méthyle du pinacol qui permettent une pré-organisation spatiale pour la formation de l'ester boronique cyclique. De plus, le cycle formé est un cycle à 5 chaînons, sa formation est donc favorisée thermodynamiquement. Malheureusement, l'essai de synthèse de la molécule recherchée **Bin-OB$_{tri}$** a été un nouvel échec (Tableau 25 entrée 5). Une hypothèse à ce nouvel échec pouvait être liée à la taille du cycle de l'ester boronique cyclique attendu. En effet, le cycle de **Bin-OB$_{tri}$** est un cycle à 7 chaînons, dont la formation est moins favorable thermodynamiquement. Nous avons donc également tenté la synthèse de l'ester phénylboronique avec

le 1,4-butandiol de manière à former un cycle aliphatique à 7 chaînons moins favorable comme cela serait le cas avec le binaphtol. Cet ester boronique a été obtenu avec un rendement de 43 %, rendant probablement compte de la plus grande difficulté à former un cycle à 7.

L'explication à l'impossibilité de former **Bin-OB$_{tri}$** réside dans la géométrie de la structure. Le bore est plan dans un ester boronique, des interactions orbitalaires étendent cette planéité aux cycles aromatiques greffés au bore comme le montre la structure RX du dérivé de l'ester phénylboronique présentée Figure 146 A.[192]

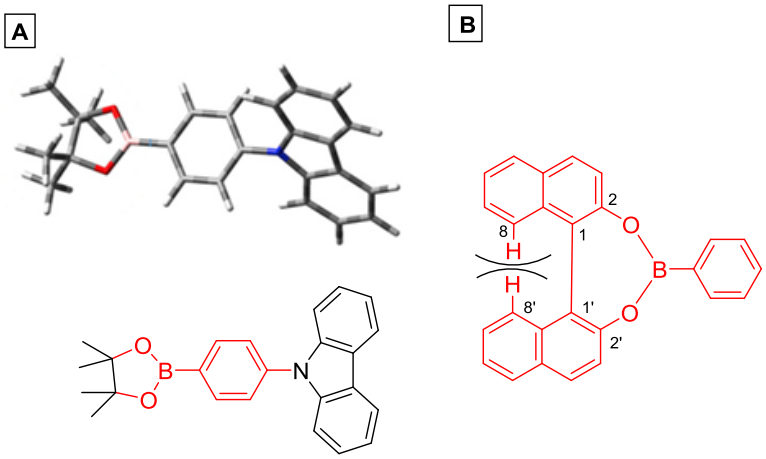


Figure 146 : Environnement tétragonal plan autour du bore d'un ester boronique étendu aux cycles aromatiques joints (en rouge). **A** : Dans le cas d'un dérivé de l'ester phénylboronique, **B** : Encombrement stérique empêchant la formation de notre cible.

Pour notre cible, comme les électrons peuvent également être délocalisés sur les deux parties naphtalène, la planéité devrait donc s'étendre à l'intégralité de la molécule (Figure 146 B). Or, ceci n'est pas possible à cause de la gêne stérique induite par les hydrogènes en position 8 et 8' sur le BINOL. Ainsi, la formation de notre cible ne devrait pas être possible et le protocole proposé par Kaufman[190] n'est pas reproductible.

L'environnement trigonal plan n'étant pas possible autour du bore lié au BINOL, nous avons envisagé une nouvelle voie pour accéder à un complexe récepteur-détecteur. Grâce à une imine, une liaison bore-azote intramoléculaire donne un environnement électronique tétraédrique autour du bore et rend possible l'utilisation du BINOL.

III.2. Modification de structures pour obtenir un bore tétragonal

Des structures avec le bore stabilisé par une liaison bore-azote intramoléculaire sont connues et utilisées pour la détection de sucres comme nous l'avions vu avec l'exemple de B de la Figure 140. D'autres édifices supramoléculaires contenant un ester boronique stabilisé intramoléculairement par une imine

sont connus et ont été conçus pour pouvoir mesurer la pureté énantiomérique d'un diol ou d'une amine. Bull, James et leurs collaborateurs ont réalisé une réaction rapide à trois composantes entre l'acide 2-formylphénylboronique, une amine chirale énantiopure et un diol dont l'excès énantiomérique est inconnu, en présence de tamis moléculaire pour capter l'eau générée par la réaction. Ils forment ainsi des diastéréoisomères et peuvent déterminer l'excès énantiomérique du diol par spectrométrie RMN (Figure 147 A).[193] Si c'est un diol énantiopur qui est employé, l'inverse peut également être réalisé. Bull et James ont ainsi mis à profit la chiralité du binaphtol pour déterminer la pureté énantiomérique d'une amine chirale (Figure 147 B).[194] D'autres méthodes d'analyses sont également employées pour ces déterminations d'excès énantiomérique, comme des méthodes électrochimiques en utilisant une amine comportant un groupement ferrocène (Figure 147 C).[195]

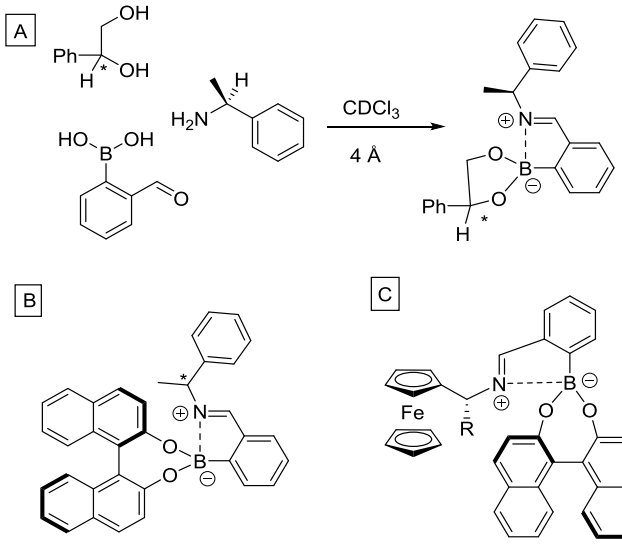


Figure 147 : Structures utilisées pour **A** : déterminer l'excès énantiomérique d'un diol par RMN[193] **B** : déterminer l'excès énantiomérique d'une amine par RMN,[194] **C** : déterminer l'excès énantiomérique du binaphtol par voie électrochimique.[195]

Nous nous sommes donc inspirés de ces exemples décrits dans la littérature pour proposer un nouveau complexe récepteur-détecteur avec **1-OH** et réaliser la détection indirecte des sucres, selon l'équilibre présenté Figure 148.

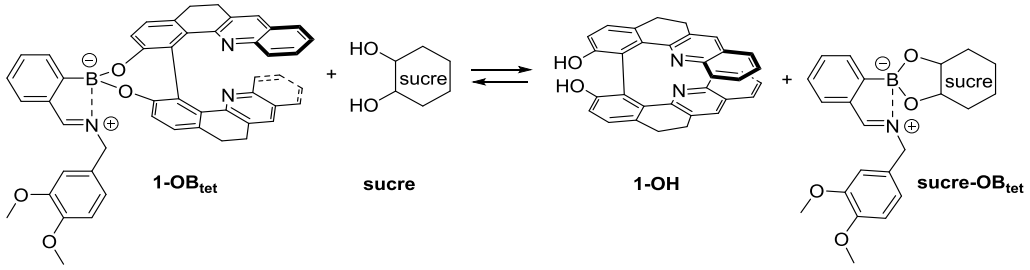


Figure 148 : Équilibre de détection de sucre par un complexe de bore tétragonal stabilisé par une amine intramoléculaire.

De la même manière que précédemment, l'objectif était de pouvoir étudier cet équilibre par RMN du proton et du bore. Nous voulions observer des déplacements au niveau des pics aromatiques de **1-OH** ou au niveau du signal du bore et également constater des changements aux niveaux des bandes ECD de **1-OH** lors de l'ajout de sucre.

En s'inspirant du protocole proposé par Bull et James,[193-194] nous avons réalisé la synthèse du complexe de bore tétragonal directement en tube RMN dans le chloroforme deutéré (Figure 149).

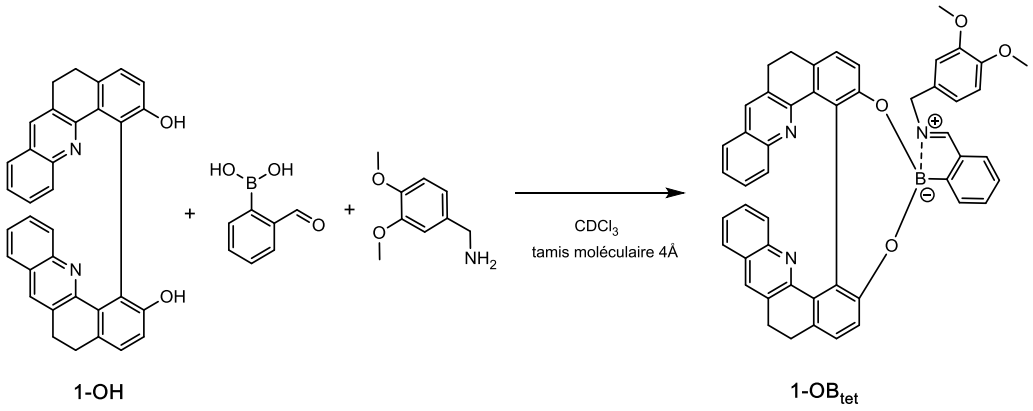


Figure 149 : Complexe de bore formé *in situ* dans le chloroforme deutéré en présence de tamis moléculaire 4 Å.

La réaction s'effectue immédiatement en mélangeant les trois réactifs : **1-OH**, l'acide 2-formylphénylboronique et la 3,4-diméthoxybenzylamine dans le chloroforme deutéré avec du tamis moléculaire 4Å pour capter l'eau formée et déplacer l'équilibre dans le sens de formation du complexe.

La formation du complexe **1-OB$_{tet}$** est bien visible en RMN ^{1}H grâce à l'apparition de nouveaux pics et la disparition des signaux de **1-OH** comme le montre la Figure 150. Par exemple, le pic signalé par le carré rose est le pic du CH_2 en α de l'imine qui apparaît comme un doublet dédoublé. En effet, les deux protons sont diastéréotopiques à cause de la proximité de molécule chirale **1-OH**. Le pic signalé par le rond bleu est le pic du proton aromatique en position 4 sur **1-OH**, ce pic disparaît lors de la formation du complexe. L'analyse plus complète des signaux RMN ^{1}H aromatique du complexe n'a pas été possible à cause de la présence de nombreux signaux issus à la fois de **1-OH**, de l'acide boronique et de l'amine. La formation du complexe est également visible en RMN du ^{11}B (Figure 151). Le signal du bore à 28,5 ppm pour l'acide 2-formylphénylboronique, alors qu'il est à 10,4 ppm pour le complexe de bore **1-OB$_{tet}$.**

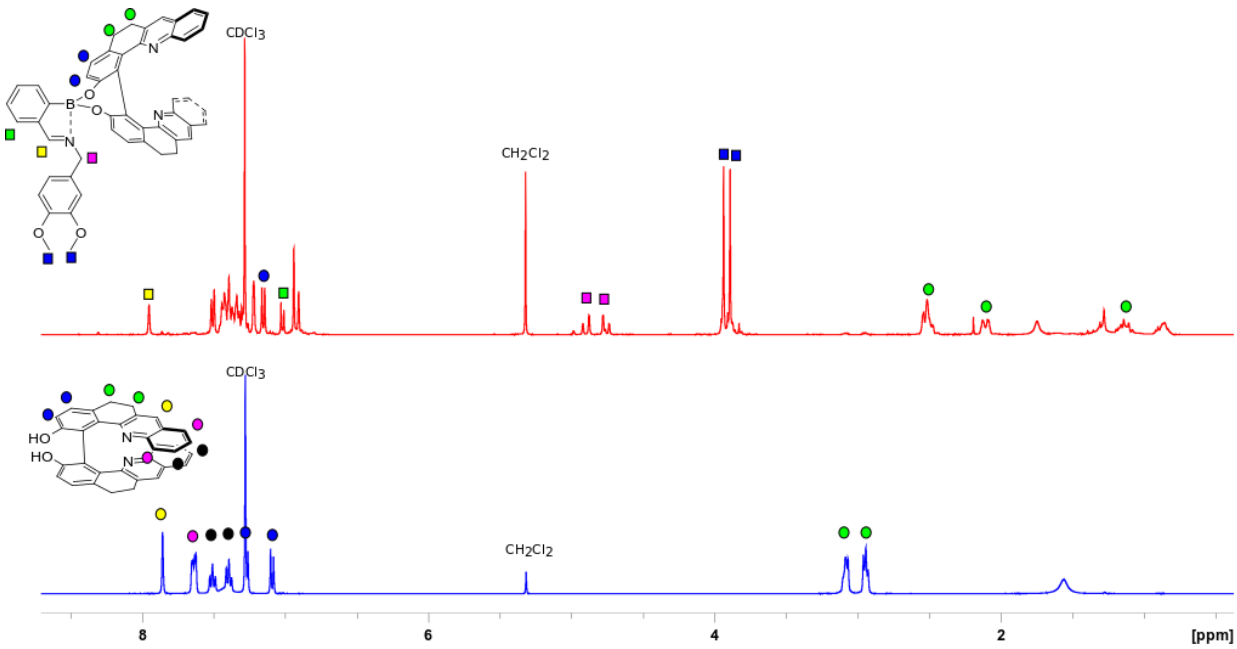


Figure 150 : Spectres RMN ^{1}H (400 MHz, 298 K, $CDCl_3$) de **1-OH** (en bleu), de **1-OB$_{tet}$** (en rouge).

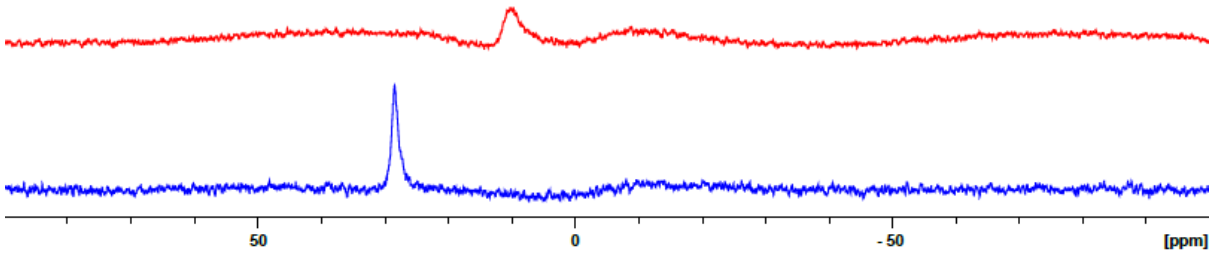


Figure 151 : Spectre RMN ^{11}B dans $CDCl_3$ de l'acide 2-formylphénylboronique (en bleu) et du complexe de bore **1-OB$_{tet}$** (en rouge).

Ce nouveau complexe de bore a été synthétisé avec **1-OH** racémique pour des études RMN, mais également avec les molécules **(+)-** et **(−)-1-OH** énantiomériquement pures pour pouvoir réaliser des études de dichroïsme circulaire (Figure 152).

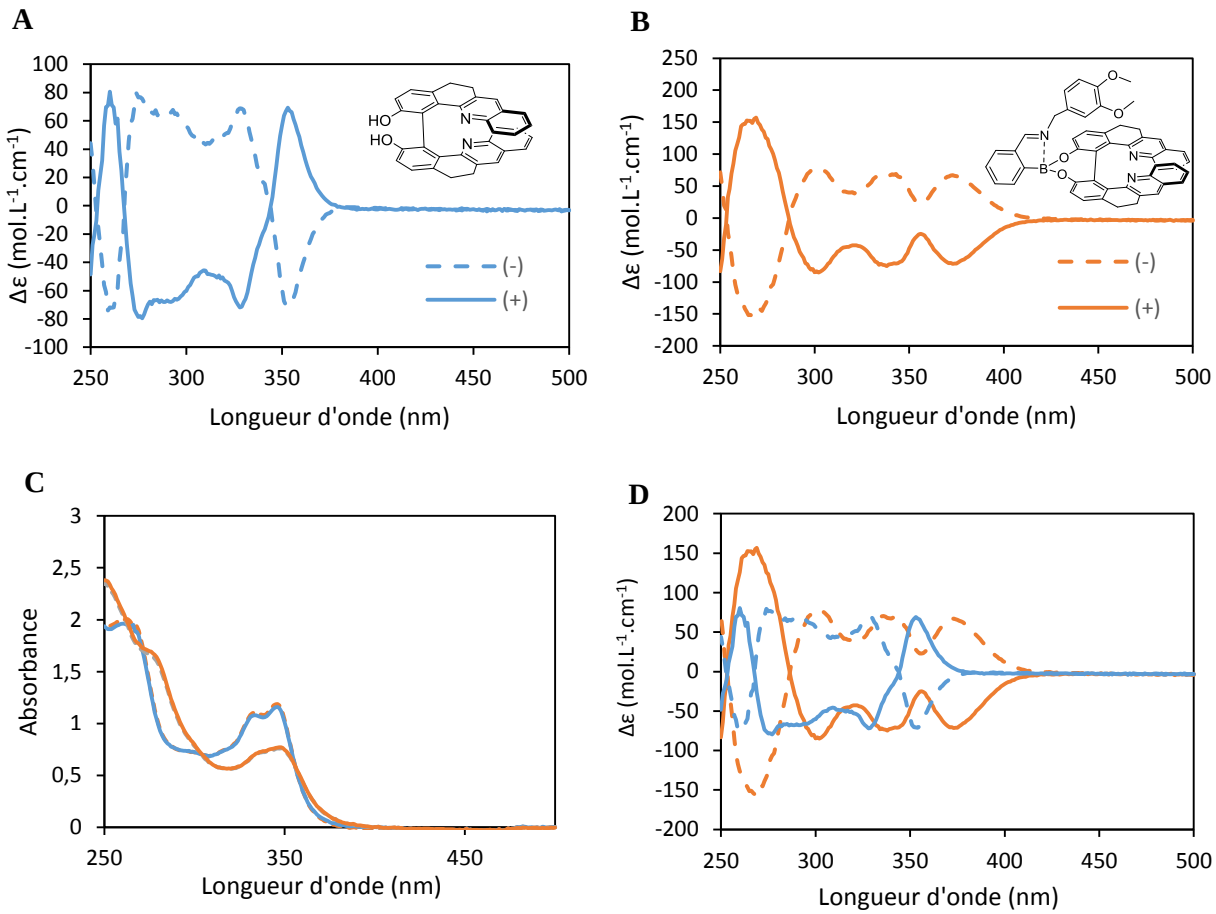


Figure 152 : **A** : Spectres ECD dans l'acétonitrile (c = 10^{-6}M) des deux énantiomère de **1-OH**. **B** : Spectres ECD dans l'acétonitrile (c = 10^{-6}M) des deux énantiomères du complexe de bore **1-OB$_{tet}$** (en orange). **C** : Spectres UV-visibles de (+)-**1-OB$_{tet}$** et (+)-**1-OH** (c = 10^{-6}M) dans l'acétonitrile. **D** : Superposition des spectres ECD des deux énantiomère de **1-OH** (en bleu) et du complexe de bore **1-OB$_{tet}$** (en orange).

Comme attendu, les deux complexes énantiomères formés, **(+)-1-OB$_{tet}$** et **(−)-1-OB$_{tet}$,** présentent des bandes entre 250 et 400 nm, dans les bandes d'absorption du spectre UV-visible (Figure 152 B et C). Ils présentent une belle symétrie entre les deux complexes énantiomères, témoignant d'une bonne reproductibilité sur la formation du complexe de bore.

De plus, le complexe **1-OB$_{tet}$** possède un g_{abs} d'un ordre de grandeur supérieur à **1-OH** pour la bande ECD de plus faible énergie (379 nm), à l'instar de **1-OCH$_2$O** par rapport à **1-OMe** (Chapitre 2). À 379 nm, g_{abs}(**1-OB$_{tet}$**) = -16.10^{-3}, alors qu'à 356 nm, g_{abs}(**1-OH**) = $1{,}9.10^{-3}$. Nous retrouvons également une inversion du signe des bandes ECD au-delà de 350 nm entre **1-OH** seule et le complexe de bore. En effet, **(+)-1-OH** présente une bande à effet Cotton positif vers 355 nm (Figure 152 A), alors que le complexe de bore avec **(+)-1-OH**, présente une bande décalée à 380 nm et un signe négatif ; il s'agit donc de **(−)-1-OB$_{tet}$**. Ces constatations sont très encourageantes pour émettre de bons signaux de détections par complexation de sucre et donc libération de **1-OH**.

III.3. Étude par RMN

Les expériences de reconnaissance moléculaire ont été, en premier lieu, réalisées par RMN ^{1}H dans $CDCl_3$ à 298 K. Cette méthode permet de montrer que la complexation a lieu ou non de manière simple et rapide.

Afin, de suivre l'équilibre présenté Figure 153, nous avons synthétisé le complexe de bore **1-OB$_{tet}$** à une concentration de l'ordre de 1 mM. Des solutions de sucre ou diol ont été préparées à une concentration au moins 10 fois supérieure, pour pouvoir ajouter un grand nombre d'équivalents de substrat sans trop diluer la solution.

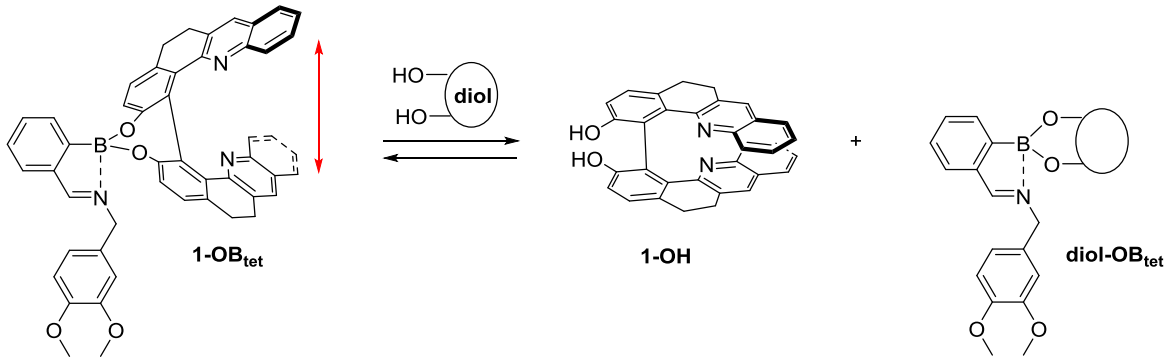


Figure 153 : Équilibre étudié par RMN.

Les diols choisis pour réaliser ces titrages sont le pinacol, le *n*-octylgalactopyranoside et le *n*-octylglucopyranoside (Figure 154). Le pinacol est connu pour former un ester boronique stable et sert donc ici, de référence pour évaluer l'efficacité de la complexation compétitive entre l'acide boronique et **1-OH** ou un autre diol. Les sucres choisis sont des sucres possédant une chaîne *n*-octyl sur le groupement hydroxyle du carbone anomère du sucre. Cette chaîne permet de rendre le sucre soluble en milieu organique. Nous avons choisi le glucopyranoside et le galactopyranoside en raison de leur différence significative au niveau de la configuration d'un seul des substituants du cycle. En effet, le galactopyranoside présente 3 diols en *cis*, alors que le glucopyranoside ne présente que des diols en position *trans* (Figure 154). Une discrimination stéréosélective pourrait être observée entre ces deux sucres.

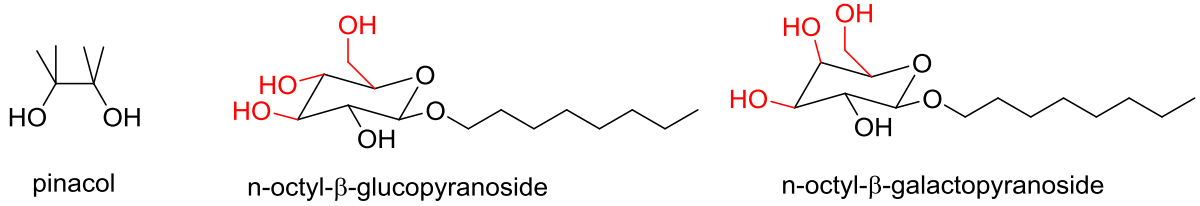


Figure 154 : Polyols choisis pour les études de détection.

Les spectres RMN 1D et 2D des différents complexes formés avec les diols nous ont permis de réaliser des attributions partielles (Figure 155).

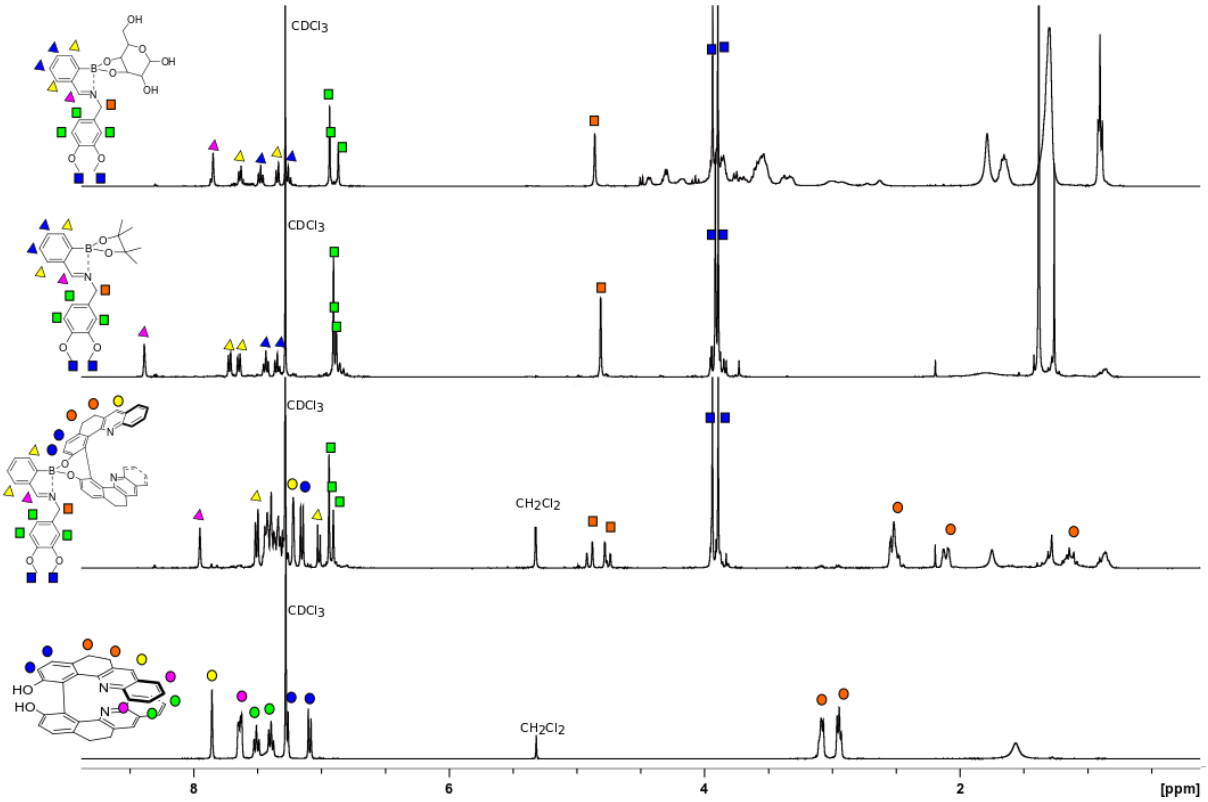


Figure 155 : Comparaison des spectres RMN ^{1}H (400 MHz, 298 K, $CDCl_3$) des différents complexes de bore formés.

La

Figure 156 représente l'évolution des signaux RMN observée lors de l'ajout de *n*-octylgalactopyranoside à une solution du complexe de bore **1-OB$_{tet}$**. Cette évolution est caractéristique d'une cinétique en échange lent par rapport à l'échelle de temps de la RMN, car nous observons la disparition et l'apparition de signaux, et non le déplacement d'un signal. Nous avons suivi la disparition du doublet dédoublé des protons du CH_2 en α de l'imine vers 4,90 ppm (carré orange Figure 155), ainsi que la réapparition d'un des doublets d'un proton aromatique de **1-OH** libérée, qui possède un déplacement chimique de 7,07 ppm (rond bleu

Figure 156).

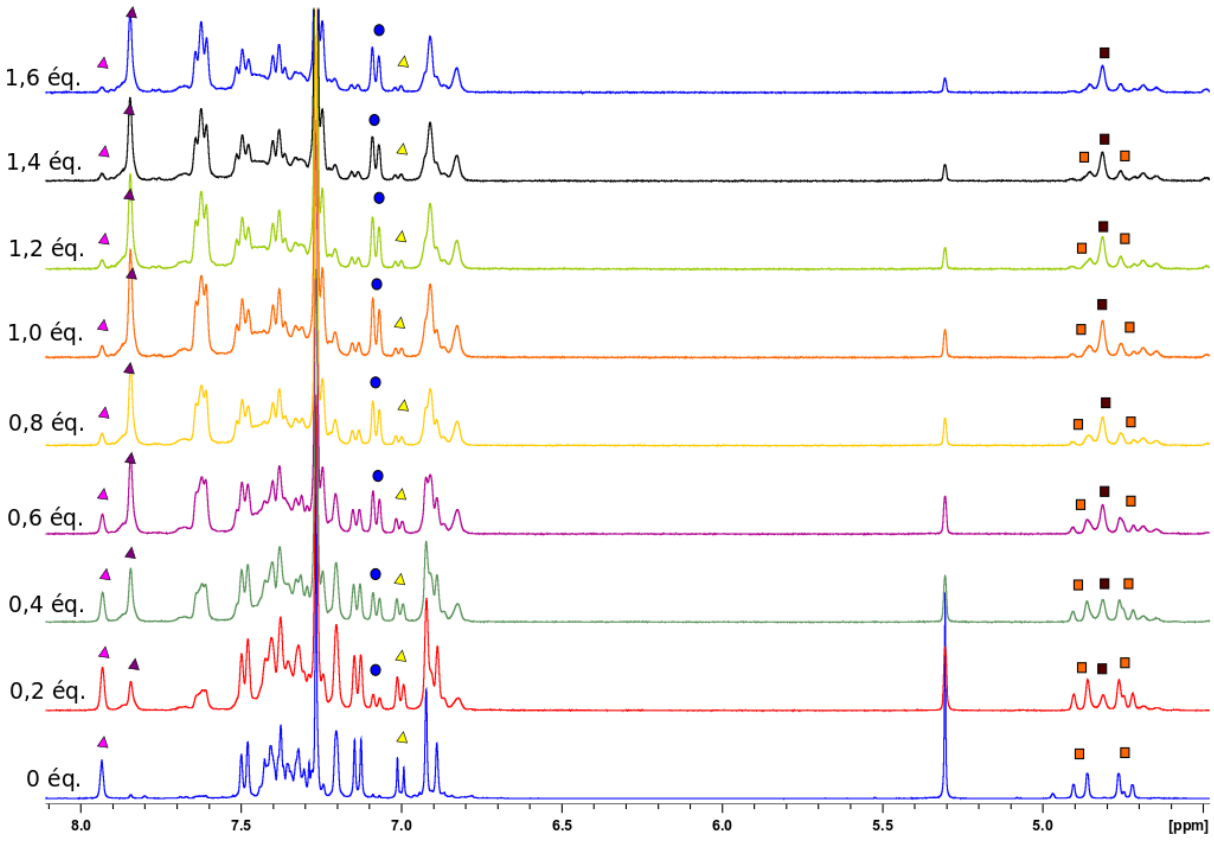


Figure 156 : Spectre RMN ^{1}H (400 MHz, 298 K, $CDCl_3$) du titrage du complexe de bore **1-OB$_{tet}$** avec le *n*-octylgalactopyranoside. Les nombres d'équivalents de substrats ajoutés sont indiqués pour chaque spectre.

Le système étant en échange lent à n'importe quel point du titrage, pour un temps d'acquisition suffisamment long et quand la ligne de base est bien définie, il est possible d'accéder au rapport des concentrations des espèces engagées dans l'équilibre par intégration de signaux choisis.

La différence de réactivité entre l'adduit de bore **1-OB$_{tet}$** avec les différents diols étudiés peut ainsi être caractérisée par la constante d'équilibre K_{eq} de l'équilibre présenté Figure 153. En effet, cette constante d'équilibre s'écrit :

$$K_{eq} = \frac{[\textbf{diol-OB}_{\textbf{tet}}] \times [\textbf{1-OH}]}{[\textbf{diol libre}] \times [\textbf{1-OB}_{\textbf{tet}}]} = \frac{K_a\ (\textbf{diol})}{K_a\ (\textbf{1-OH})}$$

K_{eq} est ainsi égal au rapport de K_a (**diol**), la constante d'association du diol avec l'adduit de bore **OB$_{tet}$** sur K_a(**1-OH**), la constante d'association de **1-OH** avec l'adduit de bore **OB$_{tet}$**. Les équilibres relatifs à ces constantes d'association sont présentés Figure 157.

Ainsi, une constante d'équilibre supérieure à 1 indiquerait une complexation supérieure du diol avec l'adduit de bore **OB$_{tet}$**. Tous les calculs sont détaillés en partie expérimentale.

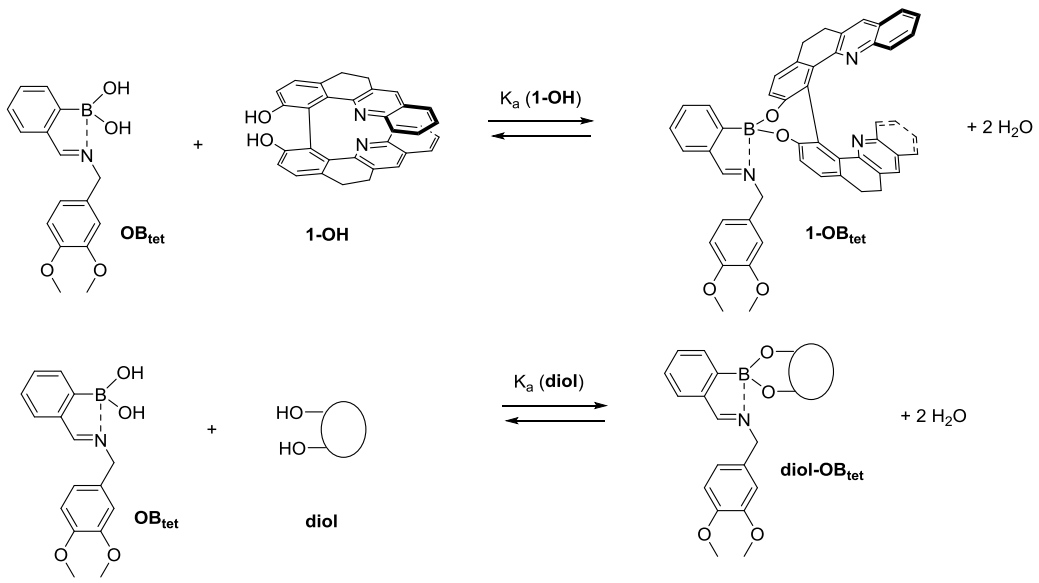


Figure 157 : Équilibres en compétition pour la détection de sucre.

Le Tableau 26 regroupe les constantes d'équilibre estimées pour les différents diols. Pour le pinacol et le *n*-octylgalacto-pyranoside, les valeurs de constantes d'équilibres sont supérieures à 1, donc sont favorisées dans le sens de formation du complexe de bore **diol-OB$_{tet}$.** De plus, le *n*-octylgalacto-pyranoside semble mieux se complexer à **OB$_{tet}$** que le pinacol.

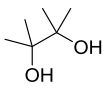
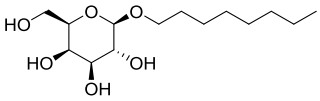
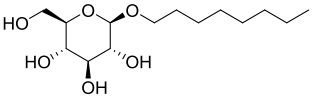
Sucre/Diol	pinacol 	*n*-octylgalacto-pyranoside 	*n*-octylgluco-pyranoside 
Keq	1,5	3	0,2

Tableau 26 : Constantes d'équilibre estimées pour les différents diols.

En revanche, cette constante d'équilibre est inférieure à 1 pour le *n*-octylglucopyranoside. Cette différence peut s'expliquer par la présence de groupements hydroxy *cis* sur la structure du *n*-octylgalactopyranoside, ce qui favorise la formation du complexe **1-OB$_{tet}$,** contrairement au *n*-octylglucopyranoside, qui ne présente que des groupes -OH en *trans* et qui doit donc former un cycle plus contraint entre l'acide boronique et le diol.

Les expériences RMN ^{1}H semblant montrer une complexation favorable avec le pinacol et le *n*-octylgalactopyranoside, nous avons étudié cet échange en dichroïsme circulaire.

III.4. Étude par ECD

Pour les études ECD, les différents complexes ont été synthétisés dans l'acétonitrile ou le chloroforme à une concentration de 10^{-4} M, pour avoir un ordre de grandeur similaire à celui utilisé lors des études

RMN. Les solutions ont été ensuite diluées par 30 pour pouvoir enregistrer les spectres ECD sans saturer le détecteur.

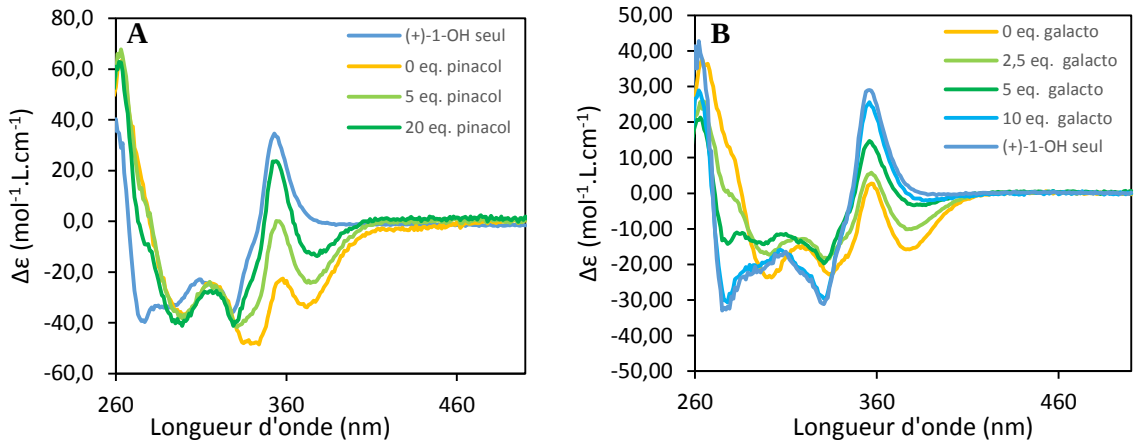


Figure 158 : **A** : Modifications des bandes ECD par ajout de pinacol dans une solution de **(+)-1-OB$_{tet}$** dans l'acétonitrile (c = 10^{-5}M). **B** : Modifications des bandes ECD par ajout de *n*-octylgalactopyranoside dans une solution de **(+)-1-OB$_{tet}$** dans le chloroforme (c = 10^{-6}M).

La Figure 158 A montre l'évolution du spectre ECD d'une solution de **1-OB$_{tet}$** lors de l'ajout progressif d'une solution de pinacol. À ces spectres, est superposé comme référence, le spectre de **(+)-1-OH**. Au cours de l'ajout de pinacol, les deux bandes négatives caractéristiques de **1-OB$_{tet}$** à 344 et 374 nm diminuent d'intensité. Parallèlement, la bande à 355 nm, caractéristique de **1-OH** voit son intensité augmenter. Cependant malgré l'ajout d'un grand excès de pinacol (20 éq.), une bande résiduelle de **1-OB$_{tet}$** est observée et la bande à 355 nm n'a pas atteint l'intensité attendue. Ce comportement est visible également en RMN (voir partie expérimentale) où, malgré l'ajout d'un grand nombre d'équivalent de pinacol, il existe toujours des pics résiduels attribuables à **1-OB$_{tet}$**. Ceci est cohérent avec la constante d'équilibre de cette réaction qui est à peine supérieure à 1 (1,5). Ainsi, les constantes d'association de **1-OH** et du pinacol avec l'adduit de bore sont très proches, ce qui permet donc peu de discriminer l'un ou l'autre.

L'ajout de *n*-octylgalactopyranoside provoque un changement de bande ECD similaire à celle observée lors de l'ajout de pinacol (Figure 158 B). Cependant, pour ce diol dont la constante d'équilibre K_{eq} a été estimée à 3 par RMN, nous n'observons plus de bandes résiduelles de **1-OB$_{tet}$** après l'ajout de 10 équivalents de *n*-octylgalactopyranoside.

Ces premières expériences ECD sont cohérentes avec K_{eq} estimés par RMN et sont prometteuses pour être exploitées quantitativement. En effet, à 380 nm, le signal ECD est nul pour **(+)-1-OH** mais possède une intensité significative ($\Delta\varepsilon = -16$ mol^{-1}.L.cm^{-1}) pour **1-OB$_{tet}$** dans le chloroforme à c = 10^{-6} M, ainsi la titrage de **1-OB$_{tet}$** par le *n*-octylgalactopyranoside pourra permettre de remonter à la constante d'équilibre grâce aux équations détaillées par Thordarson.[112]

IV. Vers la reconnaissance directe des sucres

IV.1. Rappels des objectifs

En parallèle des études analytiques de complexation de sucres par méthode indirecte, nous avons démarré un travail de synthèse pour obtenir un substrat permettant une détection de sucre par voie directe, comme le rappelle la Figure 159.

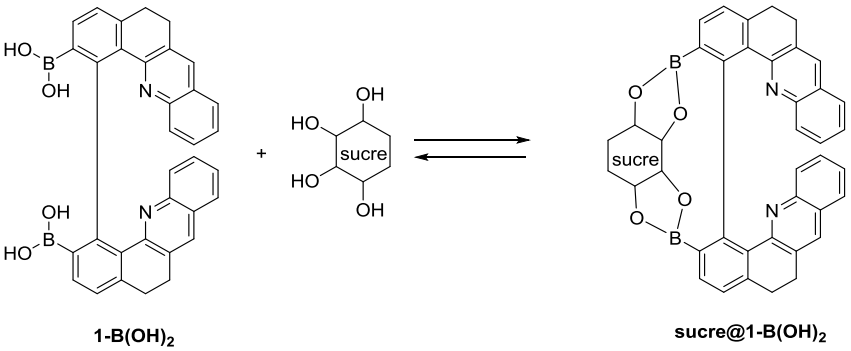


Figure 159 : Objectif de détection de sucre par voie directe.

Une telle cible **1-B(OH)$_2$** avec deux acides boroniques a été envisagée pour mettre à profit la possibilité de lier les sucres avec deux acides boroniques. Ceci, de manière à pouvoir maximiser la reconnaissance et la spécificité de la détection, grâce à l'environnement structural et chiral de la **1-OH**, à l'instar des molécules développées par les équipes de James[185] ou Shinkai[183] (Figure 160).

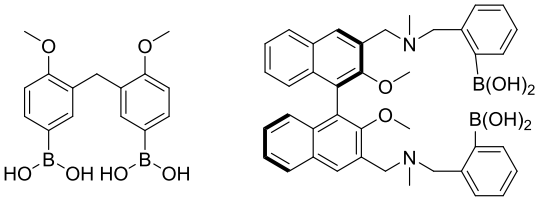


Figure 160 : Exemples de molécules utilisées pour la reconnaissance directe des sucres.

Pour accéder à la cible **1-B(OH)$_2$**, nous avons proposé la rétrosynthèse présentée Figure 161.

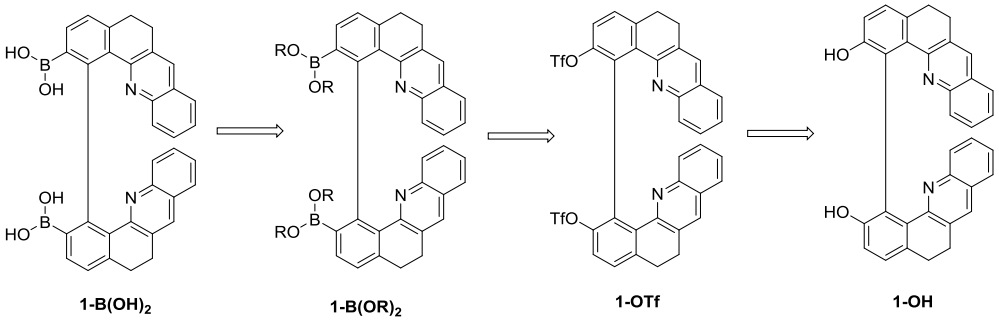


Figure 161 : Rétrosynthèse envisagée pour accéder à la cible **1-B(OH)$_2$**.

IV.2. Essais de synthèse

Des essais préliminaires de synthèse ont été réalisés sur le composé monomérique **13-OH** pour optimiser les conditions des deux étapes présentées dans la Figure 162.

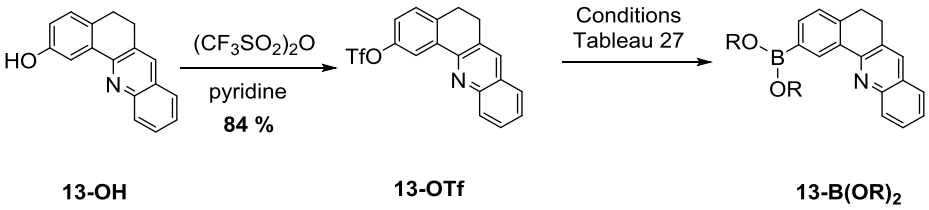


Figure 162 : Synthèses de **11-B(OR)₂** sous différentes conditions.

La première étape consiste à former le triflate **13-OTf**. Elle est effectuée avec de l'anhydride triflique en présence pyridine avec un rendement de 84 %. Deux conditions ont été testées pour réaliser la deuxième étape, c'est-à-dire pour introduire l'ester boronique et former **13-B(OR)₂**. Ces conditions sont présentées dans le Tableau 27.

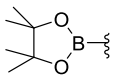
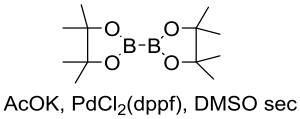
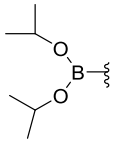
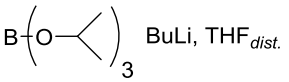
-B(OR)₂	**Conditions**	**Rendement**
	 AcOK, $PdCl_2(dppf)$, DMSO sec	49 %
	 BuLi, $THF_{dist.}$	19 %

Tableau 27 : Conditions testées pour l'obtention d'un ester boronique **13-B(OR)₂**.

Les conditions permettant l'obtention de l'ester boronique **13-B(OR)₂** avec le meilleur rendement sont celles de l'entrée 1 du Tableau 27 utilisant du 4,4,4',4',5,5,5',5'-octaméthyl-2,2'-bi-(1,3,2-dioxaborolane) en présence d'acétate de potassium et d'un catalyseur de palladium.

Nous avons donc mis à profit ces résultats pour la synthèse du composé **1-B(OH)₂**. Comme le montre la Figure 163, le ditriflate **1-OTf** est obtenu avec un rendement de 70 %. Dans les mêmes conditions que celles utilisées pour le composé **13-B(OR)₂** (Figure 162 et Tableau 27), **1-B(OR)₂** n'a pas été obtenu. Le seul produit ayant été isolé est le composé **1-OSO₂O** avec un rendement de 31% (Figure 163). La présence d'un excès de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octaméthyl-2,2'-bi-(1,3,2-dioxaborolane) ne permet pas d'éviter la réaction intramoléculaire donnant **1-OSO₂O**.

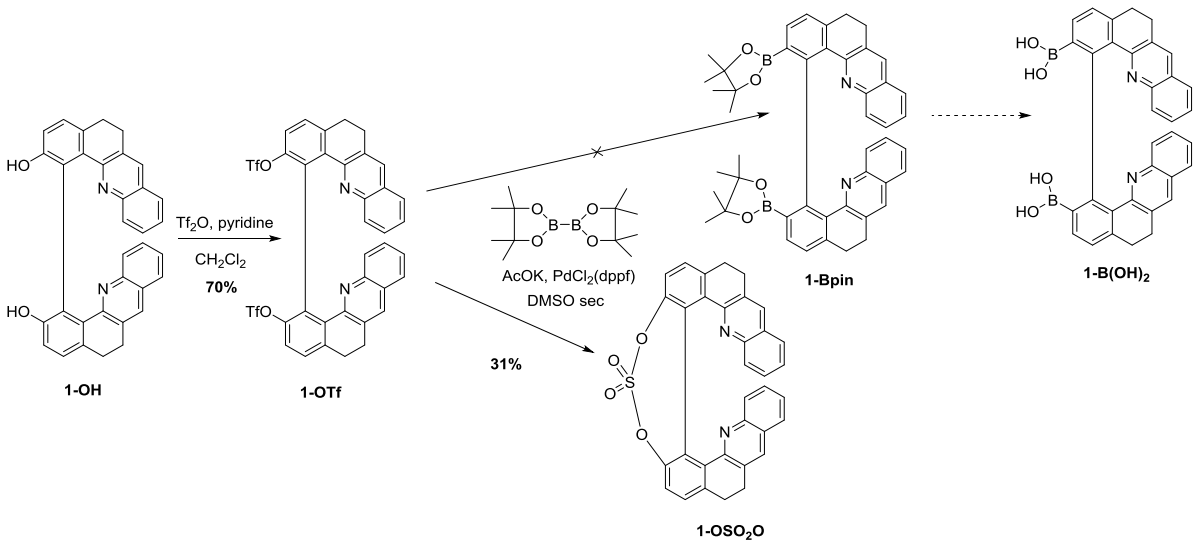


Figure 163 : Essais de synthèse pour obtenir **1-Bpin**.

IV.3. Conclusion et perspectives

Cette première voie de synthèse n'a pas permis d'obtenir le composé diboré **1-B(OH)$_2$**, cible envisagée pour la détection de sucres. En revanche, elle ouvre une perspective intéressante pour la formation d'une nouvelle molécule hélicénoïde **1-OSO$_2$O**. Nous pouvons nous attendre à ce qu'elle possède des propriétés chiroptiques intéressantes. Une optimisation de cette réaction est en cours d'exploration.

Pour réaliser la détection par voie directe de sucre et contourner les difficultés rencontrées pour la synthèse de **1-B(OH)$_2$**, nous avons envisagé une autre cible **17** (Figure 164). Dans le composé **17**, l'acide boronique n'est plus situé à la place du groupement méthoxy, mais en β de l'azote pyridinique. Un acide boronique sur cette position permettrait potentiellement d'avoir un acide boronique stabilisé par liaison intramoléculaire avec l'azote de la deuxième partie aromatique. D'autre part, l'environnement confiné et chiral autour du bore pourrait permettre une bonne sélectivité des sucres, ainsi qu'une modulation intéressante des propriétés chiroptiques de la molécule par changement de l'angle dièdre de la molécule biaryle.

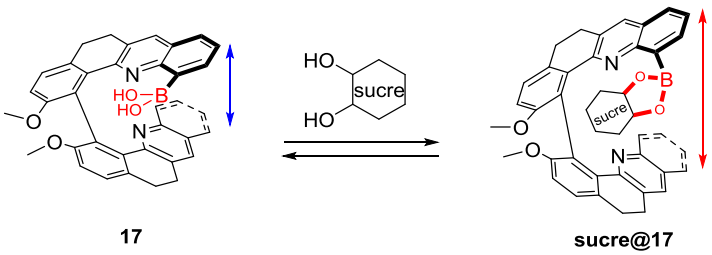


Figure 164 : Nouvel objectif pour la détection de sucre en méthode directe.

Cette voie de synthèse peut s'avérer très intéressante ; en effet, si elle permet une détection de sucre en milieu organique, il peut facilement être envisagé de réaliser des tests en milieu aqueux, en substituant le groupement méthoxy par une chaîne polyéthylèneglycol, comme cela a été fait pour **1-OPEG$_5$**. La synthèse proposée est présentée Figure 165 et n'a été totalement achevée. Une première étape permet d'obtenir l'alcool benzylique **18** à partir de l'acide 1-amino-3-bromobenzoïque commercial, en présence de $LiAlH_4$ dans le THF, avec un rendement de 80 %. Puis, une réaction de Friedlander avec un équivalent de **18** pour un équivalent de bis-tétralone **6** permet d'obtenir le produit monosubstitué **19** avec un rendement de 27 %. Des conditions de réaction de Frielander, à partir du produit mono-substitué **19** pour obtenir la molécule **20**, sont en cours d'optimisation.

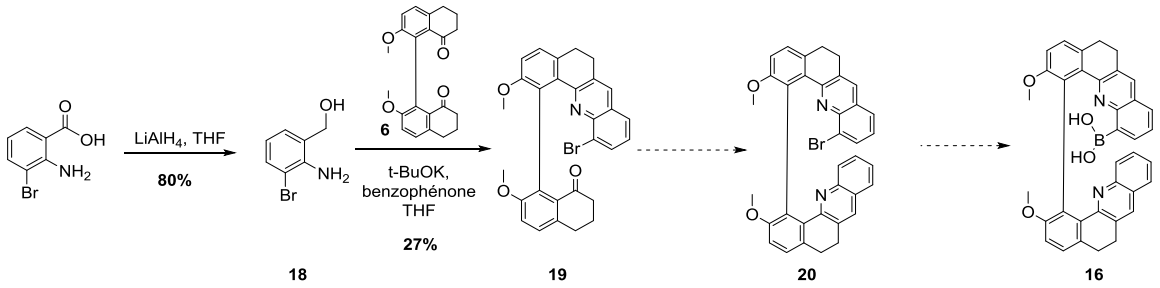


Figure 165 : Début de synthèse de la cible **16**.

V. Conclusion et perspectives

Dans ce chapitre, nous avons exploré différentes méthodes de détection des sucres, une méthode indirecte et une méthode directe.

Pour la méthode de détection par voie indirecte, nous avons développé un complexe de bore **(+)-1-OB$_{tet}$** possédant des propriétés chiroptiques intéressantes, un g_{abs} de 16.10^{-3} et des bandes ECD caractéristiques et distinctes de celles de **(+)-1-OH.** Ce nouveau complexe de bore permet d'envisager une détection de sucres par dichroïsme circulaire. Les premiers résultats obtenus sont encourageants. Nous observons une forte discrimination d'association stéréochimique entre le *n*-octylgalactopyranoside et le *n*-octylglucopyranoside. En effet, le *n*-octylgalactopyranoside présente 3 diols en *cis*, alors que le *n*-octylglucopyranoside ne présente que des diols en position *trans* ; ce qui peut expliquer que l'équilibre de complexation entre **1-OB$_{tet}$** et **diol-OB$_{tet}$** aille dans le sens de formation des complexes de diol/sucres, pour le *n*-octylgalactopyranoside ($K_{eq} = 3 > 1$) et dans le sens de formation du complexe **1-OB$_{tet}$** pour le *n*-octylglucopyranoside ($K_{eq} = 0,5 < 1$). Les perspectives de ce projet seraient de rendre les études ECD quantitatives pour pouvoir obtenir des constantes d'équilibre plus fiables qu'en RMN et également de réaliser des études plus poussées et combinées à des calculs théoriques pour comprendre le mode d'association du sucre à l'adduit de bore.

Pour la méthode de détection par voie directe, les premières cibles **1-B(OH)$_2$** envisagées possédant deux groupements acides boroniques n'ont pas pu être atteintes à cause d'une réaction secondaire de cyclisation donnant le produit **1-OSO$_2$O**, mais ouvre la voie d'une nouvelle série de molécules hélicénoïdes intéressantes à étudier. Une nouvelle cible biaryle **17** possédant un groupement acide boronique en β de l'azote pyrinique est en cours de synthèse. Les perspectives de ce projet sont ainsi, la suite de la synthèse de **17** pour pouvoir tester une association avec les sucres. Cette zone est potentiellement peut accessible, mais l'environnement chiral de la molécule pourrait ainsi permettre une forte discrimination entre différentes sucres.

Conclusion générale et perspectives

Dans le cadre d'un projet pluridisciplinaire, ayant pour objectif d'élaborer des guides d'ondes planaires supportant des modes de propagation à polarisation circulaire, l'équipe de Laure Guy au laboratoire de chimie a développé de nouvelles molécules organiques chirales.[19] Ces molécules biaryles et hélicénoïdes, **1-OMe** et **1-OCH$_2$O** (Figure 166), en plus d'être issues d'une synthèse modulable et réalisable de manière énantiopure à grande échelle, présentaient des propriétés structurales et chiroptiques intéressantes que nous avons voulu exacerber et exploiter au cours de cette thèse.

Nous basant sur la synthèse optimisée de cette famille de molécules, nous avons développé, dans un premier temps, deux nouvelles familles **8** et **9** (Figure 166). Les molécules de ces familles **8** et **9** possèdent respectivement des chromophores benzoquinoléine et phénanthroline, qui sont des systèmes aromatiques étendus par rapport au chromophore quinoléine de la famille **1** préalablement décrite.

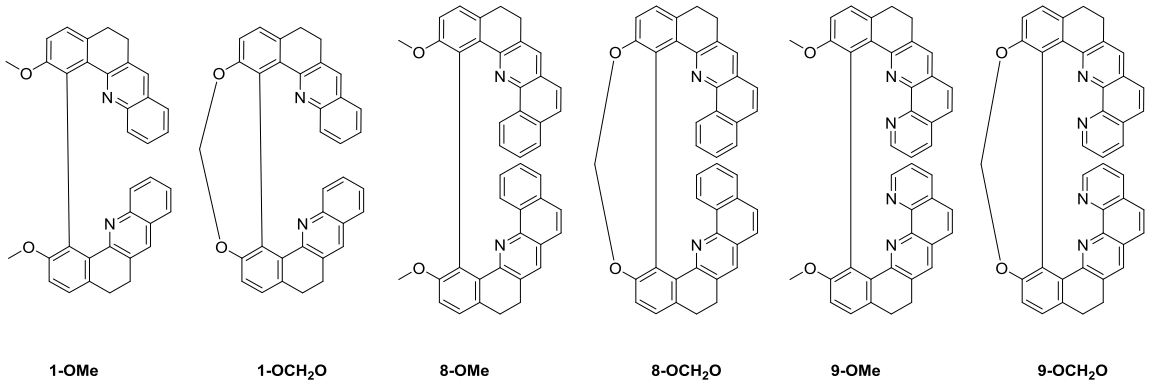


Figure 166 : Familles de molécules étudiées au cours de cette thèse.

Toutes les synthèses ont été réalisées dans des conditions permettant leur obtention en série énantiopure à des échelles allant de la centaine de milligrammes, pour des molécules biaryles avec des substituants PEG, au gramme, pour les molécules biaryles avec les substituants méthoxy. Cette synthèse à grande échelle est permise grâce à un dédoublement de la bis-tétralone **6**, intermédiaire clé possédant la jonction biaryle et ayant la propriété d'être un conglomérat. De plus, les conditions de synthèse sont suffisamment douces pour conserver un haut degré d'énantiopureté tout au long de la synthèse pour chacune des molécules. Les molécules finales sont ainsi obtenues avec un *ee* supérieur à 99 %. Un autre défi de cette partie de synthèse a été de rendre hydrosolubles ces molécules fortement apolaires. Grâce à l'ajout de chaînes polyéthylèneglycol, les solubilités atteintes sont de l'ordre de 1 mM pour **1-OPEG$_5$** et de 10 µM pour **8-OPEG$_5$**. Cette modification a permis la réalisation d'études des propriétés de ces molécules en milieu aqueux, ce qui était inenvisageable jusqu'alors.

À la suite de ce travail de synthèse, nous avons étudié les propriétés géométriques, spectroscopiques et en particulier chiroptiques des molécules synthétisées, notamment par dichroïsme circulaire et luminescence polarisée circulairement. Grâce aux calculs théoriques de l'équipe de Monika Srebro-Hooper, nous avons pu mettre en évidence des relations entre les structures (géométrique et électrique)

et les propriétés chiroptiques de ces molécules. En effet, les calculs montrent que les propriétés de ces molécules sont en adéquation avec la rigidification de leur structure. Par exemple, les molécules hélicénoïdes, **1-OCH$_2$O**, **8-OCH$_2$O** et **9-OCH$_2$O** présentent une compacité plus importante et une flexibilité de conformations moindres en comparaison avec leurs homologues biaryles. Ces propriétés vont de pair avec des signaux ECD de signes opposés, plus intenses, et avec une augmentation de leur pouvoir rotatoire d'un ordre de grandeur par rapport à **1-OMe**, **8-OMe** et **9-OMe**. De plus, les molécules hélicénoïdes présentent une activité CPL importante ($g_{lum} = 8.10^{-3}$) en comparaison avec les valeurs des molécules hélicéniques décrites dans la littérature.

Ces résultats très intéressants ont permis d'exploiter les modulations des propriétés de ces molécules et d'envisager ces composés comme des sondes de leur environnement, plus particulièrement vis-à-vis du pH, de la présence de métaux ou de l'interaction avec l'ADN.

En effet, au cours de cette thèse, nous avons pu mettre en évidence, pour ces molécules en milieu organique, un caractère d'interrupteur moléculaire chiral de pH, soit par un système ON/OFF, soit par une inversion de signes des signaux ECD et CPL. En revanche, dans l'eau, les effets de solvatation des molécules rendent la différence des spectres en fonction du pH moins significative.

En parallèle, une étude préliminaire de complexation avec différents métaux, effectuée par RMN, a mis en évidence la formation de trois complexes : **Ag@1-OMe**, **Ag@9-OMe**, **Zn@9-OMe**. Ces complexes se forment avec les molécules biaryles ouvertes, plus flexibles, et possèdent des constantes d'association qui varient de 10^3 à 10^2 M^{-1}. Les perspectives de cette étude préliminaire sont d'étudier ces complexations par ECD pour observer la modularité de leurs propriétés chiroptiques par complexation, puis de synthétiser les complexes pour tester des réactions de catalyses énantiosélectives.

Enfin, l'étude de l'interaction avec l'ADN a mis en lumière une réaction photochimique inattendue produisant sélectivement, à partir de **1-OPEG$_5$**, un produit photo-généré original de la série (diazonia)tétrabenzonaphtacène **16^{2+}** (Figure 167). L'élucidation de la structure de ce composé a été une véritable enquête et a nécessité des moyens techniques considérables comme l'accès à un spectromètre RMN à 1 GHz. En collaboration avec les équipes du Dr. Mathieu Surin de l'Université de Mons en Belgique et du Dr. Katarzyna Matczyszyn de l'Université de Worclaw en Pologne, nous avons pu étudier l'interaction de **1-OPEG$_5$** et du produit photo-généré **16^{2+}** avec des structures d'ADN duplexe et quadruplexe. Contrairement à la molécule parente **1-OPEG$_5$**, **16^{2+}** s'associe efficacement aux divers dérivés de l'ADN canoniques et non canoniques avec une grande affinité de liaison. L'analyse des données a non seulement confirmé la liaison associative de la sonde, mais a également souligné sa grande sélectivité pour l'ADN quadruplexe par rapport à l'ADN double brin. Cette caractéristique, combinée à la remarquable propriété de génération d'oxygène singulet photoinduit de **16^{2+}**, fait de cette molécule, une candidate très attrayante pour des thérapies du cancer utilisant la dualité thérapie

photodynamique et sélectivité pour les télomères. Il s'agirait à présent d'optimiser la synthèse de cette molécule en plus grande quantité pour pouvoir l'isoler et l'utiliser pour de telles applications en milieu biologique.

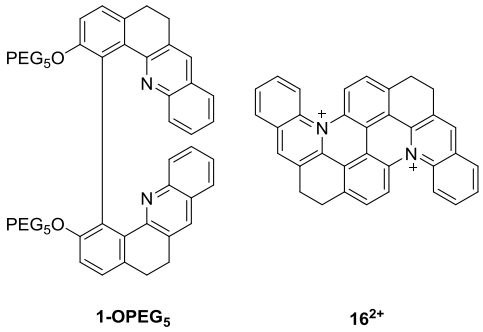


Figure 167 : Molécules étudiées en interaction avec l'ADN.

Plus récemment, nous avons envisagé des méthodes de détection de sucres par voie directe et par voie indirecte, à partir des familles de molécules faisant l'objet de cette thèse. Pour la méthode indirecte, nous avons développé un nouveau complexe de bore **1-OB$_{tet}$** permettant d'envisager une détection de sucres par dichroïsme circulaire (Figure 168). Les premiers résultats obtenus en milieu organique sont encourageants. Nous observons, en effet, une forte discrimination stéréochimique d'association entre le *n*-octylgalactopyranoside et le *n*-octylglucopyranoside. Les perspectives de ce projet seraient, d'une part, de rendre quantitatives les études ECD pour pouvoir déterminer des constantes d'équilibre plus fiables qu'en RMN et, d'autre part, de réaliser des études plus poussées et combinées à des calculs théoriques pour comprendre le mode d'association du sucre à l'adduit de bore. À plus long terme, il s'agirait de modifier le squelette de complexe pour permettre des études dans l'eau. La méthode directe nécessite un travail de synthèse plus long pour obtenir **17**, une nouvelle cible biaryle possédant un groupement acide boronique en β de l'azote pyrinique, cette cible **17** est toujours en cours de synthèse. La perspective de ce projet est donc de poursuivre la synthèse afin de pouvoir tester une association avec les sucres.

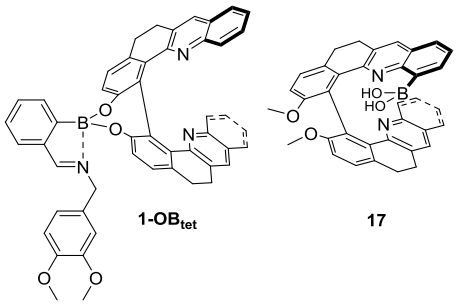


Figure 168 : Molécules développées ou en cours de synthèse pour réaliser une détection de sucre par voie directe et indirecte.

Partie expérimentale

1. General remarks

All experiments were conducted under normal atmospheric conditions. Most of reagents were used as received, without further purification, unless otherwise specified. Anhydrous solvents were dried over molecular sieves or were obtained with a drying solvent station by passage through an activated alumina column followed by an argon flush. Experiments under micro-waves were run with a Biotage Initiator 2.5 microwave synthesizer. Analytical thin layer chromatography was performed on glass plates coated with 0.25-mm 230-400 mesh silica gel containing a fluorescent indicator. Column chromatography was performed using silica gel (spherical neutral, particle's size of 63-210 µm). Most of commercial chemical product were used as received from the supplier.

NMR spectra (^{1}H, ^{13}C) were recorded at 500.10352 MHz and 125.76408 MHz, respectively, with a Bruker Avance II 500 spectrometer or at 400.140 MHz and 100.615 MHz, respectively, with a Bruker Avance III 400 MHz spectrometer equipped with a Prodigy broad band probe or on a Bruker Avance III 1000 spectrometer at CRMN operating at 1000.3 MHz and 251.53 MHz for ^{1}H and ^{13}C respectively at CRMN. Data were listed in parts per million (ppm) and were reported relative to tetramethylsilane. Residual solvent peaks were used as internal standard.

HRMS-ESI mass spectra were recorded in positive-ion mode (or negative) on a hybrid quadripole time-of-flight mass spectrometer with an Electrospray Ionization (ESI) ion source by the Mass Spectrometry Center, Institute of Chemistry, Villeurbanne.

UV-Vis and ECD spectra were recorded on Jasco V-550 and Chirascan spectrophotometers, respectively, at room temperature, and using a 1- or 0.2-cm path length quartz cells. Spectra were measured in the 220-450 nm wavelength range with an 0.5 nm increment and a 1 s integration time. Spectra were processed with Chirascan software, baseline-corrected.

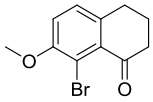
Fluorescence and CPL spectra were recorded on a CARY Eclipse spectrophotometer and a in-house-developed apparatus respectively at ILM Lyon. Unpolarized light coming from a Xenon lamp is focused on 1x1 cm^2 quartz cell, a filter allows to spectrally select the exciting light between 270 and 370 nm. Fluorescence light emitted by the sample is collected at 45° after a long pass filter (λ > 400 nm). The photo-elastic modulator (PEM, 50 kHz) associated with the polarizer at 45° allows to record both the luminescence and the CPL signals by combining the DC and 1f signal from the PMT.[196]

FTIR spectra (ATR) were performed on samples using a JASCO FT/IR 4100 spectrometer equipped with a JASCO ATR PRO450-S ATR module.

Optical rotations were measured at 25°C in spectrophotometric grade solvents using a JASCO P-1010 polarimeter with Spectra Manger software.

2. Synthesized compounds

6-bromo-7-methoxytetralone 7

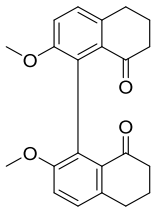


Commercial available 7-méthoxytetralone (25.13 g, 143 mmol) is solubilized in MeCN (75 mL) and N-bromosuccimide (25.41, 143 mmol) is added. The mixture is stirred 48 h at room temperature. The solvent is evaporated and CH_2Cl_2 (200 mL) is added to the residue. The organic layer is washed 3 times with a 1M solution of NaOH (100 mL), 2 times with water (100 mL) and dried over anhydrous Na_2SO_4. The solvent is removed and the crude product is dissolved in 150 mL of a mixture of pentane/acetone (2/1). The mixture is stirred overnight, the precipitate is filtered off and dried to give a beige solid (31.42 g, 86 %)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500.10 MHz): δ = 7.17 (d, *J* = 8.46 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.45 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.91 (t, *J* = 5.65, 6.3 Hz, 1H) 2.69 (t, *J* = 6.75 Hz, 1H), 2.07 (m, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125.76 MHz): δ = 197.29 (Cq), 155.56 (Cq), 138.76 (Cq), 132.57 (Cq), 128.43(Cq), 115.94 (CH), 111.77 (CH), 56.90 (CH_3), 40.17 (CH_2), 30.12 (CH_2), 22.83 (CH_2).

(±)-bis-tetralone (±)-6



7 (10.0g, 39 mmol) is dissolved in dried DMF and Cu powder (10.1g, 157 mmol) is added. The mixture is heated at 160 °C and stirred overnight. The mixture is filtered over Celite and washed with CH_2Cl_2. The solvents are removed under vacuum. A saturated solution of NH_4Cl (60 mL) is added to give a precipitate which is filtered off. Acetone (50 mL) is added and the mixture is stirred at room temperature overnight. The resulting precipitate is filtered off to give a beige solid (5.9 g, 79 %).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500.10 MHz): δ = 7.21 (d, *J* = 8.38 Hz, 2H); 7.07 (d, *J* = 8.38 Hz, 2H); 3.63 (s, 6H); 2.96 (m, 4H); 2.46 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H); 2.07 (m, 4H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125.76 MHz): δ = 198.60 (Cq), 155.19 (Cq), 137.00 (Cq), 131.58 (Cq), 129.02 (Cq), 128.13 (CH), 115.93 (CH), 56.49 (CH_3), 40.12 (CH_2), 30.16 (CH_2), 23.23 (CH_2).

HMRS (ESI) $[M+H]^+$: calcd. for $C_{22}H_{23}O_4$; 351,1591 found : 351,1605.

(+)-6 and (−)-6

Both enantiomers are separated by preferential crystallization. For a typical cycle of preferential crystallization the *ee* of the initial mixture in CH_2Cl_2 is adjusted around 10%. The starting conditions of four cycles are described in the table below along with the resulting compositions of precipitates and filtrates.

For example, cycle 3 is expected to give a crop of **(−)-6**. It starts from a solution constituted of the solid gathered from the previous cycle **(−)-6_F2** (1.9 g) which *ee* is −8.2% plus the solid remaining in the crystallization tube **(−)-6_P1** (0.22 g) which *ee* is −8.2% plus **(±)-6** (0.4 g) and 17 mL of CH_2Cl_2. The global *ee* of the solution is −7%. After evaporation of part of CH_2Cl_2 at 575 mbar for 25 min at 30°C, the solid having precipitated in the tube is filtrated off **(−)-6_pp3** (0.31 g, *ee* = −83.3 %), the filtrate is evaporated and contains **(+)-6_F3** (1.88 g, *ee* = +9.6%) and some solid is remaining in the crystallization tube: **(+)-6_P3** (0.25 g, *ee* = −15.2%).

All the cycles are managed similarly, gathering crops from the filtrates or the remaining solid in the tube plus some additional racemic amount in order to reach an *ee* around 10%.

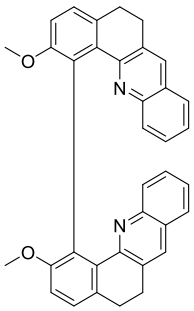
	Cycle 1 (−)			**Cycle 2 (+)**			
Start	**(±)-6**	**(−)-6**	**CH_2Cl_2**	**(+)-6_F1**	**(±)-6**	**(+)-6**	**CH_2Cl_2**
Quantities	2.4 g	0.25 g	17 mL	1.9 g	0.5 g	0.2 g	17 mL
ee	0%	−98%	−9.2% (total)	+11.4%	0%	+10.4%	+9.1% (total)
	After evaporation of CH_2Cl_2 at 575 mbar for 25 min at 30°C						
End	**(−)-6_pp1 solid**	**(+)-6_F1 filtrate**	**(−)-6_P1 Solid residu remaining in tube**	**(+)-6_pp2 solid**	**(−)-6_F2 filtrate**		**(+)-6_P2 Solid residu remaining in tube**
Masse	0.5 g	1.9 g	0.22 g	0.4 g	1.9 g		0.25 g
ee	−93.1%	+11.4%	−9.6%	+90.8%	−8.2%		+11%

	Cycle 3 (−)				**Cycle 4 (+)**			
Start	**(−)-6_F2**	**(−)-6_P1**	**(±)-6**	**CH_2Cl_2**	**(+)-6_F3 filtrate**	**(±)-6**	**(+)-6_P2**	**CH_2Cl_2**
M or V	1.9 g	0.22 g	0.4 g	17 mL	1.87g	0.18 g	0.25 g	17 mL
ee	−8.2%	−9.6%	0%	−7% (total)	+9.6%	0%	+11%	+9% (total)
	After evaporation of CH_2Cl_2 at 575 mbar for 25 min at 30°C							
End	**(−)-6_pp3 solid**	**(+)-6_F3 filtrate**	**(+)-6_P3 Solid residu remaining in tube**		**(+)-6_pp2 solid**	**(−)-6_F2 filtrate**		**(+)-6_P2 Solid residu remaining in tube**
Masse	0.31 g	1.88 g	0.25 g		0.40 g	1.9 g		0.21 mg
ee	−83.3%	+9.6%	−15.2%		+92%	−5.7%		+13.6%

After 20 cycles, **(+)-6** are combined in one flask and **(−)-6** are combined in another flask and each is stirred in a mixture of CH_2Cl_2/acetone (2/8) (10 mL for 1 g) and filtrated to obtain:

	(+)-6	**(−)-6**
Masse	2.5 g	1.4 g
ee	+99.4%	−99.8%

(±)-2,2'-dimethoxy-5,5',6,6'-tetrahydro-1,1'-bibenzo[c]acridine (±)-1-OMe



Under argon, bis-tetralone **(±)-6** (2 g, 5.7 mmol) is added to a solution of 2-amino benzyl alcohol (2.1 g, 17.1 mmol) in dry THF (60 mL), followed by the addition of benzophenone (3.1 g, 17.1 mmol) and potassium *tert*-butoxide (2.1 g, 18.2 mmol). The solution is heated at 60 °C for 7 h. After cooling, CH_2Cl_2 (100 mL) is added and the organic layer is washed 3 times with NH_4Cl (sat) (70 mL) and once with a 1 M solution of NaOH (60 mL). After drying over Na_2SO_4, the solution is concentrated under reduced pressure to give the crude product (6.4 g), which is purified by chromatography over silica gel eluted with a gradient of petroleum ether/ethyl acetate from 100:0 to 80:20, giving a beige solid (2.7 g, 92 %).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500.10 MHz): δ = 7.51 (d, *J* = 8.18 Hz, 1H), 7.44–7.37 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.35–7.24 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.26 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.77–2.62 (m, 2H), 2.47 (td, *J* = 4.06, 14.31 Hz, 1H), 1.73 (ddd, *J* = 6.0, 12.17, 14.26 Hz, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125.76 MHz): δ = 158.48 (Cq), 153.94 (Cq), 146.49 (Cq), 133.53 (Cq), 133.01 (Cq), 132.11 (Cq), 131.25 (CH), 129.72 (CH), 129.31 (Cq), 127.36 (CH), 126.53 (Cq), 126.33 (CH), 126.16 (CH), 125.39 (CH), 112.52 (CH), 56.79 (CH_2), 29.21 (CH_2), 29.11 (CH_2).

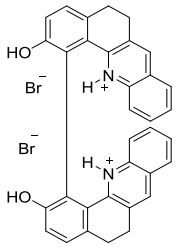
HMRS (ESI) $[M+H]^+$: calcd. for $C_{36}H_{28}N_2O_2$ 521.2224; found: 521.2212.

The same procedure described for **(±)-1-OMe** is used for the synthesis of the pure enantiomers. In a typical scale experiment, **(+)-1-OMe** (1.34 g, 92%) is obtained starting from 1.0 g of **(−)-6**.

^{1}H NMR and **^{13}C NMR** are the same than those of **(±)-1-OMe**.

.$[\alpha]_D$ = −830 (c = 0.74, CH_2Cl_2); $[\alpha]_D$ = +776 (c = 0.55, CH_2Cl_2)

(±)-5,5',6,6'-tetrahydro-[1,1'-bibenzo[c]acridine]-2,2'-diol dihydrobromide (±)-1-OH_HBr



Under argon at 0 °C, a solution of BBr_3 (1 M in CH_2Cl_2, 3.1 mL, 3.1 mmol) is added dropwise to a solution of **(±)-1-OMe** (200 mg, 0.38 mmol) in dry CH_2Cl_2 (4 mL). The mixture is stirred for 15 h at room temperature, then quenched at 0°C by dropwise addition of EtOH (10 mL). Et_2O (10mL) is added making **(±)-1-OH_HBr** precipitate. The yellow precipitate is filtered off and washed with Et_2O (10 mL) and not purified further (245 mg, 99 %).

^{1}H NMR ([D6]DMSO, 500.10 MHz): δ = 8.75 (s, 1H), 8.11(d, *J* = 8.16 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 6.86, 8.24 Hz, 1H), 7.57 (ddd, *J* = 1.37, 6.91, 8.49 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.32, 9.72 Hz, 2H), 7.24 (dd, *J* = 8.32, 9.72 Hz, 1H), 3.24 (br.s, 1H), 3.09–2.91 (m, 3H).

^{13}C NMR ([D6]DMSO, 125.76 MHz): δ = 153.36 (Cq), 153.20 (Cq), 140.19 (Cq), 136.40 (CH), 133.32 (Cq), 132.79 (Cq), 131.68 (Cq), 131.67 (CH), 128.22 (CH), 127.99 (CH), 127.24 (Cq), 122.55 (CH), 122.09 (Cq), 119.21 (CH), 27.99 (CH_2), 27.39 (CH_2).

HMRS (ESI) $[M+H]^+$: calcd. for $C_{34}H_{24}N_2O_2$ 493.1911; found:493.1898.

The same procedure described for **(±)-1-OH_HBr** is used for the synthesis of the pure enantiomers. In a typical scale experiment **(+)-1- OH_HBr** (1.9 g, quantitative) is obtained starting from 1.37 g of **(+)-1-OMe**.

^{1}H NMR and **^{13}C NMR** are the same than those of **(±)-1-OH_HBr.**

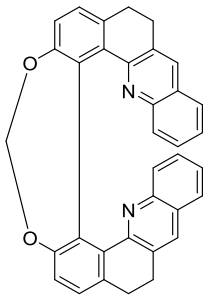
(±)-5,5',6,6'-tetrahydro-[1,1'-dibenzo[c]acridine]-2,2'-diol (±)-1-OH

The protonated product is dissolved in CH_2Cl_2 and K_2CO_3 is added. The mixture is stirred for 15 h and the resulting solid is filtered off. The solvent is removed from the filtrate to give a beige solid (70 %).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500.10 MHz): δ = 7.86 (s, 1H), 7.64 (dd, *J* = 2.97, 8.49 Hz, 2H), 7.51 (t, *J*= 7.64 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.71 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 5.84 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.07 Hz, 1H), 3.08 (br.s, 2H), 2.94 ppm (m, 2H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125.76 MHz): δ = 154.98 (Cq), 154.00 (Cq), 146.36 (Cq), 135.21 (Cq), 133.64 (Cq), 133.17 (CH), 132.26 (Cq), 128.63 (CH), 128.44 (CH), 128.31 (CH), 127.16 (CH), 126.62 (Cq), 126.16 (CH), 124.62 (Cq), 119.14 (CH), 29.84 (CH_2), 29.44 ppm (CH_2).

5,5',6,6'-tetrahydro-1,1'-bibenzo[c]acridine oxahelicenoïde (±)-1-OCH$_2$O



(±)-1-OH_HBr (11.35 g, 17.45 mmol) is placed in a Schlenck tube under argon in 250 mL of dry DMF. Cs_2CO_3 (10 g, 30.7 mmol) and CH_2ClI (1.3 mL, 17.8 mmol) are added and the mixture is stirred over night at 80 °C. After cooling, DMF is removed by evaporation, replaced by 400 mL CH_2Cl_2 and the organic phase is washed twice by 400 mL of H_2O. After drying over Na_2SO_2, the solution is condensed under reduced pressure to give 7.5 g of crude product purified by chromatography over silica gel eluted with a gradient of CH_2Cl_2/EtOAc from 100/0 to 90/10 giving a beige solid (6.5 g) which is stirred in 100 mL of CH_3CN overnight to give after filtration a white powder (6.0 g, 96%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500.10 MHz): δ = 7.47 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.39-7.28 (m, 6H), 7.25 (d, *J* = 7.68 Hz, 2H), 7.18 (s, 2H), 5.58 (s, 2H), 2.61 (dd, *J* = 4.5, 14.6 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 4.5,14.6 Hz, 1H), 2.51 (dd, *J* = 4.5, 14.6 Hz, 1H), 2.48 (dd, *J* = 4.5, 14.6 Hz, 1H), 2.15 (ddd, *J* = 2.08, 4.4, 14.42 Hz, 2H), 1.35 (t, *J* = 14.72 Hz, 2H), 1.34 (t, *J* = 14.72 Hz, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125.76 MHz): δ = 153.14 (Cq),152.15 (Cq), 149.26 (Cq), 137.09 (Cq), 134.46 (Cq),132.75 (Cq), 131.57 (Cq), 131.54 (Cq), 129.79 (CH), 127.74 (CH), 127.38(CH), 126.99 (Cq),126.39 (CH), 125.75 (CH), 121.72 (CH), 101.28 (CH_2), 28.71 (CH_2), 27.83 (CH_2).

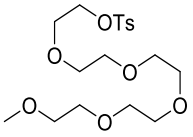
HMRS (ESI) $[M+H]^+$: calcd. for $C_{35}H_{24}N_2O_2$ 505.1898; found: 505.1911.

The same procedure described for **(±)-1-OCH$_2$O** is used for the synthesis of the pure enantiomers. In a typical scale experiment, **(−)-1-OCH$_2$O** (1.3 g, 89%) is obtained starting from 1 g of **(+)-1-OH_HBr**.

^{1}H NMR and **^{13}C NMR** are the same than those of **(±)-1-OCH$_2$O**.

$[\alpha]_D$ = −1705 (c = 0.50, CH_2Cl_2); $[\alpha]_D$ = +1745 (c = 0.5, CH_2Cl_2)

2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-yl 4-methylbenzensulfonate 10-OPEG$_5$



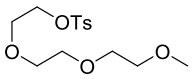
NaOH pellets (284 mg, 7.35 mmol) are dissolved in water (1 mL) and commercial MeOPEG$_5$ (1.07g, 4.24 mmol) dissolved in THF (1 mL) is added. At 0°C, tosyl chloride (808 mg, 4.24 mmol) dissolved in THF (1 mL) is added dropwise. The mixture is stirred at room temperature for 24 h. Water (5 mL) is added and the organic layer extracted three times with Et_2O (7 mL). The combined organic layers are washed with a saturated solution of NaCl (5 mL) and dried over Na_2SO_4. The solvent is removed under reduced pressure to give the product which is used without further purification (1.29 g, 78%).

NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 500.10 MHz): δ = 7.79 (d, *J* = 8.32 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.33 Hz, 2H), 4.15 (t, *J* = 5.10 Hz, 2H), 3.52-3.71 (m, 18H), 3.36 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 125.76 MHz): δ = 144.78 (Cq), 133.01 (Cq), 129.82 (2 CH), 127.95 (2 CH), 71.91 (CH_2), 70.71 (CH_2), 70.58 (2 CH_2), 70.54 (2 CH_2), 70.50 (CH_2), 70.48 (CH_2), 69.25 (CH_2), 68.65 (CH_2), 58.99 (CH_3), 21.61 (CH_3).

HRMS (ESI) $[M+H]^+$: calcd. for $C_{18}H_{31}O_8S$ 407.1734; found: 407.1737.

2,5,8-trioxahexadecan-10-yl 4-methylbenzensulfonate 10-OPEG$_3$



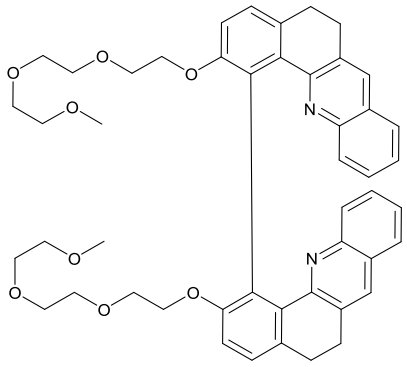
The same procedure described for **10-OPEG$_5$** is used for the synthesis of **10-OPEG$_3$** (1.29 g, 78%).

NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 500.10 MHz): δ = 7.80 (d, *J* = 8.32 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.33 Hz, 2H), 4.16 (t, *J* = 5.10 Hz, 2H), 3.69 (t, *J* = 5.10 Hz, 2H), 3.53-3.64 (m, 8H), 3.37 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 125.76 MHz): δ = 144.81 (Cq), 133.02 (Cq), 129.83 (2 CH), 127.99 (2 CH), 71.90 (CH_2), 70.75 (CH_2), 70.51 (CH_2), 70.50 (CH_2), 69.23 (CH_2), 68.70 (CH_2), 59.01 (CH_3), 21.64 (CH_3).

HRMS (ESI) $[M+H]^+$: calcd. for $C_{14}H_{23}O_6S$ 319.1210; found: 319.1203.

(±)-2,2'-bis(2,5,8-trioxahexadecan-10-yloxy)-5,5',6,6'-tetrahydro-1,1'-bibenzo[c]acridine (±)-1-OPEG$_3$



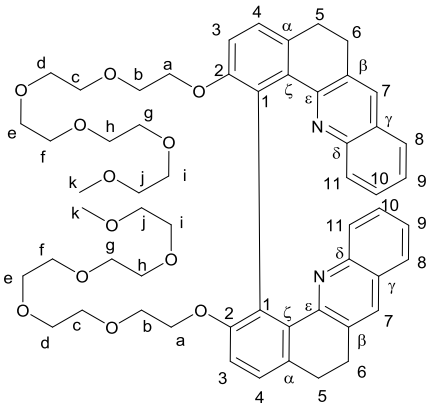
Cs_2CO_3 (408 mg, 1.3 mmol) is added to a solution of **(±)-1-OH_HBr** (185 mg, 0.28 mmol) and **10-OPEG$_3$** (199 mg, 0.62 mmol) in DMF (13 mL). The solution is heat at 100 °C for 15 h. After cooling, the DMF is evaporated, replaced with CH_2Cl_2 (25 mL). The formed precipitate is filtered off and the filtrate is concentrated under reduced pressure to give the crude product (220 mg), which is purified by chromatography over silica gel eluted with a gradient of CH_2Cl_2/EtOAc from 100:0 to 60:40, giving a brown oil (114 mg, 63 %).

NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 500.10 MHz): δ = 7.48 (dd, *J* = 7.78, 0.71 Hz, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.38 (td, *J* = 7.50, 1.32 Hz, 1H); 7.29 (td, *J* = 7.51, 1.12 Hz, 1H); 7.23 (d, *J* = 8.16 Hz, 1H); 7.19 (d, *J* = 8.16, 1H); 7.10 (d, *J* = 8.10 Hz, 1H); 4.14 (m, 2H); 3.64-3.41 (broad signal, 10 H); 3.35 (s, 3H); 2.74 (m, 2H); 2.54 (m, 1H); 1.95 (m, 1H).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 125.76 MHz): δ = 157.30 (Cq), 153.84 (Cq), 146.39 (Cq), 133.50 (Cq), 133.24 (Cq), 131.95 (Cq), 131.36 (CH), 130.47 (Cq), 129.55 (CH), 127.44 (CH), 126.52 (Cq), 126.18 (2 CH), 125.42 (CH), 114.63(CH), 71.89 (CH_2), 70.60 (CH_2), 70.49 (CH_2), 70.30 (CH_2), 69.68 (CH_2), 69.53 (CH_2), 58.97 (CH_3), 29.28 (CH_2), 29.15 (CH_2).

HRMS (ESI) $[M+H]^+$: calcd. for $C_{48}H_{52}N_2O_8$ 785.3796; found: 785.3768.

(±)-2,2'-bis(2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-yloxy)-5,5',6,6'-tetrahydro-1,1'-bibenzo[c]acridine (±)-1-OPEG$_5$



Cs_2CO_3 (877 mg, 2.7 mmol) is added to a solution of **(±)-1-OH_HBr** (400 mg, 0.60 mmol) and **10-OPEG$_5$** (547 mg, 1.3 mmol) in DMF (30 mL). The solution is heat at 100 °C for 15 h. After cooling, the DMF is evaporated, replaced with CH_2Cl_2 (50 mL). The formed precipitate is filtered off and the filtrate is concentrated under reduced pressure to give the crude product (550 mg), which is purified by chromatography over silica gel eluted with a gradient of CH_2Cl_2/EtOAc from 100:0 to 60:40, giving a brown oil (423 mg, 72 %).

NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 500.10 MHz): δ = 7.49 (dd, *J* = 7.92, 0.85 Hz, 1H, *8*); 7.42 (s, 1H, *7*); 7.38 (td, *J* = 7.49, 1.40 Hz, 1H, *10*); 7.29 (td, *J* = 8.10, 1.16 Hz, 1H, *9*); 7.23 (d, *J* = 8.10 Hz, 1H, *4*); 7.18 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H, *11*); 7.09 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H, *3*); 4.1 (m, 2H, *a*); 3.65-3.40 (m, 18 H, *b-j*); 3.39 (s, 3H, *k*); 2.73 (m, 2H, *5*); 2.54 (m, 1H, *6*); 1.95 (m, 1H, *6*).

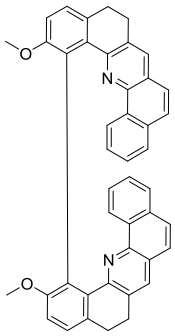
NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 125.76 MHz): δ = 157.30 (Cq, *2*), 153.84 (Cq, ε), 146.40 (Cq, δ), 133.50 (Cq, ζ), 133.23 (Cq, α), 131.94 (Cq, β), 131.36 (CH, *7*), 130.51 (Cq, *1*), 129.56 (CH, *11*), 127.44 (CH, *10*), 126.52 (Cq), 126.16 (CH, *8*), 126.15 (CH, *4*), 125.42 (CH, *9*), 114.65 (CH, *3*), 71.94 (CH_2, *b-j*), 70.58 (CH_2, *b-j*), 70.57 (CH_2, *b-j*), 70.52 (CH_2, *b-j*), 70.51 (2 CH_2, *b-j*), 70.48 (CH_2, *b-j*), 70.37 (CH_2, *b-j*), 69.67 (CH_2, *b-j*), 69.54 (CH_2, *a*), 59.03 (CH_3, *k*), 29.29 (CH_2, *6*), 29.16 (CH_2, *5*).

HRMS (ESI) $[M+2H]^{2+}$: calcd. for $C_{56}H_{68}N_2O_{12}$ 481.2459; found: 481.2449.

The same procedure described for **(±)-1-OPEG$_5$** is used for the synthesis of the pure enantiomers except that the evaporation of DMF is obtained by flushing air above the solution for 3 days. In a typical scale experiment, **(+)-1-OPEG$_5$** (0.30 g, 69 %) is obtained starting from 0.3 g of **(+)-1-OPEG$_5$**.

^{1}H NMR and **^{13}C NMR** are the same than those of **(±)-1-OPEG$_5$**.

(±)-2,2'-dimethoxy-5,5',6,6'-tetrahydro-1,1'-bidibenzo[c,h]acridine (±)-8-OMe



Three microwave tubes are filled each with 1-amino-naphthaldehyde (0.725 g, 4.21 mmol), (±)-bis-tetralone **(±)-6** (0.369 g, 1.05 mmol), and potassium *tert*-butoxide (0.472 g, 4.02 mmol) in tetrahydrofuran (THF, 20 mL) and each mixture is stirred at 70 °C for 5 h under microwave irradiation (average absorption). After cooling, the three mixtures are combined and the THF evaporated. The crude product is diluted with CH_2Cl_2 and washed twice with NaCl sat. Purification is performed by silica gel column chromatography with $CHCl_3$ as eluent giving a yellow solid (1.3 g, 91 %).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500.10 MHz): δ = 7.89 (d, *J* =8.2 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* =7.85 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* =8.70 Hz, 2H), 7.52 (t, *J* =7.5 Hz, 2H), 7,46 (s, 2H) 7.42 (d, *J* =8.7 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* =7.5 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* =8.25 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* =8.25 Hz, 2H), 3.71 (s, 6H), 2.71 (s, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 1.77 (m, 2H).

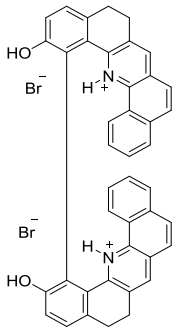
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125.76 MHz): δ = 157.31 (Cq), 152.83 (Cq), 143.93 (Cq), 134.19 (Cq), 133.42 (Cq), 132.78 (Cq), 132.59 (Cq), 132,16 (CH), 131.89 (Cq), 128,64 (Cq), 127,13 (CH), 126,86 (CH), 126,59 (CH), 125,93 (CH), 125,71 (CH), 124,75 (CH), 124.75 (CH), 124,37 Cq), 56,59 (CH_3), 29,20 (CH_2), 29.01 (CH_2).

HMRS (ESI): $[M+H]^+$: calcd for $C_{44}H_{32}N_2O_2$ 621.2537; found: 621.2511.

The same procedure described for **(±)-8-OMe** is used for the synthesis of the pure enantiomers. In a typical scale experiment, **(+)-8-OMe** (1.66 g, 95%) is obtained starting from 1.107 g of **(−)-6**.

^{1}H NMR and **^{13}C NMR** are the same than those of **(±)-8-OMe**.

(±)-5,5',6,6'-tetrahydro-[1,1'-bidibenzo[c,h]acridine]-2,2'-diol dihydrobromide (±)-8-OH_HBr



Under argon at 0 °C, a solution of BBr_3 (1 M in CH_2Cl_2, 3.1 mL, 3.1 mmol) is added dropwise to a solution of **(±)-8-OMe** (200 mg, 0.38 mmol) in dry CH_2Cl_2 (4 mL). The mixture is stirred for 15 h at room temperature, then quenched at 0 °C by dropwise addition of EtOH (10 mL). Et_2O (10mL) is added making **(±)-8-OH_HBr** precipitate. The yellow precipitate is filtered off and washed with Et_2O (10 mL) and not purified further (245 mg, 99 %).

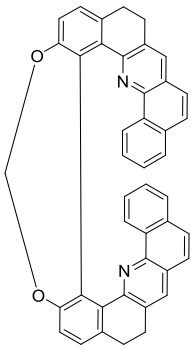
^{1}H NMR ([D6]DMSO, 500.10 MHz): δ = 8.04 (s, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.13 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.75 Hz, 2H), 7,71 (m, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.70 Hz, 2H), 7,27 (ddd, *J* = 8.45 Hz, *J* = 6.88 Hz, *J* = 1.08 Hz, 2H), 7,27 (ddd, *J* = 8.45 Hz, *J* = 6.88 Hz, *J* = 1.08 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.00 Hz, 2H), 6.75 (d, *J* = 8.00 Hz, 2H), 2.95-2.08 (m , 6H), 2.59 (m, 2H).

HMRS (ESI) $[M+H]^+$: calcd. for $C_{42}H_{28}N_2O_2$ 593.2224; found: 593.2202.

The same procedure described for **(±)-8-OH_HBr** is used for the synthesis of the pure enantiomers.

^{1}H NMR is the same than that of **(±)-8-OH_HBr**.

5,5',6,6'-tetrahydro-1,1'-bidibenzo[c,h]acridine oxahelicenoide (±)-8-OCH$_2$O



(±)-8-OH_HBr (0.584 g, 0.775 mmol) is placed in a Schlenck under argon in 10 mL of dry DMF. Cs_2CO_3 (0.505 g, 1.55 mmol) and CH_2ClI (0.058 mL, 0.791 mmol) are added and the mixture is stirred over night at 80 °C. After cooling, DMF is removed by evaporation, replaced by 30 mL CH_2Cl_2 and the organic phase is washed twice by 30 mL of H_2O. After drying over Na_2SO_4, the solution is condensed under reduced pressure to give 0.418 g of crude product purified by chromatography over silica gel eluted with a gradient of CH_2Cl_2/petroleum ether from 1: to 4:1 giving a 0.298 g beige solid which is stirred in 15 mL of CH_3CN overnight to give after filtration a white powder (0.262 g, 60 %).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500.10 Hz): δ = 7.81 (d, *J* = 8.20 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.64 Hz, 2H), 7.59 (ddd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 7.8 Hz, *J* = 6.7 Hz, *J* = 1.25 Hz, 2H), 7.505 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (ddd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 6.9 Hz, *J* = 1.1 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.19 (s, 2H), 5,78 (2H), 2.42 (td, *J* = 14.8 Hz, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.24 (ddd, *J* = 14.8 Hz, *J* = 4.8 Hz, *J* = 1.8 Hz, 2H), 1.94 (ddd, *J* = 14.8 Hz, *J* = 4.8 Hz, *J* = 1.8 Hz, 2H), 0.96 (td, *J* = 14.8 Hz, *J* = 4.8 Hz, 2H).

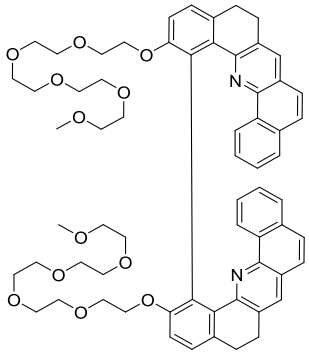
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125.76 MHz): δ = 152.26 (Cq), 151.56 (Cq), 143.46 (Cq), 137.63 (Cq), 134.64 (Cq), 132.84 (Cq), 132.07 (CH), 131.99 (Cq), 131.38 (Cq), 127.89 (CH), 127.49 (CH), 127.05 (CH), 126.93 (CH), 125.44 (CH), 124,63 (CH), 124.61 (CH), 121.35 (CH), 101.75 (CH_2), 28.53 (CH_2) , 27.20 (CH_2).

HMRS (ESI) $[M+H]^+$: calcd for $C_{43}H_{28}N_2O_2$ 605.2224; found: 605.2204.

The same procedure described for **(±)-8-OCH$_2$O** is used for the synthesis of the pure enantiomers. In a typical scale experiment, **(−)-8-OCH$_2$O** (0.940 g, 63 %) is obtained starting from 1.52 g of **(−)-8-OH_HBr** and **(+)-8-OCH$_2$O** (0.760 g, 65 %) is obtained starting from 1.2 g of **(+)-8-OH_HBr**.

^{1}H NMR and **^{13}C NMR** are the same than those of **(±)-8-OCH$_2$O**.

(+)-2,2'-bis(2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-yloxy)-5,5',6,6'-tetrahydro-1,1'-dibibenzo[c,h]acridine (+)-8-OPEG$_5$



Cs_2CO_3 (209 mg, 0.64 mmol) is added to a solution of **(+)-8-OH_HBr** (110 mg, 0.15 mmol) and **10-OPEG$_5$** (125 mg, 0.32 mmol) in DMF (9 mL). The solution is heat at 100 °C for 15 h. After cooling, the DMF is evaporated, replaced with CH_2Cl_2 (50 mL). The formed precipitate is filtered off and the filtrate is concentrated under reduced pressure to give the crude product, which is purified by chromatography over silica gel eluted with a gradient of CH_2Cl_2/acetone from 100:0 to 80:20, giving a brown oil (106 mg, 65 %).

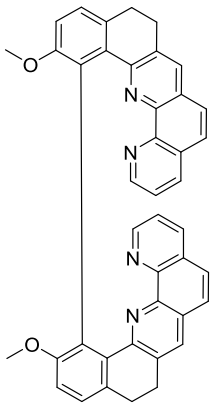
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 500.10 MHz): δ = 7.82 (d, *J* = 7.68 Hz, 1H); 7.73 (d, *J* = 7.68 Hz, 1H); 7.60 (m, 2H); 7.51 (td, *J* = 7.34, 1.17 Hz, 1H); 7.45 (d, *J* = 8.84 Hz, 1H); 7.33 (td, *J* = 7.61, 1.04 Hz, 1H); 7.22 (d, *J* = 8.32 Hz, 1H); 7.02 (d, *J* = 8.06 Hz, 1H); 4.01 (m, 1H); 3.82 (m, 1H); 3.63-3.32 (m, 21 H); 2.85 (m, 2H); 2.76 (td, 1H); 2.07 (m, 1H).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 125.76 MHz): δ = 155.99 (Cq), 152.83 (Cq), 144.01 (Cq), 134.32 (Cq), 133.59 (Cq), 132.80 (Cq), 132.38 (CH), 132.37 (Cq), 131.93 (Cq), 129.78 (Cq), 127.11 (CH), 126.92 (CH), 126.64 (CH), 126.37 (CH), 125.78 (CH), 125.73 (CH), 124.70 (CH), 124.45 (Cq), 114.51 (CH), 71.93 (CH_2), 70.56 (CH_2), 70.53 (CH_2), 70.49 (2 CH_2), 70.46 (CH_2), 70.37 (CH_2), 69.53 (CH_2), 69.14 (CH_2), 59.03 (CH_3), 29.37 (CH_2), 29.21 (CH_2).

HRMS (ESI) $[M+H]^+$: calcd. for $C_{64}H_{72}N_2O_{12}$ 1061.5158; found: 1061.5147.

The same procedure described for **(+)-8-OPEG$_5$** is used for the synthesis of the (−) enantiomers. In a typical scale experiment, **(−)-8-OPEG$_5$** (113 mg, 67 %) is obtained starting from 120 mg of **(−)-8-OH_HBr**.

(±)-2,2′-dimethoxy-5,5',6,6'-tetrahydro-1,1′-binaphtho[1,2-*b*]-[1,10]phenanthroline (±)-9-OMe



8-Amino-7-quinolinecarbaldehyde (0.5 g, 2.90 mmol), (±)-bis-tetralone **6** (0.275 g, 0.78 mmol), and potassium *tert*-butoxide (0.375 g, 3.34 mmol) in THF (12 mL) are stirred at 70 °C for 5 h under microwave irradiation (average absorption). After cooling and evaporation of the THF, the crude product is diluted with CH_2Cl_2 and washed twice with H_2O. A first purification is performed by silica gel column chromatography with a gradient of CH_2Cl_2/MeOH/Et_3N (100:0:0 to 90:10:1) followed by a second chromatography with neutral alumina and CH_2Cl_2/Et_3N (100:1) as the eluent. The product is then diluted with CH_2Cl_2 and washed two times with NaOH 1 M to deprotonate the product and obtain a brown solid (0.38 g, 78 %).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500.10 MHz): δ = 8.89 (dd, *J* = 4.01, 1.64 Hz, 1H), 8.28 (dd, *J* = 8.17, 1.58 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.735 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 4.2, 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.47–2.32 (m H), 1.50 (t, *J* = 12.2 Hz, 1H).

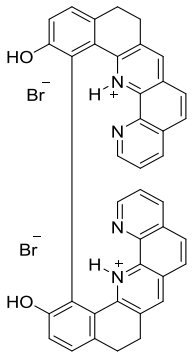
^{13}C NMR (DMSO-d_6, 125.75 MHz): δ = 159.51 (Cq), 155.14 (Cq), 150.11 (CH), 147.12 (Cq), 144.70 (Cq), 136.60 (CH), 134.85 5 (Cq), 134.81 (Cq), 133.18 (Cq), 133.13 (CH), 129.77 (Cq), 128.83 (Cq), 127.61 (CH), 127.21 (CH), 126.84 (CH), 126.74 (CH), 123.60 (CH), 114.31 (CH), 57.25 (CH3), 29.84 (CH2).

HMRS (ESI) $[M+H]^+$: calcd. for $C_{42}H_{31}N_4O_2$ 623.2442; found: 623.2422.

The same procedure described for **(±)-9-OMe** is used for the synthesis of the pure enantiomers. In a typical scale experiment, **(−)-9-OMe** (0.768 g, 72 %) is obtained starting from 0.6 g of **(+)-6** and **(+)-9-OMe** (0.680 g, 80 %) is obtained starting from 0.450 g of **(−)-6.**

^{1}H NMR and **^{13}C NMR** are the same than those of **(±)-9-OMe**.

(±)-5,5',6,6'-tetrahydro-1,1′-binaphtho[1,2-*b*]-[1,10]phenanthroline-2,2'-diol dihydrobromide (±)-9-OH_HBr



Under argon at 0 °C, a solution of BBr_3 (1 M in CH_2Cl_2, 10 mL, 10 mmol) is added dropwise to a solution of **(±)-9-OMe** (0.700 g, 1.12 mmol) in dry CH_2Cl_2 (4 mL). The mixture is stirred for 15 h at room temperature, then quenched at 0 °C by dropwise addition of EtOH (10 mL). Et_2O (10mL) is added making **(±)-9-OH_HBr** precipitate. The yellow precipitate is filtered off and washed with Et_2O (10 mL) and not purified further (0.840 g, quantitative).

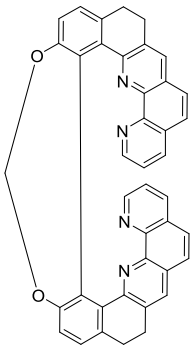
^{1}H NMR ([D6]DMSO, 500.10 MHz): δ = 9.06 (bs, 2H), 8.93 (s, 2H),8.27 (d ,*J* = 8.21 Hz, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.63 Hz, 2H), 8.01 (bs, 2H), 7.92 (d, *J* = 9,01 Hz,2H), 7.40 (dd, *J* = 8.21 Hz, *J* = 4.22 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.05 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.24 Hz, 2H), 3.56-4.45 (m, 2H), 3.28-3.14 (m, 4H), 3.11-3.00 (m, 2H).

HMRS (ESI) $[M+H]^+$: calcd. for $C_{40}H_{28}N_4O_2$ 595.2129; found: 595.2099.

The same procedure described for **(±)-9-OH_HBr** is used for the synthesis of the pure enantiomers.

^{1}H NMR is the same than that of **(±)-9-OH_HBr**.

(±)-5,5',6,6'-tetrahydro-1,1′-binaphtho[1,2-*b*]-[1,10]phenanthroline oxahelicenoide (±)-9-OCH$_2$O



(±)-9-OH_HBr (0.840 g, 1.12 mmol) is placed in a Schlenck under argon in 10 mL of dry DMF. Cs_2CO_3 (0.812 g, 2.50 mmol) and CH_2ClI (0.097 mL, 1.34 mmol) are added and the mixture is stirred over night at 80 °C. After cooling, DMF is removed by evaporation, replaced by 30 mL CH_2Cl_2 and the organic phase is washed twice by 30 mL of H_2O. After drying over Na_2SO_4, the solution is condensed under reduced pressure to give a crude product, which is purified by chromatography over silica gel, eluted with CH_2Cl_2/εEt_3N, followed by a second chromatography on neutral alumina, eluted with CH_2Cl_2/εEt_3N giving a light brown solid (0.435 g, 64 %).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500.10 Hz): δ = 8.86 (dd, *J* = 4.23 Hz, *J* = 1.62 Hz, 2H), 8.12 (dd, *J* = 8.01 Hz, *J* = 1.25 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.75 Hz, 2H), 7.50 (m, 4H), 7.43 (d, *J* = 7.85 Hz, 2H), 7.19 (s, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.05 Hz, 2H), 5.75 (s, 2H), 2.40 (td, *J* = 14.50 Hz, *J* = 4.53 Hz, 2H), 2.13 (dd, *J* = 14.50 Hz, *J* = 4.53 Hz, 2H), 1.94 (dd, *J* = 14.50 Hz, *J* = 4.53 Hz, 2H), 0.71 (td, *J* = 14.50 Hz, *J* = 4.60 Hz, 2H).

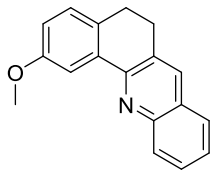
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125.76 MHz): δ = 153.29 (Cq), 152.58 (Cq), 149.25 (CH), 146.34 (Cq), 143.55 (Cq), 136.38 (Cq), 134.84 (CH), 134.19 (Cq), 133.19 (Cq), 133.06 (Cq), 131.71 (CH), 127.58 (Cq), 126.92 (CH), 126.68 (Cq), 125.59 (CH), 125.33 (CH), 122.02 (CH), 121.74 (CH), 101.43 (CH_2), 28.34 (CH_2), 27.28 (CH_2).

HMRS (ESI) $[M+H]^+$: calcd for $C_{41}H_{28}N_4O_2$ 607.2129; found: 607.2111.

The same procedure described for **(±)-9-OCH$_2$O** is used for the synthesis of the pure enantiomers. In a typical scale experiment, **(−)-9-OCH$_2$O** (0.37 g, 61 %) is obtained starting from 0.65 g of **(−)-9-OH_HBr** and **(+)-9-OCH$_2$O** (0.373 g, 72 %) is obtained starting from 0.53 g of **(+)-9-OH_HBr**.

^{1}H NMR and **^{13}C NMR** are the same than those of **(±)-9-OCH$_2$O**.

2-methoxy-5,6-dihydrobenzo[c]acridine 13-OMe



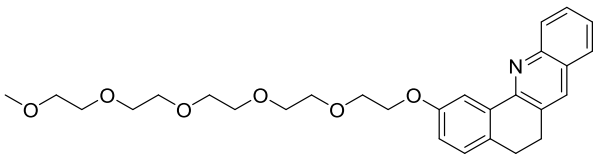
Under argon, 7-methoxytetralone (2.5 g, 14 mmol) is added to a solution of 2-amino benzyl alcohol (2.7 g, 22 mmol) in dry THF (90 mL), followed by the addition of benzophenone (4.0 g, 22 mmol) and potassium *tert*-butoxide (2.6 g, 23 mmol). The solution was heated at 60 °C for 5 h. After cooling, the solution is diluted with CH_2Cl_2 (100 mL) and washed 3 times with NH_4Cl_{sat} (70 mL) and once with $NaCl_{sat}$ (70 mL). After drying over Na_2SO_4, the solution is concentrated under reduced pressure to give the crude product, which is purified by chromatography over silica gel eluted with CH_2Cl_2, giving a beige solid (2,2 g, 60 %).

NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400.10 MHz): δ = 8.17 (d, *J* = 2.86 Hz, 1H); 8.16 (d, *J* = 5.49 Hz, 1H); 7.95 (s, 1H); 7.78 (dd, *J* = 8.24, 1.03 Hz, 1H); 7.68 (td, *J* = 7.78, 1.37 Hz, 1H); 7.51 (td, *J* = 7.68, 1.14 Hz, 1H); 7.22 (d, *J* = 8.35 Hz, 1H); 6.98 (dd, *J* = 8.35, 2.86 Hz, 1H); 3.99 (s, 3H); 3.14 (m, 2H); 2.98 (m, 2H)/

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.61 MHz): δ = 159.09 (Cq), 153.30 (Cq), 147.57 (Cq), 135.70 (Cq), 133.71 (CH), 131.88 (Cq), 130.70 (Cq), 129.45 (CH), 129.00 (CH), 128.62 (CH), 127.92 (Cq), 126.91 (CH), 126.11 (CH), 116.96 (CH), 109.62 (CH), 55.60 (CH_3), 29.15 (CH_2), 27.58 (CH_2).

HMRS (ESI) $[M+H]^+$: calcd for $C_{18}H_{15}NO$ 262.1226; found: 262.1223.

2-(2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-yloxy)-5,6-dihydrobenzo[c]acridine 13-OPEG$_5$



Demethoxylation

Under argon at 0 °C, a solution of BBr_3 (1 M in CH_2Cl_2, 4.3 mL, 4.3 mmol) is added dropwise to a solution of **13-OMe** (140 mg, 5.4 mmol) in dry CH_2Cl_2 (5 mL). The mixture is stirred for 15 h at room temperature, then quench at 0 °C by dropwise addition of EtOH (2 mL) and Et_2O (10 mL), making **13-OH_HBr** precipitate. The brown precipitate is filtered off and washed with Et_2O (30 mL) and not purified further.

NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400.10 Hz): δ = 8.55 (s, 1H); 8.21 (d, *J* = 8.49 Hz, 1H); 8.06 (d, *J* = 8.49 Hz, 1H); 7.88 (m, 2H); 7.70 (t, *J* = 7.29 Hz, 1H); 7.27 (d, *J* = 8.15 Hz, 1H); 6.97 (dd, *J* = 7.96, 1.53 Hz, 1H); 3.12 (m, 2H); 2.92 (m, 2H);

HMRS (ESI) $[M+H]^+$: calcd for $C_{17}H_{13}NO$ 248.1070; found 248.1075.

Pegylation

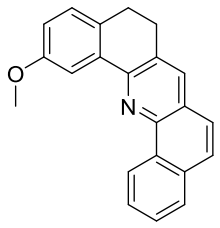
Cs_2CO_3 (218 mg, 0.67 mmol) is added to a solution of **13-OH_HBr** (100 mg, 0.3 mmol) and **10-OPEG$_5$** (136 mg, 0.3 mmol) in DMF (6 mL). The solution is heated at 100 °C for 15 h. After cooling, the DMF is evaporated, replaced with CH_2Cl_2 (10 mL). The formed precipitate is filtred off and the filtrate is concentrated under reduced pressure to give the crude product, which is purified by chromatography over silica gel eluted with a gradient of CH_2Cl_2/EtOAc from 100:0 to 60:40, giving a brown oil (98 mg, 68 %).

NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400.10 MHz): δ = 8.17 (d, *J* = 2.66 Hz, 1H); 8.14 (d, *J* = 8.91 Hz, 1H); 7.94 (s, 1H); 7.77 (d, *J* = 8.32 Hz, 1H); 7.67 (td, *J* = 7.49, 1.33 Hz, 1H); 7.50 (td, *J* = 7.418, 1.01 Hz, 1H); 7.20 (d, *J* = 8.41 Hz, 1H); 7.00 (dd, *J* = 8.16, 2.75 Hz, 1H); 4.33 (t, *J* = 4.77 Hz, 2H); 3.95 (t, *J* = 5.03 Hz, 2H); 3.80 (m, 2H); 3.75-3.64 (m, 12H); 3.56 (m, 2H); 3.40 (s, 3H); 3.13 (m, 2H); 2.96 (m, 2H).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.61 MHz): δ = 158.26 (Cq), 153.23 (Cq), 147.53 (Cq), 135.63 (Cq), 133.71 (CH), 132.05 (Cq), 130.66 (Cq), 129.41 (CH), 128.97 (CH), 128.64 (CH), 127.91 (Cq), 126.90 (CH), 126.10 (CH), 117.47 (CH), 110.61 (CH), 71.94 (CH_2), 70.87 (CH_2), 70.69 (CH_2), 70.67 (CH_2), 70.62 (2 CH_2), 70.60 (CH_2), 70.52 (CH_2), 69.88 (CH_2), 67.68 (CH_2), 59.03(CH_3), 29.11 (CH_2), 27.57 (CH_2).

HMRS (ESI) $[M+H]^+$: calcd for $C_{28}H_{35}NO_6$ 482.2537; found: 482.2516.

2-methoxy-5,6-dihydrodibenzo[c,h]acridine 14-OMe



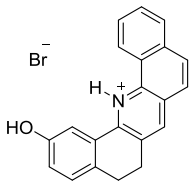
Under argon, 7-methoxytetralone (500 mg, 2.84 mmol) is added to a solution of 1-amino-naphthaldehyde (486 mg, 2.84 mmol) in dry THF (25 mL), followed by the addition of potassium *tert*-butoxide (318 mg, 2.84 mmol). The solution is heated at 60 °C for 15 h. After cooling, the solution is extracted with CH_2Cl_2 (100 mL) and washed 3 times with NH_4Cl_{sat} (70 mL) and once with $NaCl_{sat}$ (70 mL). After drying over Na_2SO_4, the solution is concentrated under reduced pressure to give the crude product, which is purified by chromatography over silica gel eluted with CH_2Cl_2/petroleum ether (8/2), giving a beige solid (620 mg, 70 %)

NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400.10 MHz): δ = 9.50 (d, *J* = 8.31 Hz, 1H); 8.38 (d, *J* = 2.63 Hz, 1H); 7.98 (s, 1H); 7.92 (d, *J* = 7.70 Hz, 1H); 7.79 (d, *J* = 8.92 Hz, 1H); 7.77 (td, *J* = 8.11, 0.81 Hz, 1H); 7.69 (m, 2H); 7.24 (d, *J* = 8.31 Hz, 1H); 6.99 (dd, *J* = 8.11, 2.63 Hz, 1H); 4.04 (s, 3H); 3.18 (m, 2H); 3.01 (m, 2H).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.61 MHz): δ = 159.07 (Cq), 151.49 (Cq), 145.11 (Cq), 136.16 (Cq), 134.15 (CH), 133.50 (Cq), 131.85 (Cq), 131.49 (Cq), 130.96 (Cq), 128.95 (CH), 127.78 (CH), 127.73 (CH), .127.30 (CH), 126.80 (CH), 125.80 (Cq), 124.99 (CH), 124.46 (CH), 115.90 (CH), 110.27 (CH), 55.59 (CH_3), 28.79 (CH_2), 27.52 (CH_2).

HMRS (ESI) $[M+H]^+$: calcd for $C_{22}H_{17}NO$ 312.1383; found: 312.1282.

5,6-dihydrodibenzo[c,h]acridine-2-ol dihydrobromide 14-OH_HBr

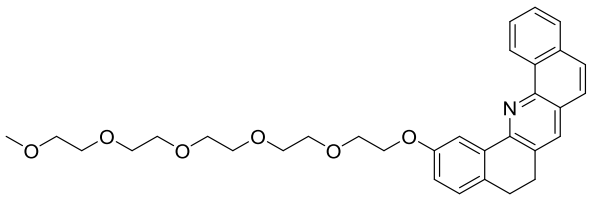


Under argon at 0 °C, a solution of BBr_3 (1 M in CH_2Cl_2, 5 mL, 5.0 mmol) is added dropwise to a solution of **14-OMe** (200 mg, 0.64 mmol) in dry CH_2Cl_2 (5 mL). The mixture is stirred for 15 h at room temperature, then quench at 0 °C by dropwise addition of EtOH (2 mL) and Et_2O (10 mL), making **14-OH_HBr** precipitate. The brown precipitate is filtered off and washed with Et_2O (30 mL) and not purified further (186 mg, 77 %).

NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400.10 MHz): δ = 9.49 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H); 8.28 (d, *J* = 2.75 Hz, 1H); 7.97 (s, 1H); 7.92 (d, *J* = 7.92 Hz, 1H); 7.79 (d, *J* = 8.62 Hz, 1H); 7.76 (td, *J* = 7.88, 1.34 Hz, 1H); 7.70 (td, *J* = 7.43, 1.49 Hz, 1H); 7.67 (d, *J* = 8.77 Hz, 1H); 7.20 (d, *J* = 7.96 Hz, 1H); 6.91 (dd, *J* = 7.96, 2.58 Hz, 1H); 3.18 (m, 2H); 3.00 (m, 2H).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.61 MHz): δ = 154.91 (Cq), 151.22 (Cq), 145.12 (Cq), 136.38 (Cq), 134.17 (CH), 133.49 (Cq), 131.83 (Cq), 131.52 (Cq), 130.91 (Cq), 129.21 (CH), 127.78 (CH), 127.74 (CH), 127.34 (CH), 126.78 (CH), 125.84 (Cq), 124.98 (CH), 124.47 (CH), 116.56 (CH), 112.17 (CH), 28.74 (CH_2), 27.49 (CH_2).

2-(2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-yloxy)-5,6-dihydrodibenzo[c,h]acridine 14-OPEG$_5$



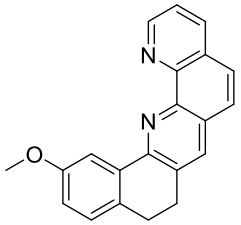
Cs_2CO_3 (269 mg, 0.83 mmol) is added to a solution of **14-OH_HBr** (150 mg, 0.38 mmol) and **10-OPEG$_5$** (161 mg, 0.41 mmol) in DMF (10 mL). The solution is heated at 100 °C for 15 h. After cooling, the DMF is evaporated, replaced with CH_2Cl_2 (10 mL). The formed precipitate is filtered off and the filtrate is concentrated under reduced pressure to give the crude product, which is purified by chromatography over silica gel eluted with a gradient of CH_2Cl_2/acetone from 100:0 to 90:10, giving a brown oil (150 mg, 75 %).

NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400.10 MHz): δ = 49 (d, *J* = 7.94 Hz, 1H); 8.37 (d, *J* = 2.56 Hz, 1H); 7.97 (s, 1H); 7.92 (d, *J* = 7.90 Hz, 1H); 7.78 (m, *2*H); 7.69 (m, 2H); 7.22 (d, *J* = 8.01 Hz, 1H); 6.99 (dd, *J* = 8.41, 2.63 Hz, 1H); 4.38 (t, *J* = 4.79 Hz, 2H); 3.99 (t, *J* = 4.79 Hz, 2H); 3.82 (m, 2H); 3.76 (m, 2H), 3.73-3.63 (m, 10H); 3.55 (m, 2H); 3.38 (s, 3H); 3.17 (m, 2H); 3.00 (m, 2H).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.61 MHz): δ = 158.27 (Cq), 151.48 (Cq), 145.12 (Cq), 136.13 (Cq), 134.13 (CH), 133.49 (Cq), 131.85 (Cq), 131.67 (Cq), 130.93 (Cq), 128.91 (CH), 127.75 (CH), 127.73 (CH), 127.29 (CH), 126.82 (CH), 125.78 (Cq), 124.98 (CH), 124.52 (CH), 116.59 (CH), 111.10 (CH), 71.94 (CH_2), 70.90 (CH_2), 70.70 (CH_2), 70.68 (CH_2), 70.62 (2 CH_2), 70.59 (CH_2), 70.52 (CH_2), 69.93 (CH_2), 67.67 (CH_2), 59.03(CH_3), 28.78 (CH_2), 27.53 (CH_2).

HMRS (ESI) $[M+H]^+$: calcd for $C_{32}H_{37}NO_6$ 532.2694; found: 532.2689.

2-methoxy-5,6-dihydrodibenzo[c,h]acridine 13-OMe



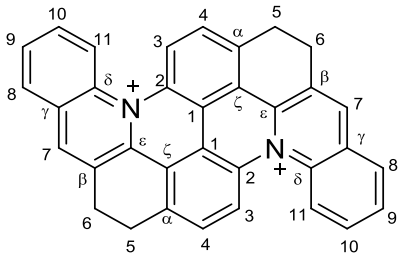
A microwave tube is filled each with 8-aminoquinoline-7-carbaldehyde (0.615 g, 3.57 mmol), 7-methoxytetralone (0.426 g, 2.41 mmol), and potassium *tert*-butoxide (0.264 g, 2.35 mmol) in THF (9 mL) and is stirred at 70 °C for 5 h under microwave irradiation (average absorption). After cooling, the solvent is evaporated. The crude product is diluted with CH_2Cl_2 and washed twice with NaCl sat. Purification is performed by silica gel column chromatography with CH_2Cl_2/EtOAc 60:40 as eluent giving a yellow solid (0.537 g, 71 %).

NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400.10 MHz): δ = 9.23 (dd, *J* = 4.31, 1.55 Hz, 1H); 8.45 (d, *J* = 2.77 Hz, 1H); 8.26 (dd, *J* = 8.07, 1.55 Hz, 1H); 8.06 (s, 1H); 7.78 (m, 2H); 7.64 (dd, *J* = 7.87, 4.31 Hz, 1H); 7.22 (d, *J* = 8.19 Hz, 1H); 6.98 (dd, *J* = 8.41, 2.77 Hz, 1H); 4.06 (s, 3H); 3.21 (m, 2H); 3.02 (m, 2H).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.61 MHz): δ = 158.09 (Cq), 152.37 (Cq), 149.17 (CH), 145.42 (Cq), 143.97 (Cq), 134.99 (CH), 134.78 (Cq), 133.42 (CH), 131.66 (Cq), 130.42 (Cq), 127.72 (CH), 127.54 (Cq), 127.18 (Cq), 125.19 (CH), 125.04 (CH), 121.51 (CH), 116.03 (CH), 109.65 (CH), 54.74 (CH_3), 28.04 (CH_2), 26.41 (CH_2).

HMRS (ESI) $[M+H]^+$: calcd for $C_{21}H_{16}N_2O$ 313.1335; found: 313.1327.

16^{2+}



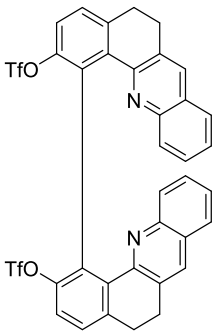
3 mL of solution of **1-OPEG$_5$** in H_2O (c = 10^{-5}M) are irradiated at 350 nm in a quartz cells with the lamp of CARRY spectrophotometer (2mW) for an hour. The irradiation is run 4 times on 4 other 3 mL of solution of **1-OPEG$_5$** in H_2O. All the irradiated solutions (total 12mL) are gathered and lyophilized until 1 mL solution remains then 0.1 mL of D_2O is added for NMR analyses.

^{1}H NMR (H_2O+D_2O10%, 1000.3 MHz): δ = 9.27 (d, *J* = 7.91 Hz, 1H, *3*) ; 9.03 (s, 1H, *7*) ; 8.98 (d, *J* = 8.39 Hz, 1H, *11*) ; 8.40 (d, *J* = 7.25 Hz, 1H, *8*) ; 8.26 (d, *J* = 7.91 Hz, 1H, *4*) ; 8.11 (t, *J* = 7.22 Hz, 1H, *10*) ; 8.03 (t, *J* = 7.22 Hz, 1H, *9*) ; 3.72 (2H, *6*) ; 3.67 (2H, *5*).

^{13}C NMR (H_2O+D_2O10%, 251.53 MHz): δ = 144.74 (Cq, ε), 143.73 (Cq, α or 1), 142.71 (CH, 7), 136.70 (Cq, δ), 133.15 (CH, 10), 130.29 (CH, 9), 130.06 (CH, 4), 129.91 (CH, 3), 129.61 (CH, 8), 129.60 (Cq, 2 or ζ), 129.52 (Cq, γ), 121.93 (CH, 11), 121.10 (Cq, α or 1), 120.16 (Cq, 2 or ζ), 26.57 (CH_2, 6), 26.09 (CH_2, 5).

HMRS (ESI) $[M]^{2+}$: calcd. for $C_{34}H_{22}N_2$ 229.0886; found: 229.0896.

(±)-5,5',6,6'-tetrahydro-1,1'-dibenzo[c]acridin-2,2'-yl trifluoromethanesulfonate 1-OTf



Under argon, distilled pyridine (2 mL, 24 mmol) is added to a solution of **1-OH** (560 mg, 1.14 mmol) in dichloromethane (20 mL). Triflic anhydride (0.5 mL, 3 mmol) is added dropwise at 0 °C to the mixture and the solution is stirred for 15 h at room temperature. The organic layer is washed three times with water (15 mL), once with a saturated solution of NaCl (5 mL) and dried over Na_2SO_4. The solvent is removed under reduced pressure to give a crude product (678 mg), which is purified by chromatography over silica gel eluted with CH_2Cl_2/petroleum ether 50:50, giving a beige solid (593 mg, 70 %).

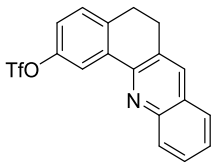
^{1}H NMR (CD_3CN, 400.10 Hz): δ = 7.82 (s, 2H), 7.67 (dd, *J* = 1.10 Hz, 7.82 Hz, 2H), 7.61 (d, *J*= 8.52 Hz, 2H), 7.49 (s, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.36 Hz, 2H), 3.02 (m, 4H), 2.88 (m, 2H), 2.55 (m, 2H).

^{13}C NMR (CD_3CN, 100.61 MHz): δ = 152.53 (Cq), 148.30 (Cq), 146.58 (Cq), 141.33 (Cq), 136.10 (Cq), 133.32 (CH), 132.20 (Cq), 130.15 (Cq), 129.55 (CH), 129.29 (CH), 128.98 (CH), 127.73 (Cq), 127.30 (CH), 127.19 (CH), 121.36 (CH), 29.22 (CH_2), 28.61 ppm (CH_2).

^{19}F NMR ($CDCl_3$): δ = −75.02

HMRS (ESI)$[M+H]^+$: calcd. for $C_{36}H_{22}F_6N_2O_6S_2$ 757.0896; found: 757.0889.

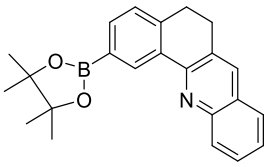
5,6-dihydrobenzo[c]acridin-2-yl trifluoromethanesulfonate 13-OTf



Under argon, **13-OH** (70 mg, 283 mmol) is dissolved in distilled pyridine (3 mL). Triflic anhydride (50 µL, 297 mmol) is added dropwise at 0 °C to the mixture and the solution is stirred for 15 h at room temperature. The organic layer is washed three times with water (15 mL), once with a saturated solution of NaCl (5 mL) and dried over Na_2SO_4. The solvent is removed under reduced pressure to give a crude product (130 mg), which is purified by chromatography over silica gel eluted with CH_2Cl_2/petroleum ether 50:50, giving a beige solid (90 mg, 84 %).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400.10 MHz): δ = 8.52 (d, *J* = 2.64 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.46 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.18 Hz, 1.10 Hz, 1H), 7.71 (td, *J* = 7.68 Hz, 1.44 Hz, 1H), 7.54 (td, *J* = 7.60 Hz, 1.20 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.34 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.30 Hz, 2.64 Hz, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.07 (m, 2H).

2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[c]acridine 13-Bpin

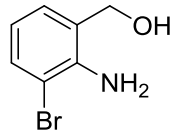


Under argon, **13-OTf** (35 mg, 92 µmol) is dissolved in DMSO dried on CaH_2 (4 mL). Bis(pinacolato)diboron (50 mg, 180 µmol) is added and the mixture is degazed for 1 h with bubbling argon. $PdCl_2$(ddpf) (15 mg, 23 µmol) is then added and the mixture is stirred and heated at 85 °C for 15 h. The mixture was filtered off on Celite. Water (20 mL) is added to the filtrate and the layer is extracted three times with EtOAc (50 mL). The organic layers are washed ten times with water (20 mL), once with a saturated solution of NaCl (5 mL) and dried over Na_2SO_4. The solvent is removed under reduced pressure to give a crude product (95 mg), which is purified by chromatography over silica gel eluted with a gradient of CH_2Cl_2/EtOAc from 100:0 to 0:100, giving a beige solid (15 mg, 49 %).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400.10 MHz): δ = 9.02 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.30 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.84 (td, *J* = 7.38 Hz, 1.21 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.09 Hz, 1.07 Hz, 1H), 7.67 (td, *J* = 7.70 Hz, 1.46 Hz, 1H), 7.49 (td, *J* = 7.48 Hz, 1.14 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.48 Hz, 1H), 3.14 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.41 (s, 12H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.61 MHz): δ = 153.38 (Cq), 147.71 (Cq), 142.63 (Cq), 136.06 (CH), 134.19 (Cq), 133.60 (CH), 132.59 (CH), 130.57 (Cq), 129.59 (CH), 128.57 (CH), 127.83 (Cq), 127.44 (CH), 126.87 (CH), 126.02 (CH), 83.81 (2 Cq), 28.76 (2 CH_2), 24.94 ppm (4 CH_3).

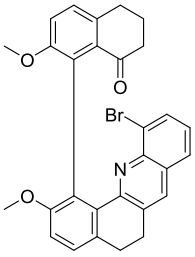
(2-amino-3-bromophenyl)methanol 18



Under argon at 0 °C, $LiAlH_4$ (0.5 g, 13.18 mmol) is added stepwise to a solution of acid 1-amino-3-bromobenzoic (1.0 g, 4.65 mmol) dissolved in THF. The mixture is stirred for 18 h at room temperature. Then the mixture is washed one time with water (2 mL), once with NaOH 1 M (3 mL) and dried over Na_2SO_4. The solvent is removed under reduced pressure to give a crude product (722 mg), which is purified by chromatography over silica gel eluted with a gradient of CH_2Cl_2/acetone from 100:0 to 70:30, giving a solid (591 mg, 63 %).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300.10 MHz): δ = 7.38 (dd, *J* = 7.99 Hz, 1.42 Hz, 1H), 7.00 (td, *J* = 7.36 Hz, 1.25 Hz, 1H), 6.55 (t, *J* = 7.61 Hz, 1H), 4.70 (bs, 1H), 4.68 (d, *J* = 4.39 Hz, 2H).

8-(11-bromo-2-methoxy-5,6-dihydrobenzo[c]acridin-1-yl)-7-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one 19



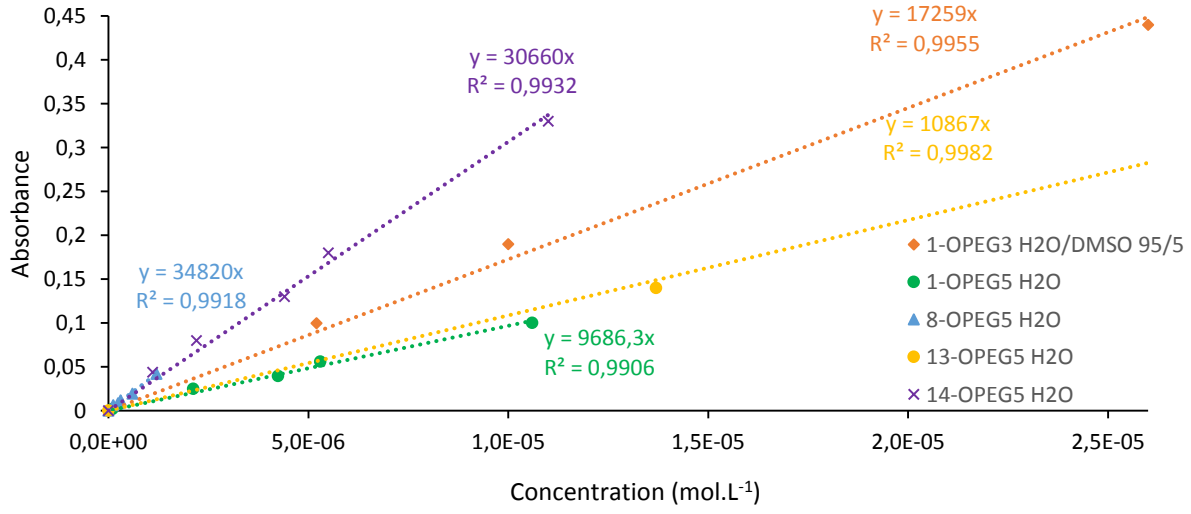
Under argon, bis-tetralone **(±)-6** (350 mg, 1.0 mmol) is added to a solution of **18** (202 mg, 1.0 mmol) in dry THF (4 mL), followed by the addition of benzophenone (180 mg, 1.0 mmol) and potassium *tert*-butoxide (120 mg, 1.0 mmol). The solution is heated at 60 °C for 4 h. HPLC analysis showed 48% of **19**, 37% of **6** and 14% of biaddition side product. So, the mixture is cooled, CH_2Cl_2 (100 mL) is added and the organic layer is washed 2 times with NH_4Cl (sat) (5 mL) and once with a 0.5 M solution of NaOH (5 mL). After drying over Na_2SO_4, the solution is concentrated under reduced pressure to give the crude product, which is purified by chromatography over silica gel eluted with a gradient of chloroform/ethyl acetate from 99:1 to 0:100, giving a beige solid (202 mg, 37 %).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300.10 MHz): δ = 7.85 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.33 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.06 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.15 Hz, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.24 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.29 Hz, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.30 (s, H), 3.10 (m, 2H), 2.94 (m, 4H), 2.56 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.93 (m, 1H).

3. Solubility constants determination

Solubility constants are measured by UV-vis titration. UV-vis spectra of several solutions at known concentrations are recorded in order to obtain a calibration curve. A saturated solution is then diluted 100 times and its absorbance allows determining the solubility K_s. Experimental datas and corresponding K_s are recorded in the table below.

1-OPEG$_3$ H_2O/DMSO 95/5 at 348 nm		**1-OPEG$_5$** H_2O at 352 nm		**8-OPEG$_5$** H_2O at 352 nm		**13-OPEG$_5$** H_2O at 352 nm		**14-OPEG$_5$** H_2O at 352 nm	
Conc. (M)	Abs.	Conc. (M)	Abs.	Conc. (M)	Abs.	Conc. (M)	Abs.	Conc. (M)	Abs.
$2.6.10^{-5}$	0.4400	$1.1.10^{-5}$	0.1080	$1.2.10^{-6}$	0.0420	$1.4.10^{-4}$	1.51	$1.1.10^{-5}$	0.33
$1.0.10^{-5}$	0.1924	$5.3.10^{-6}$	0.0560	$6.0.10^{-7}$	0.0193	$6.9.10^{-5}$	0.71	$5.5.10^{-6}$	0.18
$5.2.10^{-6}$	0.0999	$4.2.10^{-6}$	0.0396	$3.0.10^{-7}$	0.0117	$5.4.10^{-5}$	0.59	$4.4.10^{-6}$	0.13
0	0	$2.1.10^{-}$	0.0250	$2.4.10^{-7}$	0.0086	$2.7.10^{-5}$	0.26	$2.2.10^{-6}$	0.08
		$1.1.10^{-7}$	0.0018	$1.2.10^{-7}$	0.0064	$1.4.10^{-5}$	0.14	$1.1.10^{-6}$	0.04
Sat (/100)	0.127	Sat (/100)	0.0710	Sat (/100)	0.0057	Sat (/100)	0.467	Sat (/100)	0.073
ε	**$1.7.10^4$**	**ε**	**$9.7.10^3$**	**ε**	**$3.4.10^4$**	**ε**	**$1.1.10^4$**	**ε**	**$3.1.10^4$**
Ks	**$7.4.10^{-4}$**	**Ks**	**$7.6.10^{-4}$**	**Ks**	**$1.6.10^{-5}$**	**Ks**	**$4.3.10^{-3}$**	**Ks**	**$2.4.10^{-4}$**

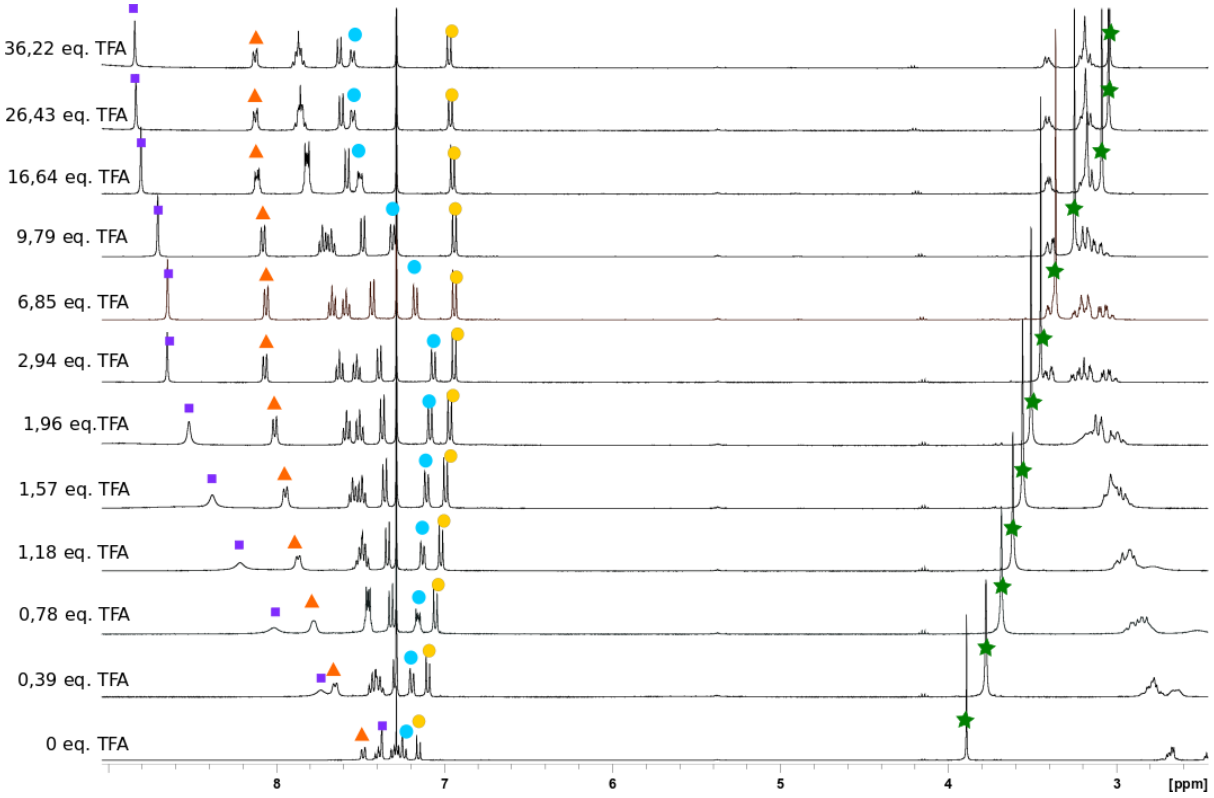


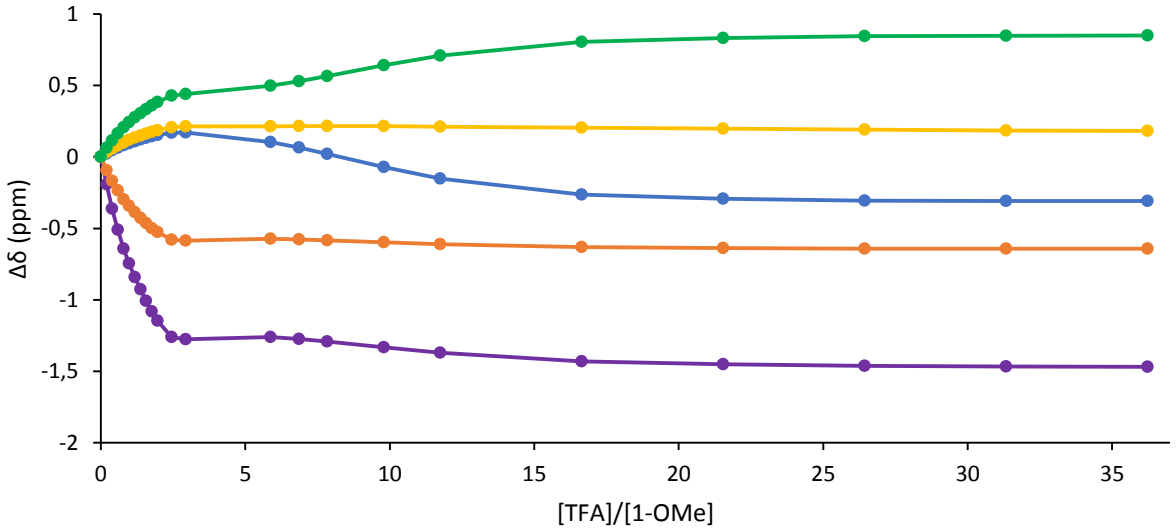
4. NMR titrations

Titration with TFA

Solutions of biaryl or helicenoid molecules (around 10 mM in $CDCl_3$, 400 µL) are titrated in an NMR tube by stepwise additions of given volumes of a solution of TFA (100 mM in $CDCl_3$). The protonation induces shifts of the chemical shifts (Δδ) of some protons. Δδ are measured on proton signals that displayed sharp peaks and no overlapping region during the titration. Δδ is plotted as a function of the [proton]/[biaryl] ratio. The equilibrium constants are obtained by processing the ^{1}H NMR titration data with BindFit v.05 online software.[112] BindFit handles general host-guest association equilibria under fast exchange regime on the NMR time scale.

1-OMe+TFA

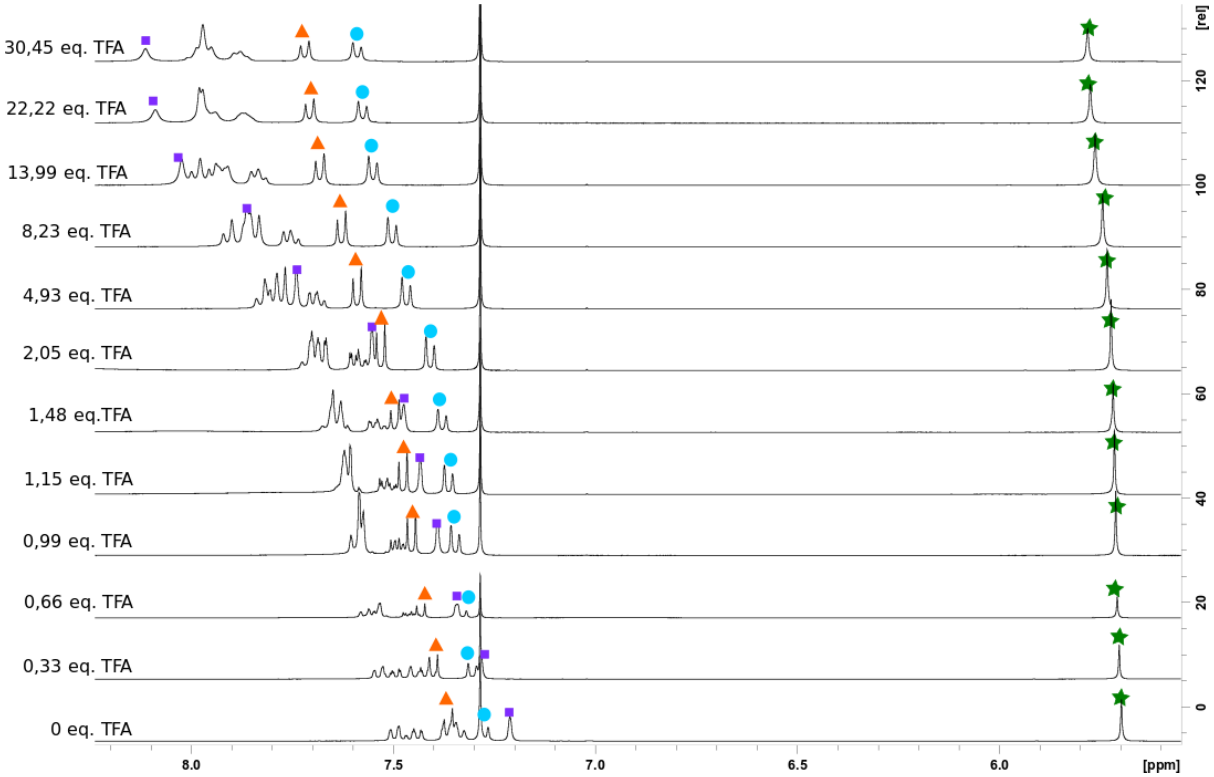


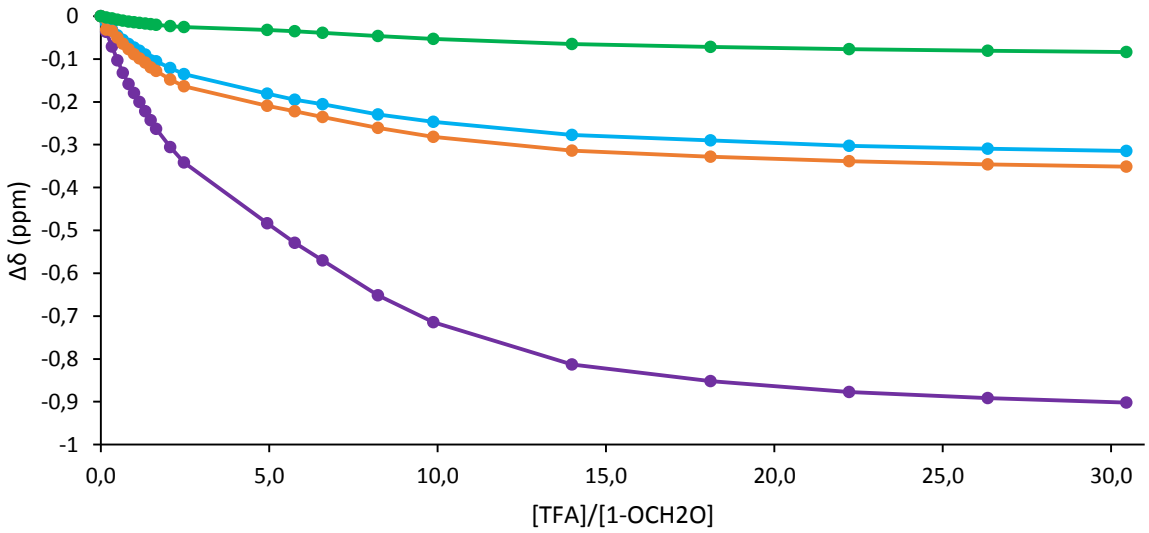


Molecule	K_{11} (M^{-1})[a]	K_{12} (M^{-1}) [a]
1-OMe	455,05 ± 8,8 % pKa_1 = 2,6	7,69 ± 6,9 % pKa_2 = 0,9

[a] values of equilibrium constants obtained from BindFit

1-OCH_2O+TFA

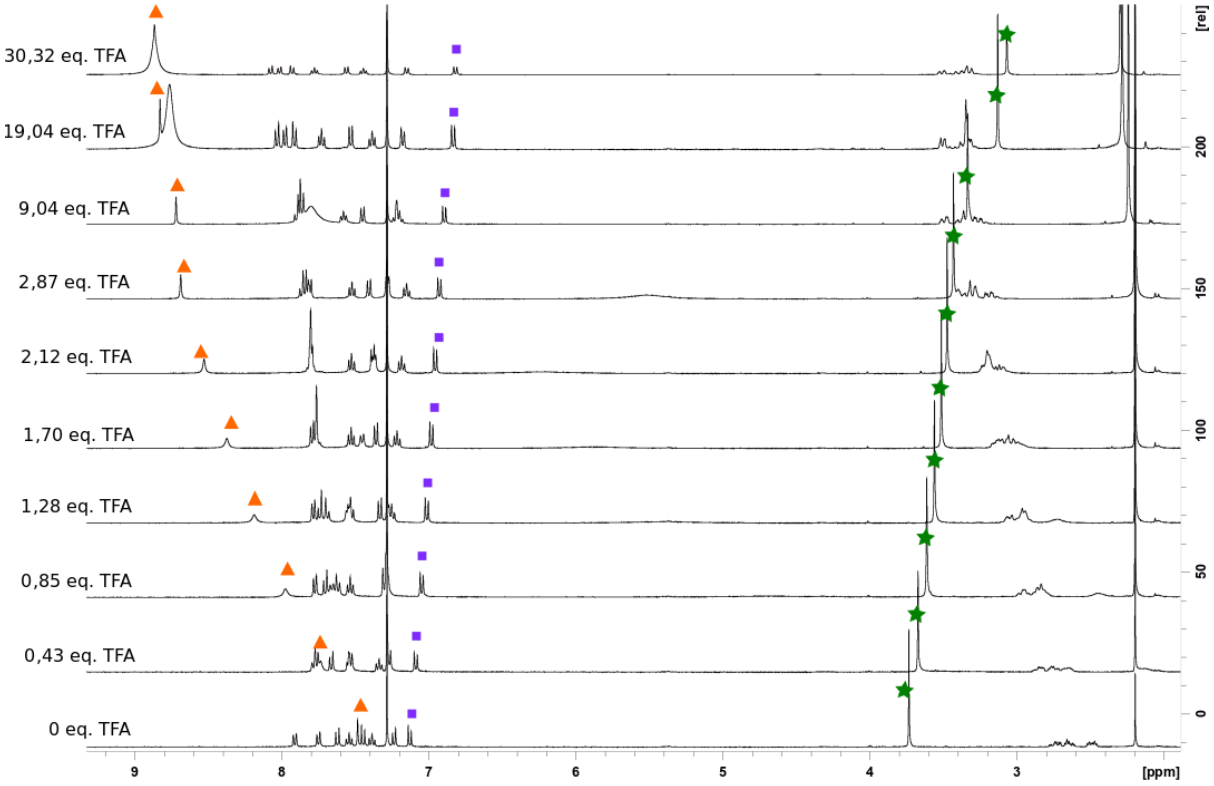


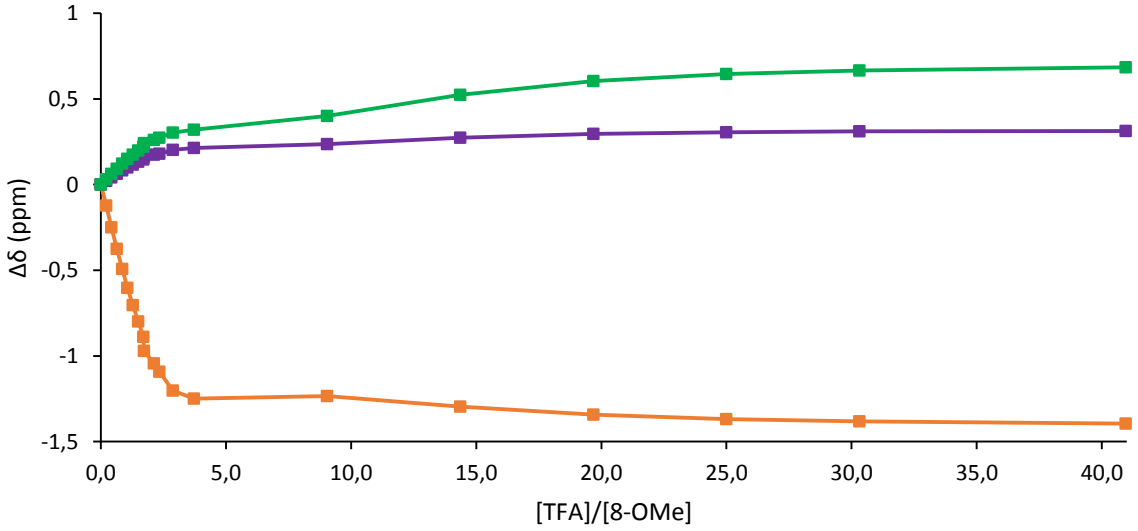


Molecule	K_{11} (M^{-1})[a]	K_{12} (M^{-1})[a]
1-OCH_2O	36,48 ± 9,5% pKa_1 = 1,6	4,48 ± 1,9 % pKa_2 = 0,7

[a] values of equilibrium constants obtained from BindFit

8-OMe+TFA

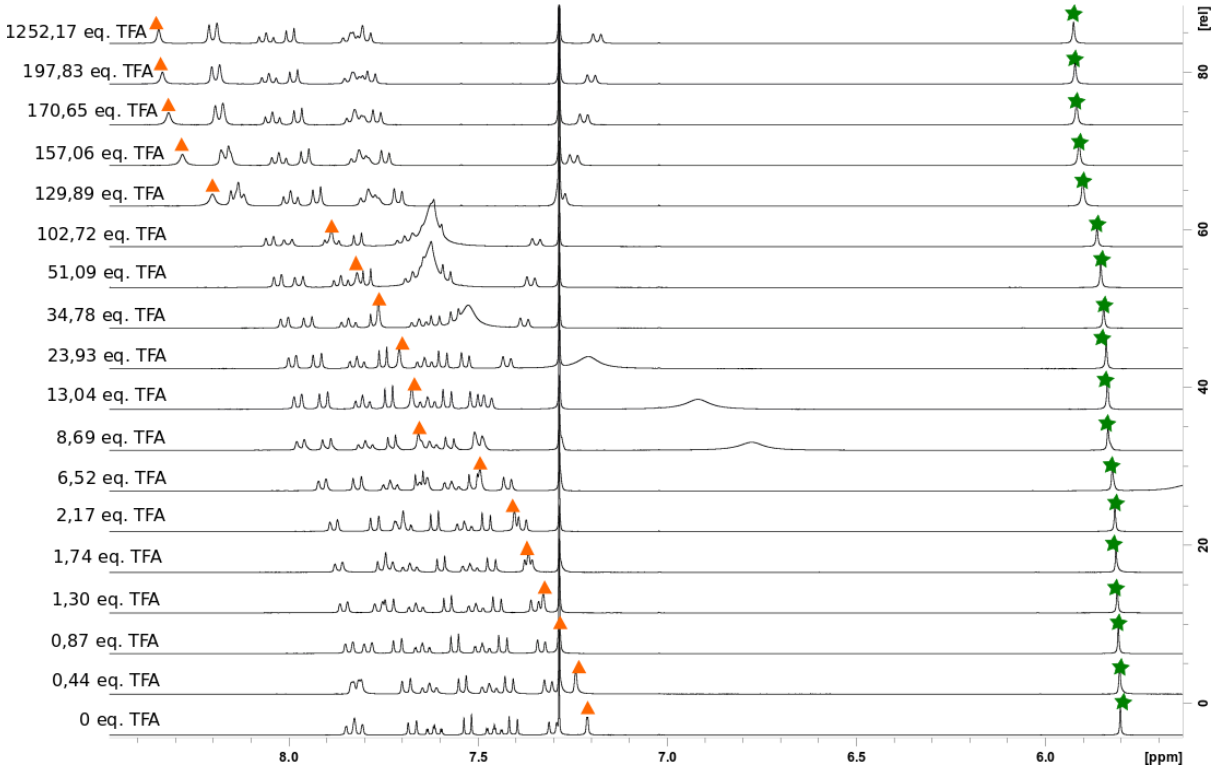


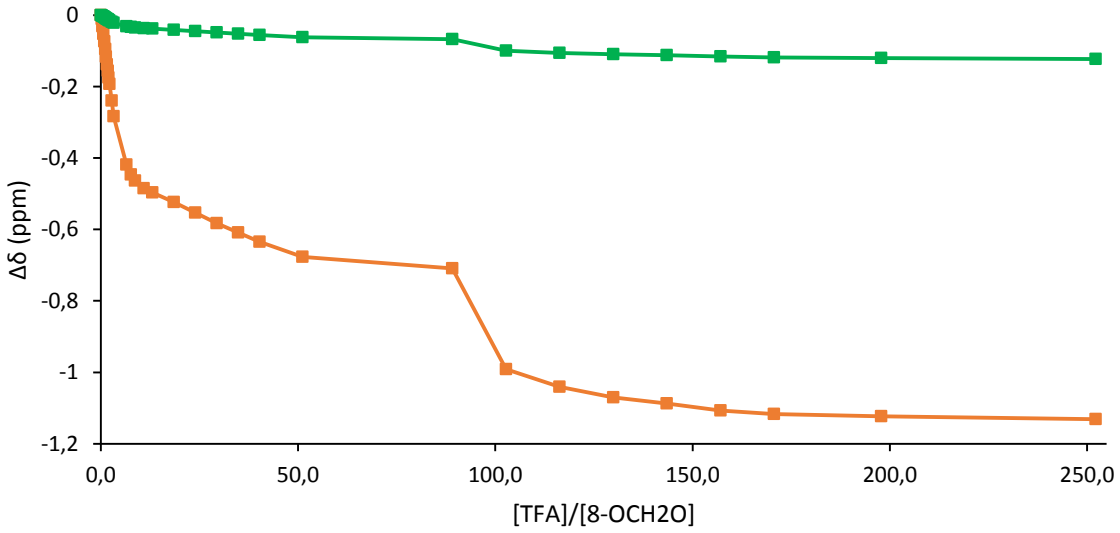


Molecule	K_{11} (M^{-1})[a]	K_{12} (M^{-1})[a]
8-OMe	355,04 ± 8,9 % pKa_1 = 2,5	22,71 ± 6,3 % pKa_2 = 1,35

[a] values of equilibrium constants obtained from BindFit

8-OCH_2O+TFA

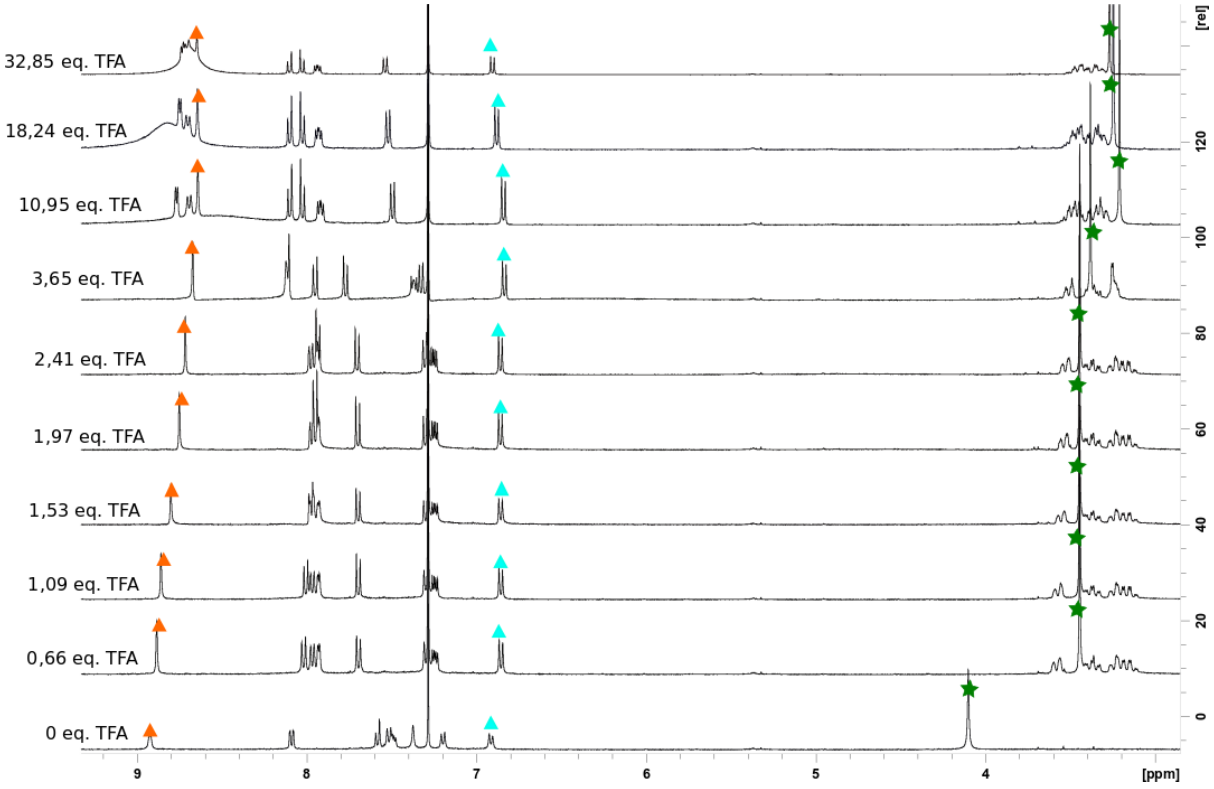


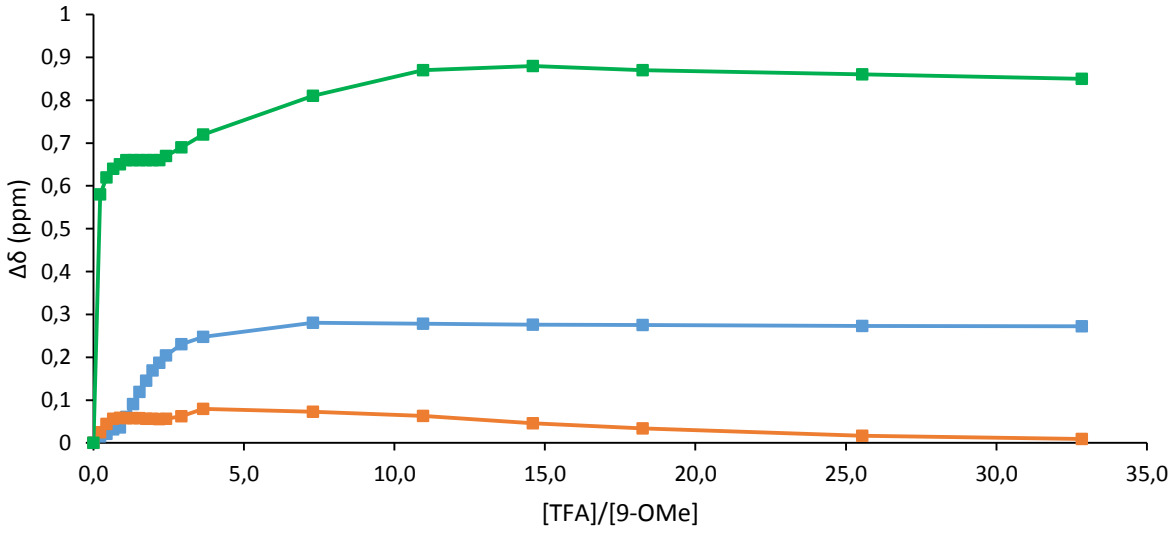


Molecule	K_{11} (M^{-1})[a]	K_{12} (M^{-1})[a]
8-OCH_2O	52,20 ± 20,3% pKa_1 = 1,7	0,78 ± 7,0% pKa_2 = -0,1

[a] values of equilibrium constants obtained from BindFit

9-OMe+TFA

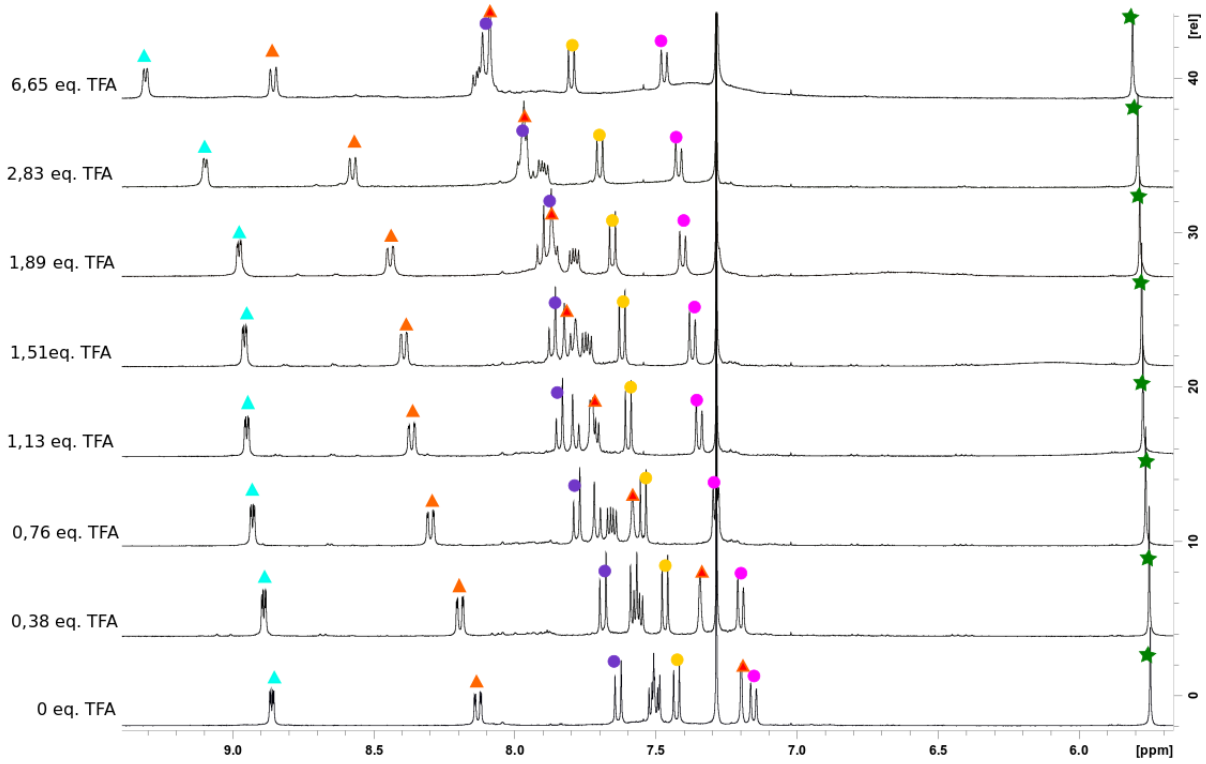


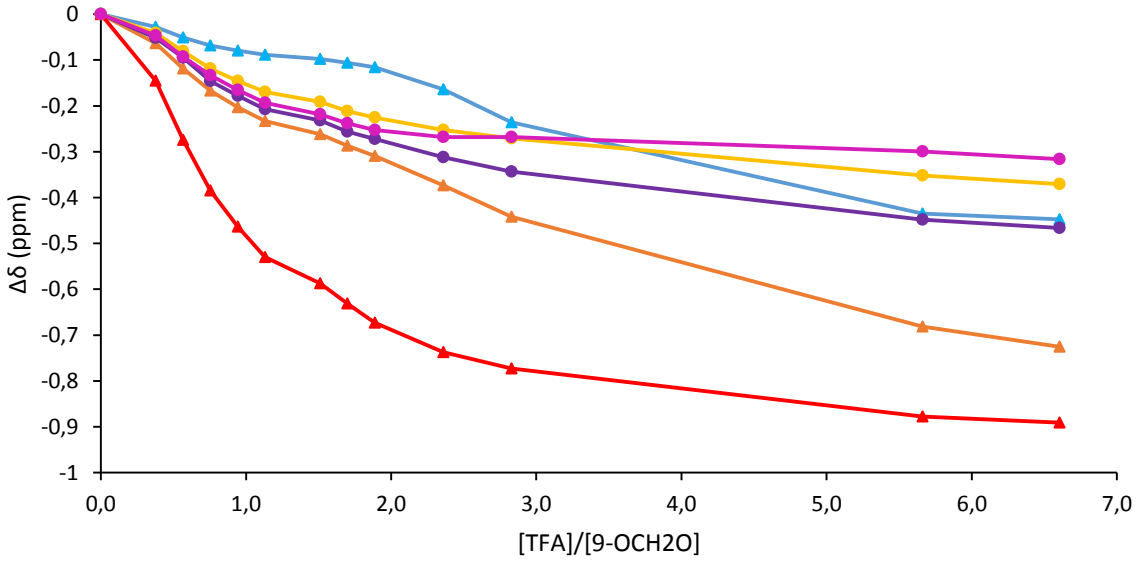


Molecule	K_{11} (M^{-1})[a]	K_{12} (M^{-1})[a]
9-OMe	53047,41 ± 12,3 % pKa_1 = 4,7	0,06 ± 7,1 % pKa_2 = -1,22

[a] values of equilibrium constants obtained from BindFit

9-OCH_2O+TFA





Molecule	K_{11} (M^{-1})[a]	K_{12} (M^{-1})[a]
9-OCH_2O	91,43 ± 3,6 % pKa_1 = 1,9	14,44± 6,1 % pKa_2 = 0,2

[a] values of equilibrium constants obtained from BindFit

Titration of biaryl or helicenoid molecules with metals

Solutions of biaryl or helicenoid molecules (about 10 mM in CD_3CN, 400 µL) are titrated in a NMR tube by stepwise additions of given volumes of a solution of $AgBF_4$ or $Zn(BF_4)_2$ (about 100 mM in CD_3CN).

- **For fast exchange regime on the NMR time scale**

The coordination with metals induces shifts of the chemical shifts (Δδ) of some protons. Δδ are measured on proton signals that displayed sharp peaks and no overlapping region during the titration. Δδ is plotted as a function of the [complex]/[ligand] ratio. The equilibrium constants are obtained by processing the ^{1}H NMR titration data with BindFit v.05 online software.[112] BindFit handles general host-guest association equilibria under fast exchange regime on the NMR time scale.

- **For slow exchange regime on the NMR time scale**

At equilibrium, for any ratio [ligand]\[metal], for a slow exchange regime, the NMR spectrum allows to access the complexation constant. As an example, complexation constant a metal (M) by **9-OMe** can be written as : 9-OMe + M^+ ⇌ M@9-OMe where $M^+ = Ag^+$ ou Zn^{2+}

During the titration the amount of each component can be given by the following table:

	9-OMe	M^+	M@9-OMe
0 éq.	n_0	0	0
0,2 éq. M^+	$n_0 - \zeta$	$0{,}2 * n_0 - \zeta$	ζ
x éq. M^+	$n_0 - \zeta$	$x * n_0 - \zeta$	ζ

The association constant K_a can is expressed as $K_a = \frac{[M@9\text{-}OMe]}{[M^+][9\text{-}OMe]} = \frac{\zeta}{(n_0 - \zeta)\times(x \times n_0 - \zeta)} \times V_{tot}$

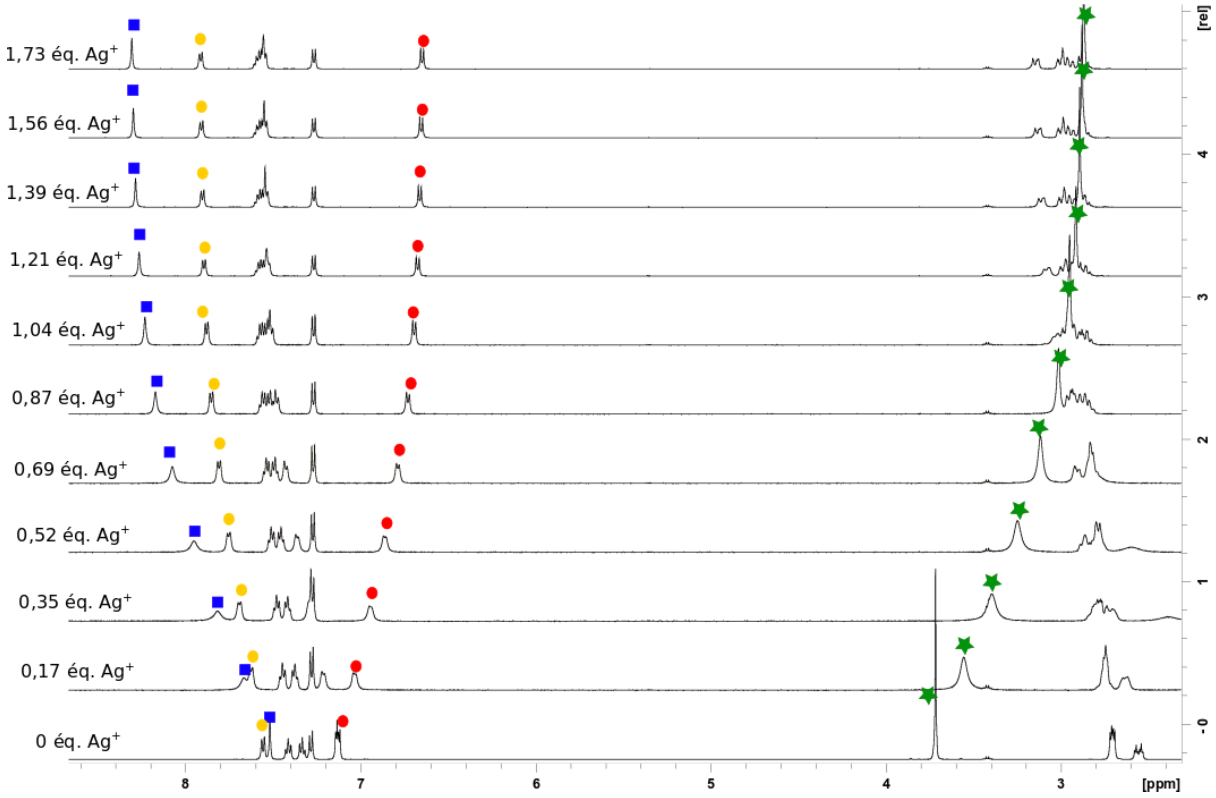
The ratio r =[**9-OMe**]/[M@**9-OMe**] can be measured by integrating carefully chosen signals of the NMR spectrum. Z is related to r by the following equation.

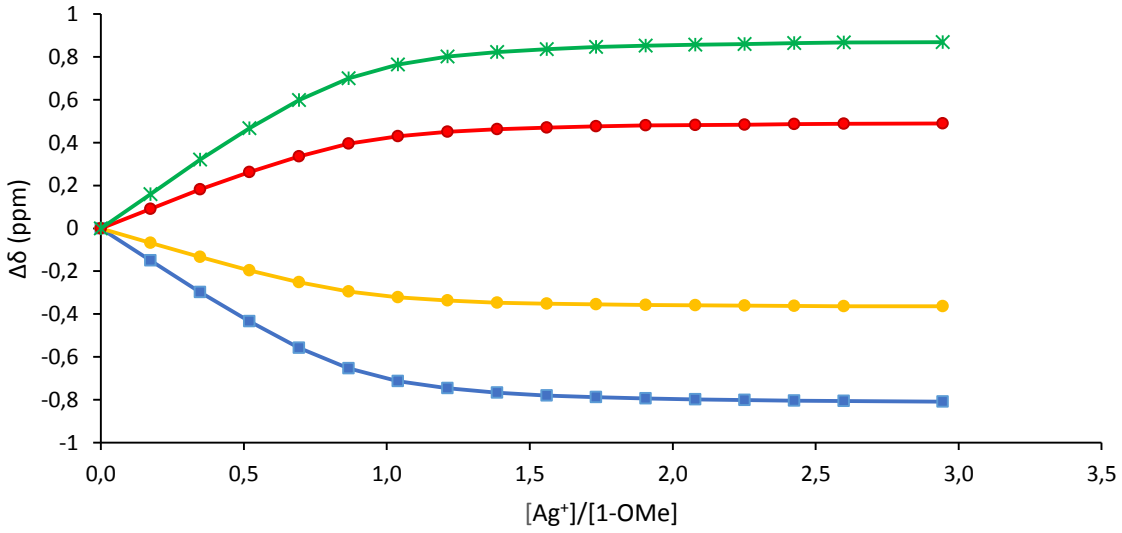
$$\frac{[9\text{-}OMe]}{[M@9\text{-}OMe]} = \frac{n_0 - \zeta}{\zeta} \quad \text{so} \quad \zeta = \frac{n_0}{1 + r}$$

Replacing ζ in the expression of K_a, gives:

$$K_a = \frac{1 + r}{n_0 \times r \times (x \times (1 + r) - 1)} \times V_{tot}$$

1-OMe+AgBF$_4$

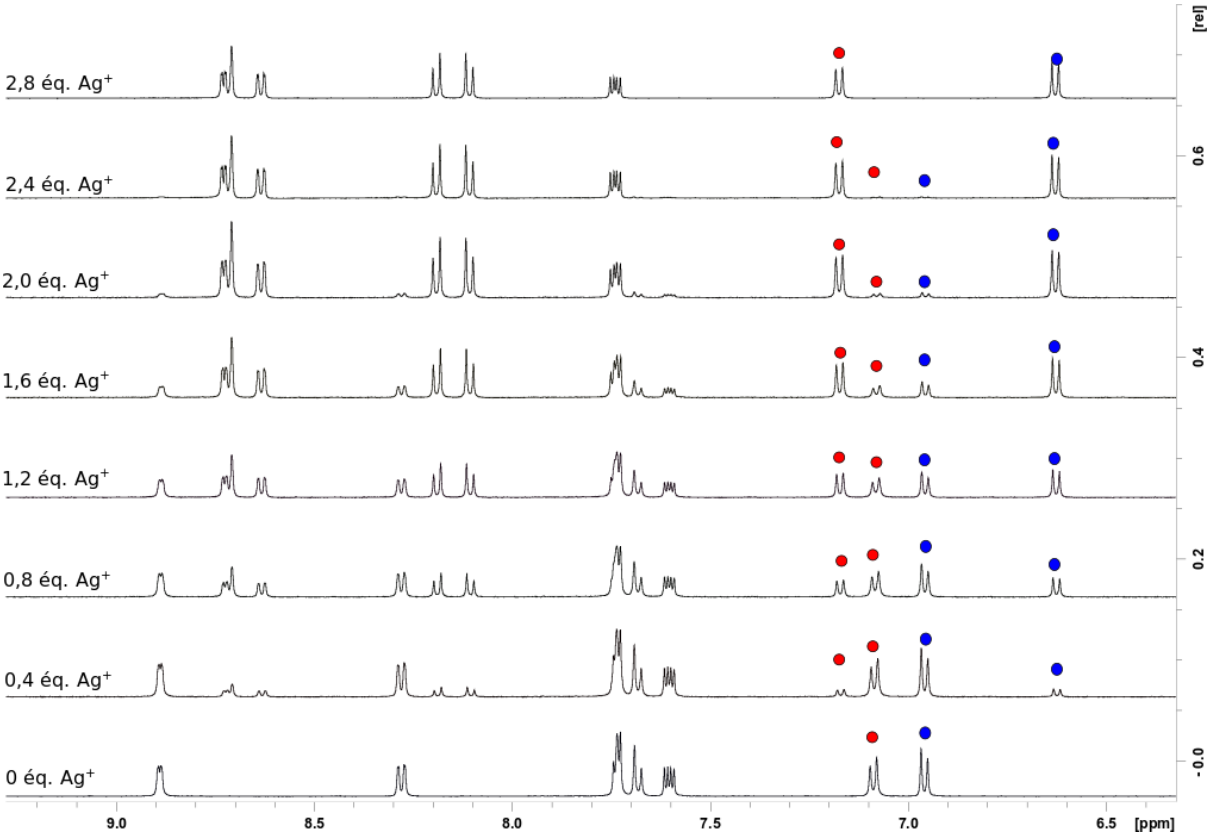




Complexe	K_a (M^{-1})[a]
Ag@1-OMe	3896,64 ± 11 %

[a] value of equilibrium constants obtained from BindFit

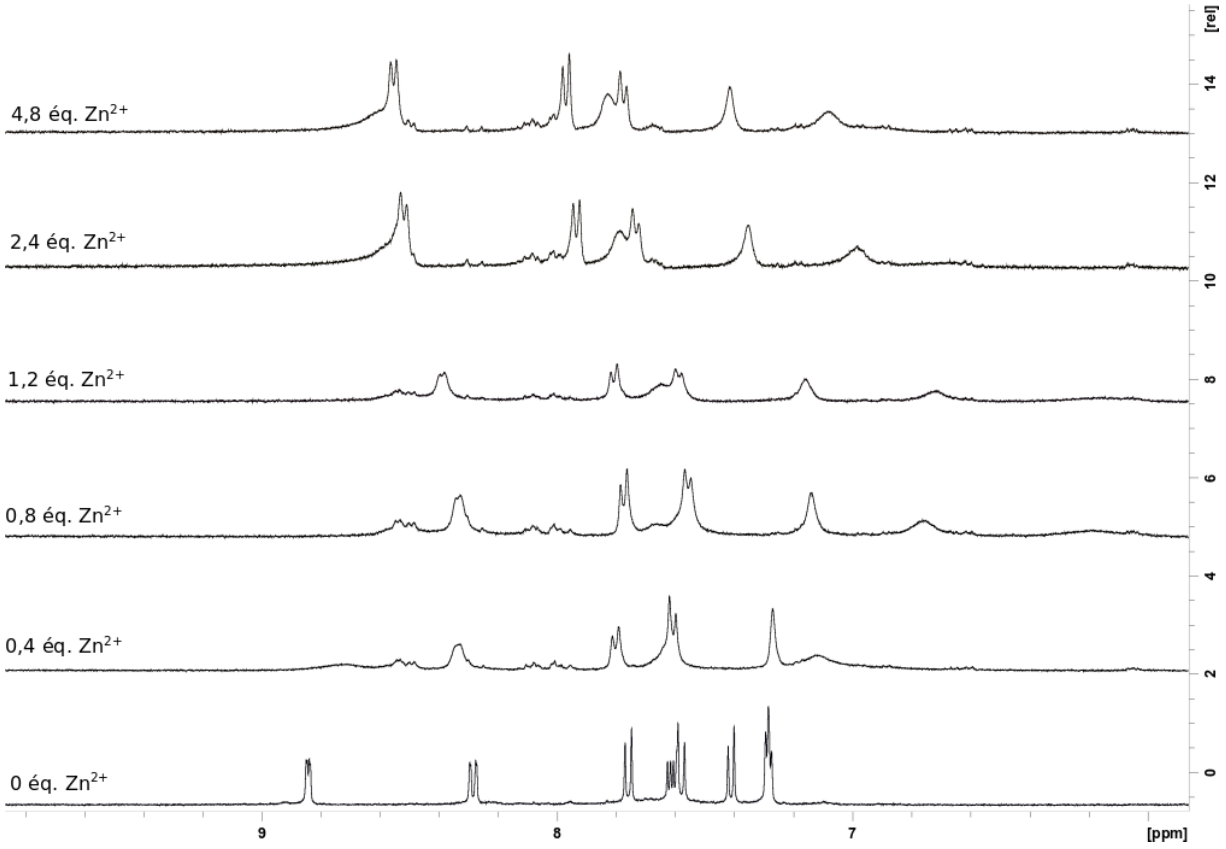
9-OMe+AgBF$_4$



In order to limit errors on the equilibrium constants determination arising from integration errors, we choose the spectra where the peaks of **Ag@9-OMe** and those of **9-OMe** have similar intensities. We made the determination of K_a for two sets of signals (blue set or red set on the spectra). Moreover, we averaged K_a over three different ratios r = [**9-OMe**]/[**Ag@9-OMe**]. Finally, from the values of integration gathered in the table below, it gives K_a (**Ag@9-OMe**) = 196 M^{-1} ± 35 %.

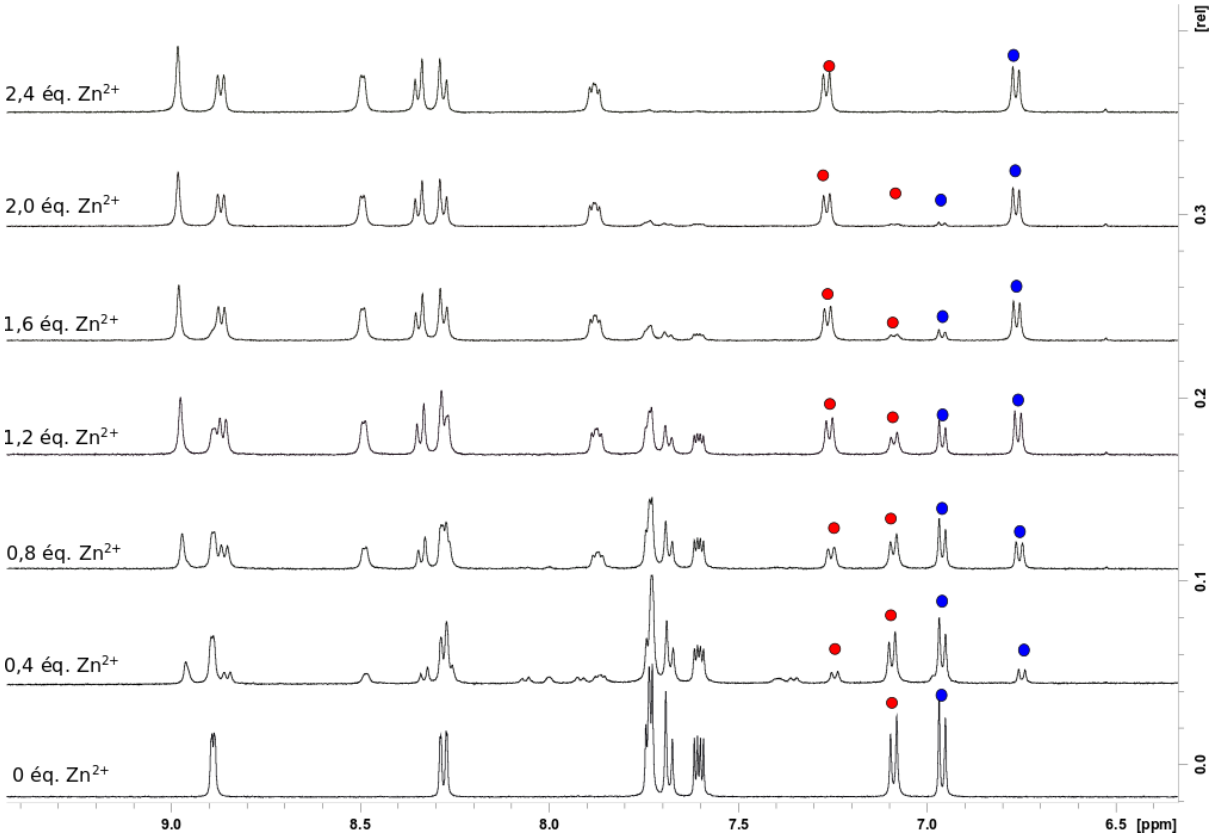
x	**9-OMe**	**Ag@9-OMe**	r	Ka	**9-OMe**	**Ag@9-OMe**	r	Ka
1,0	1	0,78	1,28	150	1	0,81	1,23	158
1,2	1	1,03	0,97	164	1	1,06	0,94	171
1,4	1	1,78	0,56	264	1	1,82	0,55	272

9-OCH_2O+$AgBF_4$



For that titration, we can't see clearly fast or slow exchange equilibrium and peaks are too broad to be accurately integrate.

9-OMe+Zn(BF$_4$)$_2$



Similarly as the titration with $AgBF_4$, we integrate signals in the NMR spectra for three [**9-OMe**]/[**Zn@9-OMe**] ratios. By averaging all the K_a found, we obtain K_a (**Zn@9-OMe**) = 336 M^{-1} ± 33 %.

x	**9-OMe**	**Zn@9-OMe**	r	Ka	**9-OMe**	**Zn@9-OMe**	r	Ka
1,0	1	0,97	1,03	230	1	1,06	0,94	263
1,2	1	1,52	0,66	313	1	1,6	0,63	337
1,4	1	2,37	0,42	427	1	2,44	0,41	444

Titration of 1-OB$_{tet}$ with diols

Solutions of **1-OB$_{tet}$** (21 mM in $CDCl_3$, 500 µL) are titrated in NMR tubes by stepwise additions of given volumes of solutions of **pinacol** (127 mM in $CDCl_3$). Solutions of **1-OB$_{tet}$** (30 mM in $CDCl_3$, 500 µL) are titrated in NMR tubes by stepwise additions of given volumes of solutions of ***n*-octylgalactopyranoside** (10 mM in $CDCl_3$). Solutions of **1-OB$_{tet}$** (30 mM in $CDCl_3$, 500 µL) are titrated in NMR tubes by stepwise additions of given volumes of solutions of ***n*-octylglucopyranoside** (10 mM in $CDCl_3$). The equilibrium constants are obtained by calculation as followed.

The equilibrium can be described as follow:

$$\text{1-OB}_{tet} + \text{diol} \rightleftharpoons \text{diol-OB}_{tet} + \text{1-OH}$$

0 éq.	n_0	0	0	0
0,2 éq. diol	$n_0 - \zeta$	$0{,}2 * n_0 - \zeta$	ζ	ζ
x éq. diol	$n_0 - \zeta$	$x * n_0 - \zeta$	ζ	ζ

The equilibrium constant can be expressed as a function of ζ:

$$K_{eq} = \frac{[\text{diol-OB}_{tet}][\text{1-OH}]}{[\text{1-OB}_{tet}][\text{diol}]} = \frac{\zeta^2}{(n_0 - \zeta) \times (x \times n_0 - \zeta)}$$

The ratio r =[**1-OH**]/[**1-OB$_{tet}$**] can be measured by integrating carefully chosen signals of the NMR spectrum. ζ is related to r by the following equation :

$$\frac{[\text{1-OH}]}{[\text{1-OB}_{tet}]} = \frac{n_0 - \zeta}{\zeta} \quad \text{so} \quad \zeta = \frac{n_0}{1 + r}$$

Replacing ζ in the expression of K_a, gives:

$$K_{eq} = \frac{1}{r \times (x \times (1 + r) - 1)}$$

This constant allows to compare the equilibrium constants of the following equilibria:

$$\text{OB}_{tet} + \text{1-OH} \rightleftharpoons \text{1-OB}_{tet} + 2\,H_2O$$

$$\text{OB}_{tet} + \text{diol} \rightleftharpoons \text{diol-OB}_{tet} + 2\,H_2O$$

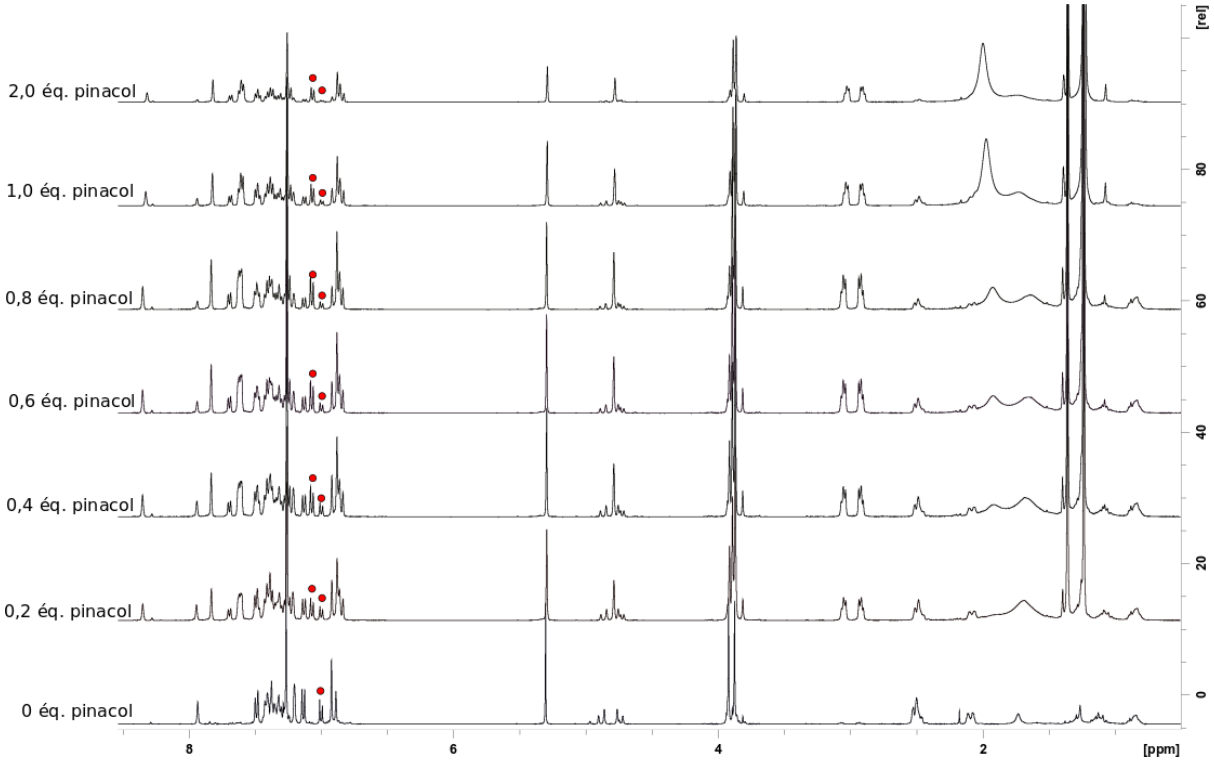
Indeed,

$$Keq = \frac{[\text{diol-OB}_{tet}][\text{1-OH}]}{[\text{1-OB}_{tet}][\text{diol}]} = \frac{[\text{diol-OB}_{tet}][\text{1-OH}][\text{OB}_{tet}][H_2O]^2}{[\text{1-OB}_{tet}][\text{diol}][\text{OB}_{tet}][H_2O]^2} = \frac{K_a\,(diol)}{K_a(\text{1-OH})}$$

So,

- for Keq > 1, the equilibrium favors the formation of **diol-OB$_{tet}$**
- pour Keq < 1, the equilibrium favors the formation of **1-OB$_{tet}$**

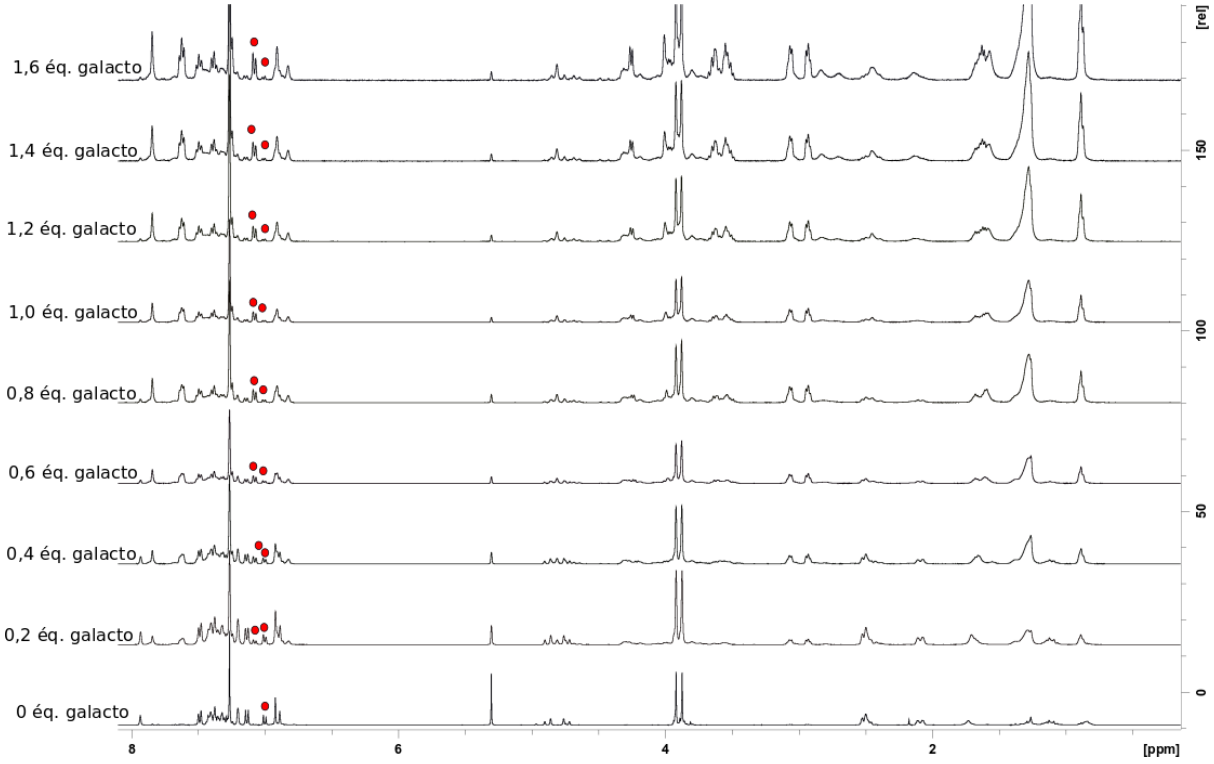
1-OB$_{tet}$ + pinacol



In order to limit errors on the equilibrium constants determination arising from integration errors, we choose the spectra where the peaks of **1-OH** and those of **1-OB$_{tet}$** have similar intensities. Moreover, we averaged K_{eq} over four different ratios r = [**1-OH**]/[**1-OB$_{tet}$**]. Finally, from the values of integration gathered in the table below, it gives K_{eq}(**pinacol**) = 1.27 ± 5 %.

x	**1-OH**	**1-OB$_{tet}$**	r	Keq
0,73	1,57	1	0,79	1,21
0,85	1,87	1	0,94	1,25
0,97	2,21	1	1,11	1,31
1,10	2,52	1	1,26	1,33

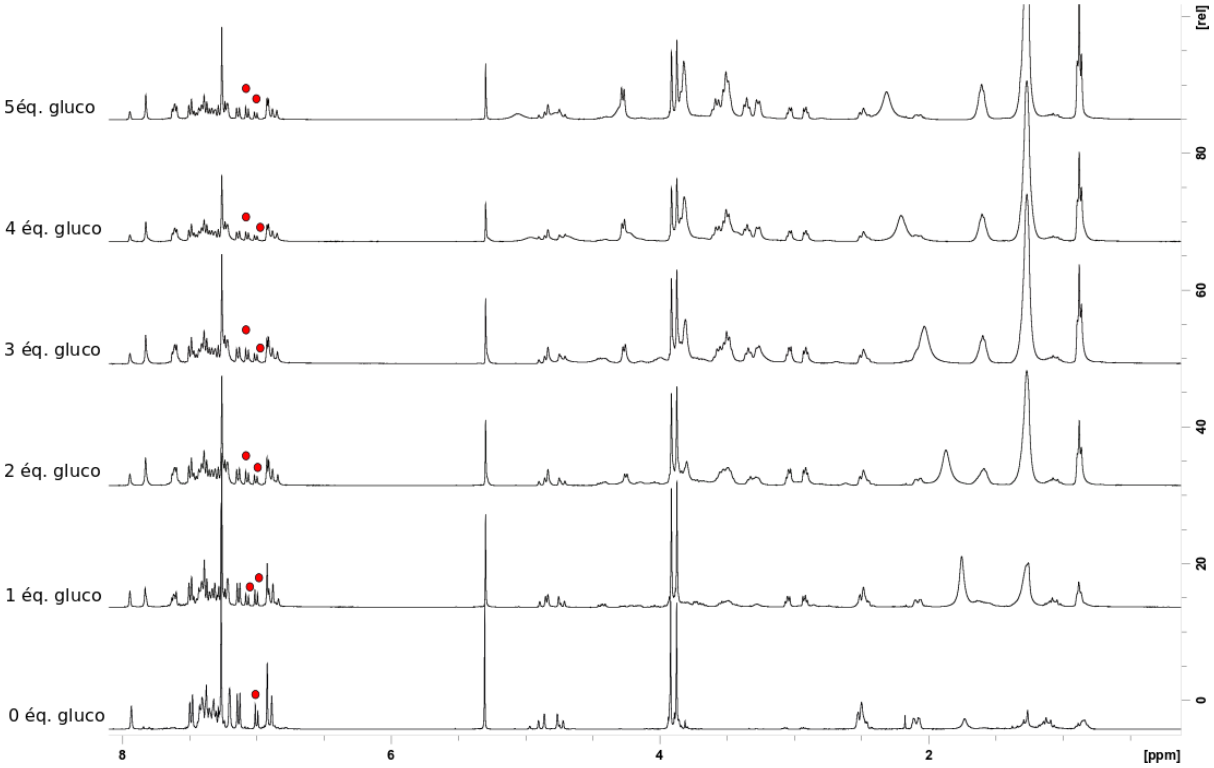
1-OB$_{tet}$ + *n*-octylgalactopyranoside



We averaged K_{eq} over three different ratios r = [**1-OH**]/[**1-OB$_{tet}$**]. Finally, from the values of integration gathered in the table below, it gives K_{eq} (***n*-octylgalactopyranoside**) = 2.91 ± 6 %.

x	**1-OH**	**1-OB$_{tet}$**	r	Keq
0,81	2,51	1	1,26	2,74
0,95	3,26	1	1,63	3,09
1,08	3,77	1	1,89	2,88

1-OB$_{tet}$ + *n*-octylglucopyranoside



We averaged K_{eq} over two different ratios r = [**1-OH**]/[**1-OB$_{tet}$**]. Finally, from the values of integration gathered in the table below, it gives K_{eq} = 0.17 ± 12 %.

x	**1-OH**	**1-OB$_{tet}$**	r	Keq
1	0,89	1	0,44	0,19
2	1	0,79	0,63	0,15

5. Measurement of the fluorescence quantum yield

Two methods are generally used for the determination of the fluorescence quantum yield (ϕ_f): the absolute measurement or the relative measurement.

For the absolute measurement of the fluorescence ϕ_f, the precise amount of light reaching the sample has to be known. This calibration uses an integration sphere, an actinometer and a diffusing agent.[197] For the relative measurement, reference samples of known ϕ_f in solution are employed.[197].

These reference samples are chosen in order to share an excitation wavelength with the compound to of interest.

❖ Absolute determination of ϕ_f (integration sphere)

The values: La, Lc, Ea and Ec have to be measured in order to access ϕ_f.

- **La** is the number of photons generated by the lamp at the excitation wavelength. This is the number of photons reaching the detector in the absence of sample. A spectrum is recorded between 345 and 355 nm for an excitation at 350 nm (through a 0.5 % filter, to be in the same intensity range with and without the sample).
- **Lc** is the number of photons reaching the detector in the presence of the sample. La − Lc = number of photons absorbed by the sample. A spectrum is recorded between 345 and 355 nm for an excitation at 350 nm (through a 0.5 % filter, to be in the same intensity range with and without the sample).
- **Ea** is the number of photons emitted by the integration sphere. $Eacorr = Ea \times (1 - A)$ where $A = \frac{La-Lc}{La}$. Eacorr is the estimation of the value of Ea in the presence of the sample. A spectrum is recorded between 370 and 650 nm for an excitation at 350nm.(no filter)
- **Ec** is the number of photons emitted by the sample and the sphere so Ec − Ea = number of photons emitted by the sample. A spectrum with the sample is recorded between 370 and 650 nm for an excitation at 350nm (no filter).

These four values are related to ϕ_f according to the following equation:

$$QY = \frac{(Ec - Eacorr)}{(La - Lc) \times \frac{1}{filtre}}$$

Experimental datas:

	λ_{exc} (nm)	La $.10^8$	Lc $.10^8$	Ea $.10^8$	Ec $.10^8$	QY
1-OCH_2O basique	355	1.48	0.678	4.17	$2.08.10^8$	**1.6 %**
1-OMe acide	355	1.54	0.083	0.693	7.30	**2.5 %**
8-OMe basique	355	1.49	0.358	0.901	1.39	**0.6 %**
8-OMe acide	355	1.65	0.094	0.910	1.39	**3.5 %**
8-OCH_2O basique	355	1.65	0.817	0.725	2.69	**1.4 %**
8-OCH_2O acide	355	1.66	0.065	0.845	60.6	**19 %**
9-OCH_2O basique	355	1.65	0.082	0.910	0.755	**0.2 %**
13-OMe basique	340	3.60	2.70	10.2	41.6	**19 %**
13-OMe acide	340	3.55	2.79	8.90	29.9	**14 %**
14-OMe basique	350	4.03	2.28	9.39	137	**32 %**
14-OMe acide	350	3.99	3.20	9.89	43.9	**22 %**
15-OMe basique	350	3.76	3.16	9.30	37.0	**23 %**
15-OMe acide	345	3.80	3.20	9.90	7.18	**0 %**
16^{2+}	414	9.40	0.838	1.13	3.59	**12 %**

❖ Relative determination of ϕ_f

For the relative measurement of ϕ_f we use the following equation:

$$\phi_s = \phi_{ref}\left(\frac{I_{F(S)}}{I_{F(ref)}}\right)\left(\frac{\eta_S}{\eta ref}\right)^2 = \phi_{ref}\left(\frac{A_S}{A_{ref}}\right)\left(\frac{\left(1-10^{-\varepsilon lc}\right)_{ref}}{\left(1-10^{-\varepsilon lc}\right)_S}\right)\left(\frac{\eta_S}{\eta_{ref}}\right)^2$$

where S is the sample, ref the reference compound, η the refractive index of the solvent, I the fluorescence intensity and A the area under the fluorescence spectrum. In diluted solutions the expression $\left(1-10^{-\varepsilon lc}\right)$ can be linearized and using $DO = \varepsilon lc$ where DO is the optical density, it comes the following relation:

$$\varphi_s = \varphi_{ref}\left(\frac{A_S}{A_{ref}}\right)\left(\frac{DO_{ref}}{DO_S}\right)\left(\frac{\eta_S}{\eta_{ref}}\right)^2 \quad for\ DO < 0.1$$

The accuracy of the measurements depends on the linearity of A = f(DO). If this linearity is verified, the slope of the straight line can be used and it comes that:

$$\varphi_s = \varphi_{ref}\left(\frac{Pente_S}{Pente_{ref}}\right)\left(\frac{\eta_S}{\eta_{ref}}\right)^2$$

We used the anthracene as a reference featuring ϕ_{ref}=30% in methanol at the excitation wavelength of 355 nm, wavelength that fits well with the samples we want to measure.

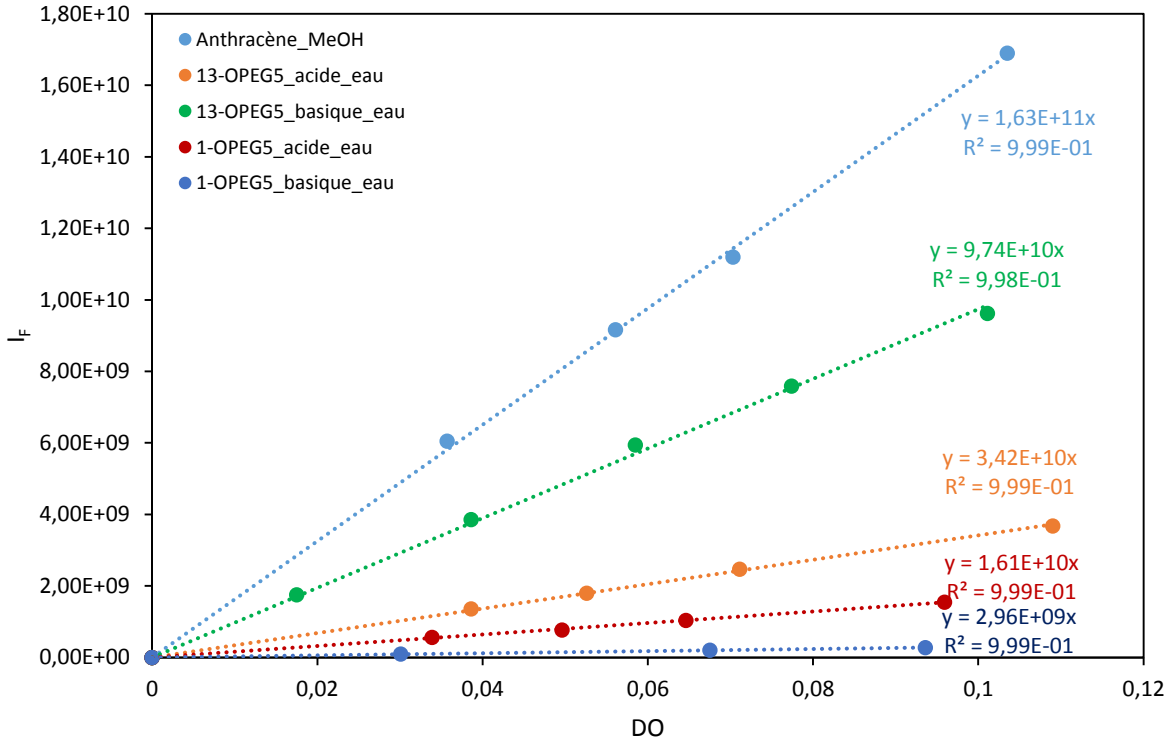
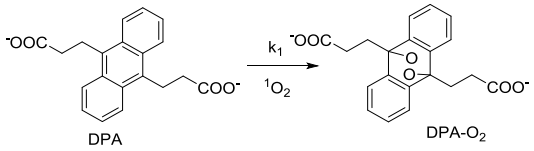


Figure 169 : Example of the measurements of ϕ_f.

6. Measurement of singlet oxygen quantum yield

We use DPA as a quencher of singlet oxygen while the following reaction occurs.



The DPA's decomposition rate can be expressed as follow:

$$\frac{d[DPA]}{dt} = k_1[DPA][\,^1O_2]$$

For a given photosensitizer (PS), $[\,^1O_2]$ equals the number of absorbed photons multiplied by the singlet oxygen quantum yield of this PS : $\left[\,^1O_2\right] = \left[N_{absorbed\ photons}\right]\varphi^{PS}_{^1O_2} = [PS_{S1}]\varphi^{PS}_{^1O_2}$

In our system, anthracene acts also as a photosensitizer, so we need to take it into account in the expression of $[\,^1O_2]$:

$$\left[\,^1O_2\right] = \left[N_{absorbed\ photons\ by\ PS}\right]\varphi^{PS}_{^1O_2} + \left[N_{absorbed\ photons\ byDPA}\right]\varphi^{DPA}_{^1O_2}$$
$$= [PS_{S1}]\varphi^{PS}_{^1O_2} + [DPA_{S1}]\varphi^{DPA}_{^1O_2}$$

Starting from solutions of anthracene (DPA), photosensitizer with the same DO at the excitation wavelength, the expression can be simplified:

$$\left[\,^1O_2\right] = [S1].(\varphi^{PS}_{^1O_2} + \varphi^{DPA}_{^1O_2})$$

Finally:

$$\frac{d[DPA]}{dt} = k_1[DPA][S1].(\varphi^{PS}_{^1O_2} + \varphi^{DPA}_{^1O_2})$$

The measurement is run at a determined excitation wavelength, the number of absorbed photons is constant, then we can introduce a new constant k' and :

$$\frac{d[DPA]}{dt} = k'[DPA](\varphi^{PS}_{^1O_2} + \varphi^{DPA}_{^1O_2})$$

After integration, it gives:

$$\ln\left(\frac{[DPA]_0}{[DPA]_t}\right) = k'(\varphi^{PS}_{^1O_2} + \varphi^{DPA}_{^1O_2})t$$

Plotting $\ln\left(\frac{I_0}{I_t}\right) = f(t)$, gives a straight line whose slope is $k'(\varphi^{PS}_{^1O_2} + \varphi^{DPA}_{^1O_2})$.

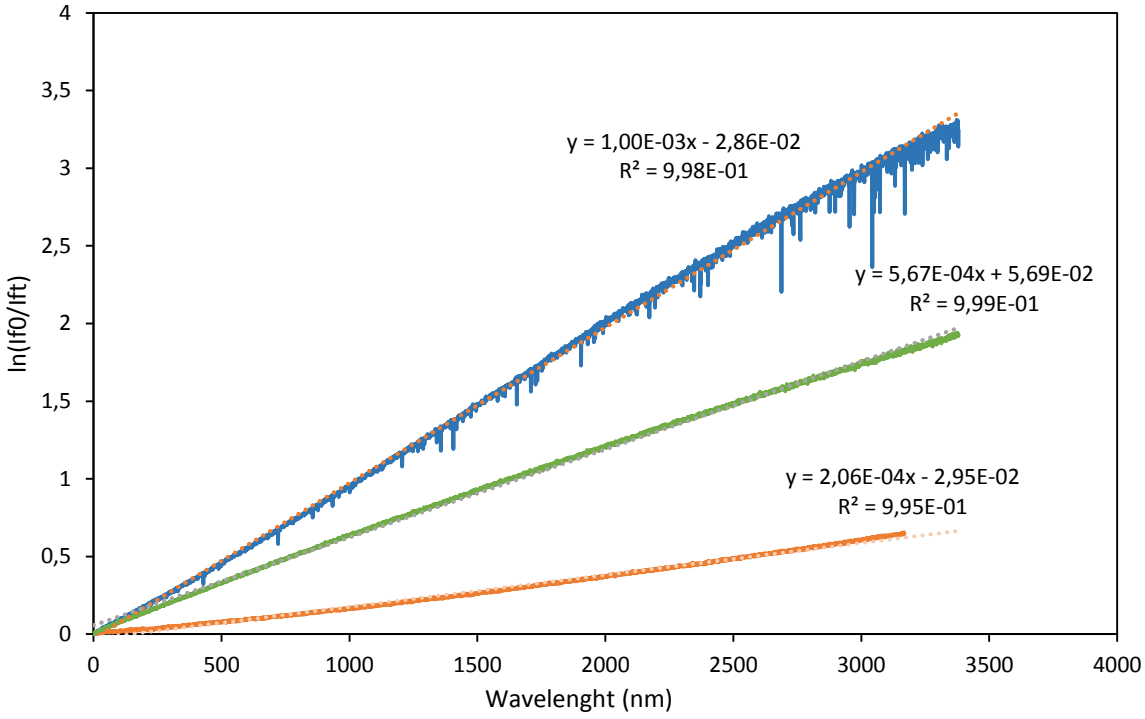


Figure 170 : Linearisation of kinetic following

On Figure 170, the orange linear curve represents the linearization of DPA's decomposition alone, the green one represents the linearization of DPA's decomposition with **16**$^{2+}$ and the blue one represents the linearization of DPA's decomposition a PS reference (phenalenone).

The ratios of the blue and orange slopes gives :

$$\frac{\varphi^{DPA}_{^1O_2}}{\varphi^{PSref}_{^1O_2} + \varphi^{DPA}_{^1O_2}} = 0{,}2$$

So, as $\varphi^{PSref}_{^1O_2} = 0.95$, we obtain $\boxed{\varphi^{DPA}_{^1O_2} = 0.25}$

The ratios of the blue and green slopes gives :

$$\frac{\varphi^{DPA}_{^1O_2} + \varphi^{PS}_{^1O_2}}{\varphi^{PSref}_{^1O_2} + \varphi^{DPA}_{^1O_2}} = 0{,}57$$

So, as $\varphi^{PSref}_{^1O_2} = 0.95$ and $\varphi^{PSref}_{^1O_2} = 0.25$, we obtain $\boxed{\varphi^{PS}_{^1O_2} = 0{,}48}$

Références

(1) Berova N.; Nakanishi K.; Woody R. W., *Circular Dichroism*. Wiley-VCH: 2000.

(2) Collet, A.; Crassous, J.; Dutasta, J.-P.; Guy, L., *Molécules chirales : stéréochimie et propriétés*. EDP sciences: Paris, 2006.

(3) IUPAC, *Basic terminology of stereochemisty, Gold Book*. 1996.

(4) Cahn, R. S.; Ingold, C.; Prelog, V., *Angewandte Chemie International Edition in English* **1966,** *5* (4), 385-415.

(5) Sommer, L. H.; Frye, C. L.; Parker, G. A.; Michael, K. W., *Journal of the American Chemical Society* **1964,** *86* (16), 3271-3276.

(6) Eaborn, C.; Simpson, P.; Varma, I. D., *Journal of the Chemical Society A: Inorganic, Physical, Theoretical* **1966,** (0), 1133-1136.

(7) Cope, A. C.; Ganellin, C. R.; Johnson, H. W., *Journal of the American Chemical Society* **1962,** *84* (16), 3191-3192.

(8) Cram, D. J.; Allinger, N. L., *Journal of the American Chemical Society* **1955,** *77* (23), 6289-6294.

(9) Horler, D. F., *Journal of the Chemical Society C: Organic* **1970,** (6), 859-862.

(10) Ibragimov, B. T.; Talipov, S. A.; Aripov, T. F.; Sadykov, A. S., *Journal of inclusion phenomena and molecular recognition in chemistry* **1990,** *8* (3), 323-332.

(11) Meurer, K.; Vögtle, F., *Topics in Current Chemistry*. Springer: Berlin/Heidenberg, 1985; Vol. 127.

(12) Öki, M., *Recent Advances in Atropisomerism*. Wiley: 1983.

(13) Kumarasamy, E.; Raghunathan, R.; Sibi, M. P.; Sivaguru, J., *Chemical Reviews* **2015,** *115* (20), 11239-11300.

(14) Pray L., *Nature Education* **2008,** *1* (1), 100.

(15) Martin Richard, H., *Angewandte Chemie International Edition in English* **1974,** *13* (10), 649-660.

(16) Hasan, M.; Borovkov, V., *Symmetry* **2017,** *10* (1), 10.

(17) Rozen, S.; Dayan, S., *Angewandte Chemie International Edition* **1999,** *38* (23), 3471-3473.

(18) Talele, H. R.; Sahoo, S.; Bedekar, A. V., *Organic Letters* **2012,** *14* (12), 3166-3169.

(19) Jierry, L.; Harthong, S.; Aronica, C.; Mulatier, J.-C.; Guy, L.; Guy, S., *Organic Letters* **2012,** *14* (1), 288-291.

(20) Gawley, R. E., *The Journal of Organic Chemistry* **2006,** *71* (6), 2411-2416.

(21) Wallace, T. W., *Organic & Biomolecular Chemistry* **2006,** *4* (17), 3197-3210.

(22) Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M., *Chemical Reviews* **2002,** *102* (5), 1359-1470.

(23) Miyano, S.; Tobita, M.; Suzuki, S.; Nishikawa, Y.; Hashimoto, H., *Chemistry Letters* **1980,** *9* (8), 1027-1030.

(24) Nelson, T. D.; Meyers, A. I., *The Journal of Organic Chemistry* **1994,** *59* (9), 2655-2658.

(25) Broutin, P.-E.; Colobert, F., *Organic Letters* **2003,** *5* (18), 3281-3284.

(26) Broutin, P.-E.; Colobert, F., *European Journal of Organic Chemistry* **2005,** *2005* (6), 1113-1128.

(27) Cammidge, A. N.; Crépy, K. V. L., *Tetrahedron* **2004,** *60* (20), 4377-4386.

(28) Gingras, M.; Felix, G.; Peresutti, R., *Chemical Society Reviews* **2013,** *42* (3), 1007-1050.

(29) Shen, Y.; Chen, C.-F., *Chemical Reviews* **2012,** *112* (3), 1463-1535.

(30) Jørgensen, K. B., *Molecules* **2010,** *15* (6), 4334.

(31) Kagan, H.; Moradpour, A.; Nicoud, J. F.; Balavoine, G.; Tsoucaris, G., *Journal of the American Chemical Society* **1971,** *93* (9), 2353-2354.

(32) Sudhakar, A.; Katz, T. J., *Tetrahedron Letters* **1986,** *27* (20), 2231-2234.

(33) Katz, T. J.; Liu, L.; Willmore, N. D.; Fox, J. M.; Rheingold, A. L.; Shi, S.; Nuckolls, C.; Rickman, B. H., *Journal of the American Chemical Society* **1997,** *119* (42), 10054-10063.

(34) Carreño, M. C.; García-Cerrada, S.; Urbano, A., *Journal of the American Chemical Society* **2001,** *123* (32), 7929-7930.

(35) Saito, S.; Yamamoto, Y., *Chemical Reviews* **2000,** *100* (8), 2901-2916.

(36) Nakano, K.; Hidehira, Y.; Takahashi, K.; Hiyama, T.; Nozaki, K., *Angewandte Chemie International Edition* **2005,** *44* (43), 7136-7138.

(37) Gingras, M.; Dubois, F., *Tetrahedron Letters* **1999,** *40* (7), 1309-1312.

(38) Grandbois, A.; Collins, S. K., *Chemistry – A European Journal* **2008,** *14*, 9323-9329.

(39) Mikeš, F.; Boshart, G., *Journal of Chromatography A* **1978,** *149*, 455-464.

(40) Mikeš, F.; Boshart, G.; Gil-Av, E., *Journal of Chromatography A* **1976,** *122*, 205-221.

(41) Mikeš, F.; Boshart, G.; Gil-Av, E., *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1976,** (3), 99-100.

(42) Thongpanchang, T.; Paruch, K.; Katz, T. J.; Rheingold, A. L.; Lam, K.-C.; Liable-Sands, L., *The Journal of Organic Chemistry* **2000,** *65* (6), 1850-1856.

(43) Newman, M. S.; Lednicer, D., *Journal of the American Chemical Society* **1956,** *78* (18), 4765-4770.

(44) Coquerel, G., *Novel Optical Resolution Technologies*. Springer: Heidelberg, 2007.

(45) Mahieux, J.; Sanselme, M.; Harthong, S.; Melan, C.; Aronica, C.; Guy, L.; Coquerel, G., *Crystal Growth & Design* **2013,** *13* (8), 3621-3631.

(46) Martin, R. H.; Marchant, M. J., *Tetrahedron* **1974,** *30* (2), 343-345.

(47) Reist, M.; Testa, B.; Carrupt, P.-A.; Jung, M.; Schurig, V., *Chirality* **1995,** *7* (6), 396-400.

(48) Janke, R. H.; Haufe, G.; Würthwein, E.-U.; Borkent, J. H., *Journal of the American Chemical Society* **1996,** *118* (25), 6031-6035.

(49) Barroso, J.; Cabellos, J. L.; Pan, S.; Murillo, F.; Zarate, X.; Fernandez-Herrera, M. A.; Merino, G., *Chemical Communications* **2018,** *54* (2), 188-191.

(50) Martin, R. H.; Marchant, M. J., *Tetrahedron* **1974,** *30* (2), 347-349.

(51) Meca, L.; Řeha, D.; Havlas, Z., *The Journal of Organic Chemistry* **2003,** *68* (14), 5677-5680.

(52) Patel, D.; M. Woods, R.; Breitbach, Z.; Berthod, A.; Armstrong, D., *Thermal racemization of biaryl atropisomers*. 2017.

(53) Maurizot, J.-C., *Techniques de l'ingénieur - Fondamentaux de l'optique* **2009,** *base documentaire : TIB448DUO* (ref. article : r6470).

(54) Huard S., *Polarization of light*. 1997.

(55) Polavarapu Prasad, L.; He, J.; Crassous, J.; Ruud, K., *ChemPhysChem* **2005,** *6* (12), 2535-2540.

(56) Rapenne, G.; Dietrich-Buchecker, C.; Sauvage, J.-P., *Journal of the American Chemical Society* **1996,** *118* (44), 10932-10933.

(57) Lu, J.; Ho, D. M.; Vogelaar, N. J.; Kraml, C. M.; Pascal, R. A., *Journal of the American Chemical Society* **2004,** *126* (36), 11168-11169.

(58) Rajca, A.; Miyasaka, M., *Functional Organic Materials. Syntheses, Strategies and Applications*. Wiley-VCH: 2007.

(59) Acros, *Handbook*. 2005-2006.

(60) Tanaka, H.; Inoue, Y.; Mori, T., *ChemPhotoChem* **2018,** *2* (5), 386-402.

(61) Hassan, K.; Yamashita, K.-i.; Hirabayashi, K.; Shimizu, T.; Nakabayashi, K.; Imai, Y.; Matsumoto, T.; Yamano, A.; Sugiura, K.-i., *Chemistry Letters* **2015,** *44* (11), 1607-1609.

(62) Takaishi, K.; Yamamoto, T.; Hinoide, S.; Ema, T., *Chemistry – A European Journal* **2017,** *23* (39), 9249-9252.

(63) Kinuta, T.; Tajima, N.; Fujiki, M.; Miyazawa, M.; Imai, Y., *Tetrahedron* **2012,** *68* (24), 4791-4796.

(64) Kitayama, Y.; Amako, T.; Suzuki, N.; Fujiki, M.; Imai, Y., *Organic & Biomolecular Chemistry* **2014,** *12* (25), 4342-4346.

(65) Oyama, H.; Akiyama, M.; Nakano, K.; Naito, M.; Nobusawa, K.; Nozaki, K., *Organic Letters* **2016,** *18* (15), 3654-3657.

(66) Yamano, R.; Hara, J.; Murayama, K.; Sugiyama, H.; Teraoka, K.; Uekusa, H.; Kawauchi, S.; Shibata, Y.; Tanaka, K., *Organic Letters* **2017,** *19* (1), 42-45.

(67) Shyam Sundar, M.; Talele, H. R.; Mande, H. M.; Bedekar, A. V.; Tovar, R. C.; Muller, G., *Tetrahedron Letters* **2014,** *55* (10), 1760-1764.

(68) Valeur, B., *Molecular Fluorescence : Principles and applications*. Wiley-VCH: 2001.

(69) Piard J.; Franco R.; Castaing V.; Hahn R.; Gautier N., *Bulletin de l'Union des Physiciens* **2015,** *109*.

(70) Richardson, F. S.; Riehl, J. P., *Chemical Reviews* **1977,** *77* (6), 773-792.

(71) Zinna, F.; Di Bari, L., *Chirality* **2015,** *27* (1), 1-13.

(72) Lunkley, J. L.; Shirotani, D.; Yamanari, K.; Kaizaki, S.; Muller, G., *Journal of the American Chemical Society* **2008,** *130* (42), 13814-13815.

(73) Bijvoet, J. M.; Peerdeman, A. F.; van Bommel, A. J., *Nature* **1951,** *168* (4268), 271-272.

(74) Flack, H. D.; Bernardinelli, G., *Acta Crystallographica Section A* **1999,** *55* (5), 908-915.

(75) Furche, F.; Ahlrichs, R.; Wachsmann, C.; Weber, E.; Sobanski, A.; Vögtle, F.; Grimme, S., *Journal of the American Chemical Society* **2000,** *122* (8), 1717-1724.

(76) Bringmann, G.; Kraus, J.; Schmitt, U.; Puder, C.; Zeeck, A., *European Journal of Organic Chemistry* **2000,** *2000* (15), 2729-2734.

(77) Tennant, S.; Rickards, R. W., *Tetrahedron* **1997,** *53* (44), 15101-15114.

(78) Laleu, B.; Mobian, P.; Herse, C.; Laursen, B. W.; Hopfgartner, G.; Bernardinelli, G.; Lacour, J., *Angewandte Chemie International Edition* **2005,** *44* (12), 1879-1883.

(79) Sugiura, H.; Takahira, Y.; Yamaguchi, M., *The Journal of Organic Chemistry* **2005,** *70* (14), 5698-5708.

(80) Carreño, M. C.; González-López, M.; Urbano, A., *Chemical Communications* **2005,** (5), 611-613.

(81) Grimme, S.; Harren, J.; Sobanski, A.; Vögtle, F., *European Journal of Organic Chemistry* **1998,** *1998* (8), 1491-1509.

(82) Qiao, X.; Ho, D. M.; Pascal Jr., R. A., *Angewandte Chemie International Edition in English* **1997,** *36* (13-14), 1531-1532.

(83) Chapellet L.-L. Conception et synthèse de nouvelles plateformes moléculaires de type cryptophane. Application à l'encapsulation de xénon et de cations métalliques en solution aqueuse. PhD, ENS Lyon, 2015.

(84) Pescitelli, G.; Di Bari, L.; Berova, N., *Chemical Society Reviews* **2011,** *40* (9), 4603-4625.

(85) Berova, N.; Bari, L. D.; Pescitelli, G., *Chemical Society Reviews* **2007,** *36* (6), 914-931.

(86) Di Bari, L.; Pescitelli, G.; Salvadori, P., *Journal of the American Chemical Society* **1999,** *121* (35), 7998-8004.

(87) Guy, S.; Bensalah-Ledoux, A.; Lambert, A.; Guillin, Y.; Guy, L.; Mulatier, J. C., *Thin Solid Films* **2012,** *520* (20), 6440-6445.

(88) Rabiller C., *Stéréochimie et chiralité en chimie organique*. De Boeck: 1999.

(89) Robinson de Souza A.; Ximenes V. F.; Morgon N. H., *Solvent Effects on Electronic Circular Dichroism Spectra*. ACS Symposium Series: Washington, DC, 2017; Vol. 1258, p 91-101.

(90) Kosaka, T.; Iwai, S.; Inoue, Y.; Moriuchi, T.; Mori, T., *The Journal of Physical Chemistry A* **2018,** *122* (37), 7455-7463.

(91) Shen, C.; Srebro-Hooper, M.; Jean, M.; Vanthuyne, N.; Toupet, L.; Williams, J. A. G.; Torres, A. R.; Riives, A. J.; Muller, G.; Autschbach, J.; Crassous, J., *Chemistry – A European Journal* **2017,** *23* (2), 407-418.

(92) Pascal, S.; Besnard, C.; Zinna, F.; Di Bari, L.; Le Guennic, B.; Jacquemin, D.; Lacour, J., *Organic & Biomolecular Chemistry* **2016,** *14* (20), 4590-4594.

(93) Maeda, H.; Bando, Y.; Shimomura, K.; Yamada, I.; Naito, M.; Nobusawa, K.; Tsumatori, H.; Kawai, T., *Journal of the American Chemical Society* **2011,** *133* (24), 9266-9269.

(94) Isla, H.; Srebro-Hooper, M.; Jean, M.; Vanthuyne, N.; Roisnel, T.; Lunkley, J. L.; Muller, G.; Williams, J. A. G.; Autschbach, J.; Crassous, J., *Chemical Communications* **2016,** *52* (35), 5932-5935.

(95) Bond, W. L.; Cohen, B. G.; Leite, R. C. C.; Yariv, A., *Applied Physics Letters* **1963,** *2* (3), 57-59.

(96) Engheta, N.; Pelet, P., *Opt. Lett.* **1989,** *14* (11), 593-595.

(97) Jaggard, D. L.; Sun, X.; Engheta, N., *IEEE Transactions on Antennas and Propagation* **1988,** *36* (7), 1007-1013.

(98) Guy, L. Nouvelles molécules hélicéniques et leurs applications pour fabriquer des matériaux fortement chiraux. HDR, ENS de Lyon, 2017.

(99) Marco-Contelles, J.; Pérez-Mayoral, E.; Samadi, A.; Carreiras, M. d. C.; Soriano, E., *Chemical Reviews* **2009,** *109* (6), 2652-2671.

(100) Martínez, R.; Ramón, D. J.; Yus, M., *The Journal of Organic Chemistry* **2008,** *73* (24), 9778-9780.

(101) Étienne, S.; Matt, M.; Oster, T.; Samadi, M.; Beley, M., *Tetrahedron* **2008,** *64* (40), 9619-9624.

(102) Riesgo, E. C.; Jin, X.; Thummel, R. P., *The Journal of Organic Chemistry* **1996,** *61* (9), 3017-3022.

(103) Yin, C.; Zhong, K.; Li, W.; Yang, X.; Sun, R.; Zhang, C.; Zheng, X.; Yuan, M.; Li, R.; Lan, Y.; Fu, H.; Chen, H., *Advanced Synthesis & Catalysis* **2018,** *360* (20), 3990-3998.

(104) Pescatori, L.; Arduini, A.; Pochini, A.; Secchi, A.; Massera, C.; Ugozzoli, F., *Organic & Biomolecular Chemistry* **2009,** *7* (18), 3698-3708.

(105) Kokatla, H. P.; Thomson, P. F.; Bae, S.; Doddi, V. R.; Lakshman, M. K., *The Journal of Organic Chemistry* **2011,** *76* (19), 7842-7848.

(106) Laus, G., *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **2001,** (6), 864-868.

(107) Bell T. W.; Cho Y.-M.; Firestone A.; Healy K.; Liu J.; Ludwig R.; Rothenberger S. D., *Org. Synth.* **1990,** *69*, 226.

(108) Jain, S. L.; Joseph, J. K.; Sain, B., *Synlett* **2006,** *2006* (16), 2661-2663.

(109) Herman, W. N.; Kim, Y.; Cao, W. L.; Goldhar, J.; Lee, C. H.; Green, M. M.; Jain, V.; Lee, M. J., *Journal of Macromolecular Science, Part A* **2003,** *40* (12), 1369-1382.

(110) Chen, N.; Yan, B., *Molecules* **2018,** *23* (12), 3376.

(111) Brynn Hibbert, D.; Thordarson, P., *Chemical Communications* **2016,** *52* (87), 12792-12805.

(112) Thordarson, P., *Chemical Society Reviews* **2011,** *40* (3), 1305-1323.

(113) Seyden-Penne, J., *Synthèse et catalyse asymétrique : auxiliaires et ligands chiraux*. InterEditions/CNRS Editions: Paris, 1993.

(114) Noyori, R.; Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S., *Journal of the American Chemical Society* **1987,** *109* (19), 5856-5858.

(115) Noyori, R., *Angewandte Chemie International Edition* **2002,** *41* (12), 2008-2022.

(116) Wang, Y.-M.; Lackner, A. D.; Toste, F. D., *Accounts of Chemical Research* **2014,** *47* (3), 889-901.

(117) Reetz, M. T.; Beuttenmüller, E. W.; Goddard, R., *Tetrahedron Letters* **1997,** *38* (18), 3211-3214.

(118) Ohyama, T., *DNA Conformation and Transcription*. Springer Science: 2005.

(119) Parkinson, G. N.; Lee, M. P. H.; Neidle, S., *Nature* **2002,** *417*, 876.

(120) Williamson, J. R., *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure* **1994,** *23* (1), 703-730.

(121) Bochman, M. L.; Paeschke, K.; Zakian, V. A., *Nature Reviews Genetics* **2012,** *13*, 770.

(122) Shay, J. W., *Cancer Discovery* **2016,** *6* (6), 584-593.

(123) Lipps, H. J.; Rhodes, D., *Trends in Cell Biology* **2009,** *19* (8), 414-422.

(124) Harley, C., *Mutation research* **1991,** *256*, 271-82.

(125) Hahn W. C..; Meyerson, M., *Annals of medicine* **2001,** *33* (2), 123-129.

(126) Mocellin, S.; Pooley, K. A.; Nitti, D., *Trends in Molecular Medicine* **2013,** *19* (2), 125-133.

(127) Kim, M.-Y.; Vankayalapati, H.; Shin-ya, K.; Wierzba, K.; Hurley, L. H., *Journal of the American Chemical Society* **2002,** *124* (10), 2098-2099.

(128) Neidle, S.; Parkinson, G., *Nature Reviews Drug Discovery* **2002,** *1*, 383.

(129) Afzal, O.; Kumar, S.; Haider, M. R.; Ali, M. R.; Kumar, R.; Jaggi, M.; Bawa, S., *European Journal of Medicinal Chemistry* **2015,** *97*, 871-910.

(130) Zhou, J.-L.; Lu, Y.-J.; Ou, T.-M.; Zhou, J.-M.; Huang, Z.-S.; Zhu, X.-F.; Du, C.-J.; Bu, X.-Z.; Ma, L.; Gu, L.-Q.; Li, Y.-M.; Chan, A. S.-C., *Journal of Medicinal Chemistry* **2005,** *48* (23), 7315-7321.

(131) Zhou, J. M.; Zhu, X. F.; Lu, Y. J.; Deng, R.; Huang, Z. S.; Mei, Y. P.; Wang, Y.; Huang, W. L.; Liu, Z. C.; Gu, L. Q.; Zeng, Y. X., *Oncogene* **2005,** *25*, 503.

(132) Zhang, B.; Li, X.; Li, B.; Gao, C.; Jiang, Y., *Expert Opinion on Therapeutic Patents* **2014,** *24* (6), 647-664.

(133) Burger, A. M.; Dai, F.; Schultes, C. M.; Reszka, A. P.; Moore, M. J.; Double, J. A.; Neidle, S., *Cancer Research* **2005,** *65* (4), 1489-1496.

(134) Rezler E. M.; Bearss D. J.; Hurley, L., *Current Opinion in Pharmacology* **2002,** *2* (4), 415-423.

(135) Lim, J. K. C.; Rice, W. G.; Schwaebe, M. K.; Siddiqui-Jain, A.; Trent, K. B.; Whitten, J. P.; Hurley, L. H.; Hoff, D. D. v., *Journal of Clinical Oncology* **2005,** *23* (16_suppl), 3206-3206.

(136) Ali, A.; Bhattacharya, S., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2014,** *22* (16), 4506-4521.

(137) Monchaud, D.; Allain, C.; Bertrand, H.; Smargiasso, N.; Rosu, F.; Gabelica, V.; De Cian, A.; Mergny, J. L.; Teulade-Fichou, M. P., *Biochimie* **2008,** *90* (8), 1207-1223.

(138) Shriver D. F.; Drezdn M. A., *The Manipulation of Air Sensitive Compounds*. 2nd ed. Wiley & Sons: New York (NY), 1986.

(139) Greer, A., *Accounts of Chemical Research* **2006,** *39* (11), 797-804.

(140) Celli, J. P.; Spring, B. Q.; Rizvi, I.; Evans, C. L.; Samkoe, K. S.; Verma, S.; Pogue, B. W.; Hasan, T., *Chemical Reviews* **2010,** *110* (5), 2795-2838.

(141) DeRosa M.C.; Crutchley R. J., *Coordination Chemistry Reviews* **2002,** *233*, 351-371.

(142) Monnereau C.; Andraud C., *Techniques de l'ingénieur* **2013,** *IN161 V1*.

(143) Mettra, B.; Liao, Y. Y.; Gallavardin, T.; Armagnat, C.; Pitrat, D.; Baldeck, P.; Le Bahers, T.; Monnereau, C.; Andraud, C., *Physical Chemistry Chemical Physics* **2018,** *20* (5), 3768-3783.

(144) Mettra, B. Ingénierie, photophysique et fonctionnalisation de chromophores pour la bio-photonique non linéaire in vivo. PhD, ENS de Lyon, 2015.

(145) Spiller, W.; Kliesch, H.; Wöhrle, D.; Hackbarth, S.; Röder, B.; Schnurpfeil, G., *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines* **1998,** *2* (2), 145-158.

(146) Schweitzer, C.; Schmidt, R., *Chemical Reviews* **2003,** *103* (5), 1685-1758.

(147) Hild, M.; Schmidt, R., *The Journal of Physical Chemistry A* **1999,** *103* (31), 6091-6096.

(148) Schmidt, R.; Tanielian, C.; Dunsbach, R.; Wolff, C., *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **1994,** *79* (1), 11-17.

(149) Wilkinson, F.; Helman, W. P.; Ross, A. B., *Journal of Physical and Chemical Reference Data* **1993,** *22* (1), 113-262.

(150) Arai, S.; Ishikura, M.; Yamagishi, T., *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1998,** (9), 1561-1568.

(151) Sadao, A.; Kunihisa, T.; Hitoshi, A.; Takamichi, Y.; Mitsuhiko, H., *Chemistry Letters* **1991,** *20* (8), 1355-1356.

(152) Kahlfuss, C.; Gibaud, T.; Denis-Quanquin, S.; Chowdhury, S.; Royal, G.; Chevallier, F.; Saint-Aman, E.; Bucher, C., *Chemistry – A European Journal* **2018,** *24* (49), 13009-13019.

(153) Kahlfuss, C.; Grüber, R.; Dumont, E.; Royal, G.; Chevallier, F.; Cobo, S.; Saint-Aman, E.; Bucher, C., *Chemistry – A European Journal* **2019,** *25* (6), 1573-1580.

(154) Granzhan, A.; Ihmels, H., *Synlett* **2016,** *27* (12), 1775-1793.

(155) Kel, O.; Fürstenberg, A.; Mehanna, N.; Nicolas, C.; Laleu, B.; Hammarson, M.; Albinsson, B.; Lacour, J.; Vauthey, E., *Chemistry – A European Journal* **2013,** *19* (22), 7173-7180.

(156) Lefebvre, J. Outils moléculaires pour l'étude des G-quadruplex au sein du génome. PhD, Université Paris-Saclay, 2017.

(157) Bishop, G. R.; Chaires, J. B., *Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry* **2002,** *11* (1), 7.11.1-7.11.8.

(158) Scarlett, G.; Siligardi, G.; Kneale, G. G., *Circular Dichroism for the Analysis of Protein–DNA Interactions*. Springer New York: New York, NY, 2015; p 299-312.

(159) Waring, M. J., *Journal of Molecular Biology* **1965,** *13* (1), 269-282.

(160) Deiana, M.; Mettra, B.; Martinez-Fernandez, L.; Mazur, L. M.; Pawlik, K.; Andraud, C.; Samoc, M.; Improta, R.; Monnereau, C.; Matczyszyn, K., *The Journal of Physical Chemistry Letters* **2017,** *8* (23), 5915-5920.

(161) Nouhi, A. Caractérisation Spectrale et Temporelle par Quenching de Fluorescence des Interactions Matière Organique-Elements Métalliques. PhD, Université de Toulon, 2017.

(162) Lakowicz, J. R., *Principles of Fluorescence Spectroscopy*. Springer Science: 1999.

(163) Voet D.; Voet J. G., *Biochimie*. 3e Ed De Boeck Supérieur: 1993.

(164) Hall, D. G., *Boronic Acids : Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine*. Wiley-VCH: 2006.

(165) Frankland, E.; Duppa, B. F., *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1860,** *115* (3), 319-322.

(166) Miyaura, N.; Suzuki, A., *Chemical Reviews* **1995,** *95* (7), 2457-2483.

(167) McClary, C. A.; Taylor, M. S., *Carbohydr Res* **2013,** *381*, 112-122.

(168) Lorand, J. P.; Edwards, J. O., *The Journal of Organic Chemistry* **1959,** *24* (6), 769-774.

(169) Bosch, L. I.; Fyles, T. M.; James, T. D., *Tetrahedron* **2004,** *60* (49), 11175-11190.

(170) Springsteen, G.; Wang, B., *Tetrahedron* **2002,** *58* (26), 5291-5300.

(171) Yan, J.; Springsteen, G.; Deeter, S.; Wang, B., *Tetrahedron* **2004,** *60* (49), 11205–11209.

(172) Nishiyabu, R.; Kubo, Y.; James, T. D.; Fossey, J. S., *Chemical Communications* **2011,** *47* (4), 1124-1150.

(173) Ernst, B.; Hart, G. W.; Sinaÿ, P., *Carbohydrates in chemistry and biology*. Wiley-VCH: 2000.

(174) Hurtley, S.; Service, R.; Szuromi, P., *Science* **2001,** *291* (5512), 2337-2337.

(175) Davies, A. P., *Organic & Biomolecular Chemistry* **2009,** *7*, 3629-3638.

(176) Liang, X.; Bonizzoni, M., *Journal of Materials Chemistry B* **2016,** *4* (18), 3094-3103.

(177) Mazik, M., *Chemical Society Reviews* **2009,** *38* (4), 935-956.

(178) Francesconi, O.; Gentili, M.; Roelens, S., *The Journal of Organic Chemistry* **2012,** *77* (17), 7548-7554.

(179) Davis, A. P.; Wareham, R. S., *Angewandte Chemie International Edition* **1998,** *37* (16), 2270-2273.

(180) Yoon, J.; Czarnik, A. W., *Journal of the American Chemical Society* **1992,** *114* (14), 5874-5875.

(181) James, T. D.; Sandanayake, K. R. A. S.; Shinkai, S., *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1994,** (4), 477-478.

(182) DiCesare, N.; Adhikari, D. P.; Heynekamp, J. J.; Heagy, M. D.; Lakowicz, J. R., *Journal of Fluorescence* **2002,** *12* (2), 147-154.

(183) Shiomi, Y.; Saisho, M.; Tsukagoshi, K.; Shinkai, S., *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1993,** (17), 2111-2117.

(184) Xing, Z.; Wang, H. C.; Chang, Y.; Zhu, C.; James, T. D.; Zhao, J., *Journal of Organic Chemistry* **2012,** *2012* (6), 1223-1229.

(185) Zhao, J.; Fyles, T. M.; James, T. D., *Angewandte Chemie International Edition* **2004,** *43* (26), 3461-3464.

(186) Guo, L.-E.; Hong, Y.; Zhang, S.-Y.; Zhang, M.; Yan, X.-S.; Cao, J.-L.; Li, Z.; James, T. D.; Jiang, Y.-B., *The Journal of Organic Chemistry* **2018,** *83* (24), 15128-15135.

(187) Beachell, H. C.; Beistel, D. W., *Inorganic Chemistry* **1964,** *3* (7), 1028-1032.

(188) Brown, H. C.; De Lue, N. R.; Yamamoto, Y.; Maruyama, K., *The Journal of Organic Chemistry* **1977,** *42* (20), 3252-3254.

(189) Phillips, W. D.; Miller, H. C.; Muetterties, E. L., *Journal of the American Chemical Society* **1959,** *81* (17), 4496-4500.

(190) Thormeier, S.; Carboni, B.; Kaufmann, D. E., *Journal of Organometallic Chemistry* **2002,** *657* (1), 136-145.

(191) Del Grosso, A.; Ayuso Carrillo, J.; Ingleson, M. J., *Chemical Communications* **2015,** *51* (14), 2878-2881.

(192) Nosova, E.; Moshkina, T.; N. Lipunova, G.; S. Kelbysheva, E.; M. Loim, N.; Slepukhin, P.; Charushin, V.; Baklanova, I., *Mendeleev Communications* **2018,** *28* (1), 33-35.

(193) Kelly, A. M.; Pérez-Fuertes, Y.; Arimori, S.; Bull, S. D.; James, T. D., *Organic Letters* **2006,** *8* (10), 1971-1974.

(194) Kelly, A. M.; Bull, S. D.; James, T. D., *Asymmetry* **2008,** *19*, 489-494.

(195) Mirri, G.; Bull, S. D.; Horton, P. N.; James, T. D.; Male, L.; Tucker, J. H. R., *Journal of the American Chemical Society* **2010,** *132* (26), 8903-8905.

(196) Harada, T.; Kuroda, R.; Moriyama, H., *Solid-state circularly polarized luminescence measurements: Theoretical analysis*. 2012; Vol. 530, p 126–131.

(197) Crosby, G. A.; Demas, J. N., *The Journal of Physical Chemistry* **1971,** *75* (8), 991-1024.