



HAL
open science

Le motif N-aminoamide pour la synthèse d'oligomères linéaires et cycliques ; étude de son impact conformationnel

Maxime Pedeutour

► **To cite this version:**

Maxime Pedeutour. Le motif N-aminoamide pour la synthèse d'oligomères linéaires et cycliques ; étude de son impact conformationnel. Alimentation et Nutrition. Université de Lorraine, 2014. Français. NNT : 2014LORR0090 . tel-01750813

HAL Id: tel-01750813

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01750813>

Submitted on 29 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



École Nationale Supérieure des Industries Chimiques (ENSIC)

École Doctorale Sciences et Ingénierie des Ressources Procédés Produits Environnement (RP2E)

Laboratoire de Chimie-Physique Macromoléculaire (LCPM) FRE 3564

Thèse

Présentée par

Maxime PEDEUTOUR

En vue de l'obtention du titre de

Docteur de l'Université de Lorraine

Spécialité : Génie des Procédés et des Produits

Le motif *N*-aminoamide pour la synthèse d'oligomères linéaires et cycliques ; étude de son impact conformationnel.

Soutenue publiquement le 2 septembre 2014 devant la commission d'examen :

Membres du jury

Pr. Claude TAILLEFUMIER (Pr, ICCF, Université Blaise Pascal de Clermont-Ferrand)	Président
Dr. Philippe LE GREL (MCF, ICMV, Université de Rennes I)	Rapporteur
Pr. Brigitte JAMART-GRÉGOIRE (Pr, Directrice de thèse, LCPM, Université de Lorraine)	Directrice de thèse
Dr. Axelle ARRAULT (MCF, Co-directrice, LCPM, Université de Lorraine)	Co-directrice de thèse
Dr. Marie-Christine AVERLANT-PETIT (CR-CNRS, LCPM, Université de Lorraine)	Membre invité

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier chaleureusement Mesdames Brigitte Jamart-Grégoire, Axelle Arrault et Marie-Christine Averlant-Petit pour avoir accepté de diriger ce travail de thèse et pour m'avoir accordé toute leur confiance en m'accueillant au sein de ce laboratoire. Merci pour leur aide durant ces nombreuses années et pour les corrections de ce manuscrit.

Toute ma gratitude va au Professeur Claude Taillefumier et au Docteur Philippe Le Grel pour avoir accepté la charge d'être membres du jury et pour les corrections apportées à ce manuscrit.

Je souhaitais particulièrement remercier Samir Acherar pour sa disponibilité, son enthousiasme et sa gentillesse. Merci beaucoup Samir !!

Merci également aux différents membres du laboratoire pour leur aide et leur bonne humeur : Alain Durand, Jacques, Olivier, Jean-Claude, Halima, Carole, Jérôme, Mathilde, Guillaume, Régis, Chrystel.

Je remercie aussi Monsieur Emmanuel Wenger pour sa collaboration et sans qui les études par diffraction de rayons X n'auraient pu être menées à bien.

Merci à Audrey et Anthony Marchal pour m'avoir supporté et pour leur aide durant ce travail de thèse ainsi que leur bonne humeur.

Je pense aussi à l'ensemble des thésards et post-docs avec qui j'ai passé des bons moments que ça soit en mode craquage et/ou autour d'un verre : Lucie (Mme never give up), Emelyne, Baptiste, les Sébastien, Pasquale, Michou, Katarzyna, Baptiste, Ralph (pour sa bonne humeur, son aide et son rire communicatif), Cheng, Eugénie, Olga, Zhou, Alberth, Xavier, Hadrien (bref ...), Miao, Asma, Ludo, Khalid et Florent.

Je remercie mes parents, mes frères, mes beaux parents pour leur encouragements. Une pensée également à mes neveux et nièces.

Je remercie bien sûr Jessie pour qui ça n'a pas été facile tous les jours. Merci de ton soutien, de ta patience et de ton aide.

Désolé pour ceux que j'aurais oubliés.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	8
INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	13
CHAPITRE I : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA CYCLISATION DES PEPTIDES ET LES APPLICATIONS DES CYCLOPEPTIDES.....	17
INTRODUCTION.....	18
I. SYNTHÈSES DES CYCLOPEPTIDES	18
I.1. Méthodes de cyclisation	18
I.2. Cyclisation des peptides.....	19
I.2.1. Influence de la configuration absolue des acides aminés sur la cyclisation	19
I.2.2. Influence de la conformation <i>cis/trans</i>	20
I.2.3. Influence de la liaison hydrogène sur la cyclisation	21
I.2.4. Conclusion.....	21
I.3. Cyclisation de pseudopeptides.....	22
I.3.1. Cyclisation des aza- β^3 -peptides	22
I.3.2. Cyclisation d'oligourées analogues de γ -peptides	23
I.3.3. Cyclisation de 1:1-[α/α -N $^\alpha$ -Bn-hydrazino]mères.....	24
I.3.4. Cyclisation des α -aminoxypeptides et des 1:1-[α/α -aminoxy]mères.....	26
I.3.5. Cyclisation des peptoïdes.....	27
II. APPLICATIONS DES CYCLOPEPTIDES	29
II.1. Les cyclopeptides	29
II.1.1. Applications pharmaceutiques.....	29
II.1.2. Captation d'ions.	31
II.2. Les nanotubes « peptidiques »	32
II.2.1. Introduction	32

II.2.2. Les D,L- α -cyclopeptides	34
II.2.3. Les α,γ -cyclopeptides	36
II.2.4. Les β -cyclopeptides et α,β -cyclopeptides.....	37
II.2.5. Les cyclopseudo-peptides bisazotés	39
II.2.6. Applications.....	41
II.2.6.a. Antibactériens	41
II.2.6.b. Canaux ioniques	42
II.2.6.c. Matériaux hybrides.....	44
II.2.6.d. Biocapteurs	45
CONCLUSION.....	46
CHAPITRE II : MISE AU POINT DE NOUVEAUX 1:1-$[\alpha/\alpha-N\text{-AMINO}]$MÈRES LINÉAIRES ET CYCLIQUES.....	47
INTRODUCTION.....	48
I. DÉMARCHÉ RÉALISÉE POUR L'OBTENTION DE NOUVEAUX 1:1-$[\alpha/\alpha-N\text{-AMINO}]$MÈRES.....	49
I.1. Introduction	49
I.2. Choix et méthodes de synthèse des <i>N</i> -aminodipeptides.....	50
I.2.1. Synthèse de <i>N</i> -aminodipeptides par couplage peptidique	50
I.2.2. Synthèse de <i>N</i> -aminodipeptides par la réaction de Mitsunobu	51
I.2.3. Choix de la méthode de synthèse des <i>N</i> -aminodipeptides.....	52
I.3. Voie de synthèse de nouveaux oligomères.....	52
I.3.1. Voie de synthèse des BocXaa ₁ Ψ[CON(Pht)]Xaa ₂ OBn.....	52
I.3.2. Voie de synthèse en solution des 1:1- $[\alpha/\alpha-N\text{-amino}]$ mères linéaires	54
II. SYNTHÈSES DE NOUVELLES FAMILLES DE 1:1-$[\alpha/\alpha-N\text{-AMINO}]$MÈRES.	56
II.1. Choix des familles étudiées.....	56
II.2. Utilisation de la synthèse par technologie micro-ondes.....	56
II.3. Synthèse de nouveaux <i>N</i> -aminodipeptides.....	57
II.3.1. Synthèse des partenaires acides pour la réaction de Mitsunobu.	57

II.3.2. Synthèse de nouveaux <i>N</i> -aminodipeptides par la réaction de Mitsunobu.....	58
II.3.3. Synthèse de <i>N</i> -aminodipeptides par la réaction de catalyse par transfert de phase	59
II.3.3.a. Alkylation par catalyse par transfert de phase d'hydrazines protégées	59
II.3.3.b. Application à la synthèse de <i>N</i> -aminodipeptide	60
II.3.4. Bilan de la synthèse de nouveaux <i>N</i> -aminodipeptides	61
II.4. Réactions de déprotection des <i>N</i> -aminodipeptides.....	62
II.4.1. Déprotection de l'extrémité <i>N</i> -terminale des dipeptides	62
II.4.2. Déprotection de l'extrémité <i>C</i> -terminale des dipeptides	62
II.5. Synthèse des tétramères 1:1-[α/α - <i>N</i> -amino]esters	63
II.5.1. Synthèse du tétramère 1:1-[α/α - <i>N</i> -amino]ester de la famille Phe-Ala.....	64
II.5.2. Synthèse du tétramère 1:1-[α/α - <i>N</i> -amino]ester de la famille Ala-Ala.....	64
II.5.3. Synthèse du tétramère 1:1-[α/α - <i>N</i> -amino]ester de la famille Gly-Gly	65
II.6. Synthèse d'oligomères 1:1-[α/α - <i>N</i> -amino]esters de plus grande taille	66
II.6.1. Réactions de déprotection des tétramères 1:1-[α/α - <i>N</i> -amino]esters	66
II.6.2. Oligomérisation des composés de la famille Phe-Ala	68
II.6.3. Oligomérisation des composés de la famille Gly-Gly	69
II.7. Bilan de la synthèse des oligomères esters.....	70
II.8. Amidation des oligomères esters.....	71
III. SYNTHÈSE DES CYCLO 1:1[α/α-<i>N</i>-AMINO]MÈRES	72
III.1. Les cyclopeptides	72
III.2. Méthodes de cyclisation d'oligomères pseudopeptidiques.....	72
III.3. Choix de la méthode et synthèse des oligomères cycliques 1:1-[α/α - <i>N</i> -amino]mères	74
III.3.1. Choix de la méthode de synthèse des oligomères cycliques	74
III.3.2. Synthèse des cyclo 1:1-[α/α - <i>N</i> -amino]mères	75
III.3.2.a. Synthèse des cyclo 1:1-[α/α - <i>N</i> -amino]mères de la famille Phe-Ala	76
III.3.2.b. Synthèse des cyclo 1:1-[α/α - <i>N</i> -amino]mères de la famille Gly-Gly	78
III.4. Fonctionnalisation de l'atome d'azote latéral cyclo 1:1-[α/α - <i>N</i> -amino]mères.....	79
III.4.1. Méthodes de modification de la protection de l'atome d'azote latéral	80
III.4.1.a. Réaction de transprotection des <i>N</i> -aminopeptides	80

III.4.1.b. Méthodes d'élimination du groupement phtalimide	81
III.4.2. Déprotection de l'atome d'azote latéral des cyclo 1:1-[α/α -N-amino]mères.	82
III.4.3. Fonctionnalisation de l'atome d'azote latéral des cyclo 1:1-[α/α -N-amino]mères	83
CONCLUSION.....	84
CHAPITRE III : ÉTUDES CONFORMATIONNELLES DES 1/1-[α-α-N-AMINO]MÈRES LINÉAIRES ET CYCLIQUES.....	85
INTRODUCTION.....	86
I. ASPECTS CONFORMATIONNELS EN SÉRIE PEPTIDIQUE	88
I.1. Description du squelette peptidique.....	88
I.2. La liaison hydrogène	89
I.3. Les hélices	90
I.4. Les coudes ou turns.....	91
I.4.1. Les coudes γ ou C_7	92
I.4.2. Les coudes β ou C_{10}	92
I.5. Les feuillets β et les épingles à cheveux β	94
I.5.1. Les épingles à cheveux β ou β -hairpins.....	94
I.5.2. Les feuillets β	94
II. MÉTHODES D'ANALYSES CONFORMATIONNELLES	95
II.1. La diffraction des rayons X	96
II.2. La modélisation moléculaire	96
II.2.1. Les méthodes quantiques.	97
II.2.2. Les méthodes empiriques.	97
II.3. La spectroscopie d'absorption infrarouge (IR)	97
II.4. La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN)	98
II.4.1. La RMN à 1 dimension (RMN 1D).....	99
II.4.1.a. Influence du solvant	99
II.4.1.b. Influence de la concentration	100

II.4.1.c. Mesure du $\Delta\delta$	100
II.4.2. La RMN à 2 dimensions (RMN 2D)	100
II.4.2.a. Expérience COSY.....	101
II.4.2.b. Expériences NOESY et ROESY	101
II.5. Conclusion	102
III. DONNÉES CONFORMATIONNELLES SUR LES <i>N</i>-AMINOPEPTIDES	102
III.1. Études réalisées sur des dérivés des peptides Piv-Pro-NHR, Piv-Pro-Gly-NHR et Z-Pro-Ala-NHiPr.....	103
III.1.1. Aspects géométriques du lien <i>N</i> -aminoamide	103
III.1.2. Influence de la fonctionnalisation de l'atome d'azote latéral sur l'implication du lien <i>N</i> -aminoamide dans des liaisons hydrogène.	103
III.1.3. Influence de la position de la <i>N</i> -amination sur la structuration de <i>N</i> -aminopeptides.....	104
III.1.4. Influence de la nature de l'acide aminé sur la conformation de <i>N</i> -aminopeptides.....	104
III.1.5. Conclusion	105
III.2. Étude théorique sur la <i>N</i> -amination.....	105
III.3. Études réalisées sur des oligomères contenant un lien <i>N</i> -aminoamide	106
III.3.1. Étude des oligomères H(Phe Ψ [CON(NH ₂)]Ala) _{n-1-4} LeuOH	106
III.3.2. Étude des oligomères de type BocXaa Ψ [CON(Pht)](R)AlaOBn.....	107
III.3.3. Conclusion	110
III.4. Conclusion	110
IV. ANALYSES STRUCTURALES DES 1:1-[α/α-<i>N</i>-AMINO]MÈRES ESTERS ET AMIDES DE LA FAMILLE GLY-GLY DANS LE CHLOROFORME.....	110
IV.1. Étude structurale du dimère ester BocGly Ψ [CON(Pht)]GlyOBn 4c	111
IV.1.1. Isomérisie <i>cis/trans</i> du lien <i>N</i> -aminoamide présent dans le dimère BocGly Ψ [CON(Pht)]GlyOBn 4c	111
IV.1.2. Liaison hydrogène dans le dimère ester BocGly Ψ [CON(Pht)]GlyOBn 4c	112
IV.2. Étude structurale du dimère amide BocGly Ψ [CON(Pht)]GlyNH ₂ 12c	115
IV.2.1. Études RMN du dimère amide BocGly Ψ [CON(Pht)]GlyNH ₂ 12c	116
IV.2.2. Études IR du dimère amide BocGly Ψ [CON(Pht)]GlyNH ₂ 12c	118
IV.3. Étude structurale du tétramère ester Boc(Gly Ψ [CON(Pht)]Gly) ₂ OBn 7c et de l'hexamère ester Boc(Gly Ψ [CON(Pht)]Gly) ₃ OBn 10c	120

IV.3.1. Études RMN du tétramère ester Boc(GlyΨ[CON(Pht)]Gly) ₂ OBn 7c et de l'hexamère ester Boc(GlyΨ[CON(Pht)]Gly) ₃ OBn 10c	120
IV.3.2. Études IR du tétramère ester Boc(GlyΨ[CON(Pht)]Gly) ₂ OBn 7c et de l'hexamère ester Boc(GlyΨ[CON(Pht)]Gly) ₃ OBn 10c	122
IV.4. Étude structurale du tétramère amide Boc(GlyΨ[CON(Pht)]Gly) ₂ NH ₂ 13c	125
IV.4.1. Études RMN du tétramère amide Boc(GlyΨ[CON(Pht)]Gly) ₂ NH ₂ 13c	125
IV.4.2. Études IR du tétramère amide Boc(GlyΨ[CON(Pht)]Gly) ₂ NH ₂ 13c	128
IV.5. Conclusion.....	131
V. ANALYSES STRUCTURALES DES CYCLO 1:1-[α-α-N-AMINO]MÈRES.....	132
V.1. Étude structurale du cyclotétramère -((S)PheΨ[CON(Pht)](R)Ala) ₂ - 17a	132
V.1.1. Structure cristalline du cyclotétramère -((S)PheΨ[CON(Pht)](R)Ala) ₂ - 17a	132
V.1.2. Étude structurale du cyclotétramère -((S)PheΨ[CON(Pht)](R)Ala) ₂ - 17a dans le chloroforme	133
V.1.2.a. Influence dans le chloroforme de la concentration sur le cyclotétramère - ((S)PheΨ[CON(Pht)](R)Ala) ₂ - 17a	133
V.1.2.b. Mise en évidence de liaisons hydrogène intramoléculaires au sein du cyclotétramère - ((S)PheΨ[CON(Pht)](R)Ala) ₂ - 17a dans le chloroforme	134
V.1.3. Modélisation du cyclotétramère -((S)PheΨ[CON(Pht)](R)Ala) ₂ - 17a sous Gaussian	137
V.1.4. Étude du gel du cyclotétramère -((S)PheΨ[CON(Pht)](R)Ala) ₂ - 17a	139
V.1.4.a. Rappels sur les gels	139
V.1.4.b. Essais de gélotion réalisés	141
V.1.4.c. Caractérisations du gél de -((S)PheΨ[CON(Pht)](R)Ala) ₂ - 17a	144
V.1.5. Bilan de l'étude structurale du cyclotétramère -((S)PheΨ[CON(Pht)](R)Ala) ₂ - 17a	149
V.2. Étude structurale du cyclotétramère -((S)PheΨ[CON(NH ₂)](R)Ala) ₂ - déprotégé 19a	150
V.2.1. Étude structurale du cyclotétramère déprotégé ((S)PheΨ[CON(NH ₂)](R)Ala) ₂ - 19a dans le chloroforme	150
V.2.1.a. Influence dans le chloroforme de la concentration sur le cyclotétramère - ((S)PheΨ[CON(NH ₂)](R)Ala) ₂ - 19a	150
V.2.1.b. Mise en évidence de liaisons hydrogène intramoléculaires au sein du cyclotétramère - ((S)PheΨ[CON(NH ₂)](R)Ala) ₂ - 19a dans le chloroforme	151
V.2.2. Modélisation du cyclotétramère -((S)PheΨ[CON(NH ₂)](R)Ala) ₂ - 19a sous Gaussian	155

V.2.3. Structures cristallines du cyclotétramère -((S)PheΨ[CON(NH ₂)](R)Ala) ₂ - 19a	156
V.2.3.a. Nanotube « Zig-Zag »	156
V.2.3.b. Nanotube	164
V.2.4. Bilan de l'étude structurale du cyclotétramère -((S)PheΨ[CON(NH ₂)](R)Ala) ₂ - 19a	169
V.3. Étude structurale du cyclohexamère -((S)PheΨ[CON(Pht)](R)Ala) ₃ - 18a	170
V.3.1. Étude structurale du cyclohexamère -((S)PheΨ[CON(Pht)](R)Ala) ₃ - 18a dans le chloroforme	170
V.3.1.a. Influence dans le chloroforme de la concentration sur le cyclotétramère - ((S)PheΨ[CON(Pht)](R)Ala) ₃ - 18a	170
V.3.1.b. Mise en évidence de liaisons hydrogène intramoléculaires au sein du cyclotétramère - ((S)PheΨ[CON(Pht)](R)Ala) ₃ - 18a dans le chloroforme	171
V.3.2. Structure cristalline du cyclohexamère -((S)PheΨ[CON(Pht)](R)Ala) ₃ - 18a	173
V.3.3. Bilan de l'étude structurale du cyclohexamère -((S)PheΨ[CON(Pht)](R)Ala) ₃ - 18a	174
V.4. Conclusion.....	175
CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES	176
GENERAL METHODS.....	180
EXPERIMENTAL PART	181
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	209

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Å : angström

AA : résidu acide aminé

Ac : acétyle

AcOEt : acétate d'éthyle

AcOH : acide acétique

ADN : acide désoxyribonucléique

Ala : résidu alanine

Arg : résidu arginine

Asp : résidu acide aspartique

ATR : Single Reflexion Attenuated Total Reflectance

B3LYP : méthode de « Becke à trois paramètres » (B3) combinée à la fonctionnelle de corrélation de Lee-Yang-Parr

Bn : benzyle

BnEt₃NCl : chlorure de benzyltriethylammonium

Boc : tert-butyloxycarbonyle

Boc₂O : dicarbonate de di-tert-butyle

BocONp : tert-butyloxycarbonyle *N*-hydroxyparanitrophénate

BocOPfp : tert-butyloxycarbonyle *N*-hydroxypentafluorophénate

BocOSu : tert-butyloxycarbonyle *N*-succinimide

Bu : butyle

cat. : catalytique

CCG : Concentration Critique de Gélation

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

COSY : COrrélation SpectroscopY

CTP : Catalyse par Transfert de Phase

DC : Dichroïsme Circulaire

DCC : dicyclohexylcarbodiimide

DEAD : diéthylazodicarboxylate

DFT : Density Functional Theory

DIC : diisopropylcarbodiimide

DIEA : N,N'-diisopropyléthylamine

DIPEA : N,N'-diisopropyléthylamine

DMAP : N,N-diméthylaminopyridine

DMF : diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

DPPA : diphénylphosphorylazide

EDC : 1-éthyl-3-(3'-diméthylaminopropyl)carbodiimide

EP : éther de pétrole

éq. : équivalent

Et : éthyle

Et₃N : triéthylamine

Et₂O : diéthylether

EtOH : éthanol

Fmoc : 9-fluorénylméthylèneoxycarbone

Fmoc-Cl : chloroformiate de 9-fluorénylméthylèneoxycarbone

γ-Ahf-OH : acide 4-amino-3-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylique

γ-Mba-OH : acide 3-amino-2-méthyl-benzoïque

G' : module de rigidité élastique

G'' : module de rigidité visqueuse

Gln : résidu glutamine

Glu : résidu acide glutamique

Gly : résidu glycine

HATU : hexafluorophosphate de 2-(1H-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium

HBTU : hexafluorophosphate de O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tétraméthyluronium

HOBt : N-hydroxybenzotriazole

HPLC : chromatographie liquide haute performance

HRMS (ESI) : High Resolution Mass Spectrometry (ElectroSpray Ionization)

Hz : Hertz

***i*-Bu** : isobutyle
ICF : isochloroformiate
***i*-Pr** : isopropyle
IR : infrarouge
J : constante de couplage
Ka : constante d'association
Leu : résidu leucine
Lys : résidu lysine
M : molaire
Me : méthyle
MeCN : acétonitrile
MeOH : méthanol
mM : millimolaire
mmol : millimole
μ.o. : micro-ondes
NMM : N-méthylmorpholine
NOE : Nuclear Overhauser Effect
NOESY : Nuclear Overhauser Spectroscopy
P : groupement protecteur
Pd/C : palladium sur charbon
Pfp : pentafluorophenol
Ph : phényle
pH : potentiel hydrogène
Phe : résidu phénylalanine
Pht : phtalimide
Piv : pivaloyle
ppm : partie par million
Pro : résidu proline
Py : pyridine
PyBOP : hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium

Rdt : rendement

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

ROE : Rotating Overhauser Effect

ROESY : Rotating frame nuclear Overhauser Spectroscopy

RT : Room Temperature

RX : rayons X

SARM : staphylococcus aureus résistant à la mécilline

SCF : Self Consistent Field

SCP : Self-assembled Cyclic Peptide Nanotube

Ser : résidu sérine

SN₂ : substitution nucléophile bimoléculaire

TA : Température Ambiante

tBu : tert-butyle

TG : température de transition sol-gel

TNF : Tumor Necrosis Factor

Trp : résidu thryptophane

TFA : acide trifluoroacétique

THF : tétrahydrofurane

TLC : Thin Layer Chromatography

Trp : résidu tryptophane

Tyr : résidu tyrosine

UV : ultraviolet

Val : résidu valine

W : Watt

Xaa : résidu d'acide aminé a

Xbb : résidu d'acide aminé b

Z : benzyloxycarbonyl

ZCl : benzyloxycarbonyl chloride

Z₂O : dicarbonate de dibenzyle

ZONp : benzyloxycarbonyl-N-hydroxyparanitrophénate

ZOPfp : benzyloxycarbonyl-*N*-hydroxypentafluorophénate

ZOSu : benzyloxycarbonyl-*N*-hydroxysuccinimide

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Les peptides et protéines sont des molécules essentielles au bon fonctionnement de l'organisme. Ils interviennent, en effet, dans de nombreux processus biologiques par leur contrôle et régulation de diverses fonctions physiologiques. Les peptides sont souvent impliqués en tant que neuromodulateurs, neurotransmetteurs, ou hormones et ont un rôle primordial dans certaines fonctions vitales comme la respiration, la digestion, la reproduction et les défenses immunitaires. Ces molécules d'intérêt biologique représentent un enjeu important dans le domaine pharmaceutique¹.

Leur utilisation comme médicament est toutefois limitée pour plusieurs raisons^{1,2}:

- leur biodégradabilité par les peptidases du système digestif ou dans les fluides biologiques.
- leur excrétion hépatique ou rénale rapide
- leurs effets secondaires générés par des interactions avec différents récepteurs en raison de leur flexibilité conformationnelle.
- leur caractère lipophile qui peut les empêcher de franchir les barrières physiologiques.

En pharmacochimie, l'introduction de légères modifications chimiques dans le squelette peptidique ou au niveau des chaînes latérales peut permettre d'exacerber l'activité biologique, la sélectivité, la résistance protéolytique ou d'accroître le caractère lipophile.

Les modifications effectuées au niveau du squelette peptidique, générant des pseudopeptides, ont la faveur des pharmacochimistes car elles préservent les chaînes latérales, souvent au cœur du phénomène de reconnaissance par le site actif des protéines cibles. L'insertion de motifs pseudopeptidiques peut permettre une modulation de la conformation de la molécule et de ce fait de sa structure tridimensionnelle ce qui favorise une spécificité plus importante mais aussi une meilleure affinité de celle-ci avec la cible désirée. Pour ces différentes raisons, la synthèse de pseudopeptides a reçu une attention grandissante³ au cours des dernières années pour la conception de médicaments. Nous parlerons dans la suite de foldamère pour tout oligomère capable de s'auto-organiser en solution en une structure spatiale compacte prévisible et bien définie en solution selon la définition proposée par Samuel Gellmann⁴.

Le Groupe Synthèse Organique et Biostructure du Laboratoire de Chimie Physique Macromoléculaire, s'intéresse depuis plusieurs années à la conception, la synthèse, l'analyse et à la structure de pseudopeptides bis azotés (hydrazinopeptides⁵⁻¹³, *N*-aminopeptides^{5,6,14-18} et azapeptides¹⁹⁻²¹ (Figure 1)) afin d'obtenir de nouveaux foldamères:

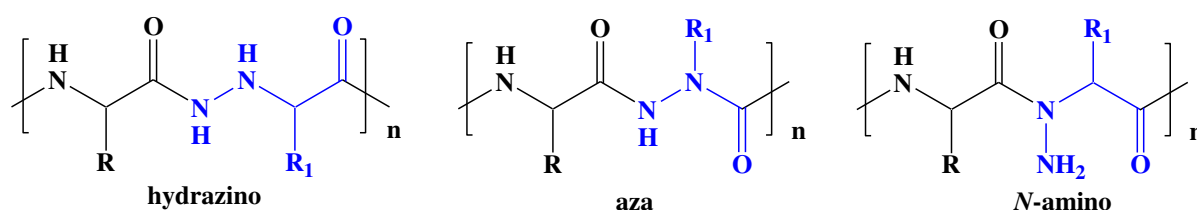


Figure 1 Différents liens pseudopeptidiques

L'introduction d'un atome d'azote supplémentaire présente, en effet, plusieurs avantages :

- La formation éventuelle de nouvelles liaisons hydrogène, éléments potentiellement structurant.
- L'augmentation du temps de demi-vie de la molécule *in vivo* grâce à une meilleure résistance à l'hydrolyse par les protéases.
- L'amélioration de la pénétration transmembranaire par correction de la balance hydrophilie/hydrophobie.
- Une augmentation de la sélectivité du substrat vis-à-vis du site enzymatique d'action grâce à l'incorporation d'un motif pseudo-peptidique.

Différentes études concernent plus particulièrement la synthèse et l'utilisation de *N*-aminodipeptides dans l'élaboration d'oligomères mixtes alternant des liens *N*-aminoamides et des liens amides^{5,6,14-18}. La présence de ce groupement NH₂ supplémentaire et fonctionnalisable permet d'envisager le greffage de motifs pouvant induire de nouvelles propriétés à ces oligomères. Nous nous sommes attachés, dans ce travail, à synthétiser de nouveaux oligomères présentant en alternance un résidu α pour un résidu α -*N*-amino désignés par 1:1- $[\alpha/\alpha$ -*N*-amino]mères (Figure 2) selon la nomenclature proposée par Gelmann²².

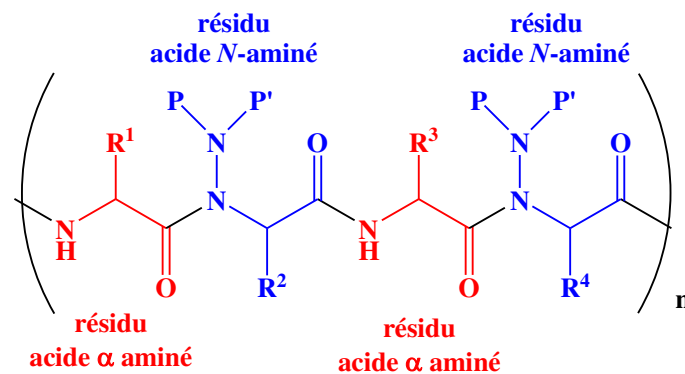


Figure 2 Structure des 1:1- $[\alpha/\alpha$ -*N*-amino]mères linéaires.

L'obtention puis l'étude conformationnelle de ces nouveaux composés permettront de comparer leur organisation structurale avec celles d'oligomères linéaires déjà étudiés dans la littérature.

La transformation de molécules linéaires en des structures cycliques est une voie importante de modification des propriétés des peptides. En effet, les biopeptides linéaires peuvent exister en une myriade de conformations différentes, dont très peu autorisent l'accrochage à leurs récepteurs²³⁻²⁵. La cyclisation est alors une approche commune pour forcer les peptides à adopter des conformations bioactives. Les cyclopeptides sont, de surcroît, beaucoup plus résistants à la dégradation enzymatique *in vivo* que leurs homologues linéaires. La cyclisation de peptides n'est cependant pas aisée, et nécessite souvent l'insertion d'éléments structurants permettant un repliement de la chaîne peptidique. Dans cette optique, les pseudopeptides peuvent permettre une structuration totalement différente de la molécule afin de faciliter l'étape de

cyclisation et générer ainsi de nouveaux cyclopeptide de conformation parfaitement définie. Une conformation plane dans laquelle les groupements carbonyles et NH sont orientés perpendiculairement au plan du cycle peut alors favoriser l'empilement de ces macrocycles par l'établissement de liaisons non covalentes intermoléculaires et conduire à la formation de nanotubes. Ce type de structure est particulièrement intéressant en raison des potentielles applications comme, par exemple, la séparation moléculaire, le transport d'ions, la catalyse, l'optique, l'électronique et certains types de chimiothérapie^{26,27}.

Ainsi, une autre partie de ce travail consistera en la mise au point de conditions de cyclisation des 1:1- $[\alpha/\alpha-N\text{-amino}]$ mères préalablement obtenus afin d'en étudier la structuration. Nous envisagerons, également, la fonctionnalisation de l'atome d'azote latéral caractéristique de ces macrocycles (Schéma 1) dans le but d'accéder à de nouvelles possibilités d'utilisation de ces composés.

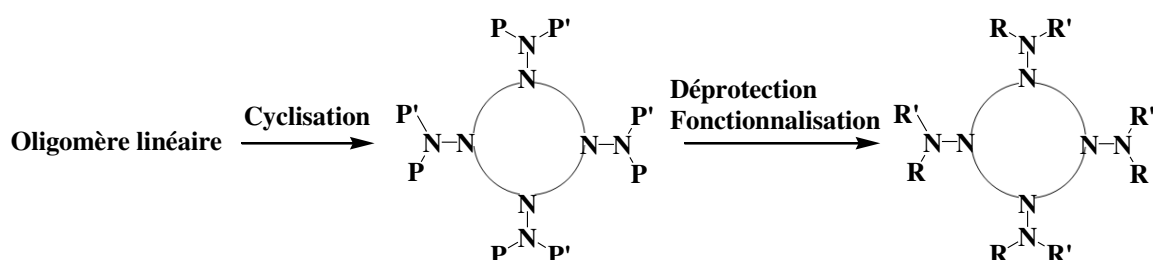


Schéma 1 Représentation simplifiée de la formation de macrocycles et de leur fonctionnalisation.

Ce manuscrit s'organise de la manière suivante : après un chapitre bibliographique consacré à la cyclisation des peptides et des pseudopeptides ainsi qu'aux diverses applications des macrocycles, une deuxième partie sera dédiée à la synthèse de nouveaux 1:1- $[\alpha/\alpha-N\text{-amino}]$ mères linéaires et cycliques. Enfin, la troisième partie de ce mémoire décrira le travail effectué pour l'étude structurale des différents composés obtenus.

CHAPITRE I : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA CYCLISATION DES PEPTIDES ET LES APPLICATIONS DES CYCLOPEPTIDES.

CHAPITRE II : MISE AU POINT DE NOUVEAUX 1:1- $[\alpha/\alpha-N\text{-AMINO}]$ MÈRES LINÉAIRES ET CYCLIQUES.

CHAPITRE III : ÉTUDES CONFORMATIONNELLES DES 1/1- $[\alpha-\alpha-N\text{-AMINO}]$ MÈRES LINÉAIRES ET CYCLIQUES.

CHAPITRE I : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA
CYCLISATION DES PEPTIDES ET LES APPLICATIONS
DES CYCLOPEPTIDES.

INTRODUCTION

La découverte de la gramicidine S²⁸ en 1944 a été un moment clé dans l'histoire des peptides cycliques. Peu après sa découverte, ce composé fut largement utilisé afin de traiter les infections liées aux blessures par balle, en raison de sa forte activité contre un large spectre de bactéries à Gram positif et à Gram négatif mais aussi contre de nombreux champignons pathogènes.

Depuis, les cyclopeptides ont fait l'objet de nombreuses études. Des milliers de cyclopeptides, aussi bien de synthèse que naturels, sont désormais connus et nombre d'entre eux sont utilisés à des fins thérapeutiques.

En plus des nombreuses applications pharmaceutiques²⁹⁻³², sur lesquelles nous reviendrons par la suite, les macrocycles peptidiques peuvent également être utilisés dans le domaine des polymères³³, de la chimie supramoléculaire³⁴⁻³⁶ et des nanomatériaux (notamment pour la formation de nanotubes)³⁷⁻⁴⁰. Nous parlerons d'ailleurs, dans ce chapitre de la formation et des utilisations possibles des ensembles nanotubulaires.

Les cyclopeptides présentent l'avantage de voir leur diamètre et leurs propriétés chimiques être facilement modulés par un simple changement de la taille et/ou de la séquence des peptides. Cependant, la cyclisation des peptides n'est pas aisée voire souvent impossible. Toutefois, nous verrons, dans cette partie, que ces difficultés peuvent être surmontées par l'introduction d'éléments structuraux induisant un repliement de la chaîne.

I. SYNTHÈSES DES CYCLOPEPTIDES

I.1. Méthodes de cyclisation

De nombreuses méthodes (Figure 3) permettent d'effectuer la cyclisation d'une séquence peptidique. La plus simple consiste en la formation d'un pont disulfure, obtenu par oxydation de deux fonctions thiols situées sur deux cystéines. Parmi les autres méthodes, les cyclisations « chaîne latérale à chaîne latérale » et « tête-à-queue » sont les exemples les plus communs pour former un cyclopeptide. Les cyclisations « tête à queue » reposent la plupart du temps sur un couplage peptidique entre les extrémités C-terminale et N-terminale d'une même molécule permettant ainsi la formation d'un pont amide.

Le choix de la réaction de cyclisation n'est pas généralisable et dépend du type de peptides à cycliser. Cette étape peut être réalisée en solution, mais dans ce cas en milieu très dilué (de l'ordre de 1 mM en peptide) afin d'éviter les réactions intermoléculaires. Ces conditions nécessitent, par conséquent, des quantités très importantes de solvant.

La cyclisation sur support solide est alors une voie alternative pour réaliser ces réactions en milieu très concentré sans crainte de réactions intermoléculaires. Cependant, ce type de synthèse ne permet pas un travail sur des grandes quantités.

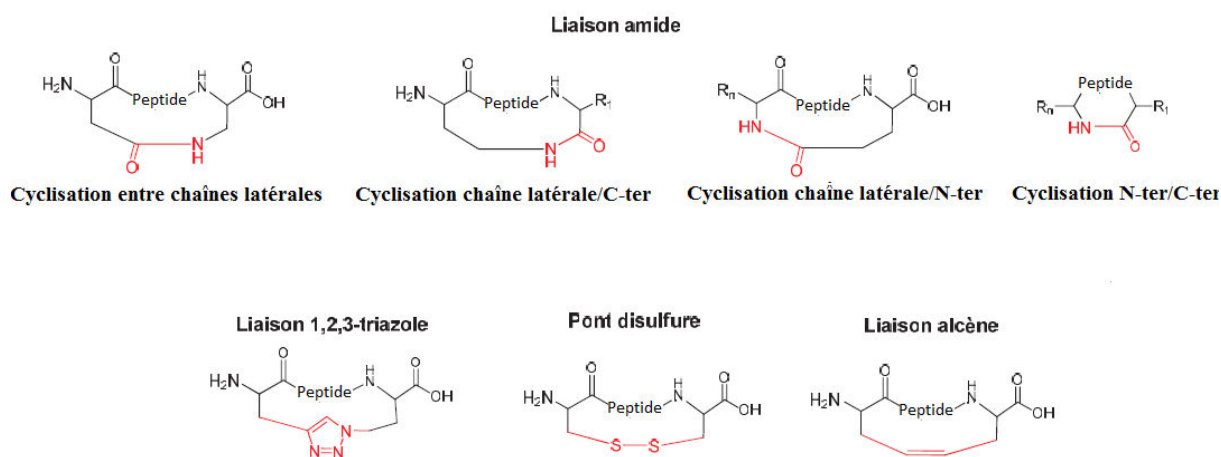


Figure 3 Différentes méthodes de cyclisation. Figure issue de la thèse de Malcor⁴¹

I.2. Cyclisation des peptides

Le succès ou l'échec d'une cyclisation est principalement lié à l'aptitude du précurseur linéaire à adopter une préorganisation conformationnelle permettant à ces extrémités réactives d'être proches spatialement afin de favoriser la fermeture du cycle. La cyclisation des peptides n'est ainsi pas aisée en raison de la présence du lien amide. La conformation *trans* de ce lien empêche, en effet, les peptides de petite taille d'adopter une conformation favorable à la cyclisation. Ce problème, cependant, n'est généralement pas rencontré pour des peptides de plus de sept acides aminés⁴². L'incorporation d'un élément structurant pouvant induire un repliement la molécule est alors une voie pour favoriser la formation de cyclopeptides.

Nous citerons dans la suite une liste non exhaustive de modifications des peptides possibles afin de faciliter la cyclisation.

I.2.1. Influence de la configuration absolue des acides aminés sur la cyclisation

Des peptides constitués uniquement de résidus de configuration absolue S et dépourvus d'éléments pouvant induire un repliement, se cyclisent rarement, sauf après épimérisation de l'atome de carbone α C-terminal (en passant de S à R)⁴³. Ceci a par exemple été observé par l'équipe de Schmidt lors de la cyclisation d'un tétrapeptide H-Pro-Val-Pro-Tyr-OPfp⁴⁴ (Schéma 2).

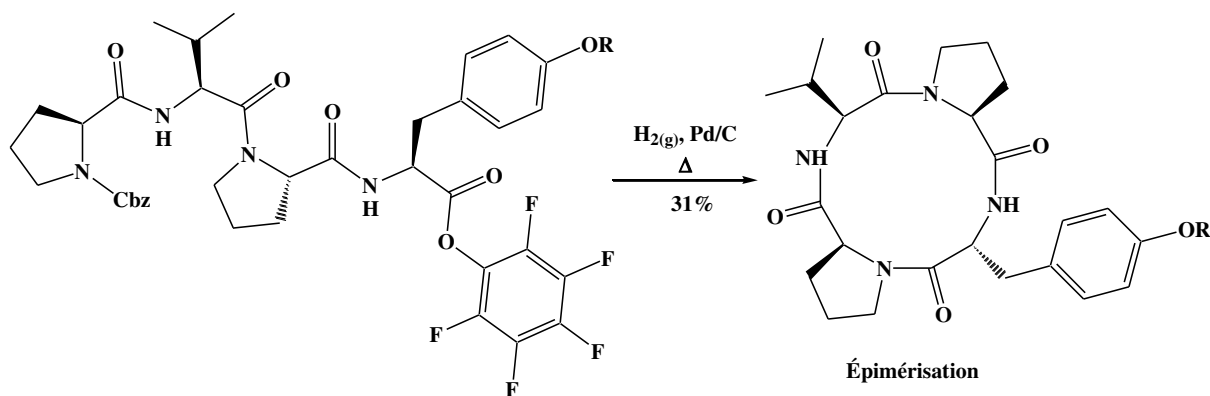


Schéma 2 Épimérisation durant la cyclisation d'un térapeptide H-Pro-Val-Pro-Tyr-OPfp⁴⁴

L'incorporation d'un acide aminé de configuration absolue R dans des peptides possédant uniquement des acides aminés de configuration absolue S est connue comme permettant un repliement. Cette stratégie a ainsi permis de nombreuses cyclisations de peptides^{45,46}. En outre, il a été prouvé, par de nombreux exemples^{38,39,47-51}, les α -peptides possédant une alternance de configurations absolues R,S sont plus aisément cyclisés. La configuration absolue des acides aminés joue ainsi un rôle clef dans la synthèse de cyclopeptides.

1.2.2. Influence de la conformation *cis/trans*

Une autre manière de rapprocher les extrémités d'un peptide est d'introduire un lien amide de conformation *cis* au milieu de la chaîne peptidique, ceci a pour effet de former un motif analogue à un coude β ⁵² (repliement dû à une liaison hydrogène qui sera détaillé dans le chapitre III 1.4.2). En raison de l'encombrement stérique engendré par les chaînes latérales des acides aminés et du caractère partiel de liaison double existant entre les atomes de carbone et d'azote qui entrave leur libre rotation, les liens peptidiques adoptent naturellement une conformation *trans*, énergétiquement plus favorable. La liaison peptidique impliquant une proline fait exception à cette règle en raison des faibles différences énergétiques entre les formes *trans* et *cis* dues à la présence d'un cycle pyrrolidine intégré à la chaîne peptidique. Des liens amides *cis* de proline ont ainsi été observés dans de nombreuses structures cristallines de protéines⁵³.

Ainsi par exemple, l'utilisation de cette propriété a permis à Rothe⁵⁴ en 1965 de former le cyclotri-L-prolyl avec un rendement de 88 %, ceci alors qu'aucune synthèse de cyclotriptides n'avait pu être accomplie en raison de la formation préférentielle de cyclohexapeptide après dimérisation des triptides.

Une conformation *cis* peut aussi être introduite par l'incorporation d'une pseudoproline, résidu hétérocyclique dérivé d'une sérine, d'une thréonine ou encore d'une cystéine, dans la chaîne peptidique⁵². Ainsi, par exemple, un tripeptide comportant une pseudoproline dérivée de la L-thréonine (Schéma 3) a pu être formé avec un très bon rendement par Mutter⁵⁵ et ceci indépendamment de la concentration en oligomère.

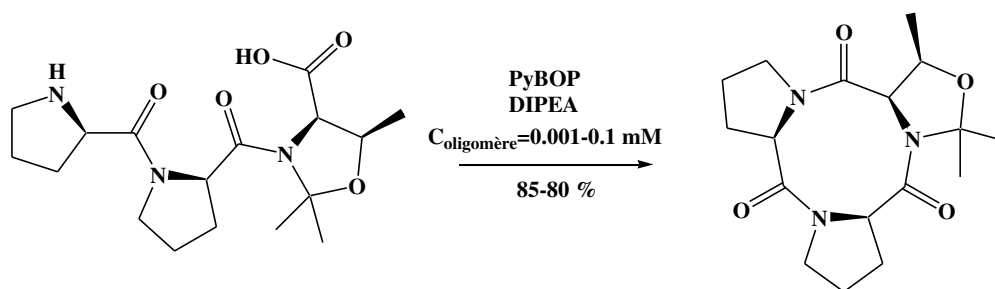


Schéma 3 Cyclisation d'un tripeptide comportant une pseudoproline dérivée de la L-thréonine⁵⁵

I.2.3. Influence de la liaison hydrogène sur la cyclisation

La préorganisation par l'établissement de liaison(s) hydrogène intramoléculaire(s) peut faciliter la cyclisation. Ces interactions faibles peuvent rendre possible un rapprochement des extrémités C- et N-terminales d'un peptide linéaire et favoriser ainsi leur couplage (Schéma 4).

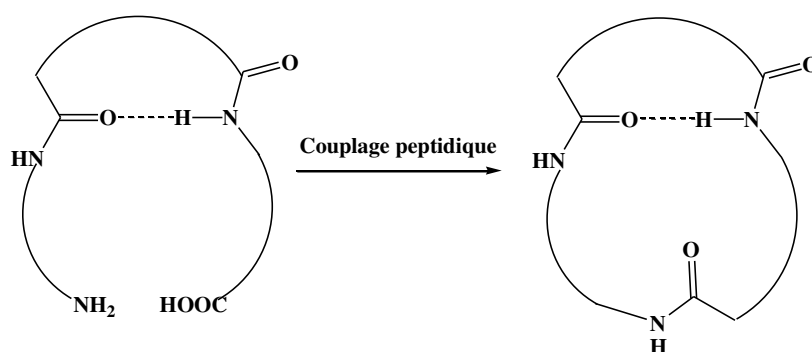


Schéma 4 Rôle des liaisons hydrogène intramoléculaires dans la cyclisation de peptides.

Dans la partie suivante, différents exemples de liaisons hydrogène favorisant la cyclisation seront détaillés.

I.2.4. Conclusion

Nous avons vu que la cyclisation des peptides dépend de différents facteurs tels que de la taille du cycle formé, de la dilution pour accentuer le facteur entropique mais aussi de la préorganisation de peptide linéaire. Dans cette optique, les pseudopeptides (modification au niveau du squelette peptidique) présentent un intérêt en vue d'une cyclisation en raison de leur structuration potentielle. Nous citerons dans la suite quelques exemples de prédisposition de pseudopeptides linéaires ayant permis la formation de leur homologues cycliques.

I.3. Cyclisation de pseudopeptides

I.3.1. Cyclisation des aza- β^3 -peptides

Les aza- β^3 -peptides sont des oligomères construits à partir d'analogues aza des acides β -aminés (Figure 4). Ils diffèrent ainsi des α peptides par le remplacement des liaisons amides par des liaisons hydrazides et par le fait que la chiralité des unités constitutives de ces pseudopeptides est portée non pas par un atome de carbone mais par un atome d'azote.

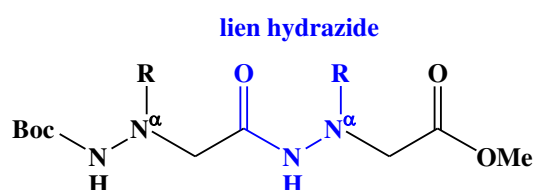


Figure 4 Représentation d'un aza- β^3 peptide

De nombreux oligomères de ce type ont pu être obtenus par l'équipe de Legrel⁵⁶⁻⁶⁰. Leur analyse conformationnelle^{56,59,61} a permis de mettre en évidence leur auto-structuration par la répétition de pseudocycles à huit atomes, due à un dense réseau de liaisons hydrogène bifides (hydrazinoturn) (Figure 5).

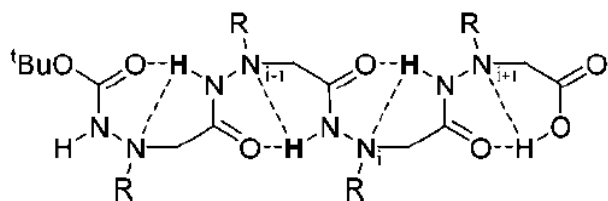


Figure 5 Structure adoptée par les aza- β^3 peptides.

Bien que ce réseau d'hydrazinoturns autorise un repliement de la chaîne favorable à la cyclisation, il n'existe pas de conformation unique en solution en raison de l'inversion pyramidale de l'atome d'azote N^α . Combinée aux contraintes géométriques de l'hydrazinoturn, la chiralité de ces atomes donne à chaque diastéréoisomère une forme spécifique. D'autres études structurales^{57,59,61} ont montré l'adoption par ces composés de diverses conformations. Parmi celles-ci, la séquence homotactique (ensemble des atomes d'azote N^α possédant une configuration absolue identique (RRRR... ou SSSS...)), étirée, conduit à une hélice H_8 (la définition d'une hélice sera donnée dans le chapitre III I.3). L'alternance de configurations des atomes d'azote N^α , conduit, elle, à une conformation cyclique ce qui permet ainsi de rapprocher les deux extrémités C- et N-terminales dans la molécule linéaire et donc de favoriser la cyclisation de ces composés. De nombreux exemples^{38,39,47-51} illustrent, par ailleurs, l'importance de cette alternance lors de la formation d' α -cyclopeptides.

Ainsi, de nombreux aza- β^3 -peptides cycliques⁵⁹⁻⁶¹ ont été obtenus avec de bons rendements à partir des analogues linéaires en adaptant les conditions de couplage employées pour la synthèse de ces derniers⁵⁶⁻⁵⁹. Cette réaction se réalise alors à l'aide du couple EDC/HOBT en milieu dilué pendant 48h entre la partie C-terminale de l'azote β^3 -peptide linéaire déprotégée au moyen de NaOH dans le MeOH et sa partie N-terminale déprotégée au moyen de TFA (Schéma 5).

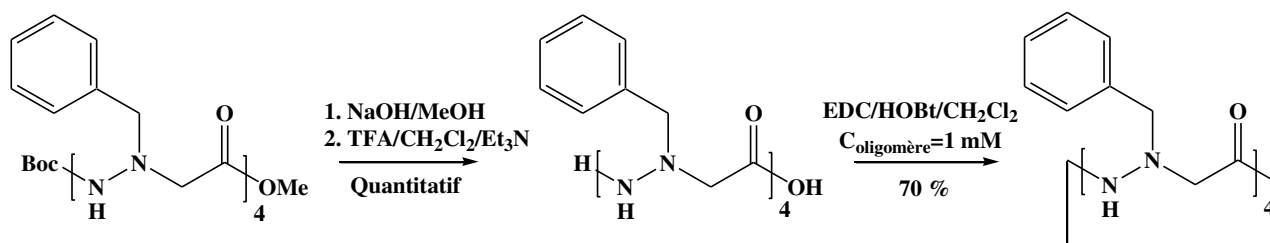


Schéma 5 Synthèse d'un cyclotétramère aza- β^3 par Le Grel.

I.3.2. Cyclisation d'oligourées analogues de γ -peptides

L'équipe de Guichard s'est intéressée à la synthèse d'oligourées analogues de γ -peptides⁶²⁻⁶⁶ (Figure 6).

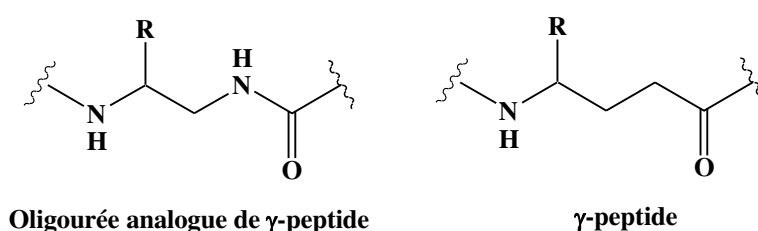


Figure 6 Formules générales d'oligourées analogues de γ -peptide et de γ -peptides

Des études RMN en solution ainsi que des structures cristallines (Figure 7) ont permis de montrer qu'à partir de trois motifs urées^{62,64-66}, ces oligomères analogues aux γ -peptides adoptent une conformation hélicoïdale, alors qu'une conformation étendue est obtenue pour des oligomères de plus petite taille.

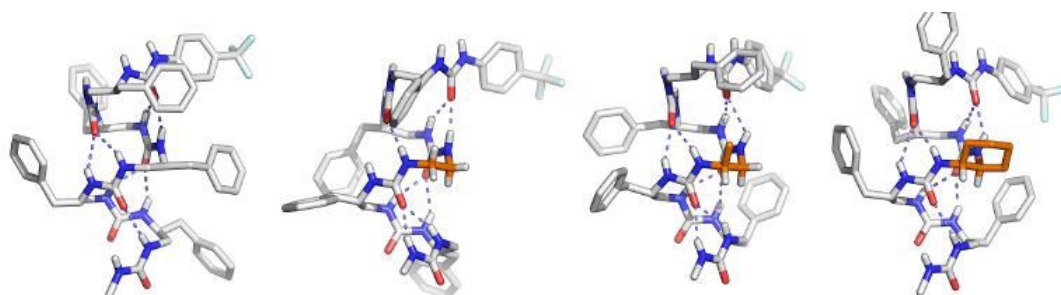


Figure 7 Hélices 2.5 adoptées par des oligourées analogues de γ -peptides synthétisées par l'équipe de Guichard. Figure réalisée par Pendem⁶⁴

Devant cette prédisposition au repliement, des tentatives de cyclisation ont été réalisées. Ainsi différentes cyclooligo-urées analogues de γ -peptides^{65,66} ont été synthétisées par l'équipe de Guichard au moyen d'un simple traitement par de la DIPEA de leur homologues linéaires préalablement déprotégés (Schéma 6). Ces différentes cyclooligo-urées ont alors été obtenues avec des rendements satisfaisants allant de 41 à 81 %.

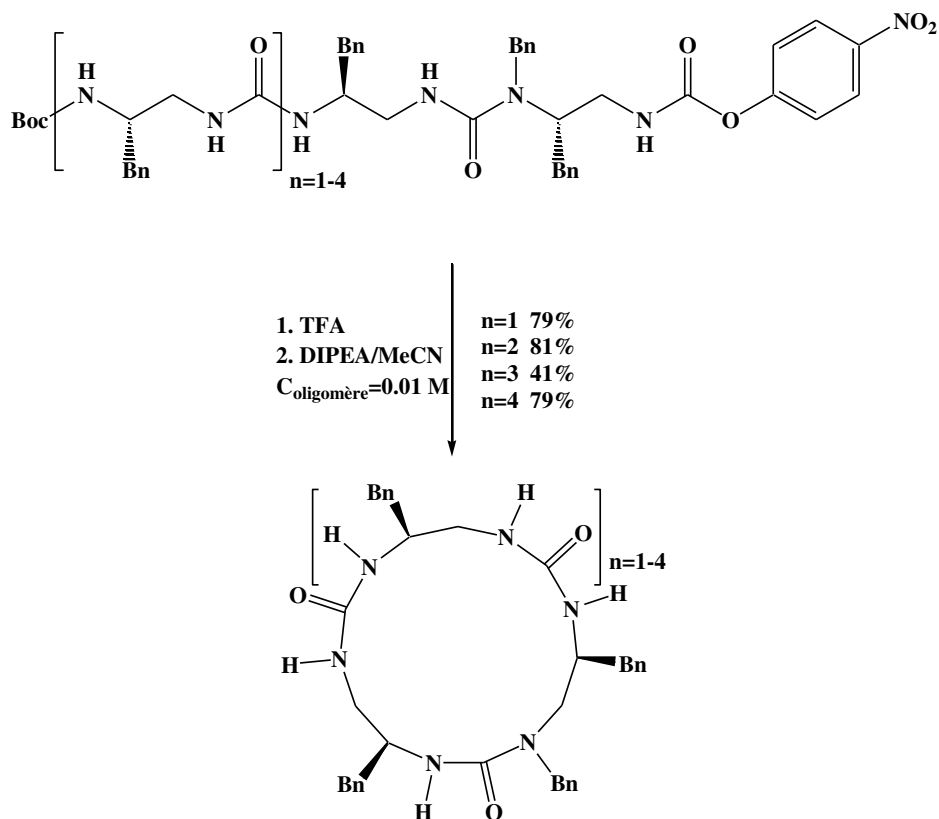


Schéma 6 Synthèse de cyclooligo-urées par Guichard.

I.3.3. Cyclisation de 1:1- $[\alpha/\alpha$ - N^α -Bn-hydrazino]mères

Au sein de notre laboratoire, Moussodia^{9,10} a synthétisé des pseudopeptides composés d'une alternance d'acides α -aminés et d'hydrazinoacides (1:1- $[\alpha/\alpha$ - N^α -Bn-hydrazino]mères) (Figure 8).

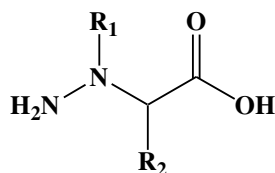


Figure 8 Structure d'un hydrazinoacide

Les études conformationnelles^{9,10,67} réalisées sur ces molécules ont permis de montrer une succession de coudes γ (voir chapitre III I.4.1) et d'hydrazinoturns (Figure 9), engendrant ainsi un repliement analogue à celui observé par Yang pour ses composés mixtes 1:1-[α/α -aminoxy]mères^{68,69}.

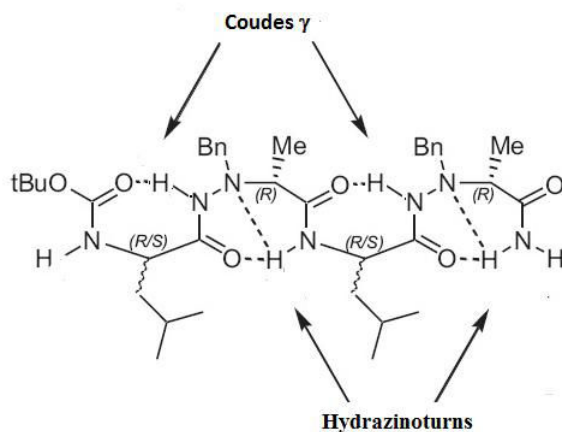


Figure 9 Auto-structuration d'un tétramère 1:1-[α/α -N $^{\alpha}$ -Bn-hydrazino]

Cette conformation compacte montre la capacité de ces composés à se replier. Ainsi la synthèse de macrocycles à partir de leurs homologues linéaires a pu être envisagée.

Moussodia⁹ s'est alors inspiré de la méthode décrite par Le Grel^{59,61} pour la synthèse de cyclo 1:1-[α/α -N $^{\alpha}$ -Bn-hydrazino]mères (Schéma 7). Cette voie lui a alors permis d'isoler cinq cyclo 1:1-[α/α -N $^{\alpha}$ -Bn-hydrazino]mères allant du cyclodimère jusqu'au cyclooctamère.

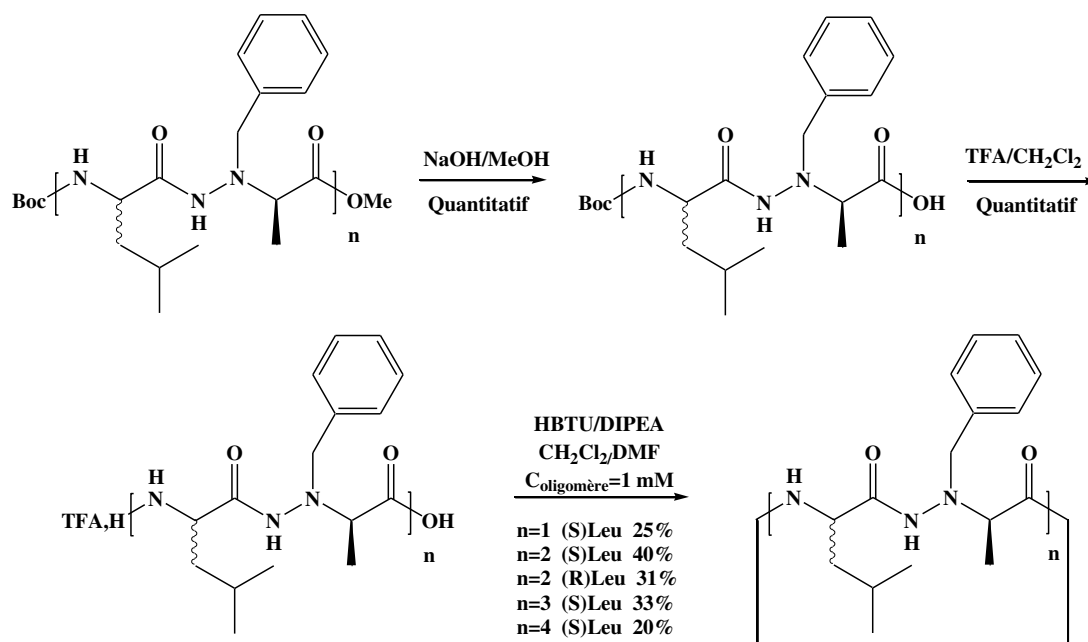


Schéma 7 Cyclisation des 1:1-[α/α -N $^{\alpha}$ -Bn-hydrazino]mères.

L'absence de carbone asymétrique C^α confère aux aza-β³-peptides linéaires une flexibilité conformationnelle favorisant la formation de leurs homologues cycliques (rendement de l'ordre de 70%). A l'inverse, la formation des cyclo 1:1-[α/α-N^α-Bn-hydrazino]mères conduit à des rendements inférieurs bien que ces composés soient également structurés par des hydrazinoturns.

I.3.4. Cyclisation des α-aminoxypeptides et des 1:1-[α/α-aminoxy]mères.

L'équipe de Yang travaille sur des composés comportant des acides α-aminoxy^{68,70-72}, analogues des acides β-peptides mais dans lesquels le carbone β est remplacé par un atome d'oxygène (Figure 10).

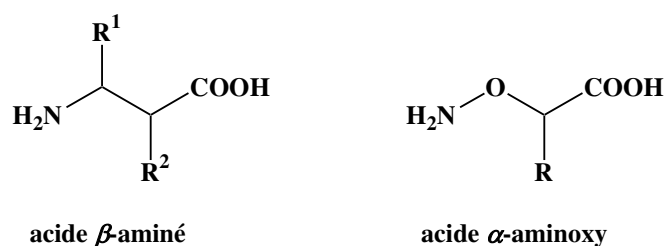


Figure 10 Représentation des acides β-aminés et α-aminoxy

L'étude des α-aminoxypeptides a permis de mettre en avant une structure reposant sur une succession de liaisons hydrogène intramoléculaires de type « N-O turn », analogues aux hydrazinoturn (Figure 11) (l'atome d'oxygène remplaçant alors celui d'azote).

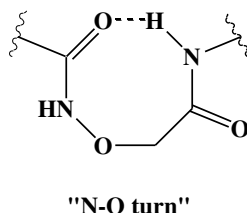


Figure 11 Pseudocycle à huit atomes présent dans les dérivés α-aminoxy

Cette équipe a démontré que les 1:1-[α/α-aminoxy]mères, composés mixtes alternant régulièrement une unité acide α-aminé et une unité α-aminoxyacide sont structurés par un réseau de liaisons hydrogène intramoléculaires alternant N-O turn et γ-turn^{68,69} (à l'image de ce qui fut observé pour les composés de Moussodia^{9,10}).

Ainsi, en raison de cette structuration potentiellement favorable à la cyclisation, le groupe de Yang s'est intéressé à la synthèse d'α-aminoxy cyclopeptides^{70,72} comportant un squelette mixte ou non. Par exemple, un cyclohexamère mixte 1:1-[α/α-aminoxy] a pu être obtenu par couplage en présence de diphenylphosphorylazide (DPPA) entre les extrémités de l'hexamère linéaire mixte 1:1-[α/α-aminoxy] préalablement déprotégées successivement au moyen d'hydrazine puis par traitement avec du TFA (Schéma 8).

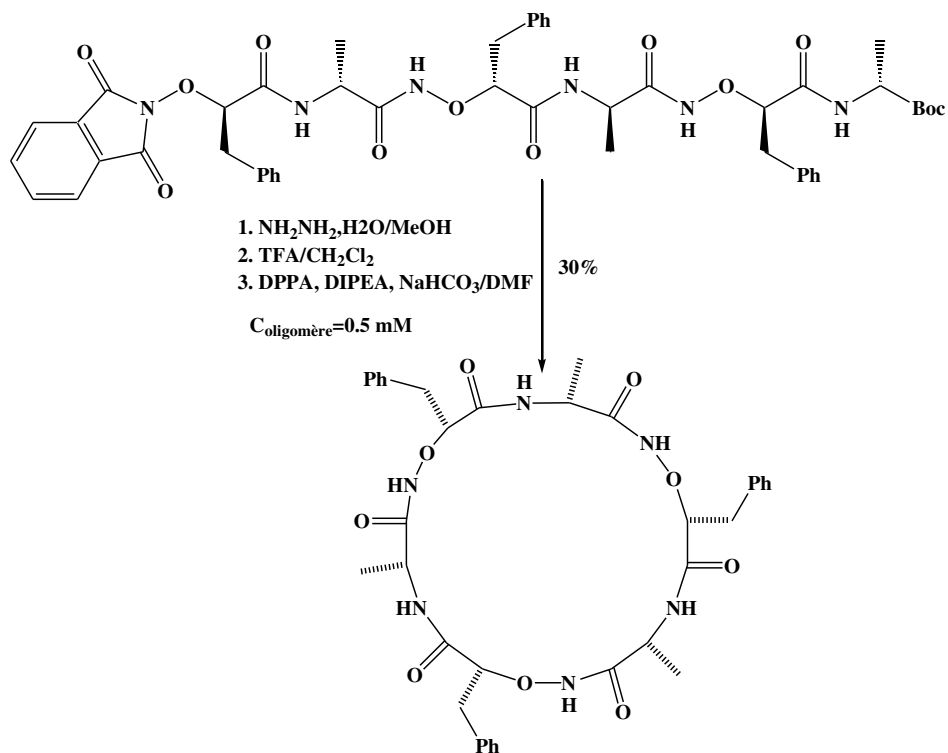


Schéma 8 Synthèse d'un cyclohexamère mixte 1:1-[α/α -aminoxy] par Yang.

Cette réaction en milieu très dilué (0.5 mM en oligomère) a permis d'obtenir le composé cyclique avec un rendement global de 30%.⁷²

I.3.5. Cyclisation des peptoides

Les peptoides sont des oligoamides de synthèse formés de glycines *N*-substituées (Figure 12). Ils diffèrent des peptides par la présence des chaînes latérales sur les atomes d'azote des liens amides et non sur les carbones C_α .

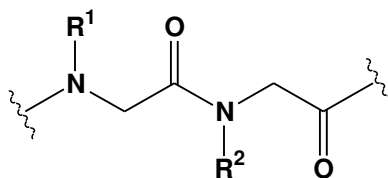


Figure 12 Représentation d'un α peptotide

Les peptoides peuvent adopter des structures privilégiées, notamment hélicoïdales.⁷³ Toutefois une hétérogénéité conformationnelle est souvent constatée^{74,75}. Celle-ci trouve son origine principalement dans l'équilibre *cis/trans* des liens amides *N,N*-disubstitués.

Cette isomérisie *cis/trans* s'explique en partie par l'encombrement stérique introduit par la chaîne latérale des atomes d'azote : ceci conduit, en effet, à une moins grande différenciation entre ces deux formes. Alors que seul 5,7 % des liens amides Xaa/Pro sont dans la conformation *cis*⁷⁶, des proportions équivalentes des formes *cis/trans* sont présentes lorsque des chaînes alkyles sont α -branchées⁷⁷. La chaîne phényléthyle employée très fréquemment dans les peptoïdes favorise quant à elle légèrement la forme *cis*, en raison d'effets stéréoélectriques⁷⁷. En revanche, les substitutions *N*-hydroxy⁷⁸ et *N*-alcoxy⁷⁹ induisent majoritairement des amides *trans*.

D'autres substitutions introduites (étude d'azapeptoïdes,⁸⁰ par exemple) permettent un meilleur contrôle de la conformation des liens amides des peptoïdes *via* l'établissement d'interactions intramoléculaires non covalentes. Ainsi une chaîne latérale donneuse de liaison H peut être à l'origine de la création d'une liaison hydrogène avec un CO du squelette⁸¹⁻⁸³. Les transferts électroniques^{81,82} $n \rightarrow \pi^*$ entre carbonyles d'amides adjacents dans le squelette (Figure 13 a) et entre un carbonyle et une chaîne aromatique (Figure 13 b) favorisant respectivement les formes *cis* et *trans*, peuvent aussi être en compétition. La présence de groupes électroattracteurs ou donneurs sur l'aromatique peut alors modifier le rapport *cis/trans*. Par exemple, la chaîne pyridinium est celle conduisant au rapport *cis/trans* le plus important.

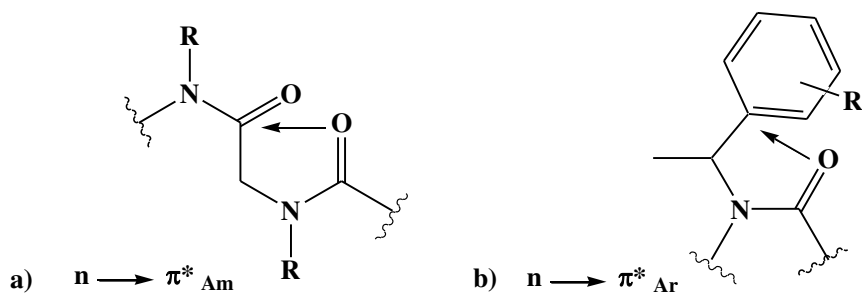


Figure 13 Délocalisations électroniques locales dans les peptoïdes : a) entre carbonyles adjacents b) entre un carbonyle et une chaîne aromatique.

L'équipe de Taillefumier a pu cycliser différents peptoïdes⁸⁴⁻⁸⁸ dont un β dipeptoïde et un β tripeptoïde (cycles respectivement de 8 et 12 atomes) au moyen de HATU/DIEA et DPPA/DIEA en milieu dilué (5-10 mM) dans différents solvants (Schéma 9)⁸⁸. Cependant, pour la synthèse du trimère cyclique et ce quelque soit l'agent de couplage et les conditions utilisées, un mélange inséparable par colonne chromatographique du tri- et de l'hexamère cyclique a été obtenu. Le dipeptoïde a pu par contre être isolé avec un faible rendement de 16 % contre 12 % pour le tetrapeptoïde cyclique.

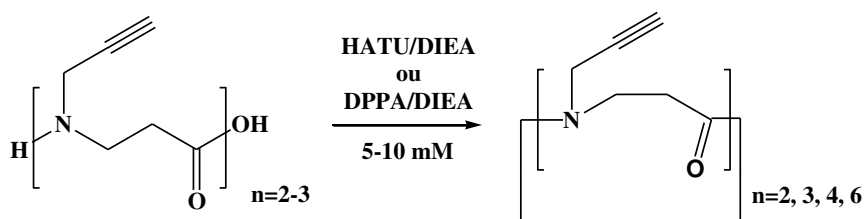


Schéma 9 Macrocyclisation de β -peptoides.

Ces résultats confirment néanmoins l'importance des formes *cis* adoptées par certains liens amide modifiés des peptoides pour la cyclisation⁸⁹.

Ces différents exemples montrent l'importance des modifications pseudopeptidiques sur les conformations adoptées par les composés linéaires. De plus, les structures compactes adoptées permettent de favoriser leur cyclisation, ceci avec des rendements satisfaisants. Dans la suite, les domaines d'applications des cycles peptidiques et pseudopeptidiques seront mis en avant. L'influence de la modification du squelette peptidique sur la formation de nanotubes ou d'ensembles nanotubulaires sera également détaillée.

II. APPLICATIONS DES CYCLOPEPTIDES

Les macrocycles sont impliqués dans de nombreuses applications pharmaceutiques²⁹⁻³² et peuvent, de plus, servir dans les domaines des polymères³³, de la chimie supramoléculaire³⁴⁻³⁶ et des nanomatériaux³⁷⁻⁴⁰. Nous citerons dans cette partie quelques exemples d'utilisations potentielles de ce type de composés.

II.1. Les cyclopeptides

II.1.1. Applications pharmaceutiques

Les biopeptides linéaires peuvent exister en une myriade de conformations différentes, dont très peu autorisent l'accrochage à leurs récepteurs²³⁻²⁵. La cyclisation est alors une approche commune pour forcer les peptides à adopter des conformations bioactives. Les cyclopeptides sont, de surcroît, beaucoup plus résistants à la dégradation enzymatique *in vivo* que leurs homologues linéaires. Les macrocycles peptidiques représentent ainsi une large classe de molécules biologiquement actives⁹⁰.

Par exemple, différents cyclopeptides⁹¹⁻⁹³ de synthèse se sont avérés être des mimes fonctionnels de la molécule CD40L (Schéma 10) ligand de la protéine CD40.

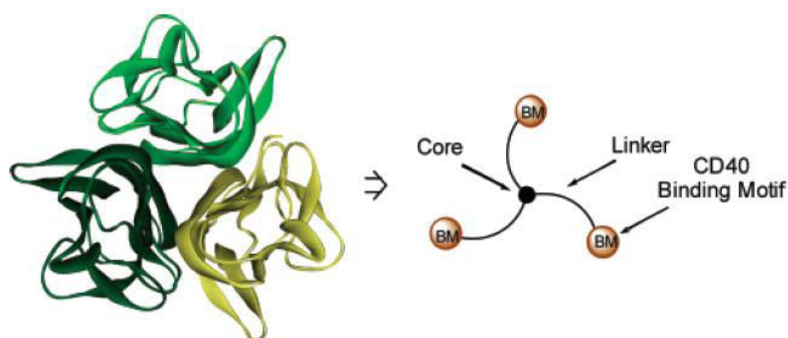


Schéma 10 Structure de l'homotrimère CD40L selon l'axe de symétrie C3 et représentation schématisée de l'architecture utilisée pour mimer ce composé. Schéma réalisée par Trouche⁹².

Cette dernière, comme les autres membres de la famille du facteur de nécrose tumorale (TNF), joue un rôle important dans différents processus biologiques et notamment pour le système immunitaire^{94,95}. Ainsi, le blocage sélectif ou l'activation de l'interaction CD40-CD40L est une base intéressante pour le développement de nouveaux traitements contre les maladies auto-immunes^{96,97} et les tumeurs malignes^{98,99}. Toutefois, les composés de la famille des TNF étant des homotrimères, la construction de peptides ou des petite molécules pouvant interagir simultanément avec les trois sites actifs de ce type de molécules est difficile en raison des contraintes conformationnelles qu'il est nécessaire d'induire.

Guichard et Fournel^{91,92} ont généré des cœurs macrocycliques présentant une symétrie de type C3 afin de surmonter cette difficulté. Trois peptides linéaires ont alors été greffés sur ces macrocycles, notamment certains incluant la séquence Lys-Gly-Tyr-Tyr présente dans une boucle du CD40L (Figure 14).

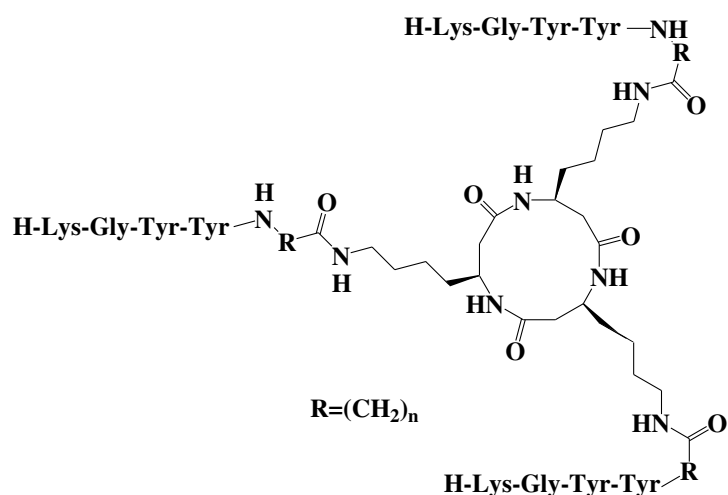


Figure 14 Exemple de type de mime du ligand CD40L

Des tests biologiques réalisés au cours de ces études ont montré l'efficacité de certains de ces composés pour mimer le ligand CD40L. Ce type d'architecture basée sur un cœur rigide présentant une symétrie de type C3 pourrait être utilisé pour mimer d'autres ligands des homotrimères de la famille des TNF. Ainsi les aza-β³-

hexamères⁵⁸ de Legrel ainsi que le $-(L\text{-Leu-h(Bn)D-Ala})_3\text{-cyclohexamère}$ de Moussodia⁹, qui possèdent également une symétrie C3, pourraient être utilisés également comme cœur rigide pour mimer ces ligands.

II.1.2. Captation d'ions.

Les interactions non-covalentes avec des espèces chargées jouent un rôle important dans de nombreux systèmes chimiques et biologiques¹⁰⁰. Parmi celles-ci, les liaisons hydrogène représentent un moyen efficace pour lier des ions. Ces liaisons sont, cependant, au sein d'une molécule en compétition avec celles formées avec d'autres composés ou encore avec les liaisons intramoléculaires. Une contrainte supplémentaire à ce type d'interactions avec les ions réside dans le fait que le donneur (dans le cas des anions) ou l'accepteur (dans le cas de cations) de liaison hydrogène doit être orienté de manière à pouvoir permettre l'interaction avec l'ion.

Les macrocycles sont de très bons candidats pour la captation d'ions. Leur diamètre et leurs propriétés chimiques (notamment de leur cavité) peuvent être ajustés par un simple changement de la taille et/ou de la séquence des cyclopeptides afin de favoriser des interactions sélectives avec certaines espèces ioniques.

Différents α -aminoxy-cyclohexamères⁷⁰ synthétisés par l'équipe de Yang ont la particularité de présenter une cavité interne polaire générée par l'orientation vers l'intérieur du cycle de l'ensemble des protons NH des résidus α -aminoxy. Ces macrocycles se sont montrés capables de se lier sélectivement avec les ions chlorure^{70,71} (Figure 15).

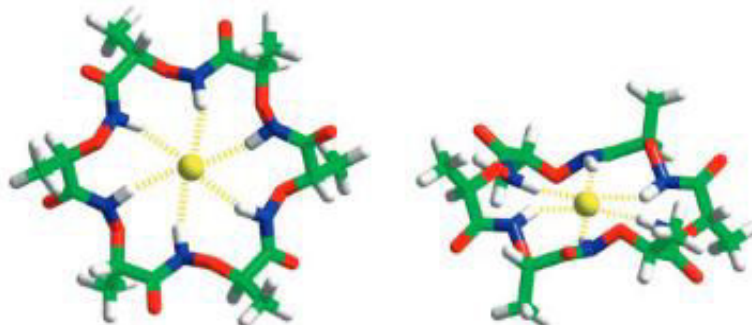


Figure 15 *Vue de dessus et de côté de la conformation de plus basse énergie (après un calcul HF/6-31G* sous Gaussian) d'un complexe formé par un α -aminoxy-cyclohexamère et un ion chlorure-Cl⁻⁷¹*

Différents calculs théoriques et analyses d'extraction d'anions^{70,72}, ont montré que des cyclo-1-1[α/α -aminoxy]hexamères de cette même équipe, se révèlent être de meilleurs capteurs d'ions chlorure. Ces macrocycles mixtes sont, comme leurs homologues linéaires⁶⁹, structurés par un réseau de liaisons hydrogène alternant γ -turn et N-O turn⁶⁸. Le N-O turn possédant une stabilité supérieure à celle du γ -turn^{72,101}. Ainsi, les liaisons hydrogène intramoléculaires impliquées dans les γ -turns seraient plus aisément rompues afin de permettre l'établissement de nouvelles liaisons avec les ions chlorures ceci de manière sélective

De même, l'équipe de Guichard⁶⁶ a réalisé différentes études de reconnaissance moléculaire sur des macrocycles à 14 atomes comportant une alternance de liens amides et urées. L'urée présente, en effet,

l'avantage de posséder de bonnes propriétés de donneur et d'accepteur de liaisons hydrogène avec notamment la présence de deux NH par lien urée. Les expériences réalisées ont permis de montrer une complexation de certains cyclotétramères avec plusieurs anions et plus particulièrement avec l'acétate (CH_3COO^-), H_2PO_4^- , Cl^- , Br^-) ceci avec des constantes d'association dans l'acétonitrile allant jusqu'à $4.5 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$.

Ces différents exemples nous montrent, que les macrocycles pseudopeptidiques semblent intéressants pour la conception de capteurs ou de transporteurs d'ions chlorure^{70,71}.

Les macrocycles possèdent une structure qui permet une préorganisation conformationnelle due aux rotations restreintes de leurs liaisons. Cette caractéristique peut favoriser une certaine planéité pouvant engendrer l'empilement de macrocycles peptidiques au moyen de liaisons hydrogène intermoléculaires et conduire ainsi à des nanotubes.

II.2. Les nanotubes « peptidiques »

II.2.1. Introduction

Les nanotubes ainsi que les autres structures tubulaires ont vu l'intérêt qui leur est porté croître depuis plusieurs années en raison de leur grande variété d'applications dans des domaines allant de la nanomédecine¹⁰², des biocapteurs¹⁰³ aux techniques de séparation¹⁰⁴.

Parmi les nombreux exemples de nanotubes organiques ou inorganiques synthétisés, les nanotubes de carbone demeurent les plus célèbres en raison de leurs uniques propriétés structurales, mécaniques et électroniques¹⁰⁵. Cependant leur faible solubilité, leur toxicité, leur manque d'uniformité en taille et les possibilités limitées pour des modifications covalentes sont des obstacles à l'utilisation de ces nanotubes et à celle des nanotubes inorganiques en général.

L'emploi de nanotubes organiques permet de s'affranchir de la plupart de ces problèmes. Une des voies les plus communes pour la fabrication de ces nanotubes d'organisation contrôlée, utilise le principe d'auto-assemblage des molécules. Celui-ci se réalise souvent *via* la formation de liaisons hydrogène. Les structures tubulaires formées par ces liaisons peuvent prendre différentes formes (Figure 16) :

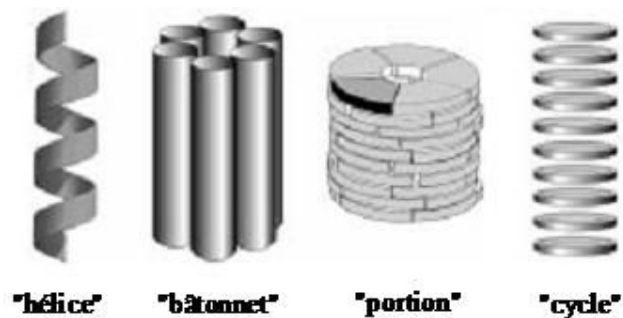


Figure 16 Différents types d'auto-assemblage conduisant à la formation de structures tubulaires. Figure adaptée de celle de Bong¹⁰⁶

- Des molécules linéaires peuvent s'enrouler sous forme d'hélice pour former des structures creuses. L'exemple le plus connu d'une molécule adoptant un tel type de structure est la gramicidine A^{107,108}, premier antibiotique naturel découvert et commercialisé. Il est à noter également que la fabrication de nanotubes de carbone repose sur ce principe, par repliement d'un feuillet de graphène¹⁰⁹.
- Des molécules de forme allongée dite en « bâtonnet » peuvent également s'assembler en forme de tonneau (molecular bundle) afin de créer une cavité. Il existe de nombreuses protéines dont l' α -hemolysine¹¹⁰ et des porines^{111,112} qui présentent ce type d'assemblage.
- Des molécules en forme de « portion de camembert » peuvent s'assembler en disques, ces derniers vont alors s'empiler et conduisent alors à des structures tubulaires. Par exemple, dans le virus de la mosaïque du tabac, des protéines s'organisent de cette manière afin de former le revêtement de l'unique brin d'ADN¹¹³.
- L'empilement de macrocycles plans, comme évoqué précédemment, permet également la formation de nanotubes. Nous reviendrons, ultérieurement, sur ce type d'assemblage qui sera l'objet de nos recherches.

Ces types de structures nanotubulaires peuvent être produites par une approche « bottom-up » à partir d'une grande variété de biomolécules comme par exemple les peptides^{114,115}, les protéines¹¹⁶⁻¹¹⁹, l'ADN^{120,121}, les lipides^{122,123}, etc ... L'utilisation de ces molécules pour la synthèse de briques de construction des nanotubes autorise de nombreuses possibilités de modification chimique, qui permettent d'ajuster des paramètres tels que les fonctionnalisations externe et interne, la solubilité ; mais aussi de réduire la toxicité.

Les nanotubes formés par l'empilement de macrocycles présentent l'avantage de rendre possible un contrôle aisé de leur diamètre par un simple changement de la taille du cycle. Ces différentes caractéristiques font de l'auto-assemblage de macrocycles en nanotubes, la voie de fabrication de structures tubulaires qui suscite le plus d'attention.

De nombreux nanotubes peptidiques ont été conçus par cette voie. Dans tous les cas répertoriés²⁷, les liaisons NH et les liaisons carbonyles sont alors alignés parallèlement à la longueur du tube pendant que les chaînes latérales sont projetées de manière pseudo-équatoriale à l'extérieur des parois du nanotube. Ainsi, la capacité

d'un peptide cyclique à permettre cet arrangement vertical des donneurs et des accepteurs de liaison hydrogène est fondamental dans le processus d'empilement en feuillets β (la définition de ce terme sera donnée dans le chapitre III 1.5.2) et est de ce fait un élément important à prendre en considération, au même titre que le caractère plan des macrocycles, lors du design des macrocycles utilisés lors de la formation des nanotubes.

II.2.2. Les D,L- α -cyclopeptides

L'idée d'un assemblage de peptides cycliques sous forme de nanotube fut proposée pour la première fois par Hassall¹²⁴ en 1972. Celui-ci prédisait ce type d'organisation pour des cyclotétrapeptides composés d'une alternance d'acides α et β aminés. Deux ans plus tard, De Santis⁴⁷ était le premier à conclure l'existence de telles structures. En effet, il montra par des analyses théoriques que des cyclopeptides comprenant un nombre pair d'acides α -aminés et présentant une alternance de configuration R et S adoptaient une conformation telle qu'ils étaient capables de s'auto-assembler *via* des liaisons hydrogène intermoléculaires et de former un empilement de feuillets β . Le premier nanotube ne fut cependant obtenu que bien plus tard, en 1993, par l'équipe de Ghadiri⁴⁰ à partir du cyclo[-(D-Ala-L-Glu-D-Ala-L-Gln)₂] (Schéma 11). Une acidification contrôlée de la solution contenant ces macrocycles a permis à l'équipe de Ghadiri, de générer le nanotube désiré, ceci en raison de l'influence du pH sur l'état d'ionisation de l'acide glutamique (Glu). En effet, dans des conditions basiques, les carboxylates chargés défavorisent l'empilement des cycles en raison des interactions électrostatiques intermoléculaires répulsives, tandis que la dissolution des macrocycles dans l'eau est favorisée. Une protonation des ions carboxylates par une diminution du pH, permet alors de faire disparaître ces interactions répulsives et entraîne un abaissement de la solubilité des macrocycles favorisant ainsi l'obtention de nanotubes et d'agrégats microcristallins.

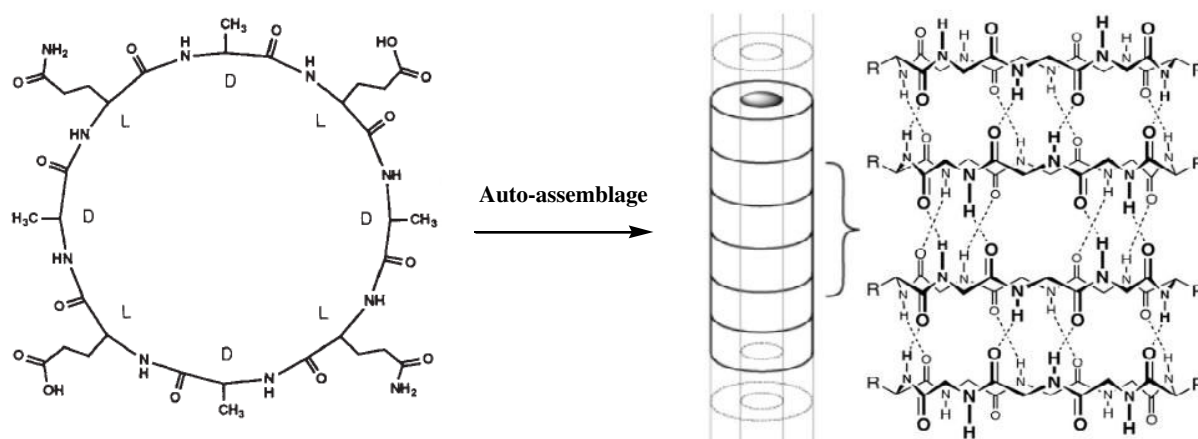


Schéma 11 Formation du premier nanotube par auto-assemblage de cyclopeptides. Schéma adapté de celui de Montenegro¹²⁵

La présence d'une structure nanotubulaire fut confirmée sans ambiguïté par la caractérisation des microcristaux obtenus. Les différentes techniques utilisées, à savoir la microscopie électronique, la diffraction électronique, la spectroscopie FT-IR et la modélisation de la structure cristalline, ont permis de mettre en évidence la formation de nanotubes possédant un rayon interne de 7.5 Å et une distance entre les sous unités cycliques de 4.73 Å⁴⁰. Ces nanotubes, obtenus par empilement en feuillets β antiparallèles des cyclopeptides, montrent, de plus, une orientation perpendiculaire des liens amides par rapport à l'axe de ces macrocycles. Ce fait conduit alors à une exclusion des chaînes latérales des acides aminés en position équatoriale.

L'obtention de ce premier nanotube a incité cette équipe à poursuivre la synthèse de nouveaux nanotubes par simple changement de la taille et/ou de la séquence des cyclopeptides afin d'ajuster le diamètre et les propriétés chimiques de surface de ces structures. D'autres nanotubes ont ainsi été obtenus à partir de cyclopeptides synthétisés par des techniques standards de la chimie des peptides, en particulier au moyen de la synthèse en phase solide. Des nanotubes présentant un diamètre interne allant de 2 Å à 13 Å ont ainsi pu être assemblés à partir de cyclopeptides composés de quatre¹²⁶, six^{114,127,128}, huit^{114,40,129-136}, dix^{137,138}, ou douze³⁸ acides α-aminés. De plus, la projection des chaînes latérales des cyclopeptides dans ce type de structure en position équatoriale permet une « fonctionnalisation » aisée des nanotubes par simple changement de la nature des acides aminés présents dans la séquence. Ainsi, des applications de nanotubes en tant que canaux ioniques^{130,135,137,138}, agents antimicrobiens^{114,128,129,136} ou biosenseurs¹³⁴ ont pu être réalisées par l'utilisation d'acides aminés non polaires comme la leucine ou le tryptophane afin de favoriser l'interaction avec la bicouche de lipides composant les membranes. Par exemple, la décoration hydrophobique du cyclo-[D-Leu-L-Gln-(D-Leu-L-Trp)-]₃¹³⁰ permet une parfaite intégration du nanotube dans l'environnement non-polaire de la membrane. L'utilisation d'acides aminés non polaires, comme l'alanine, la phénylalanine ou encore la leucine a également rendu possible la formation de dimères solubles dans des solvants organiques à partir de cyclopeptides *N*-alkylés sur l'une de leurs faces^{48,139,140} (Figure 17).

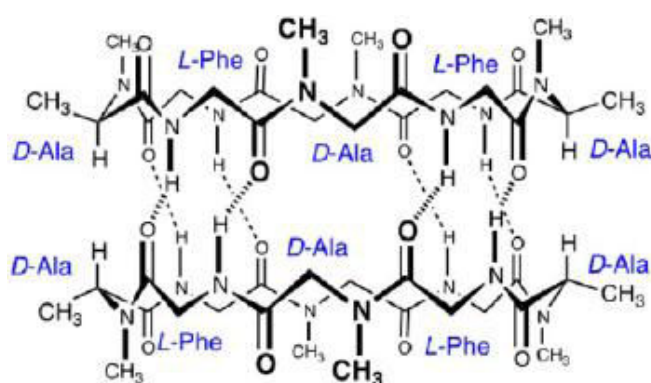


Figure 17 Dimère formé par des (D,L) (Phe-Ala) peptides *N*-alkylés. Figure réalisée par Sun¹⁴⁰

Ces dimères ont été utilisés dans différentes expériences dans le but d'élucider les paramètres fondamentaux de l'auto-assemblage des cyclopeptides. En effet, la constante de dimérisation (K_a) est plus facilement

déterminée que les constantes d'association de leurs homologues non alkylés et peut être simplement déterminée par spectroscopie RMN ^1H dans le CDCl_3 .

La remarquable stabilité des (D,L)(Phe-Ala) peptides non alkylés en dépit du faible K_a des dimères analogues, a permis de mettre en avant l'existence probable d'un système coopératif d'assemblage grâce aux différentes liaisons non covalentes présentes dans les nanotubes. En effet, dans ce système, la constante d'association des premières étapes de polymérisation est différente de celles des étapes de croissance du nanotube^{141,39}. Ceci a pour conséquence un contrôle difficile de la longueur des nanotubes formés de cette façon.

II.2.3. Les α,γ -cyclopeptides

Différents groupes ont travaillé sur la synthèse de macrocycles composés d'acides α - et γ -aminés¹⁴²⁻¹⁴⁵. La combinaison d'acides α - et γ -aminés permet de générer des cycles plans avec des faces non équivalentes qui vont être le siège respectivement d'interactions γ - γ et α - α (Schéma 12).

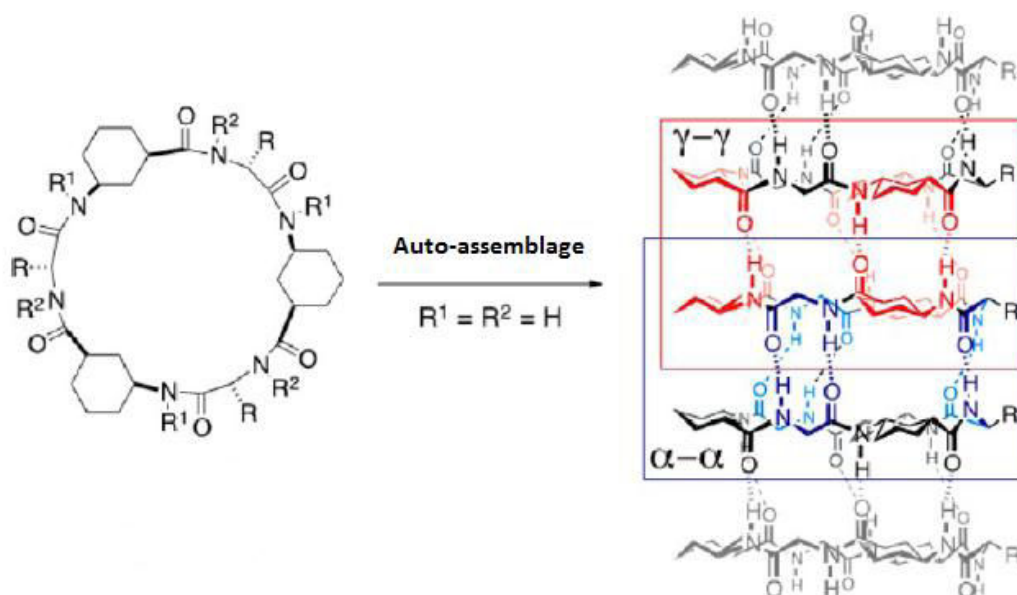


Schéma 12 Liaisons hydrogène présentes entre des α,γ -cyclopeptides. Schéma adapté de celui d'Amorin¹⁴⁵

Bien que les liaisons hydrogène de type γ - γ ne soient pas aussi fortes que les interactions α - α ¹⁴⁵, l'introduction des résidus cycliques γ augmente fortement la force de l'ensemble. En effet, leur présence améliore de manière significative la rigidité des macrocycles, comparée à celle des α -cyclopeptides plus flexibles. Ceci se traduit par une augmentation de la valeur de la constante d'association.

Cette alternance rend ainsi plus aisée l'obtention des nanotubes possédant un diamètre interne plus important que ceux assemblés à partir des α -cyclopeptides ; la flexibilité de ces derniers empêchant l'auto-assemblage lorsque leur diamètre devient trop important. Granja a ainsi décrit la formation de nanotubes à quatre, six, huit, dix et douze¹⁴²⁻¹⁴⁵ résidus avec des diamètres internes compris entre 1 à 17 Å.

Le groupe de Granja démontra, en premier, la possibilité de fonctionnaliser l'intérieur de la cavité des nanotubes, en utilisant de l'acide 4-amino-3-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylique (γ -Ahf-OH)¹⁴⁶ pour synthétiser des cyclopeptides modifiés (Schéma 13).

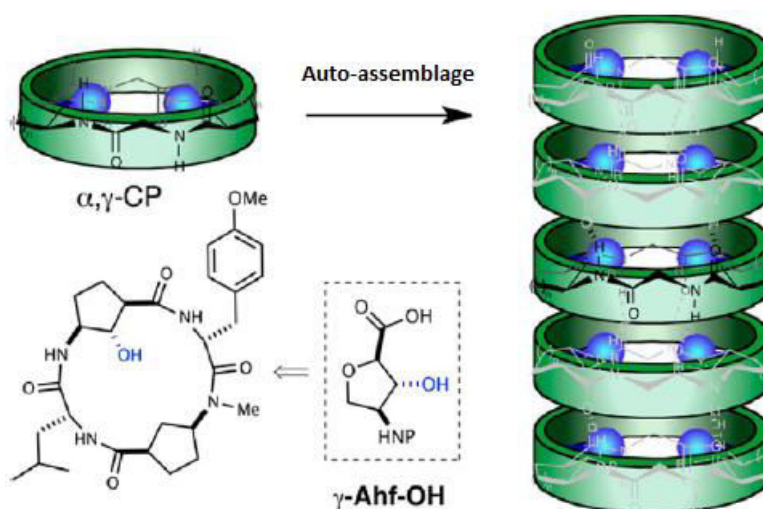


Schéma 13 Groupes hydroxyles (en bleu) pointant vers l'intérieur d'un nanotube formé à partir d'un α,γ -cyclopeptide comportant un γ -Ahf-OH comme acide γ -aminé. Schéma adapté de celui de Reisiz¹⁴⁶

Des analyses RMN ¹H, IR et par diffraction des rayons X¹⁴⁵ ont confirmé l'adoption de la conformation plane requise pour le cycle et également la présence d'un groupe hydroxyle équatorial pointant vers l'intérieur du nanotube (Schéma 13).

D'autres travaux, réalisés par Hourani¹³², ont montré la possibilité d'introduire un groupe méthyle en direction du centre de l'anneau formé par le peptide cyclique en utilisant de l'acide 3-amino-2-méthyl-benzoïque (γ -Mba-OH).

Cette nouvelle classe de nanotubes devrait permettre d'accéder à une large gamme de modulations possibles et d'applications théoriques, comme, par exemple, leur utilisation en tant que filtres sélectifs pour des canaux ioniques, comme pores catalytiques ou encore comme récepteurs.

II.2.4. Les β -cyclopeptides et α,β -cyclopeptides.

D'autres nanotubes constitués à partir de cyclopeptides peuvent également être générés en utilisant des peptides seulement composés d'acides β -aminés. Les premiers nanotubes de ce type ont ainsi été obtenus par l'équipe de Seebach^{147,148}.

En raison de la présence d'un carbone supplémentaire dans le squelette de chaque résidu, de multiples conformères de ces cyclopeptides peuvent permettre l'établissement de liaisons hydrogène.

De plus, alors que la présence d'une alternance de chiralité était une condition indispensable pour l'auto-assemblage des α -cyclopeptides¹⁴⁷, cette disposition n'est pas requise dans le cas des β -cyclopeptides.

En outre, le carbone additionnel présent dans les acides β -aminés, engendre une orientation opposée des groupements carbonyles et NH le long de l'axe du nanotube (Schéma 14).

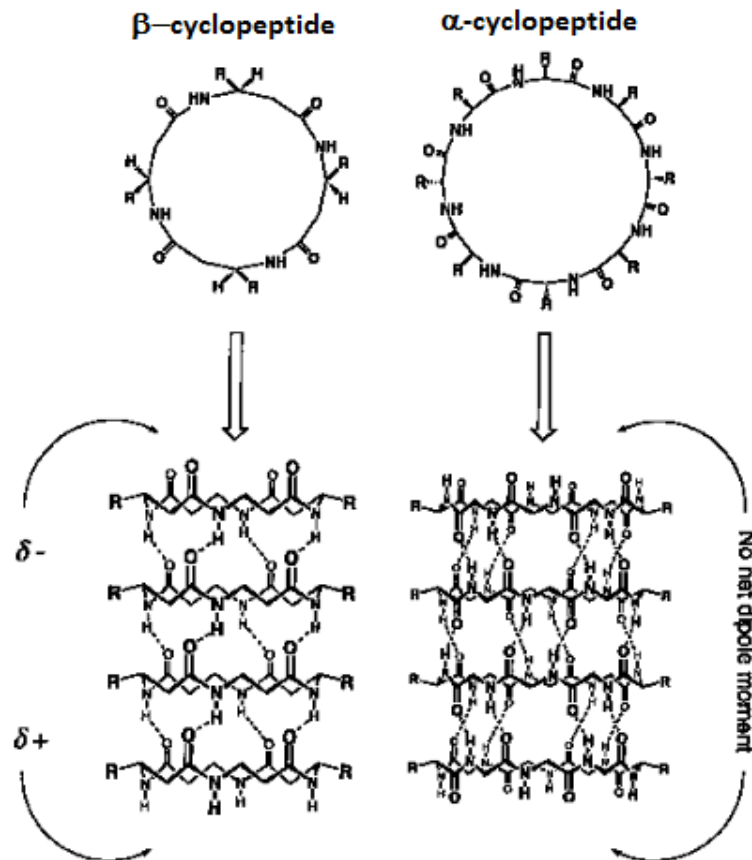


Schéma 14 Comparaison des structures d'un β^3 -cyclotetrapeptide et d'un D, L- α -cyclooctapeptide. Schéma réalisé par Clark⁴⁸

Ainsi, contrairement à ce qui a été observé pour les structures composées uniquement d' α -cyclopeptides, l'empilement de ces macrocycles se fait sous forme de feuillets β -parallèles et non sous forme de feuillets antiparallèles. L'organisation de ces nanotubes génère alors un moment dipolaire tubulaire (Schéma 14) qui influence la conductance du nanotube par effet sur le courant et/ou sur le voltage¹⁴⁹, ceci a alors un effet bénéfique sur les applications de transport d'ions.

La synthèse de nanotubes à partir d'oligomères cycliques mixtes α/β a également été étudiée. Ainsi en 1974, des analyses par diffraction des rayons X d'un tétrapeptide cyclo[-(L-Ser(O_tBu)- β -Ala-Gly- β -Asp(OMe))-]¹⁵⁰ ont permis à l'équipe de Hassall de montrer l'association d'oligomères cycliques mixtes α/β *via* deux liaisons hydrogène intermoléculaires. Toutefois, il est à noter que les deux autres protons NH de ce composé forment non pas des liaisons inter- mais des liaisons intramoléculaires. Ces résultats ont ainsi validé partiellement leur hypothèse de 1972¹²⁴ d'un auto-assemblage de peptides cycliques composés d'une alternance d'acides α et β aminés sous forme de nanotube.

II.2.5. Les cyclopseudopeptides bisazotés

Depuis de nombreuses années, d'importants efforts ont été alloués à l'amélioration des propriétés pharmacologiques des peptides naturels par une modification de la liaison peptidique. Parmi ces modifications, l'introduction d'un atome d'azote supplémentaire au niveau du lien peptidique a fait l'objet de nombreuses études en raison de son caractère accepteur de liaison hydrogène. De nombreux macrocycles bisazotés ont pu être obtenus, certains permettant la formation de nanotubes.

Par exemple, au sein du LCPM, des études ont concerné des pseudo-peptides possédant des sous-unités de type hydrazino⁵⁻¹². Les synthèses réalisées ont permis notamment de former des macrocycles mixtes alternant des hydrazino et des acides α -aminés. La structure cristalline d'un de ces composés le cyclo-[-(L-Leu- α -h(Bn)D-Ala)₂-] a de plus montré une auto-organisation sous forme de nanotubes⁹ (Figure 18). Ces macrocycles présentent dans cette structure une conformation de symétrie C₂ dans laquelle la cavité du peptide cyclique s'affaisse. Des analyses IR et RMN d'un gel de ce composé obtenu dans du toluène ont permis également de montrer l'existence de nanotubes. Toutefois, le diamètre de l'ouverture mesuré dans la structure cristalline n'étant pas suffisant pour contenir une molécule d'eau ou des ions, Moussodia a alors procédé à la synthèse de macrocycles de plus grande taille.

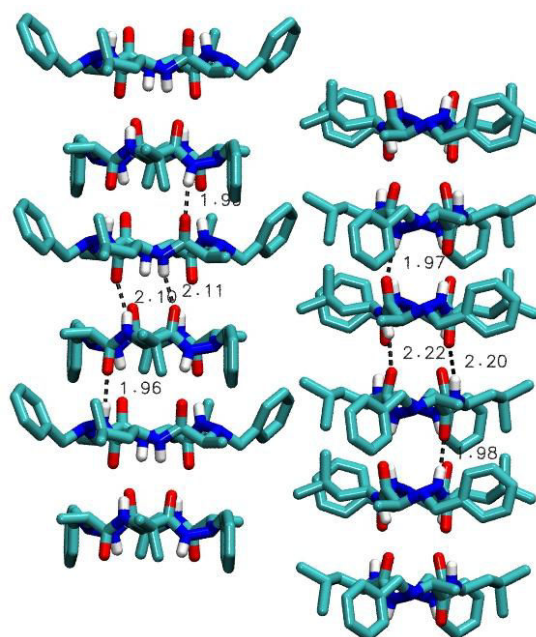


Figure 18 Vue de profil⁹ des nanotubes formés par l'auto-assemblage des cyclotétramères hétérochiraux [-(L-Leu- α -h(Bn)D-Ala)₂-].

Malheureusement, aucun cristal du cyclohexamère hétérochiral correspondant n'a pu être obtenu afin de démontrer l'existence d'un nanotube formé par auto-assemblage de ce composé. Un gel de cet hexamère a cependant pu être généré dans le cyclohexane, indiquant une auto-structuration de ce composé et la possible existence de nanotubes au sein de ce gel. Toutefois, en raison du coût du cyclohexane deutéré, des études

visant à prouver l'existence de ces nanotubes n'ont pu être entreprises. Enfin, afin de comparer l'influence de la chiralité sur la formation de ces structures, la synthèse du cyclo $[-(D\text{-Leu-}\alpha\text{-h(Bn)D-Ala)}_2\text{-}]$ homochiral a également été réalisée. Malheureusement, ni gels ni monocristaux de ce composé n'ont pu être obtenus.

Différents macrocycles comportant des motifs urées ont été synthétisés par l'équipe de Guichard⁶² et ont permis par leur auto-assemblage la formation de nanotubes. Les structures cristallines de macrocycles comportant uniquement ces sous unités (sans aucun lien amide supplémentaire), ont mis en évidence l'alignement perpendiculaire des motifs urées par rapport à l'axe des macrocycles. Toutefois, tous ces liens ne pointent pas dans la même direction selon la nature de l'unité de base utilisée. Ainsi, dans le cas de macrocycles bisurées connectés par des groupements aromatiques, les différents motifs urées pointent dans des directions opposées, ceci probablement afin de diminuer le moment dipolaire tubulaire.

Les différents macrocycles synthétisés par cette équipe présentent de plus des tailles suffisantes pour leur permettre de se lier de manière réversible avec des solvants comme le DMSO, l'acétate d'éthyle, le THF ou encore l'acide acétique. Il est intéressant de noter que cette taille de cavité est contrôlable par simple variation de la forme et de la taille de l'espaceur et du nombre d'unités répétées dans le macrocycle.

L'équipe de Shimizu¹⁵¹ a montré également que la cavité dans les composés cycliques bisurées peut être utilisée afin de favoriser diverses réactions photochimiques.

Des cyclopeptides hétérogènes composés de sous unités urées et amides ont également été synthétisés par l'équipe de Guichard⁶³. Les structures obtenues par l'auto-assemblage de ces macrocycles ont ainsi mis en évidence l'implication de molécules d'eau comme liens entre ces macrocycles, permettant l'obtention de nanotubes antiparallèles et parallèles⁶³ (Figure 19).

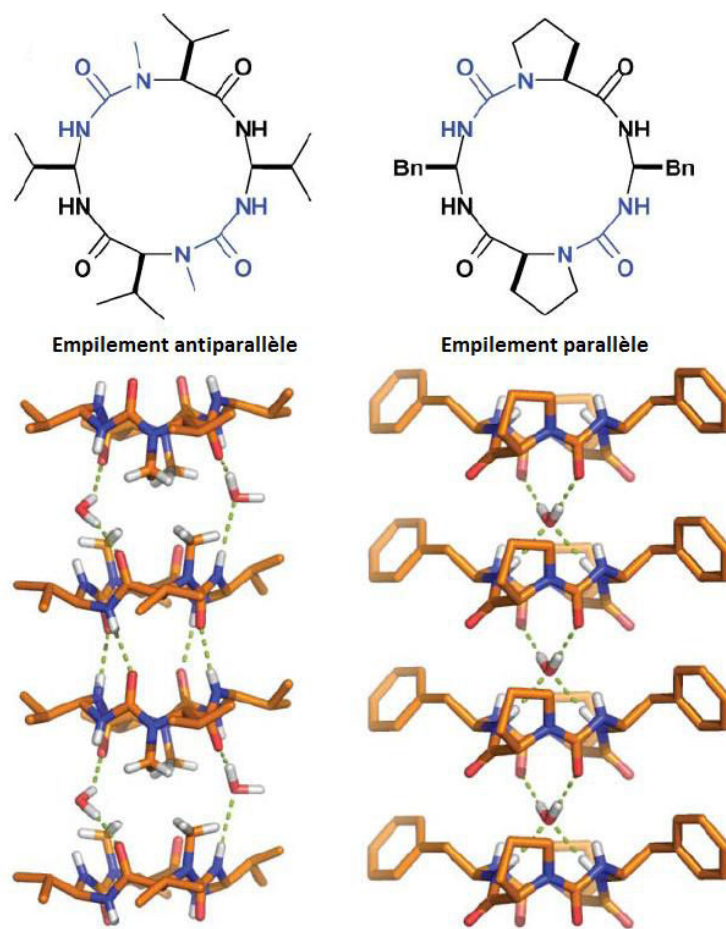


Figure 19 Auto-assemblage parallèle et antiparallèle de macrocycles hétérogènes amide-urée⁶³.

Ces structures ont été ensuite étudiées par cette même équipe afin d'explorer l'importance de la formation de macrodipôles notamment pour le transport d'anions à travers des membranes.

II.2.6. Applications

En raison de la simplicité du contrôle complet du diamètre interne et des propriétés externes de la structure tubulaire résultante de leur auto-assemblage, les nanotubes « peptidiques » ont trouvé de nombreuses applications. Nous présenterons par la suite les applications principales de ces structures.

II.2.6.a. Antibactériens

La prolifération de bactéries résistantes aux antibiotiques a intensifié le besoin d'antibiotiques possédant de nouveaux modes d'actions^{152,153}. De nombreux peptides naturels remplissent un rôle d'antibiotique en créant des pores dans la membrane bactérienne, la bactérie est alors tuée par déstabilisation de son potentiel électrique et par la création de gradients d'ions¹⁵⁴. De nouveaux antibiotiques mimant ce mode d'action ont ainsi été synthétisés et étudiés^{114,155}. Parmi ceux-ci, les nanotubes formés à partir de cyclopeptides sont

particulièrement intéressants en raison de leur caractère protéolytiquement stable et de la rapidité de leur formation dans les membranes¹¹⁴. De plus, ils ne ciblent pas de protéine ou de récepteur spécifique. Ainsi, les bactéries n'acquièrent pas de résistance aussi facilement que contre les antibiotiques ordinaires¹⁵⁶. L'activité antibactérienne des nanotubes formés à partir de cyclopeptides couvre un large spectre de souches dont celle du staphylocoque doré résistant à la méticilline (SARM). Cette activité est gouvernée par différents facteurs, comme la taille du cycle (qui doit comporter 6 ou 8 acides aminés), le type d'acides aminés inclus dans le peptide ainsi que le nombre d'acides aminés basiques dans la séquence peptidique ceci afin de favoriser l'interaction avec la paroi de la membrane qui est chargée négativement. Le caractère amphiphile des nanotubes est, quant à lui, indispensable pour produire l'action antibactérienne, le nanotube intervenant directement dans les mécanismes de perturbation et de destruction de la membrane. En effet, les nanotubes s'orientent quasi parallèlement à la surface de la membrane (angle de 20° par rapport au plan de la membrane (Figure 20)) en mettant leur partie hydrophile auprès des têtes polaires et leur partie hydrophobe vers l'intérieur de la membrane, ce phénomène engendre ainsi la formation d'un tapis de nanotubes.

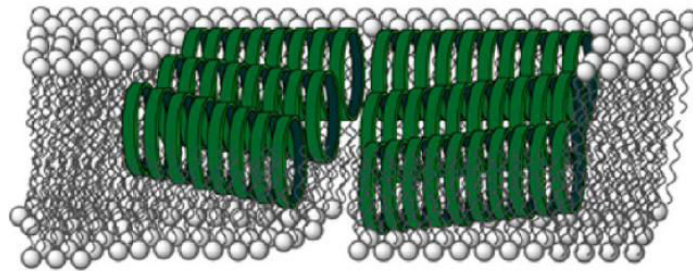


Figure 20 Mode plausible d'auto-assemblage sous forme d'antibactériens d'un cyclopeptide dans une membrane. Figure réalisée par Montenegro¹²⁵

Ce mode d'action « carpet like model » entraîne des perturbations locales de l'organisation des phospholipides, ce qui conduit à la formation de pores et induit alors la fuite des métabolites cytoplasmiques, voire une rupture totale de la membrane ce qui entraîne la mort cellulaire¹⁵⁷.

Les peptides cycliques peuvent être construits de manière à s'associer en nanotubes sélectivement dans les membranes bactériennes plutôt que dans celles des cellules des mammifères. Ainsi récemment, il a été montré que la glycosylation spécifique de cyclopeptides amphiphiles réduit de manière significative la toxicité cellulaire dans les cellules des mammifères tout en maintenant les activités antibactériennes contre des bactéries Gram-positives comme les SARM¹³⁶.

II.2.6.b. Canaux ioniques

Un des avantages remarquables des nanotubes formés à partir de cyclopeptides réside dans le fait que leurs propriétés de surface, ainsi que leur diamètre interne, sont aisément contrôlables par la nature et le nombre

d'acides aminés qui les forment. Cette facilité de modulation permet, par l'introduction de caractéristiques appropriées, l'obtention d'excellents candidats pour mimer certaines fonctions des canaux transmembranaires. Ainsi, l'utilisation d'acides aminés non polaires typiquement comme la leucine ou le tryptophane à l'extérieur des nanotubes facilite l'insertion de ces derniers dans la bicouche lipidique (Figure 21).

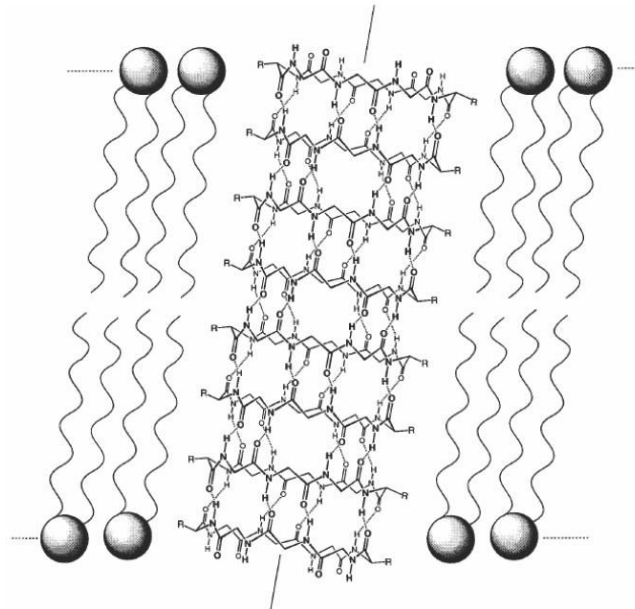


Figure 21 Représentation de l'assemblage en nanotube de cyclopeptides dans la bicouche lipidique. Pour simplifier, certaines chaînes latérales ne sont pas représentées. Figure réalisée par Kim¹⁵⁸

Le nanotube constitué de cyclo $[-(L-Trp-D-Leu)_3-L-Gln-D-Leu-]$ autorise, par exemple, le transport des ions K^+ et Na^{+130} à travers la membrane. Des mesures de conductance ont montré que le transport de ces ions se fait dans ce nanotube avec une vitesse trois fois plus importante que celle mesurée pour la gramicidine A^{107,108}, peptide naturel connu pour former une structure dimérique de canal ionique transmembranaire. Toutefois, ces nanotubes octapeptidiques ne possèdent aucune activité de transport pour le glucose. En effet, ils sont caractérisés par un diamètre interne d'environ 7 Å, alors que le glucose nécessite un diamètre interne de 9 Å pour transiter¹³⁷.

L'augmentation du nombre d'acides aminés a permis alors d'accéder à des canaux de plus grande taille. Ainsi, l'équipe de Gharidi a pu synthétiser des cycles peptidiques constitués de 10 résidus $[-(L-Trp-D-Leu)_3-L-Gln-D-Leu-]$ et 12 résidus $[-(Gln-D-Ala-Glu-D-Ala)_3-]$ formant des nanotubes dont les diamètres internes respectifs de 10 Å et 13 Å permettent le transport du glucose et de l'acide glutamique^{137,138}.

Les cyclopeptides peuvent, de plus, moduler le comportement de transporteur d'ions transmembranaires présents naturellement comme celui de l' α -hémolysine, protéine sécrétée par le staphylocoque doré et responsable de la mort de globules rouges. L'équipe de Sanchez-Quesada¹³³ a, en effet, montré que des cyclopeptides *N*-substitués ou possédant une charge nette positive ou négative pouvaient se loger dans le canal de l' α -hémolysine et changer, alors, les propriétés du pore. A titre d'exemple, la sélectivité envers les

anions est augmentée dans le cas de peptides chargés positivement alors que l'utilisation de cyclopeptides chargés négativement rend le pore cation sélectif.

Enfin, l'équipe de Ghadiri a mis également en évidence la formation de canaux ioniques formés par des β^3 cyclopeptides⁴⁸. Les canaux issus de l'auto-assemblage des cyclo[-(β^3 -HTrp)₄-] ou cyclo[-(β^3 -HTrp- β^3 -Leu)₂-], ont alors démontré des caractéristiques de transport équivalentes à celles observées pour les D,L- α -cyclopeptides.

II.2.6.c. Matériaux hybrides

Les nanotubes « peptidiques » peuvent servir également de base structurale pour générer de plus importantes macromolécules, comme des polymères¹⁵⁹⁻¹⁶¹. Les nanotubes polymériques peuvent alors être obtenus¹⁶² :

- Soit par croissance du polymère sur la structure peptidique portant des groupes amorceurs sur les chaînes latérales.
- Soit par addition du polymère déjà formé sur le cyclopeptide.

Ces deux techniques peuvent être réalisées avant ou après l'auto-assemblage des macrocycles en nanotubes. Le grand nombre de polymères disponibles pour constituer ces structures hybrides peptide-polymère ont permis ainsi la création de nanotubes solubles dans une grande variété de solvants polaires et apolaires, incluant l'eau. L'équipe de Chapman^{37,159,162} a pu, par exemple, préparer des nanotubes fonctionnels au moyen de divers polymères comme le polybutylacrylate, le polystyrène ou encore le polyhydroxyethylacrylate ainsi que des nanotubes présentant un mélange de fonctionnalités chimiques par l'auto-assemblage d'un mélange de cycles portant différents bras polymériques.

Outre le fait de pouvoir contrôler la solubilité des nanotubes formés à partir de cyclopeptides, la fonctionnalisation de ces structures ou des cyclopeptides par des polymères ouvre l'accès à de nouveaux nanomatériaux. L'emploi de nanotubes polymériques permet, notamment, d'obtenir des couches minces flexibles des canaux orientés perpendiculairement à la surface du substrat et ce pour des tailles macroscopiques de film. En effet, les polymères guident alors la croissance du nanotube dans une géométrie confinée¹⁶³ donnant ces caractéristiques difficilement accessibles au moyen de matériaux inorganiques ou hybrides. L'équipe de Xu¹⁶³ a ainsi obtenu des couches minces poreuses (Schéma 15) pouvant servir de membranes de séparation pour des gaz. Des mesures de transport de gaz ont montré, en effet, une perméabilité plus importante pour le dioxyde de carbone que pour des molécules plus grosses comme le néopentane.

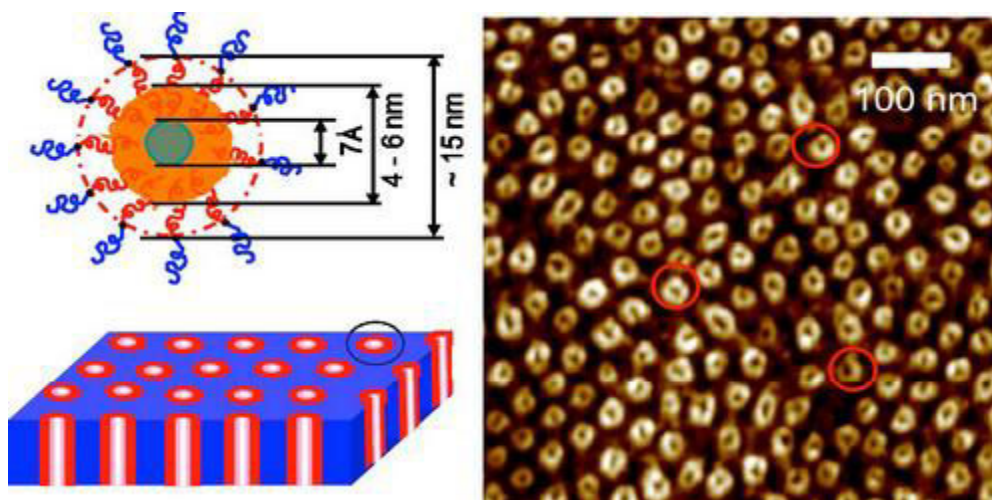


Schéma 15 Couche mince obtenue par l'équipe de Xu¹⁶³ à partir de l'auto-assemblage de cyclopeptides, fonctionnalisés au préalable par un polymère (PEO), dans un film de copolymères à bloc (PS/PMMA)

II.2.6.d. Biocapteurs

Les propriétés de transport sélectif des nanotubes formés à partir de cyclopeptides ont permis également la construction de dispositifs permettant de capter de manière sélective les ions en fonction de leur taille. Ainsi, Motesharei et Ghadiri¹³⁴ ont inséré des α -cyclopeptides comprenant huit résidus dans une monocouche auto-assemblée d'organosulfures déposés sur une surface d'or (Figure 22). Dans cette étude, des expériences de voltampérométrie cyclique montrent une activité seulement pour des petits complexes comme $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$ et $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_6]^{3+}$ alors que, des complexes de plus grande taille comme $[(\text{Mo}(\text{CN})_6)]^{3-}$ et $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_6]^{3+}$ trop larges pour entrer dans le pore ne possèdent aucune activité redox.

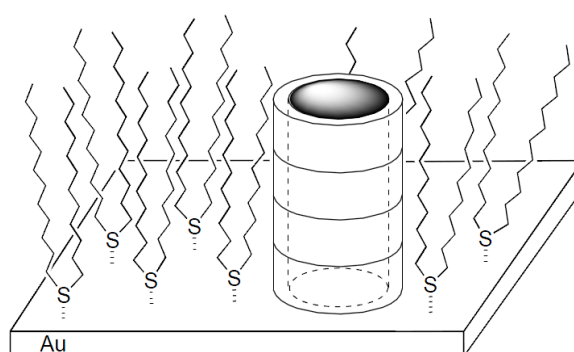


Figure 22 Représentation d'un biocapteur composé d'un nanotube intégré dans une monocouche auto-assemblée d'organosulfures déposés sur une surface d'or. Schéma réalisé par Bong¹⁰⁶

CONCLUSION

Les applications présentées ici ne sont qu'une partie des utilisations possibles pour les nanotubes. Ceux-ci peuvent, en effet, servir dans bien d'autres domaines comme l'optique, l'électronique, la catalyse, la thérapie anti cancer ... En raison de cette richesse d'applications potentielles, nous nous sommes attachés à synthétiser de nouveaux macrocycles dans le but de générer des nanotubes. Au sein du laboratoire, différents *N*-aminoacides^{5,6,14-18} ont été synthétisés. Comme de nombreux pseudopeptides, ces composés forment de bons candidats en vue d'une cyclisation, ceci en raison de leur structuration *via* notamment des liaisons hydrogène ou encore par la présence d'isomérisation *cis/trans* pour certains liens *N*-amino. Nous allons voir, dans les chapitres suivants, les spécificités de ces composés ainsi que la synthèse et l'analyse conformationnelle de nouveaux 1:1-[α/α -*N*-amino]mères. Ceux-ci comporteront alors afin de favoriser leur cyclisation une alternance R/S des configurations absolues des acides aminés ou uniquement des glycines, celles-ci pouvant permettre alors d'augmenter la flexibilité conformationnelle de l'oligomère par l'absence de chaînes latérales.

CHAPITRE II : MISE AU POINT DE NOUVEAUX 1/1-[α -
 α -*N*-AMINO]MÈRES LINÉAIRES ET CYCLIQUES.

INTRODUCTION

Au Laboratoire de Chimie Physique Macromoléculaire, le Groupe Synthèse Organique et Biostructure s'intéresse depuis un certain nombre d'années à la conception, la synthèse et l'étude structurale de pseudopeptides bis azotés comme les hydrazinopeptides⁵⁻¹³, les *N*-aminopeptides^{5,6,14-18}, et les azapeptides¹⁹⁻²¹ (Figure 23) :

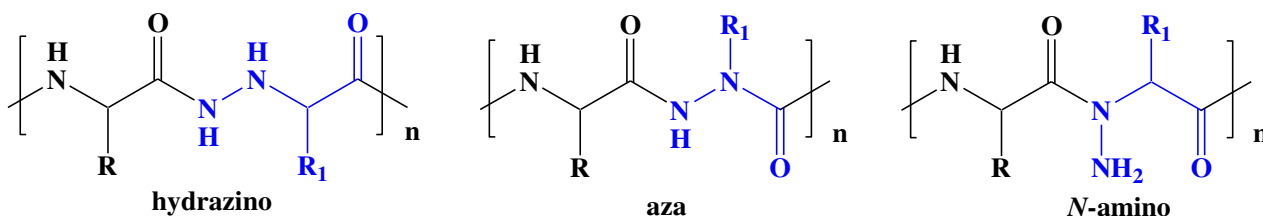


Figure 23 Différents liens pseudopeptidiques

L'introduction d'un atome d'azote supplémentaire présente plusieurs avantages :

- La création éventuelle de liaisons hydrogène, éléments potentiellement structurant.
- Une augmentation de la demi-vie de la molécule *in vivo*, par amélioration de la résistance à l'hydrolyse par les protéases.
- Une augmentation de la sélectivité du substrat vis-à-vis du site enzymatique d'action grâce à l'incorporation d'un motif pseudopeptidique.
- Une amélioration de la pénétration dans les membranes biologiques par modification de la balance hydrophilie/hydrophobie.

Différentes études concernent plus particulièrement la synthèse et l'utilisation de *N*-aminodipeptides dans l'élaboration d'oligomères mixtes alternant des liens *N*-aminoamides et des liens amides^{5,6,14-18}. La présence de ce groupement NH₂ supplémentaire et fonctionnalisable permet d'envisager le greffage de motifs modifiant les propriétés des oligomères. Nous nous sommes attachés, dans ce travail, à synthétiser de nouveaux oligomères présentant en alternance un résidu α pour un résidu α -*N*-amino désignés par 1:1[α/α -*N*-amino]mères (Figure 24) selon la nomenclature proposée par Gelmann²².

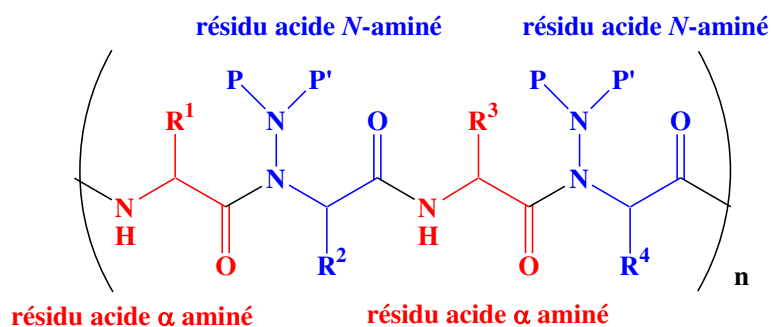


Figure 24 Structure des 1:1[α/α -*N*-amino]mères linéaires.

L'étude conformationnelle, - qui sera détaillée dans le chapitre III -, de ces nouveaux composés permettra de comparer leur organisation structurale avec celles d'oligomères déjà étudiés dans la littérature. Une autre partie de ce travail consistera en la mise au point de conditions de cyclisation des 1:1-[α/α -*N*-amino]mères préalablement obtenus afin d'en étudier la structuration. Enfin, nous envisagerons, dans un dernier temps, la fonctionnalisation de l'atome d'azote latéral caractéristique de ces macrocycles (Schéma 16) dans le but d'accéder à de nouvelles possibilités d'utilisation de ces composés.

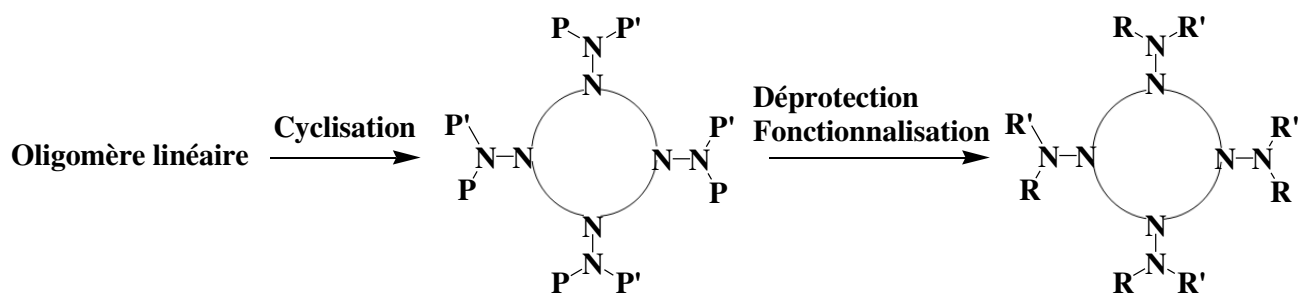


Schéma 16 Représentation simplifiée de la formation de macrocycles et de leur fonctionnalisation.

I. DÉMARCHE RÉALISÉE POUR L'OBTENTION DE NOUVEAUX 1:1-[α/α -*N*-AMINO]MÈRES

I.1. Introduction

La première étape de ce travail consiste à définir l'unité répétitive la plus petite de l'oligomère appelée unité de base. Dans le cas des 1:1-[α/α -*N*-amino]mères, il s'agit alors d'un *N*-aminodipeptide (Schéma 17), ceci en raison des difficultés, - qui seront évoquées dans la suite de ce mémoire -, liées à la formation du lien *N*-aminoamide.

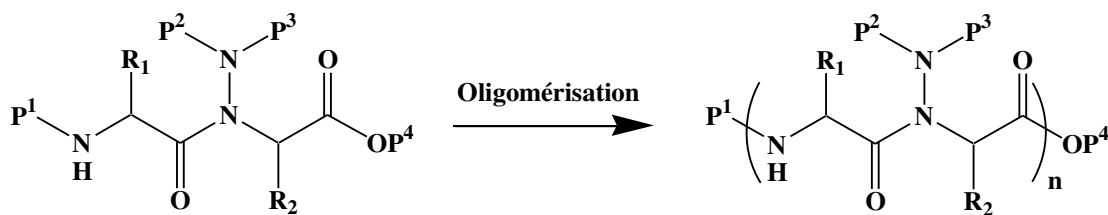


Schéma 17 Structures de l'unité de base - un *N*-aminodipeptide $P^1Xaa_1\Psi[CO(NP^2P^3)]Xaa_2OP^4$ (Nomenclature de *Spatola*¹⁶⁴)- et des *N*-aminopeptides obtenus à partir de celle-ci après oligomérisation.

Dans le but de contrôler la régiosélectivité lors de cette synthèse et de celle d'oligomères de plus grande taille, des protections des extrémités *N*- et *C*-terminales ainsi que sur l'atome d'azote latéral de ce composé sont nécessaires. Elles doivent être orthogonales afin d'être retirées sélectivement. Le couplage peptidique entre molécules *N*-déprotégées et *C*-déprotégées permettra alors de former un oligomère de plus grande taille. Par répétition de ces étapes de déprotection des extrémités et de couplage, il sera alors possible d'obtenir des oligomères possédant la taille désirée. L'élaboration d'oligomères nécessite une quantité importante d'unités de base, ce qui implique que cette dernière devra être synthétisée avec un bon rendement en un nombre limité d'étapes.

I.2. Choix et méthodes de synthèse des *N*-aminodipeptides

Malgré l'intérêt évident dû aux possibilités de fonctionnalisation de l'atome d'azote latéral, peu de travaux ont été effectués sur la synthèse de *N*-aminodipeptides en raison de leurs difficultés de synthèse. Nous allons présenter dans la suite différentes méthodes ayant permis leur obtention.

I.2.1. Synthèse de *N*-aminodipeptides par couplage peptidique

Le premier *N*-aminodipeptide Z-GlyΨ[CON(NH₂)]Gly-OH a été obtenu par Niedrich^{165,166} au moyen d'un couplage peptidique entre une hydrazinoglycine N_β protégée et une glycine *N*-protégée. Cependant, la synthèse de *N*-aminodipeptides effectuée par ce type de couplage (Schéma 18) s'est longtemps heurtée à des problèmes de régiosélectivité^{5,8,167} liés à la présence des deux atomes d'azote.

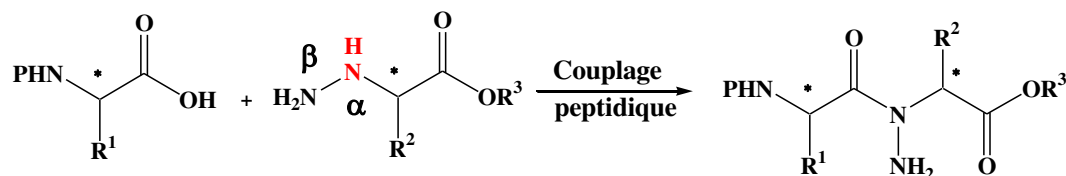


Schéma 18 Synthèse d'un *N*-aminodipeptide par couplage peptidique

Toutefois, une étude réalisée par Lecoq^{5,6} sur la régiosélectivité de la protection par des groupements Z ou Boc des atomes d'azote α et β de l'ester de l'hydrazinoglycine, a permis la mise au point de conditions générant

majoritairement le composé N_{β} -protégé. Cette sélectivité a ainsi permis de synthétiser un nouveau *N*-aminodipeptide, le P-ProΨ[CO(NHZ)]Gly-OH avec d'excellents rendements au moyen de conditions de couplage drastique telles que les chlorures d'acides ou les anhydrides symétriques.

I.2.2. Synthèse de *N*-aminodipeptides par la réaction de Mitsunobu

Au sein du laboratoire, la réaction de Mitsunobu a été largement exploitée dans la synthèse de nombreux *N*-aminodipeptides^{14,15,18}. Cette réaction implique des dérivés *N*-aminophthalimides^{168,169} obtenus par condensation de l'anhydride phtalique sur l'hydrazide d'un acide aminé au reflux de toluène, ainsi que des α -hydroxyesters (Schéma 19).

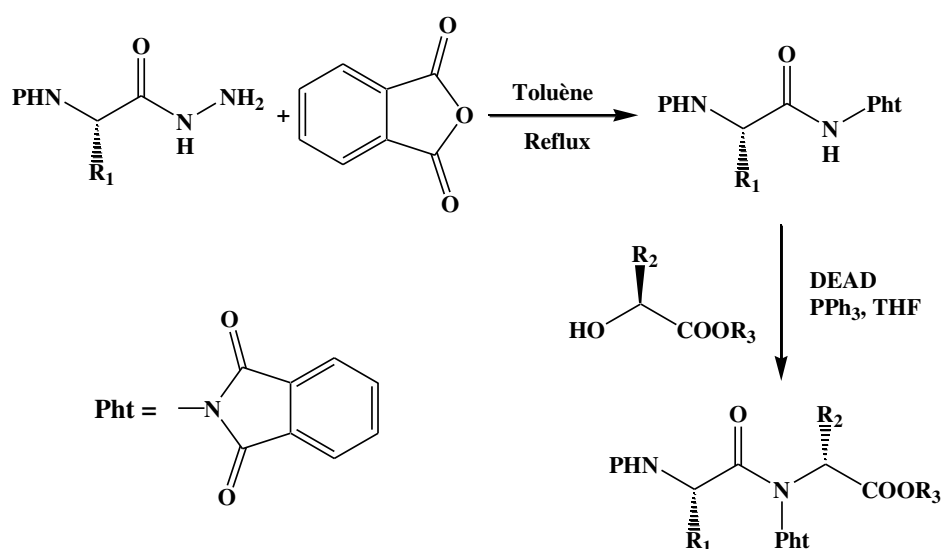


Schéma 19 Synthèse de *N*-aminodipeptides via la réaction de Mitsunobu

La présence d'un groupement phtalimide est particulièrement importante pour la réalisation de cette réaction, en effet :

- Il permet de renforcer le caractère acide du proton engagé grâce à la présence de deux groupements électroattracteurs (carbonyles)
- Le caractère plan du groupe phtalimide limite l'encombrement stérique et facilite la réalisation de cette réaction de type S_N2 particulièrement sensible à l'encombrement stérique. En effet, il a été montré que le remplacement du groupement phtalimide par un groupe protecteur activant plus encombrant ((Boc)₂N-NHCOR avec R=CH₃ ou CH₂Ph) diminue fortement le rendement voire ne permet l'obtention du composé désiré.¹⁷⁰

Les composés décrits ont ainsi été obtenus en un nombre limité d'étapes avec de très bons rendements et puretés optiques¹⁵ tant en phase solide qu'en phase liquide.

I.2.3. Choix de la méthode de synthèse des *N*-aminodipeptides

Les méthodes évoquées précédemment semblent des voies tout à fait intéressantes pour générer de nouveaux pseudodipeptides. Cependant, la difficulté d'obtention d'hydrazinoesters énantiomériquement purs constitue un obstacle pour la synthèse *via* le couplage peptidique et a orienté le choix d'exploiter la réaction de Mitsunobu, méthode simple et efficace.

I.3. Voie de synthèse de nouveaux oligomères

Outre son intérêt pour la réaction de Mitsunobu, le motif phthalimide s'est avéré important en terme de structuration par son implication dans des liaisons hydrogène de type C₈ dans les composés synthétisés par Dautrey¹⁵. Cet élément sera ainsi conservé dans nos oligomères. Pour cela, les unités de base formées *via* la réaction de Mitsunobu seront utilisées afin d'obtenir de nouveaux oligomères en suivant la méthode mise au point en solution^{14,15}. Cette méthode présente, en effet, l'avantage de préserver le motif phthalimide, alors qu'il était partiellement déprotégé lors de l'étape de clivage réalisée en phase solide¹⁸. L'introduction de nouveaux résidus α aminés et *N*-aminés permettra de générer de nouveaux 1:1-[α/α -*N*-amino]mères.

I.3.1. Voie de synthèse des BocXaa₁Ψ[CON(Ph_t)]Xaa₂OBn

Lors de sa thèse, Dautrey¹⁵ a montré que seules les stratégies de couplage Boc/Bn et Z/tBu permettaient de générer les pseudodipeptides déprotégés sélectivement à leur extrémité C- et/ou N- terminale tout en préservant le groupement phthalimide.

En outre, des problèmes de réactivité¹⁵ ont été observés pour la série Z/tBu durant le couplage peptidique impliquant ces espèces déprotégées. Ces difficultés n'ayant pu être résolues, la synthèse d'oligomères phthaloylés de plus grande taille ne peut être ainsi envisagée qu'à partir de *N*-aminodipeptides élaborés en stratégie Boc/Bn.

La première étape de la formation de ces composés (Schéma 20) consiste en la protection de l'extrémité N-terminale de l'acide aminé par un groupement Boc. L'hydrazide de l'acide aminé N-protégé obtenu aisément par simple action de l'hydrazine hydrate sur l'ester méthylique de l'acide aminé N-protégé réagit ensuite avec de l'anhydride phthalique pour conduire au partenaire acide de la réaction de Mitsunobu. Ce composé est enfin engagé dans une réaction de Mitsunobu en présence d'un α -hydroxyester afin de générer le *N*-aminodipeptide désiré.

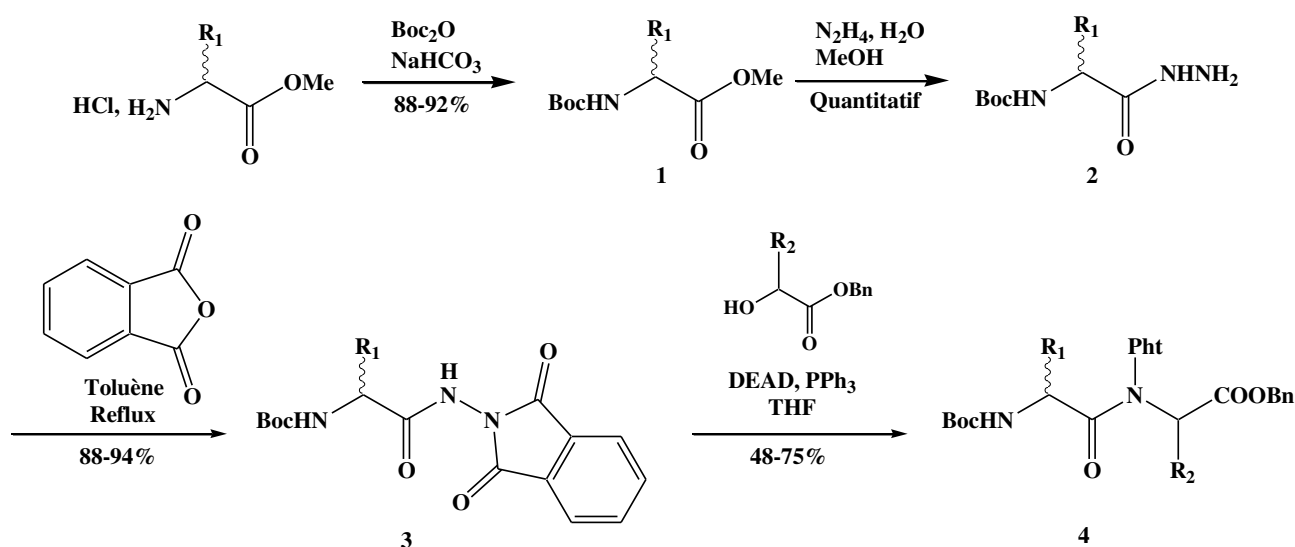


Schéma 20 Préparation des N-aminodipeptides via la réaction de Mitsunobu. Les rendements correspondent à ceux obtenus par Dautrey (après purification) pour les familles (S)Phe-(R)Ala, (S)Val-(R)Ala et (R)Val-(R)Ala.

L'étude de Dautrey a débuté par la synthèse du N-aminodipeptide BocPheΨ[CON(Ph)]AlaOBn de configuration (S,R). La phénylalanine a été choisie afin d'introduire un élément potentiellement structurant. En effet, le groupement aromatique de cet acide aminé peut être impliqué dans des interactions de type NH-π ou π-π stacking^{171,172}. Le choix de la configuration (S,R) a été quant à lui guidé par le fait que la phénylalanine naturelle est de configuration S et que l'α-(S)-hydroxyester est commercial contrairement à son énantiomère. L'inversion de configuration liée à la réaction de Mitsunobu, permet ainsi d'obtenir un N-aminodipeptide de configuration (S,R). De plus, d'après les travaux d'Hassall, de De Santis et de Ghadiri, cette alternance est susceptible de favoriser la cyclisation des oligomères^{40,47,150}. Deux autres unités de bases, Boc(S)ValΨ[CON(Ph)](R)AlaOBn et Boc(R)ValΨ[CON(Ph)](R)AlaOBn, ont été synthétisées afin de permettre une attribution plus aisée des différents signaux pour l'analyse conformationnelle en raison des différences spectroscopiques en RMN entre les résidus valine et alanine. Le choix de la valine s'explique également par l'absence de groupement aromatique sur sa chaîne latérale, éliminant ainsi d'éventuelles interactions de type π-π stacking ou NH-π. Ainsi, l'influence de ces groupements sur la structuration a pu être étudiée par confrontation des résultats obtenus pour les familles Phe-Ala et Val-Ala. Enfin, le choix de générer deux unités comportant une valine de chiralité différente a été envisagé afin de comparer les différences entre une série homochirale (R,R) et une série homochirale (S,R).

Ces trois pseudodipeptides ont pu être synthétisés au moyen de la réaction de Mitsunobu avec des rendements tout à fait satisfaisants (Tableau 1).

Composés	Rendements (%)
Boc(S)PheΨ[CON(Pht)](R)AlaOBn	75
Boc(S)ValΨ[CON(Pht)](R)AlaOBn	55
Boc(R)ValΨ[CON(Pht)](R)AlaOBn	48

Tableau 1 Rendements de la réaction de Mitsunobu (après purification) pour différents N-aminodipeptides

Ces résultats montrent la transposition possible de cette méthode à d'autres acides aminés. Cependant, il est à noter que le rendement obtenu pour la synthèse d'un pseudodipeptide comportant une valine est inférieur à celui obtenu pour le pseudodipeptide contenant une phénylalanine. Ce résultat peut être expliqué par un encombrement stérique plus important de la valine, facteur limitant de la réaction de Mitsunobu. Pour cette raison, l'élaboration de familles présentant des acides aminés peu encombrés sera privilégiée.

I.3.2. Voie de synthèse en solution des 1:1-[α/α -N-amino]mères linéaires

Comme évoqué précédemment, la première étape pour permettre l'oligomérisation consiste en la déprotection sélective des extrémités terminales des N-aminodipeptides. Celles-ci ont été réalisées de la manière suivante et avec un rendement quantitatif tout en préservant le motif phthalimide:

- Pour l'extrémité C-terminale, par hydrogénéolyse catalysée par du Pd/C 10% dans l'éthanol.
- Pour l'extrémité N-terminale, par acidolyse au moyen d'une solution de chlorure d'hydrogène anhydre dans l'acétate d'éthyle, afin d'éviter la formation de N-aminodicétopipérazine (Figure 25) observée lors de l'utilisation de TFA.

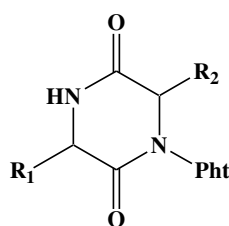


Figure 25 N-aminodicétopipérazine

Différents agents de couplage¹⁵ ont ensuite été testés. Des conditions classiques comme le couple HOBt /carbodiimide ont conduit au produit désiré en mélange avec de la N-aminodicétopipérazine, expliquant ainsi les faibles rendements.

D'autres essais par la méthode aux fluorures d'acide^{7,173}, avec du NaHCO₃ en tant que base ont permis une amélioration des rendements. La présence de N-aminodicétopipérazine ne fut alors pas ou peu observée, ceci pouvant s'expliquer par la faible solubilité du NaHCO₃ dans le solvant, ce qui régule alors la formation de l'amine libre et prévient ainsi la réaction parasite.

Dautrey a choisi d'utiliser ces conditions de déprotections et de couplage pour obtenir ces différents pseudotetrapeptides et les oligomères de plus grande taille (Schéma 21) :

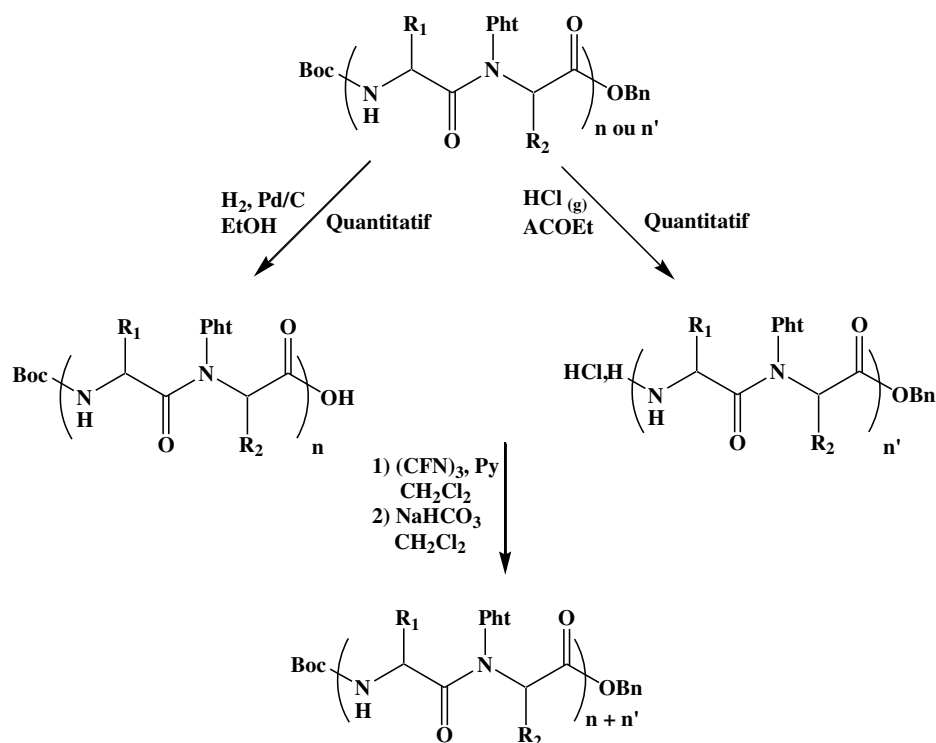


Schéma 21 Voie de synthèse en solution de familles 1:1-[α/α -N-amino]mères

Cette voie de synthèse a ainsi permis d'élaborer trois familles de 1:1-[α/α -N-amino]mères^{14,15}. (Tableau 2) :

Composés	Rendement(%) avec Xaa= (S)-valine	Rendement(%) avec Xaa= (R)-valine	Rendement(%) avec Xaa= (S)-phénylalanine
BocXaaΨ[CON(Phth)](R)AlaOBn	55	48	75
Boc(XaaΨ[CON(Phth)](R)Ala) ₂ OBn	61	48	55
Boc(XaaΨ[CON(Phth)](R)Ala) ₃ OBn	-	44	55
Boc(XaaΨ[CON(Phth)](R)Ala) ₄ OBn	31	8	35
Boc(XaaΨ[CON(Phth)](R)Ala) ₆ OBn	-	27	-

Tableau 2 Récapitulatifs des rendements de synthèse (après purification) des 1:1 [α/α -N-amino]mères de Dautrey

Ces différents résultats montrent la transposabilité de cette méthode, qui pourra être utilisée pour obtenir de nouvelles familles de 1:1 [α/α -N-amino]mères.

II. SYNTHÈSES DE NOUVELLES FAMILLES DE 1:1-[α/α -N-AMINO]MÈRES.

II.1. Choix des familles étudiées

Notre choix s'est porté sur les deux familles Boc(S)Ala Ψ [CON(Pht)](R)AlaOBn et BocGly Ψ [CON(Pht)]GlyOBn car elles présentent l'avantage de comporter des acides aminés faiblement encombrés en théorie meilleurs candidats pour la réaction de Mitsunobu.

De plus, tout comme les familles Val-Ala, la première famille (notée Ala-Ala) permettra de comparer les différences de structuration avec la famille Phe-Ala, par l'absence de groupements aromatiques sur les chaînes latérales.

Le choix de la famille Gly-Gly se justifie par le fait que la glycine est l'acide aminé le plus simple du monde vivant et qu'il ne présente pas de carbone asymétrique. Ceci faciliterait d'une part son obtention et son étude mais aussi la possibilité de générer des monocristaux analysables en spectroscopie de diffraction X. Les composés de cette famille appartiennent également à la famille des peptoides. Le lien amide modifié de ces composés peut adopter une forme *cis*⁷⁷, favorable à la cyclisation^{52,89}. Par ailleurs, le travail entrepris sur les oligomères obtenus à partir du N-aminodipeptide Boc(S)Phe Ψ [CON(Pht)](R)AlaOBn est également poursuivi dans le but de synthétiser, comme pour les deux autres familles, des oligomères cycliques. En outre, pour cette famille, en série linéaire, des tentatives d'améliorations notamment *via* l'utilisation de la technologie micro-ondes seront testées.

II.2. Utilisation de la synthèse par technologie micro-ondes

L'activation micro-onde résulte de deux contributions l'une thermique et l'autre électrostatique :

- L'effet thermique dû aux micro-ondes, fondé sur l'absorption de l'énergie par un diélectrique, s'exerce instantanément dans toute la masse de la matière et non par diffusion progressive à partir de la surface. Ainsi, l'absence de surchauffe superficielle évite d'éventuelles décompositions thermiques.
- L'activation micro-onde des réactions est due également à une contribution d'origine électrostatique résultant d'interactions de type dipôles-dipôles entre les molécules polaires et le champ électrique. Ceci a pour effet de stabiliser les charges dans l'état de transition, diminuant ainsi l'énergie d'activation et donc entraînant une augmentation de la cinétique de la réaction.

Cette technique assure un gain de temps considérable ainsi que l'amélioration de la sélectivité et du rendement d'un grand nombre de réactions faisant ainsi de la synthèse chimique sous micro-ondes une méthode de plus en plus utilisée en synthèse organique

II.3. Synthèse de nouveaux *N*-aminodipeptides

II.3.1. Synthèse des partenaires acides pour la réaction de Mitsunobu.

La synthèse des *N*-aminodipeptides des familles étudiées dans le cadre de cette thèse s'est déroulée selon les étapes évoquées précédemment à partir d'acides aminés naturels et commerciaux (Schéma 22).

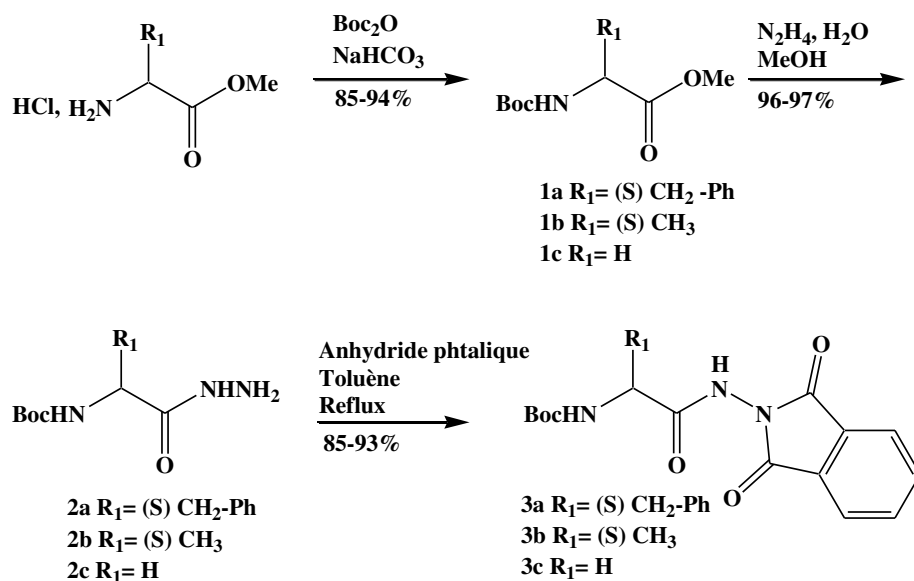


Schéma 22 Synthèse des composés 3a, 3b et 3c

Ces trois premières étapes ont conduit à l'obtention des produits désirés avec de très bons rendements (Tableau 3).

Produits	R ₁	Rendements (%) ^(a)
3a	(S) CH ₂ -Ph	76
3b	(S) CH ₃	77
3c	H	78

a : Rendements (après purification) déterminés à partir des acides aminés

Tableau 3 Rendements de formation (après purification) des partenaires acides 3a, 3b et 3c

L'utilisation de la technologie micro-ondes a permis de diminuer les temps de réaction des deux dernières étapes de plusieurs heures à une dizaine de minutes. Néanmoins, le volume maximal admis dans la cavité permet seulement l'introduction d'un ballon de 100 ml d'où une limitation en ce concerne la quantité de réactifs utilisables. Ainsi, compte tenu de la quantité importante de partenaires acides à synthétiser, ces réactions ont été réalisées de manière « classique ».

II.3.2. Synthèse de nouveaux *N*-aminodipeptides par la réaction de Mitsunobu

Les différents partenaires acides synthétisés précédemment ont été ensuite engagés dans une réaction de Mitsunobu en présence de l'hydroxyester commercial correspondant en tenant compte de l'inversion de configuration liée à cette réaction (Schéma 23).

L'alanine et la glycine étant deux acides aminés faiblement encombrés, de meilleurs rendements sont attendus pour cette réaction fortement sensible à ce facteur.

Le composé **4b** est obtenu avec un rendement équivalent à celui du composé de la famille contenant la phénylalanine (Tableau 4). Contre toute attente et malgré de nombreuses tentatives, cette réaction s'est révélée totalement inefficace pour la famille contenant la glycine avec la récupération intégrale des produits de départ. Il est probable qu'un repliement du benzyle glycolate et/ou du partenaire acide de la réaction de Mitsunobu empêche l'approche des réactifs.

Face à ce problème et afin de vérifier cette hypothèse, il a été intéressant de tenter de former deux nouveaux *N*-aminodipeptides incluant la glycine : BocGlyΨ[CON(Pht)](R)AlaOBn et Boc(S)AlaΨ[CON(Pht)]GlyOBn. En effet, cet acide aminé est impliqué lors de la synthèse de ces deux composés respectivement en tant que partenaire acide de la réaction de Mitsunobu et dans l'hydroxyester (Schéma 23).

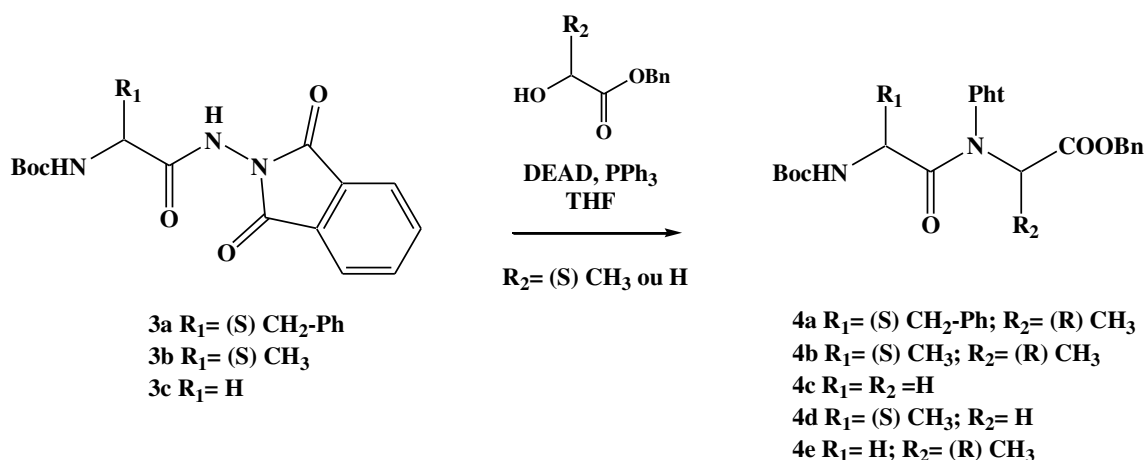


Schéma 23 Synthèse des composés 4a, 4b, 4c, 4d et 4e par réaction de Mitsunobu

Malheureusement ces deux tentatives se sont soldées à plusieurs reprises par des échecs avec également la récupération intégrale des produits de départ. Ces essais n'ont ainsi pas permis de déterminer l'élément bloquant de la réaction. L'utilisation d'un solvant destructurant lors de cette étape serait une solution envisageable afin d'accéder au composé désiré.

Produits	R ₁	R ₂	Rendements (%) ^(a)	Observation
4a	(S) CH ₂ -Ph	(R) CH ₃	83	/
4b	(S) CH ₃	(R) CH ₃	80	/
4c	H	H	0	Récupération des produits de départ
4d	(S) CH ₃	H	0	
4e	H	(R) CH ₃	0	

a : Rendements (après purification) déterminés à partir de **3**

Tableau 4 Rendements de la réaction de Mitsunobu (après purification) pour les composés 4a, 4b, 4c, 4d et 4e

Une stratégie alternative à cette réaction a dû être envisagée pour synthétiser le *N*-aminodipeptide **4c**. Une méthode par catalyse par transfert de phase décrite au laboratoire¹⁷⁰ pour l'alkylation de *N*-aminophthalimides rend envisageable l'accès au composé désiré à partir du composé **3c**. Cette réaction non stéréosélective n'est envisageable que pour la synthèse du pseudodipeptide de cette famille, la glycine ne présentant pas de carbone asymétrique. Cette méthode simple a été préférée à celle généralement utilisée pour la synthèse des peptoides appelée « submonomer solid-phase synthetis »¹⁷⁴.

II.3.3. Synthèse de *N*-aminodipeptides par la réaction de catalyse par transfert de phase

Le principe général de la réaction de catalyse par transfert de phase repose sur l'utilisation d'un agent de transfert de phase facilitant une réaction en milieu biphasique¹⁷⁵ entre deux composés présents chacun dans l'une des phases.

II.3.3.a. Alkylation par catalyse par transfert de phase d'hydrazines protégées

L'alkylation par transfert de phase d'hydrazines protégées a été décrite par U. Ragnarsson¹⁷⁶⁻¹⁷⁹ à partir d'halogénures d'alkyles primaires. Pinto¹⁸⁰ a repris les conditions de catalyse par transfert de phase (CTP) liquide/solide pour alkyler des *N*-acyl et *N*-alkyloxycarbonylaminophthalimides (Schéma 24). Différents essais ont été alors réalisés en faisant varier la nature de l'agent de transfert de phase, le nombre d'équivalents du nucléophile et la température du milieu réactionnel.

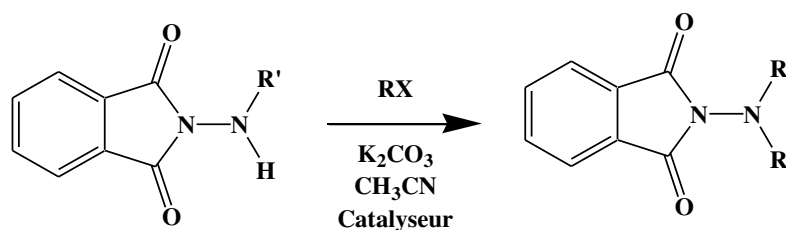


Schéma 24 Alkylation de *N*-acyl et *N*-alkyloxycarbonylaminophthalimides par catalyse par transfert de phase

Les résultats ont montré dans le cas où l'halogénure est peu volatil que les conditions optimales consistent à utiliser 1.25 équivalents de dérivé halogéné à une température comprise entre 50 et 55°C. Dans le cas d'halogénures volatils tels que l'iodométhane et le bromure d'isopropyle, une baisse du rendement fut attribuée à une perte de réactif au cours du chauffage. Pour ces halogénures, l'utilisation de 4 équivalents de dérivé halogéné à température ambiante a nettement amélioré le rendement.

En ce qui concerne la nature de l'agent de transfert, Pinto a noté pour cette étude une très faible influence de la nature de l'ammonium sur le rendement mais plus remarquable sur la vitesse de réaction. Ainsi le chlorure de benzyltriéthylammonium permet la complète consommation du dérivé phtaloylé, en 15 heures contre 60 et 100 heures respectivement pour l'iodure et le bromure de tétrabutylammonium.

Les résultats obtenus par Pinto¹⁷⁰ ont à nouveau mis en évidence l'importance des facteurs stériques dans la réalisation de ce type d'alkylation. Toutefois, contrairement à ce qui avait été décrit par Ragnarsson¹⁷⁷⁻¹⁷⁹, les *N*-aminophtalimides de Pinto permettent l'introduction d'alkyles secondaires, du fait du faible encombrement lié au caractère plan du groupement phtalimide. Ainsi la catalyse par transfert de phase semble une méthode adaptée à la synthèse des *N*-aminopeptides mais n'est applicable qu'à la synthèse de BocGlyΨ[CON(Ph)]GlyOBn, la glycine étant le seul acide aminé achiral.

II.3.3.b. Application à la synthèse de *N*-aminodipeptide

L'alkylation par transfert de phase du dérivé phtaloylé **3c** a été réalisée avec du bromoacétate de benzyle en présence de chlorure de benzyltriéthylammonium comme agent de transfert dans le but de limiter le temps de la réaction (Schéma 25).

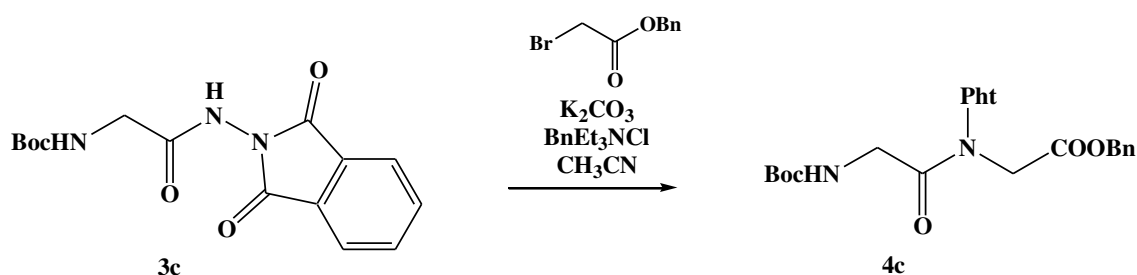


Schéma 25 Synthèse du composé 4c par réaction de catalyse par transfert de phase

Dans ces conditions, une étude visant à déterminer la durée et la température optimales pour cette réaction a été réalisée. (Tableau 5)

Essai	BrCH ₂ COOBn (éq.)	Durée	T (°C)	Micro-ondes 150 W	Rendements en 4c (%) ^(a)	
1	1.5	12 h	T.A.	/	28	
2		40 h		/	0	
3	4	3 h		60	/	70
4		12 h			/	80
5		3 h	Oui	/	0	
6		12 h		/	0	
7		3x10min		85	70	
8				0		
9		8x5min		60	85	
10		10x5min	73			
11		15x5min	63			

a : Rendements (après purification) déterminés à partir de **3c**

Tableau 5 Conditions et rendements de formation (après purification) du composé 4c

À température ambiante, lors de l'utilisation de 1.5 équivalents de bromoacétate de benzyle (essais 1 et 2) une dégradation dans le temps du produit a été mise en évidence par suivi C.C.M. L'emploi de 4 équivalents de bromoacétate de benzyle à cette température augmente notablement le rendement de cette réaction (essais 3 et 4). Par contre, ces mêmes conditions à 60°C (essais 5 et 6) n'ont pas rendu possible l'obtention du composé désiré et seule la détérioration du milieu fut observée. L'usage des micro-ondes, connu pour faire croître l'efficacité des réactions de catalyse par transfert de phase^{181,182}, n'a certes pas amélioré de manière conséquente les rendements (essais 7 à 11) mais a facilité la purification du produit en raison de la diminution du nombre de produits secondaires.

La réaction de catalyse par transfert de phase a permis de générer le composé **4c** désiré avec un rendement de 85%, offrant ainsi une stratégie alternative à l'absence de réactivité dans les conditions de Mitsunobu.

II.3.4. Bilan de la synthèse de nouveaux *N*-aminodipeptides

En dépit des surprenantes difficultés rencontrées lors de la synthèse de *N*-aminodipeptides comportant une glycine *via* la réaction de Mitsunobu, le composé **4c** a pu être obtenu avec un excellent rendement au moyen de la réaction par catalyse de transfert de phase. Ainsi, deux nouveaux *N*-aminodipeptides ont été synthétisés avec des rendements globaux suffisamment élevés pour envisager leur utilisation pour élaborer de nouveaux 1:1-[α/α -*N*-amino]mères (Tableau 6)

Composés	Rendement (%) ^(a)	Méthode
4a	63	Mitsunobu
4b	61	Mitsunobu
4c	66	CTP

a : Rendements (après purification) déterminés à partir de 1

Tableau 6 Rendements globaux de formation (après purification) des composés 4a, 4b et 4c

II.4. Réactions de déprotection des *N*-aminodipeptides

Les déprotections ont été réalisées selon les conditions évoquées précédemment, et ont permis l'obtention des espèces déprotégées pour les différentes familles.

II.4.1. Déprotection de l'extrémité *N*-terminale des dipeptides

Les différents chlorures d'ammonium ont tous été obtenus avec un rendement quantitatif, donc en s'affranchissant de la formation de *N*-aminodicétopipérazine, par acidolyse au moyen d'une solution de chlorure d'hydrogène dans l'acétate d'éthyle (Schéma 26).

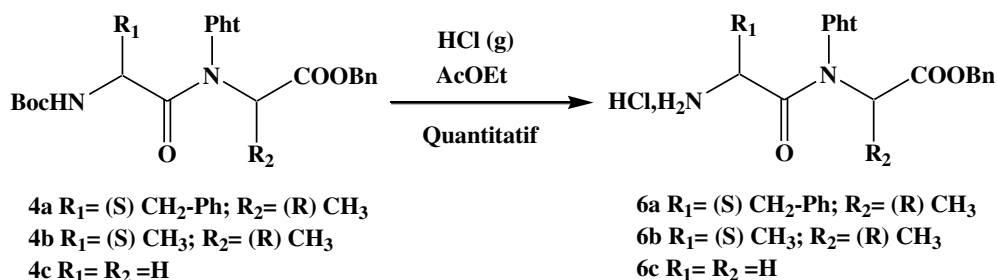


Schéma 26 Déprotection de l'ester tert-butyle des composés 4a, 4b et 4c

II.4.2. Déprotection de l'extrémité *C*-terminale des dipeptides

En ce qui concerne la déprotection de l'extrémité *C*-terminale des dipeptides, les composés désirés ont également été obtenus avec des rendements quantitatifs (Schéma 27). L'utilisation des micro-ondes (100°C, 100 W) en présence de 1,4 cyclohexadiène¹⁸³ a été testée. Cette méthode permet une production *in situ* de dihydrogène rendant cette étape beaucoup plus sûre. En outre, une importante diminution du temps de réaction fut observée lors de l'emploi de cette technologie : 8x5 min pour la famille comportant la glycine et 6x5min pour les deux autres familles contre une journée en conditions classiques (Schéma 27).

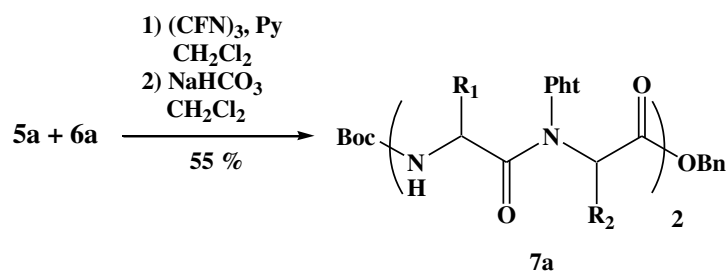


Schéma 29 Synthèse du tétrapseudopeptide 7a selon les conditions établies par Dautrey.

Nous avons dans un premier temps cherché à améliorer les conditions de couplage puis nous avons appliqué ces conditions aux deux autres familles.

II.5.1. Synthèse du tétramère 1:1-[α/α -N-amino]ester de la famille Phe-Ala

Lors de sa thèse, Bouillon¹⁸⁴ avait observé que le remplacement du groupement Fmoc par le groupement Boc contribuait à une diminution des rendements obtenus *via* la méthode aux fluorures d'acide, ce résultat pouvant s'expliquer par la dégradation de ceux-ci en stratégie Boc. Les rendements avaient pu ainsi être améliorés par une diminution de la température de la réaction. Ainsi, nous avons décidé de prévenir cette détérioration en testant l'influence de la température (Tableau 7). Le tétramère à 0°C, a pu être formé avec un rendement de 63% contre 55% à température ambiante (essais 1 et 2). Ces conditions étant incompatibles avec l'utilisation des micro-ondes, nous n'avons pas cherché d'optimisation par cette voie. Par contre, des essais (essais 4 et 5) ont été effectués au moyen de cette technologie en présence de HOBt/DIC mais sans permettre cependant une amélioration des rendements.

Essai	Conditions	T (°C)	Durée	Micro-ondes	Rendement en 7a (%) ^(a)
1	1) (CFN) ₃ , Py	T.A.	2 j	/	55
2	2) NaHCO ₃	0	2 j	/	63
3	BtOH/DIC Et ₃ N	T.A.	1 j	/	35
4		40	4x5min	20 W	40
5		40	6x5min	20 W	38

a : rendement en produit isolé pur calculé à partir du composé **5a**

Tableau 7 Nouvelles conditions et rendements (après purification) du couplage entre les composés 5a et 6a

II.5.2. Synthèse du tétramère 1:1-[α/α -N-amino]ester de la famille Ala-Ala

En se basant sur les résultats obtenus pour la famille Phe-Ala, nous avons cherché ainsi à déterminer les meilleures conditions de couplage entre les composés **5b** et **6b** (Tableau 8).

Contrairement à ce qui a été observé pour la famille précédente :

- La méthode au moyen des fluorures d'acide (essai 1) a permis d'isoler le tétramère avec un rendement trop faible (5 %) pour envisager son oligomérisation. Ce résultat est d'autant plus surprenant qu'il va à l'encontre de ce que Bouillon avait observé lors de sa thèse¹⁸⁴, à savoir une diminution des rendements de cette réaction avec l'augmentation de l'encombrement de la chaîne latérale du fluorure d'acide.
- Le tétramère n'a pas pu être obtenu non plus lors de l'utilisation de HOBt/carbodiimide (Tableau 8) comme agent de couplage (essais 2-4).

Essai	Conditions	Solvant	T (°C)	Durée	Micro-ondes	Rendement en 7b (%) ^(a)
1	1) (CFN) ₃ , Py 2) NaHCO ₃	CH ₂ Cl ₂	0	1 j	/	5
2	BtOH/DIC		T.A.	1 j	/	0
3	Et ₃ N		40	6x5 min	20 W	0
4	BtOH/DCC Et ₃ N		T.A.	1 j	/	0
5	PyBOP DIEA		T.A.	1 j	/	0
6	HATU	DMF	T.A.	12 h	/	10
7	Et ₃ N		70	4x5min	20 W	13

a : rendement en produit isolé pur calculé à partir des composés **5b**

Tableau 8 Conditions et rendements (après purification) du couplage entre les composés 5b et 6b

Face à ce problème, nous nous sommes alors tournés vers l'utilisation d'autres agents de couplage comme les sels de phosphonium (essai 5) et d'uronium (essai 6 et 7) mais sans plus de succès (récupération des produits de départ et formation de nombreux produits de dégradation non isolables). Toutefois, le couplage réalisé avec le HATU, activant fort, a permis d'augmenter le rendement (13%) mais toujours de manière insuffisante. Ce faible rendement et la difficulté rencontrée pour purifier le tétramère condamnent ainsi les perspectives d'oligomérisation.

II.5.3. Synthèse du tétramère 1:1-[α/α -N-amino]ester de la famille Gly-Gly

Nous avons cherché également pour cette famille à déterminer les meilleures conditions de couplage entre les composés **5c** et **6c**.

Les agents de couplage HATU et HOBt/DIC ont permis l'obtention du tétramère (Tableau 9), avec par ailleurs un meilleur rendement lors de l'utilisation d'HATU (essais 1 et 2). Ce rendement a pu être amélioré par l'emploi des micro-ondes (essais 3 à 5) afin d'atteindre une valeur très satisfaisante de 76 %. Ces conditions ont été retenues pour synthétiser les pseudotétrapeptides et procéder aux oligomérisations ultérieures sans tester d'autres méthodes ni tenter d'optimiser les rendements obtenus.

Essai	Conditions	Solvant	T (°C)	Durée	Micro-ondes	Rendement en 7c (%) ^a
1	BtOH/DIC Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	T.A.	1 j	/	20
2	HATU Et ₃ N	DMF	T.A.	12 h	/	45
3			70	2x5min	20 W	55
4			70	6x5min	20 W	65
5			70	10x5min	20 W	76

a : rendement en produit isolé pur calculé à partir des composés 5c

Tableau 9 Conditions et rendements (après purification) du couplage entre les composés 5c et 6c

II.6. Synthèse d'oligomères 1:1-[α/α -N-amino]esters de plus grande taille

La synthèse de nouveaux oligomères à 6 et 8 résidus a pu être envisagée par répétition des conditions de déprotections et de couplages préalablement utilisées pour la famille Gly/Gly. Afin de permettre une synthèse en un minimum d'étapes, nous avons décidé de réaliser une synthèse par bloc de ces oligomères. Ainsi, par exemple, les octamères seront obtenus par réaction entre un tétrapeptide N-déprotégé et un tétrapeptide C-déprotégé. Nous indiquerons également les résultats obtenus avec la famille Phe/Ala.

II.6.1. Réactions de déprotection des tétramères 1:1-[α/α -N-amino]esters

Les déprotections des tétramères de ces deux familles ont été réalisées dans les mêmes conditions que précédemment par acidolyse pour l'extrémité N-terminale et par hydrogénolyse catalysée par du Pd/C 10% pour l'extrémité C-terminale (Schéma 30).

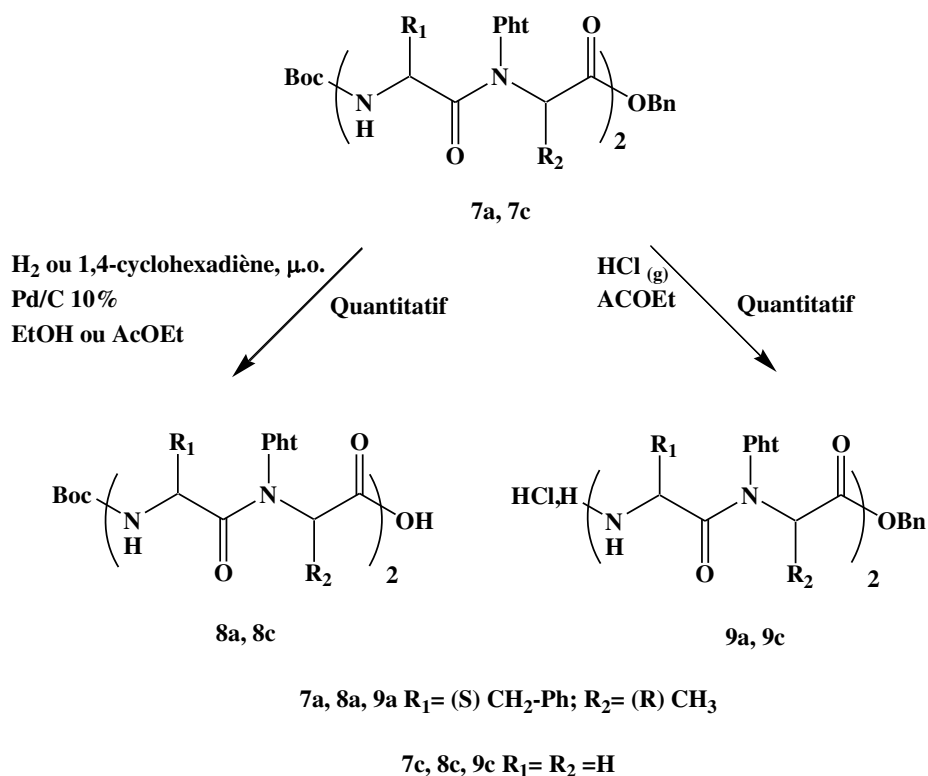


Schéma 30 Déprotections des extrémités C- et N-terminales des tétramères 7a et 7c

Les déprotections des extrémités N-terminales s'avèrent aussi efficaces que sur les dimères et permettent l'obtention, avec des rendements quantitatifs, des amines déprotégées sous forme de chlorhydrate.

Les conditions de déprotection de l'extrémité C-terminale utilisées sur les dimères rendent possible la formation des dérivés acides correspondants dans les deux cas. Bien que ces produits soient générés avec un rendement quantitatif, il est à noter que leur obtention est plus lente que dans le cas de la déprotection des dimères aussi bien de manière classique qu'en utilisant les micro-ondes¹⁸³ (Tableau 10).

Composé	Solvant	Temps	Rendement (%) ^(a)
5a	AcOEt	6x5min	100
5c		8x5min	100
8a		10x5min	100
8c		17x5min	100
8c		8x10min	100

a : rendement (après purification) calculé respectivement pour les produits **5** et **8** à partir des composés **4** et **7**

Tableau 10 Conditions et rendements (après purification) de formation des composés 5a, 5c, 8a et 8c sous micro-ondes (150W, 100°C)

Cette différence de cinétique est particulièrement marquée pour la famille contenant la glycine, où il faut 17x5min aux micro-ondes pour déprotéger de manière quantitative le tétramère contre 8x5min pour la déprotection totale du dimère. Nous verrons dans la partie analyse conformationnelle de ce mémoire, que pour ces deux familles, des liaisons hydrogène sont présentes en solution dans le chloroforme pour les oligomères de plus grande taille que les pseudodipeptides. De même, un repliement de la chaîne dû à une structuration de ces composés dans l'acétate d'éthyle pourrait empêcher l'interaction entre le palladium sur charbon et la molécule et expliquerait probablement ce résultat. L'absence d'encombrement de la glycine contrairement à la phénylalanine, permettrait un repliement de la chaîne plus favorable et expliquerait ainsi la plus grande différence de cinétique entre la déprotection du dimère et celle du tétramère observée pour la famille comportant la glycine. L'étude dans le chloroforme a d'ailleurs montré une structuration différente entre ces deux familles en raison de l'encombrement stérique moindre de la glycine.

II.6.2. Oligomérisation des composés de la famille Phe-Ala

Dans un premier temps, des problèmes de pureté d'un lot de fluorure de cyanuryle, empêchant l'obtention des tétrapeptides, nous ont contraints à effectuer nos réactions de couplage (Tableau 11) pour la synthèse des hexa et octa 1:1- $[\alpha/\alpha\text{-}N\text{-amino}]$ mères au moyen du couple HOBt/DIC. Dans les deux cas, cette méthode n'a pas permis la formation des composés désirés mais une récupération totale pour l'octamère et partielle dans le cas de l'hexamère des réactifs de départ. Face à ce problème, l'utilisation de HATU a également été envisagée. Cependant cet agent de couplage n'a pas rendu possible, de manière surprenante à la vue des résultats des autres familles, l'obtention du tétramère **7a**. Néanmoins, dans un second temps la réception de nouveaux lots de fluorure de cyanuryle, nous a permis d'obtenir des oligomères à 6 et 8 résidus (Schéma 31).

Composé	Conditions	Rendement (%) ^(a)
10a	BtOH/DIC/Et ₃ N	0
10a	1) (CFN) ₃ , Py 2) NaHCO ₃	53
11a	BtOH/DIC/Et ₃ N	0
11a	1) (CFN) ₃ , Py 2) NaHCO ₃	35

a: rendement (après purification) calculé respectivement pour les produits **10** et **11** calculé à partir des composés **5** et **8**

Tableau 11 Conditions et rendements (après purification) de formation des composés 10a et 11a

Il est à noter que les précautions mises en œuvre afin d'éviter la dégradation du fluorure d'acide n'ont pas permis l'amélioration des rendements pour ces oligomères.

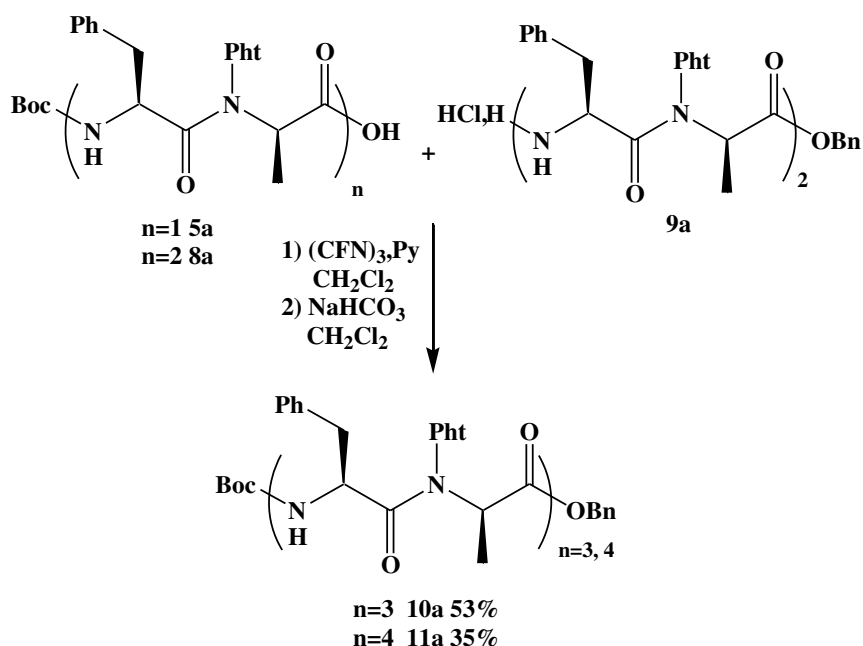


Schéma 31 Formation de l'hexa et octa 1:1-[α/α -N-amino]mères **10a** et **11a**

Pour ces deux oligomères, le brut réactionnel même après plusieurs jours d'agitation contenait toujours les composés de départ mettant en évidence des problèmes de réactivité de ces *N*-aminopeptides.

II.6.3. Oligomérisation des composés de la famille Gly-Gly

Pour la synthèse de l'hexa 1:1-[α/α -N-amino]mère de la famille Gly-Gly, nous avons tout d'abord essayé un couplage au moyen d'HATU dans le diméthylformamide entre le térapeptide *N*-déprotégé **9c** et le dipeptide *C*-déprotégé **5c**. Ce résultat a été comparé avec celui obtenu entre le térapeptide *C*-déprotégé **8c** et le dipeptide *N*-déprotégé **6c**. Les deux voies de synthèse ont permis de générer le composé désiré avec des rendements respectifs de 44 et 39 %. Ce rendement légèrement supérieur ainsi que la cinétique plus importante de la déprotection de l'extrémité *C*-terminale du dimère **4c** par rapport à celle au tétramère **7c** nous a incité à utiliser la réaction de couplage entre les composés **5c** et **9c** afin de synthétiser l'hexamère (Schéma 32). La formation de l'octamère a aussi été réalisée dans ces mêmes conditions de couplage à partir du térapeptide *N*-déprotégé **9c** et du térapeptide *C*-déprotégé **8c** (Schéma 32). L'hexamère **10c** et l'octamère **11c** ont été obtenus avec des rendements moyens respectifs de 40 et 20 %. Comme pour la famille précédente, les bruts réactionnels contenaient toujours les composés de départ mettant encore une fois en évidence des problèmes de réactivité.

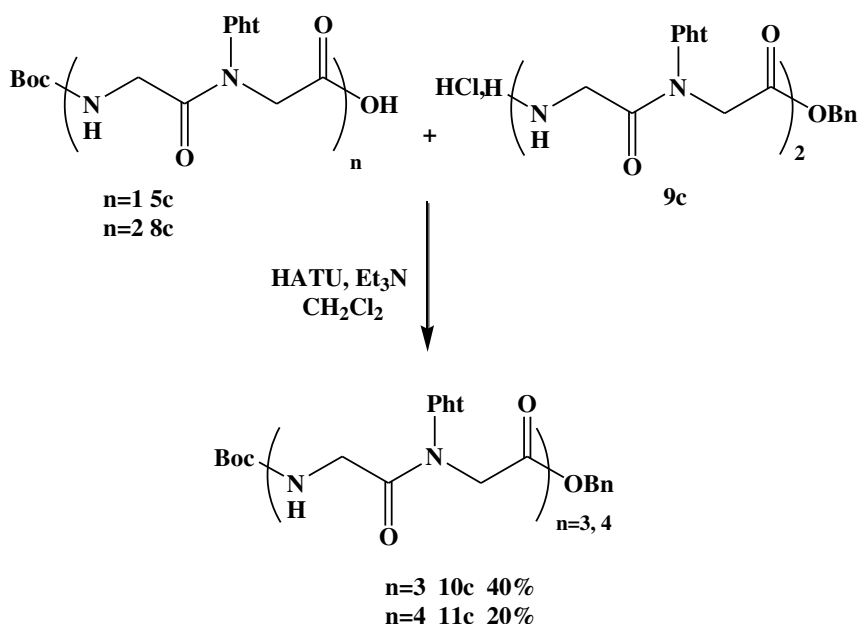


Schéma 32 Formation des hexa et octa 1:1-[α/α-N-amino]mères 10c et 11c

De plus, les difficultés de solubilisation de l'octamère dans des solvants usuels et ce même dans le méthanol à chaud ont rendu sa parfaite purification et son étude structurale impossibles. Pour cette raison, il a été décidé de ne pas chercher à poursuivre la synthèse d'oligomères de plus grande taille dans cette famille.

II.7. Bilan de la synthèse des oligomères esters.

Les différentes synthèses réalisées ont donné accès à de nouveaux oligomères pour les familles Ala-Ala et Gly-Gly. Les rendements déterminés pour les étapes de formation des pseudodipeptides et des oligomères sont répertoriés pour chaque famille dans le tableau suivant (Tableau 12).

Composés	Rendement(%)	Rendement(%)	Rendement(%)
	Xaa ₁ =(S)-Phe Xaa ₂ =(R)-Ala	Xaa ₁ =(S)-Ala Xaa ₂ =(R)-Ala	Xaa ₁ =Gly Xaa ₂ =Gly
BocXaa ₁ Ψ[CON(Pht)]Xaa ₂ OBn	4a 83	4b 80	4c 85
Boc(Xaa ₁ Ψ[CON(Pht)]Xaa ₂) ₂ OBn	7a 63	7b 13	7c 75
Boc(Xaa ₁ Ψ[CON(Pht)]Xaa ₂) ₃ OBn	10a 53	/	10c 40
Boc(Xaa ₁ Ψ[CON(Pht)]Xaa ₂) ₄ OBn	11a 35	/	11c 20

Tableau 12 Récapitulatifs des rendements (après purification) de synthèse des 1:1-[α/α-N-amino]oligomères

Les différents oligomères linéaires pour les familles Phe-Ala et Gly-Gly ont été générés avec des rendements tout à fait satisfaisants. Par contre la formation du tétramère de la famille Ala-Ala avec un rendement trop faible (13 %) ne nous a pas incité à poursuivre son oligomérisation.

L'étude structurale des oligomères de la famille Gly-Gly détaillée dans la partie étude conformationnelle de ce mémoire permettra de comparer les résultats obtenus avec ceux des familles Val-Ala et Phe-Ala. Dans cette perspective, nous nous sommes également intéressés à leurs homologues amides.

II.8. Amidation des oligomères esters

Lors de sa thèse, Dautrey a été amené à synthétiser et étudier différents composés modèles afin de déterminer la nature des liaisons hydrogène présentes dans ses molécules. La présence d'un motif amide primaire dans des molécules modèles permet, en effet, de mimer la présence d'un acide α -aminé supplémentaire dans le squelette pseudopeptidique et simplifie alors l'étude conformationnelle en raison de la suppression des deux derniers résidus du côté C-terminal.

Dans cette optique, nous nous sommes intéressés à la synthèse des oligomères mixtes de type 1:1-[α/α -N-amino] amides de la famille Gly-Gly.

Une méthode simple et directe de transformation d'une fonction ester en fonction amide a été dans un premier temps testée. Cette synthèse repose sur l'utilisation d'hydroxyde d'ammonium (Schéma 33) dans le méthanol.

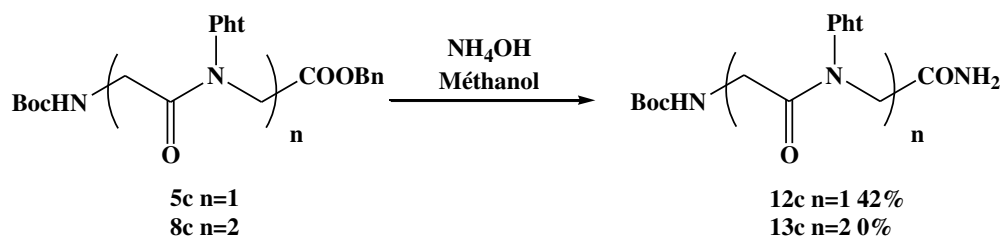


Schéma 33 Synthèse des amides primaires 12c et 13c au moyen de NH_4OH

Malheureusement, cette réaction qui a permis l'obtention du composé **12c** avec un rendement de 42 % s'est montrée non reproductible et n'a pas rendu possible la formation du tétramère amide **13c**. En effet, une dégradation du groupement phthalimide fut observée lors des essais réalisés.

Nous nous sommes alors basés sur la méthode¹⁸⁵ utilisée par Dautrey, dans laquelle l'acide est traité par du Boc_2O , de la pyridine et du NH_5CO_3 . Les composés **12c** et **13c** ont ainsi pu être synthétisés avec des rendements respectifs de 46 % et 60 %. (Schéma 34). Il est à noter qu'en raison des problèmes de solubilité déjà rencontrés pour le tétramère amide **13c**, l'amidification de l'hexamère ester ne fut pas testée.

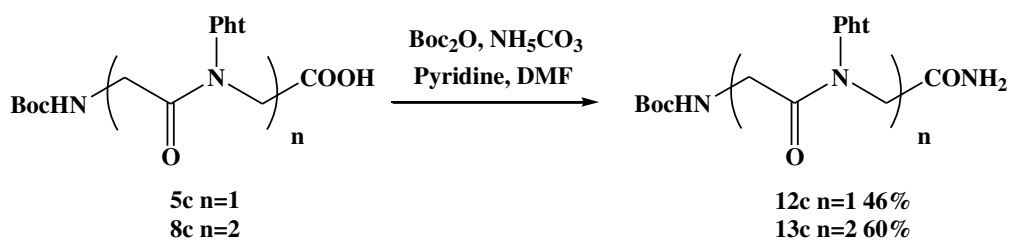


Schéma 34 Synthèse des amides primaires 12c et 13c par aminolyse d'acide

Malgré des rendements relativement moyens, nous avons réussi à isoler les composées amides **12c** et **13c** en quantité suffisante pour permettre leur analyse conformationnelle. Celle-ci sera présentée dans la partie étude structurale de ce mémoire (chapitre III IV.2 et IV.4).

III. SYNTHÈSE DES CYCLO 1:1[α/α -N-AMINO]MÈRES

III.1. Les cyclopeptides

Depuis quelques années, le nombre de publications traitant des peptides cycliques biologiquement actifs a rapidement augmenté. Ces différentes études qui concernent aussi bien des cyclopeptides naturels que de synthèse, s'intéressent au rôle que ces molécules peuvent jouer dans la découverte de nouveaux médicaments.

Les cyclopeptides présentent l'avantage de posséder une structure qui permet une préorganisation conformationnelle due aux rotations restreintes de leurs liaisons. Ainsi, cette caractéristique peut permettre de favoriser l'empilement de macrocycles peptidiques ou non au moyen de liaisons hydrogène intermoléculaires lorsque ces composés sont plans. Dans ce cas, la superposition de ces macrocycles conduit alors à la formation de nanotubes.

III.2. Méthodes de cyclisation d'oligomères pseudopeptidiques

De nombreuses méthodes (Figure 26) permettent d'effectuer la cyclisation d'une séquence peptidique. La plus simple consiste en la formation d'un pont disulfure, obtenu par oxydation de deux fonctions thiols situées sur deux cystéines. Parmi les autres méthodes, les cyclisations « chaîne latérale à chaîne latérale » et « tête-à-queue » sont les exemples les plus communs pour former un macrocycle peptidique.

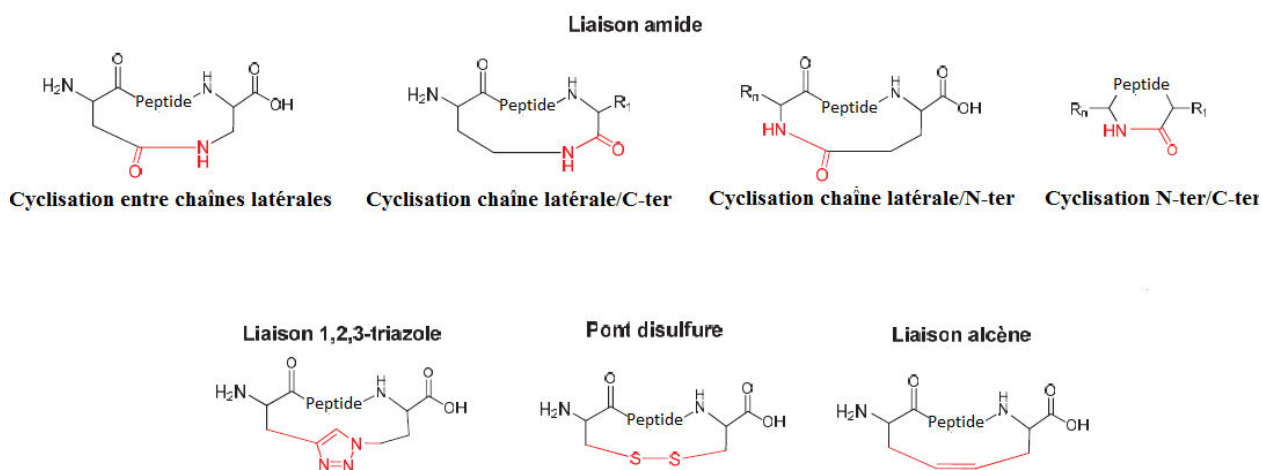


Figure 26 Différentes méthodes de cyclisation. Figure issue de la thèse de Malcor⁴¹

Les cyclisations « tête à queue » représentent la plupart du temps sur un couplage peptidique entre les extrémités C-terminale et N-terminale d'une même molécule permettant ainsi la formation d'un pont amide. Dans le cas de pseudopeptides, l'étape de cyclisation peut également servir à créer un lien peptidique modifié. Ainsi par exemple, le groupe de Yang a synthétisé un cyclohexamère mixte 1:1- $[\alpha/\alpha\text{-aminoxy}]$ ⁷² (Schéma 35) par couplage en présence de diphénylphosphorylazide (DPPA) entre les extrémités de l'hexamère linéaire mixte 1:1- $[\alpha/\alpha\text{-aminoxy}]$ préalablement déprotégées successivement au moyen d'hydrazine puis par traitement avec le TFA. Cette réaction en milieu très dilué (0.5 mM) a ainsi permis d'obtenir le composé cyclique avec un rendement global de 30%⁷².

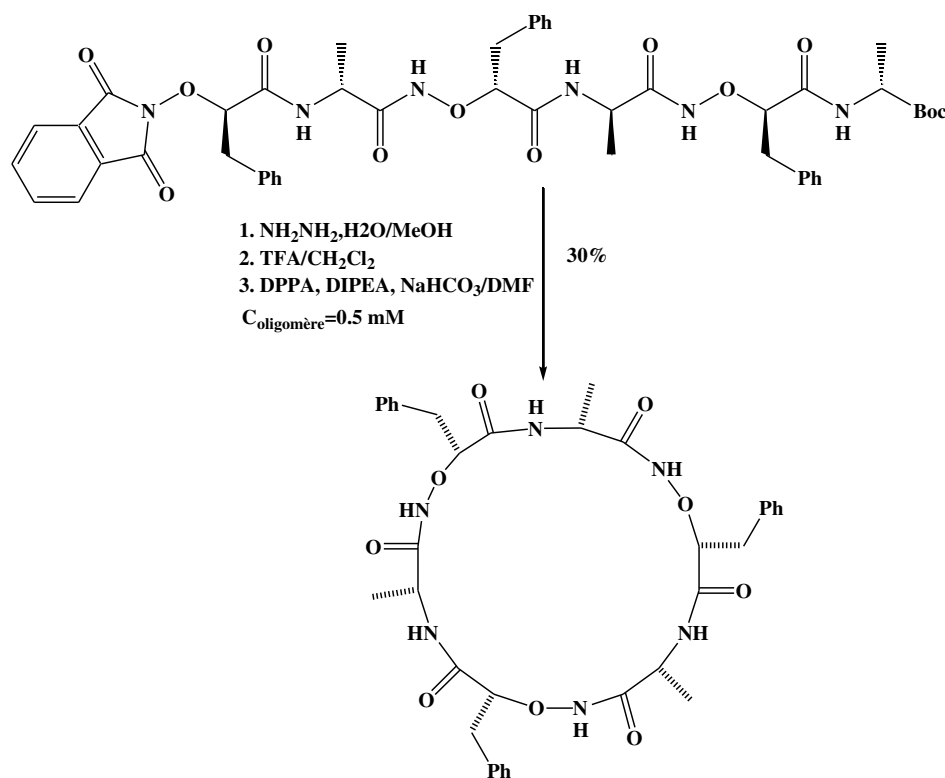


Schéma 35 Synthèse d'un cyclohexamère mixte 1:1- $[\alpha/\alpha\text{-aminoxy}]$ par Yang⁷².

Le succès ou l'échec d'une macrocyclisation est liée à l'aptitude du précurseur linéaire à adopter une préorganisation conformationnelle permettant à ces extrémités réactives d'être proches spatialement afin de favoriser la fermeture du cycle. La cyclisation des peptides n'est ainsi pas aisée en raison de la présence du lien amide. En effet, la conformation *trans* de ce lien empêche les peptides de petites tailles d'adopter une conformation favorable à la cyclisation. Ce problème n'est cependant généralement pas rencontré pour des peptides de plus de sept acides aminés⁴². L'incorporation d'un élément structurant pouvant plier la molécule est une voie pour favoriser la cyclisation. Par exemple, l'introduction d'un acide aminé de configuration absolue R dans des peptides possédant uniquement des acides aminés S est connue comme exerçant des effets induisant un repliement. Cette stratégie a ainsi permis d'améliorer les rendements de nombreuses cyclisations de peptides^{45,46}. En outre, il a été prouvé, par de nombreux exemples^{38,39,47-51}, que les α -peptides possédant une alternance de configurations absolues R,S sont plus aisément cyclisés. La configuration absolue des acides aminés joue ainsi un rôle clef dans la synthèse de cyclopeptides. De plus, les pseudopeptides, par leur structuration potentielle, sont des molécules intéressantes en vue d'une cyclisation. Ainsi nos composés paraissent être de bons candidats afin de permettre la macrocyclisation en raison de leur structuration et de l'alternance R-S pour les composés de la famille Phe-Ala.

Parmi les différentes méthodes de cyclisation, notre choix s'est porté sur la cyclisation en haute dilution, méthode utilisée au sein du laboratoire. Afin de favoriser les réactions intra- au détriment des réactions intermoléculaires, et donc minimiser les risques d'oligomérisation supplémentaire entre les oligomères déprotégés présents en solution, cette cyclisation requiert deux paramètres cruciaux :

- le milieu réactionnel doit impérativement être très dilué, de l'ordre de 1 mM.
- l'ajout du composé à cycliser doit se faire goutte à goutte très lentement afin de permettre l'homogénéisation du milieu

Cette méthode est toutefois lente et demande des quantités de solvants très importantes. Une alternative possible aurait été d'effectuer cette réaction de cyclisation sur support solide, afin de réaliser des cyclisations en milieu concentré sans craindre de réactions intermoléculaires. Toutefois, comme évoqué précédemment, l'étude de Felten¹⁸ a montré une déprotection partielle du motif phthalimide lors de l'étape de clivage.

III.3. Choix de la méthode et synthèse des oligomères cycliques 1:1-[α/α -N-amino]mères

III.3.1. Choix de la méthode de synthèse des oligomères cycliques

Au sein du laboratoire, Moussodia⁹ s'est inspiré de la méthode employée par l'équipe de Le Grel¹⁸⁶ pour la synthèse de ses cyclo 1:1-[α/α -N^q-Bn-hydrazino]mères. Étant dans l'impossibilité de se fournir en HOBt, au moment de tester les conditions de couplages peptidiques intramoléculaires, il avait dû se tourner vers un autre agent de couplage. Dans un souci de favoriser les couplages peptidiques intra- au détriment des intermoléculaires,

il a décidé d'utiliser le HBTU, réputé agent de couplage moins réactif que le HATU, après avoir au préalable retiré les protections des extrémités de ces composés (Schéma 36).

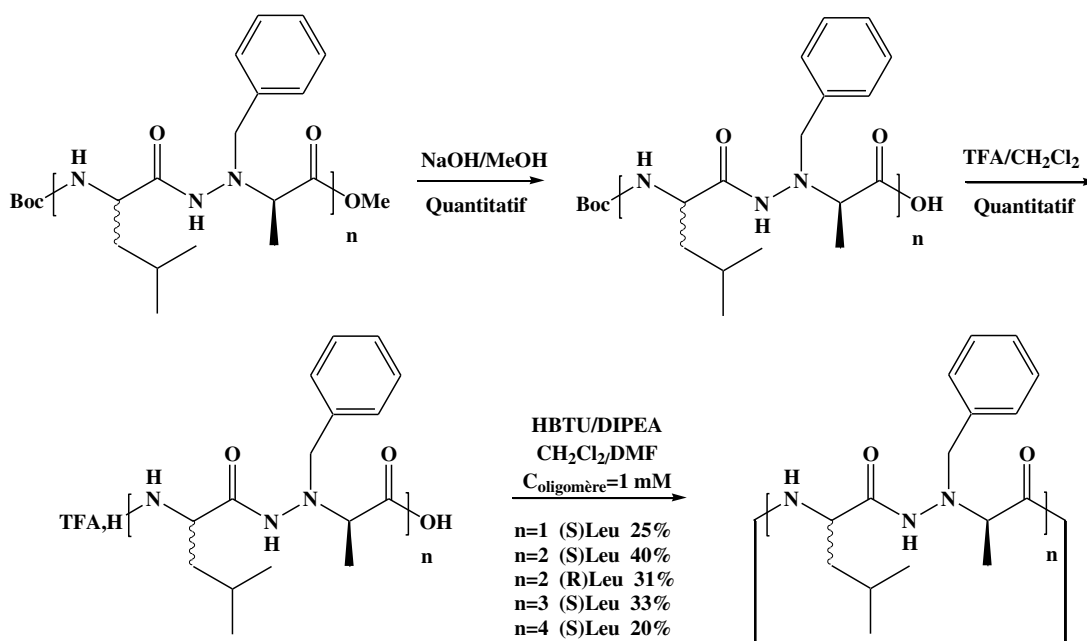


Schéma 36 Cyclisation des 1:1-[α/α -N ^{α} -Bn-hydrazino]mères.

L'emploi de cet agent de couplage a permis d'identifier et d'isoler cinq cyclo 1:1-[α/α -N ^{α} -Bn-hydrazino]mères allant du cyclodimère jusqu'au cyclooctamère. Moussodia a pu tester ensuite d'autres agents de couplage notamment le couple HOBt/EDC avec lequel des rendements quasi-similaires ont été obtenus.

III.3.2. Synthèse des cyclo 1:1-[α/α -N-amino]mères

Nous avons décidé de tester ces conditions à savoir les couples HBTU/DIPEA et HOBt/EDC afin de synthétiser des cyclo 1:1-[α/α -N-amino]mères. Dans un premier temps, l'extrémité C-terminale a été déprotégée au moyen d'une hydrogénolyse catalysée par du Pd/C 10% (Schéma 37). Puis, dans un second temps, le groupement Boc a été retiré de la partie N-terminale au moyen d'une solution de chlorure d'hydrogène anhydre dans l'acétate d'éthyle permettant ainsi de former les amines déprotégées sous forme de chlorhydrate. Les cyclisations utilisant le couple HBTU/DIPEA ont ensuite été effectuées dans du CH₂Cl₂ anhydre contenant le HBTU dissous au préalable dans du DMF. Celles, reposant sur le couple HOBt/EDC sont quant à elles effectuées uniquement dans du CH₂Cl₂ anhydre. L'oligomère linéaire sous forme d'amine obtenu après traitement du chlorhydrate par la DIPEA pour le couple HBTU/DIPEA et par la triéthylamine pour le couple HOBt/EDC est ensuite ajouté au milieu réactionnel sous agitation et sous flux d'azote par un goutte à goutte très lent, de façon à atteindre une concentration finale en oligomère dans le mélange d'environ 1 mM.

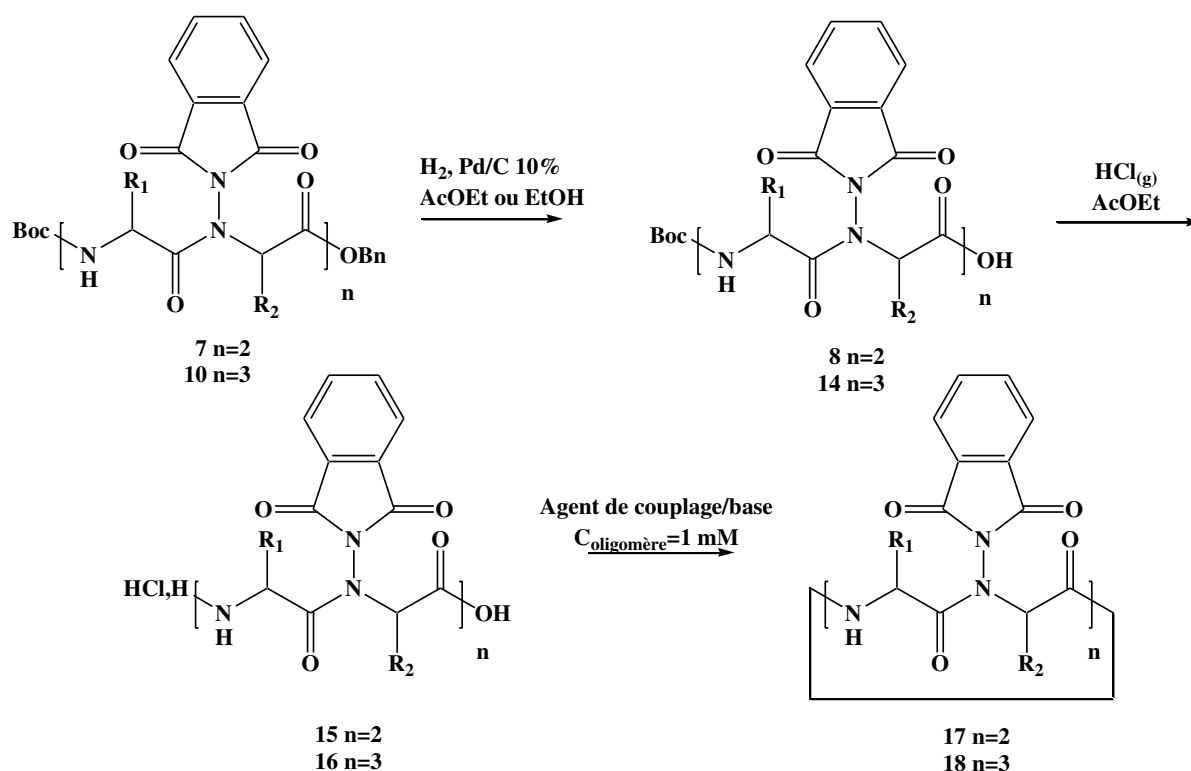


Schéma 37 Voie de cyclisation des 1:1-[α/α -N-amino]mères.

III.3.2.a. Synthèse des cyclo 1:1-[α/α -N-amino]mères de la famille Phe-Ala

Les composés **15a** ($n=2$) et **16a** ($n=3$) ont été formés avec des rendements quantitatifs¹⁸⁷, selon la méthode décrite précédemment. L'utilisation du couple HBTU/DIPEA a ensuite permis l'obtention par couplage des cyclo-tétramère **17a** et -hexamère **18a** de la famille comportant la phénylalanine avec des rendements moyens respectifs de 23 et 15 % (Tableau 13). Contrairement à ce qui avait été observé par Moussodia, le couple HOBt/EDC n'a pas permis de générer le tétramère cyclique et n'a ainsi pas été testé pour la synthèse de l'hexamère cyclique **18a**.

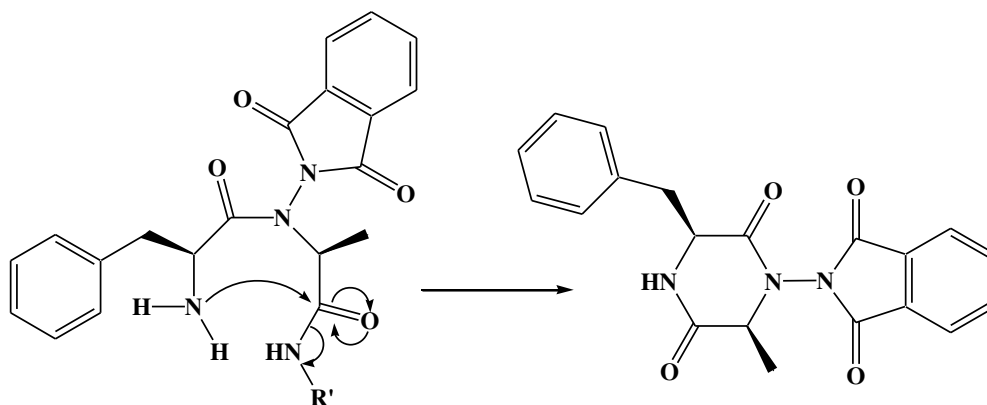
Composé	n	Conditions	Rendements (%) ^(a)
17a	2	HBTU/DIPEA	23
		HOBt/EDC/Et ₃ N	0
18a	3	HBTU/DIPEA	15

a: rendement calculé à partir des composés **15a** et **16a**

Tableau 13 Conditions et rendements (après purification) de formation des composés **17a** et **18a**

Il est à noter que la séparation par colonne chromatographique réalisée pour purifier l'hexamère **18a** a permis d'isoler la N-aminodicétopipérazine avec un rendement de 11%. Ce composé avait notamment été identifié lors des tentatives de déprotection de l'extrémité N-terminale du dipeptide de la famille Phe-Ala au moyen d'un mélange TFA/CH₂Cl₂ et lors de différents essais de couplage pour la synthèse du térapeptide de cette même

famille lors des travaux de Dautrey¹⁵. Différentes études¹⁸⁸ concernent la formation de dicétopipérazines : cette cyclisation peut être favorisée notamment par la présence de deux acides aminés de configuration inverse ainsi que par le rapport *cis/trans* du lien amide¹⁸⁹. Ainsi, la formation de ce composé peut être due à l'attaque nucléophile de l'atome d'azote de l'amine sur le carbonyle du premier lien amide et indique que le premier lien *N*-aminoamide de l'hexamère déprotégé est certainement de conformation *cis*, conformation favorisant son obtention (Schéma 38).



Forme *cis* du premier lien *N*-aminoamide

Schéma 38 Mécanisme de formation de la *N*-aminodicétopipérazine lors de la synthèse du composé 18a.

La formation de ce composé explique en partie la diminution des rendements observés lors de la synthèse du tétramère cyclique **17a** avec la réduction de la vitesse d'ajout (rendement moyen de 17 % lors de l'ajout en 3h contre 23 % lors de l'ajout en 1h30). En effet, dans l'ampoule de coulée, le composé sous forme de sel est alors en contact avec la base conduisant ainsi à la formation de *N*-aminodicétopipérazine.

Différentes précautions pourraient néanmoins permettre de réduire la formation de ce composé indésirable :

- Diminuer le temps d'addition de l'oligomère : cependant il existerait dans ce cas un risque de favoriser les réactions inter- au détriment des réactions intramoléculaires ce qui augmenterait les risques d'oligomérisation supplémentaire entre les oligomères déprotégés présents en solution.
- Changer de base : le choix de la base peut favoriser l'acylation^{190,191} ; l'utilisation de la triéthylamine et de NaHCO₃ avait permis à Dautrey¹⁵ d'obtenir le tétramère linéaire avec de meilleurs rendements.
- Ajouter la base en dernier dans le mélange contenant le chlorhydrate afin de favoriser l'acylation avant cette réaction¹¹.
- Utiliser un activant fort comme le HATU pour empêcher la réaction parasite, avec encore une fois le risque de favoriser les réactions intermoléculaires.

III.3.2.b. Synthèse des cyclo 1:1-[α/α -N-amino]mères de la famille Gly-Gly

Pour la famille Gly-Gly, l'utilisation des couples HATU/DIPEA et HBTU/DIPEA n'a pas donné accès au tétramère cyclique **17c** (Tableau 14). Un activant plus fort à savoir le couple HATU/Et₃N n'a pas rendu possible la synthèse du composé souhaité mais a mis en avant la formation majoritaire d'un composé également observé lors du couplage avec HBTU/DIPEA. Les données infrarouges et RMN obtenues ainsi que la spectroscopie de masse n'ont cependant pas permis d'identifier pour le moment ce produit et donc d'expliquer sa formation. Toutefois, l'obtention d'une structure par diffraction des rayons X, indique une structure globale de la molécule mais des incertitudes demeurent quant à l'attribution exacte des atomes de la molécule. Nous avons alors envisagé une analyse élémentaire afin de déterminer les pourcentages exacts des différents atomes au sein de ce composé. Toutefois, étant dans l'impossibilité d'obtenir le composé de manière parfaitement pur, nous n'avons pas pu élucider ce mystère.

Composé	Conditions	Rendement (%) ^(a)
17c	HBTU/DIPEA	0
	HOBt/EDC/Et ₃ N	0
	HATU/DIPEA	0
Inconnu	HBTU/DIPEA	21
	HOBt/EDC/Et ₃ N	0
	HATU/DIPEA	21

a: rendement calculé à partir du composés **15c**

Tableau 14 Conditions et rendements (après purification) de formation du composé inconnu.

La synthèse du cyclohexamère **18c** n'a pas pu être testée en raison des problèmes rencontrés lors de la déprotection de l'extrémité C-terminale de l'hexamère linéaire **10c**. En effet, les conditions utilisées précédemment permettent d'obtenir le dérivé d'acide **14c** avec un rendement très faible de 15%. Comme évoqué précédemment pour le tétramère, un repliement de la chaîne faiblement encombrée de cette famille due ou non à une éventuelle structuration pourrait expliquer la difficulté de cette déprotection en gênant l'approche du catalyseur sur la molécule. De plus, des problèmes de dégradation dus à la cinétique extrêmement lente de cette réaction rendent impossible la formation de ce composé avec des rendements convenables. Afin d'augmenter la vitesse de réaction, l'emploi d'acide acétique en quantité catalytique¹⁷³ puis comme solvant¹⁹² s'est avérée sans influence sur le rendement (18 %).

Des essais sur les dipeptides reposant sur d'autres méthodes comme l'utilisation de TFA¹⁹³ ou d'HBr^{194,195} ont été réalisées dans le but de déprotéger les deux extrémités en même temps. Cependant, ces tentatives n'ont conduit qu'à la déprotection de l'extrémité N-terminale.

D'autres essais ont été réalisés au moyen d'un microréacteur à hydrogénation (H-Cube de ThalèsNano) (Tableau 15), l'un des avantages de cet appareil réside en la possibilité de travailler à des températures et pressions élevées : 100°C et 100 bars.

Composé	T(°C)	P (bars)	Débit (mL/min)	Passages	Rendement (%) ^(a)
5c	50	1	1	1	100
14c	50	1	1	3	44
14c	65	30	1	2	50
14c	100	50	1	1	0

a: rendement calculé (après purification) respectivement pour les produits **5c** et **14c** à partir des composés **4c** et **10c**

Tableau 15 Conditions et rendements (après purification) de formation des composés 5c et 14c en utilisant un microréacteur à hydrogénation.

Un premier test (50°C, 1 bar, 1 mL/min) a permis d'obtenir, à partir du dipeptide **4c** à une concentration de 5 mM dans l'acétate d'éthyle, le dérivé d'acide correspondant avec un rendement quantitatif.

L'utilisation de ces mêmes conditions sur l'hexamère **10c** a engendré la formation de l'hexamère C-déprotégé mais avec un rendement de seulement 44 % après 3 passages. L'emploi de conditions plus fortes (65°C, 30 bar, 1 mL/min) a également rendu possible cette déprotection avec un rendement comparable (50 %) après seulement deux passages dans le microréacteur à hydrogénation. Il est à noter que des conditions encore plus fortes (100°C, 50 bars, 1 mL/min), ont conduit à la dégradation totale du milieu réactionnel.

L'hexamère C-déprotégé **14c** a été formé avec un rendement qui mériterait d'être amélioré pour envisager la cyclisation de l'hexamère déprotégé à ces deux extrémités. L'utilisation d'un solvant destructurant pourrait être une voie prometteuse pour faciliter cette réaction.

III.4. Fonctionnalisation de l'atome d'azote latéral cyclo 1:1-[α/α -N-amino]mères

Les avantages de la présence du groupement phtalimide sont multiples. Il favorise la réaction de Mitsunobu, en renforçant le caractère acide du proton engagé grâce à ses deux groupements carbonyles. De plus, ce groupement protecteur est impliqué dans la structuration des familles étudiées par Dautrey, pourrait l'être potentiellement dans nos molécules. En effet, le groupement phtalimide possède plusieurs éléments, comme des groupements carbonyles et un noyau aromatique, pouvant être engagés respectivement dans des liaisons hydrogène et dans des interactions de type π - π stacking. Ainsi, le remplacement ou la suppression de cette protection est une voie intéressante pour modifier ou permettre la structuration de nos composés.

III.4.1. Méthodes de modification de la protection de l'atome d'azote latéral

III.4.1.a. Réaction de transprotection des *N*-aminopeptides

Dans l'optique d'élargir la nature des protections possibles pour les *N*-aminodipeptides, des réactions de transprotection¹⁷ des *N*-aminopeptides ont été mises au point permettant ainsi de remplacer le motif phtalimide par un groupement Boc.

La première méthode (Schéma 39) utilise la méthylamine afin de provoquer l'ouverture du motif phtalimide. Bien que cette méthode soit très efficace, elle pose cependant plusieurs problèmes comme l'utilisation du perchlorate de magnésium, composé potentiellement explosif, et la formation du méthylphtalimide parfois difficile à éliminer lors des purifications¹⁷.

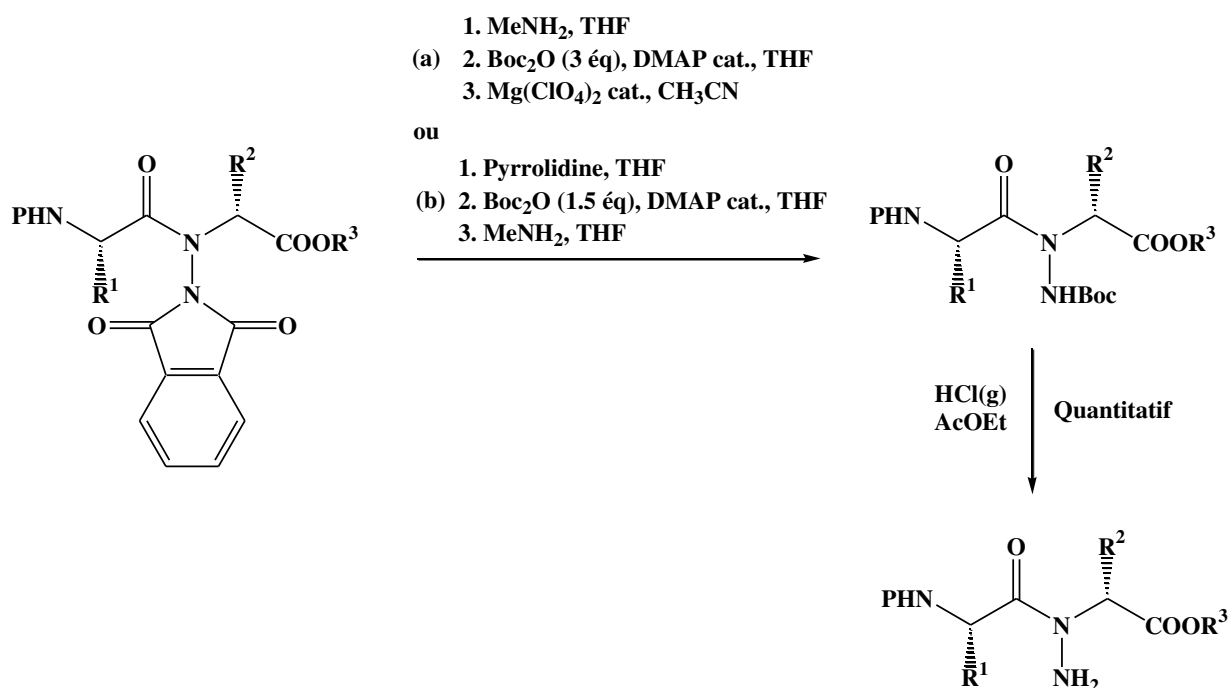


Schéma 39 Transprotection du groupement phtalimide par l'utilisation de la méthylamine (a) et de la pyrrolidine (b) puis déprotection de la fonction amine par acidolyse

Afin d'éviter les problèmes évoqués ci-dessus, Felten¹⁸ a appliqué des conditions de transprotection du groupement phtalimide en groupement Boc, mises au point sur des α -hydrazinoesters¹¹ à différents *N*-aminopeptides. Dans cette technique, une amine secondaire (Schéma 39) la pyrrolidine qui remplace la méthylamine permet l'ouverture du motif phtalimide sans être toutefois suffisamment nucléophile pour réagir de façon intramoléculaire et éliminer le motif aromatique. Ce dernier est alors retiré au moyen de méthylamine après substitution du H β par le groupement Boc.

Ces travaux ont rendu possible la modification de la protection du motif *N*-aminoamide. D'autres groupements Z et COCF₃ pourraient être également introduits par cette méthode comme en témoignent les travaux réalisés sur les hydrazinopeptides¹¹.

Felten a ainsi pu obtenir des *N*-aminopeptides mono-protégés sur l'atome d'azote β par un groupement Boc avec d'excellents rendements.

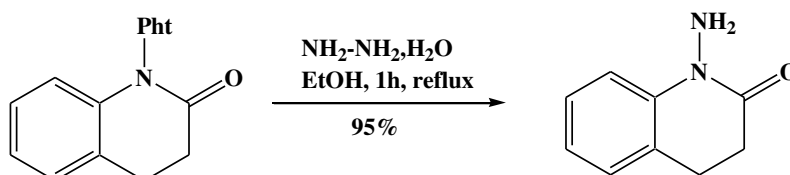
La déprotection totale de l'atome d'azote latéral a alors été décrite à partir de ces composés mono-protégés par action d'une solution de chlorure d'hydrogène anhydre dans l'acétate d'éthyle (Schéma 39). Cette étape n'est cependant pas applicable à nos pseudopeptides linéaires car elle entraînerait alors le déprotection de l'extrémité *N*-terminale. Par contre, cette voie serait intéressante pour retirer le groupement phtalimide sur les pseudopeptides cycliques.

III.4.1.b. Méthodes d'élimination du groupement phtalimide

D'autres méthodes¹⁹⁶ plus simples sont décrites dans la littérature afin d'éliminer un groupement phtalimide. Nous présenterons dans la suite les principales.

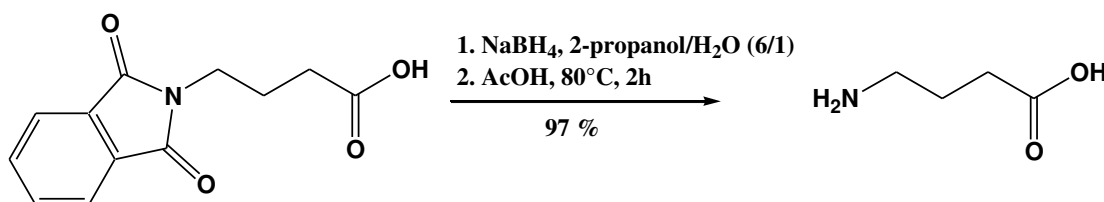
- Méthode à partir d'hydrazine

La voie la plus commune repose sur l'utilisation d'hydrazine¹⁹⁷⁻¹⁹⁹ et de ses dérivés²⁰⁰ comme la méthylhydrazine²⁰¹. L'usage d'hydrazine est d'autant plus intéressant qu'il permet l'élimination plus spécifique du groupement phtalimide d'un lien *N*-aminoamide²⁰² (Schéma 40) avec d'excellents rendements.



- Méthode à partir de borohydrure de sodium

Une autre méthode basée sur la réduction partielle du groupement phtalimide^{203,204} au moyen de borohydrure de sodium (Schéma 41) est rapportée comme particulièrement efficace et ce même dans les cas où l'hydrazine s'avère inefficace.



- Méthode à partir d'hydroxyde de sodium

Lors de la synthèse de mélatonine, He¹⁸¹ a quant à lui utilisé de l'hydroxyde de sodium afin d'éliminer le groupement phtalimide. Après cette saponification et un traitement avec de l'acide sulfurique sous irradiation micro-ondes, cette méthode a généré le composé déprotégé avec un rendement de 70 % (Schéma 42).

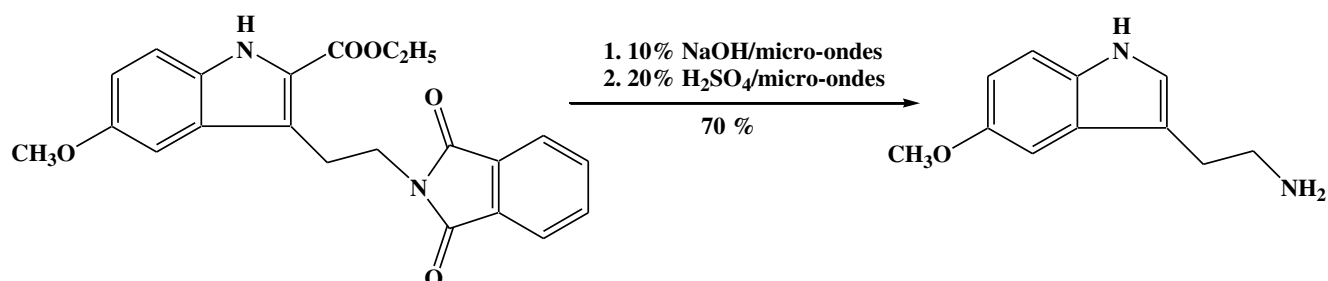


Schéma 42 Déprotection en milieu basique.

III.4.2. Déprotection de l'atome d'azote latéral des cyclo 1:1-[α/α -N-amino]mères.

Nous avons ainsi décidé d'appliquer ces différentes méthodes aux cyclo 1:1-[α/α -N-amino]mères préalablement obtenus. La méthode utilisant l'hydrazine (Schéma 43) a permis de retirer la protection du motif N-aminoamide avec un excellent rendement de 85 %.

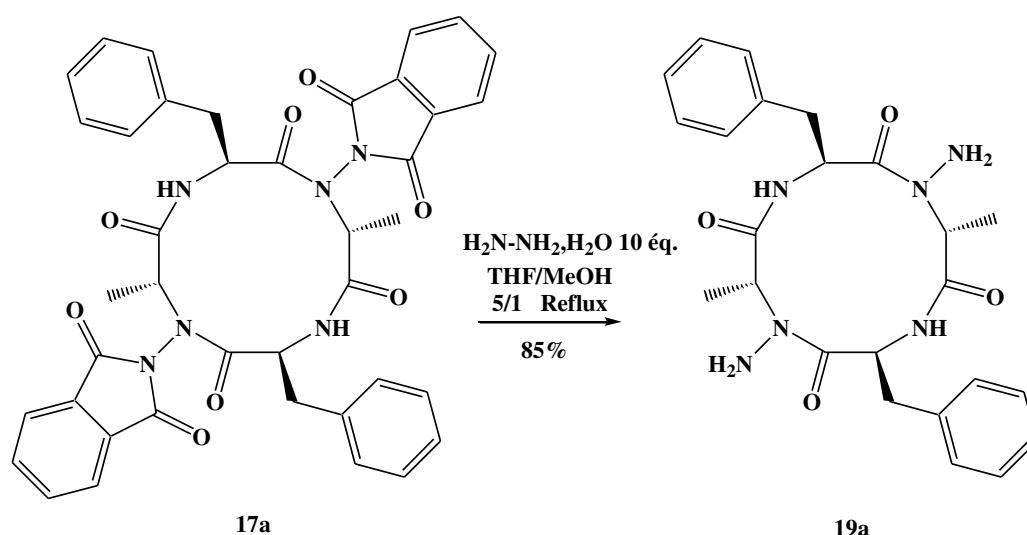


Schéma 43 Déprotection des atomes latéraux d'azote du composé 17a par l'utilisation d'hydrazine monohydrate.

Cette synthèse fut également testée mais sans succès sur le dipeptide de la famille Phe-Ala : l'hydrazinolyse de l'ester benzylique étant alors privilégiée.

Les autres méthodes, quant à elles, ne nous ont pas permis l'obtention du cycle déprotégé. Il est à noter que la méthode utilisant une base en milieu aqueux est décrite dans une autre étude²⁰⁵ comme réalisable avec l'emploi d'une enzyme, la phthalyl amidase, ce qui pourrait expliquer ce résultat. En ce qui concerne la méthode utilisant le NaBH₄, des problèmes de solubilité nous ont contraints à utiliser le THF comme solvant. Ainsi, les conditions de solvation optimales n'ont pas pu être respectées²⁰³. Une autre explication de ces échecs pourrait venir du fait que les *N*-aminoamides possèdent un pKa différent de celui des liens amides rendant ainsi les traitements décrits dans la littérature inadaptés à cette molécule. Il est important de noter qu'un seul essai a été effectué pour ces différentes techniques et que toutes ont montré une consommation complète du produit de départ sans toutefois permettre de visualiser et isoler le composé désiré. Toutefois, étant donné les rendements obtenus avec la méthode utilisant l'hydrazine (85 %) et sa simplicité, nous n'avons pas entrepris de nouvelles tentatives.

Cette méthode pourrait être facilement applicable à des cycles de plus grande taille, pour obtenir ainsi une nouvelle famille de cyclo 1:1 [α/α -*N*-amino]mères. La synthèse de ce composé offre la possibilité d'étudier en parallèle la structuration d'un cyclopeptide protégé et d'un déprotégé.

III.4.3. Fonctionnalisation de l'atome d'azote latéral des cyclo 1:1- $[\alpha/\alpha$ -*N*-amino]mères

Un *N*-aminopeptide déprotégé de son groupement phthalimide possède une fonction amine libre directement liée à l'atome d'azote du lien peptidique. La présence de ce groupe rend alors possible d'envisager une fonctionnalisation de celui-ci.

Avant d'imaginer différentes fonctionnalisations possibles, il faut dans un premier temps étudier la réactivité de la fonction amine exocyclique et particulièrement son caractère nucléophile. Dans cette optique, lors de l'étude de pseudodipeptides de type *N*-aminoamides, Felten¹⁸ a ainsi cherché à faire réagir cette fonction avec un chlorure d'acyle : le chlorure d'acétyle (Schéma 44). Un seul essai avait été réalisé pour lequel la fonctionnalisation de cet atome d'azote avait été privilégiée avec un rendement de 65%.

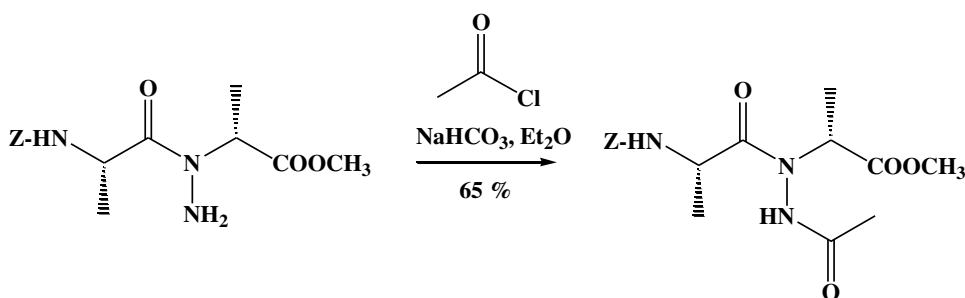


Schéma 44 Accrochage d'un motif acétyle sur un *N*-aminodipeptide

Nous avons donc décidé de tester cette méthode sur le composé cyclique déprotégé **19a** en changeant néanmoins de solvant pour des raisons de solubilité (Schéma 45).

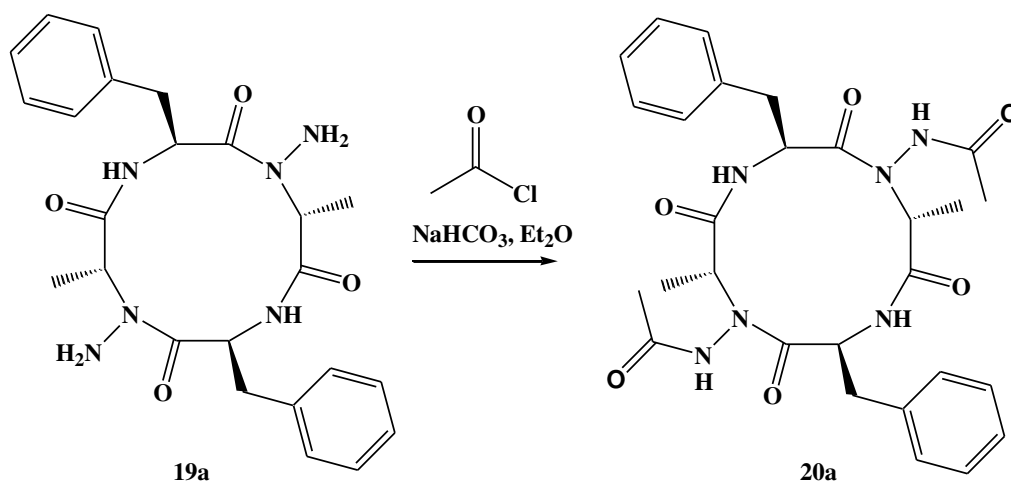


Schéma 45 Accrochage d'un motif acétyle sur le composé 19a

Des soucis de purification, n'ont pas permis d'isoler le produit désiré. Cependant, l'analyse par spectrométrie de masse ainsi que la présence de signaux caractéristiques présents sur les spectres RMN ¹H et ¹³C, démontrent bien la formation de ce composé. L'obtention de ce composé atteste de la réactivité de l'amine et invite ainsi à l'étude de la fonctionnalisation de ce groupement.

CONCLUSION

Ces différentes synthèses nous ont donné accès à de nouveaux oligomères linéaires. Des composés esters et amides de la famille Gly-Gly ont ainsi pu être générés avec des rendements tout à fait satisfaisants ; contrairement au tétramère de la famille Ala-Ala dont le rendement ne nous a pas incité à poursuivre son oligomérisation. L'étude structurale des produits de la famille Gly-Gly permettra de comparer les résultats obtenus avec ceux des familles Val-Ala et Phe-Ala.

Cette étude a rendu également possible la synthèse des premiers cyclo 1:1-[α/α-N-amino]mères à partir d'oligomères de la famille Phe-Ala. La déprotection de l'atome d'azote latéral du cyclotétramère avec un excellent rendement nous laisse, par ailleurs, imaginer que la méthode utilisée est transposable à d'autres cycles et notamment au cyclohexamère de cette famille. En outre, la réactivité avérée de cette l'amine nous invite à l'étude de la fonctionnalisation de ce groupement dans le but d'accéder à de nouvelles possibilités d'utilisation de ces composés. Comme pour les composés linéaires, les structures adoptées par les différents macrocycles synthétisés seront analysées et comparées dans la suite de ce travail.

CHAPITRE III : ÉTUDES CONFORMATIONNELLES DES
1/1- $[\alpha$ - α -*N*-AMINO]MÈRES LINÉAIRES ET CYCLIQUES.

INTRODUCTION

Les biopolymères adoptent différentes structures tridimensionnelles stables qui leur permettent de remplir des fonctions biologiques spécifiques. Sans ces structures privilégiées, l'expression, la reconnaissance, la catalyse ainsi que le transport dans le monde du vivant ne peuvent pas être accomplis. La structure de ces composés est définie à plusieurs niveaux, nous parlerons ainsi de structures primaire, secondaire, tertiaire et quaternaire.

Pour les chaînes polypeptidiques, la structure primaire est caractérisée par la composition et l'enchaînement des acides aminés. Malgré les contraintes stériques induites par leurs chaînes latérales, les polypeptides jouissent d'une liberté rotationnelle suffisamment importante (ce que nous verrons dans la suite : voir 1.2.1) pour permettre à certaines chaînes peptidiques d'adopter un repliement local de la chaîne principale stabilisé par des contacts intra- et intermoléculaires. De tels segments repliés forment la structure secondaire. Parmi les structures secondaires caractérisées dans les protéines jusqu'alors, les repliements les plus courants sont ceux qui se font sous forme d'hélices α , de feuillets β et de coudes β (Figure 27).

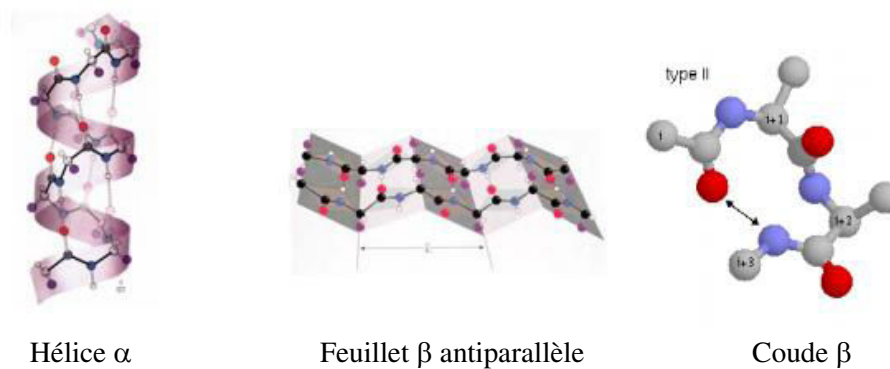


Figure 27 Exemples de structures secondaires

La chaîne polypeptidique déjà organisée en structure secondaire peut se replier sur elle-même pour donner des structures compactes possédant une configuration spatiale bien déterminée. C'est cette géométrie dans l'espace à trois dimensions qui constitue la structure tertiaire (Figure 28). Ce repliement donne sa fonctionnalité à la protéine, par exemple par la formation du site actif des enzymes.

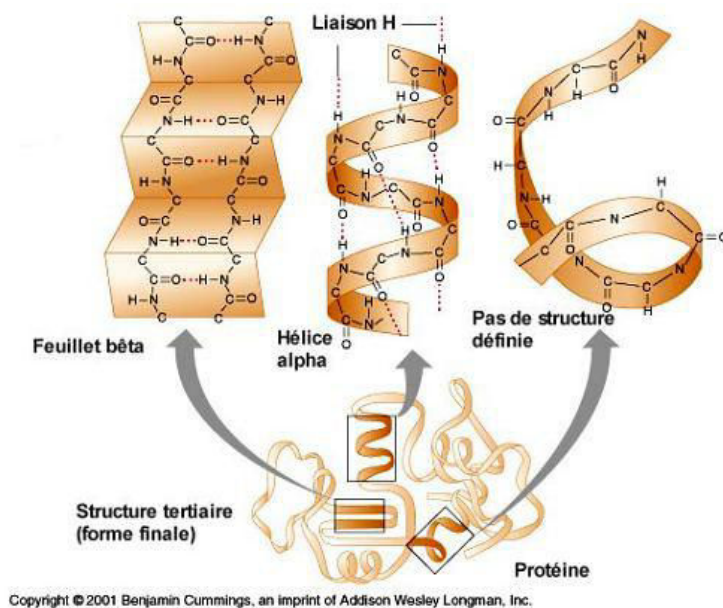


Figure 28 Structures secondaires et tertiaire d'une protéine

L'utilisation des peptides et des protéines est limitée par leur biodégradabilité, leur biodisponibilité et leur action potentielle sur d'autres biomolécules que leurs cibles. Depuis quelques dizaines d'années, les chimistes s'ingénient à imiter les biopolymères et leurs structures, soit en ayant recours à des composants artificiels, soit en créant de nouvelles séquences à partir de composés naturels. Gellmann a ainsi proposé d'utiliser le terme « foldamère »⁴ afin de désigner tout oligomère de synthèse capable de s'auto-organiser en une structure spatiale compacte bien définie et prévisible en solution.

La plupart des foldamères présentent des structures très similaires à celles existantes dans la nature comme, par exemple, les hélices et les feuillets. Afin de créer de nouvelles formes, comme des piliers, des nœuds, des spirales ou des hélices non-canoniques, les chimistes s'attachent aujourd'hui à créer des squelettes hybrides, constitués de plusieurs familles de composants. Tout comme pour les composés naturels, les interactions moléculaires présentes dans les foldamères proviennent d'un grand nombre de forces non covalentes comme les liaisons hydrogène, les répulsions stériques, les attractions hydrophobes, les interactions électrostatiques, les interactions aromatiques π - π , la coordination à un ion métallique et enfin les interactions avec le solvant. Parmi ces différentes interactions, les liaisons hydrogène sont souvent très impliquées dans la formation des foldamères.

Afin d'obtenir de nouveaux foldamères dans le but de mimer les composés naturels, une modification pseudopeptidique peut être introduite soit à un endroit ciblé dans une séquence comme, par exemple, au niveau d'un site de coupure d'un substrat, soit de façon régulière tout au long de la séquence. Ainsi, l'introduction de motif(s) *N*-aminoamide(s) a fait l'objet de différentes études que nous présenterons dans ce chapitre. Au préalable, nous décrivons les différentes structures secondaires rencontrées dans les peptides ainsi que les méthodes d'analyses conformationnelles utilisées afin de caractériser les composés linéaires de la

famille Gly-Gly et cycliques de la famille Phe-Ala. Nous détaillerons alors les résultats de ces études conformationnelles.

I. ASPECTS CONFORMATIONNELS EN SÉRIE PEPTIDIQUE

I.1. Description du squelette peptidique

La disposition dans l'espace des atomes constituant les peptides est décrite, en respectant un certain nombre de conventions, notamment à l'aide de trois angles de torsion ou dièdres autour des liaisons NH-C^α , $\text{C}^\alpha\text{-CO}$ et CO-NH (Figure 29).

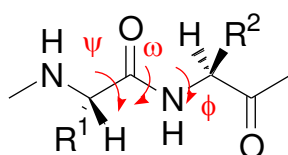


Figure 29 Représentation des angles dièdres du squelette peptidique

- ψ est l'angle formé par les quatre atomes consécutifs du squelette $\text{H}^\alpha\text{-C}^\alpha\text{-C}^\omega\text{-O}$.
- ω est l'angle formé par les quatre atomes consécutifs du squelette O-C-N-H^N . Il définit la liaison peptidique et est dans la majorité des cas de $180^\circ \pm 30^\circ$ car la liaison peptidique est majoritairement *trans*.
- ϕ est l'angle formé par les quatre atomes consécutifs du squelette $\text{H}^\text{N}\text{-N-C}^\alpha\text{-H}^\alpha$.

Leur signe est positif lorsque l'observateur, situé du côté N -terminal, voit la partie C_{term} tourner dans le sens des aiguilles d'une montre (Figure 30). La valeur nulle correspond à la disposition éclipsée des atomes du squelette peptidique.



Figure 30 Mesure d'un angle dièdre

Le groupe amide présente une flexibilité restreinte en raison de la délocalisation de la paire d'électrons libres de l'atome d'azote qui donne à ce lien un caractère partiel de double liaison. La valeur de l'angle ω est donc

voisine soit de 0° , soit de 180° selon que la liaison peptidique est *cis* ou *trans*. Ainsi les six atomes $C^{\alpha 1}$, O, C, N, H^N et $C^{\alpha 2}$ se retrouvent dans un même plan. Par conséquent, une chaîne polypeptidique ne possède que deux types de liberté à savoir les rotations d'angles ϕ et ψ . En raison de la formation de contraintes stériques et de la formation de liaisons hydrogène limitant les degrés de liberté de la chaîne peptidique, toutes les valeurs des angles des couples (ϕ, ψ) ne sont pas accessibles. Ramachandran²⁰⁶ a ainsi réalisé une étude systématique des valeurs d'angles dièdres possibles qu'il a présentée sous forme d'un diagramme (Figure 31).

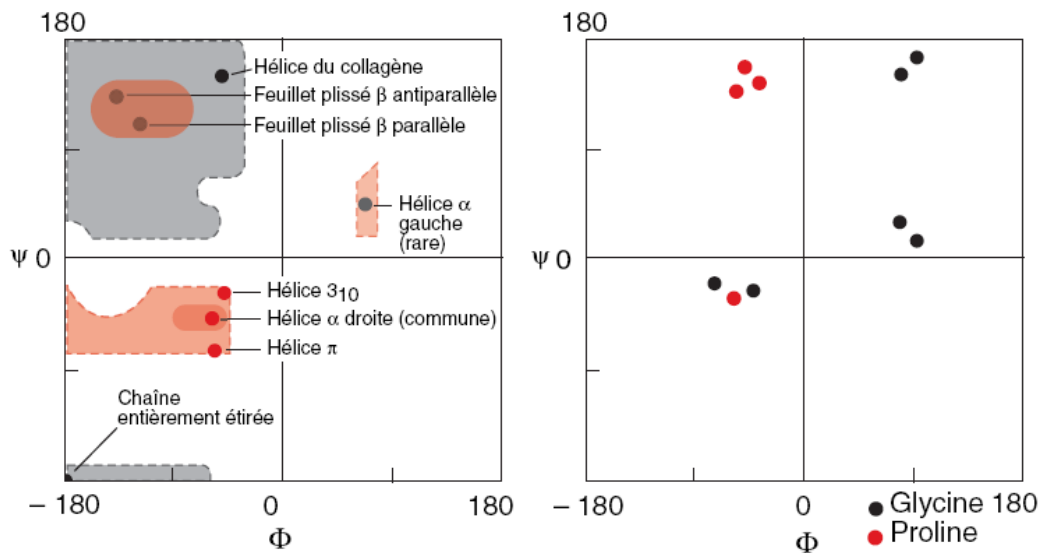


Figure 31 Diagramme de Ramachandran simplifié indiquant les valeurs des angles (Φ, Ψ) « permises » dans les protéines

Trois zones énergétiquement favorables, dans lesquelles se retrouve la majeure partie des peptides et des protéines, peuvent être visualisées sur le diagramme. Les deux principales zones correspondent aux deux structures secondaires les plus fréquentes dans les protéines à savoir les hélices α et les feuillets β . Ces conformations sont alors favorisées et stabilisées par les liaisons hydrogène qui s'établissent entre les CO et les NH de la chaîne principale. Il est à noter que la glycine par l'absence de chaîne latérale peut prendre un nombre plus important de conformations que les autres résidus et permettre ainsi l'accès à d'autres organisations. La proline, au contraire, par la présence de son cycle pyrrolidine se caractérise par un angle ϕ bloqué à -65° .

I.2. La liaison hydrogène

Les liaisons hydrogène se forment lorsque sont à proximité l'un de l'autre, d'une part un atome d'hydrogène lié à un azote ou un oxygène et d'autre part un doublet électronique non partagé d'un atome d'azote ou d'un autre oxygène. Dans les peptides, une liaison hydrogène s'établit généralement, entre un site donneur de proton, NH, appartenant au résidu i et un site accepteur de proton, CO, du même ou d'un autre résidu $i+x$. Cette interaction se caractérise par une distance optimale entre les atomes d'azote et d'oxygène comprise

entre 2,8 et 3,1 Å et par un angle de liaison proche de 180°. La liaison hydrogène conduit à la formation de pseudocycles à n atomes, notés C_n . Les liaisons en C_7 , C_{10} et C_{13} sont constitutives des repliements les plus présents à l'état naturel et seront présentées par la suite (Figure 32). Les liaisons de type C_5 , C_{11} sont plus rares : elles s'établissent entre le NH d'un résidu i et le CO d'un résidu i ou i-2²⁰⁷.

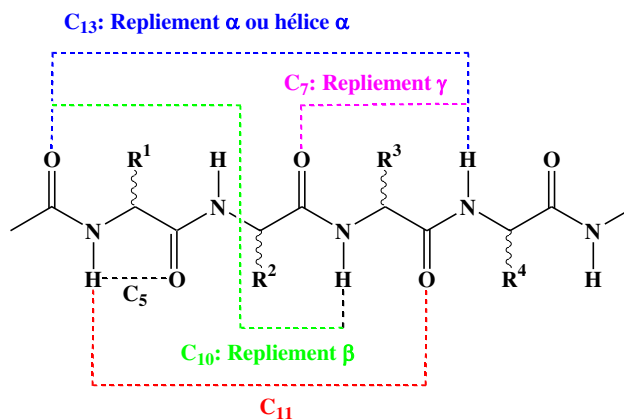


Figure 32 Principales interactions rencontrées dans les peptides.

Les méthodes d'analyse structurale comme la diffraction des rayons X, la résonance magnétique nucléaire, la spectroscopie infrarouge et le dichroïsme circulaire ont permis de mettre en évidence différentes interactions intramoléculaires au sein des peptides.

I.3. Les hélices

La répétition de pseudocycles dus à l'établissement de liaisons hydrogène intramoléculaires conduit à la formation d'hélices. L'écriture « hélice a_b » est utilisée pour nommer les différents types d'hélices : a représente alors dans cette nomenclature le nombre de résidus acide α -aminés par tour d'hélice et b, le nombre d'atomes impliqués dans le pseudocycle. Outre ses deux paramètres les hélices sont aussi caractérisées notamment par la longueur du pas exprimée en Å, leur diamètre ou encore leur sens d'enroulement : droit (dans le sens des aiguilles d'une montre) ou gauche (dans le sens inverse). Au sein des protéines, il existe principalement 3 types d'hélices (Figure 33) : l'hélice 3.6₁₃ ou α , l'hélice 3₁₀ et l'hélice 4.1₁₆ ou π .

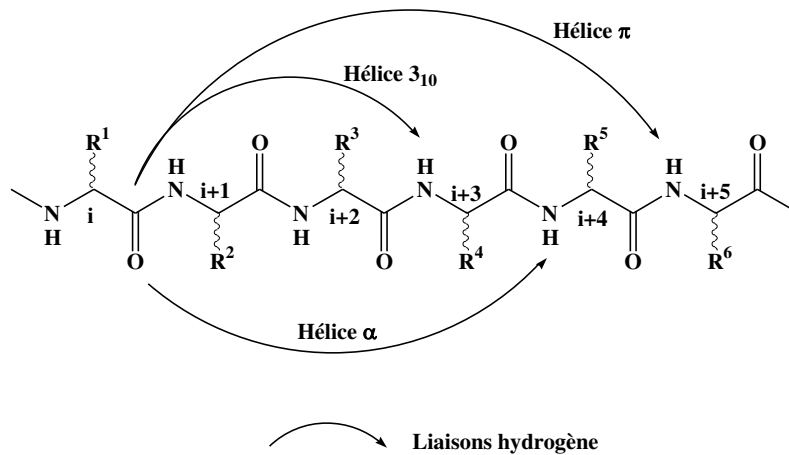


Figure 33 Types de liaisons hydrogène dans les différentes hélices

L'hélice α (Figure 34) est la plus fréquente au sein des protéines. Dans ce type d'hélice, le groupe CO de chaque aminoacide forme une liaison hydrogène avec le groupe NH de l'acide aminé situé quatre résidus plus en amont dans la séquence. L'hélice α se caractérise ainsi par un pas mesurant 5.4 Å et une orientation des chaînes latérales vers l'extérieur de l'hélice.

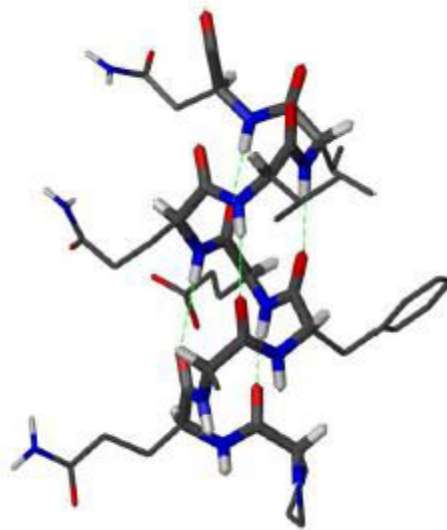


Figure 34 Structure cristalline de la myoglobine²⁰⁸ montrant une hélice α .

I.4. Les coudes ou turns

Les coudes sont des éléments de structure secondaire localisés et non périodiques qui permettent un repliement particulier de la chaîne peptidique. Leur formation est principalement due à l'existence d'une ou deux liaisons hydrogène et implique un segment court de 3 ou 4 résidus consécutifs du squelette carboné. Différents types de coudes existent et sont caractérisés par le nombre d'atomes impliqués dans le pseudocycle.

I.4.1. Les coudes γ ou C_7

La formation d'une liaison hydrogène entre le groupement CO d'un résidu i et le groupement NH d'un résidu $i+2$ conduit à la formation d'un pseudocycle à sept atomes. Ces coudes C_7 ou γ ont été mis en évidence lors d'études spectroscopiques de dipeptides en solution^{167,209} et, mais aussi, sur des protéines cristallisés²¹⁰. Ce repliement qui ne concerne que trois résidus existe sous deux formes (Figure 35) :

- le γ -turn inverse, dont la chaîne latérale du résidu $i+1$ est en position équatoriale par rapport au plan moyen du pseudocycle.
- le γ -turn classique rencontré le plus fréquemment dans les protéines, dont la chaîne latérale du résidu $i+1$ est en position axiale par rapport au plan moyen du pseudocycle

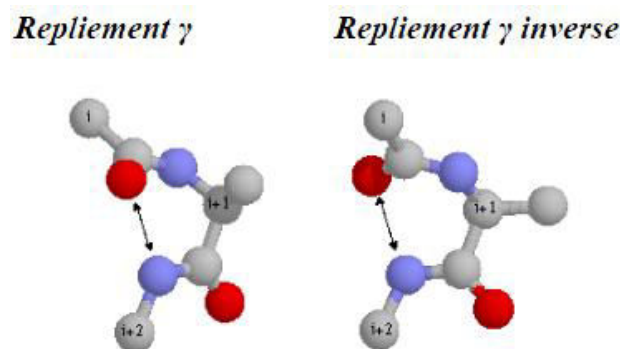


Figure 35 Repléments γ

I.4.2. Les coudes β ou C_{10}

Dans de nombreux coudes, le groupe CO d'un résidu i d'un polypeptide interagit par liaison hydrogène avec le groupe NH du résidu $i+3$ formant ainsi un pseudocycle en C_{10} . Ces coudes sont regroupés sous l'appellation "coude β " du fait qu'ils font souvent le lien entre deux fragments d'une chaîne polypeptidique, nommés aussi brins β . Ce repliement permet d'inverser la direction de propagation d'une chaîne peptidique. Plusieurs types de coudes β existent. Parmi ceux-ci, les six repliements β les plus fréquents sont classés dans le tableau ci-après (Tableau 16) en fonction des valeurs des angles ϕ, ψ des résidus $i+1$ et $i+2$:

Type	Résidu i+1		Résidu i+2	
	Φ	Ψ	Φ	Ψ
β_I	-60	-30	-90	0
β_I'	60	30	90	0
β_{II}	-60	120	80	0
β_{II}'	60	-120	-80	0
β_{III}	-60	30	-60	-30
β_{VI}	-60	120	-120	60

Tableau 16 Valeurs moyennes des angles de torsions pour les six principaux modes de repliement β caractérisés par une liaison hydrogène du type $i \rightarrow i+3$

Les deux catégories les plus souvent rencontrées dans les peptides comprenant des acides α -aminés sont les coudes β de type I et II (Figure 36).

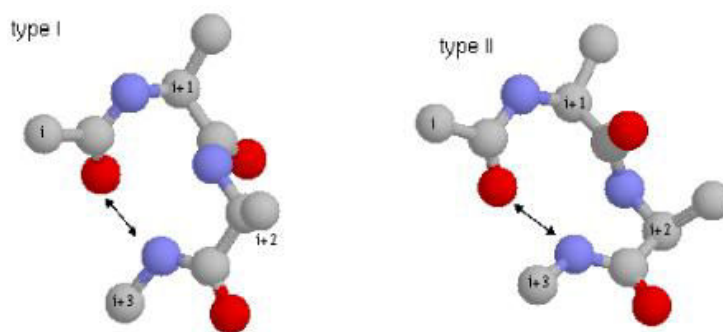


Figure 36 Coudes β de type I et II

Il est à noter que dans ces deux types de coude β , le deuxième résidu est souvent une proline alors que dans le type II appelé aussi « coude glycine », le troisième résidu est toujours une glycine. Ces acides aminés sont d'ailleurs souvent présents dans les coudes en raison de l'absence de longue chaîne latérale dans la glycine et de la présence intrinsèque d'un coude dans la proline.

Le coude β , découvert dans des structures cristallines du ferrichrome A²¹¹ et de la soie « chrysope »²¹², se révèle être un élément architectural primordial dans les structures tridimensionnelles des protéines globulaires.

Le terme de coude β a été étendu à tout repliement qu'il soit issu ou non de la formation d'une liaison hydrogène à la condition que la distance entre les carbones α des résidus i et $i+3$ soit inférieure ou égale à 7.5 Å.

I.5. Les feuillets β et les épingles à cheveux β

I.5.1. Les épingles à cheveux β ou β -hairpins

La structure en «épingle à cheveu» est constituée de deux fragments de chaîne polypeptidique (brins) antiparallèles séparés par un coude ou une boucle de 2 à 6 résidus. La présence de ce coude ou de cette boucle permet un repliement de la chaîne peptidique, rendant ainsi possible l'interaction des deux brins β par de multiples liaisons hydrogène (Figure 37).

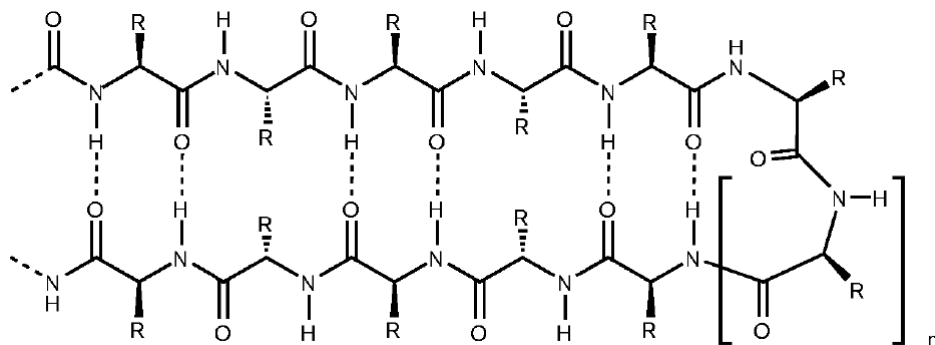


Figure 37 Représentation d'une épingle à cheveux β

I.5.2. Les feuillets β

Un feuillet β est constitué par de deux ou plusieurs brins β adjacents en interaction par des liaisons hydrogène. Les feuillets peuvent alors être antiparallèles lorsque l'orientation entre deux brins successifs est inversée ou parallèle lorsque l'orientation de deux brins successifs est la même (Figure 38) :

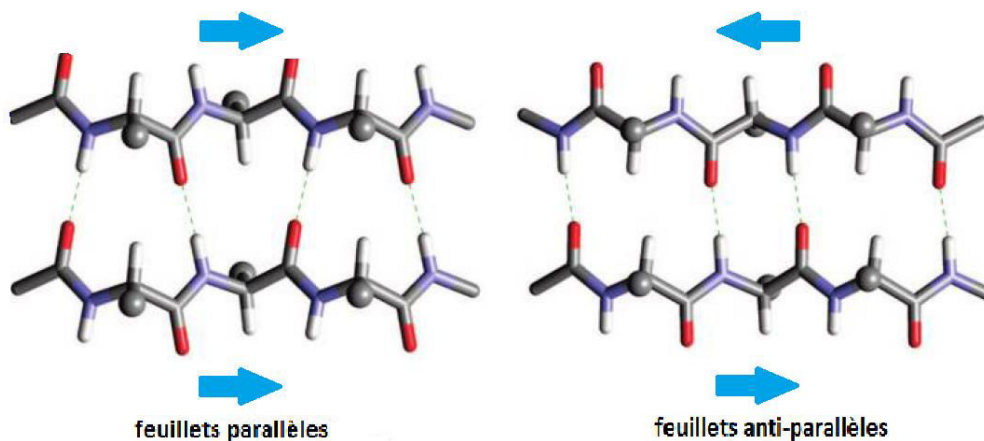


Figure 38 Représentation de feuillets β parallèles et anti-parallèles. Les flèches bleues indiquent l'orientation $N_{ter} \rightarrow C_{ter}$. En pointillés sont indiqués les liaisons hydrogène.

De nombreux brins, généralement 4 ou 5 mais parfois jusqu'à 10 ou plus peuvent interagir pour former des feuillets β . Ceux-ci peuvent être alors purement antiparallèles, purement parallèles ou mixtes. Par exemple, les fibres amyloïdes²¹³⁻²¹⁵ impliquées dans une vingtaine de maladies, -dont celles d'Alzheimer, de Creutzfeld-Jacob et de Parkinson²¹⁶, adoptent une structure en feuillets β -croisés (Figure 39) : feuillets β intermoléculaires perpendiculaires à l'axe de la fibre

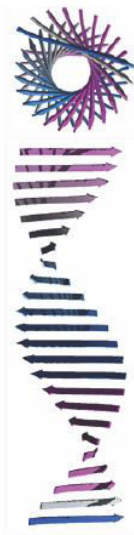


Figure 39 Structures, vue de dessus et vue de côté, des fibres amyloïdes. Seul le coeur de la fibre est représenté. Les feuillets provenant des différentes protéines sont représentés par des flèches. Adapté de Blake²¹⁵

II. MÉTHODES D'ANALYSES CONFORMATIONNELLES

Il existe de nombreux outils physico-chimiques qui permettent la mise en évidence des interactions responsables de la structuration d'un oligomère :

- La diffraction des rayons X
- La spectroscopie infrarouge
- La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire
- Le dichroïsme circulaire
- La modélisation moléculaire

Nous allons dans cette partie décrire succinctement les outils d'analyses physico-chimiques utilisés dans ce mémoire afin de mettre en évidence les interactions responsables de la structuration d'un oligomère.

II.1. La diffraction des rayons X

La diffraction des rayons X est une méthode qui permet d'accéder avec certitude à une conformation privilégiée au sein d'une molécule à l'état solide. Elle fournit des informations très précises sur :

- Les angles et les longueurs des liaisons.
- L'existence de liaisons hydrogène
- Les conformations moléculaires adoptées.

Néanmoins, l'utilisation de la diffraction X reste d'abord conditionnée par l'obtention de monocristaux de bonne qualité : taille suffisante (environ 100 μm de long), les cristallites formant le cristal doivent être faiblement désorientés les uns par rapports aux autres (mosaïcité inférieure à 1-2°), ... De plus, tous les produits ne cristallisent pas.

Par ailleurs, l'organisation d'une molécule dans la maille dépend des forces d'empilement et de cohésion existantes dans le cristal. Ces forces peuvent alors s'exercer au préjudice des interactions présentes dans cette même molécule en solution très diluée ou à l'état isolé. Ainsi, il faut être prudent dans la comparaison entre la forme cristalline et la forme en solution. Par exemple, pour le composé PivPro Ψ [CON(NHZ)]GlyNH*i*Pr, la conformation déterminée par cette méthode ne correspond pas à celle du composé en solution très diluée¹⁶⁷ (Figure 40). En effet, à l'état cristallin une liaison hydrogène est absente par rapport à la conformation adoptée en solution.

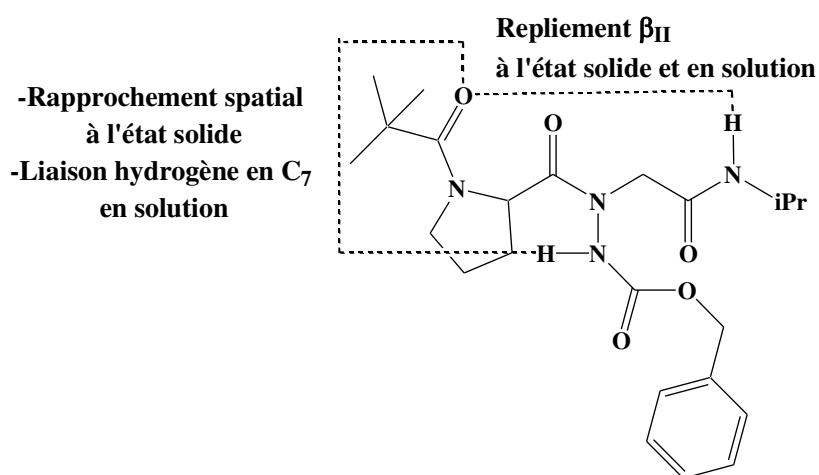


Figure 40 Repliement du lien N-acetylamide à l'état solide et en solution

II.2. La modélisation moléculaire

La modélisation moléculaire consiste en un ensemble de techniques permettant d'une part au moyen de modèles mathématiques de simuler la réactivité et la structure des molécules et d'autre part, de manipuler les structures tridimensionnelles des molécules. Différentes méthodes de calculs ont été développées au cours des

années suivant les moyens informatiques mis en jeu, les systèmes impliqués ainsi que les propriétés étudiées. Nous ne décrivons que les méthodes empiriques et quantiques, toutefois il est important de noter que d'autres méthodes existent. Ces méthodes dites semi-empiriques sont un mélange des méthodes citées précédemment.

II.2.1. Les méthodes quantiques.

Les méthodes quantiques reposent sur la résolution d'équations de la mécanique quantique. Elles permettent ainsi de connaître les propriétés qui dépendent de la distribution des électrons. Cependant, seule l'étude de petites molécules de quelques dizaines d'atomes est possible par ces méthodes du fait de leur forte consommation en temps de calcul.

II.2.2. Les méthodes empiriques.

La mécanique moléculaire et la dynamique moléculaire sont basées sur l'utilisation des lois de mécanique classiques pour déterminer le comportement d'un système moléculaire. Dans ces méthodes, un certain nombre de paramètres sont introduits et forment le champ de force. Ces paramètres peuvent provenir de données expérimentales issues de spectroscopie vibrationnelle, de données de diffraction des rayons X (comme les valeurs des angles de torsions ou les longueurs de liaison) ou encore des valeurs déterminées par les méthodes quantiques. En choisissant le champ de force afin que celui-ci corresponde le plus possible au système étudié, il est alors possible d'obtenir plusieurs conformères de la molécule étudiée proches de la conformation réelle de la molécule en solution.

II.3. La spectroscopie d'absorption infrarouge (IR)

Au sein d'une molécule, les atomes n'ont pas de position fixe mais bougent au cours du temps par des phénomènes de torsion, d'étirement, de basculement des différentes liaisons. Ces mouvements de vibration s'accompagnent d'une modification soit en direction, soit en amplitude du moment dipolaire électrique et sont alors associés à des niveaux d'énergie dont l'absorption se situe dans le domaine de l'infrarouge.

Les peptides présentent deux zones principales d'études :

- les bandes correspondant aux vibrations d'élongation N-H entre 3520 et 3200 cm^{-1} (bandes Amide I)
- les bandes correspondant aux vibrations d'élongation C=O entre 1800 et 1580 cm^{-1} (bandes Amide A)

L'existence d'une interaction impliquant un vibreur N-H et/ou C=O va conduire à une perturbation des phénomènes de vibration caractérisée par un glissement de la bande d'absorption vers les faibles longueurs d'ondes. Les variations relatives des fréquences reflètent alors la force des interactions mises en jeu. Dans la littérature²¹⁷, il est couramment admis qu'un proton NH amidique impliqué dans une liaison hydrogène possède une bande d'absorption infrarouge d'Amide A en dessous de 3400 cm^{-1} . (Figure 41).

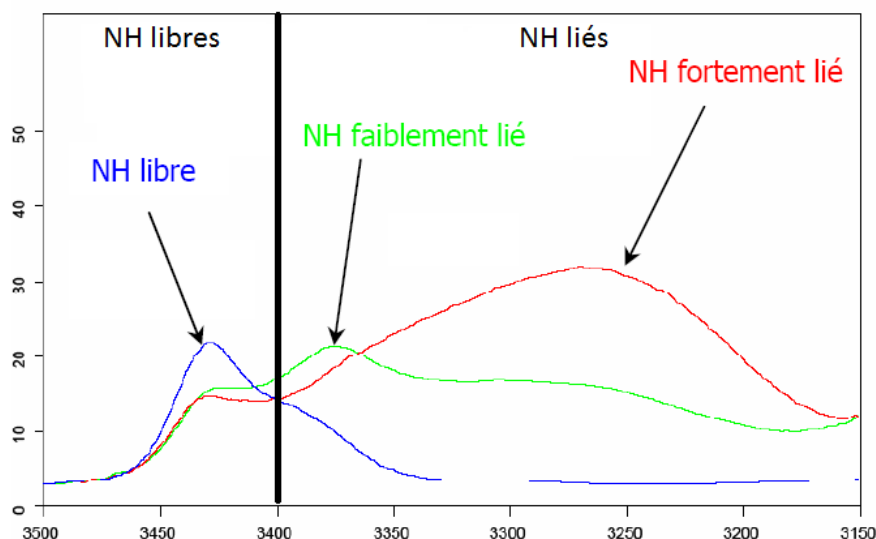


Figure 41 Observation d'une liaison hydrogène en infrarouge

Contrairement à la zone des vibrateurs des vibrateurs des NH, il n'existe pas de limite libre/lié pour la zone des vibrateurs CO, ceci en raison de la multitude des différents types de carbonyles.

La spectroscopie infrarouge, en raison d'un temps d'expérience très court, peut rendre possible la visualisation des phénomènes conformationnels intermittents non observables en RMN. Cette méthode spectroscopique permet ainsi de mettre en avant l'existence d'interactions non covalentes et de vérifier la présence ou non d'une seule conformation en solution.

Cependant, le domaine d'application de cette technique est souvent limité par la transparence des solvants dans la zone explorée ainsi que par la solubilité dans ces solvants des molécules. De plus, la multiplicité et le chevauchement des bandes des vibrateurs N-H ou C=O rendent, pour certains composés, l'attribution de ces bandes difficile. Toutefois, ce problème peut parfois être contourné *via* des méthodes de déconvolution de bandes, réalisées au moyen de programmes informatiques.

II.4. La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN)

Le principe de la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) est fondé sur l'interaction entre un champ magnétique extérieur et celui porté par les particules d'un atome. Toutefois, il n'est pas possible de faire de la RMN sur tous les noyaux. En effet, pour cela il faut que le spin nucléaire global soit non nul ce qui est le cas notamment des noyaux ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{31}P et ^{19}F . En présence d'un champ magnétique stable et homogène, les spins de ces noyaux subissent un mouvement de précession dont nous pouvons, après une excitation appropriée du système, détecter la fréquence. Celle-ci est, en effet, caractéristique du noyau observé.

La spectroscopie RMN, par la grande diversité de ses techniques expérimentales, apporte des informations majeures pour la détermination des structures comme :

- Les déplacements chimiques
- L'effet Overhauser nucléaire
- La constante de couplage

Ces différentes informations rendent ainsi possible l'étude des propriétés conformationnelles des peptides par la mise en évidence de liaisons hydrogène et par la détermination en ce qui concerne les petites molécules des angles de torsion.

Contrairement à la spectroscopie infrarouge, la spectroscopie RMN ne permet pas de détecter les différentes conformations participant aux équilibres conformationnels rapides. Un signal moyen pondéré selon les populations des divers conformères est alors mesuré lorsque la rotation autour du lien peptidique est rapide.

II.4.1. La RMN à 1 dimension (RMN 1D)

La RMN 1D sert principalement (lors des études structurales) à mettre en évidence les liaisons hydrogène inter- ou intramoléculaires au moyen des déplacements chimiques des groupements amines et/ou amides de la molécule.

La recherche de liaisons hydrogène par spectroscopie RMN et leur caractérisation peut se faire au travers de plusieurs méthodes :

II.4.1.a. Influence du solvant

Cette méthode consiste à étudier l'évolution à concentration constante des déplacements chimiques des protons NH lors de l'ajout d'un solvant très polaire (DMSO- d_6) dans un solvant peu polaire ($CDCl_3$). Des mélanges $CDCl_3/DMSO-d_6$ ont par exemple été utilisés par Yang²¹⁸ sur un dérivé aminoxy (Figure 42).

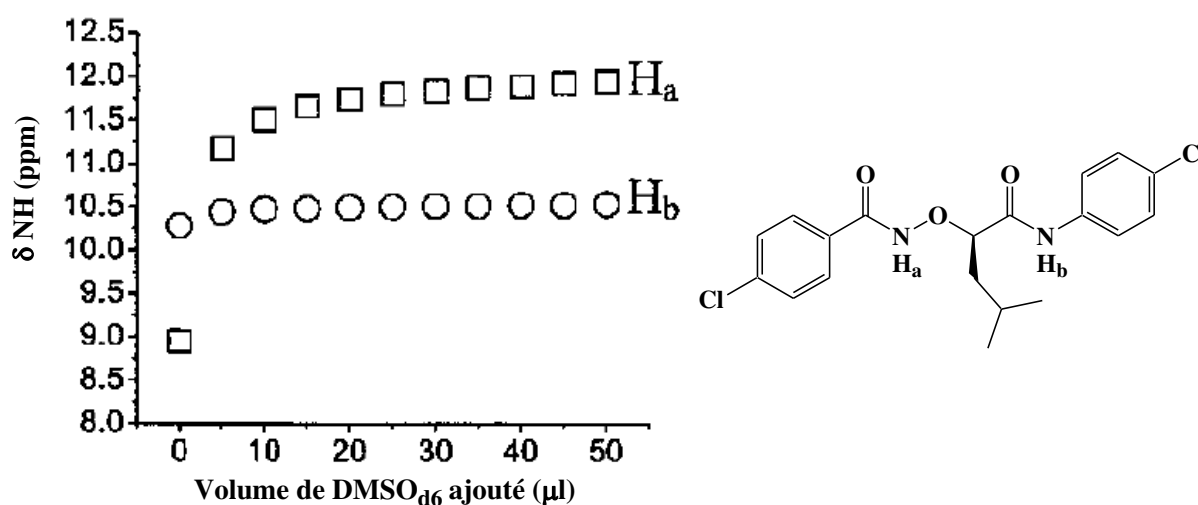


Figure 42 Influence de l'ajout de DMSO- d_6 sur le déplacement chimique des protons H_a et H_b

Le DMSO, par son groupement sulfoxyde, peut établir des liaisons hydrogène intermoléculaires avec tout proton NH d'une molécule ce qui induira ainsi un déplacement vers les champs faibles du signal. Un proton non impliqué dans une liaison hydrogène verra son déplacement fortement influencé par l'ajout de DMSO-d₆ comme nous pouvons l'observer pour le proton H_a. Inversement, les protons NH déjà liés par liaisons hydrogène seront peu affectés par le changement de la composition du milieu²¹⁹. De plus, il est important de noter que la variation relative du déplacement chimique sera d'autant plus faible que la liaison hydrogène est forte.

II.4.1.b. Influence de la concentration

En milieu concentré, la probabilité d'établir des liaisons hydrogène intermoléculaires augmente. Un proton NH impliqué dans une liaison hydrogène intermoléculaire sera alors très sensible aux variations de concentration et verra son signal se déplacer vers les champs forts lors de la dilution. Au contraire, un proton NH impliqué dans une liaison hydrogène intramoléculaire sera très peu sensible et son déplacement chimique ne variera que très peu lors d'une étude en variation de concentration.

II.4.1.c. Mesure du $\Delta\delta$

L'équipe de Le Gre⁵⁸ a montré qu'il était possible, par la mesure de la différence de déplacement chimique entre deux protons d'un amide terminal ($\Delta\delta$), de tirer des informations quant à la présence et à la nature de liaisons hydrogène (Figure 43). En effet, deux protons d'un même hétéroatome dans deux environnements différents possèdent des déplacements chimiques différents. Le proton impliqué dans une liaison hydrogène sera plus déblindé. En outre, plus cette liaison est forte, plus le déplacement chimique sera important et donc le $\Delta\delta$ sera grand

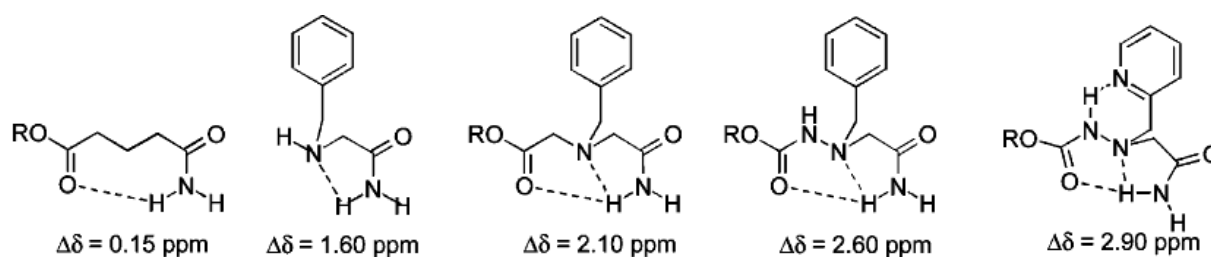


Figure 43 Valeurs de différentes mesures de $\Delta\delta$ d'amides primaires.

II.4.2. La RMN à 2 dimensions (RMN 2D)

L'étude des structures des macromolécules d'intérêt biologique a connu un formidable essor grâce au développement des techniques 2D (COSY, NOESY, ROESY ...). La spectroscopie RMN est devenue par les expériences NOESY et ROESY une méthode générale d'appréciation des distances.

II.4.2.a. Expérience COSY

La séquence COSY (CORrelated SpectroscopY) permet de corrélérer les signaux provenant de noyaux couplés *via* les électrons de liaison (couplage scalaire nommé aussi couplage indirect ou couplage J). Dans l'expérience COSY, le couplage entre deux noyaux éloignés de deux ou trois liaisons (2J , 3J) est sélectionné. Cette technique est utilisée pour identifier ou repérer les systèmes de spins intrarésidus, sans toutefois permettre une attribution univoque notamment lorsque plusieurs résidus identiques sont présents. Toutefois cette séquence ne rend pas compte de l'existence d'un rapprochement spatial entre deux protons éloignés dans l'espace induit par exemple par la présence d'une liaison hydrogène.

II.4.2.b. Expériences NOESY et ROESY

L'effet Overhauser repose sur les couplages dipolaires (interactions dipôle-dipôle) entre noyaux, à travers l'espace. Les deux séquences qui nous intéressent le plus pour l'analyse conformationnelle à savoir la ROESY (Rotating frame Overhauser Effect Spectroscopy) et la NOESY (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy)²²⁰ utilisent cet effet et nous renseignent ainsi sur les distances interatomiques de groupements non directement liés de façon covalente. Seuls les couplages dipolaires pour les distances interprotoniques inférieures à 5 Å sont observables. Ainsi, l'existence de corrélation permet de repérer les atomes proches dans l'espace. En outre l'importance de la corrélation est proportionnelle à la distance entre les noyaux.

Nous présentons à titre d'exemple le spectre NOESY du composé de Yang²¹⁸ vu précédemment (Figure 44).

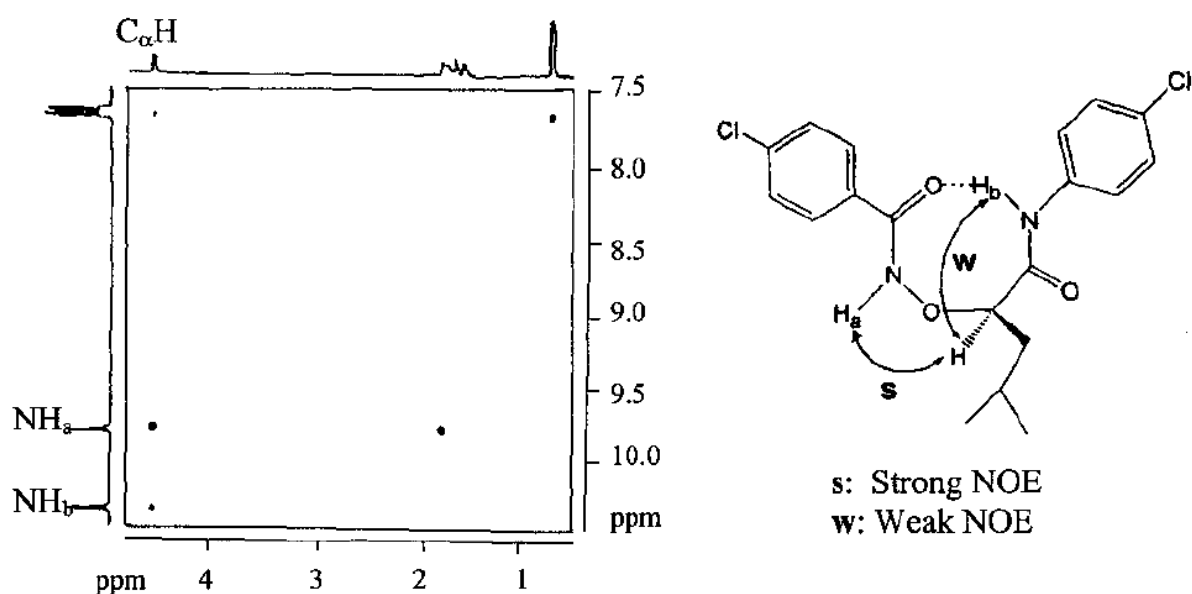


Figure 44 Spectre NOESY du dérivé aminoxy de Yang²¹⁸

Dans ce spectre, nous pouvons voir des corrélations NOE entre le proton du carbone α et les deux NH de la molécule étudiée. Nous pouvons observer que l'effet NOE est fort entre les protons H_{α} et H_a et faible entre les protons H_{α} et H_b . Nous pouvons déduire de cette observation que le proton H_{α} est plus proche du proton H_a que du proton H_b .

II.5. Conclusion

Une seule de ces techniques ne permet, en aucun cas, l'établissement de la structure secondaire d'une molécule. En effet, seul l'ensemble des données recueillies par ces différentes méthodes complémentaires peut rendre possible l'identification de la structure adoptée.

III. DONNÉES CONFORMATIONNELLES SUR LES *N*-AMINOPEPTIDES.

Contrairement à la *N*-méthylation très peu d'attention a été portée à la *N*-amination de la liaison peptidique en raison des problèmes de synthèse évoqués précédemment. De plus, les peptides naturels *N*-amino sont très rares. En effet, à notre connaissance, le seul exemple^{221,222} rapporté ces dernières années est un cyclohexapeptide, - contenant un résidu L-ornithine ainsi qu'un résidu D-ornithine, tous les deux cyclisés par une liaison N-N (Figure 45) , dont le rôle est d'inhiber l'ocytocine, une hormone permettant la contraction de l'utérus.

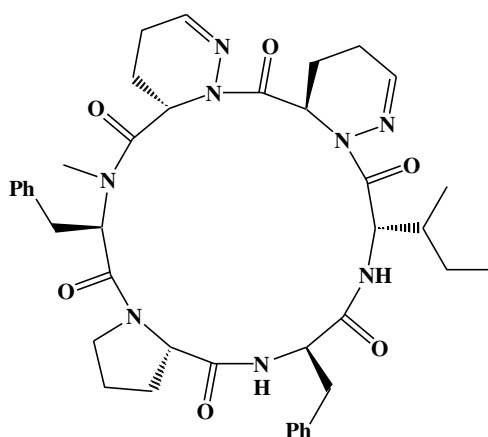


Figure 45 Inhibiteur (L-365,209) de l'ocytocine présentant des liens *N*-amidoamides

Nous ne disposons ainsi de très peu d'informations concernant la structuration des *N*-aminopeptides. Nous allons dans la suite de ce travail présenter les différents résultats décrits dans la littérature.

III.1. Études réalisées sur des dérivés des peptides Piv-Pro-NHR, Piv-Pro-Gly-NHR et Z-Pro-Ala-NHiPr.

III.1.1. Aspects géométriques du lien *N*-aminoamide.

Différents *N*-aminoacides ont été synthétisés et étudiés par l'équipe de Marraud^{5,6,8,167,223,224}. Les données obtenues par diffraction des rayons X^{5,167,223,224} ont montré le caractère presque plan du groupe *N*-aminoamide. De plus, ces résultats ont mis en avant la conformation *trans* adoptée par ces composés ainsi que la bissection de l'angle H-N^β-H par le plan amide. En outre, les dimensions des liens *N*-aminoamides sont similaires à celles des liens peptidiques des peptides standards (Figure 46). Ainsi la *N*-amination a un faible impact sur la géométrie locale. Toutefois, des différences ont été observées en ce qui concerne les propriétés conformationnelles.

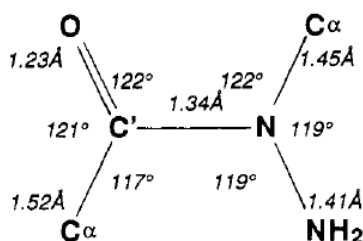


Figure 46 Dimensions moyennes du lien *N*-aminoamide obtenues à partir de différentes structures cristallographiques¹⁶⁷.

III.1.2. Influence de la fonctionnalisation de l'atome d'azote latéral sur l'implication du lien *N*-aminoamide dans des liaisons hydrogène.

La majorité des composés synthétisés par cette équipe sont des *N*-aminoacides dérivés des peptides Piv-Pro-NHR et Piv-Pro-Gly-NHR (avec Piv=Me₃C-CO et R=Me ou iPr), peptides connus pour adopter de préférence respectivement des γ - et β -turn^{209,225-227}. Contrairement aux composés de ce type présentant un lien *N*-aminoamide déprotégé, une liaison hydrogène intramoléculaire de type C₅ (N^β-H---C=O (Pro)) impliquant le groupe *N*-aminoamide a été identifié dans le dipeptide Piv-Pro Ψ [CON(NHMe)]PheNHMe¹⁶⁷. Cette liaison hydrogène existante à l'état solide n'a toutefois pas été observée en solution diluée.

L'introduction d'un groupe carbamoylé augmente, par l'ajout d'un groupement attracteur, l'acidité du proton N^β-H, celui-ci devient alors capable d'interactions avec les oxygènes des carbonyles¹⁶⁷. Ainsi, les dérivés Piv-Pro Ψ [CON(NHBoc)]NHMe et Piv-Pro Ψ [CON(NHZ)]GlyNHiPr possèdent, en plus d'un coude de type β , une liaison hydrogène intramoléculaire formée entre l'atome d'oxygène du carbonyle du groupement pivaloylé et le proton N^β-H refermant alors un pseudocycle à huit atomes, respectivement dans le tétrachlorure de carbone

et le dichlorométhane. En référence au γ -turn observé dans les peptides caractérisés par une liaison hydrogène refermant un pseudocycle à 7 atomes, nous parlerons ainsi de γ -like turn (Figure 47).

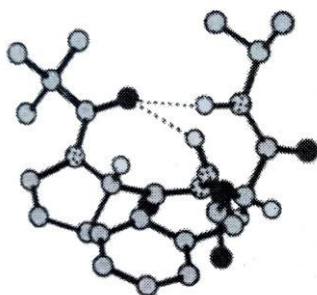


Figure 47 Structure cristalline du composé Piv-ProΨ[CON(NHZ)]GlyNHIPr montrant l'implication du groupe N-amino dans une liaison hydrogène ainsi que la présence d'un coude de type β II¹⁶⁷.

III.1.3. Influence de la position de la N-amination sur la structuration de N-aminopeptides

La présence d'un coude de type β II a été observé dans les composés Piv-ProΨ[CON(NHR)]GlyNHIPr (avec R=H ou Z) à l'état solide ainsi qu'en solution¹⁶⁷. Cette structure ayant été adoptée par le peptide Piv-Pro-Gly-NHiPr à l'état solide²²⁷ mais aussi en solution^{209,225,226}, ceci révèle la préservation de cette structuration lorsque la N-amination concerne la fonction amide centrale de la molécule. Par contre, lorsque la N-substitution est localisée à la position C-terminale du peptide Piv-Pro-Gly-NHiPr, ce coude de type β n'est plus présent^{167,223}. Ces résultats nous montrent ainsi l'influence de la position de la N-amination sur la structuration de ces composés.

III.1.4. Influence de la nature de l'acide aminé sur la conformation de N-aminopeptides.

L'analyse par diffraction des rayons X du dipeptide Z-ProΨ[CON(NH₂)]AlaNHIPr²²⁴ (Figure 48) indique la présence d'un pseudocycle à 6 atomes fermé par une liaison hydrogène entre un proton du groupe N-aminoamide et l'oxygène du groupement carbonyle de l'alanine. Toutefois, cette interaction n'a pas été observée en solution.

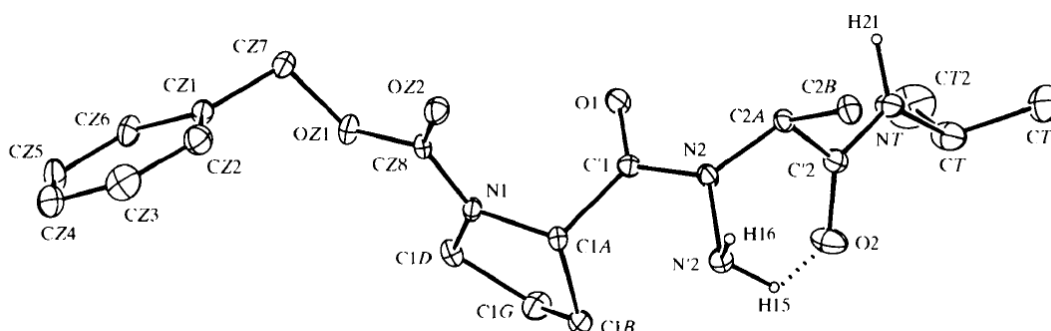


Figure 48 Structure cristalline du composé Z-ProΨ[CON(NH₂)]AlaNHipr montrant la liaison hydrogène intramoléculaire (pointillés) impliquant le lien N-aminoamide²²⁴.

Contrairement au dipeptide Piv-ProΨ[CON(NH₂)]GlyNHipr, aucune structuration impliquant un coude β n'a été observée pour le composé Z-ProΨ[CON(NH₂)]AlaNHipr. En effet, les contraintes stériques entre le lien N-aminoamide et le groupe méthyle de l'alanine empêche alors la formation d'un coude β. Cette étude montre ainsi l'influence de la nature de l'acide aminé sur la conformation des N-aminopeptides.

III.1.5. Conclusion

Ces études révèlent la capacité de l'atome d'azote latéral à intervenir dans des liaisons hydrogène ainsi que l'influence du groupement présent sur cet atome d'azote dans la formation de ces liaisons. Ces résultats montrent également que le lien N-aminoamide peut conduire à des modifications conformationnelles différentes selon la nature des acides aminés présents et selon la position de cette modification dans le peptide.

III.2. Étude théorique sur la N-amination

Plus récemment en 2002, une étude théorique concernant les effets du remplacement du lien amide par un groupe N-aminoamide a été réalisée sous le logiciel Gaussian par Aleman²²⁸. Ces travaux menés sur des N-aminodipeptides contenant des résidus glycine ou proline montrent la forte influence du motif N-amino sur l'isomérisation de la liaison pseudo-peptidique. Ainsi la libre rotation du lien N-aminoamide est possible à température ambiante, d'autant plus que la barrière énergétique entre les formes *cis* et *trans* est d'environ 10kcal/mol. Malheureusement, en raison de la faiblesse de cette valeur, la distinction de ces formes par spectroscopie RMN ne devrait pas être possible.

De plus, ce travail révèle d'importantes modifications conformationnelles lorsque la glycine est aminée. En effet, le motif NH₂ intervient alors dans la formation d'une liaison hydrogène (Figure 49) et est ainsi un élément structurant potentiel.

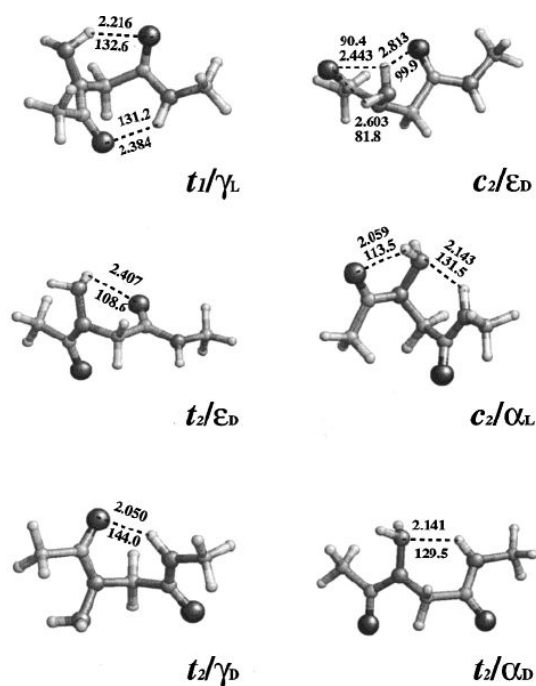


Figure 49 Formes calculées les plus stables sur la N-aminoglycine²²⁸. Distances et angles respectivement en Å et en degré.

III.3. Études réalisées sur des oligomères contenant un lien N-aminoamide

III.3.1. Étude des oligomères H(PheΨ[CON(NH₂)]Ala)_{n=1-4}LeuOH

Différents oligomères de type H(PheΨ[CON(NH₂)]Ala)_{n=1-4}LeuOH (Figure 50) ont été synthétisés au sein du laboratoire¹⁴. L'analyse conformationnelle¹⁸ de ces composés dans le chloroforme s'est révélée difficile en raison des mauvaises résolutions de la zone des vibreurs NH en IR et des spectres RMN. Ceci avait été attribué à des phénomènes d'échange acido-basique. Toutefois, la déconvolution de la zone des vibreurs CO semblent indiquer la présence de liaisons hydrogène¹⁴ intramoléculaires dans le chloroforme mais n'a pas permis de déterminer avec certitude la conformation adoptée par ces oligomères.

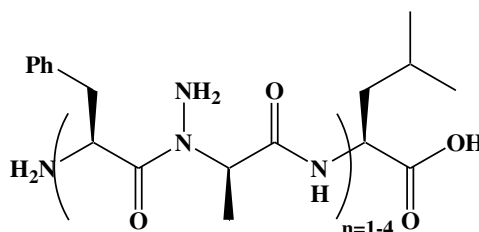


Figure 50 Formule générale des H(PheΨ[CON(NH₂)]Ala)_{n=1-4}LeuOH

L'utilisation de la modélisation moléculaire sous le logiciel AMBER, a montré une structuration du composé pour lequel $n=4$ avec la présence de pseudocycles en C_{10} entre le CO du résidu i et le NH du résidu $i+3$.

III.3.2. Étude des oligomères de type BocXaa Ψ [CON(Pht)](R)AlaOBn

Contrairement à ce qui a été observé lors de l'étude conformationnelle réalisée sur les oligomères H(Phe Ψ [CON(NH₂)]Ala) _{$n=1-4$} LeuOH, aucun problème de résolution de spectres ne fut à déplorer lors des travaux sur des oligomères de type BocXaa Ψ [CON(Pht)](R)AlaOBn avec Xaa= (S)Phe, (R)Val ou (S)Val^{15,16}. La protection de l'atome d'azote latéral par un groupement phtaloyle dans ces composés a permis d'éviter les phénomènes d'échange acido-basique et de recueillir leurs données conformationnelles.

L'étude conformationnelle réalisée^{15,16} a mis en avant l'existence de plusieurs conformations dans le chloroforme pour l'ensemble de ces composés. Ainsi, pour les dipeptides Boc(S)Phe Ψ [CON(Pht)](R)AlaOBn et Boc(S)Val Ψ [CON(Pht)](R)AlaOBn, les spectres RMN 1D du proton ont montré un dédoublement de tous les signaux. Ce dédoublement indique la coexistence en solution de deux isomères pouvant être visualisés à l'échelle du temps en RMN. L'identification de ces deux isomères en RMN est la conséquence du ralentissement de la rotation de la liaison CON(Pht) (Schéma 46). Dans ces deux composés, la forme *trans* a pu être identifiée comme majoritaire au moyen d'expériences ROESY.

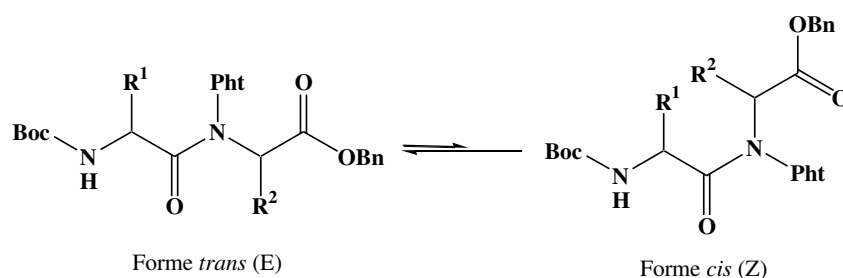


Schéma 46 Equilibre *cis/trans* du lien *N*-aminoamide

En ce qui concerne le pseudodipeptide Boc(R)Val Ψ [CON(Pht)](R)AlaOBn, bien qu'un seul jeu de signal ait été observé, des expériences COSY ont permis de mettre en évidence la présence des deux isomères dans des proportions 95/5 en faveur de l'isomère *trans*.

L'augmentation du nombre de lien *N*-aminoamide ne conduit cependant pas pour autant à une multiplication des formes isomères pour ces différentes familles. En effet, les expériences de RMN 2D ROESY ont permis de montrer que seul le dernier lien *N*-aminoamide présente une isomérisation *cis/trans* alors que les autres liens existent uniquement sous la forme *trans*. L'implication des protons amidiques, démontrée par des analyses infrarouge et RMN, dans des liaisons hydrogène est, en effet, à l'origine de cette disparition d'isomérisation. La similitude des résultats pour les familles (S)Phe-(R)Ala, (S)Val-(R)Ala et (R)Val-(R)Val montrent, de plus, que la formation de ces liaisons hydrogène ne dépend, ni de la chiralité du carbone α , ni de la nature de la chaîne latérale.

Dans le but de déterminer de manière univoque la nature (C_7 , C_8 ou C_{10}) des liaisons hydrogène présentes dans ses tétramères, Dautrey¹⁵ a été amené à synthétiser de nouveaux produits plus simples à étudier (Figure 51) :

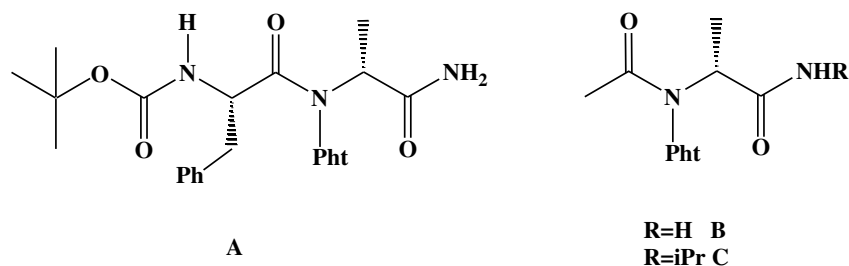


Figure 51 Composés modèles des 1:1-[α/α -N-amino]mères

L'analyse par spectroscopie IR et RMN de ces composés modèles a permis de définir les caractéristiques spectroscopiques pour des pseudocycles à sept atomes et à huit atomes au sein de composés présentant un lien *N*-aminoamide (Figure 52) :

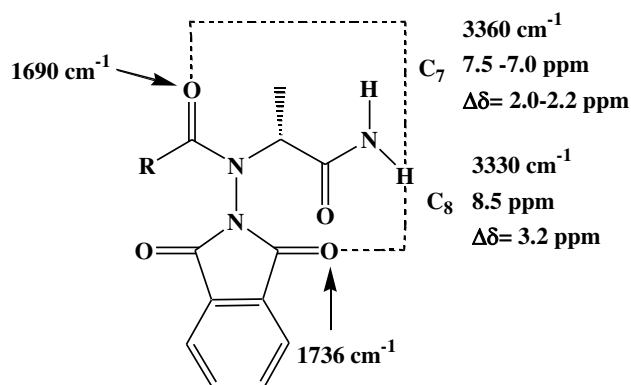


Figure 52 Données spectroscopiques des pseudocycles C_7 et C_8 dans les composés modèles en solution dans le chloroforme.

Un repliement sous forme de pseudocycle C_8 au sein des tétramères des familles (S)Phe-(R)Ala, (S)Val-(R)Ala et (R)Val-(R)Val a alors pu être mis en évidence à l'aide de ces données (Figure 53):

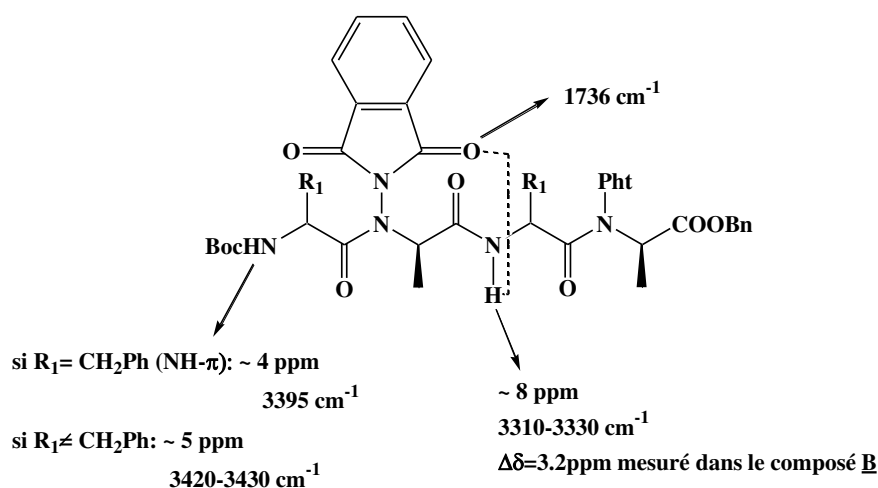


Figure 53 Caractéristiques spectroscopiques de la liaison en C_8 dans le chloroforme sur les tétramères

L'étude des oligomères de plus grande taille pour ces différentes familles a montré aussi l'implication de tous les protons NH amidiques dans un réseau de liaisons hydrogène de type C_8 , indépendantes les unes des autres (Figure 54), comme en atteste l'augmentation relative en infrarouge de l'intensité de l'unique bande liée NH. Cet ensemble de coudes conduit alors à une structuration sous forme d'hélice. Des calculs réalisés avec le logiciel AMBER ont permis, de plus, de confirmer la forte probabilité de l'existence de ces liaisons.

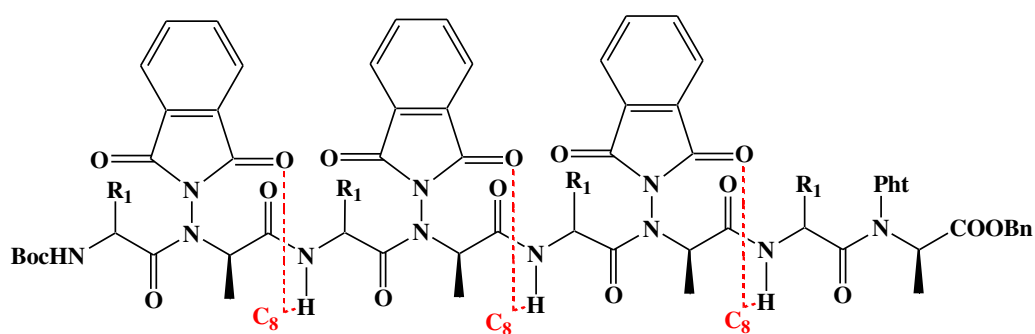


Figure 54 Réseau de liaisons hydrogène dans les 1:1 [α/α -N-amino]mères

En outre, une interaction de type NH- π rare entre le NH carbamidique et le noyau aromatique du résidu phénylalanine situé en $i+2$. (Figure 55) a été identifiée¹⁶, au moyen d'analyses RMN et IR, pour les oligomères de la famille Phe-Ala Boc((S)Val Ψ [CON(Pht)(R)Ala] $_{n \geq 2}$ OBn).

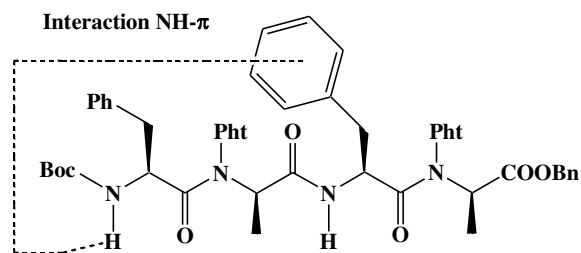


Figure 55 Interaction NH- π présente dans le composé Boc((S)Phe Ψ [CON(Ph)(R)Ala]₂OBn

III.3.3. Conclusion

Ces travaux démontrent que l'introduction d'un carbonyle sur la fonction *N*-aminoamide (en l'occurrence représenté ici par le motif phtalimide) induit l'établissement des liaisons hydrogène structurantes et indépendantes de la nature des chaînes latérales et de la chiralité du carbone α .

III.4. Conclusion

Ces différentes études ont permis de mettre en avant le rôle du lien *N*-aminoamide dans la structuration des peptides présentant ce type de modification. Ainsi, il a été montré que le lien *N*-aminoamide pouvait être impliqué dans des liaisons hydrogène. De plus, l'introduction d'un groupement carbonyle en α de l'atome d'azote latéral peut influencer la structuration en renforçant le caractère acide du proton restant ou par sa participation dans l'établissement de liaisons hydrogène.

Nous avons dans la suite cherché à voir si les composés linéaires et cycliques synthétisés lors de ce travail présentent une structuration particulière.

IV. ANALYSES STRUCTURALES DES 1:1-[α/α -*N*-AMINO]MÈRES ESTERS ET AMIDES DE LA FAMILLE GLY-GLY DANS LE CHLOROFORME.

Nous avons décidé de réaliser, dans cette première partie, l'étude structurale dans le chloroforme des composés linéaires amides et esters de la famille Gly-Gly synthétisés (Figure 56) afin de pouvoir comparer les résultats avec ceux obtenus dans les précédentes études.

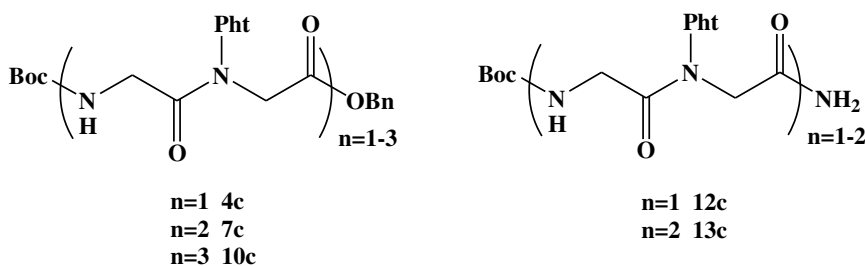


Figure 56 1:1 [α/α -N-amino]mères de la famille Gly-Gly étudiés

Une étude préalable en variation de concentration dans le chloroforme a permis de définir que la dilution n'avait aucune influence sur les valeurs en RMN des déplacements chimiques et sur la position des bandes en infrarouge pour les composés de cette famille. Ce résultat montre qu'à toute concentration aucune liaison intermoléculaire parasite pour l'étude ne s'établit. Ainsi, pour limiter le temps d'analyse en spectroscopie RMN et afin d'être moins gêné par le bruit de fond en spectroscopie IR, nous avons choisi de réaliser nos différentes analyses à 10 mM. Nos spectres IR ont été effectués dans le chloroforme à une concentration standardisée sur les protons amide NH de 10 mM en NH susceptible de former une liaison hydrogène.

IV.1. Étude structurale du dimère ester BocGly Ψ [CON(Pht)]GlyOBn **4c**

IV.1.1. Isomérisie *cis/trans* du lien N-aminoamide présent dans le dimère BocGly Ψ [CON(Pht)]GlyOBn **4c**

Contrairement à ce qui a été constaté pour les N-aminodipeptides des familles (S)Phe-(R)Ala et (S)Val-(R)Ala, le spectre RMN du composé BocGly Ψ [CON(Pht)]GlyOBn **4c** réalisé à 10 mM (Figure 57) dans le CDCl₃ ne présente aucun dédoublement des signaux. Des expériences COSY n'ont, de plus, -contrairement à ce qui fut observé lors de l'étude du pseudodipeptide de la famille (R)Val-(R)Ala-, pas permis de mettre en évidence l'existence de deux isomères. La présence d'un seul jeu de signaux dans le spectre RMN de ce composé pourrait s'expliquer de deux façons :

- Par l'existence d'un équilibre rapide entre les conformations *cis* et *trans*, trouvant son origine dans la rotation rapide autour du lien N-aminoamide due au faible encombrement stérique de la glycine.
- Ou au contraire, par la présence d'une forme unique due à un verrouillage du lien N-aminoamide par l'établissement d'une liaison hydrogène.

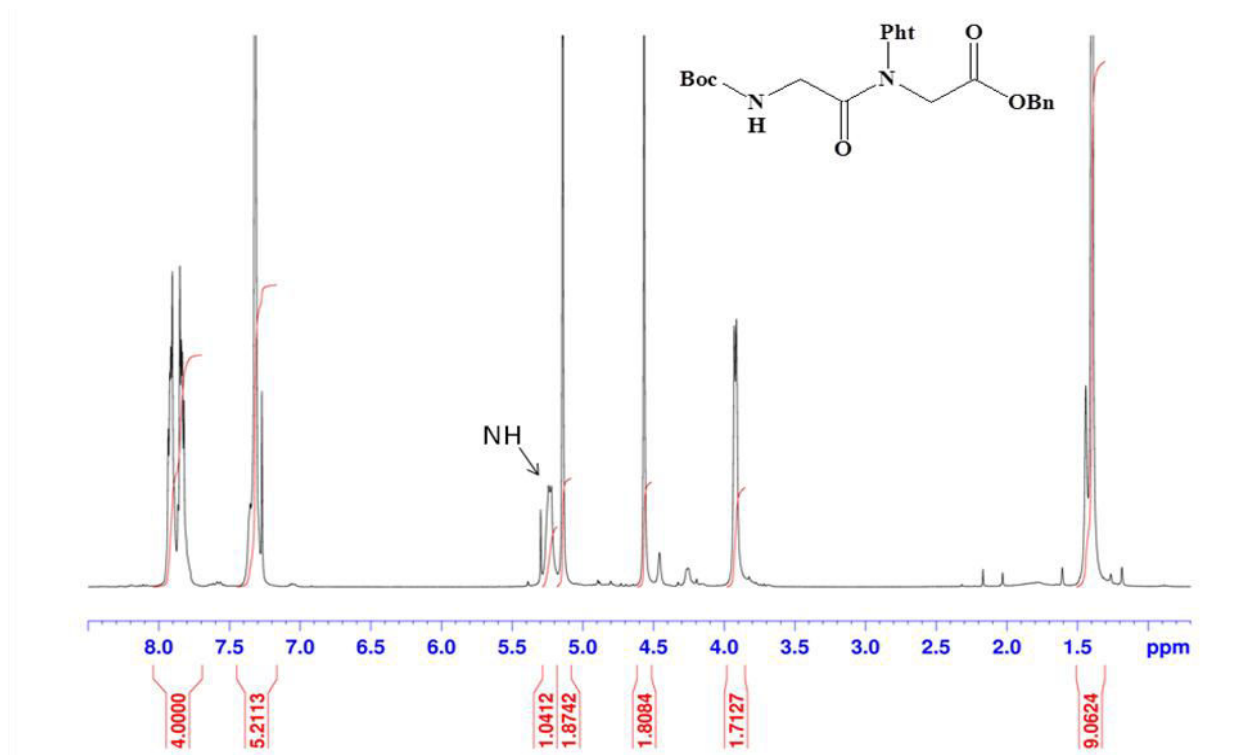


Figure 57 Spectre RMN ^1H (CDCl_3) de BocGly Ψ [CON(Ph)]GlyOBn **4c** ($\text{CDCl}_3/10\text{ mM}$)

Dans le but de trancher entre ces deux hypothèses, nous avons réalisé une étude RMN par variation de la température. En effet, une diminution de la température conduit à un ralentissement de la rotation des liaisons ce qui pourrait permettre d'identifier les deux isomères si l'équilibre *cis-trans* existe. Malheureusement, aucune variation spectrale n'a pu être observée dans une fenêtre de température comprise entre 0 et 25 °C. La présence de résidus glycine au sein du composé BocGly Ψ [CON(Ph)]GlyOBn **4c** octroie à ce dernier une grande mobilité conformationnelle due à l'absence de chaîne latérale de cet acide aminé. Ainsi, il est possible que lors de cette étude en température, cette dernière ne fut pas suffisamment abaissée pour permettre le verrouillage du lien *N*-aminoamide et donc l'observation des formes *cis* et *trans* de ce lien. Ainsi nous ne disposons pas d'assez d'éléments pour conclure sur la ou les éventuelle(s) conformation(s) adoptée(s) par le lien *N*-aminoamide dans ce composé en solution dans le CDCl_3 .

IV.1.2. Liaison hydrogène dans le dimère ester BocGly Ψ [CON(Ph)]GlyOBn **4c**

Nous avons alors entrepris de mettre en évidence la présence éventuelle d'une liaison hydrogène.

Comme pour les di-1:1-[α/α -*N*-amino]mères synthétisés par Dautrey¹⁴⁻¹⁶, le déplacement chimique du proton NH carbamidique est d'environ 5 ppm dans le CDCl_3 . Ceci nous indique sa probable non implication dans une liaison hydrogène comme dans ces composés.

Ce résultat est corroboré par l'étude réalisée par Acherar⁶⁷ sur le composé BocNHBn : un déplacement chimique de 4.7 ppm a, en effet, été déterminé dans le CDCl₃ à 10mM pour un NH carbamidique libre (Figure 58).

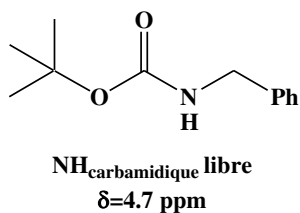


Figure 58 Déplacement chimique du proton carbamidique (libre) dans le composé BocNHOBn⁶⁷

Le caractère non lié de ce proton a été conforté par l'étude de l'influence de l'ajout de DMSO-d₆ sur son déplacement chimique. Nous observons, en effet, une forte variation ($\Delta\delta=1.9$ ppm) caractéristique d'un proton non lié. (Figure 59)

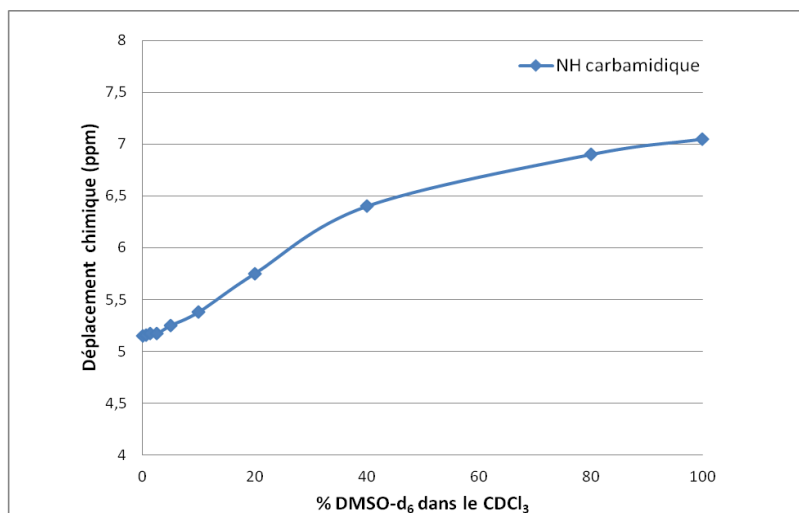


Figure 59 Déplacement chimique du NH du composé BocGlyΨ[CON(Pht)GlyOBn 4c en fonction du pourcentage de DMSO-d₆

Afin de valider définitivement ce résultat, nous avons enregistré à température ambiante le spectre IR de ce composé à une concentration de 10⁻² M dans le chloroforme.

Le nombre d'onde du vibreur NH étant supérieur à 3400 cm⁻¹, valeur limite libre-lié des vibreurs NH amidiques, ce spectre IR nous confirme comme pour les dipeptides de Dautrey¹⁵ l'absence de liaison hydrogène au sein de ce composé (Figure 60).

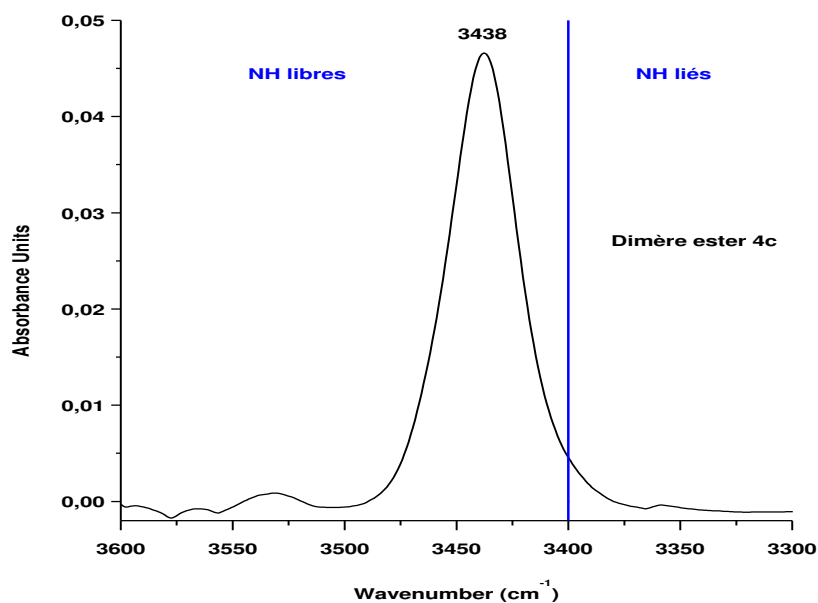


Figure 60 Spectre IR de la zone des vibrateurs NH du dimère ester BocGlyΨ[CON(Pht)GlyOBn 4c (CHCl₃/10 mM)

L'examen de la zone des vibrateurs des CO nous a permis, par déduction, d'attribuer les valeurs des carbonyles libres de ce composé.

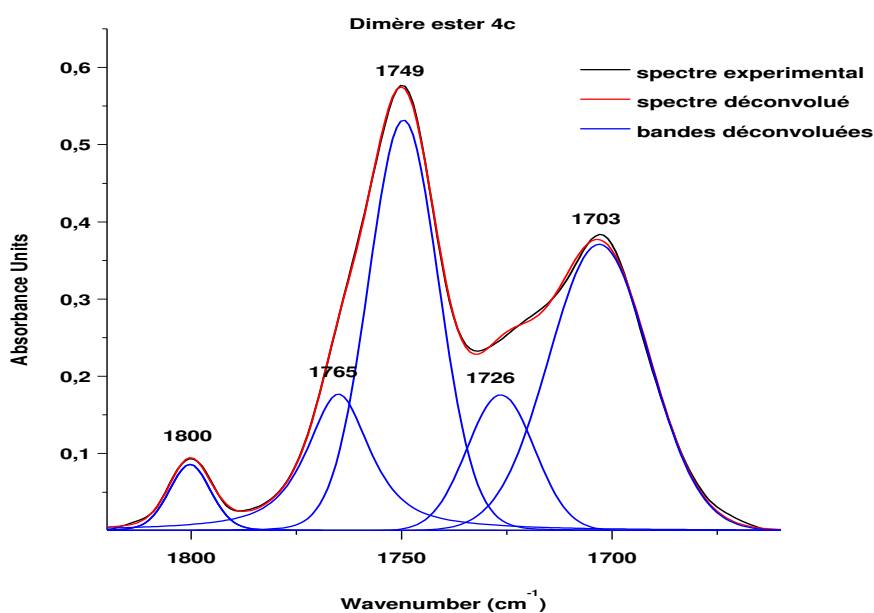


Figure 61 Spectre IR de la zone des vibrateurs CO du dimère ester BocGlyΨ[CON(Pht)GlyOBn 4c (CHCl₃/10 mM)

La déconvolution de cette zone met en évidence cinq bandes d'absorption (Figure 61). A l'aide de données obtenues par Dautrey¹⁵ (Tableau 17) lors de l'étude du pseudopeptide Boc(S)PheΨ[CON(Pht)](R)AlaOBn 4a, les

bandes correspondantes aux modes d'élongation en phase et en opposition de phase des carbonyles du phthalimide ont pu être facilement identifiées respectivement à 1797 cm^{-1} et à 1745 cm^{-1} (Figure 62).

Composé	$\nu\text{ CO}_{\text{Pht}}\text{ (cm}^{-1}\text{)}$	$\nu\text{ CO}_{\text{ester}}\text{ (cm}^{-1}\text{)}$	$\nu\text{ CO}_{\text{Boc}}\text{ (cm}^{-1}\text{)}$	$\nu\text{ CONN (cm}^{-1}\text{)}$
4a	1798, 1745	1753	1712	1698, 1693, 1687
4c	1797,1745	1765	1726	1703

Tableau 17 Valeurs des nombres d'onde des vibreurs CO pour les pseudodipeptides Boc(S)Phe Ψ [CON(Pht)](R)AlaOBn (4a) et BocGly Ψ [CON(Pht)]GlyOBn Gly-Gly (4c) dans le CHCl_3 à 10mM.

Contrairement au dipeptide de la famille Phe-Ala, une seule bande à 1703 cm^{-1} est présente pour le carbonyle du lien *N*-aminoamide. En effet, pour ce composé la présence de deux bandes avait été interprétée comme étant liée à l'existence de deux isomères *cis/trans*. Ceci semble montrer la présence d'un seul isomère pour le composé BocGly Ψ [CON(Pht)]GlyOBn. Les bandes correspondantes aux carbonyles du lien carbamidique et de l'ester benzylique respectivement situées à 1765 cm^{-1} et 1726 cm^{-1} subissent par rapport à celles de la famille Phe-Ala un glissement vers les forts nombres d'onde de l'ordre d'une dizaine de cm^{-1} . Nous n'avons toutefois pas d'explication à ce résultat.

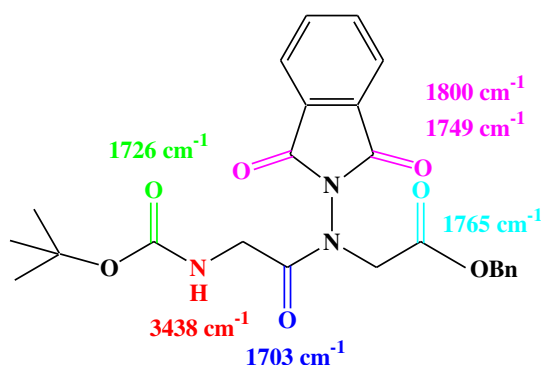


Figure 62 Valeurs des vibreurs NH et CO (non liés) du composé BocGly Ψ [CON(Pht)]GlyOBn 4c ($\text{CHCl}_3/10\text{ mM}$)

Nous disposons à présent de valeurs de référence pour les bandes des différents NH et CO libres. Ces données vont nous aider dans la suite à attribuer les bandes des autres produits de la famille Gly-Gly.

IV.2. Étude structurale du dimère amide BocGly Ψ [CON(Pht)]GlyNH₂ 12c

Nous avons également réalisé une étude structurale du dimère amide Boc-Gly Ψ [CON(Pht)](R)Gly-NH₂ dans le chloroforme afin de comparer nos résultats avec obtenus par Dautrey lors de l'étude du composé modèle **A** (12a). La présence d'un motif amide primaire permet de mimer l'existence d'un acide aminé supplémentaire en position *C*-terminale. Les données ainsi obtenues pourraient nous servir afin de déterminer les caractéristiques spectroscopiques du tétramère ester **7c** de cette famille.

IV.2.1. Études RMN du dimère amide BocGlyΨ[CON(Pht)]GlyNH₂ **12c**

Les liaisons hydrogène peuvent ralentir, voire empêcher, comme dans le cas de certains composés de Dautrey, la rotation autour de la liaison CO-NH. Il est ainsi possible de différencier les deux protons d'un même amide primaire si l'un d'entre eux est engagé dans une liaison hydrogène (Schéma 47).

Dans la suite de ce manuscrit, nous appellerons NH_{lié} un proton NH d'un amide primaire qui participe à la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire et NH_{non lié} un proton NH d'un amide primaire qui n'y participe pas (Schéma 47).

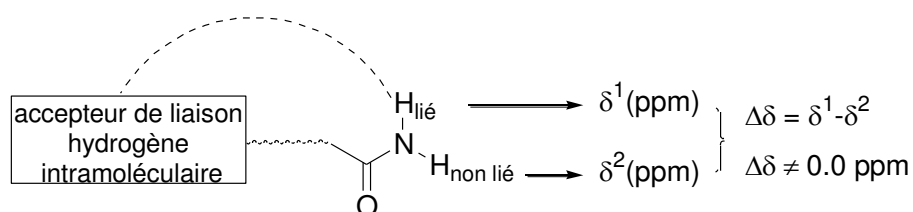


Schéma 47 Schéma expliquant la différence de déplacement chimique Δδ entre les protons d'un groupe amide lors de la présence d'une liaison hydrogène.

Le spectre RMN ¹H (Figure 63) réalisé dans du CDCl₃ à 10mM du dimère amide **12c** présente, comme pour le composé BocGlyΨ[CON(Pht)]GlyOBn **4c**, un déplacement chimique de 5.25 ppm caractéristique du proton NH carbamidique non lié.

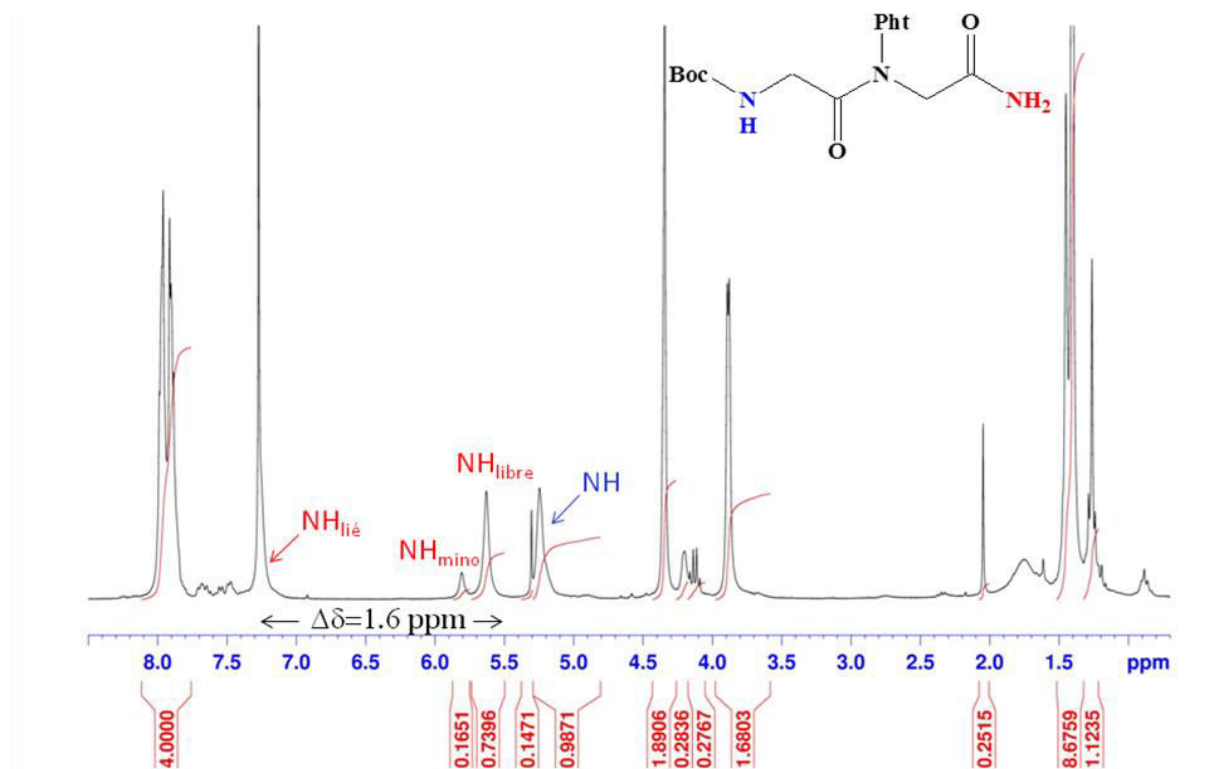


Figure 63 Spectre RMN ¹H du dimère amide BocGlyΨ[CON(Pht)]GlyNH₂ **12c** (CDCl₃/10 mM)

Ce spectre nous montre également un signal à 7.27 ppm que nous avons attribué au proton NH amidique lié. Ce dernier pic, masqué par celui du chloroforme dans le spectre 1D, est observable sur le spectre RMN de type COSY. Nous avons alors pu calculer un $\Delta\delta$ de l'ordre de 1.6 ppm entre les protons libre et lié de cet amide primaire. Cette valeur est éloignée de celles trouvées pour les composés **A**, **B** et **C** (2-2.2 ppm et 3.2 ppm respectivement pour des liaisons hydrogène de type C₇ et C₈) et correspond à celle, d'après une étude réalisée par l'équipe de Le Grel⁵⁸, caractérisant une liaison hydrogène de type C₅ dans le composé *N*^α-benzyl-hydrazinoacetamide (Figure 64).

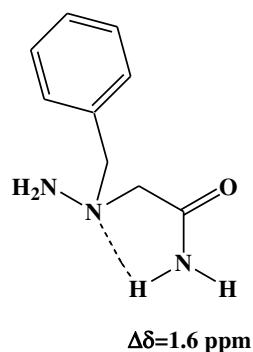


Figure 64 Valeur du $\Delta\delta$ pour le *N*^α-benzyl-hydrazinoacetamide.

Nous pouvons proposer l'existence d'un pseudocycle à cinq atomes au sein du composé **12c** (Schéma 48) formé par une liaison hydrogène entre un des protons de l'amide terminal et le doublet non liant de l'atome d'azote N^α du lien *N*-aminoamide.

Nous observons également une forme minoritaire (NH_{mino}) caractérisée par un déplacement chimique d'un proton NH de 5.81 ppm. N'ayant pu visualiser de signal correspondant à un éventuel NH_{lié} de cette forme minoritaire, nous avons attribué cette forme à une forme complètement libre (Schéma 48).

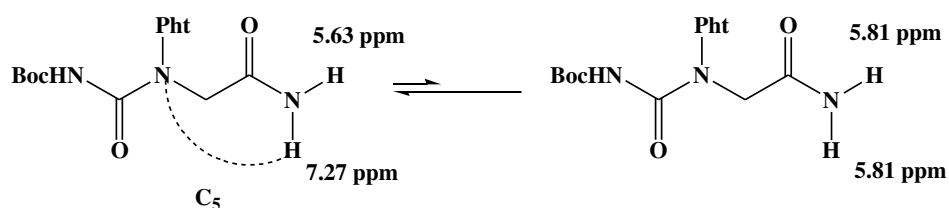


Schéma 48 Équilibre supposé en solution entre la forme majoritaire et la forme complètement libre dans le produit BocGlyΨ[CON(Pht)]GlyNH₂ **12c**.

Une étude en mélange de solvants (DMSO-d₆/CDCl₃) du composé **12c** nous montre la forte influence du DMSO-d₆ (Tableau 18) sur les déplacements chimiques d'un des protons de l'amide terminal, du proton carbamidique ainsi que du ou des protons NH amidiques de la forme minoritaire. Ces protons se comportent ainsi bien comme des protons non liés contrairement à l'autre proton de l'amide terminal.

Les résultats de cette étude sont répertoriés dans le tableau ci-dessous :

	δ_{NH} carbamidique (ppm)	δ_{NH} amidique (ppm)	δ_{NH} amidique (ppm)	δ_{NH} amidique (ppm)
12c CDCl ₃	5.25	5.63	5.81	7.27
12c DMSO-d ₆	7.15	7.75	8.61	7.39
12c $\delta(\text{DMSO-d}_6) - \delta(\text{CDCl}_3)$	1.90	2.12	2.8	0.12

Tableau 18 Déplacements chimiques des protons NH du dimère amide 12c dans le DMSO-d₆ et le CDCl₃ à 10 mM. Le code couleur correspond aux indications de la Figure 60

IV.2.2. Études IR du dimère amide BocGlyΨ[CON(Pht)]GlyNH₂ 12c

L'étude de ce composé dans le chloroforme (10 mM) par spectroscopie infrarouge devrait pouvoir nous aider à confirmer l'existence d'un pseudocycle en C₅ au sein du composé BocGlyΨ[CON(Pht)]GlyNH₂ 12c.

La déconvolution de la zone des vibreurs NH (Figure 65) a permis de mettre en évidence la présence d'une bande sous la limite des 3400 cm⁻¹ à 3374 cm⁻¹, ceci confirme l'existence d'une liaison hydrogène au sein de ce composé. Les deux bandes situées à 3439 et 3491 cm⁻¹ peuvent être attribuées respectivement au proton NH carbamidique (d'après la valeur établie pour ce type de proton dans le composé 4c) et au proton NH amidique libre.

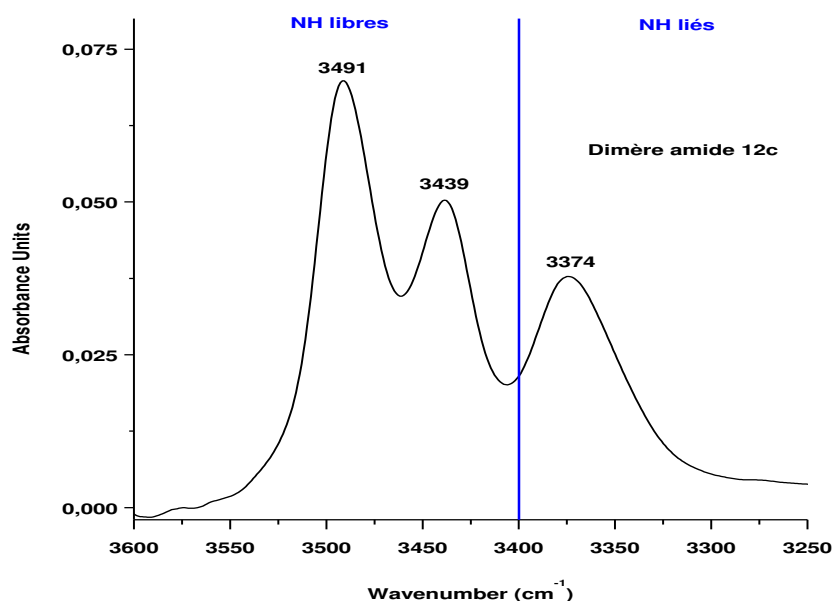


Figure 65 Spectre IR de la zone des vibreurs NH du dimère amide BocGlyΨ[CON(Pht)]GlyNH₂ 12c (CHCl₃/10 mM)

La déconvolution de la zone des carbonyles (Figure 66) a permis de mettre en évidence la présence de cinq bandes.

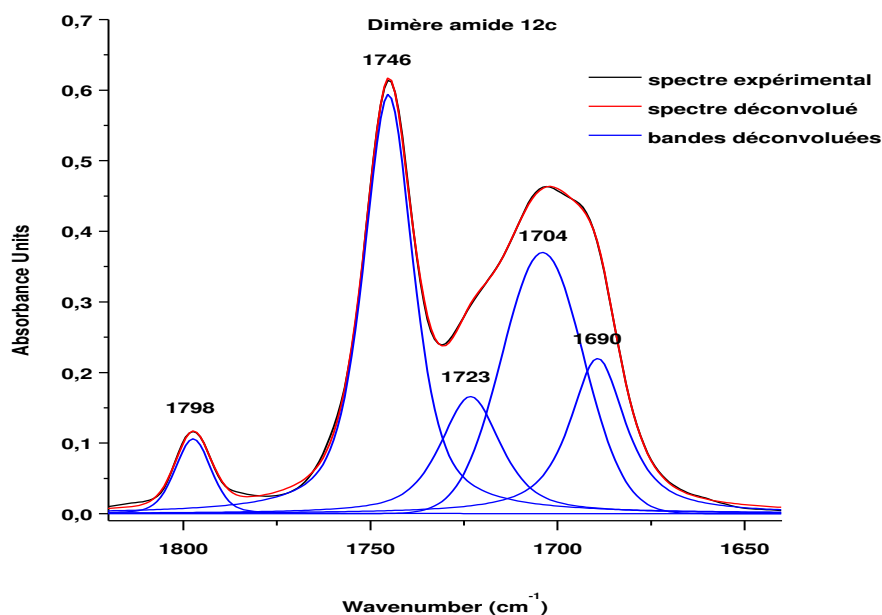


Figure 66 Spectre IR de la zone des vibreurs CO du dimère amide BocGly Ψ[CON(Ph)]GlyNH₂ **12c** (CHCl₃/10 mM)

Comme pour le dimère ester **4c** (Tableau 19), nous retrouvons les bandes à 1798 cm⁻¹ et 1746 cm⁻¹ correspondant aux carbonyles libres du phthalimide (Figure 68). Les bandes caractéristiques des carbonyles libres des liens carbamidique et *N*-aminoamide identifiées dans le dimère ester **4c** sont également présentes respectivement à 1723 cm⁻¹ et à 1704 cm⁻¹. Nous pouvons noter logiquement dans le spectre IR du composé **12c** l'absence de la bande caractéristique du carbonyle de l'ester benzylique. Une bande située à 1690 cm⁻¹ reste à attribuer.

Composé	ν CO _{Pht} (cm ⁻¹)	ν CO _{ester} (cm ⁻¹)	ν CO _{Boc} (cm ⁻¹)	ν CONN (cm ⁻¹)	ν CONH ₂ (cm ⁻¹)
12c	1798,1746	/	1723	1704	1690
4c	1797,1745	1765	1726	1703	/

Tableau 19 Valeurs des nombres d'onde des vibreurs CO pour les pseudodipeptides de ester (**4c**) et amide (**12c**) de la famille Gly-Gly dans le CHCl₃ à 10mM.

Moussodia et al.⁹ avait trouvé une valeur de 1674 cm⁻¹ pour la bande caractéristique du carbonyle de l'amide primaire (Figure 67) dans le chloroforme. Il est ainsi envisageable que la bande observée à 1690 cm⁻¹ dans le composé **12c** corresponde à ce type de carbonyle.

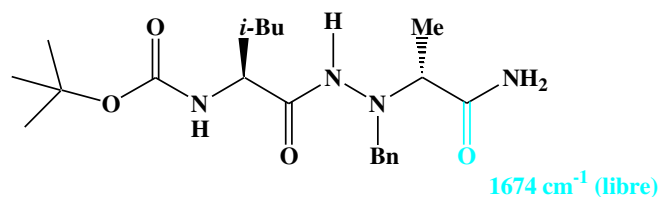


Figure 67 Valeur du vibreur C=O amidique primaire au sein du composé Boc-L-Leu- α -h(Bn)D-Ala-NH₂ (Moussodia et al.)⁹.

Ainsi, ce spectre IR ne montre pas l'existence de carbonyle lié au sein du composé **12c** ce qui est compatible avec l'hypothèse d'une liaison hydrogène de type C₅ (Figure 68)

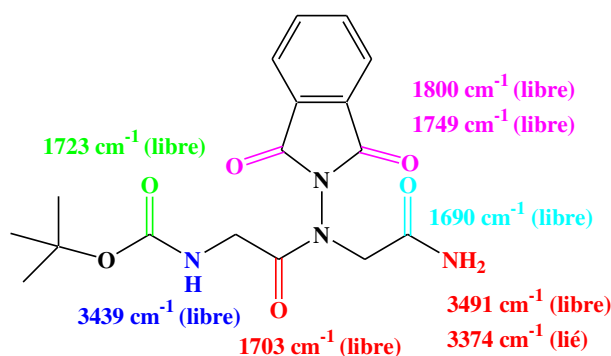


Figure 68 Récapitulatif des valeurs attribuées aux vibreurs C=O et NH au sein dimère amide BocGlyΨ[CON(Pht)]GlyNH₂ **12c (CHCl₃/10 mM)**

Les analyses IR et RMN de ces composés dans le chloroforme ont permis de montrer la possible existence d'une liaison hydrogène de type C₅ entre un des protons de l'amide terminal et le doublet non liant de l'atome d'azote N^α du lien *N*-aminoamide. Ce résultat diffère ainsi de ce qui fut constaté pour les pseudodipeptides possédant un dernier résidu alanine, dans lesquels une structuration en C₇ était observée. L'absence d'encombrement stérique de la glycine permettrait ainsi la formation privilégiée d'un pseudocycle à cinq atomes.

IV.3. Étude structurale du tétramère ester Boc(GlyΨ[CON(Pht)]Gly)₂OBn **7c** et de l'hexamère ester Boc(GlyΨ[CON(Pht)]Gly)₃OBn **10c**

IV.3.1. Études RMN du tétramère ester Boc(GlyΨ[CON(Pht)]Gly)₂OBn **7c** et de l'hexamère ester Boc(GlyΨ[CON(Pht)]Gly)₃OBn **10c**

Les spectres RMN du proton, réalisés dans le CDCl₃ à respectivement 5 et 3.33 mM en tétramère ester **7c** et en hexamère ester **10c** (Figure 69) montrent des déplacements chimiques identiques pour l'ensemble des différents protons de ces deux composés.

Le proton carbamidique de ces composés possède un déplacement chimique de 5.24 ppm pour ces deux composés. Cette valeur est analogue à celle mesurée pour le proton carbamidique du dimère **4c** (5.25 ppm) et caractéristique d'un proton carbamidique libre. Le déplacement chimique de ce proton est, de plus, fortement influencé (Tableau 20) par l'ajout de DMSO ($\Delta\delta=1.8$ ppm), confirmant ainsi le caractère libre du proton NH carbamidique dans ces molécules.

En outre, alors que nous n'observons qu'une seule forme pour le proton carbamidique, intégrant logiquement pour un hydrogène, deux signaux correspondants aux NH amidiques sont présents. Pour ces deux produits, les formes minoritaire (10 % pour ces deux composés) et majoritaire (90 %) possèdent respectivement un déplacement chimique d'environ 8.3 ppm et de 7.7 ppm. Ces valeurs correspondent ainsi à des protons liés.

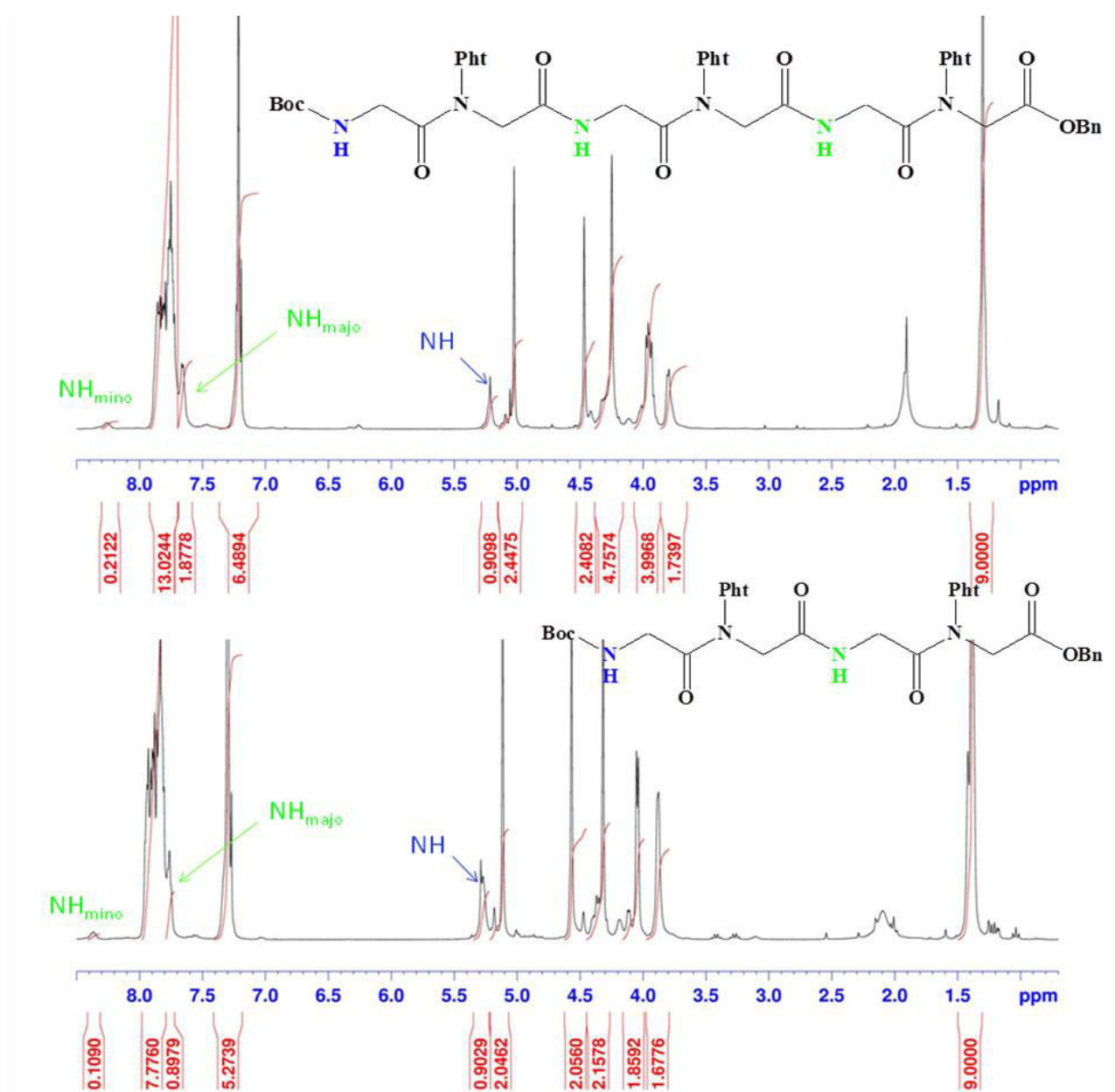


Figure 69 Spectre RMN ^1H (CDCl₃) du tétramère ester **Boc(GlyΨ[CON(PhT)]Gly)₂OBn** **7c** et de l'hexamère ester **Boc(GlyΨ[CON(PhT)]Gly)₃OBn** **10c** (CDCl₃/10 mM)

Une étude en mélange de solvants (DMSO-d₆/CDCl₃) (Tableau 20) montre, de plus, la faible influence du DMSO-d₆ sur le déplacement chimique des protons amidiques de ces produits ($\Delta\delta=0.16$ ppm et 0.57 ppm pour le tétramère **7c** et $\Delta\delta=0.14$ ppm et 0.52 ppm pour l'hexamère **10c** lors du passage de 0 à 100 % de DMSO-d₆). Ceci nous confirme que ces protons se comportent très clairement comme des protons liés.

	δ_{NH} carbamidique (ppm)	δ_{NH} amidique (ppm)	δ_{NH} amidique (ppm)
7c CDCl ₃	5.24	8.32	7.73
7c DMSO-d ₆	7.04	8.48	8.30
7c δ (DMSO-d ₆)- δ (CDCl ₃)	1.80	0.16	0.57
10c CDCl ₃	5.25	8.29	7.70
10c DMSO-d ₆	7.06	8.43	8.22
10c δ (DMSO-d ₆)- δ (CDCl ₃)	1.81	0.14	0.52

Tableau 20 Déplacements chimiques des protons NH du tétramère ester Boc(GlyΨ[CON(Pht)]Gly)₂OBn **7c et de l'hexamère ester Boc(GlyΨ[CON(Pht)]Gly)₃OBn **10c** dans le DMSO-d₆ et dans le CDCl₃ à 10 mM. Le code couleur correspond aux indications de la Figure 69.**

Nous pourrions avoir comme dans le composé modèle **B** un équilibre en solution entre des conformations stabilisées par différents types de liaisons hydrogène, ceci avec un même rapport de 90/10 dans les composés **7c** et **10c**.

Les spectres ROESY n'apportent pas d'informations sur la nature des liaisons hydrogène présentes dans ces composés. Cependant, la comparaison des déplacements chimiques des protons de ces molécules avec ceux des composés modèles **A**, **B**, **C** et dans le dimère amide **12c** nous indique la possibilité d'avoir des interactions en C₇ (7-7.5 ppm) et C₈ (8-8.5 ppm) ou des interactions en C₅ (7.3 ppm) et C₈.

L'étude du tétramère ester Boc(GlyΨ[CON(Pht)]Gly)₂OBn **7c** (CHCl₃/5 mM) et de l'hexamère ester Boc(GlyΨ[CON(Pht)]Gly)₃OBn **10c** (CHCl₃/3.3 mM) par spectroscopie infrarouge devrait pouvoir nous aider à confirmer l'implication des protons NH amidiques dans des liaisons hydrogène ainsi qu'à déterminer leur nature.

IV.3.2. Études IR du tétramère ester Boc(GlyΨ[CON(Pht)]Gly)₂OBn **7c** et de l'hexamère ester Boc(GlyΨ[CON(Pht)]Gly)₃OBn **10c**

La déconvolution de la zone des vibrateurs des carbonyles (Figure 70) fait apparaître pour ces deux composés une bande située à environ 1733 cm⁻¹. Cette bande, d'après les données établies sur différents oligomères synthétisés au sein de notre laboratoire correspondrait à une forme liée de CO du phtalimide, confirmant ainsi la présence de liaisons hydrogène de type C₈ dans nos molécules.

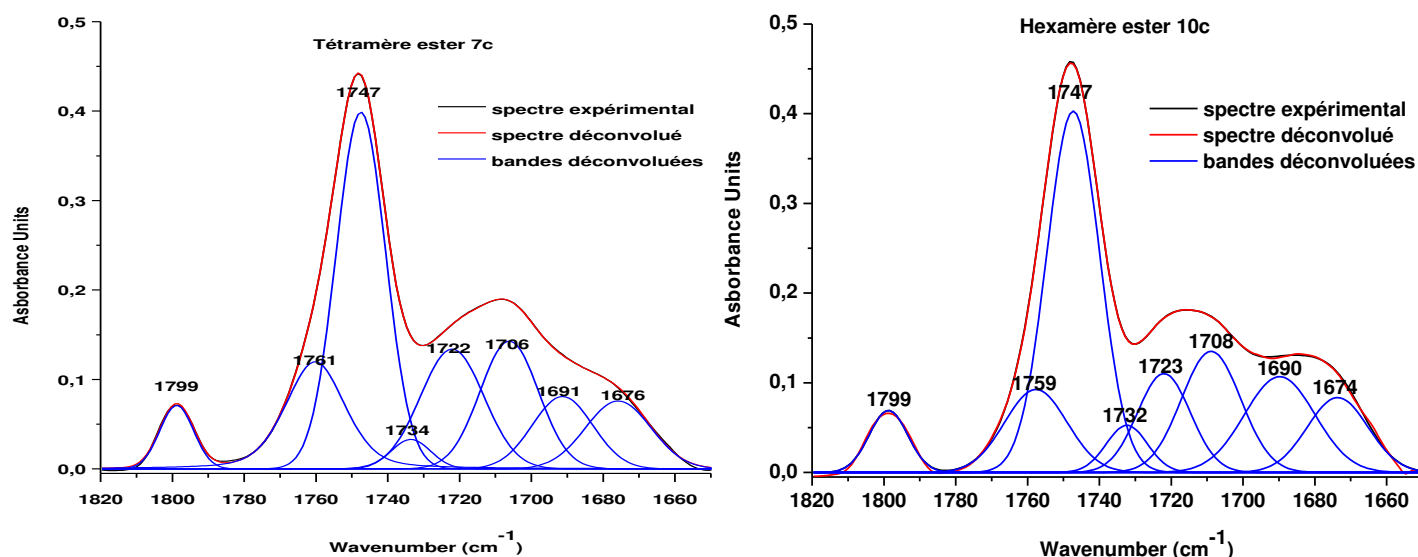


Figure 70 Spectres IR de la zone des vibrateurs CO du tétramère ester *Boc(GlyΨ[CON(Pht)]Gly)₂OBn 7c* ($\text{CHCl}_3/5 \text{ mM}$) et de l'hexamère ester *Boc(GlyΨ[CON(Pht)]Gly)₃OBn 10c* ($\text{CHCl}_3/3.3 \text{ mM}$)

Nous retrouvons également les bandes correspondantes aux carbonyles libres des phtalimides (Figure 72) situées à 1747 cm^{-1} et 1799 cm^{-1} . De plus, comme pour le dimère ester **4c**, la bande située vers 1760 cm^{-1} pour ces deux composés est attribuable à l'ester benzylique. Une bande à environ 1722 cm^{-1} est observable, il s'agit comme dans les autres composés de cette famille de la bande du carbonyle libre du lien carbamide. Nous retrouvons aussi dans les oligomères **7c** et **10c**, des bandes à 1707 cm^{-1} correspondant à la forme libre des carbonyles des liens *N*-aminoamides. Enfin, comme nous le verrons lors de l'étude du tétramère amide **13c**, nous pouvons observer la bande libre des carbonyles des liens amides à environ 1675 cm^{-1} . L'absence de bande située à un plus faible nombre d'onde nous indique par ailleurs l'absence de liaisons de type C_{10} .

Il est à noter de plus la présence d'une bande située à 1690 cm^{-1} dans ces composés, cette bande pourrait correspondre à une forme liée de carbonyle des liens *N*-aminoamide, ce qui indiquerait l'existence de liaisons hydrogène de type C_7 au sein de ce composé (Figure 73).

L'analyse de la zone des vibrateurs des NH (Figure 71) nous permet de mettre en évidence la présence d'une bande située à 3437 cm^{-1} qui correspond au NH carbamidique libre.

Les dérivées secondes des spectres IR de ces composés montrent deux bandes situées à environ 3365 cm^{-1} et 3340 cm^{-1} , bandes correspondant aux formes liées des NH amidiques impliquées respectivement dans des liaisons hydrogènes de type C_7 et C_8 d'après les données établies au moyen des composés modèles **A**, **B** et **C** pour ce type de liaison.

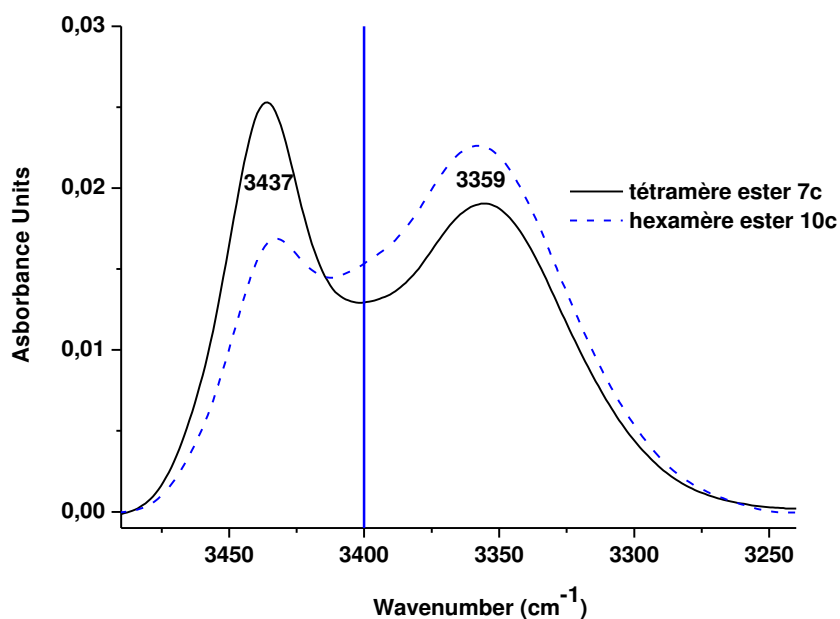


Figure 71 Spectre IR de la zone des vibrateurs NH du tétramère ester $\text{Boc}(\text{Gly}\Psi[\text{CON}(\text{Pht})]\text{Gly})_2\text{OBn}$ 7c ($\text{CHCl}_3/5 \text{ mM}$) et de l'hexamère ester $\text{Boc}(\text{Gly}\Psi[\text{CON}(\text{Pht})]\text{Gly})_3\text{OBn}$ 10c ($\text{CHCl}_3/3.3 \text{ mM}$)

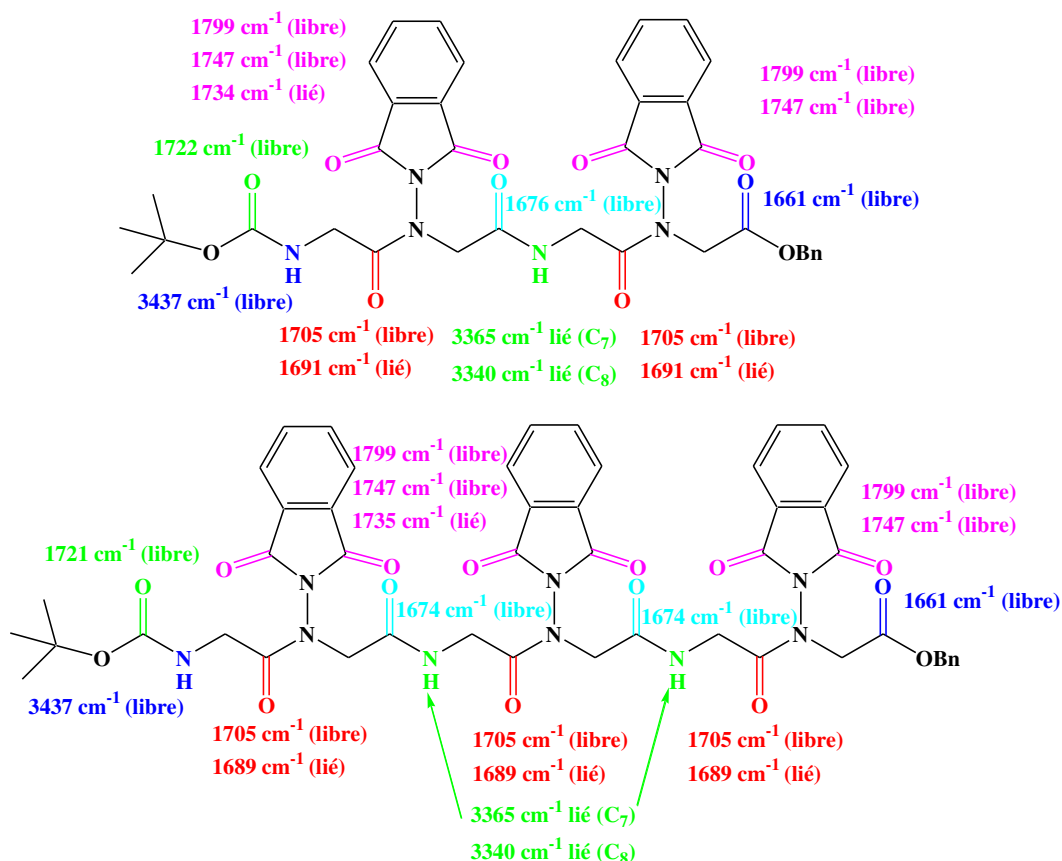


Figure 72 Récapitulatif des valeurs attribuées aux vibrateurs C=O et NH au sein du tétramère ester $\text{Boc}(\text{Gly}\Psi[\text{CON}(\text{Pht})]\text{Gly})_2\text{OBn}$ 7c ($\text{CHCl}_3/5 \text{ mM}$) et de l'hexamère ester $\text{Boc}(\text{Gly}\Psi[\text{CON}(\text{Pht})]\text{Gly})_3\text{OBn}$ 10c. ($\text{CHCl}_3/3.33 \text{ mM}$)

Ainsi au regard des différentes informations obtenues par l'analyse des spectres RMN et de la zone des vibrateurs carbonyles, il semble probable que nous ayons en solution dans le chloroforme pour ces composés un équilibre entre deux formes présentant respectivement des liaisons hydrogène de type C₇ et de type C₈ pour l'ensemble des protons NH amidiques.

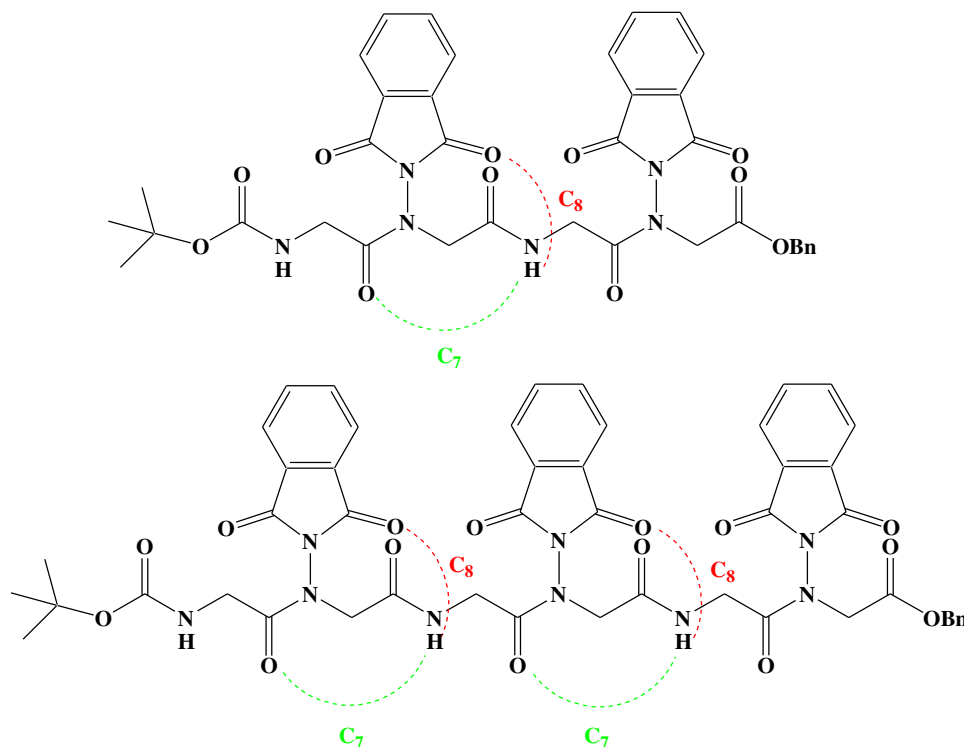


Figure 73 Récapitulatif des liaisons hydrogène dans le tétramère ester Boc(GlyΨ[CON(Pht)]Gly)₂OBn 7c et dans l'hexamère ester Boc(GlyΨ[CON(Pht)]Gly)₃OBn 10c dans le chloroforme.

IV.4. Étude structurale du tétramère amide Boc(GlyΨ[CON(Pht)]Gly)₂NH₂ 13c

IV.4.1. Études RMN du tétramère amide Boc(GlyΨ[CON(Pht)]Gly)₂NH₂ 13c

Le spectre RMN ¹H du composé Boc(GlyΨ[CON(Pht)]Gly)₂NH₂ 13c réalisé à une concentration de 5 · 10⁻³ M (Figure 74) en raison de problèmes de solubilité dans le CDCl₃, nous montre des déplacements chimiques pour les protons NH quasi identiques à ceux mesurés pour le composé 12c.

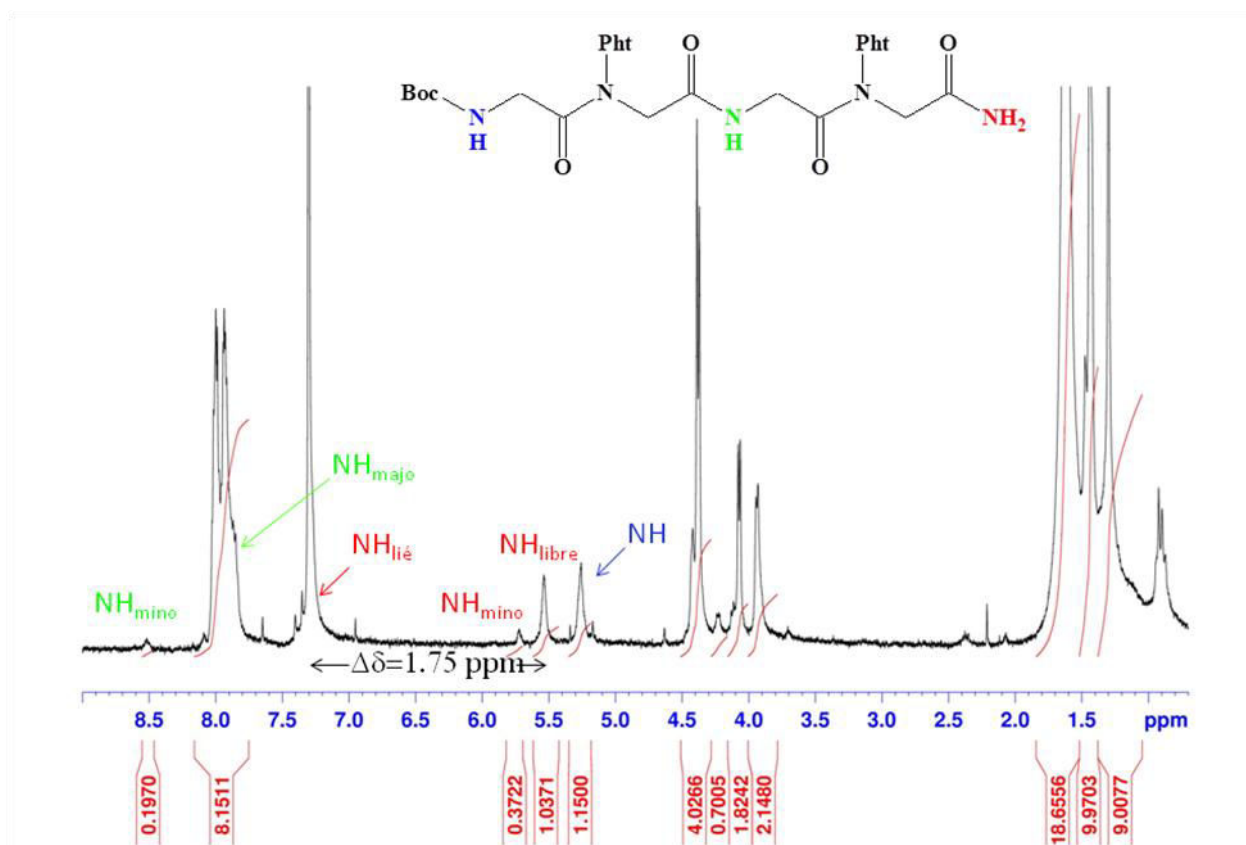


Figure 74 Spectre RMN ^1H du tétramère amide **13c** ($\text{CDCl}_3/5 \text{ mM}$)

En effet, le proton NH carbamidique possède un déplacement chimique de 5.25 ppm. Ceci indique comme dans le composé **12c** sa non participation à une liaison hydrogène. Nous observons aussi pour les protons NH de l'amide primaire la présence d'une forme majoritaire caractérisée par des déplacements chimiques des protons de l'amide primaire de 7.27 ppm et 5.52 ppm, soit un $\Delta\delta=1.75$ ppm alors que celui-ci était de 1.6 ppm dans le composé **12c**. Ainsi, nous pouvons penser que comme pour ce produit, le proton $\text{NH}_{\text{lié}}$ forme un pseudocycle à cinq atomes avec le doublet non liant de l'atome d'azote N^α du lien *N*-aminoamide le plus proche.

Une étude conformationnelle¹⁵ réalisée sur le tétramère amide de la famille Phe-Ala (Boc((S)Phe) Ψ [CON(Pht)(R)Ala]₂NH₂ **13a**) avait permis de mettre en évidence une différence de déplacement chimique entre les deux protons de l'amide primaire de 2.5 ppm (Figure 75) pour une liaison hydrogène de type C₇.

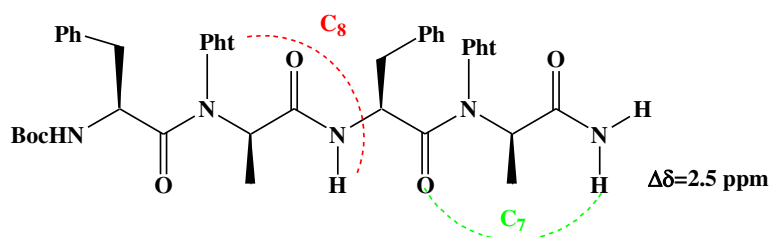


Figure 75 Liaisons hydrogène présentes dans le composé amide **13a**

Ce résultat semble confirmer la non implication des protons amidiques primaires du tétramère amide Boc(GlyΨ[CON(Pht)]Gly)₂NH₂ **13c** dans une liaison hydrogène de ce type.

Nous pouvons de plus remarquer, tout comme pour le composé **12c**, l'existence d'une forme minoritaire caractérisée par un pic à 5.72 ppm correspondant à un proton NH amidique. Faute de pouvoir visualiser le signal correspondant à un éventuel NH_{lié} de cette forme minoritaire, nous avons comme pour le composé **12c** attribué l'existence de cette forme à une forme complètement libre.

En outre, le proton du lien amide secondaire présent au sein de ce composé est caractérisé par deux déplacements chimiques de 8.51 ppm (23 %) et de 7.85 ppm (77 %) traduisant ainsi le caractère lié de ces formes. Ce proton peut être engagé dans des interactions en C₅, en C₇, en C₈ ou encore en C₁₀ (Figure 76).

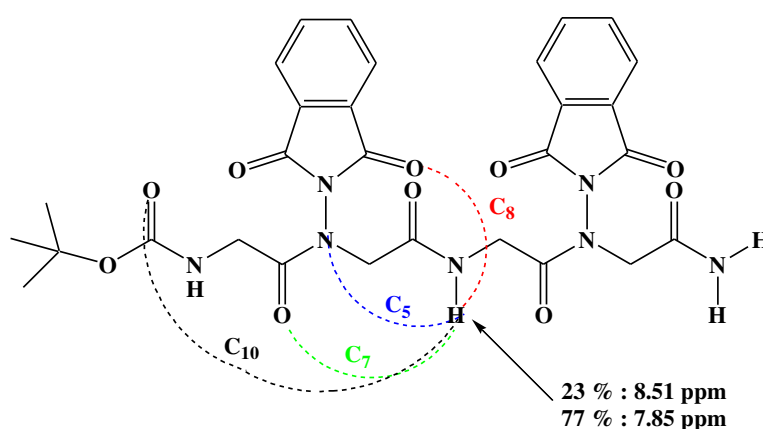


Figure 76 Liaisons hydrogène possibles impliquant le proton du lien amide au sein du tétramère amide Boc(GlyΨ[CON(Pht)]Gly)₂NH₂ **13c**

L'existence de ces deux déplacements chimiques pour le proton du lien amide nous indique un probable équilibre entre deux types de liaisons hydrogène. Le déplacement chimique de 8.5 ppm de la forme minoritaire est identique à celui mesuré par Dautrey pour une liaison hydrogène de type C₈ au sein de ses composés. Ainsi, dans cette forme minoritaire, une liaison hydrogène de type C₈ impliquant le carbonyle du groupement phthalimide pourrait être présente.

Une étude en mélange de solvants (DMSO-d₆/CDCl₃) du composé **13c** (Tableau 21), nous montre tout comme pour le composé **12c** la forte influence du DMSO-d₆ sur le déplacement chimique d'un des protons de l'amide terminal, ainsi que sur ceux des protons carbamidiques et sur le proton NH_{mino}. Ils se comportent ainsi bien comme des protons non liés à l'inverse de l'autre proton de l'amide terminal et ceux des liens amides.

Les résultats de cette étude sont répertoriés dans le tableau ci-dessous :

	δ_{NH} carbamidique (ppm)	δ_{NH} amidique (ppm)	δ_{NH} amidique (ppm)	δ_{NH} amidique (ppm)	δ_{NH} amidique (ppm)	δ_{NH} amidique (ppm)
13c CDCl_3	5.25	5.52	5.72	7.27	8.51	7.85
13c DMSO-d_6	7.02	~7.3	~7.5	~7.4	8.41	8.25
δ (DMSO-d_6)- δ (CDCl_3)	1.77	~1.8	~1.8	~0.1	-0.10	0.40

Tableau 21 Déplacements chimiques des protons NH du tétramère amide Boc(GlyΨ[CON(Pht)]Gly)₂NH₂ 13c dans le DMSO-d₆ et le CDCl₃ à 5 mM. Le code couleur correspond aux indications de la Figure 74.

IV.4.2. Études IR du tétramère amide Boc(GlyΨ[CON(Pht)]Gly)₂NH₂ 13c

L'étude de ce composé par spectroscopie infrarouge ($\text{CHCl}_3/5 \text{ mM}$) devrait pouvoir nous aider à identifier la nature des liaisons hydrogène présentes dans ce composé. La déconvolution de la zone des vibrateurs des carbonyles révèle la présence de sept bandes (Figure 77).

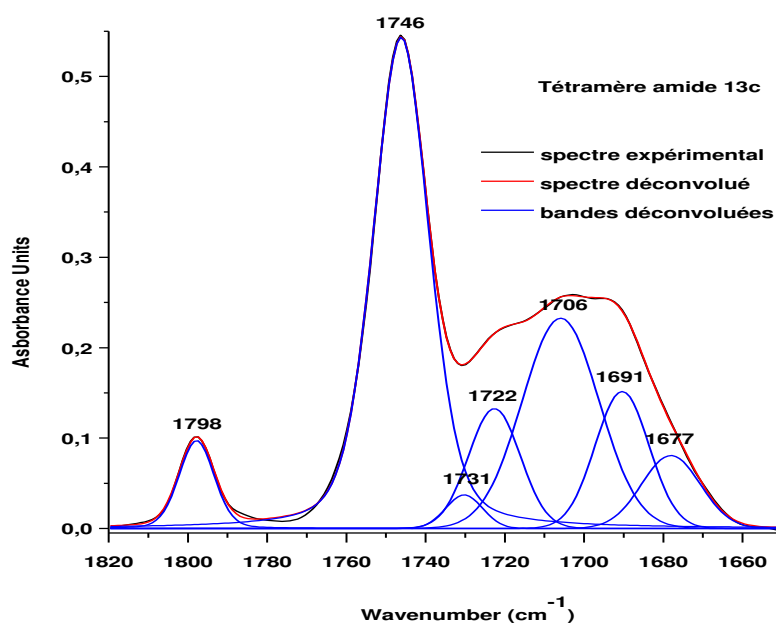


Figure 77 Spectre IR de la zone des vibrateurs CO du tétramère amide Boc(GlyΨ[CON(Pht)]Gly)₂NH₂ 13c ($\text{CHCl}_3/5 \text{ mM}$)

Nous retrouvons les bandes libres correspondantes aux carbonyles libres des phtalimides à 1798 et 1746 cm^{-1} (Figure 80 et Tableau 22) mais également la bande caractéristique du carbonyle libre du groupement Boc à 1722 cm^{-1} ainsi que deux autres bandes à 1706 cm^{-1} , à 1691 cm^{-1} . La bande située à 1706 cm^{-1} correspond comme pour le composé **12c** à la forme libre des carbonyles des liens N-aminoamides, alors que celle à 1691 cm^{-1} peut être attribuable au carbonyle de l'amide primaire.

Toutefois, cette valeur correspond également d'après l'étude menée sur les composés esters Boc(GlyΨ[CON(Pht)]Gly)₂OBn **7c** et Boc(GlyΨ[CON(Pht)]Gly)₃OBn **10c**, aux carbonyles liés des liens *N*-aminoamides impliqués dans des liaisons hydrogène de type C₇.

Composé	ν CO _{Pht} libre (cm ⁻¹)	ν CO _{Pht} lié (cm ⁻¹)	ν CO _{Boc} (cm ⁻¹)	ν CONN libre (cm ⁻¹)	ν CONH ₂ (cm ⁻¹)	ν CONN lié (cm ⁻¹)	ν CONH (cm ⁻¹)
12c	1798,1746	/	1723	1704	1690	/	/
13c	1798,1746	1731	1722	1706	1691	1691 ?	1677

Tableau 22 Valeurs des nombres d'onde des vibreurs NH pour les composés amides

BocGlyΨ[CON(Pht)]GlyNH₂ 12c à 10mM et Boc(GlyΨ[CON(Pht)]Gly)₂NH₂ 13c à 5mM dans le chloroforme.

Deux nouvelles bandes apparaissent par rapport au composé **12c** à 1731 cm⁻¹ et à 1677 cm⁻¹. La bande à 1731 cm⁻¹ pourrait correspondre à la forme liée d'un carbonyle d'un phtalimide nous confortant ainsi dans l'idée qu'il existe une liaison hydrogène de type C₈ dans cette organisation. La bande à 1677 cm⁻¹ pourrait correspondre à celle du carbonyle libre du lien amide secondaire. Cette valeur est en effet en accord avec celle de ce type de carbonyle dans les oligomères linéaires de Dautrey¹⁵, Lecoq⁵ (Figure 78) et Felten¹⁴ en solution dans le chloroforme. En effet, Felten, par exemple avait attribué entre 1681 et 1676 cm⁻¹ les nombres d'onde de la bande caractéristique de ce carbonyle dans ses différents oligomères.

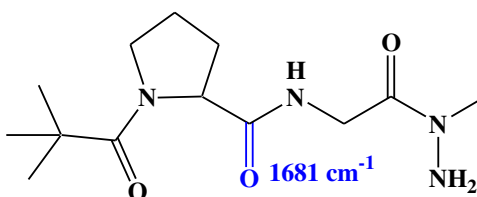


Figure 78 Nombre d'onde du carbonyle amide libre d'un *N*-aminodipeptide synthétisé par Lecoq.⁶

L'absence de bande située en deçà indique de plus l'absence de liaison hydrogène de type C₁₀ impliquant ce carbonyle.

Cette étude IR nous confirme la présence d'une liaison hydrogène de type C₈ impliquant le proton NH du lien amide. Toutefois, l'existence possible d'une bande correspondant au carbonyle lié du lien *N*-aminoamide ne nous permet pas de conclure sur la nature (C₅ ou C₇) de la liaison hydrogène impliquant majoritairement le proton NH amidique dans la forme majoritaire. Afin de trancher entre ces deux possibilités, nous avons voulu procéder à la déconvolution de la zone de vibreurs NH. La présence de trois bandes correspondant à des protons amidiques liés nous indiquerait l'existence de trois liaisons hydrogène de type différent au sein de ce composé :

- Une liaison hydrogène de type C₅ impliquant un des protons de l'amide primaire (valeur attendue vers 3372 cm⁻¹ d'après l'étude réalisée sur le composé **12c**).

- Une liaison hydrogène de type C₈ impliquant le proton de l'amide secondaire (valeur attendue vers 3340 cm⁻¹ d'après l'étude réalisée sur les composés **7c** et **10c**) pour la forme minoritaire.
- Une liaison hydrogène de type C₇ impliquant le proton de l'amide secondaire (valeur attendue vers 3365 cm⁻¹ d'après l'étude réalisée sur le composé **7c** et **10c**) pour la forme majoritaire.

Le spectre IR de la zone des vibreurs NH du tétramère amide Boc(GlyΨ[CON(Pht)]Gly)₂NH₂ **13c** dans le chloroforme (Figure 79) nous montre l'existence de deux bandes libres à 3494 cm⁻¹ et à 3439 cm⁻¹ qui correspondent respectivement comme dans le composé **12c** au proton amidique libre et au proton carbamidique libre.

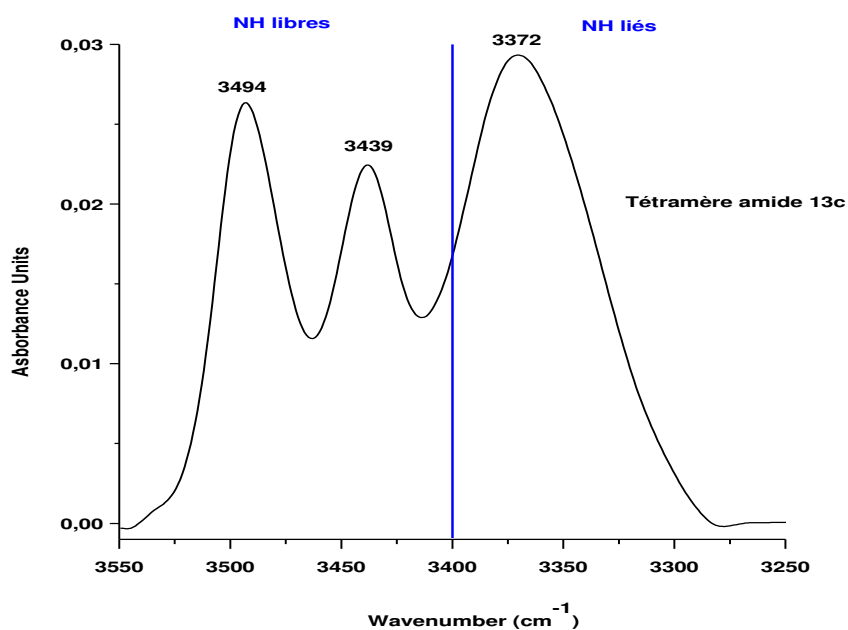


Figure 79 Spectre IR de la zone des vibreurs NH du tétramère amide Boc(GlyΨ[CON(Pht)]Gly)₂NH₂ **13c**
(CHCl₃/5 mM)

Cependant la dérivée seconde de ce spectre ne nous permet pas d'identifier clairement les bandes présentes dans la zone des vibreurs NH amidiques liés. Il serait alors hasardeux de conclure sur l'existence d'une bande caractéristique d'une liaison hydrogène de type C₇.

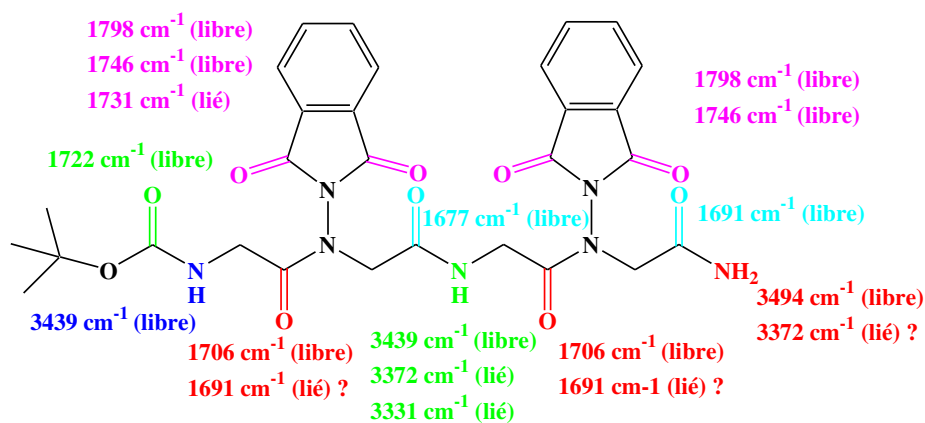


Figure 80 Récapitulatif des valeurs attribuées aux vibrateurs C=O et NH au sein tétramère amide Boc(GlyΨ[CON(Pht)]Gly)₂NH₂ 13c (CHCl₃/5 mM).

Ces différents résultats semblent indiquer la présence de liaisons hydrogène de type C₅ impliquant un proton NH amidique primaire de ce composé dans le chloroforme. De plus, seul le premier phthalimide est impliqué par un de ces carbonyles dans des liaisons hydrogène de type C₈. (Figure 81). Un doute subsiste entre une implication du proton NH du lien amide dans une liaison hydrogène de type C₅ ou C₇ dans la forme majoritaire.

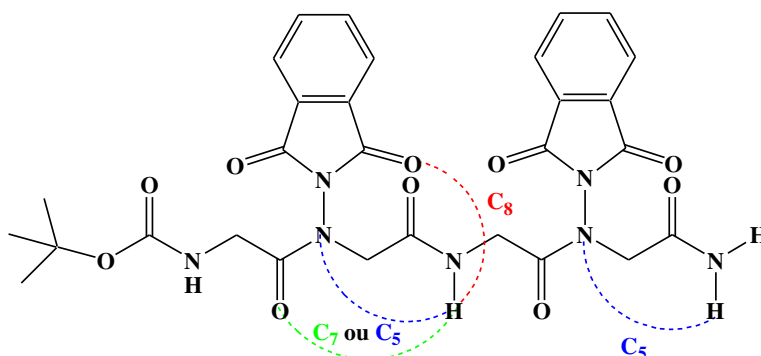


Figure 81 Liaisons hydrogène supposées dans le tétramère amide Boc(GlyΨ[CON(Pht)]Gly)₂NH₂ 13c en solution dans le chloroforme

IV.5. Conclusion

Dans cette étude dans le chloroforme, nous avons mis en avant l'implication des NH amidiques secondaires dans des liaisons hydrogène de type C₇ (majoritairement) et C₈ dans les oligomères esters (Boc(GlyΨ[CON(Pht)]Gly)₂OBn **7c** et Boc(GlyΨ[CON(Pht)]Gly)₃OBn **10c**) de la famille Gly-Gly. Un doute subsiste quant à l'existence d'un pseudocycle à sept atomes impliquant le proton amidique secondaire du tétramère amide Boc(GlyΨ[CON(Pht)]Gly)₂NH₂ **13c**. Les NH amidiques primaires sont probablement engagés uniquement dans des liaisons hydrogène de type C₅, ceci montre l'influence de la substitution de l'amide sur la structuration

des composés de cette famille. Les molécules adoptent ainsi *via* ces réseaux de liaisons hydrogène une structure compacte potentiellement favorable à la cyclisation.

Ces résultats diffèrent de ceux obtenus sur les familles Phe-Ala et Val-Ala¹⁵ dans lesquels les protons amidiques primaires et secondaires sont impliqués respectivement dans des liaisons hydrogène de type C₇ et C₈. Ceci montre ainsi l'influence de l'encombrement minime de la glycine sur la structuration de cette famille.

V. ANALYSES STRUCTURALES DES CYCLO 1:1-[α / α -N-AMINO]MÈRES

Dans la suite de l'étude, nous nous sommes intéressés aux composés cycliques obtenus à partir de nos oligomères linéaires afin notamment d'observer la formation d'éventuels nanotubes. Les structures de ces cyclo 1:1-[α / α -N-amino]mères sont reportées dans la Figure 82.

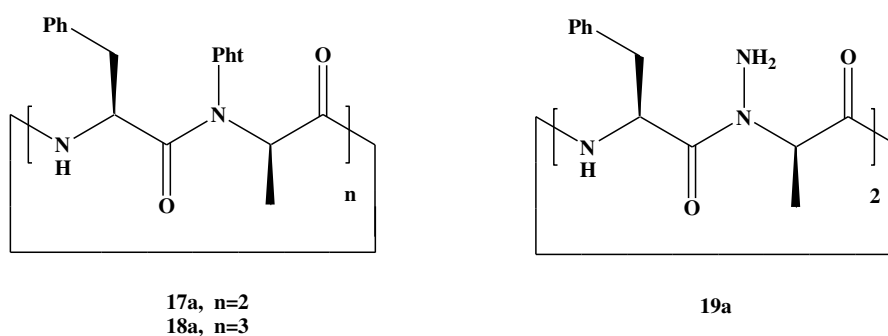


Figure 82 Cyclo 1:1[α / α -N-amino]mères étudiés

V.1. Étude structurale du cyclotétramère -((S)Phe Ψ [CON(Pht)](R)Ala)₂- **17a**

V.1.1. Structure cristalline du cyclotétramère -((S)Phe Ψ [CON(Pht)](R)Ala)₂-**17a**

L'analyse par diffraction des rayons X réalisée sur les cristaux obtenus par lente évaporation de toluène nous montre la présence de liaisons hydrogène intramoléculaires de type C₈ impliquant un carbonyle de chaque groupement phthalimide ainsi que les protons NH amidiques (Figure 83). Nous pouvons également remarquer la grande symétrie de cette molécule (symétrie C₂).

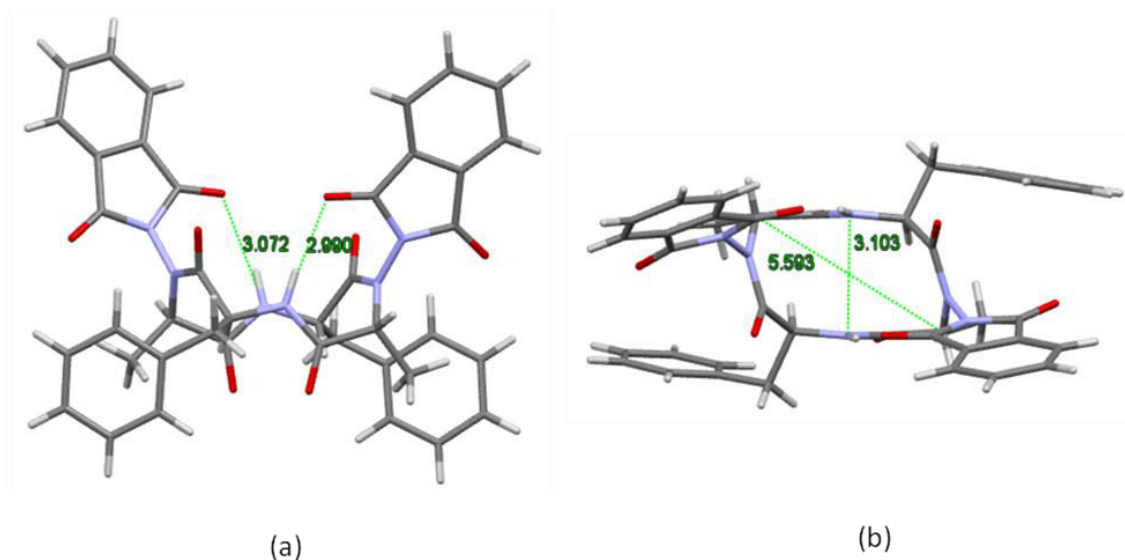


Figure 83 Structure cristalline du tétramère cyclique $-((S)Phe\Psi[CON(Ph)](R)Ala)_2-$ **17a** : vue de côté avec les longueurs des liaisons hydrogène en Å (a) et vue de dessus avec des longueurs caractéristiques de la structure en Å (b)

Cette structure cristalline met en évidence l'absence de formation de nanotube. En effet, l'orientation perpendiculaire des groupements phthalimide par rapport au plan moyen du macrocycle rend impossible l'empilement des macrocycles. Toutefois, la déprotection de l'azote latéral pourrait permettre l'obtention de nanotubes notamment par l'implication de l'amine.

Nous avons ensuite cherché à déterminer l'organisation de ce composé en solution dans le chloroforme.

V.1.2. Étude structurale du cyclotétramère $-((S)Phe\Psi[CON(Ph)](R)Ala)_2-$ **17a** dans le chloroforme

V.1.2.a. Influence dans le chloroforme de la concentration sur le cyclotétramère $-((S)Phe\Psi[CON(Ph)](R)Ala)_2-$ **17a**

Des études en variation de concentration allant de 10^{-5} M à 10^{-1} M ont été réalisées par spectroscopie infrarouge et par RMN du proton dans le chloroforme sur le composé **17a** (Figure 84) afin de rechercher d'éventuelles liaisons hydrogène intermoléculaires en solution dans ce solvant.

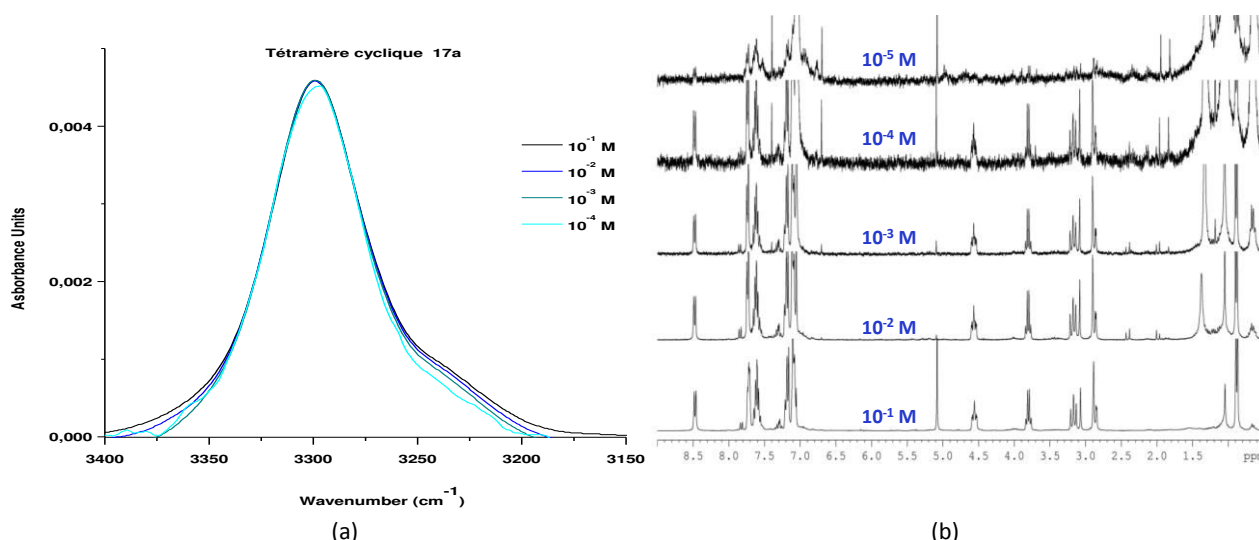


Figure 84 Spectres infrarouge de la zone des vibrateurs NH normalisés sur le spectre à 10^{-4} M du cyclotétramère $-((S)Phe\psi[CON(Pht)](R)Ala)_2-17a$ (a) et spectres RMN 1H du cyclotétramère 17a à différentes concentrations (de 10^{-5} à 10^{-1} M) dans le $CDCl_3$ (b).

L'absence de variation des déplacements chimiques lors de l'étude réalisée en RMN nous indique la probable absence de liaisons hydrogène intermoléculaires pour ce composé. Les résultats obtenus en infrarouge, en dépit de problèmes de saturation rencontrés dans la zone des vibrateurs CO à partir d'une concentration de 10^{-2} M, ne montrent pas d'apparition, de déplacement ou de disparition de bandes. Ceci confirme ainsi l'absence de liaisons hydrogène intermoléculaires pour ce composé dans le chloroforme.

V.1.2.b. Mise en évidence de liaisons hydrogène intramoléculaires au sein du cyclotétramère $-((S)Phe\psi[CON(Pht)](R)Ala)_2-17a$ dans le chloroforme

Nous avons alors cherché à mettre en évidence, par spectroscopie infrarouge (Figure 85), l'existence de liaison(s) hydrogène intramoléculaire(s) au sein de ce composé à une concentration de $5 \cdot 10^{-3}$ M dans le chloroforme. Cette concentration a été choisie afin de nous permettre de nous affranchir des problèmes de saturation évoqués précédemment.

La comparaison des spectres en solution des vibrateurs NH et CO avec ceux mesurés en mode ATR pour les cristaux évoqués précédemment révèle l'existence des mêmes bandes pour ce composé en solution dans le chloroforme et à l'état cristallin (Figure 85). Ce résultat suggère ainsi l'existence des mêmes liaisons hydrogène au sein du cyclotétramère $-((S)Phe\psi[CON(Pht)](R)Ala)_2-17a$ dans ces deux milieux.

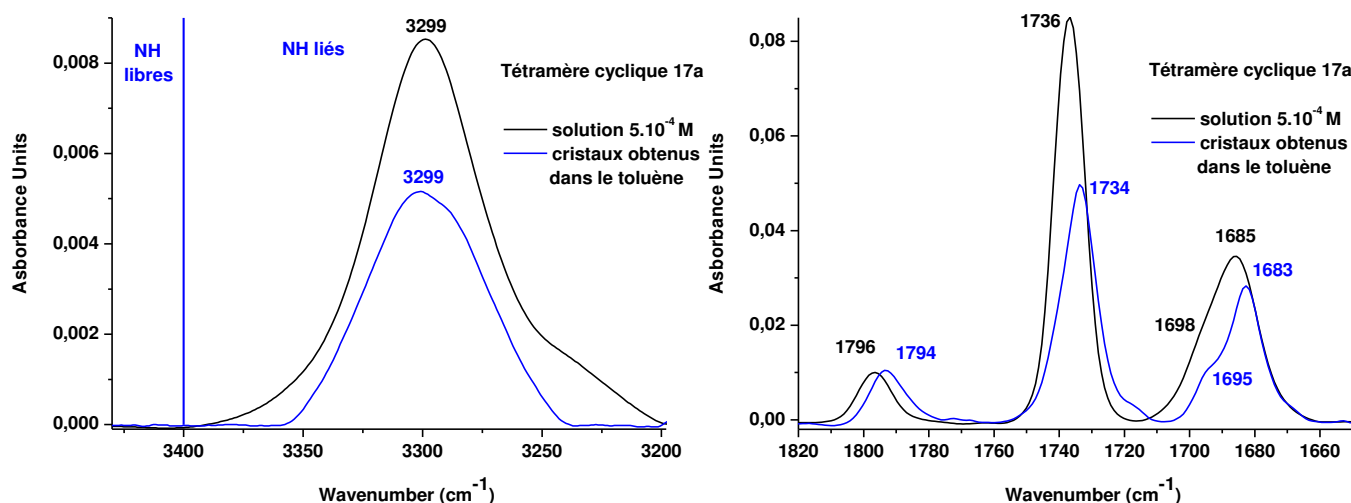


Figure 85 Spectres IR des zones des vibrateurs NH et CO du tétramère cyclique $-(S)Phe\psi[CON(Ph)](R)Ala)_2-$ 17a en solution ($CHCl_3/0.5\text{ mM}$) et sous forme cristalline.

Les bandes situées à environ 1736 cm^{-1} , 1698 cm^{-1} et 1686 cm^{-1} correspondent respectivement aux carbonyles sous forme liée du groupement phtalimide et libre des liens *N*-aminoamides et amides (Figure 86) d'après les valeurs de ces carbonyles dans les oligomères linéaires de Dautrey, Lecoq et Felten^{6,14-16,18}. Ceci montre que seuls les carbonyles du groupement phtalimide sont impliqués dans des liaisons hydrogène.

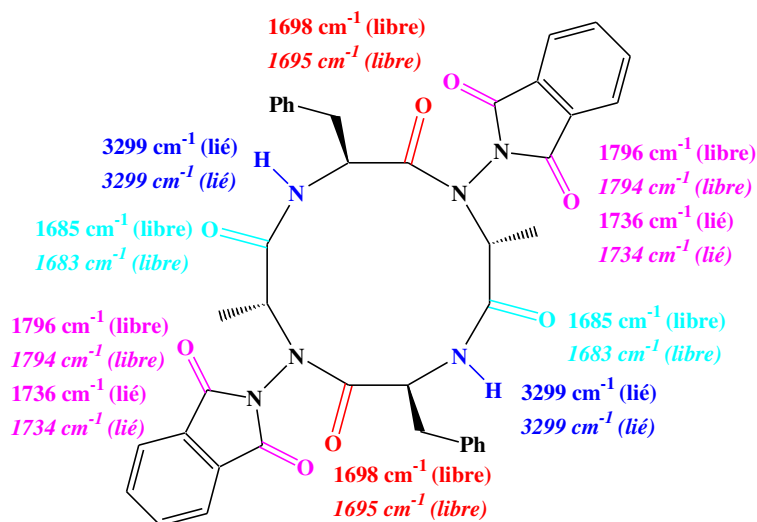


Figure 86 Récapitulatif des valeurs attribuées aux vibrateurs C=O et NH au sein du tétramère cyclique $-(S)Phe\psi[CON(Ph)](R)Ala)_2-$ 17a en solution ($CHCl_3/5\text{ mM}$) et dans le cristal (en italique).

De plus, nous pouvons noter la présence d'une bande située à 3300 cm^{-1} , bien en deçà de la limite des 3400 cm^{-1} , indiquant ainsi le caractère fortement lié des protons NH de cette molécule. Cette valeur est en accord avec les données caractéristiques d'une liaison hydrogène en C_8 pour des composés présentant ce type de lien *N*-aminoamide et notamment pour le tétramère linéaire 10a correspondant¹⁵ (3315 cm^{-1}).

Ces résultats ainsi que l'absence de bande correspondant à un proton amidique libre tendent à confirmer l'existence de liaisons hydrogène de type C₈ impliquant l'ensemble des protons amidiques au sein du composé cyclique **17a** à l'état cristallin et en solution dans le chloroforme.

Les données RMN 1D du proton (Figure 87) révèlent également, comme ce qui fut observé dans la structure cristalline une grande symétrie de cette molécule en solution (symétrie C₂). Ce résultat est en adéquation avec l'existence d'une même organisation en solution et à l'état cristallin. De plus, ce spectre nous montre un déplacement chimique à bas champ pour l'ensemble des protons NH à 8,65 ppm dans le CDCl₃. Cette valeur concorde avec le déplacement chimique d'un proton amidique impliqué dans une liaison hydrogène de type C₈ au sein des composés modèles **A**, **B** et **C** (8.5 ppm).

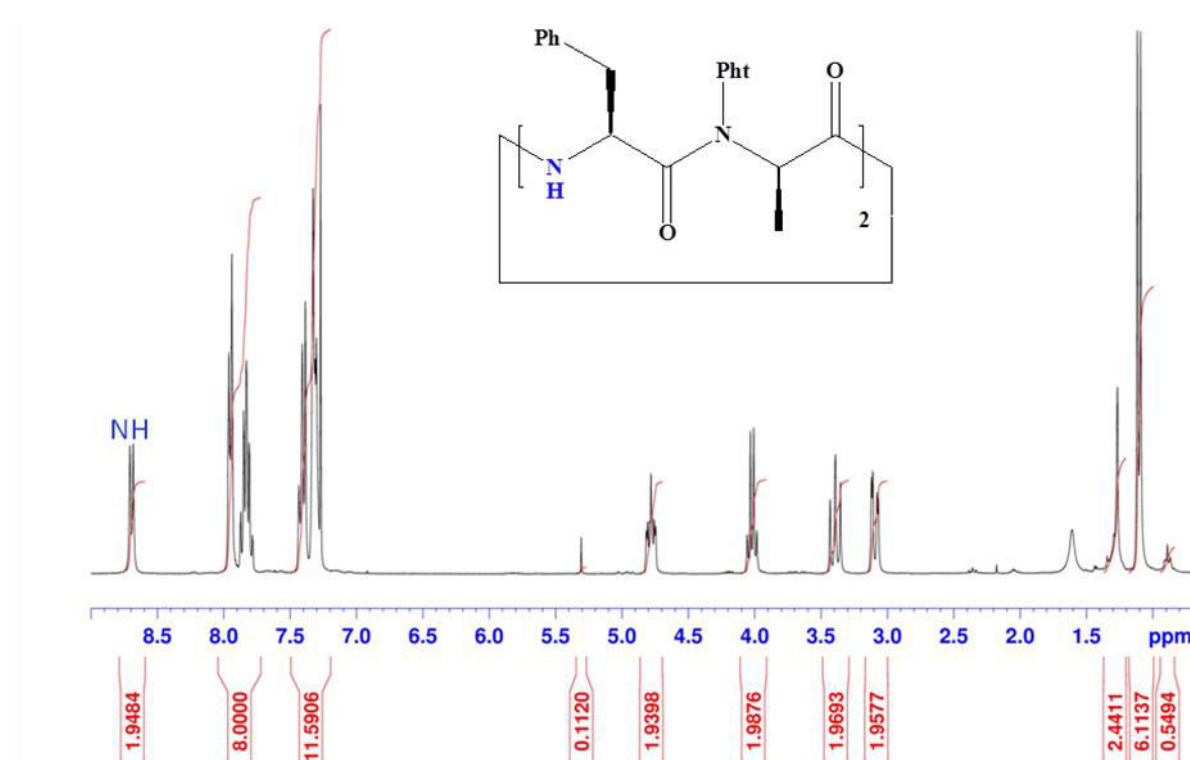


Figure 87 Spectre RMN ¹H (CDCl₃) du tétramère cyclique $-(S)Phe\Psi[CON(Pht)](R)Ala_2-$ **17a** (CDCl₃/10 mM)

Ainsi, nous avons vraisemblablement comme pour le composé linéaire analogue **10a**, la présence en solution de liaisons hydrogène de type C₈ au sein du composé **17a**. Cette conservation de la structuration entre un composé linéaire et son homologue cyclique avait déjà été observée par Moussodia⁹, Legrel⁵⁶⁻⁶⁰, Guichard⁶²⁻⁶⁶ ou encore Yang^{68,70-72} lors de leurs études respectives sur les 1:1-[α/α-N^α-Bn-hydrazino]mères, les aza-β³-peptides, les oligourées analogues de γ-peptides et les α-aminoxypeptides.

Toutefois les déconvolutions réalisées sur les spectres IR de la zone des vibrateurs CO du tétramère cyclique **17a** en solution (Figure 88) et à l'état cristallin ne permettent pas d'observer de bande caractéristique pour le mode d'élongation en opposition de phase des carbonyles libres^{15,16} du groupement phthalimide (bande attendue à environ 1745 cm⁻¹).

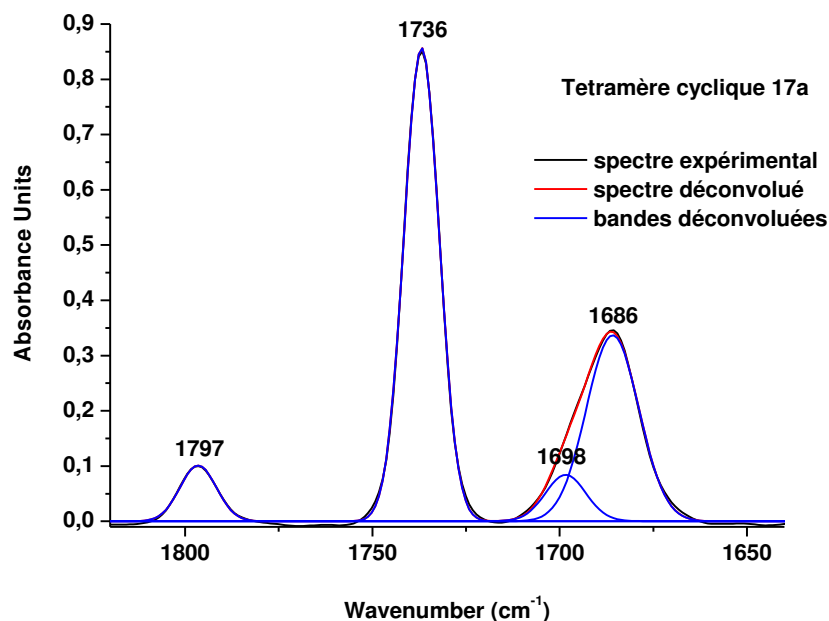


Figure 88 Spectre IR de la zone des vibreurs CO du tétramère cyclique $-((S)Phe\Psi[CON(Ph)])(R)Ala)_2-17a$ ($CHCl_3/5\text{ mM}$).

Ce résultat est plutôt surprenant du fait de l'implication, d'après la structure cristalline (Figure 83) obtenue, d'un seul carbonyle de chaque phtalimide dans des pseudocycles à huit atomes. Les bandes liées et libres (du mode d'élongation en opposition de phase) des carbonyles du groupement phtalimide pourraient ne pas être discernables pour ce cyclooligomère contrairement à ce qui fut observé en solution pour les composés linéaires.

V.1.3. Modélisation du cyclotétramère $-((S)Phe\Psi[CON(Ph)])(R)Ala)_2-17a$ sous Gaussian

Les différentes conformations du cyclotétramère **17a** ont été modélisées sous Gaussian²²⁹. Gaussian est un logiciel capable de prédire de nombreuses propriétés des atomes et des molécules comme, par exemple, leur énergie, leur structure ou encore leurs fréquences de vibrations. Ces différents calculs peuvent se faire selon des méthodes *ab initio*, semi empiriques, de mécanique moléculaire, hybrides ou reposant sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). Cette dernière méthode devenue de plus en plus populaire rend possible l'obtention de résultats comparables à ceux utilisant les méthodes *ab initio* et ce avec des temps de calcul drastiquement réduits (la densité électronique est alors utilisée pour le calcul d'énergie plutôt que la fonction d'onde).

Un calcul d'optimisation de type DFT (B3LYP-6-31+G), permettant de modéliser les différents conformères du composé cyclique **17a** sous leur forme de plus faible énergie a conduit à de nombreux problèmes : création de doubles liaisons, création de liaisons inexistantes avec certains atomes d'oxygène qui se retrouvent alors impliqués dans trois liaisons covalentes, changement des conformations des liens amidiques et/ou *N*-aminoamides ... Ainsi, un calcul semi-empirique (PM6) a été réalisé au préalable afin de veiller à ne pas rencontrer ce genre de problèmes. Après les calculs semi-empiriques et d'optimisation, les fréquences de vibration au sein des conformères ont été vérifiées. En effet, l'existence de fréquences négatives indique :

- La présence d'un minimum local et non global lorsque qu'une seule fréquence négative est observée.
- Une instabilité de la géométrie de la molécule lorsque plus d'une fréquence négative existe.

Pour finir, un calcul d'énergie sans optimisation avec une méthode DFT (B3LYP-6-311+G) plus précise a été effectué afin d'affiner le calcul d'énergie des différents conformères possibles. Les différentes valeurs énergétiques de ces conformères sont rassemblées dans le tableau suivant (Tableau 23):

Configuration des liens				Énergie (hartee)	d (kcal)
<i>N-amino</i>	<i>Amide</i>	<i>N-amino</i>	<i>Amide</i>		
Cis	Cis	Cis	Cis	-2475,0078	0,00
Cis	Cis	Trans	Cis	-2474,9943	8,51
Cis	Trans	Cis	Cis	-2474,9763	19,76
Trans	Cis	Trans	Cis	-2474,9899	11,25
Trans	Cis	Trans	Trans	-2474,9758	20,09
Cis	Trans	Cis	Trans	-2474,9429	40,73
Trans	Trans	Cis	Trans	-2474,9628	28,25
Trans	Trans	Trans	Trans	-2474,9578	31,36
Cis	Cis	Trans	Trans	-2474,9599	30,08

Tableau 23 Énergie calculée (en hartree) sous Gaussian des différents conformères possibles pour le tétramère cyclique $-(S)Phe\psi[CON(Ph)](R)Ala)_2-$ **17a** et écart (en kcal) entre les différents conformères et celui de plus basse énergie (en bleu).

Les calculs réalisés sous Gaussian permettent de mettre en évidence une structure de plus basse énergie (Figure 89) présentant des conformations *cis* pour l'ensemble des liens *N*-aminoamides et amides, ce qui fut aussi observé dans la structure cristalline obtenue par lente évaporation de toluène.

De plus, les groupements phtalimides sont perpendiculaires au « plan » du macrocycle et impliqués chacun par un de leurs carbonyles dans des liaisons hydrogène de type C₈. Toutefois, contrairement à la structure mesurée par diffraction des rayons X, les groupements phtalimide pointent dans des directions opposées par rapport au « plan » du macrocycle.

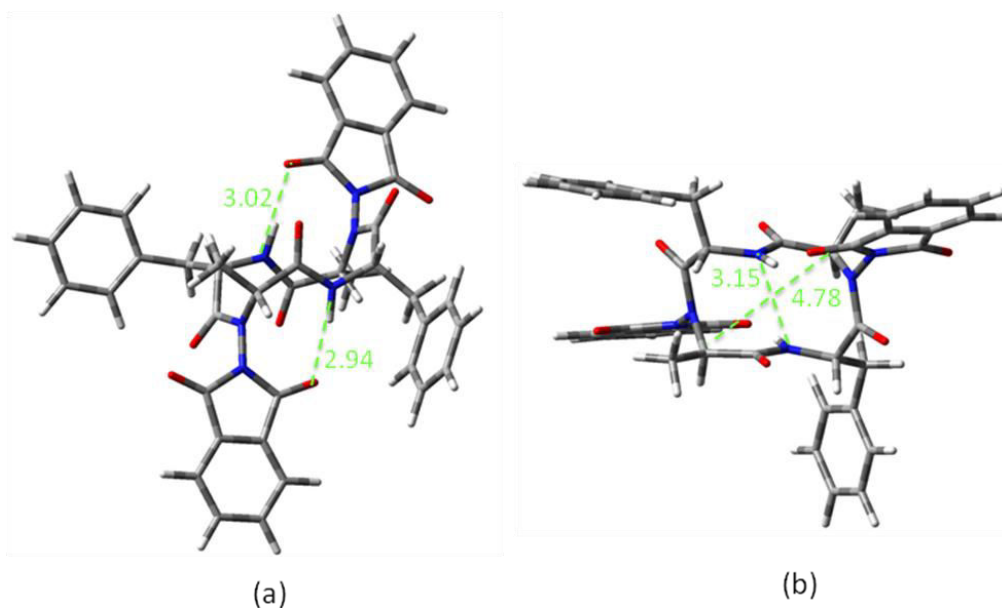


Figure 89 Structure de plus basse énergie obtenue par calcul sous Gaussian du tétramère cyclique - $((S)Phe\Psi[CON(Pht)](R)Ala)_2-$ **17a** : vue de côté avec les longueurs des liaisons hydrogène en Å (a) et vue de dessus (b) avec des longueurs caractéristiques en Å de la structure.

La présence de ces groupements de part et d'autre de manière perpendiculaire au plan du macrocycle pourrait être à l'origine d'un empilement de ces cycles sous forme de nanotubes par des interactions de type π - π stacking.

V.1.4. Étude du gel du cyclotétramère $-((S)Phe\Psi[CON(Pht)](R)Ala)_2-$ **17a**

La non-obtention de nanotubes dans le $CDCl_3$ ne signifie pas pour autant l'absence de ce type d'organisation dans d'autres solvants. Depuis plusieurs années, le LCPM s'intéresse à la formation et à l'étude de gels^{9,230} générés à partir de composés organiques. La présence de gel révèle une auto-organisation des molécules et donc potentiellement leur auto-assemblage sous forme de nanotubes.

V.1.4.a. Rappels sur les gels

Un gel est un matériau mou, solide, ou s'apparentant à un solide formé par un réseau tridimensionnel de molécules (gélateurs) capable d'emprisonner un liquide et de l'empêcher de couler.

Selon les interactions mises en jeu lors de la formation des gels, nous pouvons distinguer les gels chimiques dont les mailles du réseau tridimensionnel sont maintenues par liaisons covalentes (par exemple les gels de polymères réticulés ou ceux d'oxydes inorganiques) et les gels physiques. Ces derniers appelés également « gels supramoléculaires » sont composés d'un auto-assemblage de petites molécules liées entre elles par des liaisons non covalentes (liaisons hydrogène, π - π stacking, forces de Van der Waals ...). Ces gels, contrairement

aux gels chimiques, sont thermoréversibles en raison des interactions faibles qui maintiennent la structure. Les gels physiques sont également sensibles aux contraintes mécaniques qui peuvent alors les déformer et les détruire selon leurs propriétés viscoélastiques et la force appliquée.

Les gels peuvent également être classés en fonction de la nature du fluide emprisonné (Figure 90). Les organogels sont des gels contenant comme phase liquide des solvants organiques²³¹ alors qu'il s'agit d'eau pour les hydrogels²³². De plus, certains gélificateurs sont capables de gélifier à la fois dans les solvants organiques et dans l'eau. Des gels comprenant des liquides ioniques (ionogels) ont également été rapportés^{233,234}.

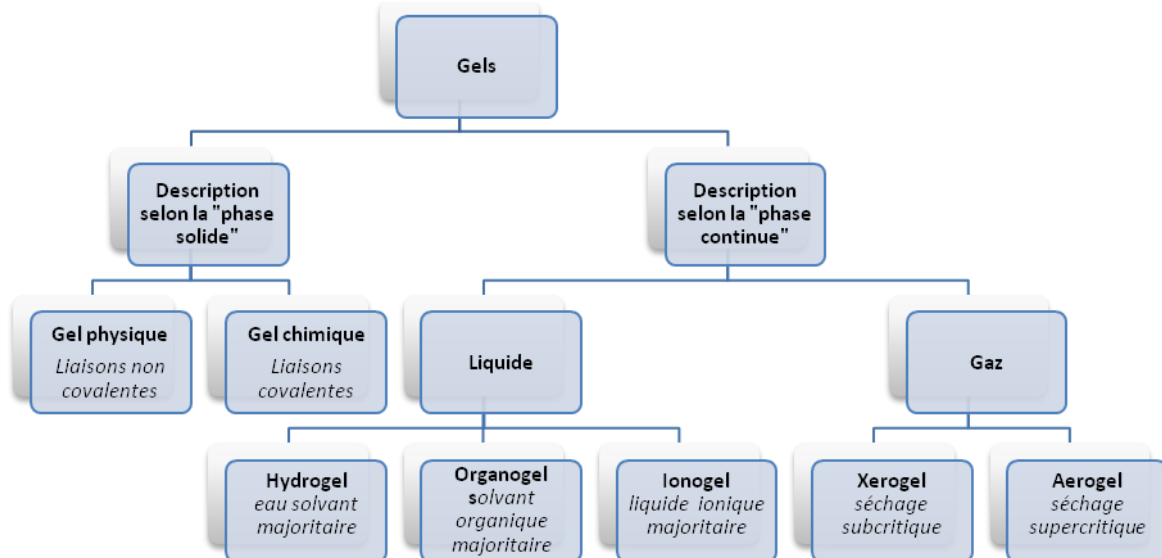


Figure 90 Classification des gels selon leur phase

Il est également possible d'extraire le liquide d'un gel et d'obtenir alors un gel dans lequel la phase continue est composée d'un gaz. Selon les conditions de préparation de ces gels nous parlerons de xérogel et d'aérogel. Un xérogel est un organogel séché en condition subcritique, il peut par exemple être obtenu par simple séchage à l'aide d'un évaporateur rotatif ou par lente évaporation à l'air libre. Un aérogel est quant à lui généré par séchage par CO₂ supercritique²³⁵ afin de conserver le volume et la structure 3D du gel ceci dans le but, par exemple, de réaliser des caractérisations thermiques. Bien que leur structure s'effondre du fait des forces capillaires qui s'exercent durant l'évaporation du solvant, les xérogels conservent leur réseau fibrillaire tridimensionnel hautement enchevêtré. La polarité du solvant ou les forces capillaires permettent en effet cette préservation.

Les gels physiques ont reçu une grande attention ces dernières années en raison de la réversibilité de leur état, de la facilité de modulation de leurs propriétés et de leur organisation structurale. Ainsi, ce sont des candidats prometteurs comme senseurs chimiques²³⁶, catalyseurs organiques²³⁷, gels électrolytiques²³⁸, cristaux liquides²³⁹, matériaux photorécepteurs²⁴⁰, médicaments²⁴¹, dispositifs optoélectroniques et

nanoélectroniques²⁴², matrice pour la croissance de nanomatériaux²⁴³, agents de nettoyage environnemental²⁴⁴ et aussi des agents cytotoxiques²⁴⁵.

V.1.4.b. Essais de gélation réalisés

Contrairement aux gels polymériques, le processus de gélation dans les gels physiques est sensible, en raison des faibles interactions (liaisons non covalentes) maintenant cette organisation, aux facteurs externes comme la température, l'addition de composés chimiques et la polarité du solvant.

La plupart des organogels physiques sont préparés en chauffant un mélange gélateur-solvant. Lorsque le gélateur n'est pas soluble à froid, le chauffage peut permettre alors une solubilisation du gélateur. Durant le refroidissement, la solubilité du gélateur dans la phase liquide diminue et les interactions gélateur-solvant sont alors réduites. Les molécules d'organogélateurs vont alors former des agrégats qui vont se connecter entre eux afin de conduire à la formation d'un réseau tridimensionnel, qui immobilise le fluide.

Plusieurs éléments structuraux présents dans les cycles synthétisés (Figure 91) sont susceptibles d'être à l'origine du phénomène de gélation. Ainsi, la présence de groupements NH et CO peut être à l'origine d'un réseau de liaisons hydrogène, les différents noyaux aromatiques peuvent, quant à eux, contribuer à l'organisation moléculaire en interagissant par π - π stacking ou en étant impliqué dans des interactions de type NH- π . Nous avons ainsi procédé sur nos cycles à des essais de gélation dans différents types de solvants : solvants aromatiques, solvants chlorés, alcanes, cétones, alcools, esters, éthers et autres (Tableau 24).

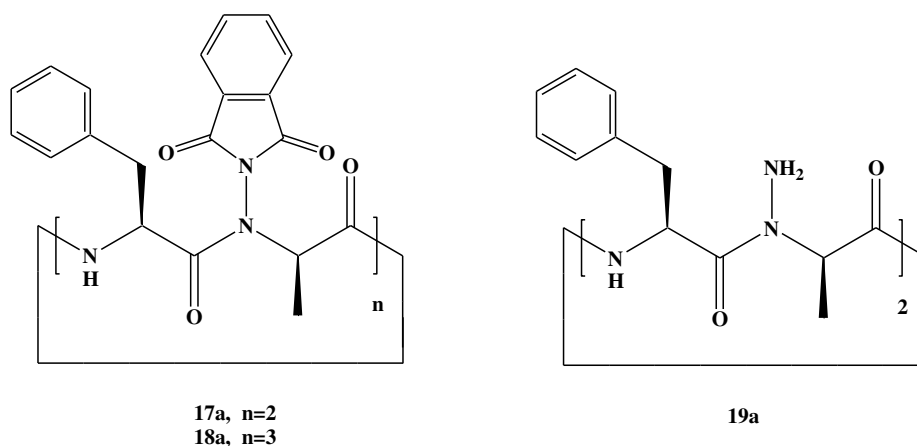


Figure 91 Cyclo 1:1- $[\alpha/\alpha-N\text{-amino}]$ mères utilisés afin de générer un gel.

Les différents tests réalisés ont été effectués au moyen d'un micro-onde de synthèse. Le programme fut sélectionné de façon à atteindre la température d'ébullition du solvant et à la conserver pendant deux minutes. Les différents mélanges furent ensuite refroidis à la température du réfrigérateur, soit environ 6°C. Le système est alors qualifié de gel si l'ensemble du solvant est emprisonné, c'est à dire si le tube peut être retourné sans écoulement de solvant.

Le fait de ne pas obtenir un gel à une concentration donnée ne signifie pas pour autant que la molécule testée ne soit pas un gélateur. En effet, il existe une concentration minimale à partir de laquelle un organogélateur permet la gélification du solvant. Cette concentration est appelée concentration critique de gélation et est notée CCG. Pour cette raison, nous avons décidé de tester différentes concentrations en composés cycliques pour certains solvants.

Lors de nos essais de gélation (Tableau 24) réalisés sur nos macrocycles, quatre comportements ont été identifiés :

- G pour les dérivés conduisant à la formation d'un gel dans le solvant désigné.
- S pour les dérivés parfaitement solubles
- I pour les dérivés insolubles aussi bien à chaud qu'à froid
- P pour les dérivés solubles à chaud mais insolubles à froid

Classe de solvant	Solvant	T. éb. (°C)	Conc. (M)	19a	17a	18a
Aromatiques	Toluène	110.6	10^{-2}	S	S	S
			$2 \cdot 10^{-2}$	S	S ($5 \cdot 10^{-2}$)	S ($5 \cdot 10^{-2}$)
			$3 \cdot 10^{-2}$	S	P (10^{-1})	
	Benzène	80.1	10^{-2}	I	S (10^{-2}) P ($5 \cdot 10^{-2} - 10^{-1}$)	P ($10^{-2} - 3 \cdot 10^{-2}$)
	<i>p</i> -Xylène	138.4	10^{-2}	I	S	S (10^{-2} et $4 \cdot 10^{-2}$)
Alcanes	Dodécane	21.3	10^{-2}	I	I	I
	Cyclohexane	80.7	10^{-2}	I	I	I
Chlorés	Tétrachlorure de carbone	76.8	10^{-2}	I	I	P (10^{-2}) I ($4 \cdot 10^{-2}$)
	Tétrachloroéthylène	121.3	10^{-2}	P		P (10^{-2}) I ($4 \cdot 10^{-2}$)
Alcools	Méthanol	64.6	10^{-2}	I	P (10^{-2}) I ($3 \cdot 10^{-2}$)	P
	3-pentanol	116.0	10^{-2}	P	G	P (10^{-2} - $3 \cdot 10^{-2}$)
	2-propanol	82.5	10^{-2}	I	P	P (10^{-2}) I ($4 \cdot 10^{-2}$)
Ester	Acétate d'éthyle	77.1	10^{-2}	P	S (10^{-2} - 10^{-1})	S (10^{-2} - 10^{-1})
Ethers	Ether diéthylique	34.5	10^{-2}	I	I	I
	Ether diisopropylique	68.4	10^{-2}	I	I	I
	Dioxane	101.1	10^{-2}	P		
	Tétrahydrofurane	65.2	10^{-2}	S	S	S
Autres	Acétonitrile	81.7	10^{-2}	P	S	S
			$5 \cdot 10^{-2}$	P	I	S (10^{-2})
			10^{-1}	P	I	
	Diméthylformamide	152-154	10^{-2}	S	S	S
			$5 \cdot 10^{-2}$	S	S	S
			10^{-1}	S	S	S
Eau	100.0	10^{-2}	I	I	I	

Tableau 24 Essais de gélation réalisés sur les composés cycliques -((S)PheΨ[CON(Pht)](R)Ala)₂- 17a, - ((S)PheΨ[CON(Pht)](R)Ala)₃- 18a et -((S)PheΨ[CON(NH₂)](R)Ala)₂- 19a

V.1.4.c. Caractérisations du gél de $-((S)Phe\Psi[CON(Pht)](R)Ala)_2-$ 17a

Parmi les différents composés testés, seul le cyclotétramère de la série Phe-Ala possédant encore tous ses groupements phtalimide a permis la formation d'un gel dans le pentan-3-ol.

➤ Détermination de la concentration critique de gélation

Des tests à différentes concentrations ont permis de déterminer une CCG de 2 mg/mL selon la méthode du tube inversé (Figure 92). Cependant, les gels de concentration inférieure ou égale à 4 mg/mL se sont avérés très fragiles : le moindre choc entraînait alors une cassure du gel. De plus, une concentration supérieure à 10 mg/mL, a conduit à une précipitation partielle de ce cyclotétramère.



Figure 92 Test du tube inversé (avant et après refroidissement) réalisé à une concentration de 7.5 mg/mL en gélateur 17a dans le pentan-3-ol.

➤ Détermination de la température de gélation

Par ailleurs, un gel à une concentration donnée est également caractérisé par la température à laquelle le système passe de l'état gel à l'état solution. Cette température de transition sol-gel (T_g) peut être déterminée par différentes façons²⁴⁶ : la méthode des billes, l'analyse thermique DSC ainsi que la rhéologie. Les deux premières techniques nous permettent d'accéder à la transition « macroscopique » du gel (cassure du gel par le poids de la bille pour la méthode des billes) alors que la rhéologie nous permet d'obtenir la valeur caractéristique de la transition moléculaire (destruction des liaisons intermoléculaires).

La rhéologie dynamique rend possible l'étude du caractère viscoélastique d'une solution ou d'un gel. L'amplitude de la contrainte et de la déformation ainsi que le déphasage (ou angle de perte) entre ces deux grandeurs sont mesurés. Ces valeurs permettent notamment d'accéder au module de conservation ou module élastique (G') et au module de perte ou module visqueux (G'') :

- G' représente le caractère solide ou élastique du milieu. Il permet de quantifier l'aptitude du milieu à emmagasiner et restituer immédiatement de l'énergie mécanique.
- G'' représente le caractère liquide ou visqueux. Il quantifie l'aptitude du gel à dissiper de l'énergie mécanique de manière irréversible.

Un gel se caractérise par un comportement rhéologique de solide. Ainsi pour un gel, le module G' est supérieur au module G'' ²³⁰. Cette caractéristique est très utile pour déterminer la CCG et la T_g d'un gel. En effet, par exemple, le passage de $G' < G''$ à $G' > G''$ lors d'une étude en température permet de déterminer la température de transition sol/gel.

Afin de confirmer la présence d'un gel et de déterminer la T_g à différentes concentrations de gélateur, une caractérisation rhéologique de notre gel a été réalisée. En raison de la grande fragilité de notre gel et de la faible quantité de gélateur disponible, seules des mesures à 6.5, 7.5 et 8.5 mg/mL ont pu être réalisées. Celles-ci ont toutes mis en évidence à température ambiante des valeurs pour le module G' supérieures à celle du module G'' (Figure 93), confirmant ainsi le comportement rhéologique de solide de notre organogel. Pour ces trois concentrations, la température de transition trouvée est comprise entre 65 et 70 °C. En effet, entre ces deux valeurs nous observons le passage de $G' > G''$ à $G' < G''$. Cette température de transition se situant bien en deçà de celle d'ébullition du pentan-3-ol (116 °C), nous avons pu envisager des études en température afin d'identifier les forces motrices de la formation de ce gel sans être perturbés lors de ces mesures par l'évaporation du solvant.

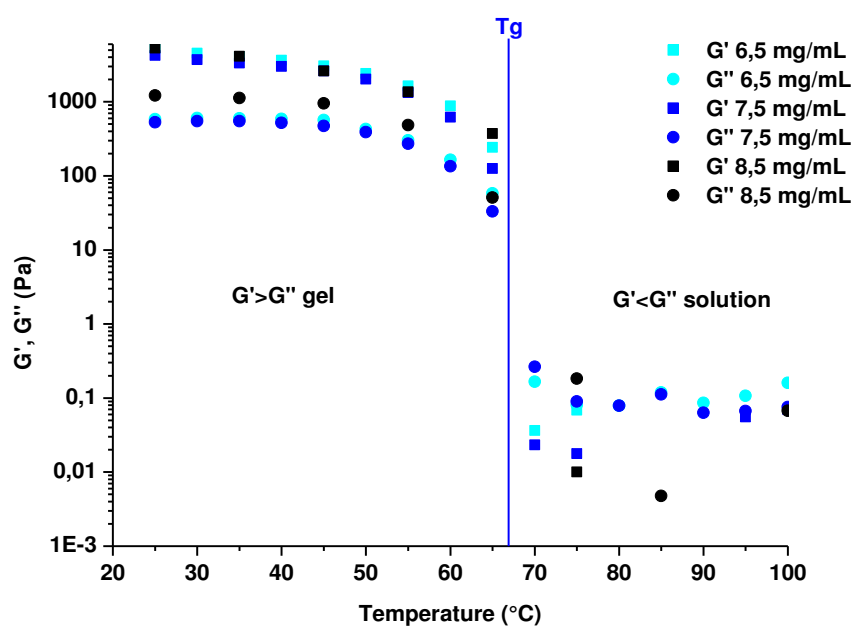


Figure 93 Modules G' (carrés) et G'' (ronds) du gélateur à différentes concentrations (6.5, 7.5 et 8.5 mg/mL) dans le pentan-3-ol à une fréquence angulaire de 1 rad/s.

➤ Étude par spectroscopie infrarouge de l'organogel du cyclotétramère -((S)PheΨ[CON(Pht)](R)Ala)₂- **17a**

L'existence de nombreux gels repose sur un auto-assemblage supramoléculaire *via* un réseau de liaisons hydrogène. Compte tenu de la structure de notre gélateur (présence de groupements donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène), nous pouvons ainsi supposer l'implication de ce type de liaisons dans la formation de notre gel. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons alors soumis le gel à une étude IR en température allant de 20 à 95 °C (Figure 94) afin de comparer les bandes des NH et des CO en solution et à l'état gel. Pour cela, une

cellule adaptée à la montée en température a été utilisée. Après avoir introduit à chaud la solution gélateur-solvant, la cellule fut placée au réfrigérateur jusqu'à la formation du gel. Contrairement à ce qui fut observé lors des essais visant à déterminer la plage de concentration de formation du gel, nous avons constaté la précipitation d'une partie du gélateur au sein du gel pour des concentrations supérieures à 5.1 mg/mL. Pour cette raison, nous avons réalisé notre étude IR en température à cette concentration.

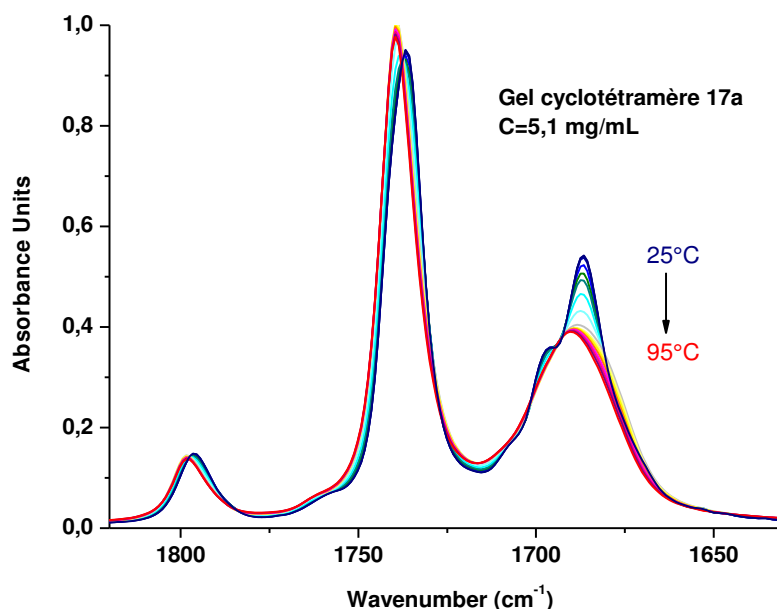


Figure 94 Spectres IR de la zone des vibreurs des CO du gélateur 17a en température (25-95 °C) dans le pentan-3-ol à c=5.1 mg/mL

Lors du passage de l'état gel à l'état solution, nous observons une évolution de la zone dans laquelle se trouvent les bandes des carbonyles des liens amides et *N*-aminoamides. La déconvolution (Tableau 25) des spectres IR à 25 et 95 °C a permis de visualiser les bandes présentes dans les spectres infrarouges à l'état gel (25 °C) et à l'état liquide (95°C). Nous observons un déplacement non significatif de l'ensemble des bandes vers les plus faibles nombres d'onde et aucune nouvelle bande.

Température (°C)	25	95
Bandes présentes (cm ⁻¹)	1686	1686
	1698	1697
	1737	1738
	1795	1797

Tableau 25 Bandes identifiées après déconvolution de la zone des vibreurs CO du gel à 25 et 95 °C

Ce résultat semble montrer l'absence de liaisons hydrogène CO---HN intermoléculaires responsables du phénomène de gélation. Toutefois, l'existence de liaisons hydrogène formées par l'implication du doublet non liant d'atomes d'azote est envisageable.

L'absence de données exploitables dans la zone des vibreurs NH pour cette étude, en raison de problèmes liés à la soustraction du pentan-3-ol, ne nous permet cependant pas d'affirmer ou d'infirmer l'existence de liaisons hydrogène intermoléculaires. Afin de nous affranchir de ces problèmes tout en conservant l'organisation tridimensionnelle de notre gel, nous en avons évaporé le pentan-3-ol afin d'obtenir un xérogel (7.5 mg/mL).

➤ Étude par spectroscopie infrarouge du xérogel du cyclotétramère -((S)PheΨ[CON(Pht)](R)Ala)₂- **17a**

La poudre du xérogel a été caractérisée par spectroscopie infrarouge en mode ATR. Nous avons comparé le spectre du xérogel avec celui, également mesuré en mode ATR, des cristaux obtenus par lente évaporation de toluène (Figure 95). Les deux spectres présentent une très grande similitude au niveau de la zone des vibreurs CO, semblant indiquer que l'organisation est la même dans ces deux organisations. La zone des vibreurs NH nous confirme cette observation avec la présence d'une même bande située à 3300 cm⁻¹. Comme en solution dans le chloroforme, le spectre infrarouge du xérogel présente un épaulement à 3240 cm⁻¹. Ces données indiquent une même organisation au sein des cristaux et du xérogel mais aussi au sein du composé en solution dans le chloroforme. Étant donné que nous n'avons pas identifié d'interactions intermoléculaires dans les cristaux et en solution, l'étude infrarouge du xérogel ne nous donne pas d'information sur les forces motrices de la formation de ce gel. Cependant, il existe bien une organisation supramoléculaire puisque un gel se forme.

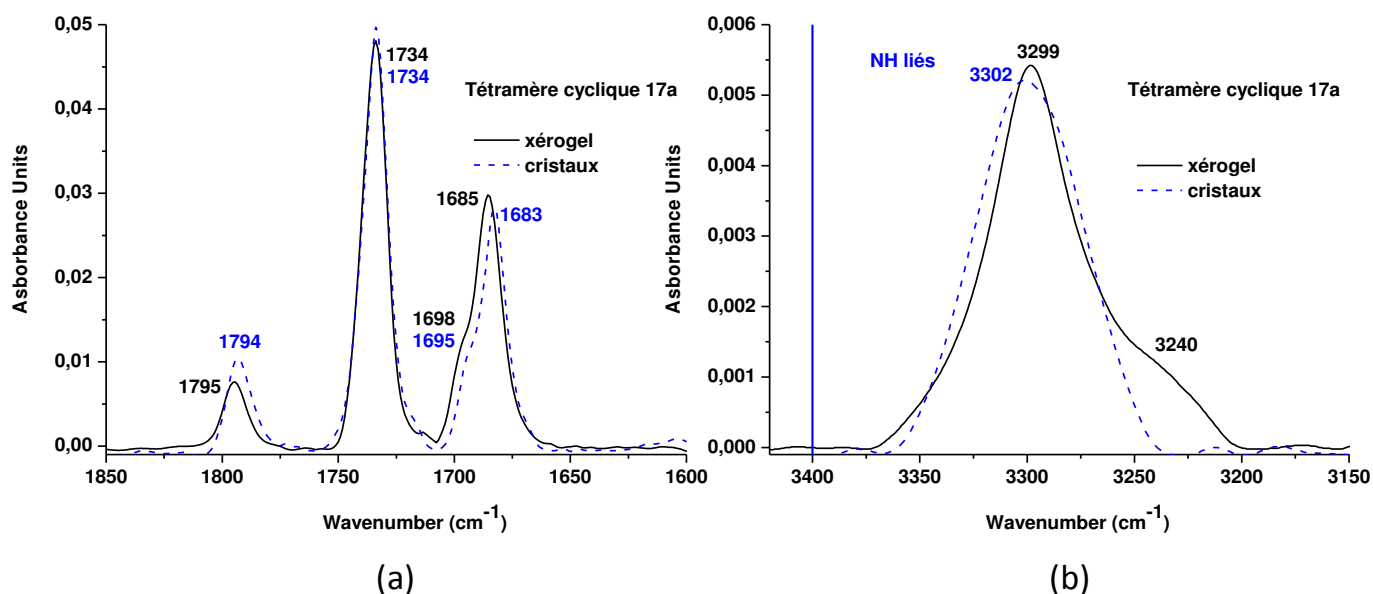


Figure 95 Spectres IR de la zone des vibreurs des CO (a) et NH (b) du xérogel (7.5 mg/mL) et des cristaux obtenus dans le toluène

➤ Étude par spectroscopie RMN du gel du cyclotétramère -((S)PheΨ[CON(Pht)](R)Ala)₂- 17a

L'absence de pentan-3-ol deutéré commercial et son coût éventuel sur commande spéciale ne nous a pas permis de réaliser d'étude RMN ¹H en température dans le but de démontrer l'existence d'un potentiel réseau de liaisons hydrogène, ceci par observation notamment d'une variation des déplacements chimiques des protons NH.

➤ Étude par spectroscopie de fluorescence du gel du cyclotétramère -((S)PheΨ[CON(Pht)](R)Ala)₂- 17a

Afin de mettre en évidence la présence éventuelle de π-π stacking et en raison de l'observation d'un phénomène de fluorescence de notre gel sous une lampe à 365 nm, nous avons décidé de réaliser à différentes températures une étude en fluorescence de notre gel à une concentration de 7.5 mg/mL en gélateur (Figure 96). En effet, l'empilement de fluorophores de notre molécule devrait se manifester par une variation importante de l'intensité et par un décalage au niveau du maximum d'absorption par rapport au fluorophore libre²³⁰.

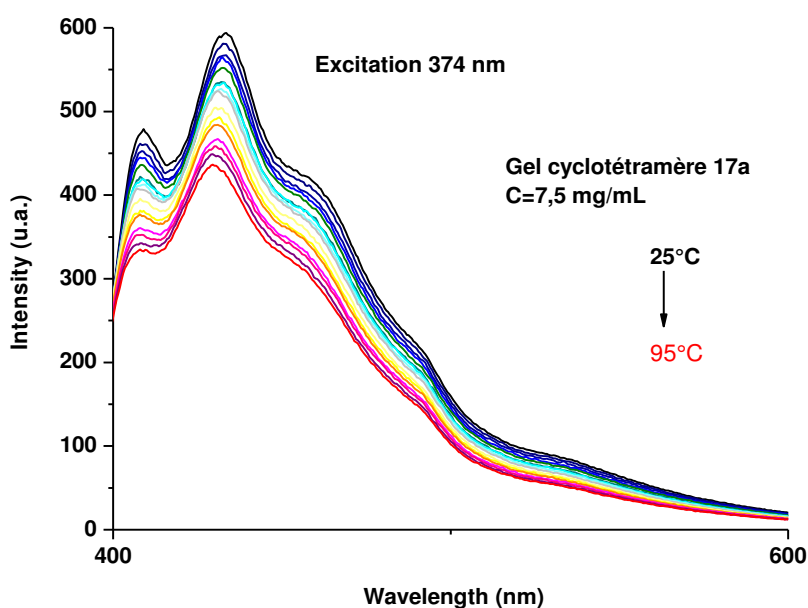


Figure 96 Spectres de fluorescence du gélateur -((S)PheΨ[CON(Pht)](R)Ala)₂- 17a à 7.5 mg/mL dans le pentan-3-ol à différentes températures.

Nous observons une faible évolution de l'intensité avec la température par rapport à ce qui a été observé dans la littérature^{230,247} où des rapports de 10 sont observés lors d'une variation de température de cet ordre. Le phénomène observé pourrait être simplement dû à un effet de température. Ainsi, vraisemblablement les forces motrices de ce gel ne reposent pas sur des interactions de type π-π stacking.

Nous avons également obtenu des cristaux du composé **17a** par lente évaporation de pentan-3-ol. Cependant, ces cristaux n'étaient pas d'assez bonne qualité pour une analyse par diffraction des rayons X. L'organisation au sein de ces cristaux aurait pu nous donner des indices sur l'organisation adoptée par le gélateur dans le gel.

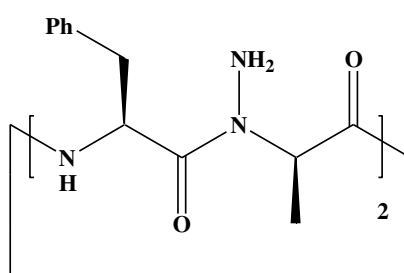
Les forces motrices de la formation de ce gel n'ont pas encore pu être identifiées. L'obtention de nouveaux cristaux pourrait nous aider dans la résolution de ce problème.

V.1.5. Bilan de l'étude structurale du cyclotétramère $-((S)Phe\Psi[CON(Ph)](R)Ala)_2-$ **17a**

Cette étude du cyclotétramère $-((S)Phe\Psi[CON(Ph)](R)Ala)_2-$ **17a** a mis en avant l'obtention d'un gel de ce composé dans le pentan-3-ol. Bien que les forces motrices de la formation de ce gel n'aient pu être déterminées, ce résultat nous indique l'existence d'interactions intermoléculaires, alors que seules des interactions intramoléculaires ont été observées dans le chloroforme et à l'état cristallin.

L'étude structurale du cyclotétramère $-((S)Phe\Psi[CON(Ph)](R)Ala)_2-$ **17a** a permis de montrer, de plus, l'implication du groupement phtalimide dans des liaisons hydrogène de type C_8 en solution dans le chloroforme (par spectroscopies IR et RMN) et à l'état cristallin (par diffraction des rayons X). Des calculs réalisés sous Gaussian ont permis de confirmer l'existence de ces interactions déjà observées, par ailleurs, en solution dans le chloroforme pour l'analogue linéaire de ce composé. Ce résultat confirme l'importance de ce groupement protecteur dans la structuration des 1:1- $[\alpha/\alpha-N]$ -amino]mères. Ainsi, l'étude du composé cyclique déprotégé $-((S)Phe\Psi[CON(NH_2)](R)Ala)_2-$ **19a** (Figure 97) devrait mettre en évidence une organisation différente.

L'étude de ce composé est d'autant plus pertinente que la structure cristalline obtenue et les calculs réalisés sous Gaussian pour le composé **17a** révèlent une organisation dans laquelle les groupements phtalimides sont perpendiculaires au plan des macrocycles. Leur absence pourrait permettre la formation de nanotubes par l'implication des atomes d'hydrogène du lien N -aminoamide déprotégé.



19a

Figure 97 Cyclotétramère déprotégé $-((S)Phe\Psi[CON(NH_2)](R)Ala)_2-$ **19a**

V.2. Étude structurale du cyclotétramère $-((S)Phe\Psi[CON(NH_2)](R)Ala)_2-$ déprotégé **19a**

V.2.1. Étude structurale du cyclotétramère déprotégé $((S)Phe\Psi[CON(NH_2)](R)Ala)_2-$ **19a** dans le chloroforme

Tout comme pour le cyclotétramère $-((S)Phe\Psi[CON(Ph)](R)Ala)_2-$ **17a**, nous avons recherché à définir l'organisation adoptée par le composé $-((S)Phe\Psi[CON(NH_2)](R)Ala)_2-$ **19a** en solution dans le chloroforme et notamment l'existence de liaison(s) hydrogène intermoléculaire(s).

V.2.1.a. Influence dans le chloroforme de la concentration sur le cyclotétramère $-((S)Phe\Psi[CON(NH_2)](R)Ala)_2-$ **19a**

Pour ce faire, nous avons réalisé des études par spectroscopie infrarouge et par RMN du proton à différentes concentrations allant de 10^{-5} M à 10^{-1} M en composé **19a** dans le chloroforme (Figure 98).

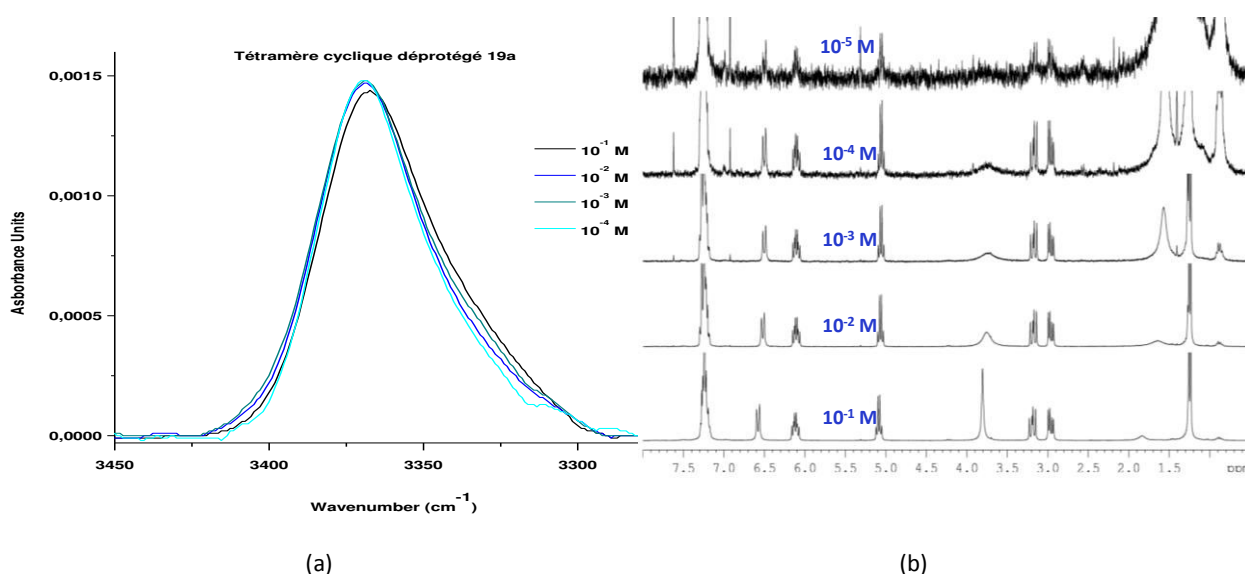


Figure 98 Spectres infrarouge de la zone des vibrateurs NH normalisés sur le spectre à 10^{-4} M du cyclotétramère **19a (a) et spectres RMN 1H du cyclotétramère $-((S)Phe\Psi[CON(NH_2)](R)Ala)_2-$ **19a** à différentes concentrations (de 10^{-5} à 10^{-1} M) dans le $CDCl_3$ (b).**

Des problèmes de saturation, à partir de 10 mM, ont également été rencontrés dans la zone des vibrateurs CO lors des mesures effectuées par spectroscopie infrarouge. Toutefois, comme pour le composé **17a**, les résultats obtenus ne semblent pas non plus montrer de modifications du nombre et de la position de ces bandes. De plus, nous constatons l'absence de déplacement des bandes situées dans la zone des vibrateurs NH en infrarouge et la non variation des déplacements chimiques en RMN lors de ces études. Cela nous confirme l'absence de liaisons hydrogène intermoléculaires pour ce composé dans ce solvant.

V.2.1.b. Mise en évidence de liaisons hydrogène intramoléculaires au sein du cyclotétramère $-(S)Phe\psi[CON(NH_2)](R)Ala)_2-$ **19a** dans le chloroforme

Nous avons ensuite cherché à mettre en évidence la présence de liaisons hydrogène intramoléculaires au sein de ce composé en solution dans le chloroforme. Le spectre RMN 1H du composé $-(S)Phe\psi[CON(NH_2)](R)Ala)_2-$ réalisé dans le chloroforme à 10 mM nous montre une grande symétrie de ce composé dans le $CDCl_3$ (symétrie C_2), ainsi un déplacement chimique de 6.6 ppm (Figure 99) est observé pour l'ensemble des protons des liens amides. Cette valeur nous indique la possible implication de ces protons dans des liaisons hydrogène.

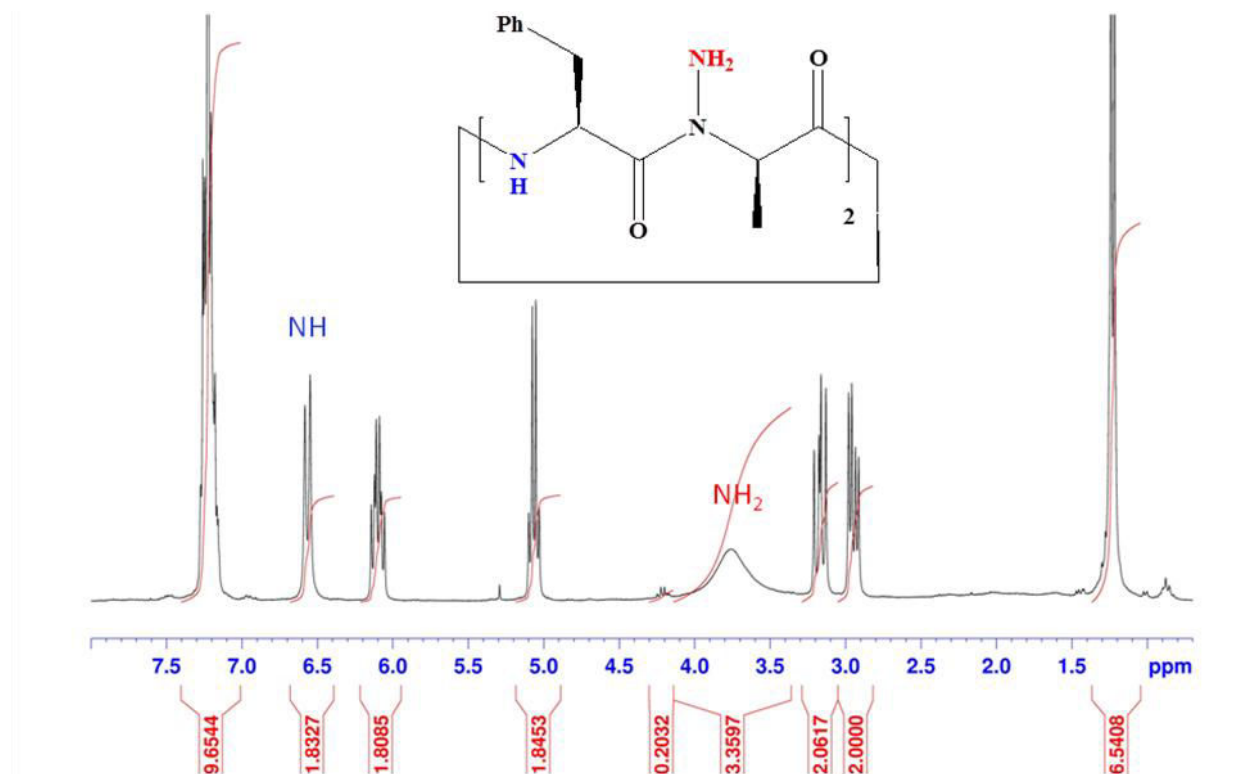


Figure 99 Spectre RMN 1H ($CDCl_3$) du tétramère cyclique déprotégé $-(S)Phe\psi[CON(NH_2)](R)Ala)_2-$ **19a** ($CDCl_3/10$ mM)

Toutefois, ces liaisons hydrogène semblent faibles comme le montre l'étude réalisée en mélange de solvants (Tableau 26). En effet, les protons des liens amides subissent une variation de leur déplacement chimique notable de 0.62 ppm lors du passage de 100 % $CDCl_3$ à un mélange DMSO $d_6/CDCl_3$ (80/20). Cela confirme le caractère faiblement lié de ces protons. Enfin, le déplacement chimique de 3.75 ppm mesuré pour les protons NH de l'amine ainsi que la variation (0.85 ppm) de celui-ci lors de l'ajout d'une quantité croissante de DMSO- d_6 nous indique le caractère libre de ces protons.

	δ_{NH} (ppm)	δ_{NH_2} (ppm)
19a CDCl_3	6.57	3.76
19a $\text{DMSO-d}_6/\text{CDCl}_3$ (80/20)	7.19	4.61
19a δ ($\text{DMSO-d}_6/\text{CDCl}_3$ (80/20)) - δ (CDCl_3)	0.62	0.85

Tableau 26 Déplacement chimique des protons NH du tétramère cyclique déprotégé - ((S)Phe Ψ [CON(NH₂)](R)Ala)₂- 19a dans un mélange DMSO-d₆/CDCl₃ (80/20) et dans le CDCl₃ à 10 mM.

Les protons CH_α de l'alanine et de la phénylalanine de ce composé possèdent un déplacement chimique (respectivement 5,10-5,03 et 6,14-6,05 ppm) supérieur de l'ordre de 1 ppm par rapport à ceux du composé protégé correspondant **17a** (4,06-3,98 et 4,82-4,74 ppm). Ce résultat indique une organisation au sein de ces composés très différente en solution dans le chloroforme.

Le composé **19a** a été alors analysé par spectroscopie infrarouge à une concentration de 5 · 10⁻³ M afin de confirmer l'existence de liaisons hydrogène intramoléculaires et d'identifier leur nature. Cette concentration a été choisie afin de nous affranchir des problèmes de saturation évoqués précédemment.

La déconvolution de la zone de vibration des NH (Figure 100), révèle la présence de deux bandes situées en dessous de la limite libre-liée : une bande à 3368 cm⁻¹ et l'autre à 3338 cm⁻¹. Cette dernière est attribuée aux protons de l'amine libre dont l'absorption est attendue entre 3300 et 3340 cm⁻¹ 6,248. Dans ce cas, la bande située à 3368 cm⁻¹ serait celle de protons amidiques impliqués dans une liaison hydrogène. (Figure 103)

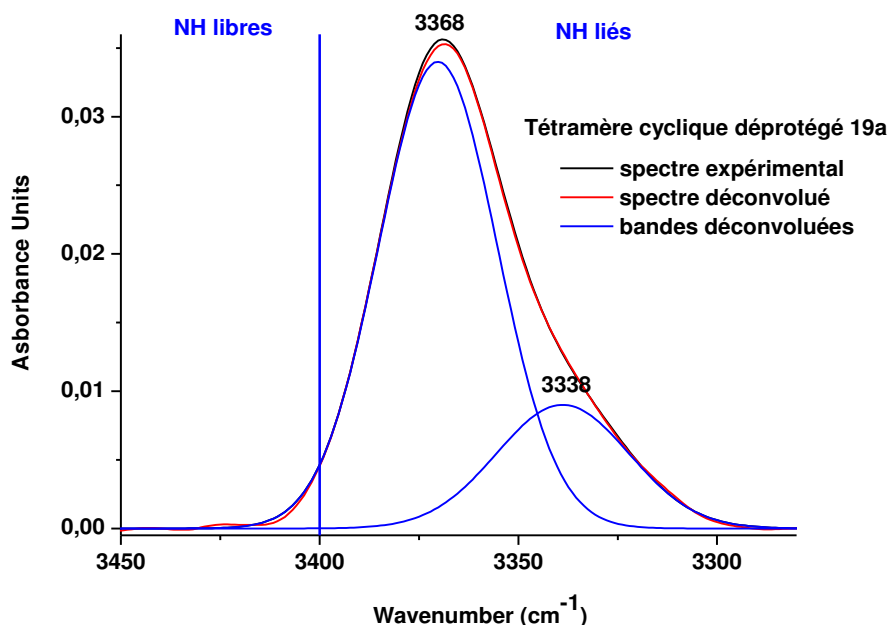


Figure 100 Spectre IR de la zone des vibrateurs NH du tétramère cyclique déprotégé - ((S)Phe Ψ [CON(NH₂)](R)Ala)₂- 19a (CHCl₃/5 mM).

Ces différentes données RMN et IR montrent la possible existence de liaisons hydrogène faibles impliquant les deux protons NH amidiques. De plus, la confrontation de ces données (3368 cm^{-1} et 6.6 ppm) avec les valeurs caractéristiques des liaisons hydrogène de type C_7 (3360 cm^{-1} et 7 ppm)¹⁵ indique la probable implication des protons amidiques dans un pseudocycle à 7 atomes dans ce type de composé (Figure 104).

Afin de confirmer l'existence de ces liaisons hydrogène, la zone des vibrateurs des CO (Figure 101) a été analysée. Celle-ci fait apparaître deux bandes situées à 1686 et 1652 cm^{-1} .

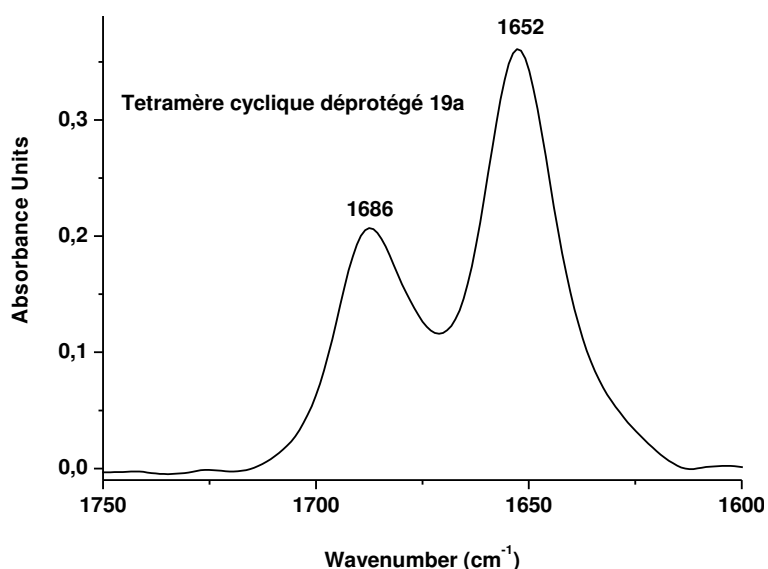


Figure 101 Spectre IR de la zone des vibrateurs CO du tétramère cyclique déprotégé
((S)PheΨ[CON(NH₂)](R)Ala)₂- 19a (CHCl₃/5 mM).

Nous avons vu pour le composé **17a** que la bande située à 1686 cm^{-1} correspond aux carbonyles libres des liens amides. Les études réalisées par spectroscopie infrarouge par A. Lecoq⁶ et A.-S. Felten¹⁴ ont permis de déterminer une gamme de valeurs caractéristiques (entre 1660 et 1700 cm^{-1}) pour les carbonyles libres du lien *N*-aminoamide déprotégé. (Figure 102).

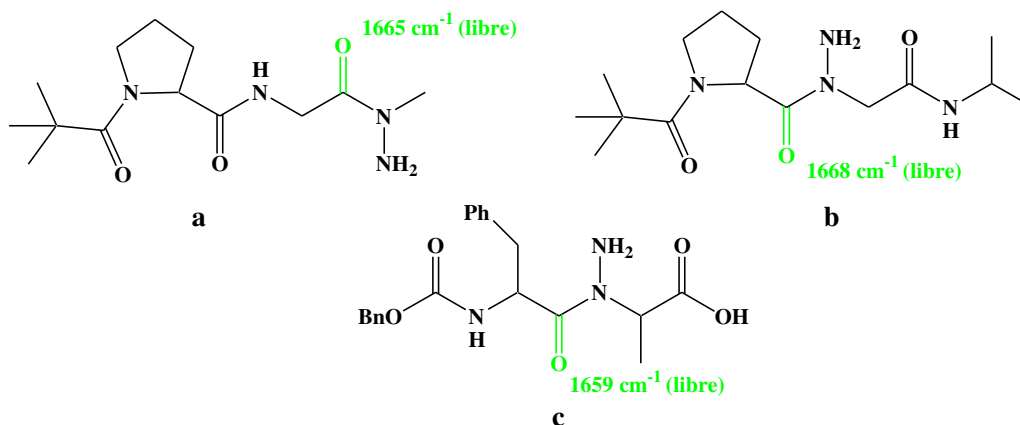


Figure 102 Nombres d'onde du carbonyle libre du lien *N*-aminoamide déprotégé définis par A. Lecoq (a,b) et A.-S. Felten (c) dans le chloroforme.

Des carbonyles impliqués dans des liaisons hydrogène subissent un déplacement vers les faibles nombres de 5 à 25 cm^{-1} par rapport à leur forme libre. Ainsi, la bande à 1652 cm^{-1} peut être attribuée au carbonyle lié du lien *N*-aminoamide (Figure 103) Ceci confirme la présence de liaisons hydrogène de type C_7 au sein de cette molécule.

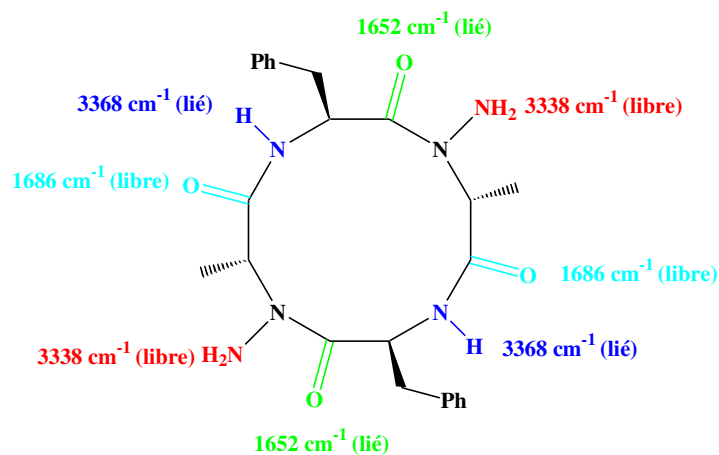


Figure 103 Récapitulatif des valeurs attribuées aux vibreurs $\text{C}=\text{O}$ et NH au sein du tétramère cyclique déprotégé $((S)\text{Phe}\Psi[\text{CON}(\text{NH}_2)](\text{R})\text{Ala})_2$ - 19a ($\text{CHCl}_3/5 \text{ mM}$).

Ces différents résultats indiquent la probable existence de liaisons hydrogène intramoléculaires impliquant les protons NH des liens amides alors que les protons de l'amine semblent quant à eux présents sous une forme libre (Figure 104).

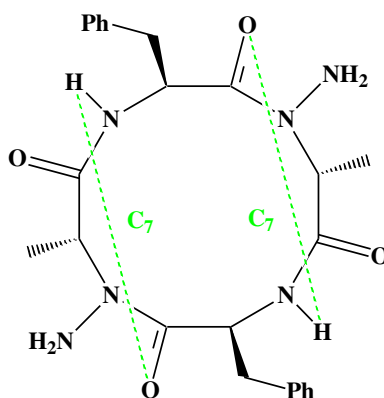


Figure 104 Récapitulatif des liaisons hydrogène au sein du tétramère cyclique déprotégé - $((S)\text{Phe}\Psi[\text{CON}(\text{NH}_2)](\text{R})\text{Ala})_2$ dans le chloroforme.

Une telle organisation a par ailleurs déjà été observée par A.S. Felten¹⁸ sur le produit $\text{H-Phe}\Psi[\text{CON}(\text{NH}_2)]\text{AlaLeu-OH}$ (Figure 105), molécule dans laquelle existe également un lien *N*-aminoamide déprotégé entre un résidu phénylalanine et un résidu alanine.

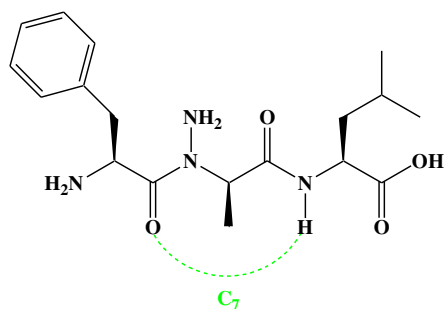


Figure 105 Liaison hydrogène de type C_7 présente au sein du composé *H-PheΨ[CON(NH₂)]AlaLeu-OH* de Felten.

V.2.2. Modélisation du cyclotétramère $-((S)PheΨ[CON(NH_2)](R)Ala)_2-$ **19a** sous Gaussian

Les énergies des différents conformères du cyclotétramère $-((S)PheΨ[CON(NH_2)](R)Ala)_2-$ **19a** ont été calculées sous Gaussian selon la méthode décrite pour le composé **17a**. Les valeurs ainsi déterminées sont répertoriées dans le tableau suivant (Tableau 27):

Configuration des liens				Énergie (hartee)	d (kcal)
<i>N-amino</i>	<i>Amide</i>	<i>N-amino</i>	<i>Amide</i>		
Cis	Cis	Cis	Cis	-1561,9682	14,86
Cis	Cis	Trans	Cis	-1561,9599	20,05
Cis	Trans	Cis	Cis	-1561,9588	20,73
Trans	Cis	Trans	Cis	-1561,9918	0,00
Trans	Cis	cis	Trans	-1561,9467	28,30
Trans	Cis	Trans	Trans	-1561,9612	19,23
Trans	Trans	Cis	Trans	-1561,9073	53,06
Trans	Trans	Trans	Trans	-1561,9225	43,51
Cis	Trans	Cis	Trans	-1561,9240	42,56

Tableau 27 Énergie calculée (en hartree) sous Gaussian des différents conformères possibles pour le tétramère cyclique déprotégé **19a**. Est indiqué également (en kcal) l'écart entre les différents conformères et celui de plus basse énergie (en bleu).

Les calculs réalisés sous Gaussian permettent de mettre en évidence une structure de plus faible énergie présentant respectivement pour les liens amides et *N*-aminoamides des conformations *cis* et *trans*. Comme dans les structures cristallines obtenues, la structure du macrocycle, calculée sous Gaussian, adopte une conformation globale en forme de bateau (Figure 106) possédant une grande symétrie (symétrie C_2) comme en solution dans le $CDCl_3$.

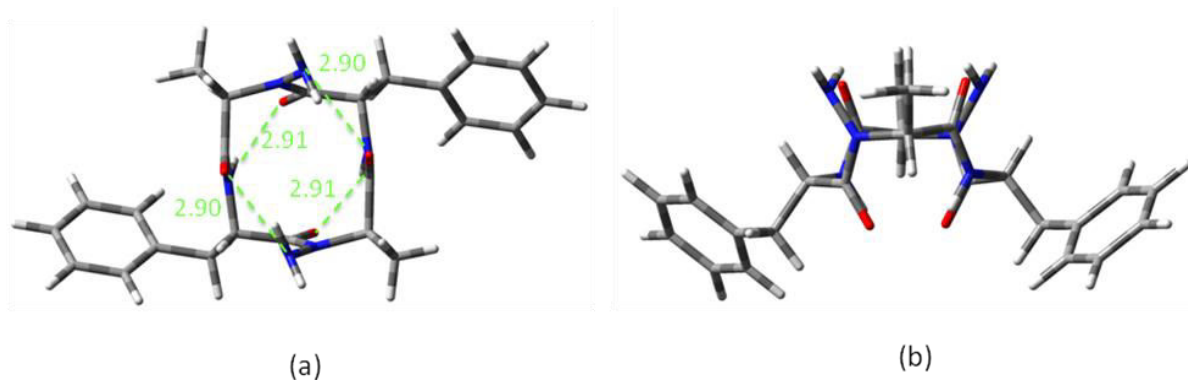


Figure 106 Structure de plus basse énergie obtenue par calcul sous Gaussian du tétramère cyclique déprotégé $-((S)Phe\Psi[CON(NH_2)](R)Ala)_2-$ **19a** : vue de dessus avec les longueurs des liaisons hydrogène en Å (a) et vue de côté (b)

Comme en solution, des liaisons hydrogène de type C₇ (2.91 Å) sont formées entre les protons NH amidiques et les carbonyles des liens N-aminoamides. De l'autre côté du « plan » formé par le macrocycle, nous pouvons remarquer la présence de liaisons hydrogène impliquant un proton de chaque amine avec les carbonyles des liens amides formant ainsi des pseudocycles en C₈ (2.90 Å). Tout comme ce que nous allons voir pour les structures cristallines obtenues, nous pouvons remarquer l'implication des amines dans la structuration de ce composé. De plus, l'orientation des différents groupements NH, NH₂ et CO de manière globalement perpendiculaire au plan du macrocycle semble favorable à l'obtention de nanotube.

V.2.3. Structures cristallines du cyclotétramère $-((S)Phe\Psi[CON(NH_2)](R)Ala)_2-$ **19a**

De nombreux tests de cristallisation ont été réalisés sur le composé **18a**, deux structures cristallines ont pu être déterminées après analyse par des clichés de diffraction des rayons X.

V.2.3.a. Nanotube « Zig-Zag »

Nous avons pu obtenir des monocristaux de notre composé par lente évaporation d'un mélange CDCl₃/cyclohexane. Ces monocristaux ont ensuite été analysés par diffraction des rayons X. La structure cristalline (Figure 107) nous montre que les molécules adoptent globalement une conformation non plane sous forme de bateau. Nous pouvons remarquer que les NH₂ et les NH pointent de part et d'autre des macrocycles. La même observation est réalisée en ce qui concerne les CO amidiques et ceux du lien N-aminoamide. Cette organisation est ainsi en accord avec celle supposée pour nos macrocycles dans le CDCl₃. Toutefois, les macrocycles ne présentent pas de symétrie parfaite. Nous allons voir, par la suite, que l'existence de liaisons hydrogène intra- et intermoléculaires au sein de cette organisation conduit à cette perte de symétrie.

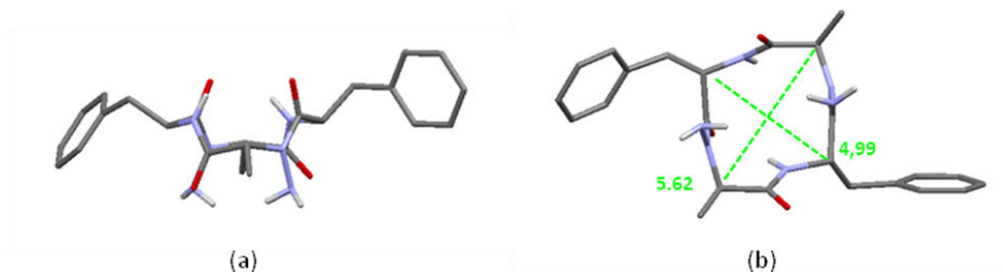


Figure 107 Vues de côté (a) et de dessus (b) du macrocycle $-(S)Phe\psi[CON(NH_2)](R)Ala)_2-$ **19a** dans les cristaux obtenus après lente évaporation d'un mélange $CDCl_3$ /cyclohexane. Pour des soucis de clarté, les atomes d'hydrogène hormis ceux des NH et NH_2 ne sont pas représentés. Les distances sont exprimées en Å.

Les données cristallographiques nous permettent de plus de voir une organisation supramoléculaire originale dans laquelle deux empilements de composés **19a** s'enchevêtrent (Figure 108).

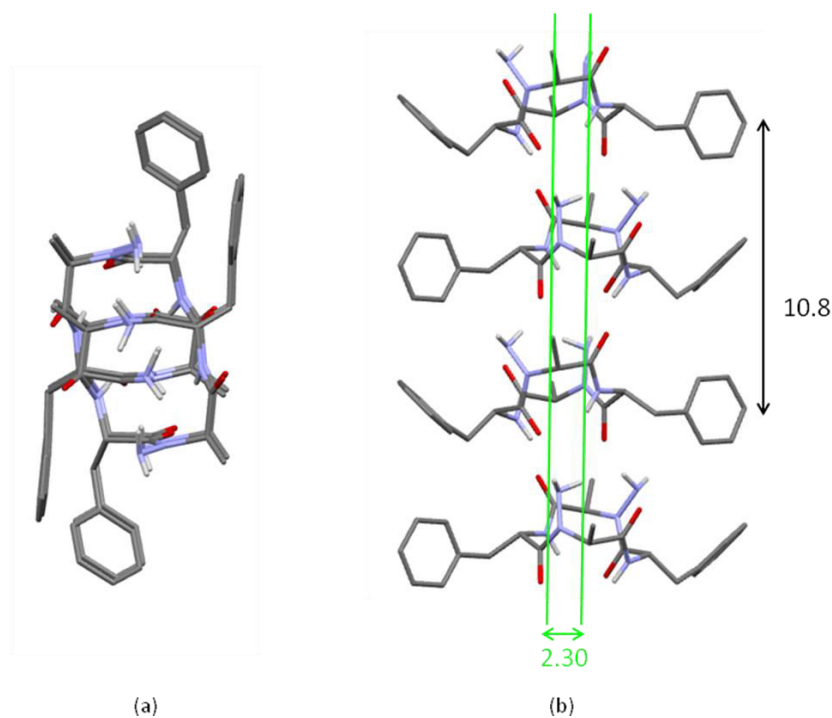


Figure 108 Vues de dessus (a) et de côté (b) de l'empilement « nanotube zig-zag ». Pour des soucis de clarté, les atomes d'hydrogène hormis ceux des NH et NH_2 ne sont pas représentés. Les axes verts (b) représentent les axes respectifs des deux nanotubes. Les distances sont exprimées en Å.

Cet enchevêtrement est caractérisé par une distance entre les axes de ces empilements de 2,30 Å (Figure 108). Par la suite, nous appellerons « nanotube zig-zag » cette association originale de deux empilements.

La définition d'un plan moyen (Figure 109) de chaque macrocycle grâce au logiciel Mercury permet de voir que les deux empilements enchevêtrés sont formés chacun de plans parallèles. Ces plans sont espacés de 10,4 Å et forment un angle de 15,8° par rapport au plan perpendiculaire à l'axe de ces empilements. Ainsi, deux

macrocycles consécutifs dans un même empilement sont séparés de 10.8 Å. Il est important d'ajouter qu'il n'existe pas de parallélisme entre les plans des deux différents nanotubes (Figure 109).

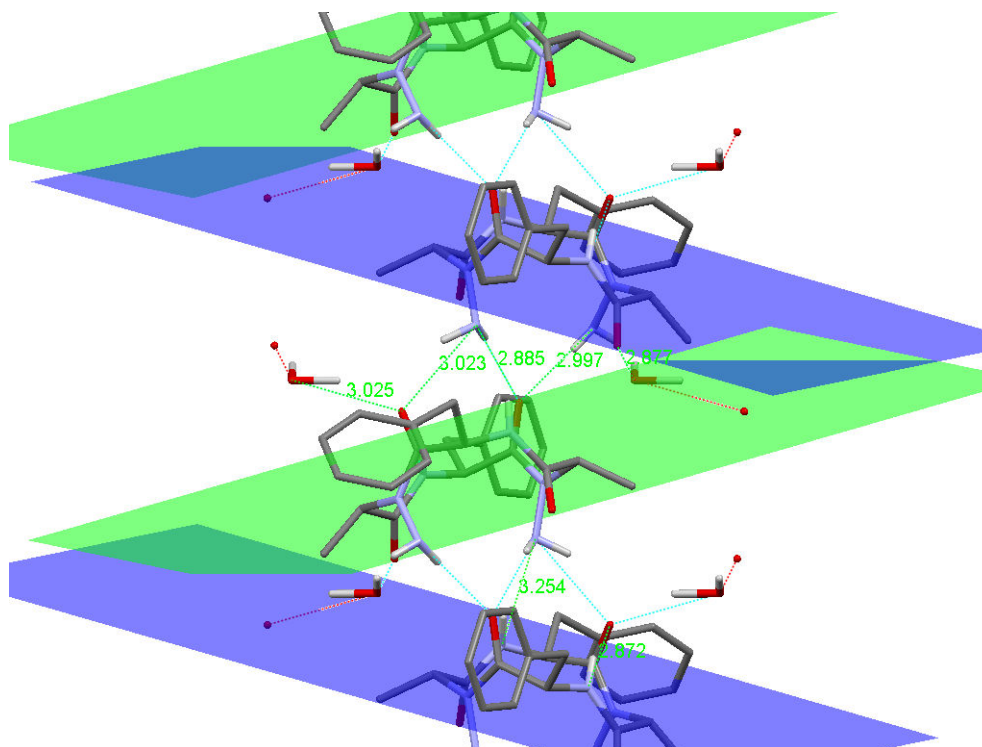


Figure 109 *Vue de côté du nanotube « zig-zag ». Les liaisons hydrogène sont représentées par les lignes discontinues et leur longueur est exprimée en Å. Pour des soucis de clarté, les atomes d'hydrogène hormis ceux des NH et NH₂ ne sont pas représentés. Le plan moyen de chaque macrocycle est représenté en bleu ou en vert*

La présence de molécules d'eau dans la structure est à l'origine de ces nanotubes « zig-zag ». En effet, chaque macrocycle du nanotube « zig-zag » est écarté de l'axe du nanotube qui aurait pu être obtenu sans la présence d'eau par le biais de liaisons hydrogène intermoléculaires avec deux molécules d'eau (3.02 Å et 2.88 Å) (Figure 109). Deux étages successifs du nanotube « zig-zag » sont ainsi écartés dans des sens opposés conduisant ainsi à cet empilement original.

Ces deux molécules d'eau vont en effet servir de pont entre un macrocycle et les macrocycles situés à l'étage supérieur et à l'étage inférieur d'un nanotube « zig-zag » adjacent (Figure 109 et Figure 110). Ainsi chaque molécule d'eau va être engagée dans deux liaisons hydrogène :

- L'une, formée entre un de ces protons de l'eau et le carbonyle d'un lien *N*-aminoamide d'un macrocycle.
- L'autre, formée entre l'autre proton de l'eau et un carbonyle amidique d'un autre macrocycle.

Ainsi, nous pouvons observer des plans de nanotubes « zig-zag » formés par l'intermédiaire de ces ponts (Figure 110).

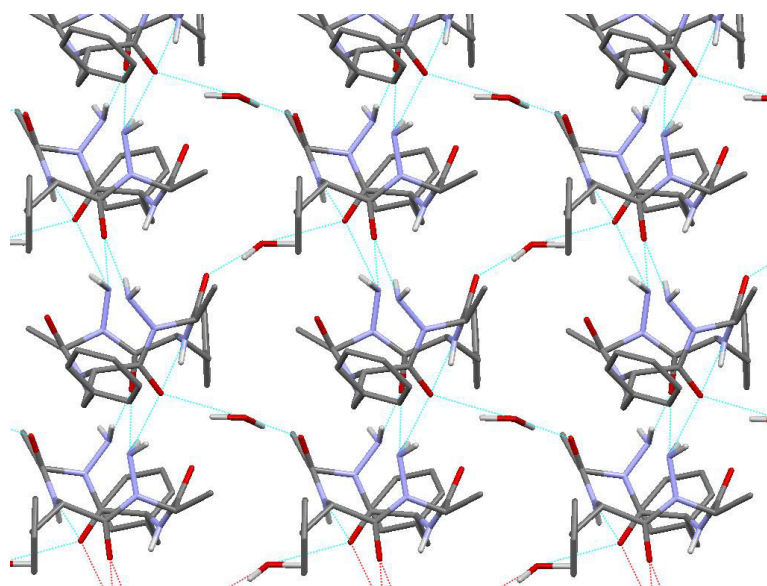


Figure 110 Vue de côté d'un plan de nanotubes « zig-zag ». Pour des soucis de clarté, les atomes d'hydrogène hormis ceux des NH et NH₂ ne sont pas représentés. Les liaisons hydrogène sont représentées par les lignes discontinues.

Par ailleurs, l'équipe de Guichard a également obtenu des nanotubes antiparallèles et parallèles par auto-assemblage de macrocycles avec comme liens entre ces derniers des molécules d'eau⁶² (Figure 111). Ce résultat montre l'importance que peuvent jouer les molécules d'eau dans la formation de nanotubes.

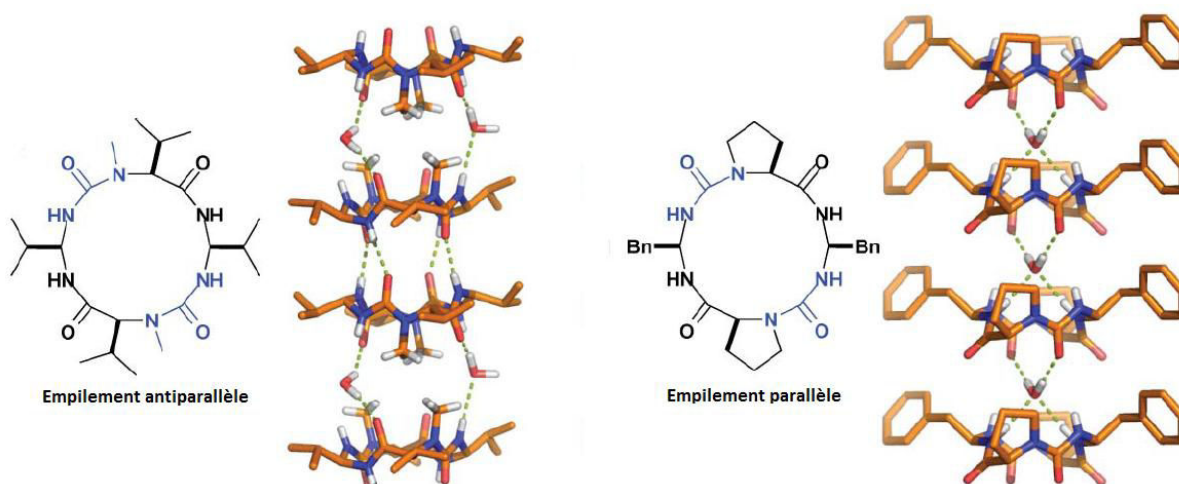


Figure 111 Auto-assemblage parallèle et antiparallèle de macrocycles hétérogènes amide-urée⁶³

En plus de ces liaisons hydrogène intermoléculaires impliquant l'eau, de nombreuses liaisons hydrogène existent dans cette organisation (Figure 109 et Schéma 49).

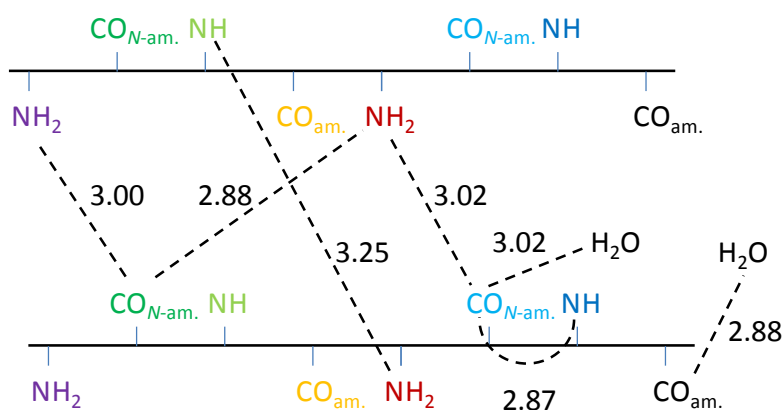


Schéma 49 Représentation schématique des liaisons hydrogène présentes au sein du nanotube « zig-zag » entre deux macrocycles. Les distances caractéristiques de ces liaisons sont exprimées en Å.

Tout d’abord, nous pouvons noter la présence d’une liaison hydrogène intramoléculaire en C₇ entre un proton NH amidique et un carbonyle d’un lien N-aminoamide (2.87 Å). Contrairement à ce qui avait été observé dans le CDCl₃, un seul proton NH amidique est impliqué dans ce type de liaison. L’autre proton NH amidique pourrait être engagé dans une liaison hydrogène intermoléculaire avec le doublet non liant d’un atome d’azote N^β d’un lien N-aminoamide, toutefois la longueur de cette liaison paraît importante (3.25 Å). Des analyses par spectroscopie infrarouge en mode ATR sur les cristaux obtenus sont ainsi nécessaires afin de confirmer notamment l’existence de cette liaison.

D’autres liaisons hydrogène intermoléculaires sont présentes entre deux macrocycles successifs d’un nanotube « zig-zag ».

Le carbonyle du lien N-aminoamide impliqué dans la liaison hydrogène intramoléculaire, en plus d’être lié avec une molécule d’eau (3.02 Å), forme également une liaison hydrogène intermoléculaire avec un proton d’un des liens N-amidoamide (3.02 Å), **nous permettant ainsi d’observer un trifide original.**

L’autre proton de ce dernier lien N-aminoamide est, quant à lui, impliqué dans une liaison hydrogène intermoléculaire avec un carbonyle d’un N-aminoamide (2.88 Å). Ce carbonyle est par ailleurs engagé également dans une liaison hydrogène intermoléculaire avec un proton d’une amine (3.00 Å).

Afin de vérifier l’existence de l’ensemble de ces différentes liaisons hydrogène, les monocristaux ayant permis d’obtenir cette structure, ont été analysés par spectroscopie infrarouge en mode ATR (Figure 112 et Figure 113)

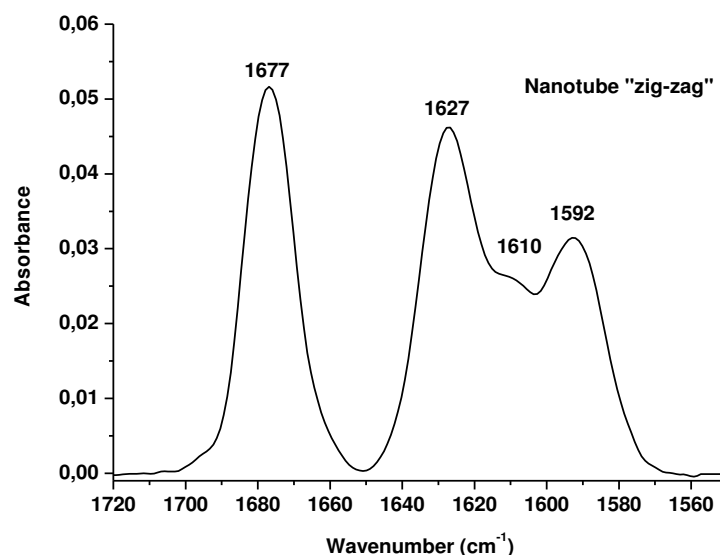


Figure 112 Spectre IR en mode ATR de la zone des vibrateurs CO du composé $-(S)Phe\psi[CON(NH_2)](R)Ala)_2-$ 19a dans les cristaux du nanotube « zig-zag »

La zone des vibrateurs des CO révèle la présence (Figure 112) d'une bande située à 1677 cm^{-1} qui peut être attribuable du CO amidique libre (Schéma 50). Celle à 1627 cm^{-1} pourrait correspondre au CO amidique impliqué dans une liaison hydrogène avec l'eau. Nous avons vu dans l'étude en solution que les bandes des carbonyles des liens *N*-aminoamide sous formes libres étaient situées à environ 1660 cm^{-1} . Ainsi, les bandes situées à 1610 cm^{-1} et 1592 cm^{-1} pourraient correspondre aux carbonyles du lien *N*-aminoamide. Nous pouvons penser, de plus, que le carbonyle impliqué dans trois liaisons hydrogène verra un déplacement de sa bande plus important vers les faibles nombres d'onde (bande à 1592 cm^{-1}) que celui impliqué dans une seule liaison hydrogène (bande à 1610 cm^{-1}).

La zone de vibrateurs des NH comporte cinq bandes différentes (Figure 113). La bande à 3359 cm^{-1} peut être attribuée au proton NH amidique lié par la liaison hydrogène intramoléculaire (Schéma 50) et celle à 3375 cm^{-1} au NH amidique formant une liaison hydrogène intermoléculaire avec le doublet non liant d'un des azotes d'un lien *N*-amino-amide. Cette dernière valeur proche de la limite libre-lié, est en accord avec la distance caractéristique relativement importante (3.25 \AA) de cette liaison hydrogène dans la structure cristalline. Les bandes situées à 3222 cm^{-1} et 3243 cm^{-1} pourraient correspondre aux différents protons NH_2 liés et aux molécules d'eau. Enfin, nous observons une bande située à 3321 cm^{-1} mais aucune bande à 3340 cm^{-1} , valeur caractéristique d'un proton NH libre de l'amine pour ce composé en solution dans le chloroforme. Cependant par déduction cette bande située à 3321 cm^{-1} pourrait correspondre au proton NH libre de l'amine.

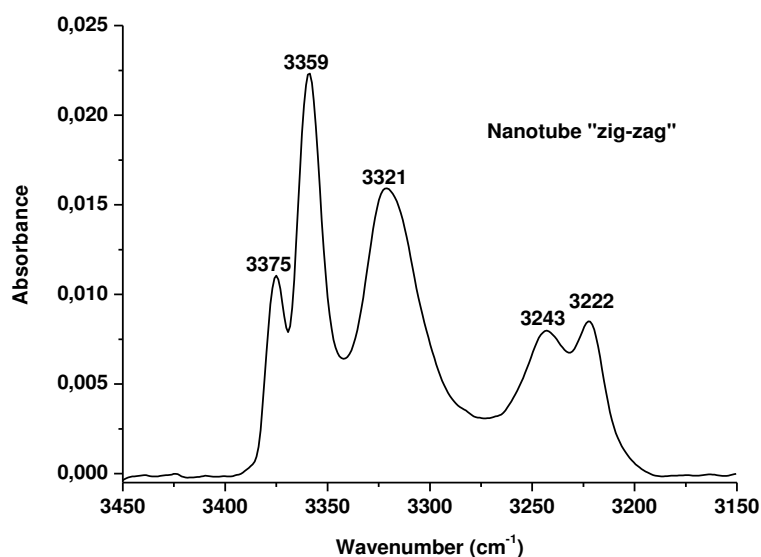


Figure 113 Spectre IR en mode ATR de la zone des vibreurs NH du composé $-(S)Phe\Psi[CON(NH_2)](R)Ala_2-$ **19a** dans les cristaux du nanotube « zig-zag »

Cette analyse infrarouge semble ainsi en accord avec l'existence de l'ensemble des liaisons hydrogène évoquées précédemment. (Schéma 50).

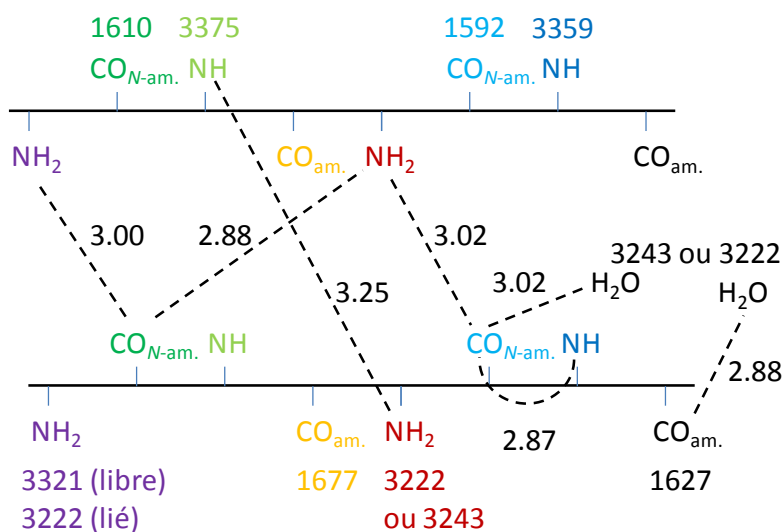


Schéma 50 Représentation schématique des liaisons hydrogène présentes au sein du nanotube « zig-zag » entre deux macrocycles. Les distances caractéristiques de ces liaisons sont exprimées en Å. Sont indiqués également les nombres d'ondes (en cm^{-1}) des vibreurs NH et CO présents au sein des macrocycles.

En plus de ce réseau de liaisons hydrogène, nous pouvons également observer la présence de π - π stacking de type « bord-face » (edge to face) entre les groupements phényles de deux molécules situées dans un même plan (Figure 114).

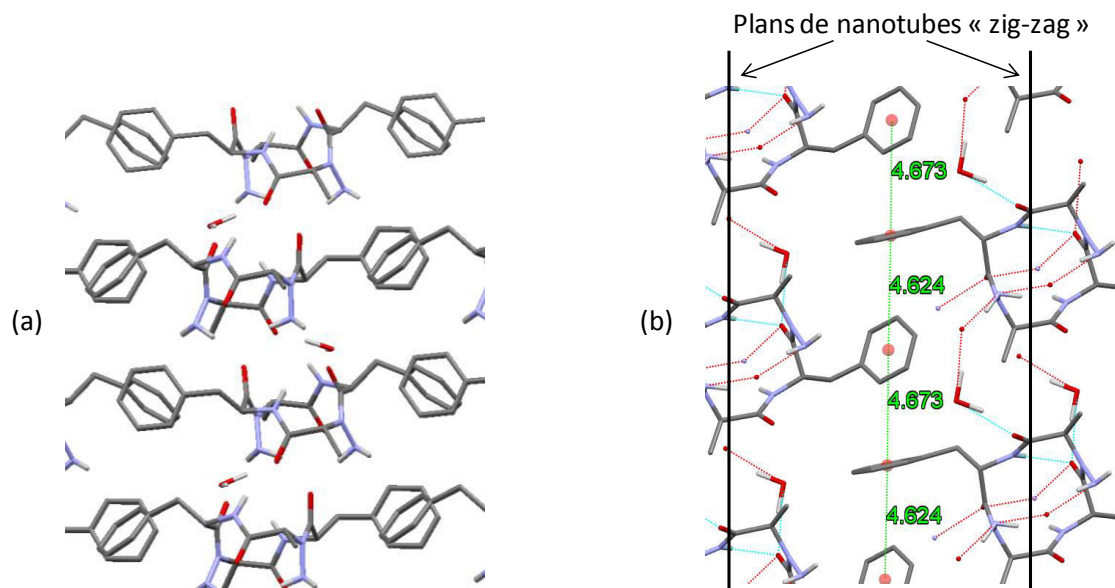


Figure 114 Vues de côté (a) et de dessus (b) de l'association des plans de nanotubes « zig-zag » par interaction de type π - π stacking. Seul un étage de macrocycles est représenté pour la vue de dessus. Les distances sont exprimées en Å .

Ces liaisons non covalentes sont alors caractérisées par des distances de l'ordre de 5 Å (4.67 Å et 4.62 Å) (Figure 114) entre les centres des groupements phényles en interaction, valeur en accord avec celles de la littérature²⁴⁹. De plus, l'angle de 62.5° formé entre les plans contenant les deux groupements en interaction ainsi que le décalage de l'ordre de 1 Å (1.01 et 0.95 Å) entre ces deux centres nous permettent de confirmer que nous sommes dans une zone d'attraction d'après le schéma (Schéma 51) proposé par Sanders et Hunter^{171,172}.

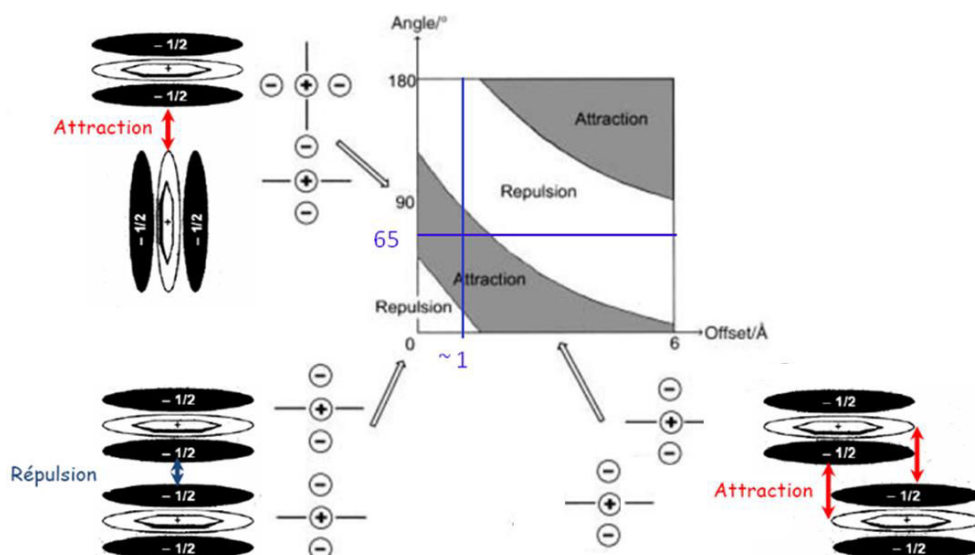


Schéma 51 Interaction entre deux groupements aromatiques en fonction de leur orientation l'un par rapport à l'autre. L'intersection entre les deux lignes nous montre l'emplacement sur ce diagramme de l'interaction présente au sein du nanotube zig-zag.

Nous observons une organisation dans les 3 dimensions du cristal au moyen de liaisons non covalentes :

- Les liaisons hydrogène présentes entre les macrocycles et celles existantes entre les macrocycles et les molécules d'eau permettent l'obtention de plans de macrocycles.
- Les interactions de type π - π stacking vont lier ces différents plans.

Les molécules d'eau ainsi que le lien *N*-aminoamide déprotégé jouent un rôle important dans cette structure. L'insertion d'autres solvants (toluène, méthanol, éthanol ...) pouvant créer des interactions faibles avec les macrocycles pourrait également être intéressante. Toutefois par lente évaporation de ces solvants, nous n'avons pas pu avoir de cristaux analysables par diffraction des rayons X. De plus, l'absence de molécules d'eau dans une structure cristalline pourrait permettre d'obtenir des nanotubes formés notamment grâce à des liaisons hydrogène impliquant les protons du lien *N*-aminoamide déprotégé.

V.2.3.b. Nanotube

Afin de s'affranchir de la présence de molécules d'eau dans la structure, des essais de cristallisation de notre composé ont été réalisés dans des solvants anhydres et/ou présentant une faible miscibilité avec l'eau. L'analyse par diffraction des rayons X réalisée sur des cristaux obtenus par lente évaporation d'un mélange dichlorométhane anhydre/éther diéthylique révèle l'absence de molécules d'eau dans la structure¹⁸⁷. De ce fait comme nous l'avions pressenti, les macrocycles s'auto-assemblent pour former des nanotubes caractérisés par un espacement de 5,90 Å entre les macrocycles (Figure 115).

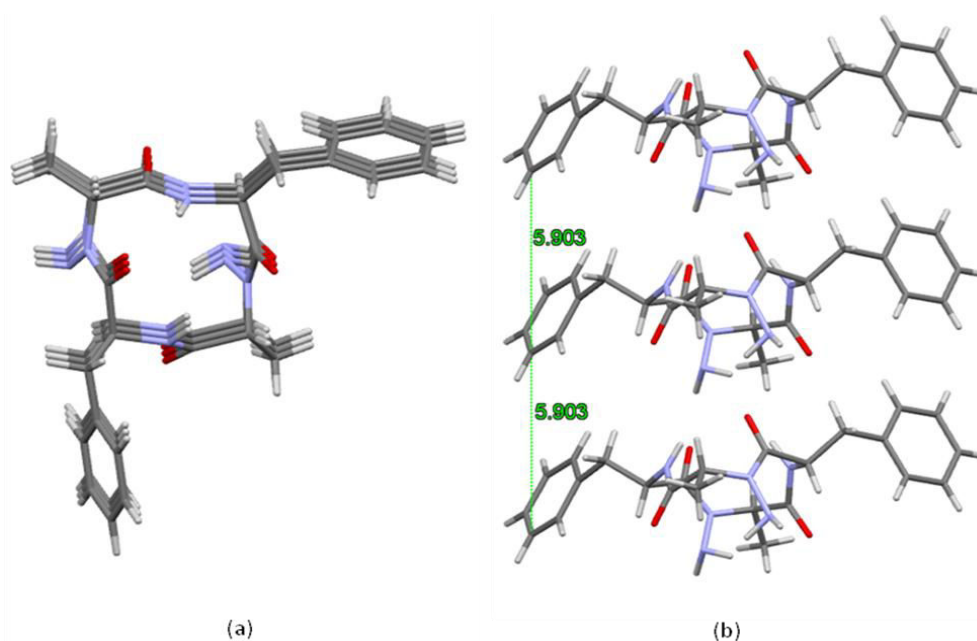


Figure 115 Vues de dessus (a) et de côté (b) du nanotube. La distance caractéristique entre deux macrocycles du nanotube est exprimée en Å.

Dans cette organisation, les molécules adoptent globalement une conformation en forme de bateau, observable sur la vue de profil de ces macrocycles (Figure 116). La vue par-dessus selon l'axe du nanotube (Figure 116), nous montre que les molécules dessinent un losange défini par des diagonales longues de 5.67 Å et 5.00 Å reliant respectivement les C_α de l'alanine et les C_α de la phénylalanine entre eux. Ces distances sont ainsi analogues à celles mesurées dans le nanotube « zig-zag » à savoir 5.62 et 4.99 Å. La structure du macrocycle est d'ailleurs proche de celle observée dans le nanotube « zig-zag ». Nous pouvons également remarquer une perte de symétrie du cycle due à cette organisation sous forme de nanotube¹⁸⁷.

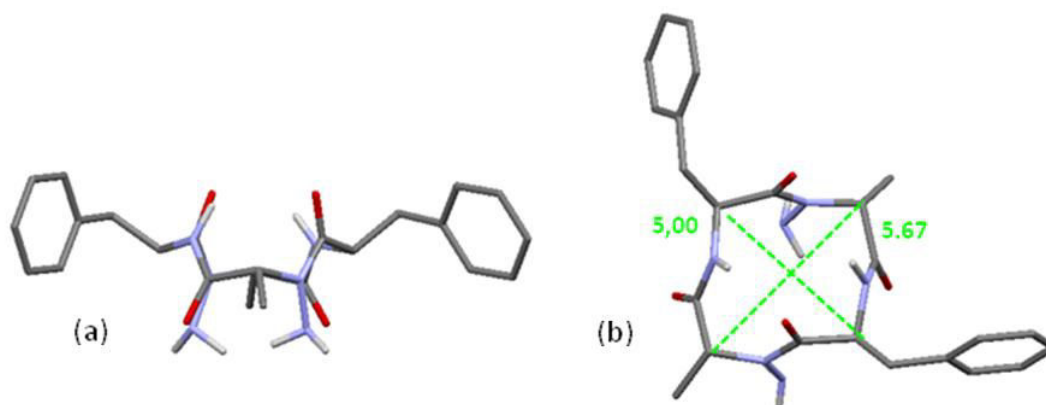


Figure 116 Vues de côté (a) et de dessus (b) du macrocycle $-(S)Phe\psi[CON(NH_2)](R)Ala)_2-$ 19a dans les cristaux obtenus par lente évaporation d'un mélange DCM anhydre/Et₂O. Pour des soucis de clarté, les atomes d'hydrogène hormis ceux des NH et NH₂ ne sont pas représentés. Les distances sont exprimées en Å.

Nous pouvons aussi constater que les plans moyens des cycles, calculés au moyen du logiciel Mercury, forment un angle de 15° par rapport au plan perpendiculaire à l'axe du nanotube (Figure 117).

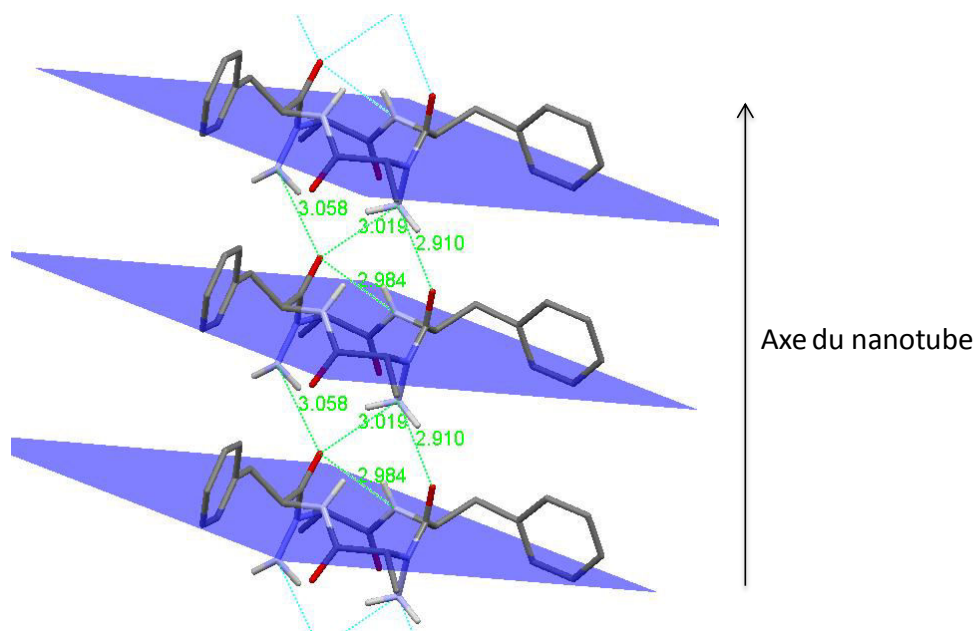


Figure 117 Vue de côté du nanotube. Les liaisons hydrogène sont représentées par des lignes discontinues et leur longueur est exprimée en Å. Pour des soucis de clarté, les atomes d'hydrogène hormis ceux des NH et NH₂ ne sont pas représentés. Le plan moyen de chaque macrocycle est représenté en bleu.

Contrairement à ce qui est observé dans la plupart des nanotubes de la littérature²⁷, nous pouvons noter l'absence :

- D'un caractère plan du macrocycle
- De projection de l'ensemble des chaînes latérales de manière pseudo équatoriale à l'extérieur des parois du nanotube.
- D'alignement des NH et CO parallèlement à la longueur du tube.

Ainsi nous observons une organisation originale dans la formation des nanotubes¹⁸⁷.

La vue de profil de la structure cristalline montre que l'empilement des macrocycles se réalise grâce à la présence de différentes liaisons hydrogène intermoléculaires (Figure 117 et Schéma 52) et notamment par le fait qu'un carbonyle d'un lien *N*-aminoamide est impliqué dans trois liaisons hydrogène.

Ces liaisons intermoléculaires présentes dans cette structure sont formées par interaction entre des protons des amines des liens *N*-aminoamides d'une molécule et les carbonyles des liens *N*-aminoamides d'une autre molécule (3.06, 3.02 et 2.91 Å) montrant ainsi le rôle clé joué par le lien *N*-aminoamide dans la formation de ces nanotubes.

Nous retrouvons également comme dans les macrocycles du nanotube « zig-zag » la présence d'une liaison intramoléculaire (2.98 Å) en C₇ formée entre un des groupes NH amidiques et le carbonyle du lien *N*-aminoamide qui est ainsi impliqué dans trois liaisons hydrogène. Nous observons donc le même type de liaison intramoléculaire qu'en solution dans le chloroforme. Toutefois, comme dans le nanotube « zig-zag » et contrairement à ce qui fut observé en solution, une seule liaison de type C₇ est observée dans cette structure.

Afin de confirmer l'existence de ces différentes liaisons hydrogène, les monocristaux ayant permis d'obtenir cette structure, ont été analysés par spectroscopie infrarouge en mode ATR¹⁸⁷ (Figure 118, Figure 119).

Nous observons la présence de quatre bandes pour la zone des vibreurs des CO alors que nous nous attendions à n'en visualiser que trois (Figure 118). Toutefois, les bandes situées à 1694 cm⁻¹ et 1685 cm⁻¹ peuvent être attribuées aux CO des liens amides (Schéma 52) dont l'environnement diffère en raison de l'absence de symétrie de la molécule et de leur orientation par rapport à l'empilement. Nous avons vu dans l'étude en solution que les nombres d'onde correspondants aux bandes des carbonyles libres du lien *N*-aminoamide déprotégé étaient d'environ 1660 cm⁻¹. Les bandes situées à 1633 cm⁻¹ et 1613 cm⁻¹ correspondent ainsi à ces carbonyles sous forme liée. Nous pouvons, de plus, penser que le carbonyle impliqué dans trois liaisons hydrogène verra sa bande subir un déplacement plus important vers les faibles nombres d'onde (bande située 1613 cm⁻¹) que celui impliqué dans une seule liaison hydrogène (bande située 1633 cm⁻¹).

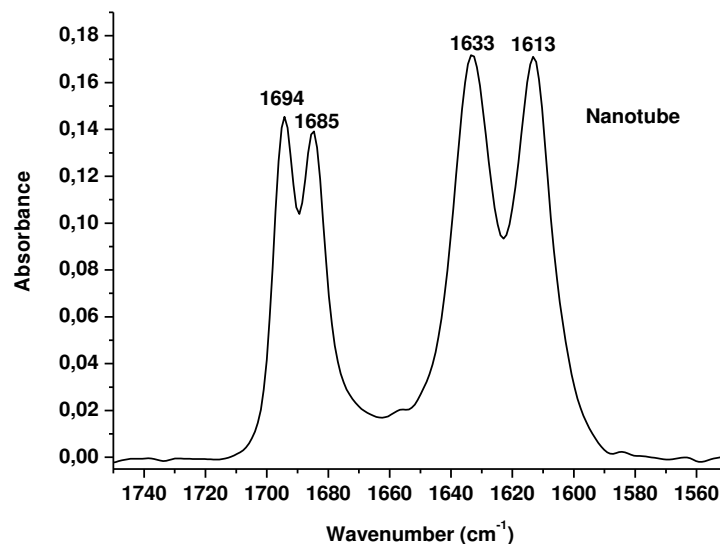


Figure 118 Spectre IR en mode ATR de la zone des vibreurs CO du composé $-(S)Phe\psi[CON(NH_2)](R)Ala)_2-$ **19a** dans les cristaux du nanotube.

La zone des vibreurs NH (Figure 119) montre la présence d'une bande située à 3395 cm^{-1} , très proche de la limite libre-liée des NH située à 3400 cm^{-1} et donc attribuable au NH amidique libre (Schéma 52). La bande située à 3364 cm^{-1} correspond à une valeur d'un NH amidique lié. Cette valeur est proche de celle observée pour ce composé en solution (3370 cm^{-1}) dans lequel nous avons identifié l'existence d'une liaison hydrogène intramoléculaire en C_7 . Ainsi, il est raisonnable de l'attribuer au proton amidique impliqué dans la liaison hydrogène intramoléculaire en C_7 . Les bandes à 3343 cm^{-1} et 3233 cm^{-1} correspondraient respectivement au NH libre et aux NH liés des liens *N*-aminoamide.

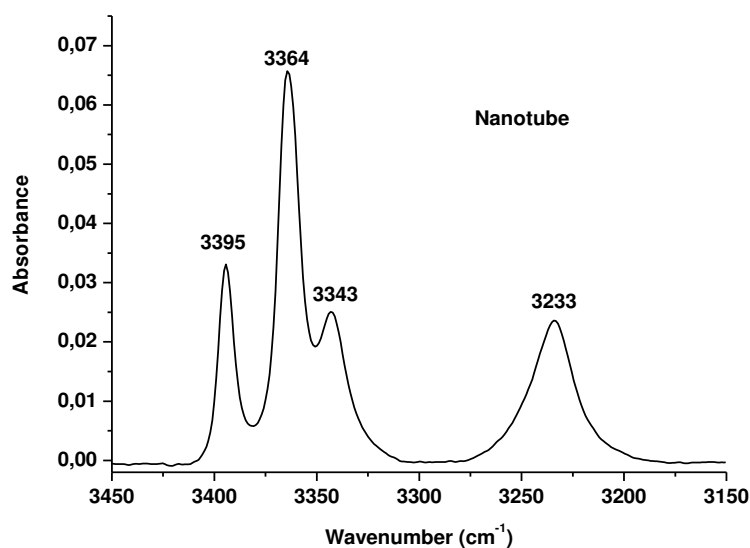


Figure 119 Spectre IR en mode ATR de la zone des vibreurs NH du composé $-(S)Phe\psi[CON(NH_2)](R)Ala)_2-$ **19a** dans les cristaux du nanotube

L'analyse infrarouge de ces cristaux corrobore ainsi l'existence des liaisons hydrogène observées dans la structure obtenue par diffraction des rayons X de ces mêmes cristaux (Schéma 52)

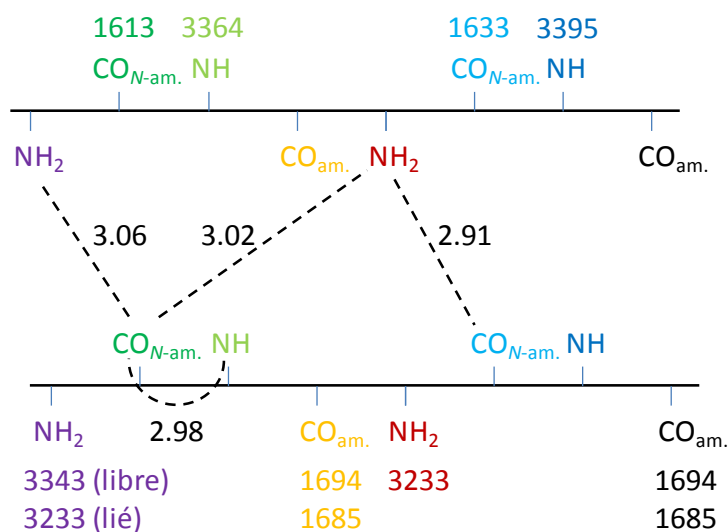


Schéma 52 Représentation schématique des liaisons hydrogène au sein du nanotube entre deux macrocycles successifs. Les distances caractéristiques de ces liaisons sont exprimées en Å. Sont indiqués également les nombres d'ondes (en cm⁻¹) des vibreurs NH et CO présents au sein des macrocycles.

De plus, l'orientation très différente des groupements benzyles s'explique par la présence d'interactions de type π - π stacking. La structure obtenue met en évidence ce type d'interaction conduisant à une association des nanotubes deux à deux¹⁸⁷. (Figure 120)

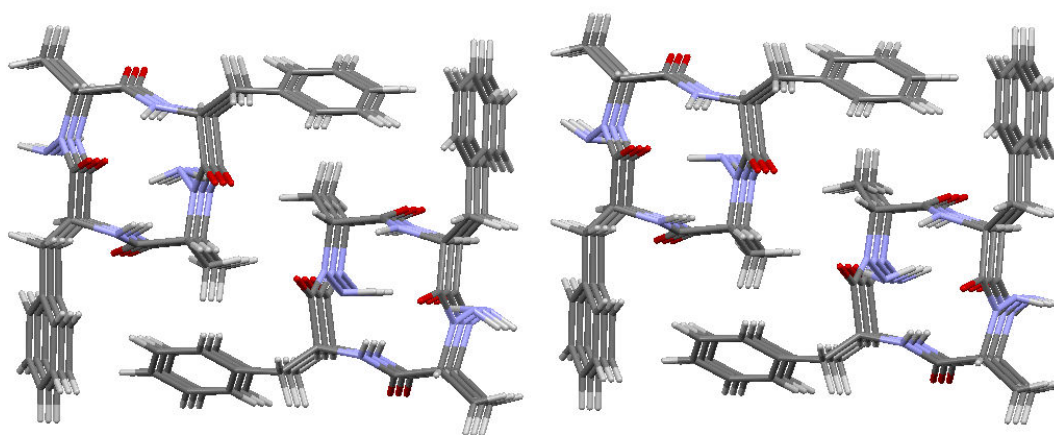


Figure 120 Vue de dessus de l'association des nanotubes deux à deux par interaction de type π - π stacking

En effet, les deux groupements phényles d'un macrocycle vont chacun former une interaction de type « bord-face » (edge to face) avec l'un des phényles d'un macrocycle situé dans le même « plan horizontal ». Les données mesurées à savoir une distance entre les centres des phényles de l'ordre de 5 Å (4.91 Å), un angle de 70° et un décalage de ces centres évalué à 0.98 Å sont en accord^{171,172,249} avec l'existence de ces interactions (Schéma 51)

Pour déterminer s'il existe une cavité au sein du nanotube, nous avons représenté la conformation du macrocycle à l'état solide en tenant compte du rayon de Van der Waals des atomes (Figure 121).

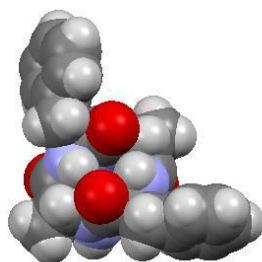


Figure 121 Vue selon l'axe du nanotube du macrocycle selon la représentation par rayon de Van der Waals

Cette vue du cyclotétramère impliqué dans le nanotube selon la représentation de Van der Waals montre que la cavité interne est obstruée et ne laisse pas d'espace disponible pour le passage d'espèces comme l'eau ou de petits ions. En effet, l'organisation particulière de l'empilement avec une orientation partielle vers l'intérieur de la cavité de groupements carbonyles, NH et NH₂ conduit à ce résultat. L'obtention d'un macrocycle déprotégé de plus grande taille pourrait nous permettre d'observer une cavité autorisant le passage de molécules ou d'ions.

V.2.4. Bilan de l'étude structurale du cyclotétramère $-(S)Phe\Psi[CON(NH_2)](R)Ala)_2-$

19a

Les études IR et RMN réalisées révèlent comme pour le cyclotétramère $-(S)Phe\Psi[CON(Pht)](R)Ala)_2-$ **17a**, uniquement l'existence de liaisons hydrogène intramoléculaires en solution dans le chloroforme.

De plus, l'absence de groupement phtalimide conduit à une organisation basée sur la présence de liaisons hydrogène de type C₇ impliquant l'ensemble des protons NH amidiques dans le chloroforme. Ce résultat a été également observé dans la structure déterminée sous Gaussian. Ces calculs ont aussi permis la visualisation de liaisons hydrogène impliquant un proton de chaque amine avec les carbonyles des liens amides formant ainsi des pseudocycles en C₈. Ce résultat montre l'importance du lien N-aminoamide déprotégé dans la structuration.

Comme nous l'avions supposé, l'absence de groupement phtalimide a permis un auto-assemblage du cyclotétramère $-((S)Phe\psi[CON(NH_2)](R)Ala)_2-$ **19a** sous forme de nanotubes en milieu cristallin par la participation de manière prépondérante des liens *N*-aminoamides. Toutefois, l'organisation particulière de cet empilement avec une orientation partielle vers l'intérieur de la cavité de groupements carbonyles, NH et NH₂ ne laisse malheureusement pas d'espace disponible pour le passage d'espèces comme l'eau ou de petits ions. L'obtention d'un macrocycle déprotégé de plus grande taille pourrait permettre d'observer une cavité de taille suffisante pour rendre possible leur passage.

V.3. Étude structurale du cyclohexamère $-((S)Phe\psi[CON(Pht)](R)Ala)_3-$ **18a**

V.3.1. Étude structurale du cyclohexamère $-((S)Phe\psi[CON(Pht)](R)Ala)_3-$ **18a** dans le chloroforme

Nous avons ensuite procédé à l'analyse structurale du cyclohexamère $-((S)Phe\psi[CON(Pht)](R)Ala)_3-$ **18a** (Figure 122) dans le chloroforme.

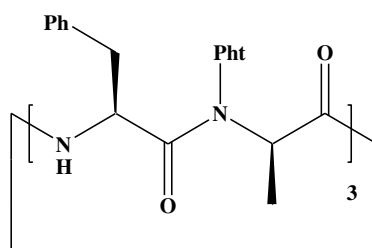


Figure 122 Cyclotétramère $((S)Phe\psi[CON(Pht)](R)Ala)_3-$ **18a**

V.3.1.a. Influence dans le chloroforme de la concentration sur le cyclotétramère $-((S)Phe\psi[CON(Pht)](R)Ala)_3-$ **18a**

Tout comme pour les cyclotétramères **17a** et **19a**, des études en variation de concentration allant de 10^{-5} M à 10^{-1} M ont été réalisées en IR et en RMN du proton dans le chloroforme (Figure 123) afin de mettre en évidence la présence dans ce solvant d'éventuelle(s) liaison(s) hydrogène intermoléculaire(s).

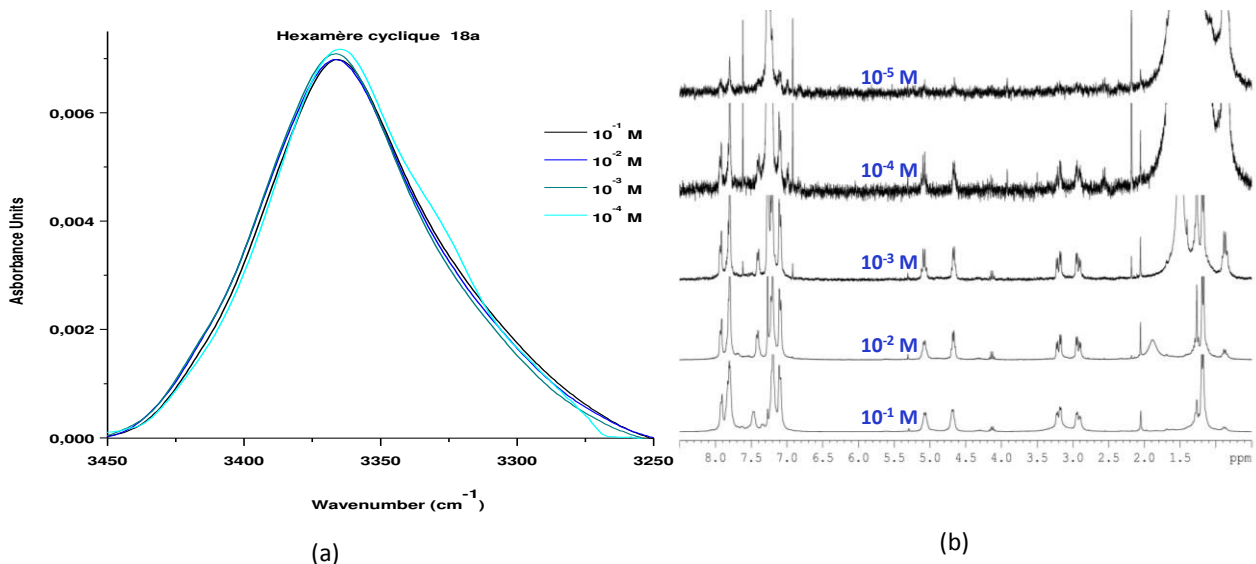


Figure 123 Spectres infrarouge de la zone des vibrateurs NH normalisés sur le spectre à 10^{-4} M du cyclohexamère $-((S)Phe\psi[CON(Pht)](R)Ala)_3-$ **18a** (a) et spectres RMN 1H du cyclohexamère **18a** à différentes concentrations (de 10^{-5} à 10^{-1} M) dans le $CDCl_3$ (b).

Des problèmes de saturation, à partir de 10 mM, ont également été rencontrés dans la zone des vibrateurs CO. Toutefois, comme pour les composés **17a** et **19a**, les résultats obtenus (Figure 123) indiquent l'absence de liaisons hydrogène intermoléculaires pour le cyclohexamère $-((S)Phe\psi[CON(Pht)](R)Ala)_3-$ **18a** dans ce solvant.

V.3.1.b. Mise en évidence de liaisons hydrogène intramoléculaires au sein du cyclotétramère $-((S)Phe\psi[CON(Pht)](R)Ala)_3-$ **18a** dans le chloroforme

Le spectre RMN 1H (Figure 124) réalisé dans le chloroforme à une concentration de 10 mM montre une grande symétrie de ce composé (symétrie C_3) avec un déplacement chimique pour l'ensemble des protons NH amidiques de 7.37 ppm. À partir des données recueillies précédemment, nous pensons que ces protons peuvent être impliqués dans des liaisons hydrogène. En outre, la très faible variation de déplacement chimique des protons amidiques de ce composé (+0.1 ppm lors du passage d'une solution 100 % $CDCl_3$ à 100% $DMSO-d_6$) confirme leur forte implication dans une ou des liaison(s) hydrogène.

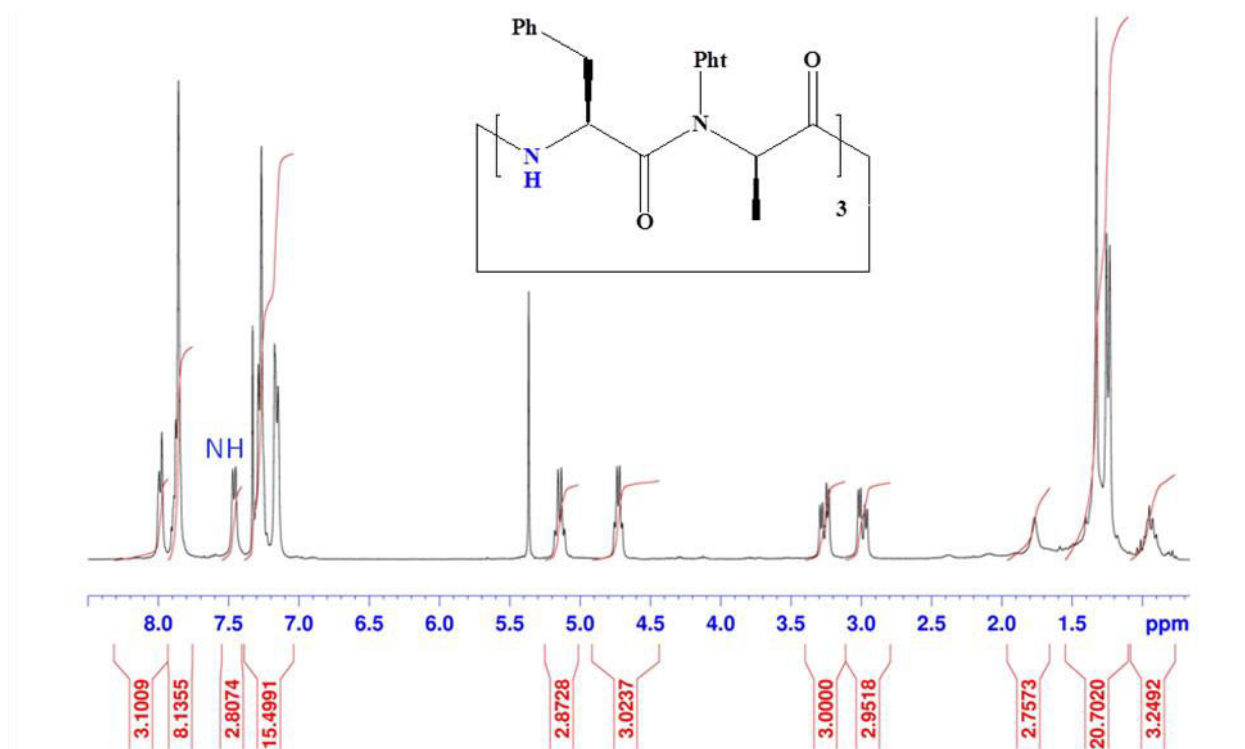


Figure 124 Spectre RMN ^1H (CDCl_3) de l'hexamère cyclique $-((S)\text{Phe}\Psi[\text{CON}(\text{Pht})](R)\text{Ala})_3-$ 18a ($\text{CDCl}_3/10\text{ mM}$)

La déconvolution de la zone des vibrateurs des carbonyles en infrarouge fait apparaître cinq bandes (Figure 125).

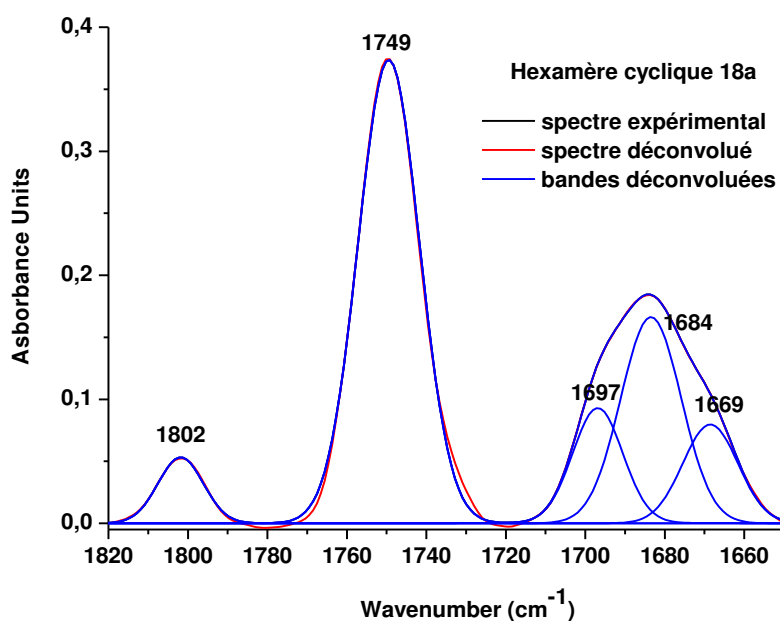


Figure 125 Spectre IR de la zone des vibrateurs CO de l'hexamère cyclique $-((S)\text{Phe}\Psi[\text{CON}(\text{Pht})](R)\text{Ala})_3-$ 18a ($\text{CHCl}_3/3.33\text{mM}$).

Les bandes situées à 1802 et 1749 cm^{-1} correspondent aux modes d'élongation en phase et en opposition de phase des carbonyles libres des phtalimides d'après les études réalisées sur les composés linéaires de la famille

Phe-Ala. L'absence d'une bande supplémentaire située à environ 1735 cm^{-1} indique qu'aucun carbonyle des groupements phtalimides n'est impliqué dans une liaison hydrogène de type C_8 . Ce résultat est d'ailleurs cohérent avec l'absence d'un signal aux alentours de 8.5 ppm en RMN du proton.

Les autres bandes situées à 1698 cm^{-1} et 1686 cm^{-1} correspondraient respectivement aux carbonyles sous forme libre des liens *N*-amidoamides et amides. Une dernière bande est présente à 1669 cm^{-1} , cette bande correspond à une forme liée des carbonyles *N*-amidoamidiques ou des carbonyles amidiques.

La zone des vibrateurs NH (Figure 126) montre une bande très intense située à 3365 cm^{-1} .

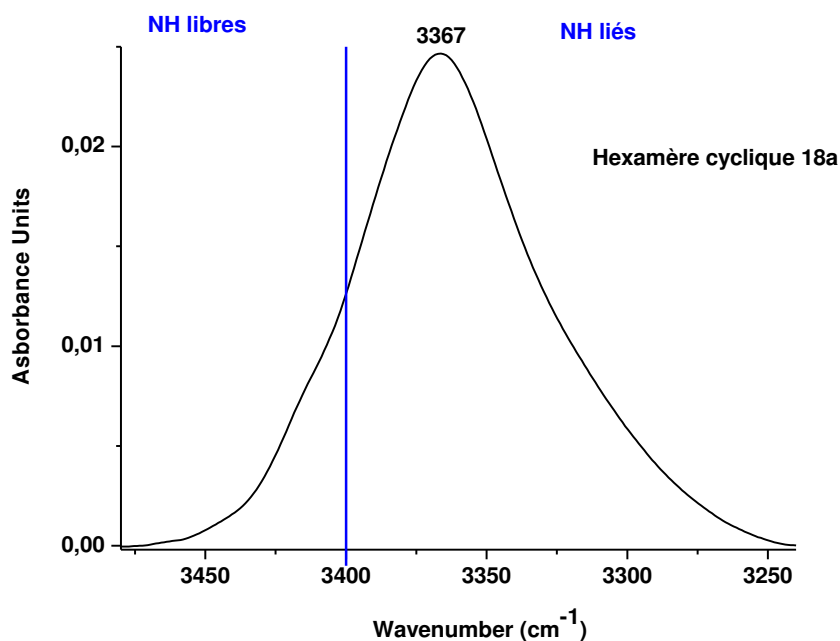


Figure 126 Spectre IR de la zone des vibrateurs NH de l'hexamère cyclique $-((S)Phe\Psi[CON(Pht)](R)Ala)_3-$ **18a** ($CHCl_3/3.33mM$).

Cette valeur est proche de celle mesurée pour le tétramère cyclique déprotégé **19a** à savoir 3368 cm^{-1} et nous amène à penser qu'il existe un pseudocycle à sept atomes stabilisé par une liaison hydrogène dans cette molécule.

V.3.2. Structure cristalline du cyclohexamère $-((S)Phe\Psi[CON(Pht)](R)Ala)_3-$ **18a**

Comme pour les cyclotétramères $-((S)Phe\Psi[CON(Pht)](R)Ala)_2-$ **17a** et $-((S)Phe\Psi[CON(NH_2)](R)Ala)_2-$ **19a**, plusieurs cristaux ont été obtenus par lente évaporation de différents mélanges de solvants : acétate d'éthyle/hexane, acétone/cyclohexane, acétate d'éthyle/éther de pétrole. Les mesures de diffraction des rayons X montrent que les molécules s'organisent de la même façon dans ces différents cristaux (même packing) quels que soient les solvants ou mélange de solvants utilisés pour la cristallogénèse. Toutefois, les structures cristallographiques n'ont pas pu être résolues. Afin de pouvoir identifier s'il existe une organisation

particulière par rapport à celle observée en solution pour ce composé, des mesures par spectroscopie infrarouge en mode ATR ont été effectuées (Figure 127).

La déconvolution de la zone des vibrateurs des CO fait apparaître également cinq bandes à 1800, 1745, 1700, 1686 et 1667 cm^{-1} (Figure 127).

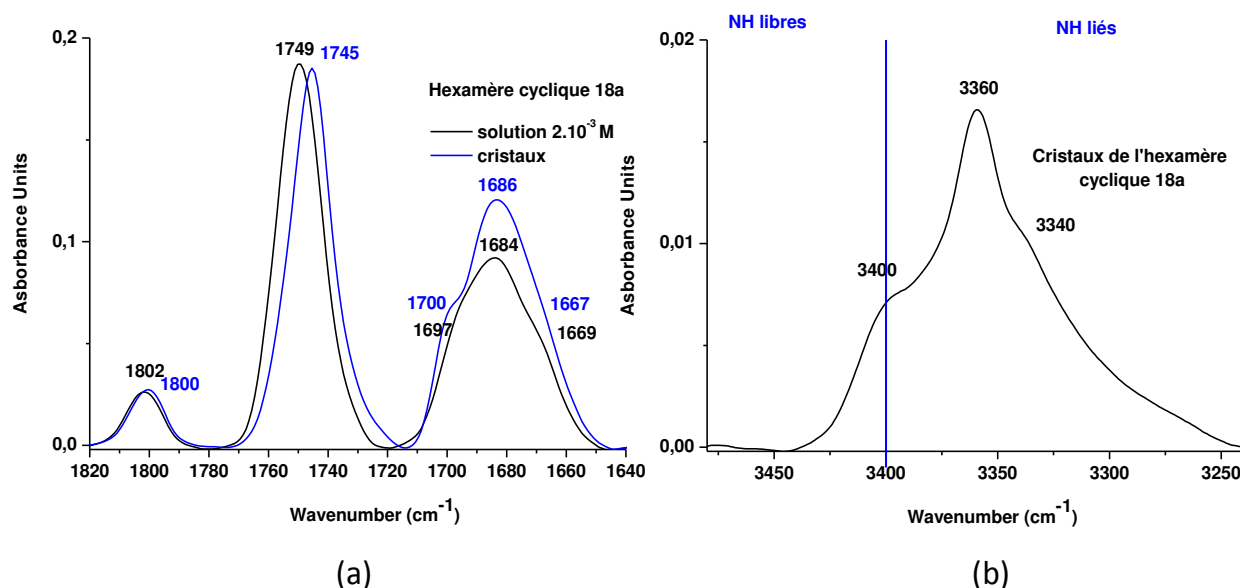


Figure 127 Spectre IR de la zone des vibrateurs CO de l'hexamère cyclique $-(S)Phe\Psi[CON(Pht)](R)Ala)_3-$ **18a** en solution ($CHCl_3/2\text{ mM}$) et sous forme cristalline (a) et spectre IR de la zone des vibrateurs NH de ce même hexamère sous forme cristalline (b).

Ces valeurs sont proches de celles observées en solution dans le chloroforme. Ainsi une organisation similaire à celle en solution est envisageable. La zone des vibrateurs des NH montre l'existence d'au moins trois bandes situées à environ 3400, 3360 et 3340 cm^{-1} . Toutefois à la vue de ce spectre (Figure 127), il s'est révélé très difficile d'identifier les vibrateurs NH de l'hexamère cyclique $-(S)Phe\Psi[CON(Pht)](R)Ala)_3-$ **18a** dans les cristaux obtenus.

Ainsi à travers cette analyse par spectroscopie infrarouge, il apparaît difficile d'apporter une conclusion quant à l'organisation du cyclohexamère tant à l'état solide qu'en solution.

V.3.3. Bilan de l'étude structurale du cyclohexamère $-(S)Phe\Psi[CON(Pht)](R)Ala)_3-$ **18a**

Comme pour les cyclotétramères $-(S)Phe\Psi[CON(Pht)](R)Ala)_2-$ **17a** et $-(S)Phe\Psi[CON(NH_2)](R)Ala)_2-$ **19a**, aucune liaison hydrogène intermoléculaire n'a été visualisée dans le chloroforme. Les analyses infrarouge réalisées en solution dans le chloroforme et sur des cristaux ont cependant permis de montrer l'existence de liaisons hydrogène intramoléculaires au sein du cyclohexamère $-(S)Phe\Psi[CON(Pht)](R)Ala)_3-$ **18a** de même type dans ces deux milieux. Malheureusement, nous n'avons pas pu déterminer leur nature et donc la

conformation adoptée par ce composé. Ces résultats indiquent néanmoins l'absence de liaisons hydrogène de type C₈ au sein de ce composé dans ces deux milieux contrairement à ce qui fut montré pour le cyclotétramère $-(S)Phe\psi[CON(Pht)](R)Ala)_2-$ **17a**. La taille des cycles $-(S)Phe\psi[CON(Pht)](R)Ala)_{n=2-3}-$ conditionnent ainsi la nature des liaisons hydrogène présentes au sein de ces composés en solution dans le chloroforme et à l'état cristallin.

V.4. Conclusion

Ces études (IR, RMN, modélisation et diffraction des rayons X) ont mis en avant l'importance du lien *N*-aminoamide dans la structuration des composés cycliques. Nous avons pu dans ces études observer une structuration différente selon que les atomes d'azote latéraux étaient protégés ou non, avec respectivement l'implication des protons NH amidiques dans des liaisons hydrogène de type C₈ et C₇. Des calculs réalisés sous Gaussian ont montré de plus l'implication des protons de la fonction amine du lien *N*-aminoamide déprotégé dans des liaisons hydrogène avec la formation de liaisons hydrogène de type C₈ avec les carbonyles des liens amides.

Des études IR et par diffraction des rayons X montrent aussi la possible organisation sous forme de nanotubes de cyclo 1:1- $[\alpha/\alpha-N\text{-amino}]$ mères après déprotection du lien *N*-aminoamide avec notamment une participation prépondérante de ce dernier dans l'organisation tridimensionnelle. La fonctionnalisation du groupement *N*-aminoamide apparaît alors une voie envisageable afin de modifier les propriétés des nanotubes.

Des études dans d'autres solvants que le chloroforme pourraient s'avérer intéressantes afin de mettre en avant la formation de ces nanotubes également en solution. En effet, l'absence de formation de gels dans différents solvants ne signifie pas pour autant l'absence d'organisation nanotubulaires dans ces mêmes solvants.

Enfin la synthèse de cyclo 1:1- $[\alpha/\alpha-N\text{-amino}]$ mères déprotégés de plus grand taille pourrait nous permettre d'obtenir des cavités suffisamment importantes afin de rendre possible le transport d'ions à travers ces nanotubes.

CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

Le travail de thèse présenté dans ce manuscrit est consacré à la synthèse et à l'étude structurale de 1:1- $[\alpha/\alpha-N\text{-amino}]$ mères linéaires et cycliques.

Les différentes synthèses développées ont donné accès à de nouveaux 1:1- $[\alpha/\alpha-N\text{-amino}]$ mères linéaires. Des composés protégés (esters) et non protégés (amides) sur leur extrémité C-terminale et sans chaîne latérale (famille Gly-Gly) ont été obtenus avec des rendements satisfaisants. Le tétramère possédant uniquement des résidus alanine (famille Ala-Ala) a lui été formé avec un faible rendement ce qui nous a ainsi empêchés de poursuivre l'oligomérisation pour cette famille.

Cette étude a rendu également possible la synthèse des premiers cyclo 1:1- $[\alpha/\alpha-N\text{-amino}]$ mères à partir d'oligomères de la famille Phe-Ala. L'étape de déprotection de l'atome d'azote latéral du cyclotétramère, réalisée avec un excellent rendement, nous laisse imaginer que la méthode utilisée est transposable à d'autres cycles et notamment au cyclohexamère de cette famille. En outre, la réactivité avérée de cette l'amine invite à l'étude de la fonctionnalisation de ce groupement dans le but d'accéder à de nouvelles possibilités d'utilisation de ces composés.

En raison des faibles rendements observés pour la famille Phe-Ala et la non obtention de cyclo 1:1- $[\alpha/\alpha-N\text{-amino}]$ mères pour la famille Gly-Gly, des améliorations de l'étape de cyclisation ainsi que des tentatives de cyclisations d'oligomères d'autres familles seraient une voie d'étude intéressante pour l'obtention de nouveaux cyclo 1:1- $[\alpha/\alpha-N\text{-amino}]$ mères.

L'étude structurale réalisée en utilisant conjointement plusieurs méthodes spectroscopiques (IR, RMN et diffraction des rayons X) des produits de la famille Gly-Gly a permis de comparer les résultats obtenus avec ceux des familles Val-Ala et Phe-Ala précédemment obtenus au laboratoire. Contrairement à ces familles, l'influence du motif phthalimide est moindre dans la structuration des oligomères, ceci en raison du faible encombrement stérique de la glycine. Dans la famille Gly-Gly, nous avons conclu pour les composés esters à une probable coexistence en solution dans le chloroforme de deux formes dans lesquelles l'ensemble des protons NH amidiques secondaires (non carbamidiques) sont impliqués dans une liaison hydrogène différente : C₈ pour la forme minoritaire et C₇ pour la forme majoritaire. Les protons des amides primaires des composés amides semblent quant à eux n'être engagés que dans des liaisons hydrogène de type C₅. Ainsi, par ce réseau de liaisons hydrogène, les oligomères de cette famille forment une nouvelle famille de foldamères.

Une auto-organisation sous forme de nanotubes du cyclo 1:1- $[\alpha/\alpha-N\text{-amino}]$ tétramère déprotégé à l'état cristallin a été mise en évidence par spectroscopie infrarouge et diffraction des rayons X. La participation prépondérante du lien *N*-aminoamide dans cet empilement original, notamment dans les interactions entre les nanotubes, rend la fonctionnalisation du groupement *N*-aminoamide particulièrement intéressante dans l'optique de moduler les propriétés des nanotubes obtenus par auto-assemblage de cyclo 1:1- $[\alpha/\alpha-N\text{-amino}]$ mères.

Des études dans d'autres solvants que le chloroforme pourraient s'avérer intéressantes afin de mettre en avant la formation de ces nanotubes en solution. Un gel a ainsi été obtenu dans du pentan-3-ol. Toutefois, l'agencement supra-moléculaire dans le gel n'a pas pu être mis en évidence ni par spectroscopies infrarouge ou

RMN ni par diffraction des rayons X. De plus, l'absence constatée de formation de gels pour les autres solvants testés ne signifie cependant pas pour autant l'absence d'organisation nanotubulaire dans ces mêmes solvants.

Enfin, la synthèse de cyclo 1:1- $[\alpha/\alpha\text{-}N\text{-amino}]$ mères de plus grande taille pourrait permettre d'accéder à des cavités suffisamment importantes pour autoriser le transport d'ions à travers ces nanotubes.

Enfin, la modulation des chaînes latérales des acides α -aminés pourrait modifier les propriétés et donc les applications potentielles de ces macrocycles. Par exemple, l'utilisation d'acides aminés non polaires comme la leucine ou le tryptophane à l'extérieur des nanotubes faciliterait l'insertion de ces derniers dans la bicouche lipidique ou dans tout autre environnement hydrophobe. Les petits macrocycles pourraient être utilisés comme antibactériens sous la forme de nanotubes alors que ceux de taille suffisante pourraient servir de canaux pour le transport transmembranaire.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

GENERAL METHODS

All reagents were purchased as the highest purity commercially available and were used without further purification. Dry CH_2Cl_2 was obtained by distillation over diphosphorus pentoxide P_2O_5 . Dry THF was obtained by distillation over sodium and benzophenone. Methanol, acetonitrile and acetone were purchased in anhydrous form and others reagent grade solvents were used as received.

The microwaves reactions were carried out in a CEM Discover SPS.

Reactions were monitored by Thin Layer Chromatography (TLC) using aluminium-backed silica gel plates with fluorescent indicator UV_{254} (purchased from Macherey–Nagel: ALUGRAM[®] SIL G/ UV_{254}). TLC spots were observed under ultraviolet light or/and by heating the plate after treatment with a staining solution of phosphomolybdic acid.

Chromatographic columns were carried out on silica gel 60 (0.04-0.063 μm purchased from Macherey–Nagel). All yields were calculated from pure isolated products.

NMR spectra were recorded on a Bruker Advance 300 spectrometer in deuterated chloroform (CDCl_3) or deuterated dimethylsulfoxide (DMSO-d_6). Chemical shift (δ) are reported in parts per million (ppm) and are referenced to the residual signals for deuterated DMSO-d_6 or CDCl_3 , or to the signal of tetramethylsilane (TMS) as internal standard. Multiplicities are reported as follow: br = broad, s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet. Coupling constants (J) are given in Hertz (Hz).

Infrared spectra (IR) were recorded on a Bruker Tensor 27 over 128 scans.

Fluorescence spectra were recorded on a JASCO FP-8300.

Rheology spectra were recorded on a TA Instruments 2000

Hydrogenation reactions were carried out in a ThalèsNano H-Cube

All melting points are measured on Kofler hot-stage apparatus.

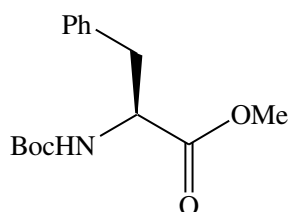
Electron spray ionization mass spectra (ESI-MS) were recorded on a Bruker MicroTof-Q HR spectrometer in the "Service commun de Spectrométrie de Masse", Faculté des Sciences et Techniques, Vandoeuvre-lès-Nancy, France. HRMS spectra were obtained in ESI method.

EXPERIMENTAL PART

General procedure for Boc protection

To a solution of Boc-Xaa-OMe (4.64 mmol, 1 eq.) in saturated aqueous NaHCO₃ (100 mL), Di-*tert*-butyl dicarbonate (4.64 mmol, 1 eq.) was added. The resulting solution was vigorously stirred until completion (monitored by TLC). The organic phase was extracted with EtOAc (3x70 mL) and washed with HCl 1N (3x70 mL), saturated aqueous NaHCO₃ (3x70 mL) and finally with brine (3x70 mL). The resulting solution was dried with MgSO₄ and concentrated under vacuum.

Boc-(S)Phe-OMe (1a)

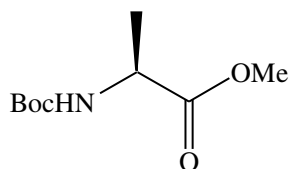


Formula : C₁₅H₂₁NO₄, Molecular weight : 279.33 g.mol⁻¹, Colorless solid, 85 %, Melting Point 46°C

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.33-7.12 (m, 5H, H_{arom}), 4.94 (s, 1H, NHBoc), 4.60 (m, 1H, CHCH₂), 3.73 (s, 3H, CH₂COOCH₃), 3.65-3.04 (m, 2H, CH₂Ph), 1.41 (s, 9H, C(CH₃)₃)

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) 174.6 (COOMe), 156.1 (COOC(CH₃)₃), 137.3 (C_{arom}), 130.0, 129.5, 127.7 (CH_{arom}), 80.7 (OC(CH₃)₃), 55.4 (CHCH₂), 52.9 (OCH₃), 36.8 (CHCH₂), 29.0 (OC(CH₃)₃).

Boc-(S)Ala-OMe (1b)

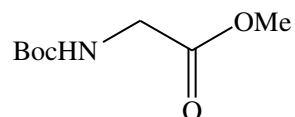


Formula : C₉H₁₇NO₄, Molecular weight : 203,24 g.mol⁻¹, Colorless solid, 94 %, Melting Point 32°C

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) 5.19 (s, 1H, NHBoc), 4.32 (s, 1H, CHCH₃), 3.74 (s, 3H, CHCOOCH₃), 1.44 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.39 (d, 3H, J=0.9 Hz, NHCHCH₃COOCH₃)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ (ppm) 174.5 (COOMe), 156.2 (COOC(CH₃)₃), 80.6 (OC(CH₃)₃), 52.9 (OCH₃), 49.8 (CHCH₃), 29.0 (OC(CH₃)₃), 19.3 (CHCH₃).

Boc-Gly-OMe (1c)



Formula : C₈H₁₅NO₄, Molecular weight : 189.21 g.mol⁻¹, Colorless solid, 90 %, Melting Point 108°C

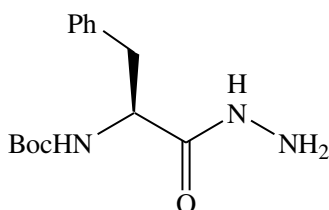
^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) 5.01 (s, 1H, NHCOOC(CH₃)₃), 3.95 (d, 2H, J=6 Hz, NHCH₂), 3.75 (s, 3H, CH₂COOCH₃), 1.44 (s, 9H, C(CH₃)₃)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ (ppm) 175.5 (COOMe), 156.8 (COOC(CH₃)₃), 80.8 (OC(CH₃)₃), 53.9 (OCH₃), 44.8 (NHCH₂CO), 29.0 (OC(CH₃)₃).

General procedure for the hydrazide derivatives synthesis

To a solution of Boc-Xaa-OMe (50 mmol, 1 eq.) in methanol (50 mL), hydrazine monohydrate 80% (0.3 mol, 6 eq.) was added. The resulting solution was vigorously stirred until completion (monitored by TLC) and co-evaporated several times with CH_2Cl_2 at reduced pressure until complete elimination of the hydrazine monohydrate.

Boc-(S)Phe-NHNH₂ (2a)

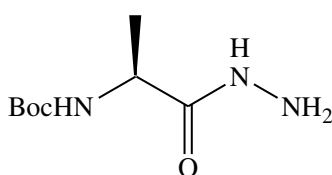


Formula: $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$, Molecular weight: $279.33 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, Colorless solid, 96%, Melting Point 128°C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 7.52 (s, 1H, NHNH_2), 7.32-7.16 (m, 5H, H_{arom}), 5.19 (d, 1H, $J=8.1 \text{ Hz}$, NHBoc), 4.32 (dd, 1H, $J=7.3 \text{ Hz}$, $J=7.8 \text{ Hz}$, CHCH_2), 3.65 (br, 2H, NH_2), 3.10-2.97 (m, 2H, CH_2Ph), 1.34 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 172.6 (CONHNH_2), 156.8 ($\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 137.1 (C_{arom}), 129.9, 129.4, 127.8 (CH_{arom}), 81.2 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 55.4 (CHCH_2), 39.2 (CHCH_2), 29.0 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$).

Boc-(S)Ala-NHNH₂ (2b)

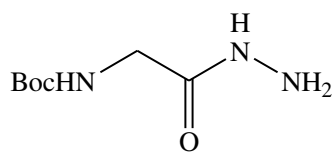


Formula: $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$, Molecular weight: $203.24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, Colorless solid, 97 %, Melting Point 94°C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 7.47 (s, 1H, NHNH_2), 4.90 (1H, NHBoc), 4.15 (m, 1H, CHCH_3), 3.83 (br, 2H, NH_2), 1.44 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.39 (d, 3H, $J=0.9 \text{ Hz}$, $\text{NHCHCH}_3\text{COOCH}_3$)

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 174.2 (CONHNH_2), 156.2 ($\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 81.0 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 49.5 (CHCH_3), 29.0 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 19.0 (CHCH_3).

Boc-Gly-NHNH₂ (2c)



Formula : C₇H₁₅N₃O₃, Molecular weight : 189.21 g.mol⁻¹, Colorless solid, 96 %, Melting Point 120°C

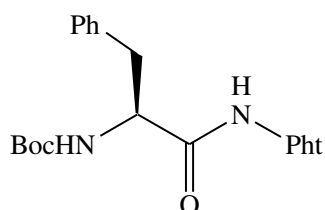
¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) 8.10 (s, 1H, NHNH₂), 5.56 (s, 1H, NHBoc), 4.06 (br, 2H, NH₂), 3.70 (d, 2H, J=6.3 Hz, NHCH₂CONHNH₂), 1.34 (s, 9H, C(CH₃)₃)

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) 171.1 (CONHNH₂), 156.9 (COOC(CH₃)₃), 81.0 (OC(CH₃)₃), 43.6 (NHCH₂CO), 28.9 (OC(CH₃)₃).

General procedure for the phthaloylation reaction

In a one necked round bottom flask equipped with a Dean-Stark, hydrazide (1 eq.) and phthalic anhydride (1 eq.) were added in toluene under stirring and the resulting mixture was heated to reflux until completion (monitored by TLC) and evaporated at reduced pressure. The crude product was dissolved in a small volume of cold chloroform and purified by precipitation with cold petroleum ether. After filtration, a colorless solid was obtained.

Boc-(S)Phe-NHPht (3a)



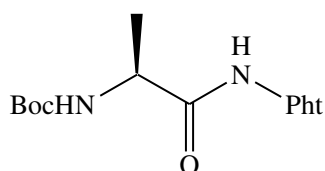
Formula: $C_{22}H_{23}N_3O_5$, Molecular weight: $409.44 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, Colorless solid, 93 %, Melting Point 137°C

IR(KBr) ν_{max} (cm^{-1}) 3339, 3238 (NH), 1796, 1736, 1674 (C=O).

^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) 8.95 (s, 1H, NHPht), 8.88-7.84 (m, 2H, H_{Pht}), 7.78-7.74 (m, 2H, H_{Pht}), 7.30-7.22 (m, 5H, H_{arom}), 5.28 (s, 1H, NHBoc), 4.69-4.55 (m, 1H, CHCH_2), 3.29-3.22 (m, 1H, CHCH_2), 3.13-3.05 (m, 1H, CHCH_2), 1.39 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ (ppm) 171.5 (CONHPht), 160.9 (CO_{Pht}), 156.8 ($\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$), 136.7 (C_{Pht}), 135.3 (CH_{Pht}), 131.0 (C_{arom}), 130.1, 129.7, 129.4, 128.9, 127.8 (CH_{arom}), 123.9 (CH_{Pht}), 81.6 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 55.0 (CHCH_2), 38.4 (CHCH_2), 28.9 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$).

Boc-(S)Ala-NHPht (3b)

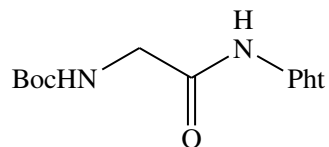


Formula : $C_{16}H_{19}N_3O_5$, Molecular weight : $333.34 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, Colorless solid, 85 %, Melting Point 178°C

^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) 9.10 (s, 1H, NHPht), 7.91-7.87 (m, 2H, H_{Pht}), 7.80-7.76 (m, 2H, H_{Pht}), 4.95 (s, 1H, NHBoc), 4.42 (s, 1H, CHCH_3), 1.57 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.45 (d, 3H, $J=1 \text{ Hz}$, $\text{NHCHCH}_3\text{COOCH}_3$)

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) 172.7 (CONHPht), 165.6 (CO_{Pht}), 156.9 (NHCOOC(CH₃)₃), 135.3 (CH_{Pht}), 130.8 (C_{Pht}), 124.6 (CH_{Pht}), 81.6 (OC(CH₃)₃), 48.8 (CHCH₃), 28.9 (OC(CH₃)₃), 18.0 (CHCH₃).

Boc-Gly-NHPht (3c)



Formula : C₁₅H₁₇N₃O₅, Molecular weight : 319.31 g.mol⁻¹, Colorless solid, 90 %, Melting Point 220°C

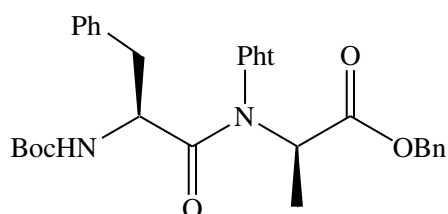
¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) 8.10 (s, 1H, NHPht), 7.94-7.89 (m, 2H, H_{Pht}), 7.82-7.78 (m, 2H, H_{Pht}), 5.21 (s, 1H, NHBoc), 4.04 (d, 2H, J=5.7 Hz, BocNHCH₂), 1.50 (s, 9H, C(CH₃)₃)

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) 169.5 (CONHPht), 165.5 (COPht), 156.9 (NHCOOC(CH₃)₃), 135.3 (CH_{Pht}), 130.7 (C_{Pht}), 124.65 (CH_{Pht}), 81 (C(CH₃)₃), 43.9 (NHCH₂CO), 28.9 (C(CH₃)₃).

General procedure for the Mitsunobu reaction

Under nitrogen atmosphere, diethyl azodicarboxylate (4.5 mmol, 1 eq.) was added portionwise at 0-5°C to a stirred solution of aminohydrazide Boc-Xaa-NH-NPht (4.5 mmol, 1 eq.), PPh₃ (4.5 mmol, 1 eq.) and benzyl (S)-(-)-lactate (4.5 mmol, 1 eq.) in anhydrous THF (50 mL). The resulting solution was stirred at room temperature until completion (monitored by TLC) and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography using mixture EtOAc/petroleum ether as eluent.

Boc-(S)PheΨ[CON(Pht)](R)Ala-OBn (4a)



Formula: C₃₂H₃₃N₃O₇, Molecular weight: 571.62 g.mol⁻¹, gum, 83 %, %, Melting Point 84°C

Eluent for column chromatography: EtOAc/petroleum ether (20/80).

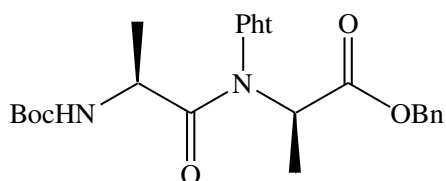
IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3430 (NH), 1799, 1750, 1702 (C=O).

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.98-7.62 (m, 4H, H_{Pht}), 7.30-6.90 (m, 10H, H_{arom}), 5.40 (q, 0.3H, J=6.9 Hz, CHCH₃), 5.12-5.00 (m, 3H, OCH₂Ph, CHCH₂Ph and CHCH₃), 4.85 (d, 0.3H, J=9.4 Hz, NH), 4.76 (d, 0.7H, J=9.8 Hz, NH), 4.53 (q, 0.7H, J=5.9 Hz, CHCH₂Ph), 3.06-2.77 (m, 2H, CHCH₂Ph), 1.26-1.03 (m, 12H, NHBoc and CHCH₃).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm) 172.7 (CON(Pht)), 170.0 (COOBn), 166.0, 164.8 (CO_{Pht}), 155.0 (NHCOOtBu), 136.9 (C_{arom}), 136.1, 135.3 (CH_{Pht}), 130.2 (C_{Pht}), 129.8, 129.7, 129.5, 129.0, 128.7, 127.0 (CH_{arom}), 124.8, 124.6, 124.5 (CH_{Pht}), 80.0 (C(CH₃)₃), 68.6, 67.8 (OCH₂Ph), 57.0, 56.0 (CHCH₃), 51.8 (CHCH₂Ph), 38.8, 38.2 (CHCH₂Ph), 28.5 (C(CH₃)₃), 14.6, 14.4 (CHCH₃).

HRMS (ESI) calculated for C₃₂H₃₃N₃NaO₇ [M+Na]⁺ m/z 594.2211 found 594.2216.

Boc-(S)AlaΨ[CON(Pht)](R)Ala-OBn (4b)



Formula: $C_{26}H_{29}N_3O_7$, Molecular weight: $495.52 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, gum, 80 %, Melting Point 84°C

Eluent for column chromatography: EtOAc/petroleum ether (20/80).

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$: δ (ppm) 7.82-7.74 (m, 4H, H_{Pht}), 7.41-7.18 (m, 5H, H_{arom}), 5.44 (d, 0.2H, $J=6.9 \text{ Hz}$, $\text{CHCH}_3\text{COOBn}$), 5.21-4.86 (m, 4.1H, OCH_2Ph , NH Boc , $0.8\times\text{CHCH}_3\text{COOBn}$ and $0.3\times\text{NHCHCH}_3$), 4.36 (d, 0.7H, $J=7.8\text{ Hz}$, NHCHCH_3), 1.50-1.20 (m, 15H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ and CHCH_3).

$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3)$ δ (ppm) 174.0, 172.0, 169.8 (CON(Pht)), 170.1 (COOCH_2Ph), 166.2, 166.0, 164.9 (CO_{Pht}), 155.8, 155.1 (NHCOOtBu), 136.1 (C_{arom}), 135.7, 135.5, 135.4, 135.2 (CH_{Pht}), 130.7, 130.6, 130.2, 129.9, 129.4 (C_{Pht}), 129.1, 129.0, 128.9, 128.8, 128.3 (CH_{arom}), 124.9, 124.8, 124.6, 124.5, 124.0 (CH_{Pht}), 80.9, 80.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 68.7, 67.9 (OCH_2Ph), 57.2, 56.2 ($\text{CHCH}_3\text{COOBn}$), 46.7, 46.6 (NHCHCH_3), 28.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.7, 19.3, 14.8, 14.5 (CHCH_3).

HRMS (ESI) calculated for $C_{26}H_{29}N_3NaO_7$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ m/z 518.1898 found 518.1898

Procedure for the phase-transfer catalysis reaction.

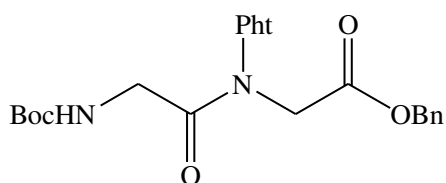
Boc-GlyΨ[CON(Pht)]Gly-OBn (4c)

Dry K_2CO_3 (51 mmol, 4 eq) and $BnEt_3NCl$ (0.2 eq) were added to a solution of Boc-Gly-NHPht (1 eq.) in MeCN (50 mL). $BrCH_2COOBn$ (4 eq.) was added dropwise (over 5 min) under nitrogen.

Wich Classic conditions. The resulting mixture was vigorously stirred at room temperature until completion (monitored by TLC).

Wich microwave heating. The mixture was stirred and heated under microwave conditions (150 W) at 55°C for runs of 5 min until completion (monitored by TLC).

Water (100 mL) was added and the mixture was extracted with three times with diethyl ether (100 mL). The combined organic phases were dried with $MgSO_4$ and concentrated under vacuum. The residue was chromatographed on silica gel using mixture EtOAc/petroleum ether (0/100 to 50/50).



Formula : $C_{24}H_{25}N_3O_7$, Molecular weight : $467.47 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, Colorless solid, 85 %, Melting Point 100°C

IR (10 mM in $CHCl_3$) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3438 (NH), 1800,1749, 1726, 1703 (C=O).

$^1\text{H NMR}$ ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.92-7.90 (m, 2H, H_{Pht}), 7.85-7.82 (m, 2H, H_{Pht}), 7.31 (s, 5H, H_{arom}), 5.30 (s, 1H, NHBoc), 5.14 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.57 (s, 2H, $PhtNCH_2CO$), 3.92 (d, 2H, $J=4.5 \text{ Hz}$, $NHCH_2$), 1.40 (s, 9H, $C(CH_3)_3$)

$^{13}\text{C NMR}$ ($CDCl_3$): δ (ppm) 170.9 ($COOBn$), 167.4 ($CONPht$), 164.5 ($COPht$), 156.0 ($NHCOOtBu$), 135.9 (CH_{Pht}), 135.6 (C_{arom}), 130.0 (C_{Pht}), 129.2, 129.1 (CH_{arom}), 125.1 (CH_{Pht}), 81.0 ($OC(CH_3)_3$), 68.0 (OCH_2Ph), 49.5 ($PhtNCH_2CO$), 42.3 ($NHCH_2CO$), 28.9 ($OC(CH_3)_3$).

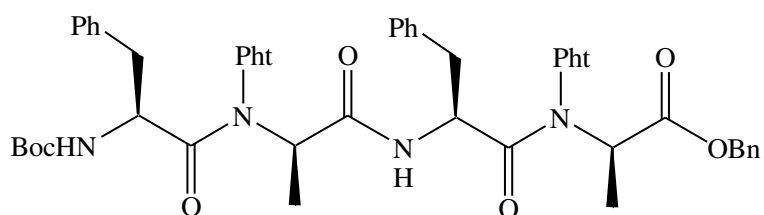
HRMS (ESI) calculated for $C_{24}H_{25}N_3NaO_7$ $[M+Na]^+$ m/z 490.1585 found 490.1594.

General procedure for the oligomerization reaction of Boc((S)PheΨ[CON(Pht)](R)Ala)_nOBn :

Under nitrogen atmosphere, cyanuric fluoride (0.4 mL, 5 mmol, 2.5 eq.) was added at -20°C to a stirred solution of the oligomer acid form (2 mmol) and pyridine (2 mmol) in dry CH₂Cl₂ (10 mL). After stirring at -10°C for 3 H, crushed ice and CH₂Cl₂ (10 mL) were added. The organic layer was separated and the aqueous layer extracted once with CH₂Cl₂ (5 mL). The combined organic layers were washed with ice-cold water (10 mL) and dried (MgSO₄). The solvent was removed under vacuum at room temperature to give the pure acid fluoride. A solution of acid fluoride in CH₂Cl₂ (2.5 mL) was added dropwise to a cold stirred solution (-10°C) of amine (2 mmol) and NaHCO₃ (4 mmol, 2 eq) in dry CH₂Cl₂ (6.3 mL). The mixture was allowed to warm to RT and stirred for 10 H. NaF salt was filtered and the solvent was evaporated. The residue was chromatographed on silica gel.

For tetramer, amine (2 mmol) was added to a mixture of acid fluoride (2 mmol) and NaHCO₃ (4 mmol, 2 eq) in CH₂Cl₂ (2.5 mL) in order to minimize the formation of diketopiperazine.

Boc((S)PheΨ[CON(Pht)](R)Ala)₂OBn (7a)



Formula: C₅₂H₅₀N₆O₁₁, Molecular weight: 934.99 g.mol⁻¹, Colorless solid, 63%, Melting Point 144°C

Eluent for column chromatography: EtOAc/petroleum ether (20/80 then 30/70).

IR (1mM in CH₂Cl₂) ν_{max}/cm⁻¹ 3430, 3396, 3310 (NH), 1790, 1745, 1701, 1682 (C=O)

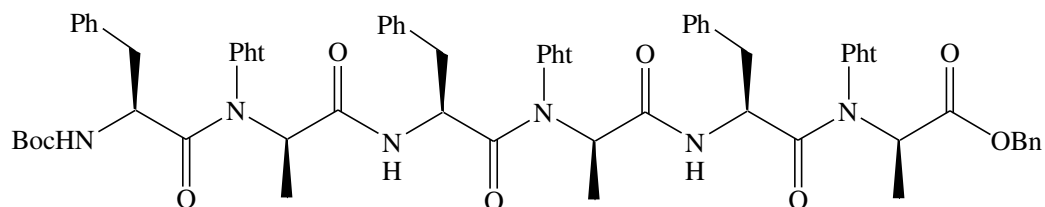
¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) 8.19 (d, 0.3H, J=8.8 Hz, NHCOCH), 8.12 (d, 0.7H, J=8.6 Hz, NHCOCH), 7.98-7.68 (m, 8H, H_{Pht}), 7.50-6.93 (m, 15H, H_{arom}), 5.85 (q, 0.3H, J=6.8 Hz, CHCH₃), 5.51-4.90 (m, 3.7H, 0.7xCHCH₃, CHCH₂Ph and COOCH₂Ph), 4.68 (q, 0.7H, J=7.3 Hz, CHCH₃), 4.52 (q, 0.3H, J=7.3 Hz, CHCH₃), 4.30-4.20 (m, 1.7H, 0.7xNH_{Boc} and CHCH₂Ph), 4.02 (d, 0.3H, J=10.6 Hz, NH), 3.36-2.42 (m, 4H, 2xCHCH₂Ph), 1.54 (d, 2H, J=6.9 Hz, CHCH₃), 1.45 (d, 1H, J=6.8 Hz, CHCH₃), 1.26-1.08 (m, 12 H, CHCH₃ and C(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) 172.9, 172.5, 171.8, 171.1, 170.5, 170.2(CO), 166.5, 166.0 (CO_{Pht}), 155.3 (NHCOOtBu), 137.3, 135.8, 135.7, 135.5, 130.9, 130.8, 129.9, 129.7, 129.2, 128.7, 128.5, 125.3, 125.1, 124.9, 124.7 (C_{arom} and CH_{arom}), 80.6, 80.3 (COOC(CH₃)₃), 68.9, 67.8 (OCH₂Ph), 60.0, 59.3, 57.3, 56.9

(CHCH₃), 51.9, 49.8, 49.1 (CHCH₂Ph), 38.4, 37.8, 37.2 (CHCH₂Ph), 28.8 ((CH₃)₃), 15.0, 14.8, 14.0, 13.8 (CHCH₃).

HRMS (ESI) calculated for C₅₂H₅₀N₆NaO₁₁ [M+Na]⁺ m/z 957.3430 found 957.3455.

Boc((S)PheΨ[CON(Pht)](R)Ala)₃OBn (10a)



Formula: C₇₂H₆₇N₉O₁₅, Molecular weight: 1298.35 g.mol⁻¹, Colorless solid, 55%, Melting Point 148°C

Eluent for column chromatography: EtOAc/petroleum ether (40/60 then 50/50).

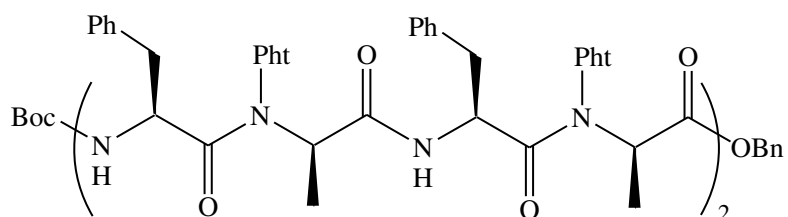
IR (0.7mM in CH₂Cl₂) ν_{max}/cm⁻¹ 3396, 3313 (NH), 1797, 1743, 1702, 1677 (C=O).

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) 8.32-8.17 (m, 2H, NHCOCH), 8.00-7.62 (m, 12H, H_{Pht}), 7.50-6.86 (m, 20H, H_{arom}), 5.53-4.00 (m, 9H, COOCH₂Ph, 3xCHCH₃, 3xCHCH₂Ph and NHBoc), 3.38-2.47 (m, 6H, 2xCHCH₂Ph), 1.40-1.00 (m, 18 H, C(CH₃)₃ and CHCH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) 173.3, 172.6, 171.8, 171.5, 170.8, 170.2 (CO), 165.9, 165.3 (CO_{Pht}), 155.2 (NHCOOC(CH₃)₃), 137.3, 136.9 (C_{arom}), 131.1, 135.5, 135.2 (CH_{arom}), 130.7 (C_{arom}), 128.5, 127.2, 127.1, 125.0, 124.8, 124.6, 124.4 (CH_{arom}), 80.7, 80.6 (C(CH₃)₃), 68.4, 67.5 (OCH₂Ph), 60.7, 60.1, 59.9, 57.0, 56.7 (CHCH₃), 51.8, 51.0, 50.5, 49.7, 49.4 (CHCH₂Ph), 39.1, 38.3, 37.8, 37.2 (CHCH₂Ph), 30.0 (C(CH₃)₃), 15.1, 14.9, 14.2 (CHCH₃).

HRMS (ESI) calculated for C₇₂H₆₇N₉NaO₁₅ [M+Na]⁺ m/z 1320.4649 found 1320.4611.

Boc-((S)PheΨ[CON(Pht)](R)Ala)₄OBn (11a)



Formula: C₉₂H₈₄N₁₂O₁₉, Molecular weight: 1661.72 g.mol⁻¹, Colorless solid, 35%.

Eluent for column chromatography: EtOAc/petroleum ether (50/50 then 70/30).

IR (0.5mM in CH₂Cl₂) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3396, 3313 (NH), 1795, 1741, 1704, 1677 (C=O),

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) 8.30-8.04 (m, 3H, NHCOCH), 7.90-7.26 (m, 16H, H_{Ph}), 7.26-6.70 (m, 25H, H_{arom}), 5.42-4.00 (m, 10H, COOCH₂Ph, 4xCHCH₃ and 4xCHCH₂Ph), 3.95-3.84 (m, 1H, NHBoc), 3.29-2.33 (m, 8H, 4xCHCH₂Ph), 1.40-0.72 (m, 21H, C(CH₃)₃ and 4xCHCH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) 173.3, 172.6, 171.8, 171.5, 170.9, 170.2, 170.0 (CO), 167.6, 167.3, 166.2, 165.8, 165.6, 165.0 (CO_{Ph}), 155.1 (COOC(CH₃)₃), 137.3, 137.1, 136.9 (C_{arom}), 136.2, 135.8, 135.5, 135.2, 130.7 (CH_{arom}), 130.7 (C_{arom}), 130.4, 130.2, 130.0, 129.9, 129.2, 128.9, 128.5, 128.4, 127.2, 125.7, 125.3, 125.0, 124.8, 124.4 (CH_{arom}), 80.7 (C(CH₃)₃), 67.4, 68.2 (OCH₂Ph), 60.7, 60.5, 60.4, 60.1, 60.0, 56.6, 55.5 (CHCH₃), 52.3, 51.7, 50.6, 50.5, 49.4 (CHCH₂Ph), 39.2, 38.2, 37.7, 36.7 (CHCH₂Ph), 28.7 (C(CH₃)₃), 15.0, 14.8, 14.5, 14.2 (CHCH₃).

HRMS (ESI) calculated for C₉₂H₈₄N₁₂Na₂O₁₉ [M+2Na]²⁺ m/z 853.2880 found 853.2853.

General procedure for the oligomerization reaction of Boc((S)Alaψ[CON(Pht)](R)Ala)₂OBn and Boc(Glyψ[CON(Pht)]Gly)_nOBn :

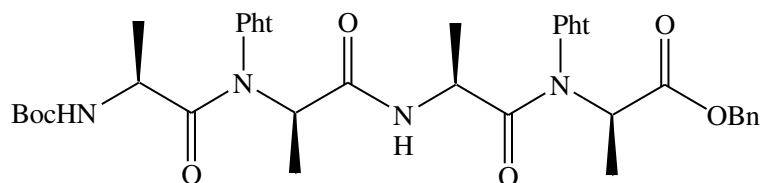
Under nitrogen atmosphere, to a stirred solution of oligomer acid form (4 mmol) and oligomer amine form (4.4 mmol) in dimethylformamide (50 mL) was added in one portion HATU (4.4 mmol) then dropwise triethylamine (13.2 mmol). The resulting solution was stirred at room temperature overnight

With classic conditions. The reaction was stirred overnight.

With microwave heating. The mixture was stirred and heated under microwave conditions (25 W) at 75°C for runs of 5 min until completion (monitored by TLC).

After dilution with EtOAc (100 mL), this organic phase was washed with HCl 1N (3x70 mL), saturated aqueous NaHCO₃ (3x70 mL) and finally with brine (3x70 mL). The combined organic phase was dried with MgSO₄ and concentrated under vacuum. The residue was chromatographed on silica gel with a mixture of EtOAc/petroleum ether as eluent.

Boc-((S)Alaψ[CON(Pht)](R)Ala)₂-OBn (7b)



Formula: C₄₀H₄₂N₆O₁₁, Molecular weight: 782.80 g.mol⁻¹, Colorless solid, 13 %, Melting Point 100°C

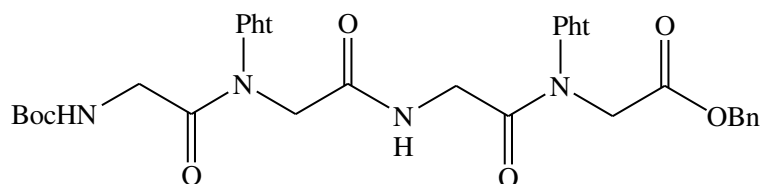
Eluent for column chromatography: EtOAc/petroleum ether (0/100 to 40/60).

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) 8.16 (d, 1H, J=7.5 Hz, CHCONH), 8.04-7.76 (m, 8H, H_{Pht}), 7.47-7.21 (m, 5H, H_{arom}), 5.58 (d, 0.4H, J=6.6 Hz, CHCH₃COOBn), 5.30-4.94 (m, 5.8H, OCH₂Ph, NHBoc, 0.6xCHCH₃COOBn, CONPhtCHCONH, CONHCHCH₃ and 0.2xBocNHCH), 4.36 (m, 0.8H, BocNHCH), 1.35-1.21 (m, 21 H, 4xCHCH₃ and C(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm) 170.3, 170.2, 170.1, 166.6, 166.4, 166.2, 166.1, 165.0 (CO)N(Pht), COOCH₂Ph, CO_{Pht}), 155.4 (NHCOOtBu), 136.4 (C_{arom}), 136.1, 135.9, 135.8, 135.5, 135.4 (CH_{Pht}), 130.9, 130.7, 130.5, 130.1 (C_{Pht}), 129.6, 129.3, 129.2, 129.1, 128.7, 128.6 (CH_{arom}), 125.6, 125.5, 125.2, 125.0, 124.9, 124.7 (CH_{Pht}), 80.8, 80.5 (C(CH₃)₃), 68.9, 67.8 (OCH₂Ph), 60.4, 59.4 (CONPhtCHCONH, CONHCHCH₃), 57.2, 56.2 (CHCH₃COOBn), 46.8, 45.6, 45.5 (BocNHCH), 28.9, 28.8 (C(CH₃)₃), 19.1, 19.0, 18.8, 17.9, 15.1, 14.8, 14.2 (CHCH₃).

HRMS (ESI) calculated for $C_{40}H_{42}N_6NaO_{11}C_{52}H_{50}N_6NaO_{11}$ $[M+Na]^+$ m/z 805.2804 found 805.2792.

Boc-(Gly Ψ [CON(Pht)]Gly)₂-OBn (7c)



Formula : $C_{36}H_{34}N_6O_{11}$, Molecular weight : 726.69 g.mol⁻¹, Colorless solid, 76 %, Melting Point 118°C

Eluent for column chromatography: EtOAc/petroleum ether (0/100 to 70/30).

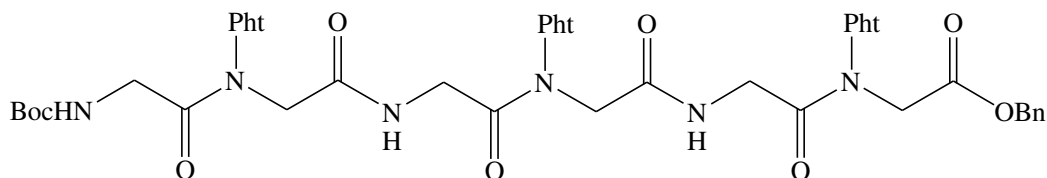
IR (5 mM in CHCl₃) ν_{max}/cm^{-1} 3437, 3359 (NH), 1799, 1761, 1747, 1734, 1722, 1706, 1691, 1676 (C=O).

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) 8.32 (s, 0.1H, CONHCH₂), 7.91-7.80 (m, 8H, H_{Pht}), 7.73 (s, 0.9H, CONHCH₂), 7.30 (s, 5H, H_{arom}), 5.24 (s, 1H, NHBoc), 5.11 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.57 (s, 2H, PhtNCH₂COOBn), 4.31 (s, 2H, CH₂CONH), 4.04 (d, 2H, J=4.2 Hz, NHCH₂CO), 3.88 (s, 2H, (CH₃)₃COOCNHCH₂), 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃)

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) 171.4 (COOBn), 170.0, 167.4, 167.1 (CONPht), 165.0, 164.5 (COPht), 156.0 (COOC(CH₃)₃), 136.2, 135.9 (CH_{Pht}), 135.6 (C_{arom}), 130.0, 129.8 (C_{Pht}), 129.2, 129.1 (CH_{arom}), 125.4, 125.1 (CH_{Pht}), 80.7 (OC(CH₃)₃), 68.0 (OCH₂Ph), 53.4 (BocHNCH₂CONPhtCH₂), 49.3 (PhtNCH₂COBn), 42.3 (BocHNCH₂), 41.5 (CONHCH₂), 28.9 (C(CH₃)₃).

HRMS (ESI) calculated for $C_{36}H_{34}N_6NaO_{11}$ $[M+Na]^+$ m/z 749.2178 found 749.2181.

Boc-(Gly Ψ [CON(Pht)]Gly)₃-OBn (10c)



Formula : $C_{48}H_{43}N_9O_{15}$, Molecular weight : 985.91 g.mol⁻¹, Colorless solid, 40 %, Melting Point 195°C

IR (3.3 mM in CHCl₃) ν_{max}/cm^{-1} 3437, 3359 (NH), 1799, 1761, 1747, 1734, 1722, 1706, 1691, 1676 (C=O).

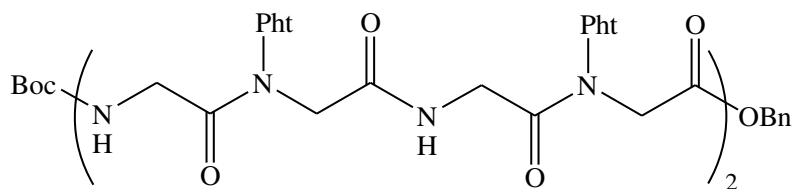
Eluent for column chromatography: EtOAc/petroleum ether (0/100 to 70/30).

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) 8.29 (s, 0.2H, CONHCH₂), 7.82-7.72 (m, 12H, H_{Pht}), 7.70 (s, 1.8H, CONHCH₂), 7.19 (s, 5H, H_{arom}), 5.25 (s, 1H, NHBoc), 5.02 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.47 (s, 2H, PhtNCH₂COOBn), 4.25 (s, 4H, 2xNPhtCH₂), 3.95 (s, 4H, 2xNHCH₂CONPht), 3.80 (s, 2H, BocHNCH₂), 1.30 (s, 9H, C(CH₃)₃)

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) 171.4 (COOCH₂Ph), 170.7, 170.1, 167.1 (CONPht), 165.0 (COPht), 156.0 (NHCOOC(CH₃)₃), 136.2, 135.9 (CH_{Pht}), 135.6 (C_{arom}), 130.1, 129.9 (C_{Pht}), 129.2, 129.1 (CH_{arom}), 125.4, 125.1 (CH_{Pht}), 80.7 (OC(CH₃)₃), 68.0 (OCH₂Ph), 53.3 (NPhtCH₂), 49.3 (CH₂COOBn), 42.3 (BocHNCH₂), 41.5 (NHCH₂CONPht), 28.9 (OC(CH₃)₃).

HRMS (ESI) calculated for C₄₈H₄₇N₁₀O₁₅ [M+NH₄]⁺ m/z 1003.3217 found 1003.3206.

Boc-(GlyΨ[CON(Pht)]Gly)₄-OBn (11c)



Formula : C₆₀H₅₂N₁₂O₁₉, Molecular weight : 1245.12 g.mol⁻¹, Colorless solid, 20 %, Melting Point 194°C

Product was obtained by precipitation in a mixture of DCM/diethyl ether.

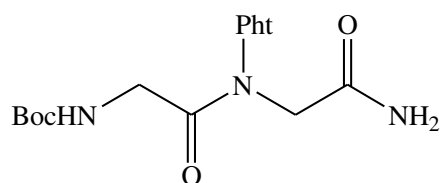
¹H NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.40-8.22 (m, 3H, 3xCONHCH₂CONPht), 7.94 (s, 16H, H_{Pht}), 7.34 (s, 5H, H_{arom}), 7.00 (m, 1H, NHBoc), 5.19-5.12 (m, 2H, OCH₂Ph), 5.00-4.13 (m, 8H, CH₂COOBn, 3xPhtNCH₂), 3.97-3.82 (m, 6H, 3xCH₂CONPht), 3.78-3.67 (m, 2H, BocNHCH₂), 1.35-1.24 (m, 9H, C(CH₃)₃).

HRMS (ESI) calculated for C₆₀H₅₆N₁₃O₁₉ [M+NH₄]⁺ m/z 1262.3810 found 1262.3808.

General Procedure for amid preparation :

To a solution of acid compound (1 mmol) in dimethylformamide (10 mL) was added ammonium bicarbonate (1.1 mmol, 1.1 eq), pyridine (1.1 mmol, 1.1 eq) and di-*ter*-butylcarbonate (1.1 eq). The reaction was stirred overnight. After dilution with brine (20 mL), extraction with EtOAc (3x20 mL) followed. The combined organic phase was washed with water (2x20 mL), HCl 1N 2x20 mL, water (2x20 mL) and finally with brine (2x20 mL), dried with MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was dissolved in a small volume of EtOAc and purified by precipitation with cold petroleum ether. After filtration, a colorless solid was obtained.

Boc-GlyΨ[CON(Ph_t)]Gly-NH₂ (12c)



Formula : C₁₇H₂₀N₄O₆, Molecular weight : 376.36 g.mol⁻¹, Colorless solid, 46 %, Melting Point 118°C

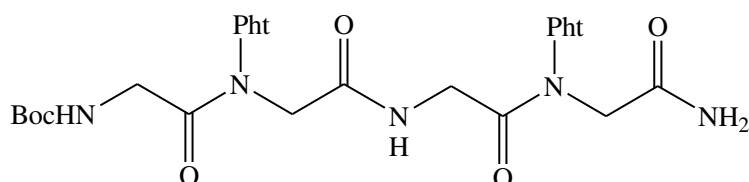
IR (10 mM in CHCl₃) ν_{max}/cm⁻¹ 3491, 3439, 3374 (NH), 1798, 1746, 1723, 1704, 1690 (C=O).

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.97-7.88 (m, 4H, H_{Ph_t}), 7.27 (s, 1H, NH₂), 5.81 (s, 0.2H, NH₂), 5.63 (s, 0.8H, NH₂), 5.26 (s, 1H, NHBoc), 4.33 (s, 2H, CH₂CONH₂), 3.88 (d, 2H, J=4.5 Hz, BocNHCH₂), 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃)

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) 171.3 (CONH₂), 169.7 (CONPh_t), 165.2 (COPht), 156.1 (COOC(CH₃)₃), 136.4 (CH_{Ph_t}), 129.7 (C_{Ph_t}), 125.5 (CH_{Ph_t}), 81.0 (C(CH₃)₃), 53.5 (CH₂CONH₂), 42.3 (BocNHCH₂), 28.9 (C(CH₃)₃).

HRMS (ESI) calculated for C₁₇H₂₀N₄NaO₆ [M+Na]⁺ m/z 399.1275.2211 found 399.1249.

Boc-(GlyΨ[CON(Ph_t)]Gly)₂-NH₂ (13c)



Formula : C₂₉H₂₉N₇O₁₀, Molecular weight : 635.58 g.mol⁻¹, Colorless solid, 52 %, Melting Point 179°C

IR (0.5 mM in CHCl₃) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3494, 3439, 3372, 3331 (NH), 1798, 1746, 1731, 1722, 1706, 1691, 1677 (C=O).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.41-8.24 (m, 1H, CH₂CONH), 7.96-7.91 (m, 8H, H_{Pht}), 7.52-7.28 (m, 2H, CONH₂), 6.99 (s, 1H, NHBoc), 4.43-4.28 (m, 2H, CH₂CONH₂), 4.16 (s, 2H, BocHNCH₂CONPhtCH₂), 3.93-3.86 (m, 2H, NHCH₂CONPht), 3.68 (s, 2H, J=5.4 Hz, BocHNCH₂), 1.31 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 171.0, 170.1, 168.3, 166.4 (CO), 164.6, 164.5 (COPht), 155.6 (NHCOOtBu), 135.4, 135.2, 135.1 (CH_{Pht}), 129.6, 129.2 (C_{Pht}), 123.9 (CH_{Pht}), 78.1 (OC(CH₃)₃), 51.3 (PhtNCH₂CONH₂), 50.2 (BocHNCH₂CONPhtCH₂), 41.3 (BocHNCH₂), 41.3-38.7 (NHCH₂CO), 28.9 (C(CH₃)₃).

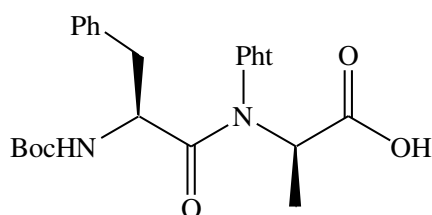
HRMS (ESI) calculated for C₂₉H₂₉N₇NaO₁₀ [M+Na]⁺ m/z 658.1868 found 658.1844.

General procedure for benzyl ester deprotection :

Deprotection with dihydrogen. A catalytic amount of palladium on charcoal (10 %) was added to a stirred solution of corresponding oligomer (0.9 mmol) in ethanol (20 mL) or EtOAc (20 mL) depending of the solubility of the oligomer. The resulting mixture was flushed with H₂ and vigorously stirred at room temperature until completion (monitored by TLC). The reaction was filtered through a celite pad and the filtrate was evaporated at reduced pressure. The C-terminal deprotected oligomer obtained was used without further purification.

Deprotection with microwave heating. A 10 mL CEM microwave process tube was charged with 0.2 mmol of oligomer, palladium on charcoal (10 %) and EtOAc (5 mL). 1,4-Cyclohexadiene (1.2 mmol, 6 eq) was added and the tube was capped. The mixture was stirred and heated under microwave conditions (150 W) at 100°C for runs of 5 min or 10 min until completion (monitored by TLC). The reaction mixture was filtered through a celite pad and the filtrate was evaporated at reduced pressure. The C-terminal deprotected oligomer obtained was used without further purification.

Boc-(S)PheΨ[CON(Pht)](R)Ala-OH (5a)



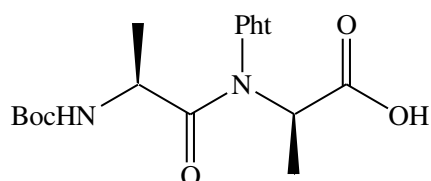
Formula: C₂₅H₂₇N₃O₇, Molecular weight: 481.50 g.mol⁻¹, Colorless solid, ~ 100%.

IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3340 (NH and COOH), 1798, 1745 (C=O).

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) 8.82 (br, 1H, COOH), 8.00-7.82 (m, 4H, H_{Pht}), 7.26-7.11 (m, 5H, H_{arom}), 5.10 (d, 1H, J=9.9 Hz, NH), 4.90 (q, 1H, J=7.1 Hz, CHCH₃), 4.54-4.52 (dd, 1H, J=8.9 Hz, J=6.1 Hz, CHCH₂Ph), 3.17-3.11 (dd, 1H, J=8.5 Hz, J=5.6 Hz, CHCH₂Ph), 2.91-2.83 (dd, 1H, J=8.3 Hz, J=5.6 Hz, CHCH₂Ph), 1.50-1.18 (m, 12H, C(CH₃)₃ and CHCH₃).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ ppm 173.7 (COOH), 172.2 (CON(Pht)), 166.0, 165.9 (CO_{Pht}), 155.5 ($\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 136.7 (C_{arom}), 135.9, 135.6 (CH_{Pht}), 130.3, 130.2 (CH_{arom}), 129.8 (C_{Pht}), 129.0, 127.5, 127.3 (CH_{arom}), 125.3, 125.2, 124.9 (CH_{Pht}), 80.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 58.0 (CHCH_3), 52.2 (CHCH_2Ph), 38.7 (CHCH_2Ph), 28.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 15.0, 14.2 (CHCH_3).

Boc-(S)Ala Ψ [CON(Pht)](R)Ala-OH (5b)

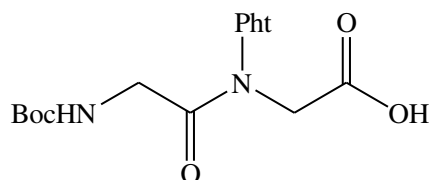


Formula: $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_7$, Molecular weight: $405.40 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, Colorless solid, $\sim 100\%$

^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) 8.00-7.87 (m, 4H, H_{Pht}), 4.94-4.89 (m, 2H, NHBoc and CHCH_3COOH), 4.44-4.07 (m 2H, BocNHCH and COOH), 1.40-1.28 (m, 15H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ and $2\times\text{CHCH}_3$).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ ppm 174.8 (COOH), 172.8 (CON(Pht)), 166.1 (CO_{Pht}), 155.6 ($\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 136.0, 135.9, 135.6 (CH_{Pht}), 129.8, 129.1 (C_{Pht}), 125.3, 125.2, 124.9 (CH_{Pht}), 80.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 57.8 (CHCH_3), 46.9 (NHCHCH_3), 28.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.9, 14.3 (CHCH_3).

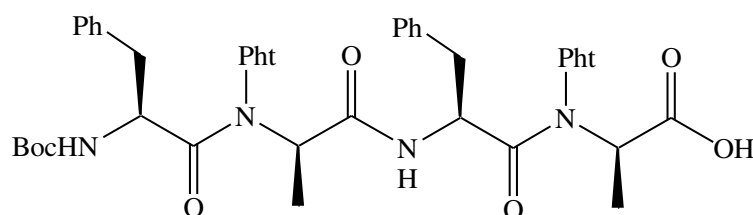
Boc-Gly Ψ [CON(Pht)]Gly-OH (5c)



Formula : $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_7$, Molecular weight : $377.35 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, Colorless solid, $\sim 100\%$.

^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) 7.99-7.96 (m, 2H, H_{Pht}), 7.91-7.88 (m, 2H, H_{Pht}), 5.60 (br, 1H, COOH), 5.31 (s, 1H, BocNH), 4.53 (s, 2H, NPht CH_2), 3.93 (d, 2H, $J=6 \text{ Hz}$, BocHN CH_2), 1.41 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

Boc-((S)Phe Ψ [CON(Pht)](R)Ala) $_2$ -OH (8a)



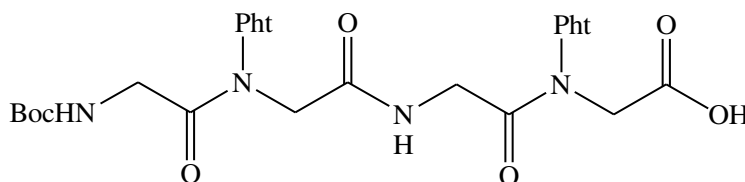
Formula: C₄₅H₄₄N₆O₁₁, Molecular weight: 844.86 g.mol⁻¹, Colorless solid, ~100%.

IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3325 (NH and COOH), 1799, 1741, 1695 (CO).

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) 10.61 (br, 1H, COOH), 8.35 (d, 0.7H, J=8.1 Hz, NH), 8.25 (d, 0.3H, J=8.0 Hz, NH), 8.10-7.80 (m, 8H, H_{Pht}), 7.33-7.00 (m, 10H, H_{arom}), 5.00-4.26 (m, 5H, 2×CHCH₃, 2×CHCH₂Ph and NHBoc), 3.40-2.50 (m, 4H, 2×CH₂Ph), 1.40-1.09 (m, 15H, C(CH₃)₃ and 2×CHCH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) 174.0, 173.0 (COOH), 172.0, 171.5 (CON and CONH), 167.2, 166.7, 166.0 (CO_{Pht}), 155.3 (COOC(CH₃)₃), 137.4, 137.1, 137.0, 136.3, 136.1, 135.9, 135.7, 135.5, 130.2, 130.0, 129.9, 129.6, 127.4, 127.3, 125.6, 125.3, 124.7 (C_{arom} and CH_{arom}), 80.8, 80.3 (C(CH₃)₃), 59.4, 58.4 (CHCH₃), 52.1, 51.9, 50.5, 50.2 (CHCH₂Ph), 38.3, 37.5 (CH₂Ph), 28.8 (C(CH₃)₃), 15.2, 14.8, 14.3, 13.9 (CHCH₃).

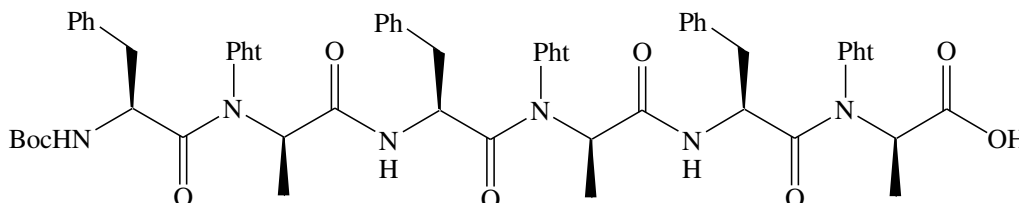
Boc-(GlyΨ[CON(Pht)]Gly)₂-OH (8c)



Formula : C₂₉H₂₈N₆O₁₁, Molecular weight : 636.57 g.mol⁻¹, Colorless solid, ~ 100%.

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.97-7.83 (m, 8H, H_{Pht}), 7.76 (s, 1H, NH), 6.14 (br, 1H, COOH), 5.31 (s, 1H, NHBoc), 4.51 (s, 2H, CH₂COOH), 4.34 (s, 2H, (CH₃)₃COOCNHCH₂CONPhtCH₂), 4.06 (d, 2H, J=4.5 Hz, NHCH₂CONPht), 3.90 (s, 2H, BocHNCH₂), 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃)

Boc-((S)PheΨ[CON(Pht)](R)Ala)₃-OH (14a)



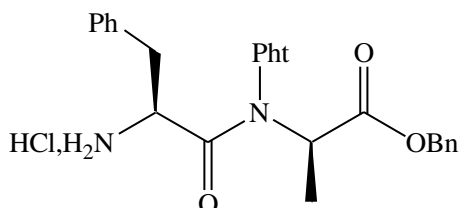
Formula: C₆₅H₆₁N₉O₁₅, Molecular weight: 1208.23 g.mol⁻¹, Colorless solid, ~ 100%.

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) 9.77 (br, 1H, COOH), 8.38-8.28 (m, 2H, 2×NH), 8.13-7.64 (m, 12H, H_{Pht}), 7.27-7.13 (m, 15H, H_{arom}), 4.91-4.15 (m, 7H, 3×CHCH₃, 3×CHCH₂Ph and NHBoc), 3.33-2.54 (m, 6H, 3×CH₂Ph), 1.36-1.04 (m, 18 H, C(CH₃)₃ and 3×CH₃).

General procedure for Boc deprotection

A solution of dry hydrogen chloride 3 M in EtOAc (10 mL) was added to the corresponding carbamate (1 mmol). The resulting solution was stirred during 2h at room temperature and co-evaporated several times with CH₂Cl₂ until dryness at reduced pressure. The crude product was directly used in oligomerization or cyclization reaction.

HCl, H-((S)PheΨ[CON(Pht)])(R)Ala)-OBn (6a)



Formula: C₂₇H₂₆N₃O₅Cl, Molecular weight: 507.97 g.mol⁻¹, Colorless solid, ~ 100%.

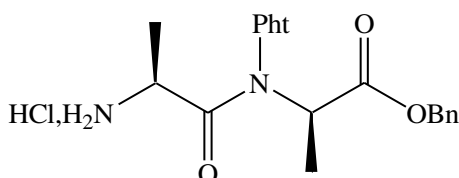
IR (KBR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2928 (NH), 1798, 1738, 1694 (C=O).

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) 8.60 (br, 1.5H, NH₃⁺), 8.38 (br, 1.5H, NH₃⁺), 7.80-7.60 (m, 4H, H_{Pht}), 7.25-7.10 (m, 10H, H_{arom}), 5.23-4.90 (m, 4H, CHCH₃, CHCH₂Ph and OCH₂Ph), 4.12-3.14 (m, 2H, CHCH₂Ph), 1.53-1.43 (m, 3H, CHCH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) 170.4, 169.5, 169.1, 167.9 (CO), 165.8, 165.6, 165.4 (CO_{Pht}), 136.1, 135.4 (CH_{Pht}), 133.4, 133.0 (C_{arom}), 131.3, 130.7, 130.3 (CH_{arom}), 129.9, 129.4, 129.3 (C_{arom}), 129.2, 128.8, 128.1, 128.0 (CH_{arom}), 126.0, 124.8, 124.5 (CH_{Pht}), 68.1, 67.7 (OCH₂Ph), 58.6, 57.9 (CHCH₂Ph), 52.6, 52.3 (CHCH₃), 36.0 (CHCH₂Ph), 16.2, 15.4 (CHCH₃).

HRMS (ESI) calculated for C₂₇H₂₆N₃O₅ [M+H]⁺ m/z 472.1867 found 472.1847.

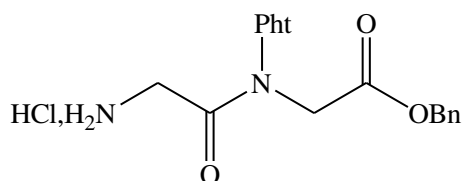
HCl, H-(S)AlaΨ[CON(Pht)](R)Ala)-OBn (6b)



Formula: C₂₁H₂₂N₃O₇Cl, Molecular weight: 431.87 g.mol⁻¹, Colorless solid, ~ 100%.

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) 8.54 (br, 3H, NH₃⁺), 7.85-7.70 (m, 4H, H_{Pht}), 7.26 (s, 5H, H_{arom}), 5.23-4.90 (m, 3H, OCH₂Ph and CHCH₃COOBn), 5.23-4.27 (br, 1H, HCl, NH₂CH), 1.64-1.44 (m, 6H, 2xCHCH₃).

HCl,H-GlyΨ[CON(Pht)]Gly-OBn (6c)

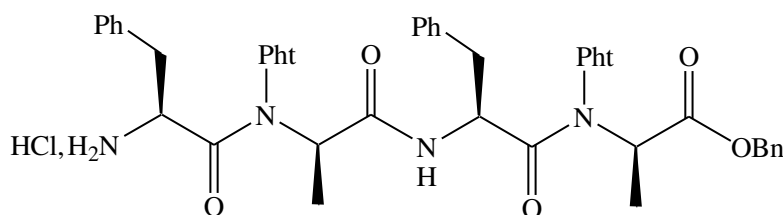


Formula: C₁₉H₁₈ClN₃O₅, Molecular weight: 403.82 g.mol⁻¹, Colorless solid, ~ 100%.

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) 8.50 (br, 3H, NH₃⁺), 7.87-7.76 (m, 4H, H_{Pht}), 7.31 (s, 5H, H_{arom}), 5.09 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.55 (s, 2H, CH₂COOBn), 4.04 (d, 2H, J=4.5 Hz, CH₂NH₂).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) 169.1 (COOBn), 167.6 (CONPht), 164.8, 164.6 (COPht), 136.0 (CH_{Pht}), 135.6 (C_{arom}), 130.3, 130.1 (C_{Pht}), 129.4, 129.2 (CH_{arom}), 125.4 (CH_{Pht}), 68.2 (OCH₂Ph), 49.6 (PhtNCH₂CO), 41.0 (NH₂CH₂CO).

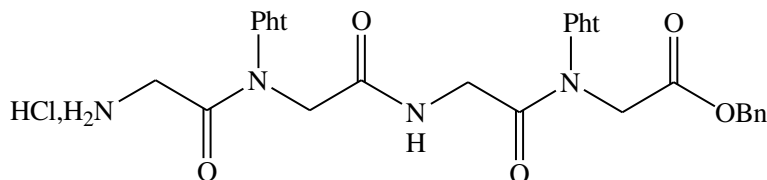
HCl,H-((S)PheΨ[CON(Pht)](R)Ala)₂-OBn (9a)



Formula: C₄₇H₄₃ClN₆O₉, Molecular weight: 871.33 g.mol⁻¹, Colorless solid, ~ 100%.

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) 8.38-8.63 (br, 3H, NH₃⁺), 7.90-7.70 (m, 8H, H_{Pht}), 7.38-7.21 (m, 15H, H_{arom}), 6.82 (d, 0.7H, J=9.8 Hz, NH), 6.68 (d, 0.3H, J=9.8 Hz, NH), 5.59-4.58 (6H, 2xCHCH₃, 2xCHCH₂Ph and COOCH₂Ph), 3.58-3.00 (m, 4H, 2xCHCH₂Ph), 1.34-1.05 (m, 6H, 2xCHCH₃).

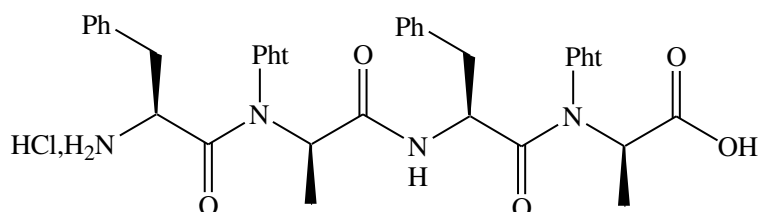
HCl,H-(GlyΨ[CON(Pht)]Gly)₂-OBn (9c)



Formula: C₃₁H₂₇ClN₆O₉, Molecular weight : 663.03 g.mol⁻¹, Colorless solid, ~ 100%.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ (ppm) 8.42 (br, 3H, NH_3^+), 7.85-7.75 (m, 8H, H_{Pht}), 7.61 (s, 1H, CONH), 7.29-7.25 (s, 5H, H_{arom}), 5.06 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.60 (s, 2H, CH_2COOBn), 4.39 (s, 2H, $\text{HCl, H}_2\text{NCH}_2\text{CONPhtCH}_2$), 4.22 (s, 2H, NHCH_2), 4.07 (s, 2H, $\text{HCl, NH}_2\text{CH}_2$).

$\text{HCl, H-((S)Phe}\Psi[\text{CON(Pht)}](\text{R)Ala})_2\text{-OH (15a)}$

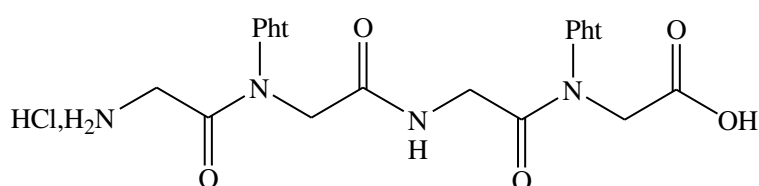


Formula : $\text{C}_{40}\text{H}_{37}\text{ClN}_6\text{O}_9$, Molecular weight : $781.21 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, Colorless solid, ~ 100 % Melting Point 165°C

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ (ppm) 9.40 (br, 1H, COOH), 8.29-8.13 (br, 4H, NH_3^+ and NH), 7.93-7.83 (m, 8H, H_{Pht}), 7.35-6.98 (m, 10H, H_{arom}), 5.11-4.11 (m, 4H, $2\times\text{CHCH}_3$, $2\times\text{CHCH}_2\text{Ph}$), 3.38-2.92 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{Ph}$), 1.42-1.27 (m, 6 H, $2\times\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ (ppm) 175.9, 173.8 (COOH), 172.2, 171.2 (CON and CONH), 166.4, 166.3, 165.0, 164.5 (CO_{Pht}), 137.0, 136.8 (C_{arom}), 136.4, 136.0 (CH_{arom}), 133.8 (C_{arom}), 130.7, 130.1, 129.8, 129.6, 129.3, 129.1, 128.9, 128.3, 127.3, 126.1, 125.0 (CH_{arom}), 58.9, 56.8 (CHCH_3), 51.1, 50.7 (CHCH_2Ph), 38.8, 36.1 (CH_2Ph), 15.5, 14.1 (CHCH_3).

$\text{HCl, H-(Gly}\Psi[\text{CON(Pht)}]\text{Gly})_2\text{-OH (15c)}$



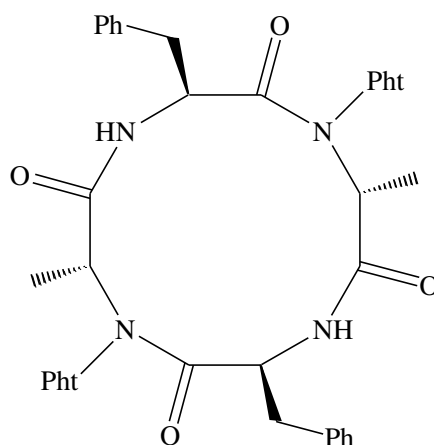
Formula : $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}_9$, Molecular weight : $572.91 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, Colorless solid, ~ 100 %

$^1\text{H NMR (DMSO-}d_6\text{)}$: δ (ppm) 11.11 (s, 1H, COOH), 8.45-8.24 (br, 3H, NH_3^+), 8.29 (s, 1H, CONH), 7.98-7.93 (m, 8H, H_{Pht}), 4.66-3.81 (m, 8H, CH_2COOH , CH_2CONH , NHCH_2 , $\text{HCl, NH}_2\text{CH}_2$).

General procedure for the cyclisation reaction:

The deprotected oligomer (1.2 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (100 ml) and DIPEA was added (6 mmol, 5 eq.). The mixture was added dropwise and slowly during 5 h into a solution of HBTU (2.4 mmol, 2 eq.), previously dissolved in 5 mL of DMF, in CH_2Cl_2 (1 L) of. The total volume was calculated to obtain a concentration of 1mM in oligomer. The reaction was stirred at room temperature under nitrogen for 1 week. The volume was reduced under *vacuum* and washed successively three times with 100 mL of a solution of HCl (1N), NaHCO_3 sat, and brine and finally dried over MgSO_4 and evaporated. The resulting crude material was chromatographed on silica gel to give the expected cyclised products as colorless solids.

-(S)Phe Ψ [CON(Pht)](R)Ala]₂- cyclotetramer (17a)



Formula: $\text{C}_{40}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_8$, Molecular weight: $726.734 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, Colorless solid, 23 %, Melting Point $>260^\circ\text{C}$

Eluent for column chromatography: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100/0 then 92/8 then 97/3).

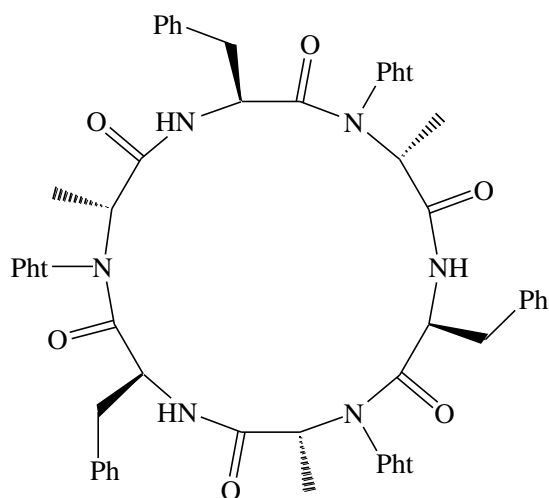
IR (5 mM in CHCl_3) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3300 (NH), 1796, 1745, 1696, 1685 (C=O).

^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) 8.69 (d, 2H, $J=7.5 \text{ Hz}$, $2\times\text{NH}$), 7.96-7.93 (m, 4H, H_{Pht}), 7.87-7.78 (m, 4H, H_{Pht}), 7.43-7.3 (m, 10H, H_{arom}), 4.82-4.74 (m, 2H, $2\times\text{CHCH}_2\text{Ph}$), 4.06-3.98 (m, 2H, $2\times\text{CHCH}_3$), 3.43-3.35 (m, 2H, CH_2Ph), 3.12-3.07 (m, 2H, CHCH_2Ph), 1.10 (d, 6H, $J=6\text{Hz}$, $2\times\text{CH}_3$).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ (ppm) 170.3, 169.4 (CO), 168.1, 164.2 (CO_{Pht}), 136.3 (C_{arom}), 136.0, 135.7 (CH_{Pht}), 130.7 (CH_{arom}), 130.5, 130.2 (C_{arom}), 129.5, 127.9 (CH_{Ph}), 125.5, 125.0 (CH_{Pht}), 63.9 (CHCH_3), 54.8 (CHCH_2Ph), 40.3 (CHCH_2Ph), 16.7 (CHCH_3).

HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{40}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 727.2511 found 727.2507.

-(S)PheΨ[CON(Pht)](R)Ala₃-cyclohexamer (18a)



Formula: C₆₀H₅₁N₉O₁₂, Molecular weight: 1090.10 g.mol⁻¹, Colorless solid, 15 %, Melting Point 194°C

Eluent for column chromatography: CH₂Cl₂/EtOAc (100/0 to 30/70).

IR (3.3 mM in CHCl₃) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3416, 3366 (NH), 1801, 1749, 1696, 1685, 1668 (C=O).

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.93-7.78 (m, 12H, H_{Pht}), 7.47 (d, 3H, J=4.5 Hz, 3xNH), 7.21-7.09 (m, 15H, H_{arom}), 5.07 (d, 3H, J=6.6 Hz, 3xCHCH₃), 4.68 (d, 3H, J=5.1 Hz, 3xCHCH₂Ph), 3.23-3.17 (m, 3H, CH₂Ph), 2.95-2.89 (m, 3H, CH₂Ph), 1.19 (d, 9H, J=6.9 Hz, 3xCH₃).

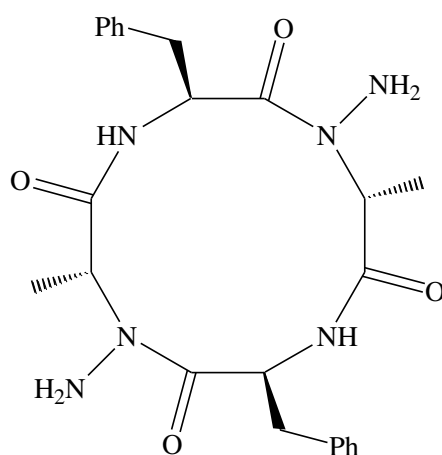
¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) 174.3, 168.4 (CO), 166.1, 163.8 (CO_{Pht}), 136.3 (C_{arom}), 135.6, 135.5 (CH_{Pht}), 130.2 (CH_{arom}), 130.0, 129.9 (C_{arom}), 128.8, 127.5. (CH_{Ph}), 125.8, 124.8 (CH_{Pht}), 55.8 (CHCH₃), 52.3 (CHCH₂Ph), 38.3 (CH₂Ph), 13.7 (CH₃).

HRMS (ESI) calculated for C₆₀H₅₁N₉NaO₁₂ [M+H]⁺ m/z 1112.3549 found 1112.3528.

Procedure for the phthalimide deprotection:

-[(S)PheΨ[CON(NH₂)](R)Ala]₂-cyclotetramer (19a)

To -[(S)PheΨ[CON(Pht)](R)Ala]₂-cyclotetramer (100 mg, 0.14 mmol) in 12 mL of THF/Methanol (5/1) was added hydrazine monohydrate (0.82 mmol, 6 eq.) at room temperature. After refluxing the mixture for 1 day, solvents were removed under *vacuum*. Acetonitrile (15 mL) was added and insoluble material was removed by filtration. After concentration of the filtrate, the crude product was purified by column chromatography, eluting with CH₂Cl₂/MeOH 95/5 to give the deprotected cyclooligomer.



Formula: C₂₄H₃₀N₆O₄, Molecular weight: 466.533 g.mol⁻¹, Colorless solid, 85 %, Melting Point >260°C

IR (5 mM in CHCl₃) v_{max}/cm⁻¹ 3370, 3340 (NH), 1696, 1684, 1652 (C=O).

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.26-7.18 (m, 10H, H_{arom}), 6.56 (d, 2H, J=10.2Hz, 2×NH), 6.14-6.05 (m, 2H, 2×CHCH₂Ph), 5.1-5.03 (q, 2H, 2×CHCH₃), 3.76 (br, 2H, 2×NH₂), 3.21-3.13 (m, 2H, CH₂Ph), 2.98-2.91 (m, 2H, CH₂Ph), 1.23 (d, 6H, J=6.9Hz, 2×CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) 178.0, 170.7 (CO), 137.4 (C_{ph}), 129.8, 129.2, 127.3 (CH_{ph}), 52.8 (CHCH₃), 49.5 (CHCH₂Ph), 37.5 (CHCH₂Ph), 11.7 (CHCH₃).

HRMS (ESI) calculated for C₂₄H₃₀N₆NaO₄ [M+Na]⁺ m/z 489.2221 found 489.2219.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Fauchere, J.-L.; Thurieau, C. *Adv. Drug Res.* **1992**, *23*, 127.
- (2) Dutta, A. S. *Adv. Drug Res.* **1991**, *21*, 145.
- (3) Goodman, M. *Methods of organic chemistry (Houben-Weyl). E22, Synthesis of peptides and peptidomimetics. a-e*; 2004.
- (4) Gellman, S. H. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173.
- (5) Lecoq, A.; Marraud, M.; Aubry, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2765.
- (6) Lecoq, A. N-Amino et hydrazino peptides. Aspects chimiques et structuraux. Thèse Doctorat, France, 1991.
- (7) Bouillon, I.; Brosse, N.; Vanderesse, R.; Jamart-Grégoire, B. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2223.
- (8) Aubry, A.; Bayeul, D.; Mangeot, J.-P.; Vidal, J.; Sterin, S.; Collet, A.; Lecoq, A.; Marraud, M. *Biopolymers* **1991**, *31*, 793.
- (9) Moussodia, R.-O. Synthèse et études conformationnelles de 1:1-mères linéaires et cycliques. Thèse de doctorat, Laboratoire de Chimie Physique Macromoléculaire: France, 2012.
- (10) Moussodia, R.-O.; Acherar, S.; Bordessa, A.; Vanderesse, R.; Jamart-Grégoire, B. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4682.
- (11) Bouillon, I.; Brosse, N.; Vanderesse, R.; Jamart-Grégoire, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3569.
- (12) Bouillon, I.; Vanderesse, R.; Brosse, N.; Fabre, O.; Jamart-Grégoire, B. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9635.
- (13) Acherar, S.; Jamart-Grégoire, B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6377.
- (14) Felten, A.-S.; Dautrey, S.; Bodiguel, J.; Vanderesse, R.; Didierjean, C.; Arrault, A.; Jamart-Grégoire, B. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10741.
- (15) Dautrey, S. Synthèse et étude conformationnelle de nouveaux oligomères mixtes: les/-N-amino]mères. Thèse de doctorat, RP2E - Ecole Doctorale Sciences et Ingénierie des Ressources, Procédés, Produits, Environnement: France, 2009.
- (16) Dautrey, S.; Bodiguel, J.; Arrault, A.; Jamart-Grégoire, B. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4362.
- (17) Brosse, N.; Grandeur, A.; Jamart-Grégoire, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2009.
- (18) Felten, A.-S. Synthèse de N-aminopeptides. Application à la synthèse de nouveaux foldamères. Thèse de doctorat, RP2E - Ecole Doctorale Sciences et Ingénierie des Ressources, Procédés, Produits, Environnement: France, 2007.
- (19) Abbas, C.; Jamart-Grégoire, B.; Vanderesse, R.; Didierjean, C. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Rep. Online* **2009**, *65*, 3079.
- (20) Abbas-Quinternet, C. *Synthèse et études structurales de nouveaux 2 : 1-[[alpha]/aza]-oligomères, vers de nouveaux foldamères*; Vandoeuvre-les-Nancy, INPL, 2009.
- (21) Abbas, C.; Pickaert, G.; Didierjean, C.; Grégoire, B. J.; Vanderesse, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4158.
- (22) Schmitt, M. A.; Choi, S. H.; Guzei, I. A.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4538.
- (23) Kessler, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 512.
- (24) Lambert, J. N.; Mitchell, J. P.; Roberts, K. D. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **2001**, 471.
- (25) He, H. T.; Xu, C. R.; Song, X.; Siahann, T. J. *J. Pept. Res.* **2003**, *61*, 331.
- (26) Martin, C. R.; Kohli, P. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2003**, *2*, 29.
- (27) Chapman, R.; Danial, M.; Koh, M. L.; Jolliffe, K. A.; Perrier, S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 6023.
- (28) Gause, G. F.; Brazhnikova, M. G. *Nature* **1944**, *154*, 703.
- (29) Vendeville, S.; Cummings, M. D. In *Annual Reports in Medicinal Chemistry*; Elsevier, 2013; Vol. 48, pp. 371–386.
- (30) Yu, X.; Sun, D. *Molecules* **2013**, *18*, 6230.
- (31) Giordanetto, F.; Kihlberg, J. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 278.
- (32) Mallinson, J.; Collins, I. *Future Med. Chem.* **2012**, *4*, 1409.
- (33) Winnik, M. A. *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 73.
- (34) Lehn, J.-M. *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, FRG, 1995.
- (35) Raymo, F. M.; Stoddart, J. F. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1643.
- (36) Wang, M.-X. *Chem. Commun.* **2008**, 4541.
- (37) Chapman, R.; Jolliffe, K. A.; Perrier, S. *Polym. Chem.* **2011**, *2*, 1956.
- (38) Khazanovich, N.; Granja, J. R.; McRee, D. E.; Milligan, R. A.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6011.
- (39) Hartgerink, J. D.; Granja, J. R.; Milligan, R. A.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 43.
- (40) Ghadiri, M. R.; Granja, J. R.; Milligan, R. A.; McRee, D. E.; Khazanovich, N. *Nature* **1993**, *366*, 324.
- (41) Malcor, J. *Conception et synthèse de nouveaux ligands du LDLR comme vecteurs ciblant le système nerveux central*; Montpellier 2, 2011.

- (42) White, C. J.; Yudin, A. K. *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 509.
- (43) Ehrlich, A.; Heyne, H.-U.; Winter, R.; Beyermann, M.; Haber, H.; Carpino, L. A.; Bienert, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8831.
- (44) Schmidt, U.; Langner, J. *J. Pept. Res. Off. J. Am. Pept. Soc.* **1997**, *49*, 67.
- (45) Kessler, H.; Haase, B. *Int. J. Pept. Protein Res.* **1992**, *39*, 36.
- (46) Tamaki, M.; Akabori, S.; Muramatsu, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10492.
- (47) De Santis, P.; Morosetti, S.; Rizzo, R. *Macromolecules* **1974**, *7*, 52.
- (48) Clark, T. D.; Buriak, J. M.; Kobayashi, K.; Isler, M. P.; McRee, D. E.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8949.
- (49) Clark, T. D.; Buehler, L. K.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 651.
- (50) Bong, D. T.; Ghadiri, M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2163.
- (51) Rosenthal-Aizman, K.; Svensson, G.; Undén, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3372.
- (52) Dumy, P.; Keller, M.; Ryan, D. E.; Rohwedder, B.; Wöhr, T.; Mutter, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 918.
- (53) Ke, H. *Front. Biosci.* **2004**, *9*, 2285.
- (54) Rothe, M.; Steffen, K.-D.; Rothe, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 356.
- (55) Rückle, T.; de Lavallaz, P.; Keller, M.; Dumy, P.; Mutter, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11281.
- (56) Cheguillaume, A.; Salaün, A.; Sinbandhit, S.; Potel, M.; Gall, P.; Baudy-Floc'h, M.; Le Grel, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4923.
- (57) Salaün, A.; Potel, M.; Roisnel, T.; Gall, P.; Le Grel, P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6499.
- (58) Salaün, A.; Favre, A.; Le Grel, B.; Potel, M.; Le Grel, P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 150.
- (59) Salaün, A.; Mocquet, C.; Perochon, R.; Lecorgne, A.; Le Grel, B.; Potel, M.; Le Grel, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8579.
- (60) Mocquet, C.; Salaün, A.; Claudon, P.; Grel, B. L.; Potel, M.; Guichard, G.; Jamart-Grégoire, B.; Le Grel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14521.
- (61) Le Grel, P.; Salaün, A.; Potel, M.; Le Grel, B.; Lassagne, F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5638.
- (62) Fischer, L.; Guichard, G. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3101.
- (63) Hennig, A.; Fischer, L.; Guichard, G.; Matile, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16889.
- (64) Pendem, N.; Douat, C.; Claudon, P.; Laguerre, M.; Castano, S.; Desbat, B.; Cavagnat, D.; Ennifar, E.; Kauffmann, B.; Guichard, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4884.
- (65) Semetey, V.; Didierjean, C.; Briand, J.-P.; Aubry, A.; Guichard, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1895.
- (66) Fischer, L. *Synthèse et propriétés de structuration et d'auto-assemblage de mimes peptidiques à base d'urée et leur utilisation en reconnaissance moléculaire*; Strasbourg 1, 2008.
- (67) Acherar, S.; Salaün, A.; Le Grel, P.; Le Grel, B.; Jamart-Grégoire, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 5603.
- (68) Yang, D.; Li, W.; Qu, J.; Luo, S.-W.; Wu, Y.-D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13018.
- (69) Yang, D.; Ng, F.-F.; Li, Z.-J.; Wu, Y.-D.; Chan, K. W. K.; Wang, D.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9794.
- (70) Yang, D.; Qu, J.; Li, W.; Zhang, Y.-H.; Ren, Y.; Wang, D.-P.; Wu, Y.-D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12410.
- (71) Li, X.; Wu, Y.-D.; Yang, D. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1428.
- (72) Yang, D.; Li, X.; Sha, Y.; Wu, Y.-D. *Chem. - Eur. J.* **2005**, *11*, 3005.
- (73) Fowler, S. A.; Blackwell, H. E. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1508.
- (74) Voelz, V. A.; Dill, K. A.; Chorny, I. *Biopolymers* **2011**, *96*, 639.
- (75) Butterfoss, G. L.; Yoo, B.; Jaworski, J. N.; Chorny, I.; Dill, K. A.; Zuckermann, R. N.; Bonneau, R.; Kirshenbaum, K.; Voelz, V. A. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2012**, *109*, 14320.
- (76) Meng, H. Y.; Thomas, K. M.; Lee, A. E.; Zondlo, N. J. *Biopolymers* **2006**, *84*, 192.
- (77) Szekeley, T.; Caumes, C.; Roy, O.; Faure, S.; Taillefumier, C. *Comptes Rendus Chim.* **2013**, *16*, 318.
- (78) Crapster, J. A.; Stringer, J. R.; Guzei, I. A.; Blackwell, H. E. *Biopolymers* **2011**, *96*, 604.
- (79) Jordan, P. A.; Paul, B.; Butterfoss, G. L.; Renfrew, P. D.; Bonneau, R.; Kirshenbaum, K. *Pept. Sci.* **2011**, *96*, 617.
- (80) Sarma, B. K.; Yousufuddin, M.; Kodadek, T. *Chem. Commun. Camb. Engl.* **2011**, *47*, 10590.
- (81) Gorske, B. C.; Bastian, B. L.; Geske, G. D.; Blackwell, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8928.
- (82) Gorske, B. C.; Stringer, J. R.; Bastian, B. L.; Fowler, S. A.; Blackwell, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16555.
- (83) Stringer, J. R.; Crapster, J. A.; Guzei, I. A.; Blackwell, H. E. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6068.
- (84) Santis, E. D.; Hjelmgaard, T.; Faure, S.; Roy, O.; Didierjean, C.; Alexander, B. D.; Siligardi, G.; Hussain, R.; Jávorfi, T.; Edwards, A. A.; Taillefumier, C. *Amino Acids* **2011**, *41*, 663.

- (85) Hjelmggaard, T.; Roy, O.; Nauton, L.; El-Ghozzi, M.; Avignant, D.; Didierjean, C.; Taillefumier, C.; Faure, S. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3564.
- (86) Caumes, C.; Fernandes, C.; Roy, O.; Hjelmggaard, T.; Wenger, E.; Didierjean, C.; Taillefumier, C.; Faure, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3626.
- (87) Hjelmggaard, T.; Faure, S.; Caumes, C.; De Santis, E.; Edwards, A. A.; Taillefumier, C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4100.
- (88) Roy, O.; Faure, S.; Thery, V.; Didierjean, C.; Taillefumier, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 921.
- (89) Yoo, B.; Shin, S. B. Y.; Huang, M. L.; Kirshenbaum, K. *Chem. - Eur. J.* **2010**, *16*, 5528.
- (90) Liskamp, R. M. J.; Rijkers, D. T. S.; Bakker, S. E. In *Modern Supramolecular Chemistry*; Diederich, F.; Stang, P. J.; Tykwinski, R. R., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2008; pp. 1–27.
- (91) Fournel, S.; Wieckowski, S.; Sun, W.; Trouche, N.; Dumortier, H.; Bianco, A.; Chaloin, O.; Habib, M.; Peter, J.-C.; Schneider, P.; Vray, B.; Toes, R. E.; Offringa, R.; Melief, C. J. M.; Hoebeke, J.; Guichard, G. *Nat. Chem. Biol.* **2005**, *1*, 377.
- (92) Trouche, N.; Wieckowski, S.; Sun, W.; Chaloin, O.; Hoebeke, J.; Fournel, S.; Guichard, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13480.
- (93) Hymowitz, S. G.; Ashkenazi, A. *Nat. Chem. Biol.* **2005**, *1*, 353.
- (94) Van Kooten, C.; Banchereau, J. *J. Leukoc. Biol.* **2000**, *67*, 2.
- (95) Diehl, L.; Den Boer, A. T.; van der Voort, E. I. H.; Melief, C. J. M.; Offringa, R.; Toes, R. E. M. *J. Mol. Med.* **2000**, *78*, 363.
- (96) Howard, L. M.; Miga, A. J.; Vanderlugt, C. L.; Canto, M. C. D.; Laman, J. D.; Noelle, R. J.; Miller, S. D. *J. Clin. Invest.* **1999**, *103*, 281.
- (97) Kirk, A. D.; Burkly, L. C.; Batty, D. S.; Baumgartner, R. E.; Berning, J. D.; Buchanan, K.; Fechner, J. H., Jr; Germond, R. L.; Kampen, R. L.; Patterson, N. B.; Swanson, S. J.; Tadaki, D. K.; TenHoor, C. N.; White, L.; Knechtle, S. J.; Harlan, D. M. *Nat. Med.* **1999**, *5*, 686.
- (98) Diehl, L.; den Boer, A. T.; Schoenberger, S. P.; van der Voort, E. I.; Schumacher, T. N.; Melief, C. J.; Offringa, R.; Toes, R. E. *Nat. Med.* **1999**, *5*, 774.
- (99) Sotomayor, E. M.; Borrello, I.; Tubb, E.; Rattis, F. M.; Bien, H.; Lu, Z.; Fein, S.; Schoenberger, S.; Levitsky, H. I. *Nat. Med.* **1999**, *5*, 780.
- (100) Ashcroft, F. M. *Ion channels and disease: channelopathies*; Academic Press: San Diego, 2000.
- (101) Wu, Y.-D.; Wang, D.-P.; Chan, K. W. K.; Yang, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11189.
- (102) Duncan, R.; Gaspar, R. *Mol. Pharm.* **2011**, *8*, 2101.
- (103) Lin, Y.; Taylor, S.; Li, H.; Fernando, K. A. S.; Qu, L.; Wang, W.; Gu, L.; Zhou, B.; Sun, Y.-P. *J. Mater. Chem.* **2004**, *14*, 527.
- (104) Martin, C. R.; Kohli, P. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2003**, *2*, 29.
- (105) Tasis, D.; Tagmatarchis, N.; Bianco, A.; Prato, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1105.
- (106) Bong, D. T.; Clark, T. D.; Granja, J. R.; Ghadiri, M. R. *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* **2001**, *40*, 988.
- (107) Ketchum, R.; Hu, W.; Cross, T. *Science* **1993**, *261*, 1457.
- (108) Langs, D. *Science* **1988**, *241*, 188.
- (109) Iijima, S. *Nature* **1991**, *354*, 56.
- (110) Song, L.; Hobaugh, M. R.; Shustak, C.; Cheley, S.; Bayley, H.; Gouaux, J. E. *Science* **1996**, *274*, 1859.
- (111) Schirmer, T.; Keller, T.; Wang, Y.; Rosenbusch, J. *Science* **1995**, *267*, 512.
- (112) Cowan, S. W.; Schirmer, T.; Rummel, G.; Steiert, M.; Ghosh, R.; Pauptit, R. A.; Jansonius, J. N.; Rosenbusch, J. P. *Nature* **1992**, *358*, 727.
- (113) Caspar, D. L. D.; Namba, K. *Adv. Biophys.* **1990**, *26*, 157.
- (114) Fernandez-Lopez, S.; Kim, H.-S.; Choi, E. C.; Delgado, M.; Granja, J. R.; Khasanov, A.; Kraehenbuehl, K.; Long, G.; Weinberger, D. A.; Wilcoxon, K. M.; Ghadiri, M. R. *Nature* **2001**, *412*, 452.
- (115) Hladky, S. B.; Haydon, D. A. *Nature* **1970**, *225*, 451.
- (116) Li, H.; DeRosier, D. J.; Nicholson, W. V.; Nogales, E.; Downing, K. H. *Structure* **2002**, *10*, 1317.
- (117) Weiss, M. S.; Schulz, G. E. *J. Mol. Biol.* **1992**, *227*, 493.
- (118) Namba, K.; Pattanayek, R.; Stubbs, G. *J. Mol. Biol.* **1989**, *208*, 307.
- (119) Graveland-Bikker, J. F.; Ipsen, R.; Otte, J.; de Kruif, C. G. *Langmuir* **2004**, *20*, 6841.
- (120) Rothmund, P. W. K.; Ekani-Nkodo, A.; Papadakis, N.; Kumar, A.; Fygenon, D. K.; Winfree, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16344.
- (121) Mitchell, J. C.; Harris, J. R.; Malo, J.; Bath, J.; Turberfield, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16342.
- (122) Sowinski, S.; Jolly, C.; Berninghausen, O.; Purbhoo, M. A.; Chauveau, A.; Köhler, K.; Oddos, S.; Eissmann, P.; Brodsky, F. M.; Hopkins, C.; Önfelt, B.; Sattentau, Q.; Davis, D. M. *Nat. Cell Biol.* **2008**, *10*, 211.

- (123) Spector, M. S.; Singh, A.; Messersmith, P. B.; Schnur, J. M. *Nano Lett.* **2001**, *1*, 375.
- (124) Hassall, C. H. *Chem Biol Pept Proc Am Pept Symp 3rd* **1972**, 153.
- (125) Montenegro, J.; Ghadiri, M. R.; Granja, J. R. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2955.
- (126) Suga, T.; Osada, S.; Kodama, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 42.
- (127) Taira, J.; Osada, S.; Hayashi, R.; Ueda, T.; Jelokhani-Niaraki, M.; Aoyagi, H.; Kodama, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, *83*, 683.
- (128) Fletcher, J. T.; Finlay, J. A.; Callow, M. E.; Callow, J. A.; Ghadiri, M. R. *Chem. - Eur. J.* **2007**, *13*, 4008.
- (129) Horne, W. S.; Wiethoff, C. M.; Cui, C.; Wilcoxon, K. M.; Amorin, M.; Ghadiri, M. R.; Nemerow, G. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5145.
- (130) Ghadiri, M. R.; Granja, J. R.; Buehler, L. K. *Nature* **1994**, *369*, 301.
- (131) Polaskova, M. E.; Ede, N. J.; Lambert, J. N. *Aust. J. Chem.* **1998**, *51*, 535.
- (132) Hourani, R.; Zhang, C.; van der Weegen, R.; Ruiz, L.; Li, C.; Keten, S.; Helms, B. A.; Xu, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15296.
- (133) Sanchez-Quesada, J.; Ghadiri, M. R.; Bayley, H.; Braha, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11757.
- (134) Motesharei, K.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11306.
- (135) Kim, H. S.; Hartgerink, J. D.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4417.
- (136) Motiei, L.; Rahimpour, S.; Thayer, D. A.; Wong, C.-H.; Ghadiri, M. R. *Chem. Commun.* **2009**, 3693.
- (137) Granja, J. R.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10785.
- (138) Sánchez-Quesada, J.; Sun Kim, H.; Ghadiri, M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2503.
- (139) Ghadiri, M. R.; Kobayashi, K.; Granja, J. R.; Chadha, R. K.; McRee, D. E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 93.
- (140) Sun, X.; Lorenzi, G. P. *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 1520.
- (141) De Greef, T. F. A.; Smulders, M. M. J.; Wolffs, M.; Schenning, A. P. H. J.; Sijbesma, R. P.; Meijer, E. W. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5687.
- (142) Amorin, R.; Brea, R. J.; Castedo, L.; Granja, J. R. *Heterocycles* **2006**, *67*, 575.
- (143) Reiriz, C.; Castedo, L.; Granja, J. R. *J. Pept. Sci.* **2008**, *14*, 241.
- (144) Brea, R. J.; Castedo, L.; Granja, J. R. *Chem. Commun.* **2007**, 3267.
- (145) Amorin, M.; Castedo, L.; Granja, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2844.
- (146) Reiriz, C.; Amorin, M.; García-Fandiño, R.; Castedo, L.; Granja, J. R. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4358.
- (147) Seebach, D.; Matthews, J. L.; Meden, A.; Wessels, T.; Baerlocher, C.; McCusker, L. B. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 173.
- (148) Gademann, K.; Ernst, M.; Hoyer, D.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1223.
- (149) Kienker, P. K.; DeGrado, W. F.; Lear, J. D. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1994**, *91*, 4859.
- (150) Karle, I. L.; Handa, B. K.; Hassall, C. H. *Acta Crystallogr. B* **1975**, *31*, 555.
- (151) Yang, J.; Dewal, M. B.; Shimizu, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8122.
- (152) Neu, H. C. *Science* **1992**, *257*, 1064.
- (153) Coates, A.; Hu, Y.; Bax, R.; Page, C. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 895.
- (154) Huang, H. W. *Biochemistry (Mosc.)* **2000**, *39*, 8347.
- (155) Ganz, T. *Nature* **2001**, *412*, 392.
- (156) Walsh; Wright. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 391.
- (157) Sitaram, N.; Nagaraj, R. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Biomembr.* **1999**, *1462*, 29.
- (158) Kim, H. S.; Hartgerink, J. D.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4417.
- (159) Chapman, R.; Jolliffe, K. A.; Perrier, S. *Aust. J. Chem.* **2010**, *63*, 1169.
- (160) Ten Cate, M. G. J.; Severin, N.; Börner, H. G. *Macromolecules* **2006**, *39*, 7831.
- (161) Couet, J.; Samuel, J. D. J. S.; Kopyshv, A.; Santer, S.; Biesalski, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3297.
- (162) Dehn, S.; Chapman, R.; Jolliffe, K. A.; Perrier, S. *Polym. Rev.* **2011**, *51*, 214.
- (163) Xu, T.; Zhao, N.; Ren, F.; Hourani, R.; Lee, M. T.; Shu, J. Y.; Mao, S.; Helms, B. A. *ACS Nano* **2011**, *5*, 1376.
- (164) Spatola, A. F. *Chem. Biochem. Amino Acids Pept. Proteins* **1983**, *7*, 257.
- (165) Grupe, R.; Baeck, B.; Niedrich, H. *J. Fuer Prakt. Chem.* **314**, 751.
- (166) Niedrich, H. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 3451.
- (167) Dupont, V.; Lecoq, A.; Mangeot, J. P.; Aubry, A.; Boussard, G.; Marraud, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8898.
- (168) Brosse, N.; Pinto, M.-F.; Jamart-Grégoire, B. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4370.
- (169) Brosse, N.; Pinto, M.-F.; Jamart-Grégoire, B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 205.
- (170) Brosse, N.; Pinto, M.-F.; Jamart-Grégoire, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 4757.

- (171) Hunter, C. A.; Sanders, J. K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525.
- (172) Hunter, C. A.; Lawson, K. R.; Perkins, J.; Urch, C. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2001**, 651.
- (173) Carpino, L. A.; Mansour, E.-S. M. E.; Sadat-Aalae, D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2611.
- (174) Zuckermann, R. N.; Kerr, J. M.; Kent, S. B. H.; Moos, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10646.
- (175) Naik, S. D.; Doraiswamy, L. K. *AIChE J.* **1998**, *44*, 612.
- (176) Grehn, L.; Ragnarsson, U. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4843.
- (177) Grehn, L.; Nyasse, B.; Ragnarsson, U. *Synthesis* **1997**, 1997, 1429.
- (178) Mäeorg, U.; Ragnarsson, U. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 681.
- (179) Ragnarsson, U.; Fransson, B.; Grehn, L. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **2000**, 1405.
- (180) Pinto, M.-F. Nouvelles voies de synthèse d'hydrazines fonctionnalisées: application à la préparation d'isoniazide monomarqué à l'azote 15 et d'alpha-hydrazinoesters chiraux. Thèse de doctorat, Université Henri Poincaré Nancy 1. Faculté des sciences et techniques: France, 2002.
- (181) He, L.; Li, J.-L.; Zhang, J.-J.; Su, P.; Zheng, S.-L. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 741.
- (182) Bogdal, D.; Loupy, A. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 710.
- (183) Quinn, J. F.; Razzano, D. A.; Golden, K. C.; Gregg, B. T. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6137.
- (184) Bouillon, I. Synthèses d'hydrazinopeptides. Thèse de doctorat, Institut national polytechnique de Lorraine: France, 2006.
- (185) Macdonald, S. J. F.; Clarke, G. D. E.; Dowle, M. D.; Harrison, L. A.; Hodgson, S. T.; Inglis, G. G. A.; Johnson, M. R.; Shah, P.; Upton, R. J.; Walls, S. B. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5166.
- (186) Le Grel, P.; Salaün, A.; Potel, M.; Le Grel, B.; Lassagne, F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5638.
- (187) Pedetour, M.; Arrault, A.; Averlant-Petit, M.-C.; Jamart-Grégoire, B. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5365.
- (188) Borthwick, A. D. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3641.
- (189) Fischer, P. M. *J. Pept. Sci.* **2003**, *9*, 9.
- (190) Naraoka, H.; Harada, K. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1986**, *9*, 1557.
- (191) Castro, B.; Dormoy, J. R.; Evin, G.; Selve, C. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *14*, 1219.
- (192) Kumar, S.; Wang, Q.; Sasaki, N. A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2084.
- (193) Gioia, M. L.; Leggio, A.; Liguori, A.; Perri, F.; Siciliano, C.; Viscomi, M. C. *Amino Acids* **2008**, *38*, 133.
- (194) Schwarz, H.; Arakawa, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5691.
- (195) Ramanathan, M.; Hou, D.-R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6143.
- (196) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective groups in organic synthesis*; New York, Royaume-Uni, 1999.
- (197) Sheehan, J. C.; Guziec, F. S. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3034.
- (198) Maryanoff, B. E.; Greco, M. N.; Zhang, H.-C.; Andrade-Gordon, P.; Kauffman, J. A.; Nicolaou, K. C.; Liu, A.; Brungs, P. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1225.
- (199) Aziz, J.; Hamze, A. *Protecting Groups*.
- (200) Schumann, I.; Boissonnas, R. A. *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 2235.
- (201) Smith, A. L.; Hwang, C. K.; Pitsinos, E.; Scarlato, G. R.; Nicolaou, K. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3134.
- (202) Kikugawa, Y.; Nagashima, A.; Sakamoto, T.; Miyazawa, E.; Shiiya, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6739.
- (203) Osby, J. O.; Martin, M. G.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2093.
- (204) Dasgupta, F.; Garegg, P. *J. Carbohydr. Chem.* **1988**, *7*, 701.
- (205) Costello, C. A.; Kreuzman, A. J.; Zmijewski, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7469.
- (206) Ramachandran, G. N.; Ramakrishnan, C.; Sasisekharan, V. *J. Mol. Biol.* **1963**, *7*, 95.
- (207) Cung, M.; Marraud, M.; Neel, J. *Ann. Chim.* **1972**, *7*, 183.
- (208) Kendrew, J. C.; Bodo, G.; Dintzis, H. M.; Parrish, R. G.; Wyckoff, H.; Phillips, D. C. *Nature* **1958**, *181*, 662.
- (209) Boussard, G.; Marraud, M.; Aubry, A. *Biopolymers* **1979**, *18*, 1297.
- (210) Milner-White, E. J. *J. Mol. Biol.* **1990**, *216*, 385.
- (211) Zalkin, A.; Forrester, J. D.; Templeton, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1810.
- (212) Geddes, A. J.; Parker, K. D.; Atkins, E. D. T.; Beighton, E. *J. Mol. Biol.* **1968**, *32*, 343.
- (213) Sunde, M.; Serpell, L. C.; Bartlam, M.; Fraser, P. E.; Pepys, M. B.; Blake, C. C. F. *J. Mol. Biol.* **1997**, *273*, 729.
- (214) Epand, R. M.; Vogel, H. J. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Biomembr.* **1999**, *1462*, 11.
- (215) Blake, C.; Serpell, L. *Structure* **1996**, *4*, 989.
- (216) Ross, C. A.; Poirier, M. A. *Nat. Med.* **2004**, *10 Suppl*, S10.
- (217) Formaggio, F.; Crisma, M.; Toniolo, C.; Broxterman, Q. B.; Kaptein, B.; Corbier, C.; Saviano, M.; Palladino, P.; Benedetti, E. *Macromolecules* **2003**, *36*, 8164.
- (218) Yang, D.; Li, B.; Ng, F.-F.; Yan, Y.-L.; Qu, J.; Wu, Y.-D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7303.

- (219) Andre, F.; Vicherat, A.; Boussard, G.; Aubry, A.; Marraud, M. *J. Pept. Res.* **1997**, *50*.
- (220) Bothner-By, A. A.; Stephens, R. L.; Lee, J.; Warren, C. D.; Jeanloz, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 811.
- (221) Freidinger, R. M.; Williams, P. D.; Tung, R. D.; Bock, M. G.; Pettibone, D. J.; Clineschmidt, B. V.; DiPardo, R. M.; Erb, J. M.; Garsky, V. M. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1843.
- (222) Bock, M. G.; DiPardo, R. M.; Williams, P. D.; Pettibone, D. J.; Clineschmidt, B. V.; Ball, R. G.; Veber, D. F.; Freidinger, R. M. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2321.
- (223) Marraud, M.; Dupont, V.; Grand, V.; Zerkout, S.; Lecoq, A.; Boussard, G.; Vidal, J.; Collet, A.; Aubry, A. *Biopolymers* **1993**, *33*, 1135.
- (224) Aubry, A.; Del Duca, V.; Pedone, C.; Zerkout, S.; Marraud, M. *Acta Crystallogr. C* **1999**, *55*, 439.
- (225) Boussard, G.; Marraud, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1825.
- (226) Aubry, A.; Cung, M. T.; Marraud, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7640.
- (227) Aubry, A.; Protas, J.; Boussard, G.; Marraud, M. *Acta Crystallogr. B* **1980**, *36*, 2822.
- (228) Alemán, C. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 1441.
- (229) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A. *Gaussian 09, Revision B. 01. Wallingford CT: Gaussian; Inc*, 2010.
- (230) Allix, F. *Etude physico-chimique d'organogels et d'aérogels de faible poids moléculaire dérivés d'acides aminés*; Vandoeuvre-les-Nancy, INPL, 2011.
- (231) Terech, P.; Weiss, R. G. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 3133.
- (232) Estroff, L. A.; Hamilton, A. D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1201.
- (233) Vioux, A.; Viau, L.; Volland, S.; Le Bideau, J. *Comptes Rendus Chim.* **2010**, *13*, 242.
- (234) Mizumo T. *KOBUNSHI RONBUNSHU* **2008**, *65*, 516.
- (235) Placin, F.; Desvergne, J.-P.; Cansell, F. *J. Mater. Chem.* **2000**, *10*, 2147.
- (236) Weng, W.; Beck, J. B.; Jamieson, A. M.; Rowan, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11663.
- (237) Rodríguez-Llansola, F.; Escuder, B.; Miravet, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11478.
- (238) Wicklein, A.; Ghosh, S.; Sommer, M.; Würthner, F.; Thelakkat, M. *ACS Nano* **2009**, *3*, 1107.
- (239) Kuang, G.-C.; Jia, X.-R.; Teng, M.-J.; Chen, E.-Q.; Li, W.-S.; Ji, Y. *Chem. Mater.* **2012**, *24*, 71.
- (240) Iwaura, R.; Shimizu, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4601.
- (241) Bastiat, G.; Leroux, J.-C. *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 3867.
- (242) Babu, S. S.; Prasanthkumar, S.; Ajayaghosh, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1766.
- (243) Ajayaghosh, A.; Varghese, R.; Praveen, V. K.; Mahesh, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3261.
- (244) Dutta, S.; Das, D.; Dasgupta, A.; Das, P. K. *Chem. - Eur. J.* **2010**, *16*, 1493.
- (245) Yang, Z. M.; Xu, K. M.; Guo, Z. F.; Guo, Z. H.; Xu, B. *Adv. Mater.* **2007**, *19*, 3152.
- (246) Terech, P.; Rossat, C.; Volino, F. *J. Colloid Interface Sci.* **2000**, *227*, 363.
- (247) George, S. J.; Ajayaghosh, A. *Chem. - Eur. J.* **2005**, *11*, 3217.
- (248) Socrates, G. *Infrared characteristic group frequencies* /; Wiley,; Chichester ;, c1980.
- (249) Lee, E. C.; Kim, D.; Jurečka, P.; Tarakeshwar, P.; Hobza, P.; Kim, K. S. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 3446.

Le motif *N*-aminoamide pour la synthèse d'oligomères linéaires et cycliques ; étude de son impact conformationnel.

Ce travail décrit la synthèse et l'étude structurale d'oligomères mixtes linéaires et cycliques, alternant des liens amides et *N*-aminoamides, nommés 1:1-[α/α -*N*-amino]mères. Le premier chapitre est consacré à l'étude bibliographique des méthodes de cyclisation des peptides et pseudopeptides ainsi qu'à leurs nombreuses applications. Il a été décrit que l'incorporation d'éléments potentiellement structurants, comme l'introduction de modifications du squelette peptidique, pourrait faciliter la cyclisation des oligomères linéaires. Dans cette optique, l'exploitation de travaux antérieurs du laboratoire, exposée dans le deuxième chapitre, a donné accès à de nouveaux 1:1-[α/α -*N*-amino]mères phtaloylés, puis aux premiers cyclo-1:1-[α/α -*N*-amino]mères protégés. La déprotection du groupement phtalimide d'un de ces composés cycliques ouvre de nouvelles perspectives comme la fonctionnalisation de l'atome d'azote déprotégé. Le troisième chapitre résume les analyses structurales réalisées et met principalement en avant les conformations originales qu'adoptent ces différents oligomères ainsi que l'influence du lien *N*-aminoamide. Les structures ont été établies grâce à une approche complète associant plusieurs techniques spectroscopiques (RMN, IR, fluorescence et diffraction des rayons X). Par exemple, l'analyse par diffraction des rayons X a permis de mettre en évidence la formation de nanotubes due à un empilement original de cyclotétramères déprotégés.

Mots clés : *N*-aminopeptides, oligomérisation, macrocycles, auto-assemblage, nanotubes, structuration.

The *N*-aminoamide motif for the synthesis of linear and cyclic oligomers; study of its conformational impact.

This work describes the synthesis and the structural study of linear and cyclic mixed oligomers alternating *N*-aminoamide and amide bonds, named 1:1-[α/α -*N*-amino]mers. The first chapter is a bibliographic study on cyclization methods of peptides and pseudopeptides (backbone modified peptides) and their applications. It has been described that the incorporation of potential structural elements, like introduction of changes to peptide backbone, could be facilitating the cyclization of linear oligomers. With this in mind, the use of previous work in our laboratory, discussed in the second chapter, gives access to new phtaloylated 1:1-[α/α -*N*-amino]mers and also to the first protected cyclo-1:1-[α/α -*N*-amino]mers. The deprotection of phtalimid group of one of these cyclic compounds opens up new opportunities like functionalization of the deprotected nitrogen atom. The third chapter sums up the results of the structural analyses and principally highlights the original conformations adopted by these different oligomers and the influence of the *N*-aminoamide bond. The structures were established through a complete study using several spectroscopic techniques (NMR, IR, fluorescence, X-ray crystallography). For example, the X ray studies highlight the formation of nanotubes through an original self-assembling of deprotected cyclotetramers.

Keywords : *N*-aminopeptides, oligomerization, macrocycles, self-assembling, nanotubes, structuration.