

Forschungszentrum Karlsruhe

Technik und Umwelt

Wissenschaftliche Berichte

FZKA 6558

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

Volker BERL

Institut für Nanotechnologie

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

Forschungszentrum Karlsruhe GmbH, Karlsruhe

2000

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

N° : 3595

THÈSE

présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ LOUIS PASTEUR
DE STRASBOURG

(DOCTORAT EUROPÉEN)

DISCIPLINE : CHIMIE ORGANIQUE MOLÉCULAIRE ET SUPRAMOLÉCULAIRE

par

Volker BERL

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

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

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

Résumé

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

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

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

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

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

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

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

Abstract

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

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

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

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

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

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

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

Zusammenfassung

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

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

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

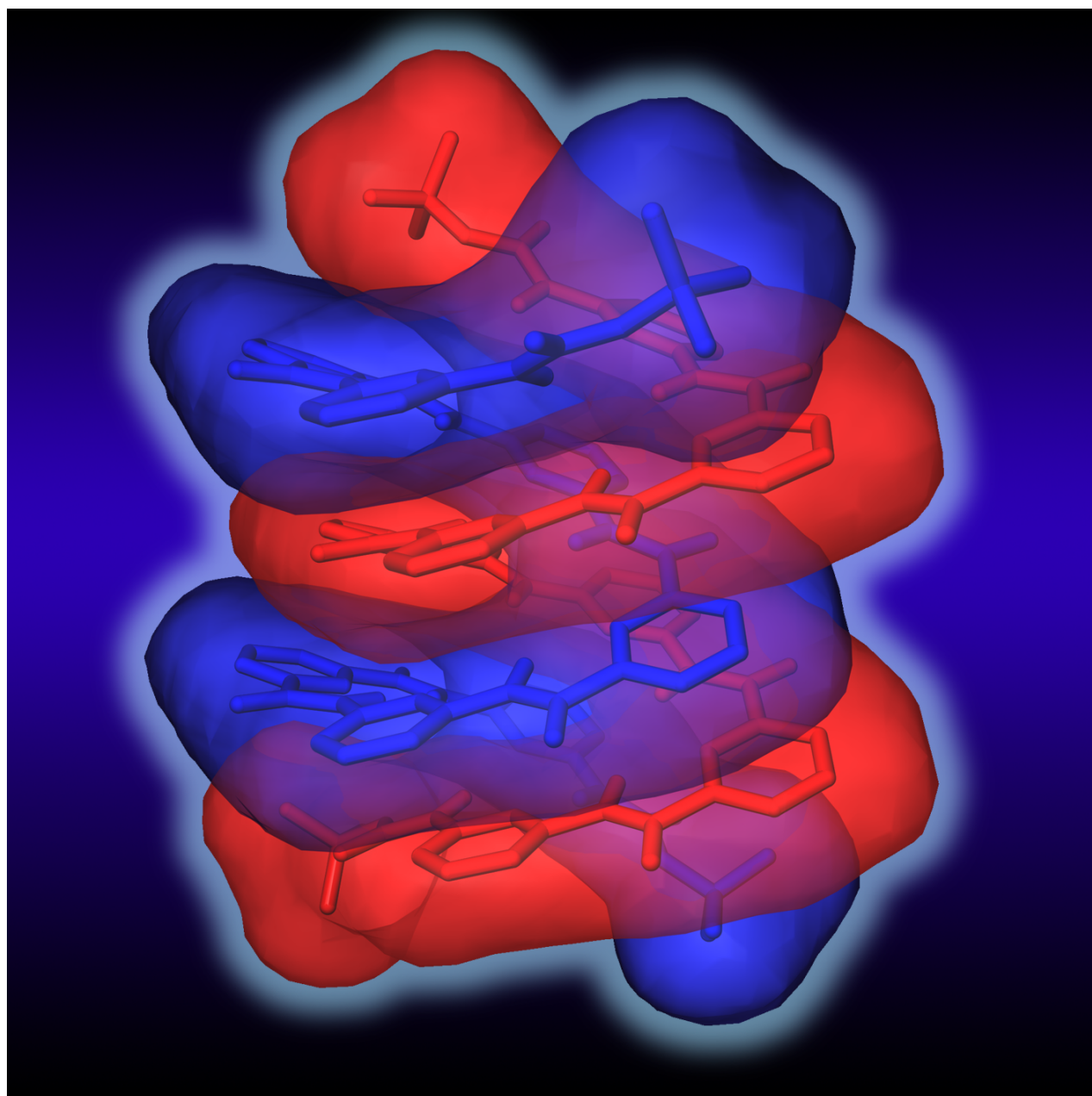
In Folgestudien wurde das Phänomen der molekularen Helizität untersucht. Es konnte die Selbstorganisation einer neuartigen Familie synthetischer molekularer Stränge, der Oligo-pyridinedicarboxamide, in Einfachhelix-Strukturen aufgezeigt werden. Außerdem wurde festgestellt, dass die Vertreter dieser Substanzklasse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

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

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

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

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



Volker BERL

Octobre 2000

Illustration de couverture

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

Acknowledgements

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Table des matières

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

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

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

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

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

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

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

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