



HAL
open science

Synthèse et étude conformationnelle d'[alpha]-hydrazinopeptides linéaires et cycliques

Eugénie Romero

► **To cite this version:**

Eugénie Romero. Synthèse et étude conformationnelle d'[alpha]-hydrazinopeptides linéaires et cycliques. Alimentation et Nutrition. Université de Lorraine, 2015. Français. NNT : 2015LORR0232 . tel-01754492

HAL Id: tel-01754492

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01754492v1>

Submitted on 30 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>



Université de Lorraine (UL)

Ecole doctorale Sciences et Ingénierie des Ressources Procédés Produits Environnement (RP2E)

Laboratoire de Chimie Physique Macromoléculaire (LCPM) UMR CNRS-UL 7375

Thèse

En vue de l'obtention du grade de

Docteur de l'Université de Lorraine

Génie des Procédés et des Produits

par

Eugénie ROMERO

Synthèse et étude conformationnelle d' α -hydrazinopeptides linéaires et cycliques.

Soutenue publiquement le 17 septembre 2015 devant la commission d'examen :

Membres du jury :

Rapporteurs : Dr Philippe LEGREL (MCF, ICMV, Université de Rennes 1)

Pr David AITKEN (Pr, FST d'Orsay, Université Paris Sud XI)

Examineurs : Directeur: Pr Brigitte JAMART-GREGOIRE (Pr, LCPM, Université de Lorraine)

Co-directeur: Dr. Samir ACHERAR (MCF, LCPM, Université de Lorraine)

*N'allez pas là où le chemin peut mener.
Allez là où il n'y a pas de chemin et laissez une trace.*

Ralph Waldo Emerson

Remerciements

Victor Hugo a dit : les mots manquent aux émotions. Je le comprends aujourd'hui plus que jamais. Nulle aventure n'a de saveur si elle se vit seul. Mon aventure « thèse » en a beaucoup, et je vais tenter de n'oublier aucune des petites essences qui ont composés ce délicieux mélange.

Je tiens à remercier dans un premier temps mes directeurs de thèse Samir et Brigitte pour m'avoir donné l'occasion de vivre cette aventure. A Régis également, mon directeur de cœur.

A ma première chef, Malika, car c'est ici que tout a commencé. C'est ici qu'est née la passion.

A mes collègues de laboratoire qui ont su rendre le monde du travail plus agréable, en particulier Sébastien, Mohammed I et II, Miao, Jambon-beurre. A mes collègues qui sont devenus des amis, Carole Fabrice et Milo, Chrystel Olivier et Gabriel, Lulu, ma petite Lulu, Thibaut et Lisa, Claire, Emmanuel, Alex, Sophinette, Ivana, Amina, Fanny, Mathieu, David Fabien et Claude, Mélanie, Adeline. Parce que la finalité d'une thèse, même en science, c'est un bout de papier, mais surtout des gens incroyables, qui vous apportent tellement, naturellement, et qui font de vous une personne meilleure.

A mes amis, John, le vrai docteur, qui savait quand mon humeur avait besoin d'être déballée, ou lorsqu'elle avait juste besoin d'être noyée dans un verre de Montbazillac, Mathilde, Maëlle, Riri Anaïs et Thys (et Gaia !), Delphine Fred Baptiste et Mahé, merci à tous pour votre amitié plus précieuse que vous ne pouvez l'imaginer.

A mon parrain, ma marraine, ma merveilleuse filleule Louise, la prunelle de mes yeux, à mon frère, ma grand-mère Mémé Malo, qui me demande à chacune de mes visites de commenter ses prescriptions médicales et analyses : ton affection et ton camping paradis m'ont été d'un grand réconfort.

Au columbus café et leur Moka spécial, sans qui je n'aurai jamais pu accoucher de ce bébé de 300 pages. Une pensée toute particulière pour Lorène.

Un immense merci à vous tous. Vous avez été ma force pendant ces trois ans. Une thèse n'est définitivement et incontestablement pas une aventure solitaire.

A mon mentor, Ralph. Une personne sans qui je n'aurais jamais pu m'épanouir dans ma recherche, sans qui je n'aurai pas pu tenir la barre. Une personne sans qui je ne serai probablement pas Docteur. Tu as toujours eu les bons mots aux bons moments. Souvent des mots durs et pas évident à entendre, mais les mots justes pour que je relève la tête, que je grandisse. Je ne serai pas la chercheuse que je suis sans toi.

A mon conjoint, François. J'ai porté ma thèse, mais tu m'as supportée moi. Et pour ça, bravo, et merci. Tu as su me reconforter quand il le fallait, et rester silencieux quand il le fallait. Le voyage aurait été bien moins supportable sans toi. A mes parents, Patrice et Nathalie. Faire une thèse, c'est beau, mais faut-il encore arriver jusque là. Et si j'ai eu cette opportunité, celle de m'épanouir dans mon métier, c'est grâce à vous. Je vous dois tout ça. Ce diplôme, c'est le mien, mais c'est aussi le vôtre. Merci de m'avoir tendu votre oreille pour m'écouter, dans les mauvais moments, mais aussi dans les bons (mes premiers cristaux !). Alors merci mille fois à vous trois, merci d'avoir eu cette confiance inconditionnelle à mon égard. Vous ne connaissez rien à mon travail, mais vous me connaissez moi. Par cœur. Je ne serai pas la femme que je suis sans vous.

Une page de ma vie se tourne, et une nouvelle s'ouvre à moi, sans carte étudiante.

Eugénie

A Paris, le 28 janvier 2016

INTRODUCTION GÉNÉRALE..... 1

PARTIE A : SYNTHÈSE ET ÉTUDE CONFORMATIONNELLE DE DIFFÉRENTES SÉRIES D'OLIGOMÈRES LINÉAIRES IMPLIQUANT UN MOTIF α - N^α -HYDRAZINO. 9

Chapitre 1 : Synthèse des oligomères linéaires.....	10
I. Introduction	10
II. Synthèse des monomères α - N^α -hydrazino	12
a. Introduction.....	12
1. La N -amination d'acides α -aminés.....	13
- Le réarrangement de Shestakov	13
- Réduction d'un dérivé N -nitroso	13
- N -amination par la méthode à l'oxaziridine.....	13
2. Amination réductrice d' α -cétoesters	14
3. Amination électrophile d'énolates chiraux par des azodicarboxylates d'esters.....	15
4. La réaction de Mitsunobu	16
5. Réaction S_N2	17
b. Synthèse des N' -alkyl/benzyl <i>tert</i> -butyl carbazates.....	18
c. Préparation des α -hydroxyesters 2	21
d. Synthèse des précurseurs α - N^α -hydrazinoesters 3 par un mécanisme S_N2	22
e. Formation d' α - N^α -hydrazinoamides 4	23
f. Conclusion	24
III. Synthèse des différentes séries oligomères.....	24
a. Introduction.....	24
b. Réaction de couplage peptidique.....	25
c. Synthèse des oligomères mixtes 1:1[α / α - N^α -Bn-hydrazino]	27
1. Dimères 1:1[α / α - N^α -hydrazino] esters 6a-6d.....	27
2. Dimère 1:1[α - N^α -hydrazino/ α] ester hétérochiral 8	29
3. Trimères [α / α - N^α -hydrazino/ α] et [α - N^α -hydrazino/ α / α - N^α -hydrazino] esters et amides 10-13 .	29
4. Tétramères 1:1[α / α - N^α -Bn-hydrazino] esters et amides 14-17	32
5. Conclusion.....	33
d. Synthèse des linéaires mixtes 1:1[β / α - N^α -Bn-hydrazino]mères.....	33
1. Synthèse des dimères 1:1[β / α - N^α -Bn-hydrazino] ester et amide 18 et 19	34
2. Synthèse des trimères [α - N^α -hydrazino/ β / α - N^α -hydrazino] ester et amide 21 et 22.....	35
3. Synthèse du tétramère 1:1[β / α - N^α -Bn-hydrazino] ester 23	36
4. Conclusion.....	38
e. Synthèse des oligomères purs [α - N^α -Bn-hydrazino].....	39
1. Synthèse des dimères hétérochiraux [α - N^α -Bn-hydrazino] esters et amide 24 et 25.....	40
2. Synthèse des trimères [α - N^α -Bn-hydrazino] esters et amide 26 et 27.....	42
3. Synthèse du tétramère [α - N^α -Bn-hydrazino] ester 28	43

4.	Conclusion	45
IV.	Conclusion sur la synthèse des différentes séquences oligomériques	45
Chapitre 2 : Etude conformationnelle des oligomères linéaires		47
I.	Introduction	47
II.	Conformations générales des peptides	49
a.	Notation.....	49
b.	Les différents types de repliement.....	49
1.	Les hélices	50
2.	Les feuillettes β	50
3.	Les coudes (turns)	51
c.	Les dérivés de β -peptides	53
1.	Les β -peptides	53
2.	Les α - aminoxypeptides	54
3.	Les aza- θ^3 peptides.....	56
4.	Les hydrazinopeptides.....	56
d.	Les méthodes d'analyses.....	61
	La diffraction des Rayons X (RX).....	65
III.	Etude conformationnelle des monomères α - N^α -hydrazinoamides	66
IV.	Etude conformationnelle des oligo[α/α - N^α -Bn-hydrazino].....	84
a.	Dimères 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino] esters 6a-6d	85
1.	Etude à l'état cristallin.....	86
2.	Etude en solution	94
b.	Dimères 1:1[α - N^α -Bn-hydrazino/ α] ester et amide 8 et 9	101
c.	Trimères hétérochiraux [α/α - N^α -Bn-hydrazino/ α] et [α - N^α -Bn-hydrazino/ α/α - N^α -Bn-hydrazino], esters et amides 10-13	107
1.	Trimères esters 10 et 11.....	108
2.	Trimères amides 12 et 13.....	113
d.	Tétramères 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino] 14-17	119
e.	Conclusion générale sur la série 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino].....	119
V.	Etude conformationnelle des oligomères linéaires mixtes 1:1[β/α - N^α -Bn-hydrazino].....	121
a.	Dimères hétérochiraux 1:1[β/α - N^α -Bn-hydrazino] ester et amide 18 et 19.....	124
1.	Dimère hétérochiral 1:1[β/α - N^α -Bn-hydrazino] ester 18	124
2.	Dimère hétérochiral 1:1[β/α - N^α -Bn-hydrazino] amide 19	128
b.	Trimères [α - N^α -Bn-hydrazino/ β/α - N^α -Bn-hydrazino] ester et amide 21 et 22.....	131
1.	Trimère [α - N^α -Bn-hydrazino/ β/α - N^α -Bn-hydrazino] ester 21	131
2.	Trimère [α - N^α -Bn-hydrazino/ β/α - N^α -Bn-hydrazino] amide 22	134
c.	Conclusion sur la série 1:1[β/α - N^α -Bn-hydrazino].....	137
VI.	Etude conformationnelle des oligomères linéaires hétérochiraux purs [α - N^α -Bn-hydrazino]	139
a.	Dimères hétérochiraux purs [α - N^α -Bn-hydrazino] ester et amide 24 et 25	140
1.	Dimère hétérochiral pur [α - N^α -Bn-hydrazino] ester 24	140
2.	Dimère hétérochiral pur [α - N^α -Bn-hydrazino] amide 25	143
b.	Trimères hétérochiraux [α - N^α -Bn-hydrazino] ester et amide 26 et 27	146
1.	Trimère hétérochiral [α - N^α -Bn-hydrazino] ester 26.....	146
2.	Trimère hétérochiral α - N^α -Bn-hydrazino amide 27	149
c.	Tétramère hétérochiral [α - N^α -Bn-hydrazino] ester 28	152
d.	Conclusion	153
VII.	Conclusion sur l'étude conformationnelle des trois séquences oligomériques	154

**PARTIE B : SYNTHÈSE ET ÉTUDE CONFORMATIONNELLE DE CYCLOTÉTAMÈRES
[α/α -N $^{\alpha}$ -HYDRAZINO]. ÉTUDE DES PARAMÈTRES INFLUENÇANT L'ORGANISATION
NANOTUBULAIRE À L'ÉTAT CRISTALLIN.156**

INTRODUCTION157

Chapitre 1 : Synthèse des cyclotétramères 30-37 158

- I. Introduction 158
- II. Synthèse des macrocycles 30-37 161
 - a. Synthèse des cyclotétramères 1:1[α/α -N $^{\alpha}$ -Bn-hydrazino] 30-33 161
 - b. Synthèse du cyclotétramère hétérochiral débenzylé [α/α -hydrazino] 34 163
 - c. Synthèse des cyclotétramères 1:1[$\alpha/\text{aza-}\beta^3$] 35-37 163
 - d. Conclusion sur la synthèse des macrocycles 165

Chapitre 2 : Etude conformationnelle des différents cyclotétramères..... 167

- I. Introduction 167
- II. Les nanotubes 167
 - a. Les α -cyclopeptides 169
 - b. Les β -cyclopeptides 170
 - c. Les α/β -cyclopeptides..... 171
 - d. Les α/γ -cyclopeptides 172
 - e. Applications 173
- III. Description des résultats 177
 - a. Introduction 177
 - b. Techniques d'analyses 182
 - c. Résultats et discussion..... 186
 - 1. Etude du cyclotétramère hétérochiral 1:1[α/α -N $^{\alpha}$ -Bn-hydrazino] 30..... 186
 - 2. Cyclotétramère hétérochiral 1:1[α/α -N $^{\alpha}$ -Bn-hydrazino] 31 190
 - 3. Cyclotétramère hétérochiral 1:1[α/α -N $^{\alpha}$ -Bn-hydrazino] 32..... 193
 - 4. Cyclotétramère homochiral 1:1[α/α -N $^{\alpha}$ -Bn-hydrazino] 33 195
 - 5. Cyclotétramère hétérochiral débenzylé 1:1[α/α -hydrazino] 34 199
 - 6. Cyclotétramère 1:1[$\alpha/\text{aza-}\beta^3$] 35 200
 - 7. Cyclotétramère 1:1[$\alpha/\text{aza-}\beta^3$] 36 206
 - 8. Cyclotétramère 1:1[$\alpha/\text{aza-}\beta^3$] 37 208
 - 9. Établissement des paramètres influençant l'organisation nanotubulaires. 209
 - d. Conclusion sur l'étude des paramètres influençant l'organisation nanotubulaire dans le cristal 211
- IV. Conclusion générale sur la synthèse et l'étude conformationnelle des macrocycles 211

CONCLUSION GÉNÉRALE213

PARTIE EXPERIMENTALE216

GENERAL METHODS.....217

REFERENCES280

ABRÉVIATIONS/SYMBOLS/FORMULES

Å : angström

AA : résidu acide aminé

AcOEt : acétate d'éthyle

Ala : résidu alanine

ATR : Single Reflexion Attenuated Total Reflectance

Boc : *tert*-butyloxycarbonyle

Boc₂O : dicarbonate de di-*tert*-butyle

Bn : benzyle

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

COSY : COrrrelation SpectroscopY

CH₂Cl₂ : dichlorométhane

DCC : dicyclohexylcarbodiimide

DEAD : diéthylazodicarboxylate

DIPEA : N,N'-diisopropyléthylamine

DMAP : 4,4-diméthylaminopyridine

DMF : N,N'-diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

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

eq. : équivalent

Et : éthyle

Et₂O : éther diéthylique

EtOH : éthanol

Fmoc : 9-fluorénylméthylèneoxycarbonyle

Gly : résidu glycine

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

HBTU : hexafluorophosphate de 2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium

HOBt : *N*-hydroxybenzotriazole

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

***i*-Bu** : isobutyle

***i*-Pr** : isopropyle

IR : infrarouge

Leu : résidu leucine

M : molaire

Me : méthyle

MeOH : méthanol

MgSO₄ : sulfate de magnésium

mmole : millimole

NaHCO₃ : hydrogénocarbonate de sodium

NH₄OH : hydroxide d'ammonium

NMM : *N*-méthylmorpholine

NOE : Nuclear Overhauser Effect

NOESY : Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy

Ph : phényle

pH : potentiel hydrogène

EP : éther de pétrole

Phe : résidu phénylalanine

Pht : phtalimide

Piv : pivaloyle

ppm : partie par million

Pro : résidu proline

Rdt : rendement

R_f : rapport frontal

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

ROESY : Rotation frame nuclear Overhauser Effect Spectroscopy

RX : rayons X

TA : température ambiante

tBu : *tert*-butyle

TFA : acide trifluoroacétique

THF : tétrahydrofurane

TOCSY : TOtally Correlated SpectroscopY

UV : ultraviolet

Val : résidu Valine

Z : benzyloxycarbone

ZOSu : benzyloxycarbone-*N*-hydroxysuccinimide

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Les protéines sont constituées de peptides, eux-mêmes issus d'assemblages macromoléculaires biologiques formés par des enchaînements d'acides α -aminés reliés entre eux par des liaisons amides, dites liaisons peptidiques. Ces composés bénéficient de beaucoup d'intérêt de par leur diversité biologique et chimique. Il existe en effet 20 résidus aminoacides naturels. Les possibilités de composition d'un peptide sont donc innombrables. Les protéines et peptides constituent la famille de composés la plus répandue aussi bien dans le règne animal que végétal et sont impliqués dans de nombreux phénomènes biologiques vitaux (neurotransmetteurs, hormones, ou neuromodulateurs). Ils sont à l'origine de nombreux mécanismes indispensables à la vie comme la respiration, la reproduction ou encore les défenses immunitaires. Leur synthèse et étude chimique comme biologique représentent donc un enjeu réel, dans plusieurs domaines essentiels comme la médecine.¹

Cependant, ces composés naturels présentent des limites, tant d'un point de vue synthétique que conformationnel. En effet, les peptides sont notamment très sensibles aux protéases, et posent donc des problèmes de biodégradabilité.^{1,2} Toutes ces limites ont poussé les chercheurs à développer des nouveaux composés à même de palier aux problèmes rencontrés avec les peptides naturels. Plusieurs approches sont envisageables, mais la voie privilégiée par les chercheurs est la modification du peptide au niveau du squelette d'une part, et au niveau des chaînes latérales d'autre part. Ces modifications impliquent des conséquences chimiques et biologiques, comme la résistance aux protéases, leur hydrophilie/lipophilie, et donc par conséquent leur activité biologique. La modification du squelette mène à une nouvelle famille de composés : les pseudopeptides. Le choix de cette modification sur le squelette peptidique semble être la plus convoitée, les chaînes latérales semblant présenter un intérêt indispensable à la reconnaissance biologique dans les phénomènes de type « hôte-invité ». La conséquence première de cette modification réside dans le changement de la conformation adoptée et donc de la structuration secondaire et tridimensionnelle de la molécule. Cet aspect permet ainsi de choisir le design de la molécule en fonction de la structure secondaire souhaitée, pour une meilleure spécificité et reconnaissance au récepteur ciblé. De plus, l'intérêt pour les pseudopeptides réside également dans la restriction des conformations possibles, en limitant la flexibilité de ces nouveaux composés. Une méthode permettant d'accéder à des pseudopeptides de ce type a été l'introduction d'hétéroatomes dans le squelette.

Dans ce contexte, notre laboratoire (Laboratoire de Chimie Physique Macromoléculaire) s'est penché sur cette nouvelle famille de composés, et tout particulièrement sur les pseudopeptides bis-azotés. Parmi ces composés nous comptons trois sous-familles, toutes étudiées dans notre laboratoire : les hydrazinopeptides,^{3,4,5,6,7} les *N*-aminopeptides,^{8,9} et les azapeptides^{10,11} (Schéma 1).

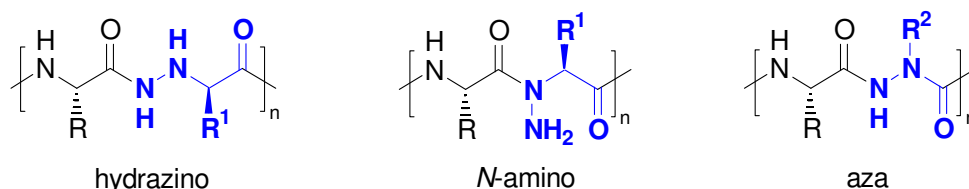


Schéma 1: Différents liens pseudopeptidiques bis-azotés

La recherche dans le domaine des pseudopeptides a donc connu un bel essor ces dernières décennies. De nombreuses méthodes permettant la modification du squelette peptidique ont été développées. Nous avons ainsi vu l'émergence de nouveaux composés, comme les peptoïdes, les azapeptides, les β -peptides, hydrazinopeptides, α -aminoxy, aza-.... En faire une liste exhaustive semble peu envisageable.¹²

Nous nous sommes concentrés lors de ces travaux sur l'étude du motif α - N^α -hydrazino, qui est un pseudo β -aminoacide. Les β -peptides se sont récemment révélés être des structures d'une stabilité structurale plus élevée que les α -peptides.^{13,14,15,16}

Ces nouvelles structures moléculaires capables de s'organiser en une structure bien définie en solution sont appelées foldamères. Il s'agit d'un concept définissant des structures chimiques artificielles capables de mimer la structure tridimensionnelle des peptides et protéines, et s'auto-organisant de manière bien définie en solution.^{17,18,19,20}

Gellman et Seebach ont mené de nombreuses recherches sur ces β -peptides.^{21,22} Ces résultats prometteurs ont ouvert la voie à de nombreuses études sur une grande variété de β -peptides (encombrement des chaînes latérales, linéaires ou cycliques, stéréochimiques, etc...). Toutes ces études permettent aujourd'hui une vision plus globale des conformations adoptées par les β -peptides.^{23,24,25} Ces organisations secondaires sont dépendantes de la structure des résidus ainsi que de la stéréochimie de la molécule, et diffèrent par leur taille, leur pas d'hélice, et le sens du pas d'hélice formée par les liaisons hydrogène, lorsque la structuration adoptée est hélicoïdale. Nous pouvons notamment dénombrer les hélices 12- et 14-, les plus couramment observées pour les β -peptides, les hélices 10-, 8-, ou encore les hélices mixtes 12/10-. Des études conformationnelles et biologiques ont par la suite démontré que les β -peptides étaient très stables à la dégradation protéolytique *in vitro* et *in vivo*.^{14,26,27}

Dans un premier temps, les études concernant les foldamères se sont tout d'abord rassemblées autour d'oligomères purs, ne contenant qu'un seul type de résidu. Les études concernant les oligomères mixtes n'ont prouvé leur intérêt que plus récemment, et ceux capables de s'autostructurer en une organisation bien définie en solution sont appelés foldamères hétérogènes. De par le grand nombre de sous-unités possibles, l'étude des foldamères mixtes s'est révélée très large, en commençant par le remplacement d' α -peptides naturels par leurs homologues β -.^{13,14,15,16,19,20}

Les études sur les oligomères mixtes (α/β , β/γ ou α/γ)^{22,28,29} ont connu ces dernières années un essor exponentiel. En effet, ils se sont révélés être de très bons candidats pour le design de foldamères. Dans la grande diversité des squelettes hétérogènes, ceux comportant un acide α -aminé sont les plus étudiés, en raison de l'accès à ces composés naturels dans le commerce.

De plus, ces oligomères mixtes présentent un réel intérêt conformationnel. En effet, l'unité β -aminoacide permet d'introduire une organisation conformationnelle spécifique, tandis que l'unité α -aminoacide permet la reconnaissance avec les récepteurs, ainsi que l'introduction de chaînes latérales judicieusement choisies. Les oligomères hétérogènes α/β ont largement fait leur preuve en tant que foldamères biologiquement actifs, grâce à l'association d'une structure tridimensionnelle bien définie, et des groupements latéraux fonctionnels.²⁸

Dans le contexte du développement de nouveaux motifs β -pseudopeptidiques, un intérêt tout particulier a été porté sur les α -hydrazinopeptides (figure 1). En effet, l'ajout d'un azote supplémentaire dans le squelette permet l'accès à de nouvelles structurations intramoléculaires. Ces motifs semblent donc tout à fait appropriés à l'élaboration de nouveaux foldamères.^{15,20} Ces études ont rapidement montré la capacité de ces motifs α -hydrazino à s'organiser en une structuration intramoléculaire particulière: l'hydrazinoturn.

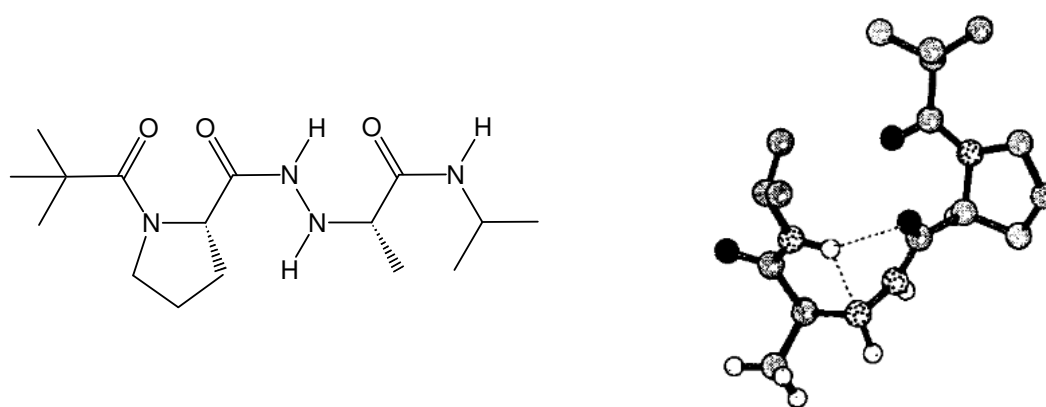


Figure 1 : structure cristalline d'un hydrazinopeptide : Piv-Pro-hAla-NhiPr de Marraud.

Cette structuration implique un pseudocycle C_8 stabilisé par une liaison hydrogène bifide (C_5). C'est dans notre laboratoire que Marraud et al. ont démontré cette structuration pour la première fois sur un α - N^α -hydrazino (figure 1).³⁰ L'équipe de Seebach a travaillé sur l'étude de pseudopeptides purs α - N^α -hydrazino et a démontré la présence de cette auto-structuration à l'état cristallin, pour le monomère (figure 2).²⁷

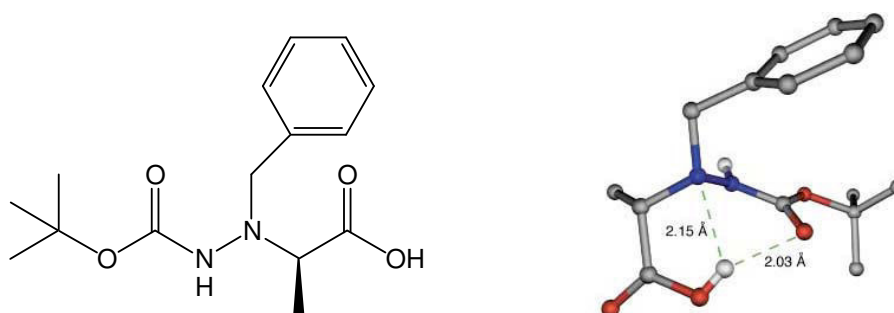


Figure 2: Structure cristalline d'un α - N^α -hydrazinoacide de Dieter Seebach.²⁷

Cette structuration en hydrazinoturn a également été démontrée dans les aza- β^3 -peptides qui sont en réalité des α - N^α -hydrazinoglycines particuliers, dépourvus de carbone asymétrique (figure 3).³¹

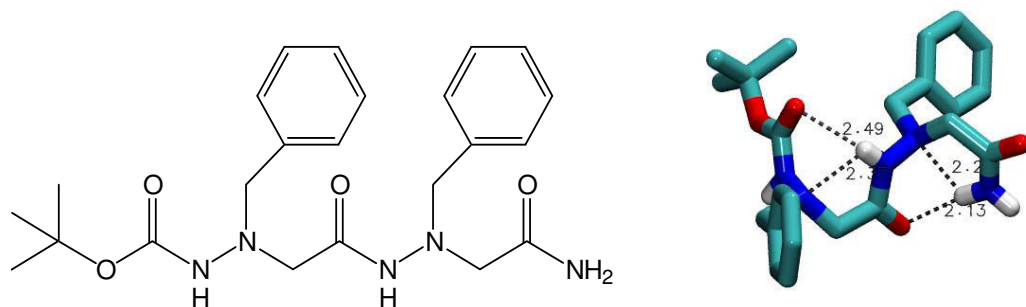


Figure 3: Structure cristalline d'un dimère amide aza- β^3 de Philippe Le Grel³²

Au laboratoire, de nombreuses recherches sur une synthèse efficace d' α -hydrazinoesters énantiomériquement purs ont été effectuées. Lors d'une thèse soutenue en 2008 par Isabelle Bouillon, une nouvelle stratégie a permis la synthèse d' α/α - N^α -Z-hydrazinoesters. Cependant, cette synthèse n'a pas permis l'obtention de ces motifs α - N^α -hydrazino avec des rendements corrects, et le groupement Z (benzyloxycarbonyle) a posé des problèmes d'analyses conformationnelles de ces composés. La déprotection du N^α a été réalisée mais n'a pas permis de palier aux problèmes rencontrés précédemment, dû à la très faible solubilité des composés N^α -Z-déprotégés. Très récemment, lors d'une thèse réalisée au laboratoire, une méthode de synthèse très efficace pour l'obtention de motifs α - N^α -Bn-hydrazinoesters a été mise au point.³² Le remplacement du groupement Z par un groupement Bn a permis d'améliorer considérablement les rendements de synthèse ainsi que de faciliter les analyses structurales.

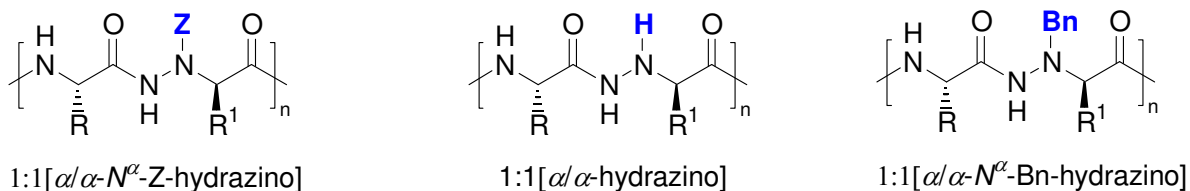


Schéma 2: Oligomères mixtes 1:1[α/α - N^α -Z-hydrazino], 1:1[α/α -hydrazino], et 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino]

Nous avons pu obtenir des oligomères 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino] esters et amides, avec des rendements très acceptables. Le choix de l'acide α -aminé s'est porté sur la Leucine, de par les rendements très élevés de ce couplage peptidique. La nomenclature utilisée pour ces oligomères est issue de la nomenclature mise en place par Gellman et al. en 1998,¹⁷ lors de l'étude de pseudopeptides mixtes.

La première partie de cette thèse s'inscrit dans la continuité de ces travaux. Nous avons cherché à synthétiser différentes familles d'oligomères possédant le motif α - N^α -hydrazino afin de comparer ces différentes séquences entre elles et tenter de déduire les paramètres structuraux favorisant l'auto-structuration des oligomères en solution et à l'état cristallin. Nous avons particulièrement étudié trois séries : les oligomères 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino] esters et amides, étude débutée par Ralph-Olivier Moussodia, comprenant une séquence alternée d'acides α -aminés, ici la Leucine, et de motifs α - N^α -Bn-hydrazino, les oligomères

1:1 [β/α - N^α -Bn-hydrazino], comprenant une séquence alternée d'acides β -aminés, et de motifs α - N^α -Bn-hydrazino, et enfin la séquence d'oligomères purs [α - N^α -Bn-hydrazino].

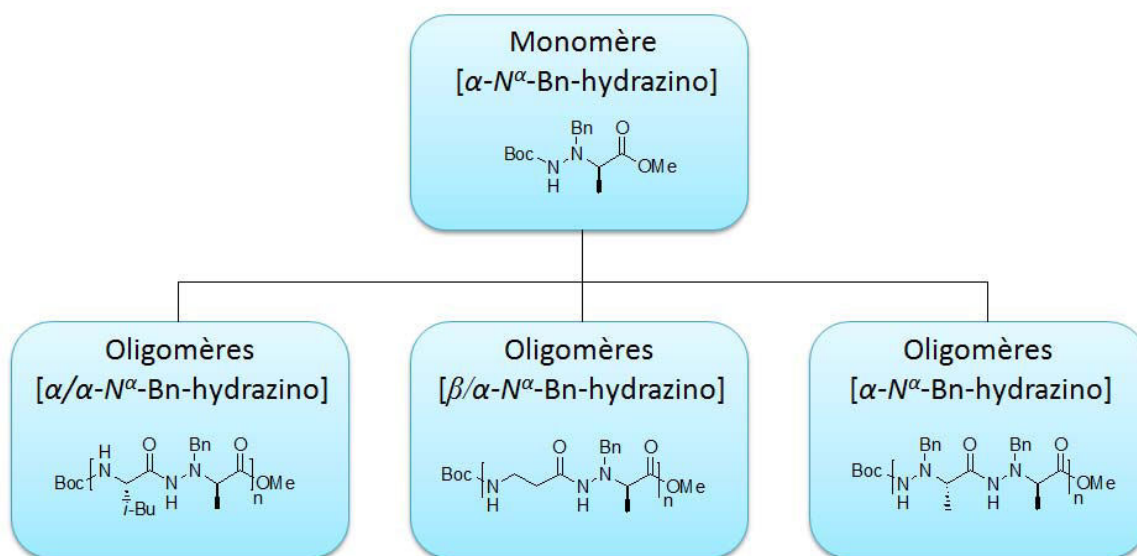


Figure 4: Structure chimique des différents oligomères souhaités

Dans la deuxième partie de ces travaux, nous nous sommes intéressés à l'étude de macrocycles pseudopeptidiques ainsi que leur capacité à s'auto-assembler en nanotubes.

Hassall et al. sont les premiers à avoir émis l'hypothèse que les cyclopeptides/cyclopseudopeptides α - et β -aminés devraient avoir la capacité de s'auto-structurer en nanotubes.³³ De Santis et al. ont effectués des calculs théoriques, qui confirment cette prédiction quant à l'obtention de nanotubes à partir de cyclopeptides α -aminés possédant un enchaînement de centres chiraux D et L .³⁴ De nombreuses études ont suivi ces prédictions et Ghadiri et al. ont été les premiers à prouver l'empilement en nanotubes d'un cyclopeptide α -aminé (Figure 5).³⁵

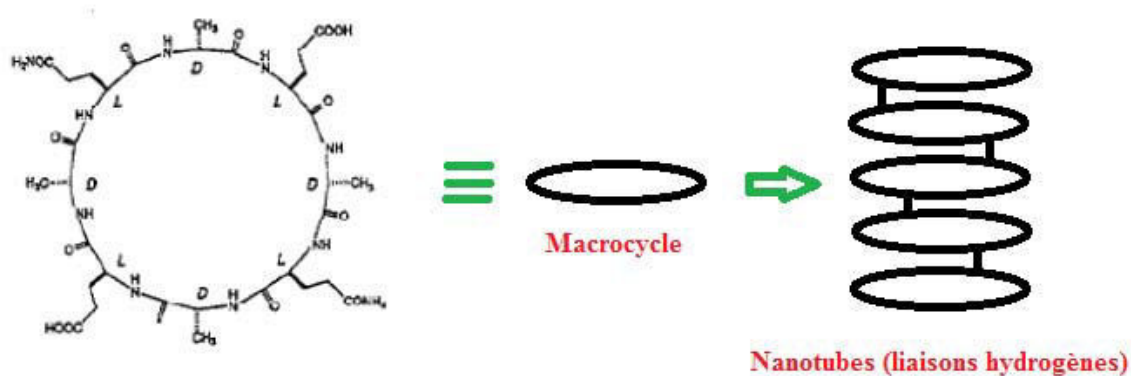


Figure 5: Formation d'un nanotube par auto-assemblage³⁵

Ainsi, lors de la formation d'un nanotube, les liens amides NH et C=O sont alignés parallèlement à la longueur du tube tandis que leurs chaînes latérales sont projetées en position pseudo-équatoriale vers l'extérieur du nanotube. Cette conformation, autorisant cet arrangement vertical des donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène, est fondamentale dans le processus d'auto-assemblage en feuillets β et est un élément primordial à prendre en considération pour le design de peptides cycliques pour la formation de nanotubes.

De nombreux macrocycles pseudopeptidiques ont par la suite été étudiés et plusieurs d'entre eux ont démontré une organisation en nanotubes, préparés notamment à partir d'acides β -aminés et l'alternance d'acides α - et β -aminés.³⁶ L'introduction d'hétéroatomes a conduit à de nouveaux cyclopseudopeptides. Ainsi, Dan Yang et son équipe ont travaillé sur des cycles 1:1[α/α -aminoxy], qui ont montré la capacité à s'organiser en nanotubes. Le Grel et al. ont réalisé la synthèse et l'étude de cyclopseudopeptides purs aza- β .³⁷ Ces derniers n'ont pas la capacité de s'organiser de la sorte, ceci dû à une forte structuration intramoléculaire qui implique un repliement du squelette sur lui-même. Le cycle n'est alors pas plan et rend défavorable l'empilement des macrocycles en nanotubes (Figure 5).³⁷

Au laboratoire, nous avons montré que des cycles mixtes pseudopeptidiques étaient capables de s'auto-structurer en nanotubes,³⁸ notamment des macrocycles composés d'une alternance d'acides α -aminés et de motifs α - N^α -Bn-hydrazino.³⁹ (figure 5, schéma 3)

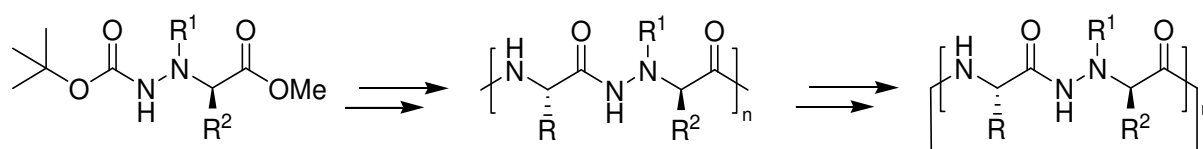


Schéma 3: Synthèse des oligomères linéaires et cycliques 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino] à partir des monomères α - N^α -hydrazinoesters

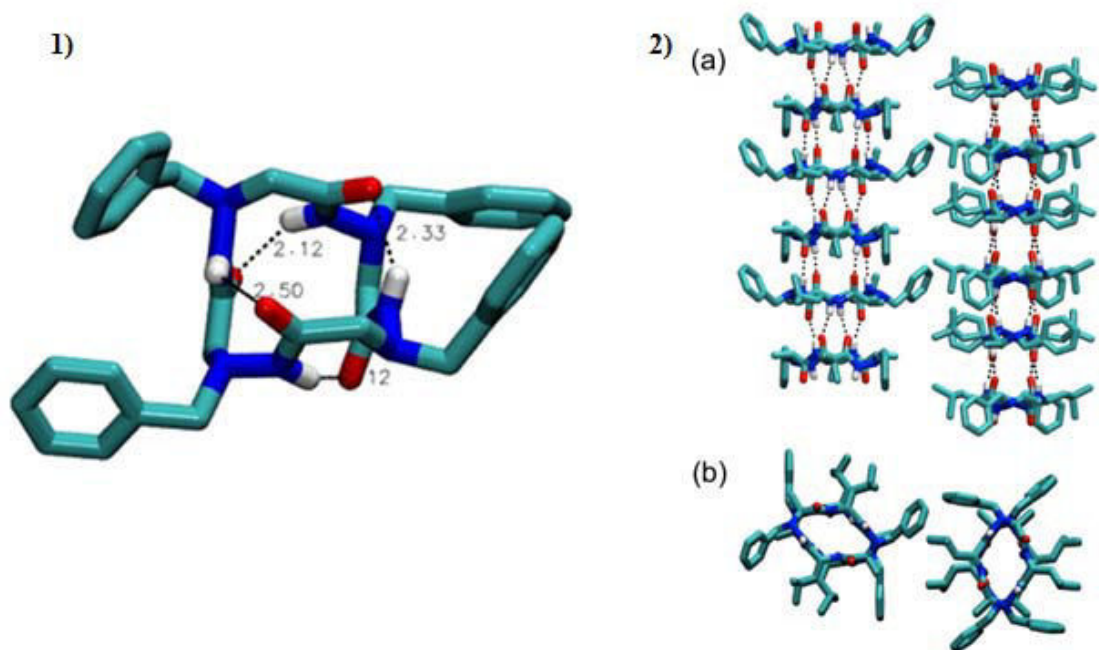


Figure 6: 1) Autostructuration d'un cyclotérapeptide aza- β^3 . 2) Structure chimique du cyclotétramère hétérochiral 1:1[α/α - N^α -hydrazino] et vue de l'organisation nanotubulaire dans le cristal. (a) vue de côté, (b) vue du dessus

C'est donc dans ce contexte que s'inscrira la deuxième partie des travaux de cette thèse. Nous avons cherché à identifier les paramètres capable de promouvoir l'organisation nanotubulaire grâce à l'étude de plusieurs cyclotétrapseudopeptides alternant des motifs α -aminés et de motifs α - N^α -Bn-hydrazino (ou aza- β^3) diversement substitués et tenterons après comparaison de relever les paramètres structuraux favorisant la formation de nanotubes en présence de solvant et à l'état cristallin.

Ce manuscrit sera donc articulé en deux grandes parties:

- ✓ **Partie A** : Synthèse et étude conformationnelle des monomères [α - N^α -hydrazino], des oligomères linéaires 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino], des oligomères linéaires 1:1[β/α - N^α -Bn-hydrazino], ainsi que des oligomères linéaires purs [α - N^α -Bn-hydrazino].
- ✓ **Partie B** : Synthèse et étude conformationnelle de cyclotétrapseudopeptides comprenant un motif α - N^α -hydrazino, et étude des paramètres influençant l'organisation nanotubulaire à l'état cristallin.

PARTIE A
**Synthèse et étude conformationnelle de différentes séries d'oligomères
linéaires impliquant un motif α - N^α -hydrazino.**

Chapitre 1 : Synthèse des oligomères linéaires

I. Introduction

L'objectif premier de ces travaux réside dans la synthèse d'oligomères linéaires, impliquant un motif α - N^α -hydrazino, substitué en N^α -Bn, N^β -Boc, choix justifié lors de précédents travaux réalisés au laboratoire.³² En effet, ces groupements protecteurs dits orthogonaux permettent la synthèse des oligomères linéaires par couplage peptidique, sans déprotection du produit ou des groupements protecteurs non concernés. Le groupement N^α -Bn a été choisi pour des raisons de solubilité. Les trois séries linéaires envisagées, après synthèse du monomère α - N^α -hydrazino, sont les oligomères 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino] esters et amides débutée par Ralph-Olivier Moussodia, comprenant une séquence alternée d'acides α -aminés, ici la Leucine, et de motifs α - N^α -Bn-hydrazino, les oligomères 1:1[β/α - N^α -Bn-hydrazino], comprenant une séquence alternée d'acides β -aminés, et de motifs α - N^α -Bn-hydrazino, et enfin la séquence d'oligomères purs α - N^α -Bn-hydrazino (Figure 6).

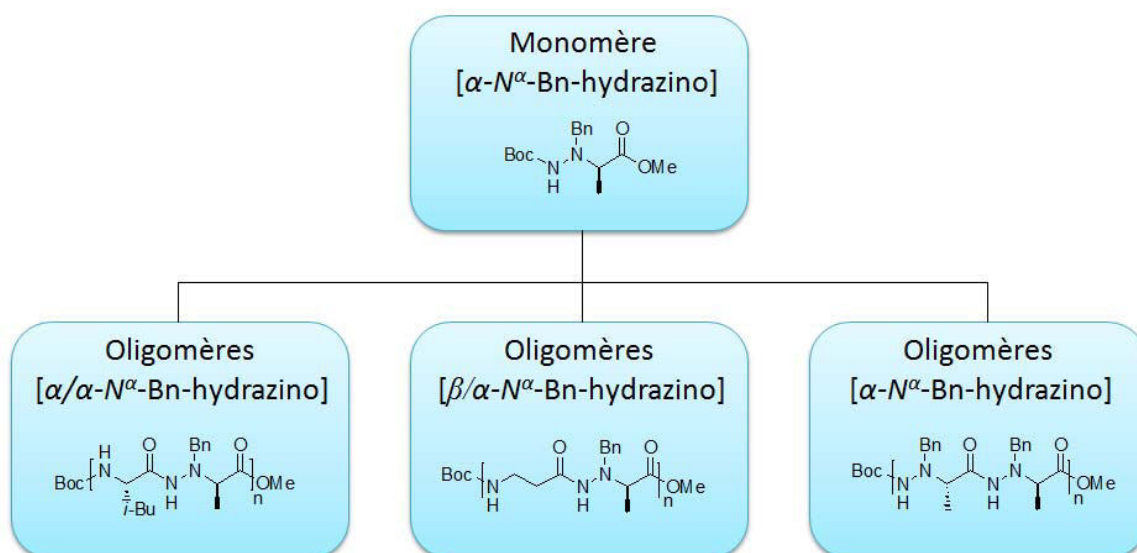


Figure 7 : Structure chimique des différentes séries d'oligomères désirées

L'objectif de la synthèse de ces trois séquences est de pouvoir les étudier, à l'état cristallin et en solution, puis les comparer entre elles pour ainsi en déduire les paramètres structuraux favorisant l'auto-structuration de ces séries oligomériques. Nous pourrions ainsi conclure sur l'influence du motif α - N^α -Bn-hydrazino impliqué dans diverses séquences : une séquence mixte impliquant un acide α -aminé, une séquence mixte impliquant un acide β -aminé, et une série pseudopeptidique pure, composée uniquement de ce motif α - N^α -Bn-hydrazino. L'intérêt de l'étude de la première séquence, [α/α - N^α -Bn-hydrazino], est de pousser plus loin la compréhension de ces composés à travers leur structuration adoptée à l'état solution mais également à l'état cristallin. En ce qui concerne la seconde série étudiée, l'intérêt est de comprendre l'influence de l'acide aminé impliqué dans la séquence pseudopeptidique.

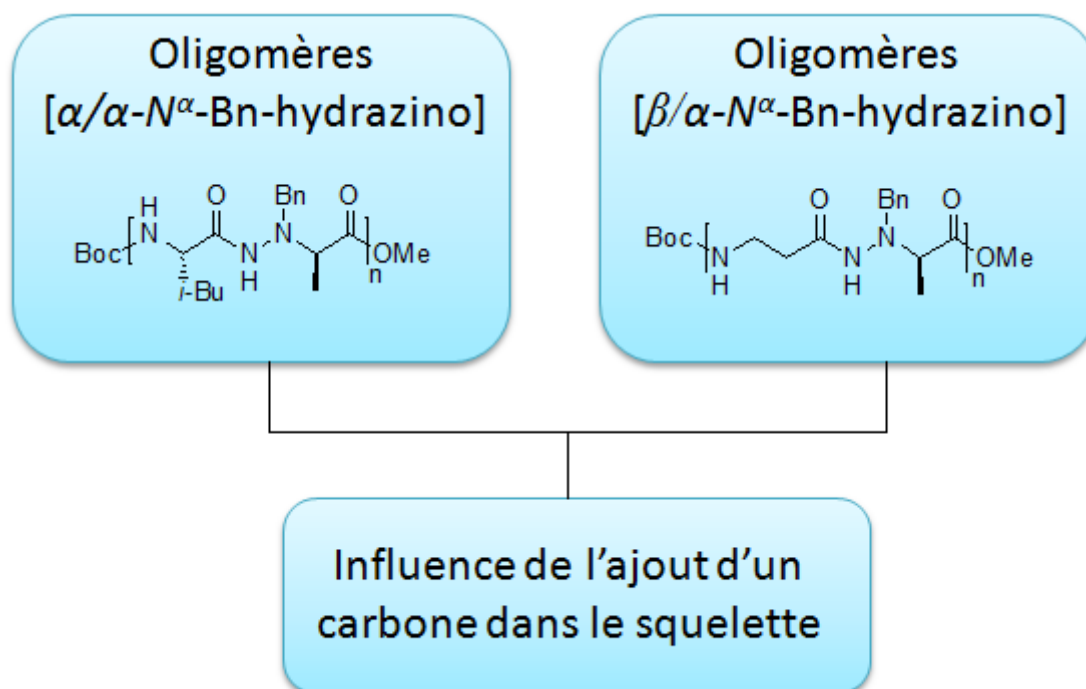


Figure 8 : Comparaison des séries 1:1[α/α - N^{α} -Bn-hydrazino] et 1:1[β/α - N^{α} -Bn-hydrazino].

La comparaison des séries 1:1[α/α - N^{α} -Bn-hydrazino] et 1:1[β/α - N^{α} -Bn-hydrazino], grâce à l'étude structurale des différents oligomères, nous permettra de comprendre l'influence de l'ajout d'un carbone sur la chaîne peptidique, par le remplacement d'un acide α -aminé par un acide β -aminé. Il est cependant à noter que la chaîne latérale présente sur l'acide α -aminé disparaît au profit d'un hydrogène. En effet, notre choix d'acide β -aminé s'est porté sur la β -alanine. Les conclusions faites sur la comparaison de ces deux séries oligomériques devront être faites en tenant compte de ce deuxième changement de paramètre (figure 7).

Enfin nous avons réalisé l'étude de la troisième séquence oligomérique, seule séquence pure pseudopeptidique. Des synthèses de telles séries purs α - N^{α} -hydrazino ont déjà été réalisées, mais aucune étude n'a permis de déterminer la structuration adoptée en solution ou à l'état cristallin par ces composés. Nous nous proposons donc d'établir la toute première étude conformationnelle efficace sur une série pure α - N^{α} -Bn-hydrazinoalanine.

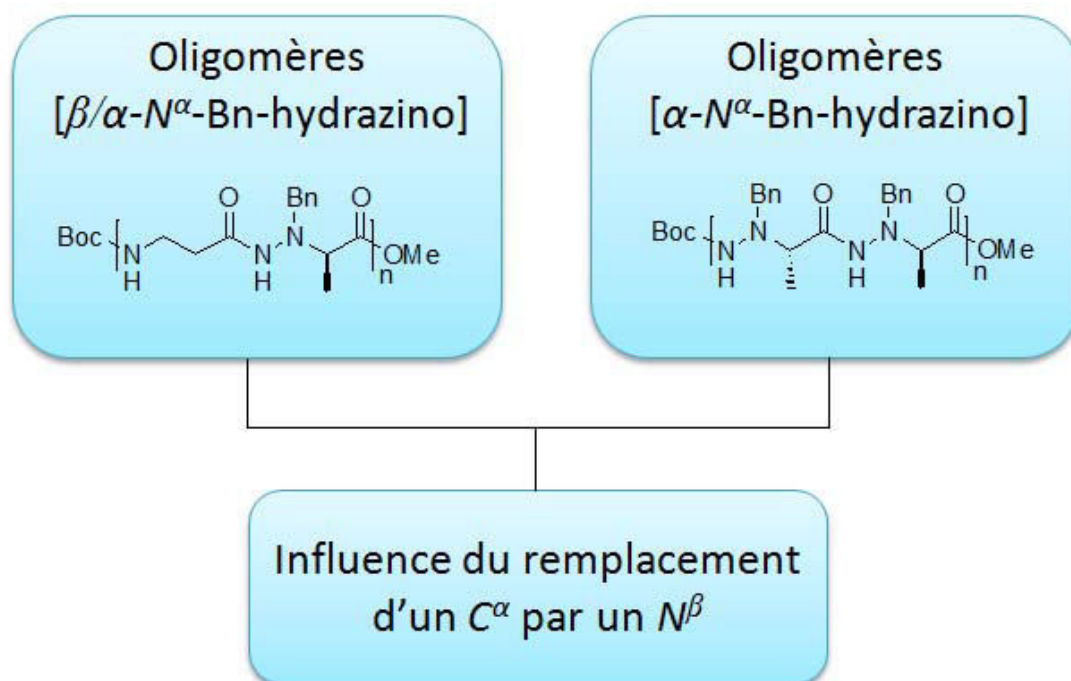


Figure 9: Comparaison des séries 1:1[β/α- N^α -Bn-hydrazino] et pure [α- N^α -Bn-hydrazino]

De plus, la comparaison des séries 1:1[β/α- N^α -Bn-hydrazino] et pure [α- N^α -Bn-hydrazino] nous amènera à comprendre l'influence du remplacement d'un carbone par un hétéroatome dans le squelette peptidique, par le remplacement de l'acide β-aminé par un motif α- N^α -hydrazino. Notons cependant que le remplacement de notre l'acide β-aminé par le motif α- N^α -Bn-hydrazino implique la présence d'une chaîne latérale supplémentaire, sur l'azote sp^3 . Ce paramètre sera donc à prendre en considération lors de l'établissement des conclusions sur cette comparaison.

Dans un tout premier temps, il est nécessaire de synthétiser le monomère α- N^α -hydrazinoester, qui sera par la suite impliqué dans les différentes séquences oligomériques que nous souhaitons étudier. L'élaboration d'une stratégie de synthèse efficace pour l'obtention de ces unités hydrazinoesters substituées a préalablement été réalisée par Ralph-Olivier Moussodia, lors des travaux précédents nos études. Afin de situer nos travaux dans leur contexte, nous allons donc présenter l'étude bibliographique et les travaux précédemment réalisés au laboratoire afin de mieux comprendre l'intérêt de nos recherches actuelles.

II. Synthèse des monomères α- N^α -hydrazino

a. Introduction

Plusieurs groupes de recherches se sont intéressés à la synthèse de monomères α- N^α -hydrazino. On doit à Traube, en 1896,⁴⁰ le tout premier α-hydrazinoacide, obtenu à partir des

acides α -aminés correspondants. Un grand nombre de synthèses de ces monomères ont suivi, mais toutes se sont révélées difficiles à mettre en œuvre.⁴¹ Les principales méthodes de synthèse de ces α -hydrazino, acides ou esters, décrites dans la littérature sont les suivantes :

- ✓ La *N*-amination d'acides α -aminés,
- ✓ L'amination réductrice d' α -cétocarbonylés,
- ✓ L'amination électrophile d'énolates,
- ✓ La réaction de Mitsunobu,
- ✓ La réaction de substitution nucléophile d'ordre 2 (S_N2)

1. La *N*-amination d'acides α -aminés

- Le réarrangement de Shestakov

Gustafsson et al.⁴² ont travaillé sur une transposition permettant la transformation d'acides α -aminés en acides hydantoïques puis en α -hydrazinoacides optiquement purs, avec rétention de configuration (Schéma 4).

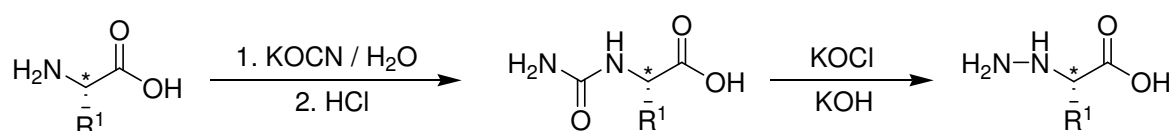


Schéma 4: Réarrangement de Shestakov

Cette méthode n'est cependant pas directe, malgré des rendements acceptables et une grande pureté optique.

- Réduction d'un dérivé *N*-nitroso

Cette réaction de nitrosation n'a été effectuée que sur un composé portant une amine secondaire : la proline. Elle mène aux *L*- et *D*- α -hydrazinoprolines (Schéma 5).

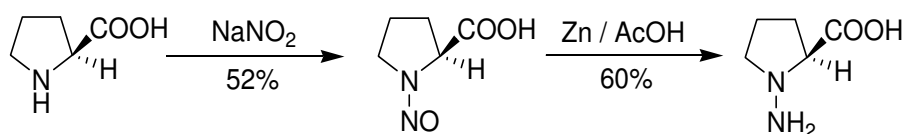


Schéma 5: Amination de la proline

Bien que cette méthode ait été améliorée par la suite par les équipes d'Achiwa et Yamada⁴³ dans un premier temps, puis en 2002 par Oguz et al.⁴⁴, la complexité de la synthèse ainsi que les rendements peu satisfaisants ne semblent pas envisageables pour une synthèse à l'échelle du multigramme.

- *N*-amination par la méthode à l'oxaziridine

Schmitz et coll.⁴⁵ ont développé comme réactif de *N*-amination, l'oxaziridine de la cyclohexanone. Le rendement est de l'ordre de 60%. Le produit obtenu n'est cependant pas l' α -hydrazinoacide mais l'hydrazone avec la cyclohexanone issue de l'oxaziridine initiale (Schéma 6).

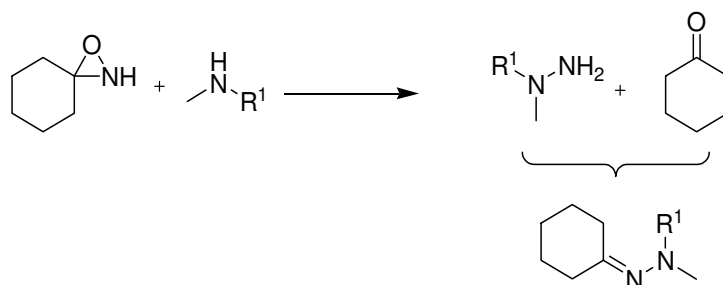


Schéma 6: *N*-amination d' α -aminoesters par l'oxaziridine de la cyclohexanone

Collet et al. ont par la suite développé des oxaziridines *N*-substituées. Ainsi, des réactifs comme la *N*-Boc-3-(4-cyanophényl)oxaziridine ou la *N*-Boc-3-trichlorométhylloxaziridine permettent d'obtenir directement des α -hydrazinoacides N^β -protégés par un Boc optiquement purs (schéma 7).⁴⁶

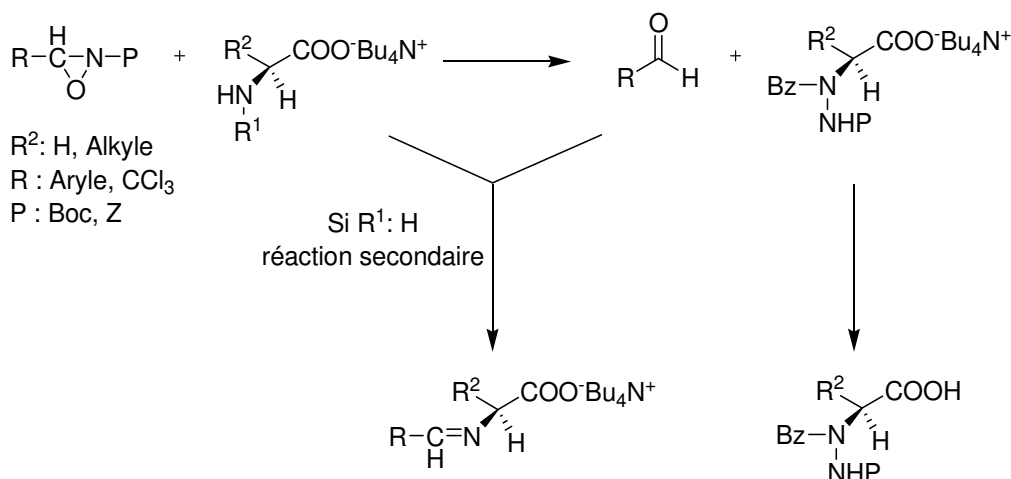


Schéma 7: *N*-amination d'acides α -aminés par des oxaziridines *N*-substituées

Cette méthode, malgré de bons rendements, présente toutefois des limites, comme notamment le coût très élevé des réactifs, et ne permet pas de travailler avec des amines primaires dû à la formation d'imine au cours de la réaction.

2. Amination réductrice d' α -cétoesters

Burk et coll.⁴⁷ proposent en 1994 des α -hydrazinoesters chiraux par amination réductrice d' α -cétoesters suivi d'une induction asymétrique en réalisant une hydrogénation énantiosélective de la liaison C=N de la *N*-acylhydrazone obtenue, catalysée par un complexe au Rhodium (DuPHOS-Rh) avec le 1,2-bis(phospholano)benzène comme ligand (Schéma 8).

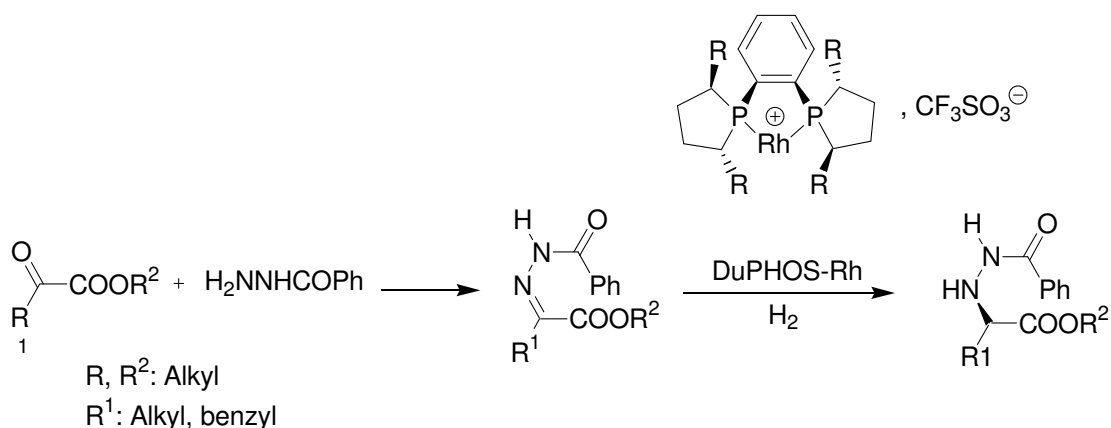


Schéma 8: Amination réductrice et hydrogénation sélective d' α -cétoesters

Cette synthèse asymétrique a permis d'obtenir les produits désirés avec des excès énantiomériques satisfaisants (l'ester de l' α -hydrazinoalanine, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, est formée avec un excès énantiomérique de 89 %). Cependant, elle reste très coûteuse, et ne répond pas aux critères de chimie verte espérés aujourd'hui, dû à l'utilisation du rhodium.

3. Amination électrophile d'énolates chiraux par des azodicarboxylates d'esters

Divers exemples d'amination électrophile d'énolates chiraux portant un auxiliaire chiral sont répertoriés dans la littérature. Les auxiliaires chiraux les plus utilisés sont la (1*R*,2*S*)-*N*-méthyléphédrine,⁴⁸ et les 4-isopropyl- ou 4-benzyl-*N*-acyl-2-oxazolidinones (Schéma 9).^{49,50}

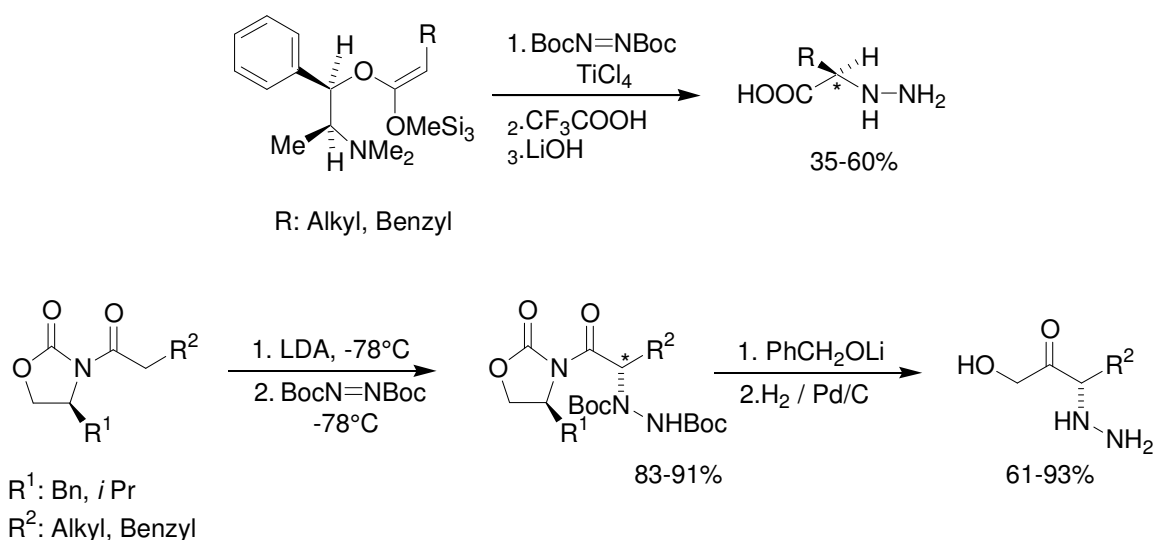


Schéma 9: Amination électrophile de la *N*-méthyléphédrine par des azodicarboxylates d'esters de type di-*tert*-butyl azodicarboxylate (DBAD), et diisopropyl azodicarboxylate (DIAD).

Ces méthodes permettent d'obtenir avec de bons rendements et de bons excès énantiomériques des composés N^α - et N^β -protégés par un groupement Boc.

Bien qu'efficace, cette méthode requiert l'utilisation d'un azodicarboxylate N^α - et N^β -protégés en Boc comme dérivé hydrazino de départ. Cependant, il semble impossible d'alkyler ou déprotéger sélectivement l'azote souhaité.

4. La réaction de Mitsunobu

Di Grandi a quant à lui travaillé sur l'élaboration d' α - N^α -hydrazinoesters chiraux protégés en utilisant la réaction de Mitsunobu.⁵¹ Dans son protocole, nous ne trouvons pas de partenaire acide; le DBAD est à la fois activant et nucléophile. L' α - N^α -hydrazinoester déhydrogéné est d'abord obtenu pour être ensuite réduit par hydrogénation catalytique pour obtenir l' α - N^α -hydrazinoester. Le produit obtenu est sous forme racémique (Schéma 10).

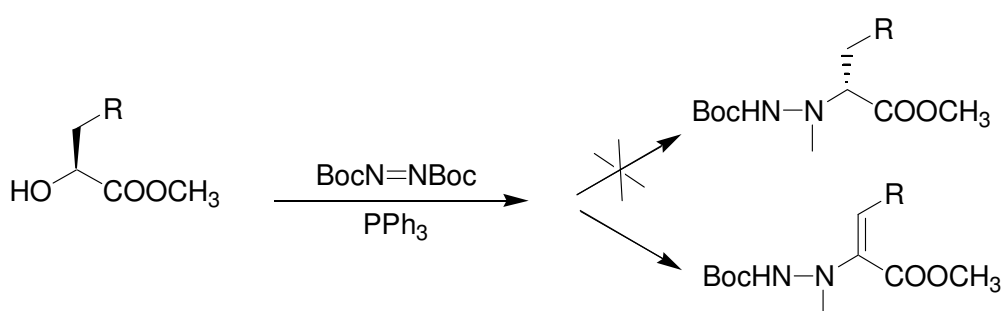


Schéma 10: Protocole de Di Grandi dérivé de Mitsunobu

Au laboratoire, cette réaction a fait l'objet de nombreuses recherches visant à obtenir de nouveaux partenaires acides, permettant ainsi l'obtention d'hydrazines fonctionnalisées.^{52,53} Cette nouvelle réaction optimisée est stéréospécifique et s'effectue avec une inversion du centre de chiralité de l'atome de carbone chiral. Une application particulièrement intéressante de ce travail consiste en la conversion d' α -hydroxyesters en α - N^α -hydrazinoesters N^β -phtaloylés chiraux (schéma 11) :

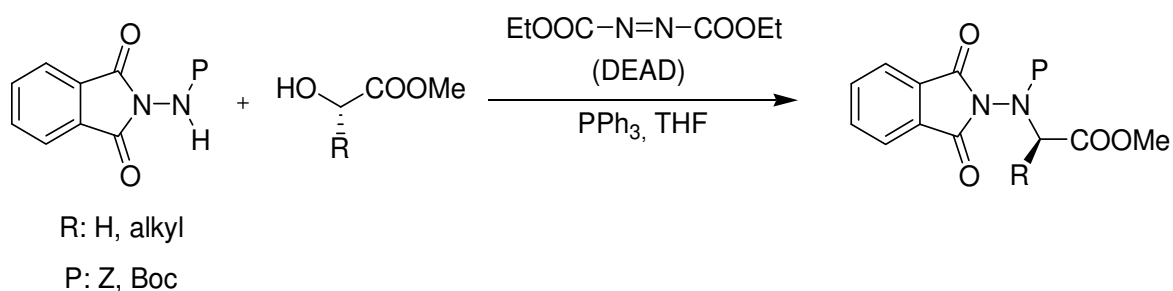


Schéma 11: Réaction de Mitsunobu développée au laboratoire

Cette méthode a permis d'accéder rapidement à des α - N^α -hydrazinoesters avec de bons rendements. L'excès énantiomérique est supérieur à 98 %. Elle s'est donc présentée comme une méthode de choix pour la synthèse de nos α - N^α -hydrazinoesters. Cependant, nous souhaitons une méthode permettant d'obtenir une chaîne latérale sur le C^α mais également

sur le N^α . Nous nous sommes donc tournés vers une méthode permettant cette double alkylation.

5. Réaction S_N2

Nous avons récemment développé au laboratoire une réaction S_N2 dérivée d'une réaction de S_N2 particulière mise au point par Hoffman, et permettant l'accès à des α -hydrazinoesters énantiomériquement purs, avec des rendements plus que corrects (schémas 12 et 13).

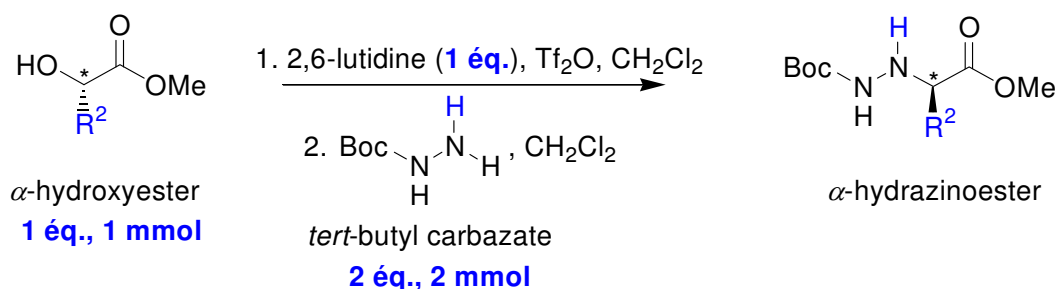


Schéma 12: Réaction S_N2 selon Hoffman pour la préparation d' α -hydrazinoesters.⁵⁶

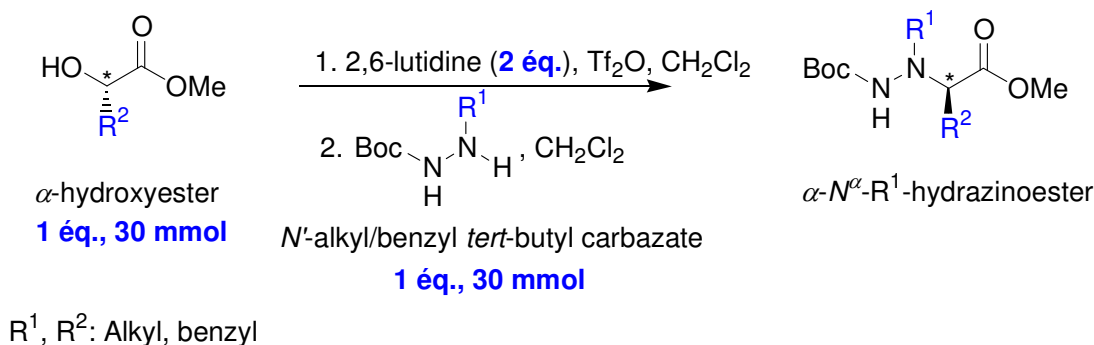


Schéma 13: Réaction S_N2 développée au laboratoire, appliquée à la synthèse α - N^α - R^1 -hydrazinoesters⁵⁷

Dans la réaction décrite par Hoffman, lorsque le *tert*-butyl carbazate se voyait remplacé par un *N'*-benzyl/alkyl *tert*-butyl carbazate, les rendements chutaient considérablement à l'échelle du multigramme. Il n'a en effet pas été possible d'appliquer cette méthode aux vues des quantités souhaitées. Il est également à noter que Hoffman propose un mélange de solvant (CH_2Cl_2 /hexane) pour permettre une excès énantiomérique élevé.

La réaction d'Hoffman propose 1 équivalent de Tf_2O , ainsi que 1 équivalent de 2,6-lutidine, cette dernière servant à piéger le premier équivalent d'acide triflique libéré sous forme de triflate de 2,6-lutidinium. L'ajout de 2 équivalents de *tert*-butyl carbazate s'explique par la réaction du 1^{er} équivalent dans la réaction S_N2 , tandis que le 2^{ème} équivalent sert à la capture du 2^{ème} acide triflique généré. Cette réaction a donc été améliorée par Acherar et coll. au laboratoire de manière à l'optimiser pour nos monomères *N'*-substitués.^{55,32}

Ainsi, la méthode développée au laboratoire propose 2 équivalents de 2,6-lutidine, piégeant ainsi les deux équivalents d'acides trifliques générés. Le *N'*-benzyl/alkyl *tert*-butyl carbazate est donc inséré en quantité stœchiométrique, ce qui est un grand avantage dans le cas où ce dernier est à synthétiser.

Cette nouvelle méthode permet donc d'introduire un groupement alkyle et ainsi d'obtenir les monomères désirés avec des rendements très satisfaisants et de travailler à l'échelle du multigramme. De plus, cette synthèse s'est avérée bien moins onéreuse que la méthode impliquant des oxaziridines.

Lors des travaux de thèse réalisés récemment au laboratoire, cette stratégie de synthèse a été réalisée sur un large panel d' α -hydroxyesters et de *N'*-benzyl/alkyl *ter*-butyl carbazates, afin de vérifier l'efficacité de cette méthode (schéma 14).

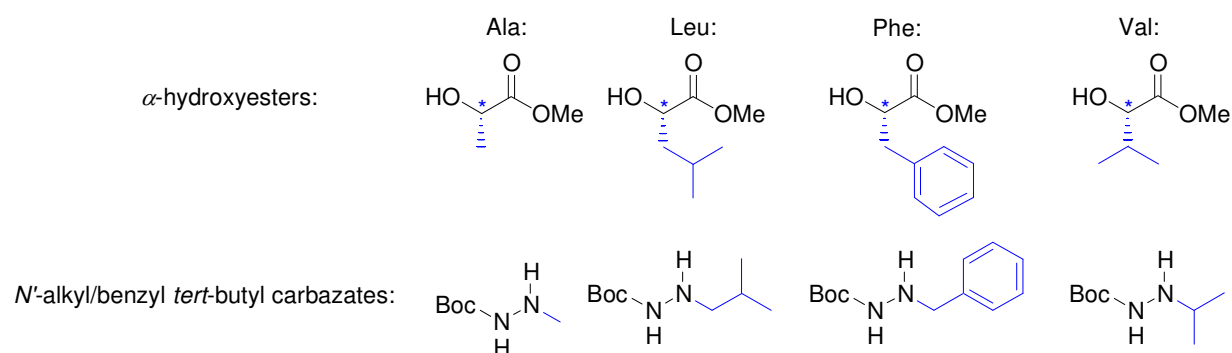


Schéma 14: Différents α -hydroxyesters chiraux et *N'*-alkyl/benzyl *tert*-butyl carbazates utilisés pour notre méthodologie

Il a cependant fallu se pencher sur la synthèse de ces molécules de départ, qui ne sont pas tous accessibles de manière commerciale. En effet, seul l' α -hydroxyester méthylé, appelé lactate de méthyle, est commercial sur ces huit molécules désirées.

b. Synthèse des *N'*-alkyl/benzyl *tert*-butyl carbazates

La méthode choisie pour la synthèse des carbazates est celle décrite par Melendez.⁵⁶ Elle permet d'accéder très facilement aux *N'*-alkyl/benzyl *tert*-butyl carbazates désirés (figure 8).

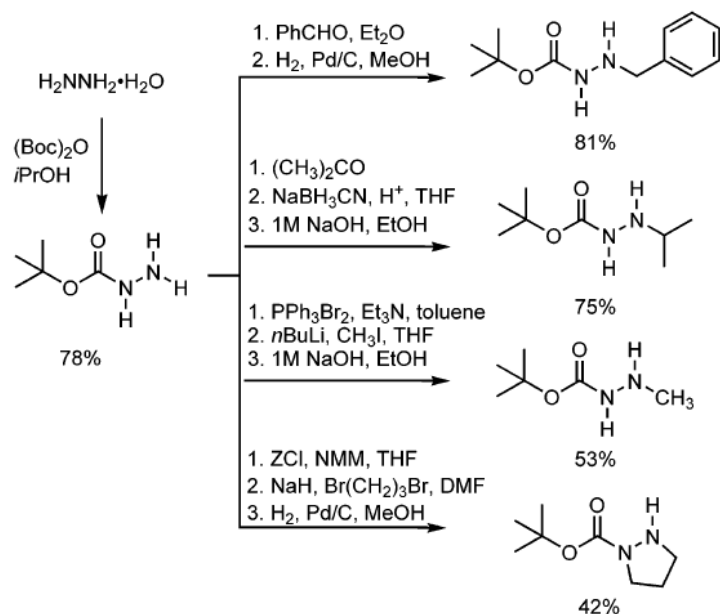


Figure 10: Synthèse des *N'*-alkyl/benzyl tert-butyl carbazates

Cette réaction consiste en la condensation d'un *tert*-butyl carbazate sur un aldéhyde ou une cétone afin d'accéder à une hydrazone acylée qui sera par la suite réduite par hydrogénation catalytique ou par l'addition d'un hydrure.

C'est donc en suivant les différentes méthodes mises au point précédemment au laboratoire que nous avons entrepris de synthétiser à nouveau ces synthons.

La méthode, décrite par Melendez dans la littérature, et proposant une dernière étape d'hydrogénation au H_2 en présence de Pd/C, n'a pas permis d'obtenir le *N'*-benzyl *tert*-butyl carbazate. Il a cependant pu être obtenu par l'utilisation de $NaBH_3CN$ ce qui a permis l'obtention du *N'*-benzyl *tert*-butyl carbazate **1a** avec un très bon rendement de plus de 90% (schéma 15).

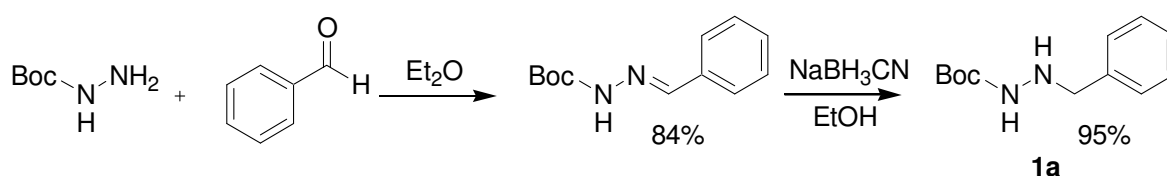


Schéma 15: Synthèse du *N'*-benzyl *tert*-butyl carbazate **1a**

En remplaçant le groupement phényl par un autre groupement alkyle sur l'aldéhyde, ici *i*-Pr et *i*-Bu, nous accédons au *N'*-isopropyl *tert*-butyl carbazate **1b** et au *N'*-isobutyl *tert*-butyl carbazate **1c** en procédant aux mêmes étapes que précédemment, avec de bons rendements (schéma 16).

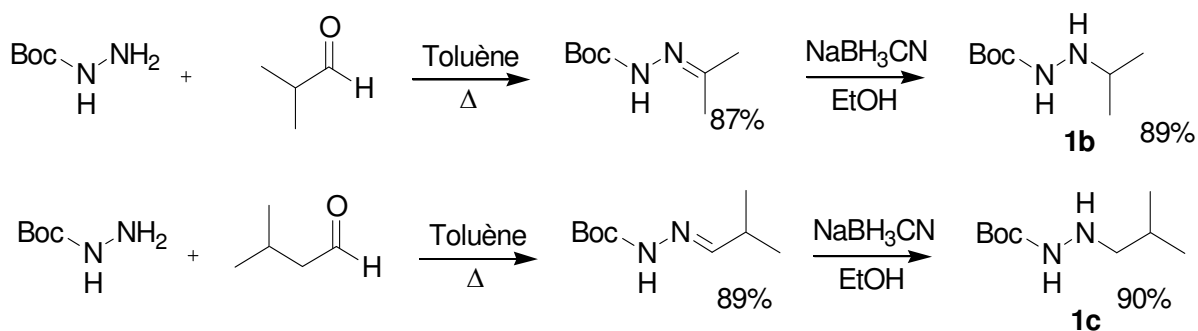


Schéma 16: Synthèse des *N'*-alkyl tert-butyl carbazates **1b** et **1c**

Concernant le *N'*-méthyl tert-butyl carbazate **1d**, aucune des conditions proposées par Melendez et al.⁵⁶ n'a permis l'obtention de la molécule désirée avec des rendements convenables. Plusieurs essais ont été tentés, et la méthode choisie a été celle décrite dans la littérature⁵⁷ et nécessitant au préalable des protections judicieusement placées afin d'atteindre la molécule souhaitée, ainsi qu'un solvant différent dû à des problèmes de solubilité.

Après protection par le groupement Z du *N'*, nous avons réalisé la monoprotection du sel obtenu par Boc₂O dans un mélange à 50/50 CH₃CN/H₂O en présence de DMAP (rendement 82%). Après purification, le produit a enfin été traité par hydrogénation catalytique afin de se débarrasser du groupement protecteur Z puis d'isoler le *N'*-méthyl tert-butyl carbazate **1d** (rendement global acceptable 55 %) (Schéma 17).

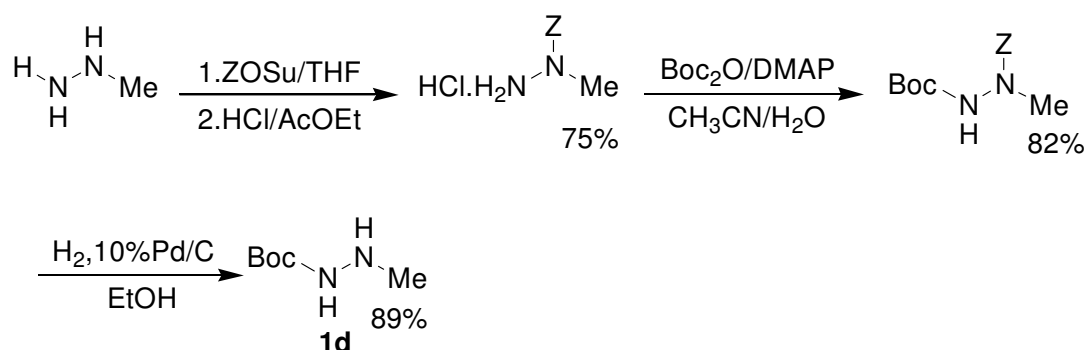


Schéma 17: Synthèse du *N'*-méthyl tert-butyl carbazate **1d**

Les rendements obtenus lors de ces différentes synthèses sont regroupés dans le tableau 1:

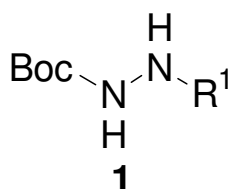


Schéma 18: *N'*-alkyl/benzyl tert-butyl carbazates **1**

Produits 1	R ¹	Rendement (%) ^(a)
1a	-CH ₂ Ph	80
1b	-CH(CH ₃) ₂	80
1c	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	81
1d	-CH ₃	55

(a) Rendements déterminés à partir des hydrazines

Tableau 1 : Rendements des *N'*-alkyl/benzyl *tert*-butyl carbazates **1**

Les différents *N'*-alkyl/benzyl *tert*-butyl carbazates **1** ont donc été obtenus avec de bons rendements et ont pu être synthétisés en grande quantité. En effet ces réactions peuvent être appliquées à l'échelle du multigramme (Tableau 1).

c. Préparation des α -hydroxyesters **2**

Seul le lactate de méthyle est disponible dans le commerce. Pour les autres, il nous a fallu les synthétiser car non commerciaux ou trop coûteux.

Plusieurs méthodes sont décrites dans la littérature pour la synthèse d' α -hydroxyesters avec des chaînes latérales plus ou moins encombrées et reposent sur une réaction de nitrosation d'acides α -aminés naturels.^{58,59,60}

La méthode choisie avait déjà fait ses preuves au laboratoire. Cette réaction permet à partir d'un *L*-acide α -aminé d'obtenir l' α -hydroxyester **2** correspondant en deux étapes (schéma 19).⁵⁸ La première étape consiste à former l' α -hydroxyacide acétylé à partir du *L*-acide α -aminé en utilisant NaNO₂ dans de l'acide acétique. Cette réaction s'accompagne d'une rétention de configuration. Ce composé est ensuite soumis à l'action du chlorure de thionyle à très basse température dans du méthanol. Le produit de départ subit en réalité une double inversion de configuration, ce qui explique que nous retrouvons la même configuration sur le produit final. De plus, l'estérification se produit en « one-pot ». Les α -hydroxyesters **2** sont obtenus purs avec de bons rendements, rassemblés dans le tableau 2.

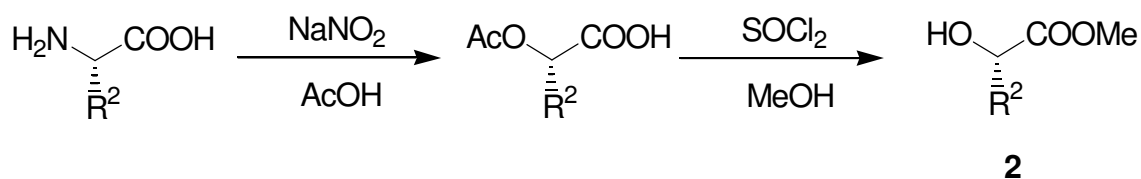


Schéma 19: Synthèse des α -hydroxyesters **2**

Produits	R ²	Rendements (%) ^(a)
2a	-CH ₂ Ph	91
2b	-CH(CH ₃) ₂	84
2c	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	83

2d	-CH ₃	commercial
-----------	------------------	------------

(a) Rendements déterminés à partir des acide α -aminés

Tableau 2: Rendements des α -hydroxyesters **2**

Cette méthode nous a ainsi permis d'accéder à la série d' α -hydroxyesters **2** souhaités avec de bons rendements de 91, 84 et 83% respectivement.

d. Synthèse des précurseurs α -N^α-hydrazinoesters **3** par un mécanisme S_N2

La synthèse des monomères α -N^α-hydrazinoesters **3** s'effectue par une réaction de type S_N2 développée par Hoffman et Kim⁵⁴ et améliorée au laboratoire.^{55,56} Cette réaction de S_N2 a consisté en la réaction entre les deux synthons **1** et **2** précédemment décrits.

Les résultats concernant la synthèse des différents monomères esters **3** sont rassemblés dans le tableau 3.

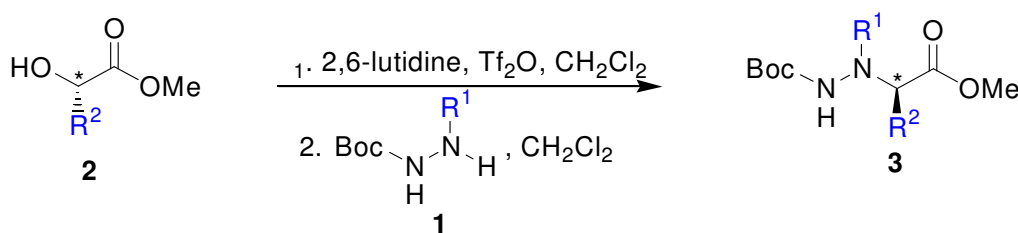


Schéma 20: Synthèse des monomères α -N^α-hydrazinoesters **3** par mécanisme S_N2

Produits	R ²	R ¹	Rendements (%) ^(a)
3a	-CH ₃	-CH ₃	90
3b	-CH ₂ Ph	-CH ₃	84
3c	-CH ₃	-CH ₂ Ph	83
3d	-CH ₂ Ph	-CH ₂ Ph	82
3e	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	80
3f	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	80
3g	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ Ph	78
3h	-CH ₂ Ph	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	78
3i	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	62
3j	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	62
3k	-CH ₂ Ph	-CH(CH ₃) ₂	60
3l	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH(CH ₃) ₂	58

3m	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	22
3n	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	15
3o	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ Ph	10
3p	-CH(CH ₃) ₂	-CH(CH ₃) ₂	0

(a) Rendements déterminés après purification sur colonne de silice à partir de **2**

Tableau 3 : Rendements des monomères α -N^α-hydrazinoesters **3**

Cette réaction est connue pour être sensible à l'encombrement. Ce phénomène explique les différences de rendements observées lors des différentes réactions S_N2 réalisées. En effet, le composé **3a** présente un très bon rendement de 90%, tandis que le composé **3p**, alkylé avec des groupements très encombrants, n'a pas été obtenu.

Il avait été vérifié que cette réaction ne donnait pas lieu à une racémisation. Pour cela, une mesure des pouvoirs rotatoires avait été effectuée et comparée avec les valeurs décrites dans la littérature. Toutes se sont révélées très proches des valeurs référencées.³²

e. Formation d' α -N^α-hydrazinoamides **4**

La méthode d'obtention de l'amide choisie précédemment au laboratoire a fait l'objet de plusieurs essais afin de trouver la meilleure voie de synthèse. La méthode privilégiée pour l'obtention des amides **4** implique la formation *in situ* de l'ammoniac, par le biais d'une solution de NH₄OH dans le toluène.⁶¹ Le solvant a été remplacé par du MeOH par nos soins, pour des questions de solubilité, afin de pouvoir accéder aux monomères amides désirés. La réaction est laissée 48 h sous agitation. Une fois la réaction terminée et suivie par CCM, le MeOH est évaporé et le milieu est acidifié, puis extrait à l'AcOEt.

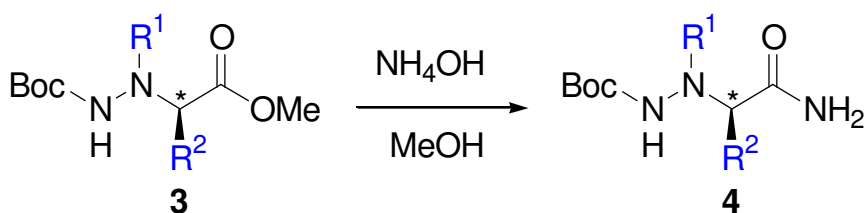


Schéma 21 : Synthèse des monomères amides **4**

Les différents rendements obtenus sont répertoriés dans le tableau ci-dessous.

Produits	R ²	R ¹	Rendements (%)
4b	-CH ₂ Ph	-CH ₃	91
4c	-CH ₃	-CH ₂ Ph	89
4d	-CH ₂ Ph	-CH ₂ Ph	92

4e	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	90
4f	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	88
4g	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ Ph	87
4h	-CH ₂ Ph	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	89
4i	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	90
4j	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	79
4k	-CH ₂ Ph	-CH(CH ₃) ₂	80
4l	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH(CH ₃) ₂	77
4n	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	75

Tableau 4 : Rendements obtenus pour la formation des amides **4**

Ainsi, les monomères amides souhaités ont été obtenus sans difficulté et avec de bons rendements (de 75 à 92 %). Les composés esters correspondants ayant été vérifiés optiquement purs, nous n'avons pas jugé utile de procéder à nouveau à la vérification de la pureté optique des composés amides, la réaction de formation de l'amide n'entraînant pas de racémisation.

f. Conclusion

Nous avons pu rapidement accéder aux α -hydroxyesters et *N'*-alkyl/benzyl *tert*-butyl carbazates nécessaires à la réaction S_N2. Cette dernière permet l'accès aux monomères α -*N'*-hydrazino **3** avec de bons rendements, dépendants de l'encombrement stérique des chaînes latérales présentes sur les deux précurseurs. Nous avons par la suite obtenu les correspondants amides **4**. Ces monomères **3** seront par la suite impliqués dans la synthèse d'oligomères et les monomères amides **4** seront étudiés par la suite afin de comprendre les capacités de structurations de ces motifs, à l'état cristallin et à l'état solution.

III. Synthèse des différentes séries oligomères

a. Introduction

Les monomères synthétisés, nous avons ainsi pu procéder à la synthèse des différents oligomères souhaités. Il est à noter que le monomère utilisé pour la suite de nos synthèses sera uniquement le monomère *N'*-Bn-hydrazinoalanine **3b**. En effet, les travaux précédents réalisés au laboratoire ont montré que ce monomère répondait à plusieurs critères, à savoir l'accroissement de la lipophilie, un rendement de S_N2 satisfaisant, facilitant l'étude conformationnelle, ainsi des chaînes latérales permettant aisément la cyclisation, en minimisant la gêne stérique.

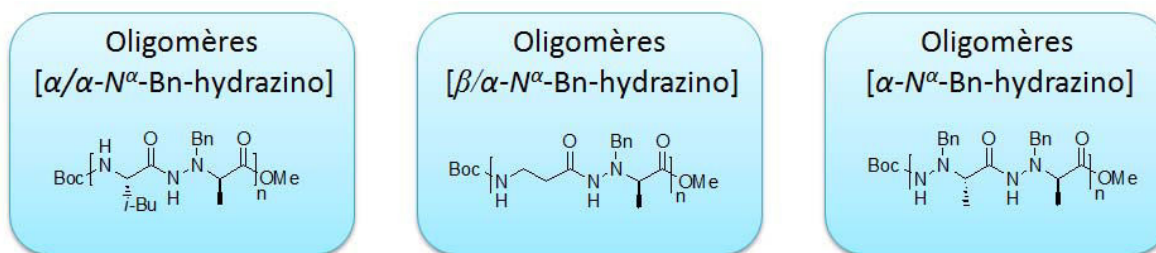


Figure 11: Différentes séries d'oligomères souhaitées

b. Réaction de couplage peptidique

Les conditions de couplage peptidique décrites dans la littérature sont diverses. Les deux conditions les plus courantes sont les suivantes :

- ✓ Couplage à l'HATU : Le plus connu est le réactif de Castro, l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(diméthylamino)-phosphonium (BOP).⁶² Ce dernier, libérant un composé cancérigène, a donc été remplacé par d'autres réactifs comme le *N*-[(1*H*-benzotriazole-1-yl)(diméthylamino)méthylène]-*N*-méthylméthanaminine hexafluorophosphate *N*-oxyde (HBTU) ou son le *N*-[(diméthylamino)-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5,*b*]pyridin-1-yl-méthylène]-*N*-méthylméthanaminium hexafluorophosphate *N*-oxyde (HATU).^{63,65} Ces derniers offrent de très bons rendements.
- ✓ Couplage à l'EDC : Parmi les carbodiimides les plus connus, nous comptons la DCC (dicyclocarbodiimide)⁶⁵ générant une urée insoluble dans l'eau, la dicyclohexylurée (DCHU), ce qui a impliqué son remplacement par l'EDC (1-éthyl-3-(3'-diméthylaminopropyl)carbodiimide),⁶⁶ dont l'urée formée s'élimine facilement grâce à des lavages à l'eau. Ces carbodiimides sont généralement associés avec des amines hydroxylées comme le 1-hydroxybenzotriazole (HOBT)⁶⁷ ou le 7-Aza-1-hydroxybenzotriazole (HOAt)²² servant d'activateur dans la réaction de couplage.

Les conditions de couplages peptidiques classiques décrites ci-dessus sont connues et offrent de bons rendements. Or, nous souhaitons ici réaliser des couplages pseudo-peptidiques. En effet, nous ne couplons pas deux acides aminés entre eux, mais bien un acide aminé et un motif α -*N*^α-hydrazinoacide. De nombreuses études ont porté sur l'optimisation de ce type de couplage.

Lors de divers travaux de thèse et post-doc précédemment réalisés, des essais ont été fait, mettant en œuvre ces différentes méthodes. La méthode à l'HATU a largement prouvé son efficacité, aux vues des rendements observés. C'est donc la méthode que nous avons choisi pour la synthèse de nos diverses séries d'oligomères.

Afin d'opérer ces couplages, nous avons procédé à des déprotections de nos extrémités C- et N-terminales :

- ✓ *C-terminal* : Les extrémités *C*-terminales sont protégées en ester méthylique. Pour revenir à une forme acide carboxylique, nécessaire à la réaction de couplage, nous procédons à une saponification, avec NaOH 1N (2éq.), dans le MeOH pendant 24 h à température ambiante. Nous accédons ainsi à la forme *C*-déprotégée du composé, prêt à être activé lors de la réaction de couplage peptidique.
- ✓ *N-terminal* : Les extrémités *N*-terminales sont Boc-protégées. La méthode classique de déprotection du Boc se fait par ajout d'acide trifluoroacétique (TFA), dans le CH₂Cl₂ (1:3 TFA/CH₂Cl₂), pendant 1/2h à température ambiante. Le produit est récupéré sous forme de sel de TFA.

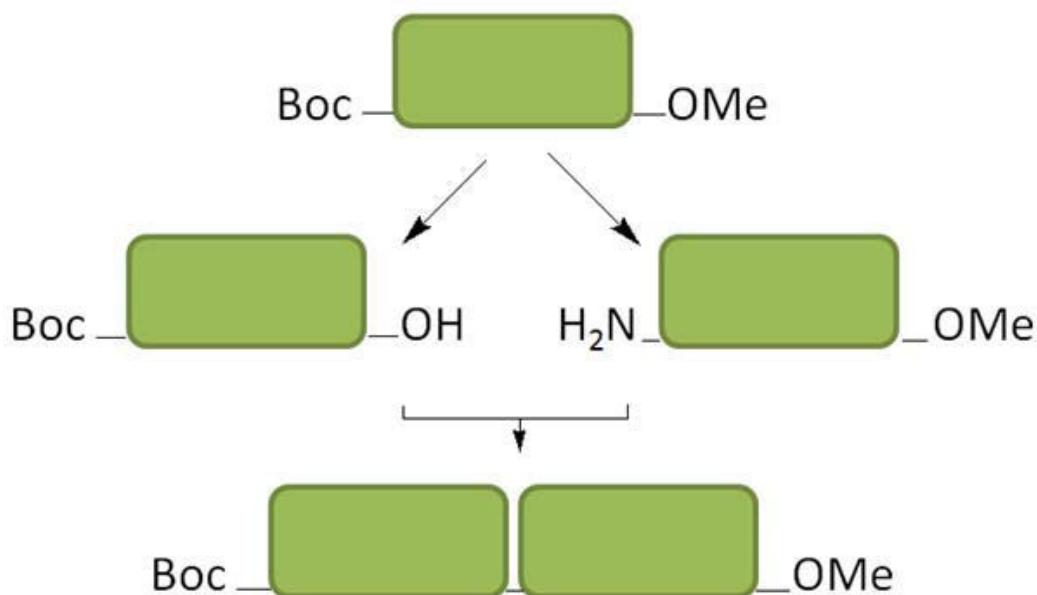


Schéma 22 : Principe du couplage peptidique

Ces deux réactions sont quantitatives et ne nécessitent pas de purification. Les produits obtenus sont donc utilisés comme tels dans la réaction de couplage.

Sur les trois séquences d'oligomères désirées, nous avons décidé d'étudier l'influence des centres chiraux des *C^α*, d'un point de vue synthétique et conformationnel, pour la série d'oligomères mixtes 1:1[*α/α-N^α*-Bn-hydrazino]. Cette étude des oligomères homo- et hétérochiraux permettra de confirmer l'hypothèse émise lors de la thèse précédente indiquant que sur cette série mixte, la configuration absolue n'a aucune influence sur l'organisation adoptée en solution. Nous allons ici tenter de comprendre l'organisation adoptée par ces composés à l'état cristallin, et nous pourrons ainsi conclure sur l'influence ou non de la configuration relative dans cet état.

Concernant la série 1:1[*β/α-N^α*-Bn-hydrazino], le motif *β*-amino acide ne comportant pas de chiralité, la question ne s'est pas posée.

Enfin pour la série pure [*α-N^α*-Bn-hydrazino], seuls les oligomères hétérochiraux ont été réalisés, compte tenu des précédents résultats réalisés sur la série 1:1[*α/α-N^α*-Bn-hydrazino] et

semblant n'indiquer aucune influence de la configuration absolue sur l'organisation adoptée en solution.

c. Synthèse des oligomères mixtes 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino]

Pour cette série d'oligomères mixtes, et par souci de cohérence avec les précédents résultats obtenus au laboratoire, qui serviront de guide à nos travaux, nous avons choisi de coupler le monomère **3b** à la Leucine. Les très bons rendements obtenus pour le couplage de ces deux unités justifient leur choix.

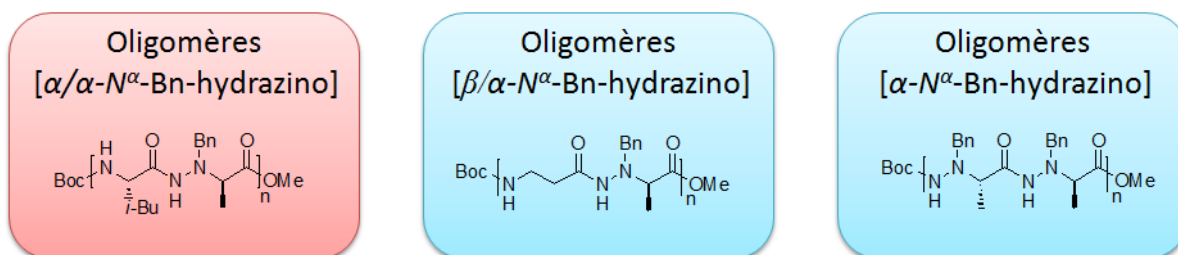


Figure 12: Série d'oligomères 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino]

Nous allons donc dans un premier temps synthétiser la série d'oligomères mixtes 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino], pour confirmer les conclusions faites précédemment sur leur structuration en solution dans le CDCl_3 , et tenter de comprendre leur capacité d'auto-structuration à l'état cristallin.

1. Dimères 1:1[α/α - N^α -hydrazino] esters **6a-6d**

La synthèse des dimères nécessitait préalablement la déprotection coté *N*-terminal du monomère **3b** et *C*-terminal de l'acide α -aminé naturel. Dans notre cas, l'étape de déprotection du monomère α - N^α -Bn-hydrazino **3b** a été réalisée selon les conditions classiques au TFA conduisant à des rendements quasi-quantitatifs (schéma 23).

Suite à des résultats intéressants obtenus à l'état cristallin sur le composé **6a**, nous avons été amenés à synthétiser les quatre diastéréoisomères. Le composé **6a** (*S/R*) est énantiomère de **6b** (*S/R*), tandis que **6c** (*R/R*) est énantiomère de **6d** (*S/S*).

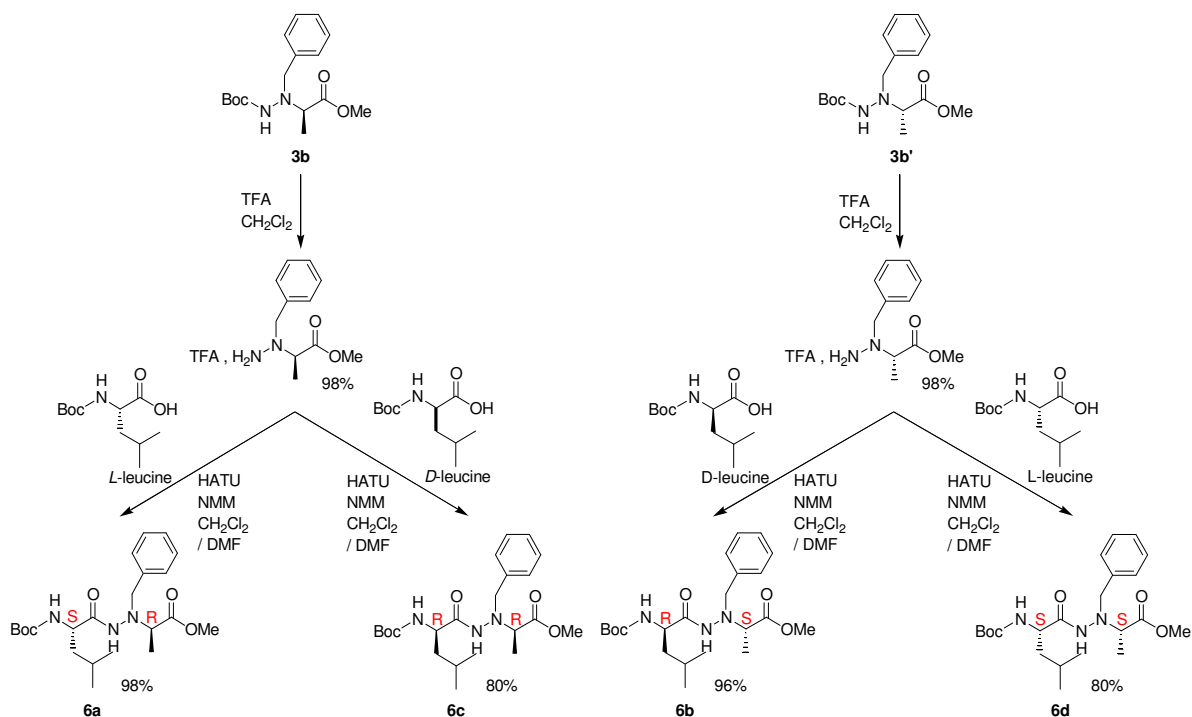


Schéma 23: Synthèse des dimères esters hétéro- et homochiraux **6a-6d**

Parmi les méthodes utilisées, celle utilisant l'HATU comme agent de couplage nous a donné les meilleurs résultats (80 à 98%).

En revanche, l'HATU, tout comme l'HBTU, ne sont pas très solubles dans le CH_2Cl_2 , la réaction nécessite donc l'ajout de DMF. Sur ce point, la méthode utilisant le couple HOBt/EDC présente l'avantage de faciliter les purifications par chromatographie sur colonne de silice. En effet, l'HOBt forme un sel qui précipite en milieu acide (après ajout de HCl lors des lavages), tandis que l'urée produite par l'EDC après le couplage, est soluble en milieu aqueux et donc facilement éliminée par extraction.

Nous avons par la suite procédé à la formation d'un amide, afin d'obtenir également le dimère amide **7** (*S/R*) correspondant au dimère ester **6a** (*S/R*). La méthode utilisée est la même que présentée précédemment pour les monomères (schéma 24). Seul le correspondant amide du dimère **6a** sera synthétisé puisque l'inversion des centres chiraux n'a a priori aucune influence sur la structuration adoptée par ces dimères en solution dans le CDCl_3 , d'après les précédents travaux réalisés.³²

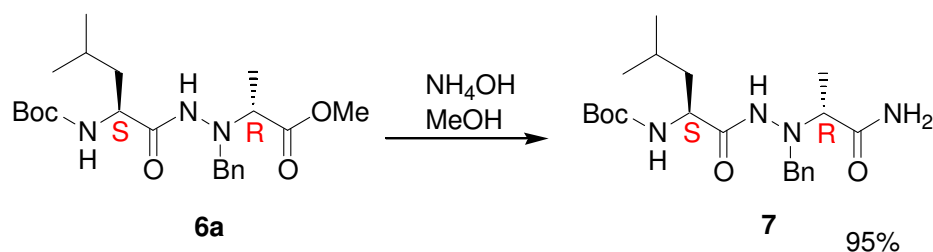


Schéma 24: Synthèse du dimère amide **7**

Nous avons obtenu le dimère amide **7**, analogue de **6a** avec un très bon rendement de 95%.

2. Dimère 1:1[α - N^α -hydrazino/ α] ester hétérochiral **8**

Nous avons également choisi de synthétiser le dimère ester hétérochiral **8** (*R/S*) 1:1[α - N^α -Bn-hydrazino/ α], isomère de constitution de **6a** (*S/R*), c'est-à-dire comprenant le motif α - N^α -Bn-hydrazino du côté *C*-terminal, et l'acide α -aminé du côté *N*-terminal. Le but de cette synthèse réside dans la compréhension de la structuration du dimère *rétro*, sous sa forme ester comme amide, en comparaison à son homologue **6a**. Nous pourrions également comprendre l'importance de la place du motif α - N^α -Bn-hydrazino dans la séquence.

Nous avons donc procédé cette fois-ci à la déprotection de l'ester du motif α - N^α -hydrazino, par la méthode classique de saponification (NaOH/MeOH), et couplage peptidique à l'HATU avec l'acide α -aminé, libre en *N*-terminal (schéma 25).

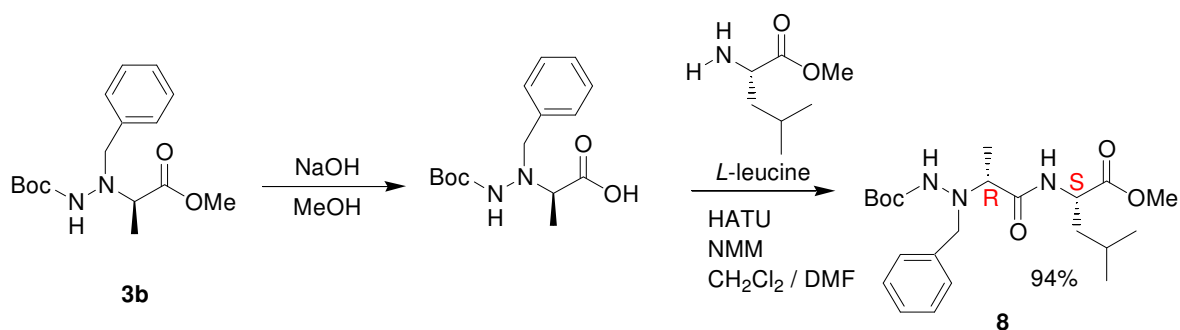


Schéma 25: Synthèse du dimère ester hétérochiral **8**

La méthode de synthèse appliquée aux dimères hétéro et homochiraux **6a-6d** s'est montrée tout aussi efficace lors de la synthèse du dimère inverse **8** obtenu avec un excellent rendement de 94%.

Ce dimère a ensuite été transformé en l'analogue amide afin d'obtenir le dimère amide correspondant **9**, en vue d'analyses futures. La méthode classique au $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}$, décrite plus tôt a conduit au dimère amide **9** avec un rendement de 92% (schéma 26).

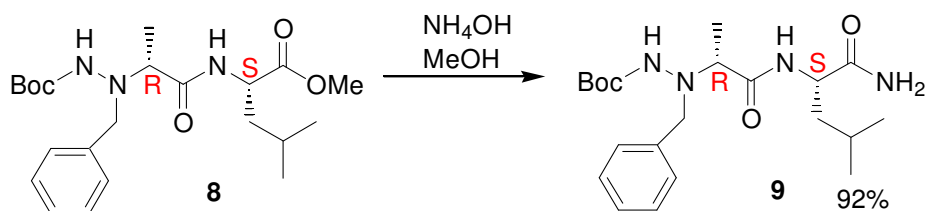


Schéma 26: Synthèse du dimère inverse amide **9**

3. Trimères [α / α - N^α -hydrazino/ α] et [α - N^α -hydrazino/ α / α - N^α -hydrazino] esters et amides **10-13**

Les trimères de cette série n'ont jamais été synthétisés au préalable. Ceci peut s'expliquer par le fait que nous perdons la répétitivité des synthons dans la molécule. De plus, la synthèse des tétramères s'effectuant par couplage peptidique entre deux dimères (méthode 2+2), la synthèse n'impose généralement pas le passage par le trimère correspondant. En effet pour des composés mixtes [α - N^α -hydrazino/ α / α - N^α -hydrazino], seule une publication est référencée dans la littérature, réalisée au laboratoire en 2009, et ne décrivant que la synthèse de ces composés.⁵⁵

Ainsi, nous nous sommes attelés dans ces travaux à la synthèse des deux types de trimères possibles, esters et amides, pour cette série, à savoir, les trimères [α / α - N^α -Bn-hydrazino/ α] ester et amide, respectivement **10** et **11**, et les trimères [α - N^α -Bn-hydrazino/ α / α - N^α -Bn-hydrazino] ester et amide, respectivement **12** et **13**. En effet, nous pouvons obtenir d'une part un trimère impliquant deux Leucines, et un motif α - N^α -Bn-hydrazinoalanine au centre, et d'autre part nous pouvons considérer le trimère impliquant deux motifs α - N^α -Bn-hydrazinoalanine, et une seule Leucine au centre. Nous voulions en effet comparer le comportement conformationnel de ces deux trimères et voir l'influence de la présence d'une hydrazine ou d'un amide en position i+3.

Nous avons pour cette synthèse procédé de la même manière que pour les dimères correspondants, à savoir, par saponification des dimères **6a** puis **8**, et par Boc-déprotection du deuxième précurseur, respectivement la Leucine, puis le motif α - N^α -Bn-hydrazino **3b**, grâce à une méthode 2+1. Il a été décidé dans un premier temps de ne synthétiser que les composés hétérochiraux, et non les correspondants homochiraux. En effet, les précédents résultats obtenus pour cette série indiquent que les centres chiraux n'ont pas d'influence sur l'organisation adoptée par nos pseudopeptides en solution dans le CDCl_3 .³²

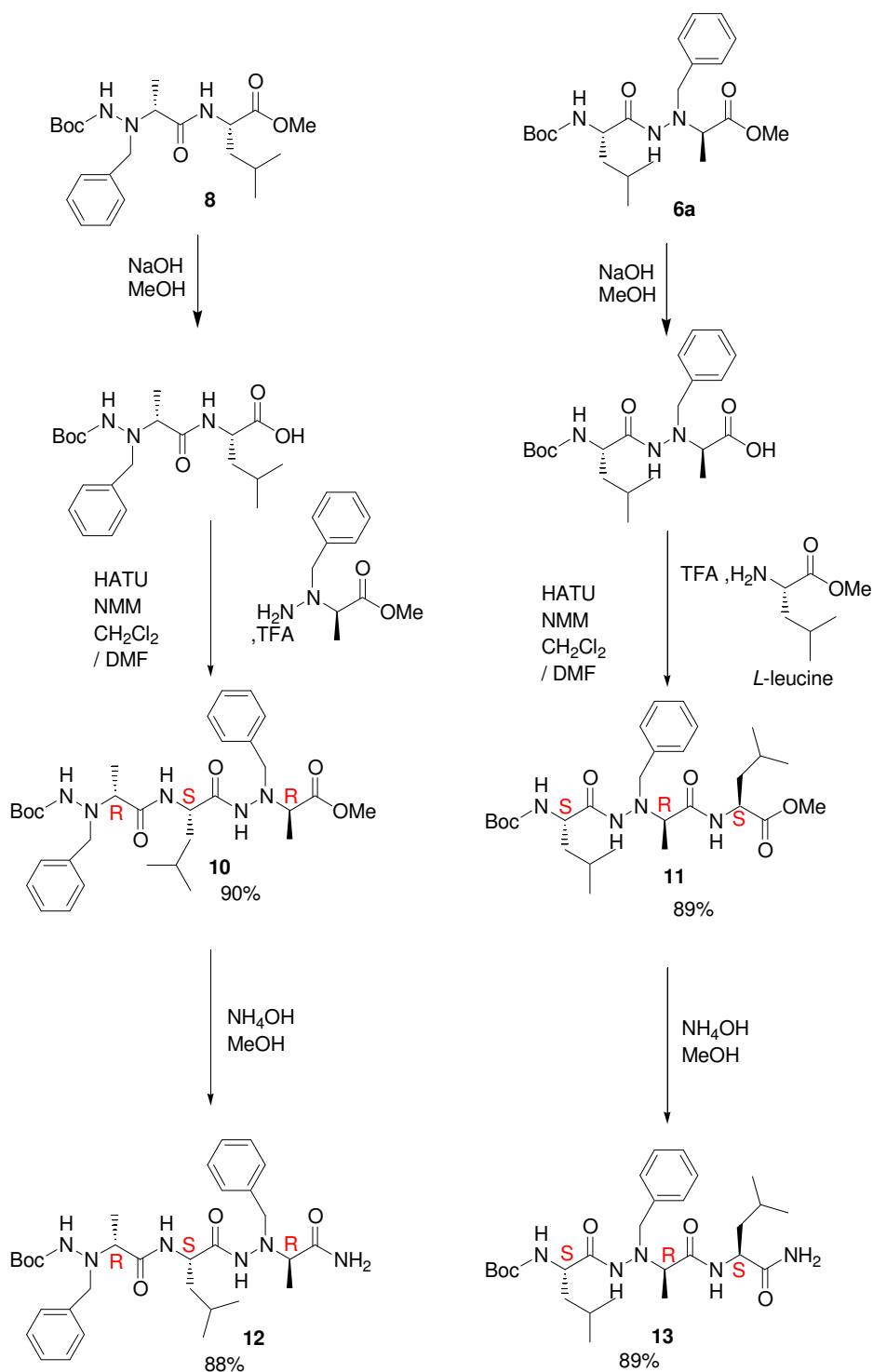


Schéma 27: Synthèse des trimères esters et amides **10-13**

Les trimères esters ont été obtenus avec de très bons rendements de l'ordre de 90%. Nous avons ensuite obtenu les amides correspondants **12** et **13**. Nous avons alors procédé de même que précédemment, en utilisant NH₄OH, dans le MeOH et nous avons obtenu les amides correspondants **12** et **13** avec des rendements de 89 et 88% respectivement.

4. Tétramères 1:1[α/α - N^{α} -Bn-hydrazino] esters et amides 14-17

Nous avons ensuite réalisé la synthèse des tétramères hétéro- et homochiraux par réaction de couplage peptidique entre deux dimères correspondants. Nous avons procédé à une méthode de couplage 2+2, à savoir le couplage de deux dimères identiques l'un sur l'autre, pour des questions de rapidité et de rendements. De plus, cette méthode ne nécessite que des déprotections classiques, du C- et N- term, sans avoir à modifier le lien hydrazide, la formation de cette liaison étant l'étape la plus délicate de notre stratégie de synthèse.

Les étapes de déprotection des extrémités N- et C-terminales des dimères ont été réalisées en utilisant les méthodes utilisées classiquement dans notre synthèse, par saponification de l'ester méthylique pour la déprotection du C-terminal pour un dimère, et la Boc-déprotection par ajout de TFA pour le deuxième dimère engagé dans le couplage (schéma 28).

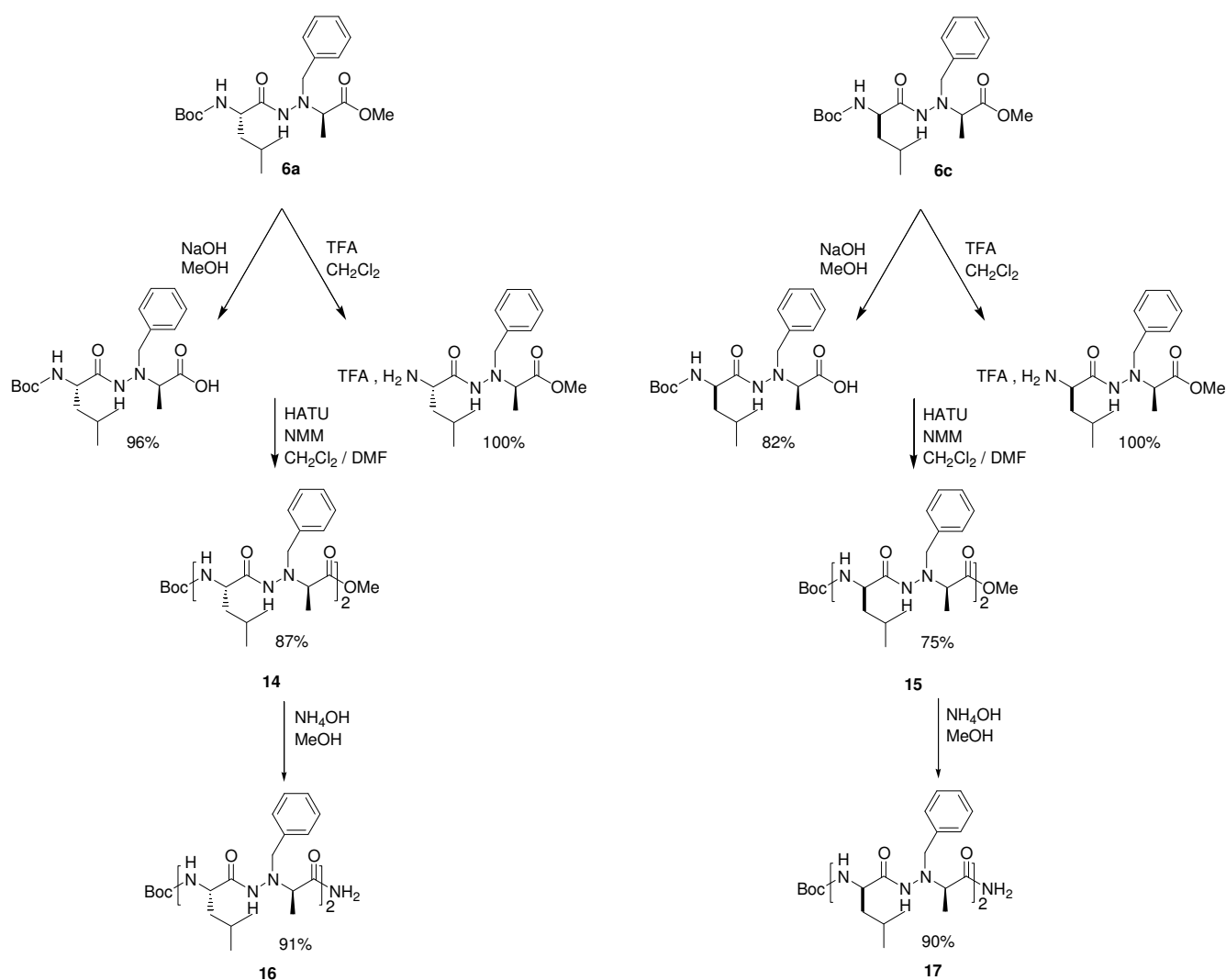


Schéma 28: Synthèse des tétramères hétéro- et homochiraux esters et amides 14-17

Ainsi, les derniers oligomères souhaités dans la série 1:1[α/α - N^{α} -Bn-hydrazino] esters **14** et **15** ont été obtenus avec de bons rendements de 87 et 75% respectivement.

La formation des amides correspondants a été effectuée par la méthode classique (NH₄OH/MeOH).

Les tétramères amides correspondants **16** et **17** ont été obtenus avec de très bons rendements de 91 et 90% respectivement.

5. Conclusion

La protocole utilisé au laboratoire a donc permis de reproduire efficacement la synthèse des oligomères de la série 1:1[α/α -N ^{α} -hydrazino] avec des rendements très similaires. De plus, cette méthode s'est aussi montrée très performante pour la synthèse des trimères correspondants [α/α -N ^{α} -Bn-hydrazino/ α] et [α -N ^{α} -Bn-hydrazino/ α/α -N ^{α} -Bn-hydrazino] esters et amides.

d. Synthèse des linéaires mixtes 1:1[β/α -N ^{α} -Bn-hydrazino]mères

Nous avons poursuivi avec la synthèse des oligomères mixtes 1:1[β/α -N ^{α} -Bn-hydrazino]. En effet, nous voulons comprendre d'une part si la méthode de synthèse mise au point au laboratoire pour l'élaboration d'oligomères mixtes est efficace de manière plus globale, mais également de comprendre la structuration adoptée par le motif α -N ^{α} -hydrazino, impliqué dans un oligomère comprenant non plus un acide α -aminé naturel, mais un acide β -aminé. Ainsi le squelette comprendra un carbone supplémentaire, et permettrait d'accéder à des structurations nouvelles. Il est à noter que le monomère α -N ^{α} -hydrazino est un analogue azoté des acide β -aminé. En effet, le C ^{β} est ici remplacé par un N ^{α} . La synthèse et l'étude de cette série permet donc d'accéder à un squelette de β -oligomère, et permettra de comprendre l'influence de l'ajout du N ^{α} d'un point de vue synthétique et conformationnel.

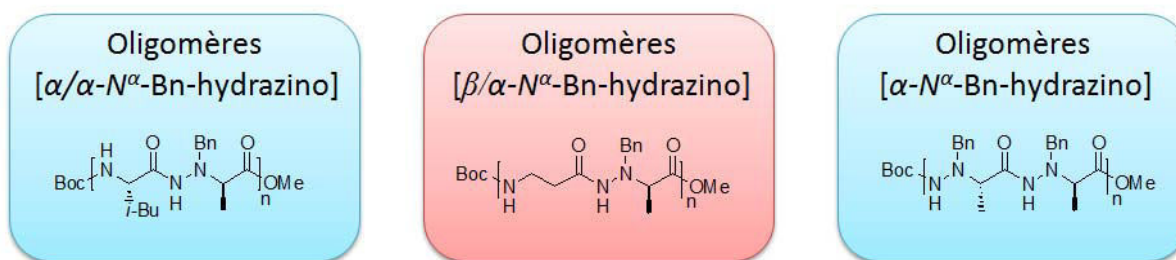


Figure 13: Série d'oligomères 1:1[β/α -N ^{α} -Bn-hydrazino]

Nous pouvons trouver dans la littérature un certain nombre de synthèse d'oligomères β/α -hydrazino. Notamment les équipes de D. Aitken⁶⁸ et de F. Fülöp et T. Martinek⁶⁹ travaillent sur des séquences pseudopeptidiques de ce genre (schéma 30). Bien que leurs motifs soient très différents des nôtres puisque contraints par un cycle sur le squelette (souvent contraints par des chaînes latérales cycliques : ACPC⁷² ou AAzC) le couplage peptidique entre les unités

β -amino acides et les unités hydrazino relèvent d'agents de couplage classiques, à savoir HATU, HBTU, HOBt.

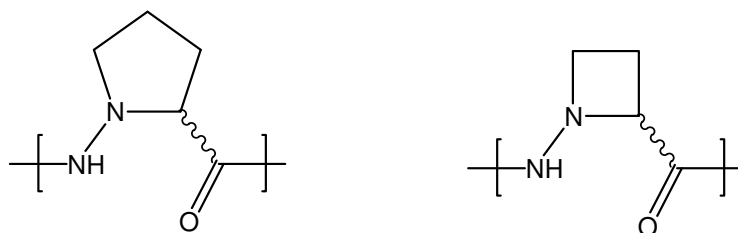


Schéma 29 : Structure chimique du motif ACPC et AAzC

Nous avons donc pris le parti d'appliquer les mêmes conditions de couplage que précédemment (HATU), c'est-à-dire appliqué à la synthèse des oligomères 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino]mères. En effet, il sera simplement nécessaire de remplacer l'acide α -aminé par un acide β -aminé. Pour une première synthèse, nous avons choisi l'acide β -aminé le plus simple : la β -Alanine (schéma 30).

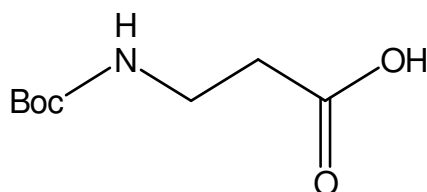


Schéma 30: Structure chimique de la β -Alanine

Dans notre cas, nous avons choisi d'utiliser cet acide afin de comprendre dans un premier temps l'impact de l'augmentation de la taille de l'oligomère, par ajout d'un carbone sur le squelette.

1. Synthèse des dimères 1:1[β/α - N^α -Bn-hydrazino] ester et amide **18** et **19**

Nous avons entrepris cette synthèse en commençant par l'obtention du dimère ester 1:1[β/α - N^α -Bn-hydrazino] **18**. Nous avons procédé à la déprotection du monomère **3b** du côté N -terminal, pour le coupler à l'acide β -aminé sous sa forme acide, en utilisant comme agent de couplage l'HATU.

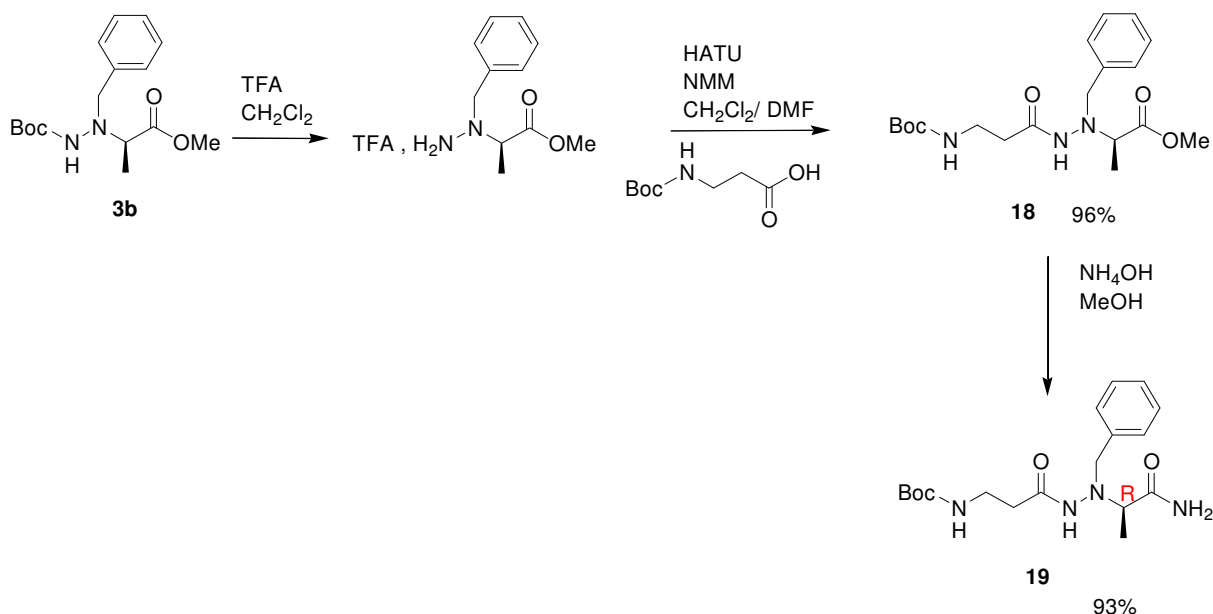


Schéma 31: Synthèse des dimères 1:1[β/α - N^α -Bn-hydrazino] **18 et **19****

Le couplage peptidique classique utilisé (HATU) s'est révélée très efficace pour la synthèse du dimère 1:1[β/α - N^α -Bn-hydrazino], obtenu rapidement, et avec un très bon rendement de 96% (schéma 31).

Le dimère amide correspondant **19** a été obtenu sans difficulté avec un très bon rendement de 93% (schéma 31).

2. Synthèse des trimères [α - N^α -Bn-hydrazino/ β/α - N^α -Bn-hydrazino] ester et amide

21 et 22

Nous avons par la suite synthétisé le trimère ester **21**, issu de couplage 2+1 entre **18** et **3b**.

Nous avons pour cela déprotégé le dimère **19** du côté N -terminal par Boc-déprotection au TFA, pour ainsi le coupler au monomère **3b** déprotégé du côté C -terminal par saponification au NaOH (schéma 33). Nous avons choisi de conserver les mêmes centres chiraux que pour la séquence oligomérique précédentes, c'est-à-dire un C^β (R) sur le motif α - N^α -Bn-hydrazino, ce qui confère à nos composés β/α - N^α -Bn-hydrazino un caractère homochiral, l'acide aminé étant dépourvu de centres chiraux.

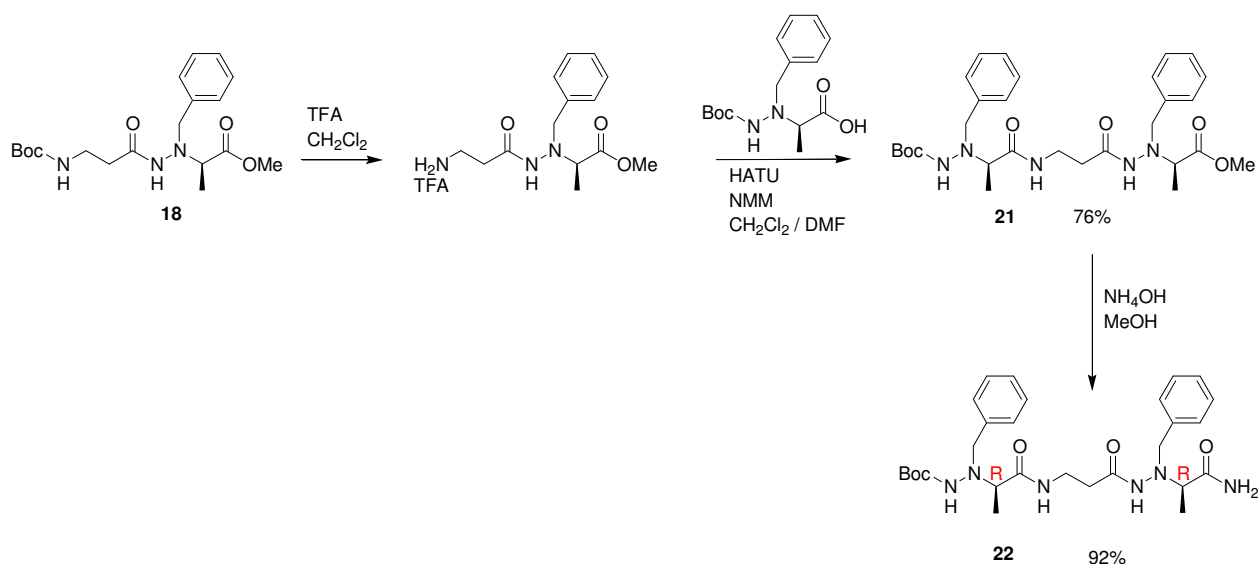


Schéma 32: Synthèse des trimères ester et amide [α - N^α -Bn-hydrazino / β / α - N^α -Bn-hydrazino] **21** et **22**

La synthèse développée au laboratoire, comprenant un couplage au HATU s'est montrée efficace pour la synthèse du trimère [α - N^α -Bn-hydrazino/ β / α - N^α -Bn-hydrazino] qui a été obtenu après purification sur colonne de gel de silice avec un rendement très satisfaisant de 76% (schéma 32).

Le trimère amide **22** a ainsi été obtenu pur avec un rendement de 92% par la méthode au $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}$ (schéma 32).

3. Synthèse du tétramère 1:1[β / α - N^α -Bn-hydrazino] ester **23**

Enfin nous avons souhaité finir la synthèse de cette série mixte 1:1[β / α - N^α -Bn-hydrazino] par l'obtention du tétramère ester **23**. Pour se faire nous avons procédé au couplage du dimère correspondant sur lui-même, c'est-à-dire la méthode 2+2, en le déprotégeant d'une part du côté C-terminal par saponification, et du côté N-terminal par Boc-déprotection au TFA (schéma 34).

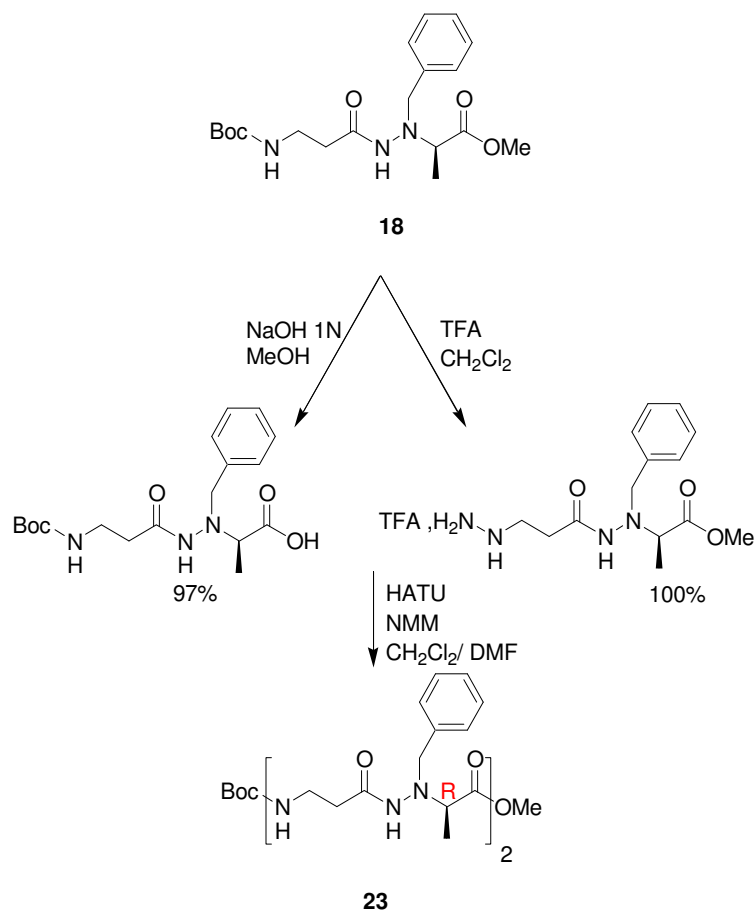


Schéma 33: Synthèse du tétramère ester **23**

Différentes conditions ont été tentées (HBTU, HOBt/EDC, HATU) pour l'obtention de ce tétramère linéaire **23**. Malheureusement, aucune de ces méthodes ne s'est montrée efficace. Le tétramère n'a pas pu être obtenu par la méthode usuelle 2+2 pour la synthèse des oligomères correspondants 1:1[α/α -N ^{α} -Bn-hydrazino].

Nous avons donc tenté de synthétiser ce tétramère par la méthode 3+1 à partir du trimère **21** précédemment obtenu. Nous avons donc procédé à la déprotection du trimère du côté N-terminal par ajout de TFA, et par couplage peptidique avec l'acide β -aminé libre du côté C-terminal (schéma 34).

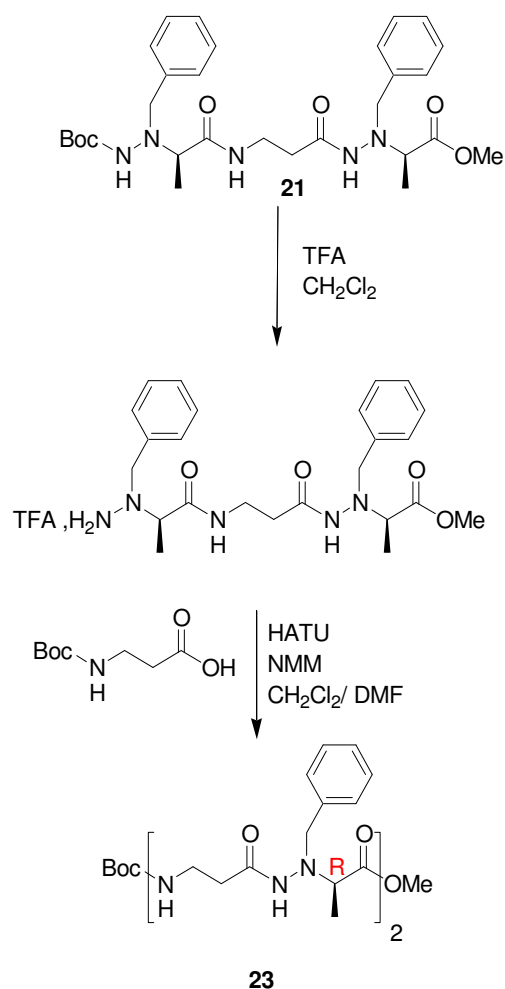


Schéma 34: Synthèse du tétramère ester 23

Cette stratégie de synthèse n'a pas abouti non plus, quelles que soient les conditions de couplage choisies (HATU, HBTU, HOBT).

La stratégie de synthèse générale appliquée aux oligomères 1:1[α/α -N ^{α} -Bn-hydrazino] n'a pas été concluante pour la synthèse du tétramère de la série analogue 1:1[β/α -N ^{α} -Bn-hydrazino], qu'il s'agisse du couplage de deux dimères ou du couplage entre le trimère et le monomère. Nous n'avons donc pas pu obtenir le tétramère de cette série. Ceci est probablement dû à la conformation adoptée par les oligomères, qui, passé une certaine taille de squelette, se replie de manière à ne plus permettre l'activation des précurseurs et donc le couplage. L'acide aminé choisi est le plus flexible qui soit, ce qui laisse probablement trop de liberté à la molécule et ainsi empêche la réaction de couplage de se faire. L'activation de l'acide ne se fait probablement pas, puisque une partie de l'acide carboxylique est retrouvé dans le milieu réactionnel après que le temps de réaction soit écoulé.

4. Conclusion

La stratégie de synthèse établie pour les oligomères de la série 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino] s'est révélée très efficace pour la synthèse des analogues dimères et trimères de la série 1:1[β/α - N^α -hydrazino], mais malheureusement inadaptée à la synthèse du tétramère correspondant. Ce problème de synthèse pourrait s'expliquer par une conformation au sein des oligomères ne permettant pas le dépliement des molécules pour la synthèse du tétramère. En effet, le remplacement de l'acide α -aminé par un acide β -aminé dans le squelette pourrait amener les molécules à se replier différemment aux mixtes 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino] en solution. Il serait intéressant de tenter la synthèse du tétramère par d'autres voies de synthèse appliquées aux oligomères contenant un squelette β -peptidique pur. Il pourrait également être intéressant de tenter à nouveau ce couplage peptidique en l'adaptant dans des solvants déstructurants afin de briser les structurations intramoléculaires éventuelles présentes et libérer ainsi les fonctions terminales.

e. Synthèse des oligomères purs [α - N^α -Bn-hydrazino]

Dans le but de comprendre un peu plus encore le comportement des α - N^α -Bn-hydrazino, d'un point de vue synthèse et étude conformationnelle, nous avons décidé d'entreprendre la synthèse des oligomères comprenant un squelette uniquement composé d'unités α - N^α -hydrazino. Par cohérence des résultats, nous avons choisi de conserver le motif α - N^α -Bn-hydrazinoalanine.

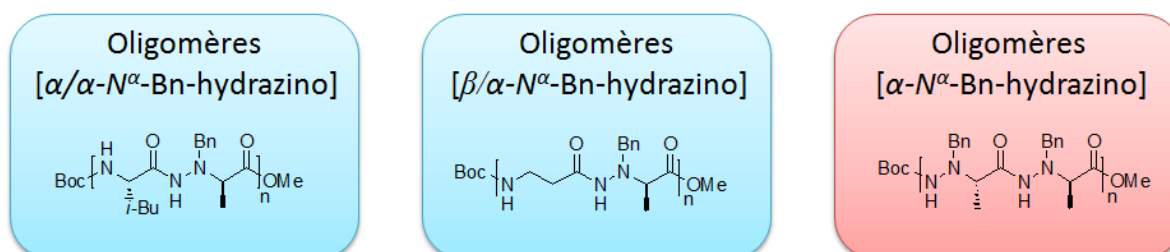


Figure 14: Série d'oligomères [α - N^α -Bn-hydrazino]

Des synthèses de purs α - N^α -hydrazino, du dimère à l'hexamère, ont été décrites dans la littérature, notamment par Seebach et Lelais²⁷, qui proposent, après obtention du motif α - N^α -hydrazino, le couplage des synthons hydrazidiques par couplage grâce au réactif HATU jusqu'au trimère (schéma 35), puis BOPCl pour la synthèse de l'hexamère. Ces derniers ont travaillé sur une séquence homochirale.

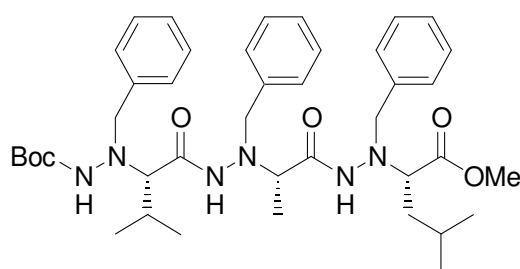


Schéma 35: Synthèse du trimère pur [α - N^α -Bn-hydrazino] de Seebach et Lelais

Pour notre part, nous avons pris le parti de conserver notre stratégie de synthèse développée au laboratoire pour la synthèse des oligomères mixtes à cette nouvelle synthèse d'oligomères purs. Ainsi, nous pourrions conclure sur l'efficacité de cette méthode au-delà des hydrazinopeptides mixtes. De plus, nous avons décidé de réaliser la synthèse d'une série hétérochirale, pour comprendre l'influence de la chiralité sur les rendements de synthèse, par comparaisons avec les résultats obtenus par Seebach et Lelais, qui ont pour leur part synthétisé une série homochirale. De plus, nous n'avons pas cherché à accéder à la série homochirale puisque les résultats préalables semblent indiquer la non influence de ces centres chiraux sur les rendements ou sur la conformation adoptée en solution dans le CDCl_3 , pour nos composés et notre stratégie de synthèse.

1. Synthèse des dimères hétérochiraux [α - N^α -Bn-hydrazino] esters et amide 24 et 25

Nous avons donc tout naturellement commencé cette série par le dimère ester correspondant, par couplage du motif α - N^α -Bn-hydrazino sur lui-même. Le monomère α - N^α -Bn-hydrazino de chiralité (*S*) sera d'une part déprotégé en *C*-terminal par saponification, et d'autre part le monomère α - N^α -Bn-hydrazino de chiralité (*R*) en *N*-terminal par Boc-déprotection au TFA. En effet, les précédents travaux réalisés au laboratoire³² ont semblé indiquer que la configuration absolue n'avait pas d'influence sur l'organisation adoptée par ces oligomères en solution dans le CDCl_3 . Nous avons donc concentrés nos efforts sur la série hétérochirale.

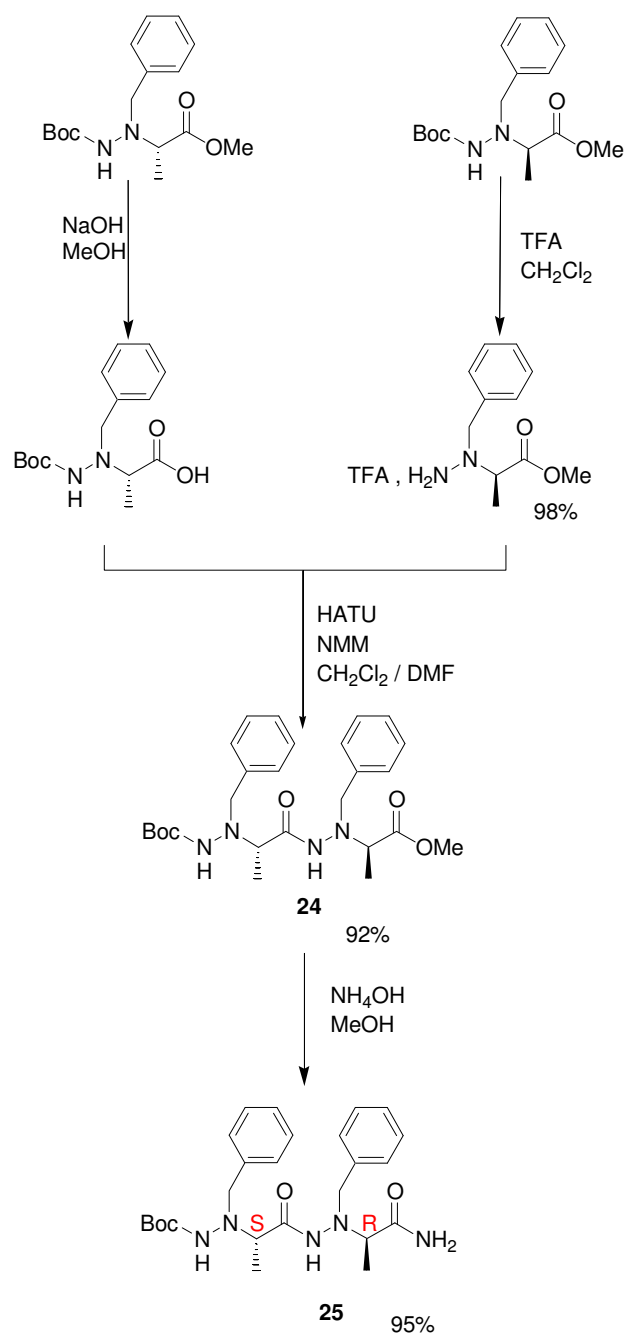


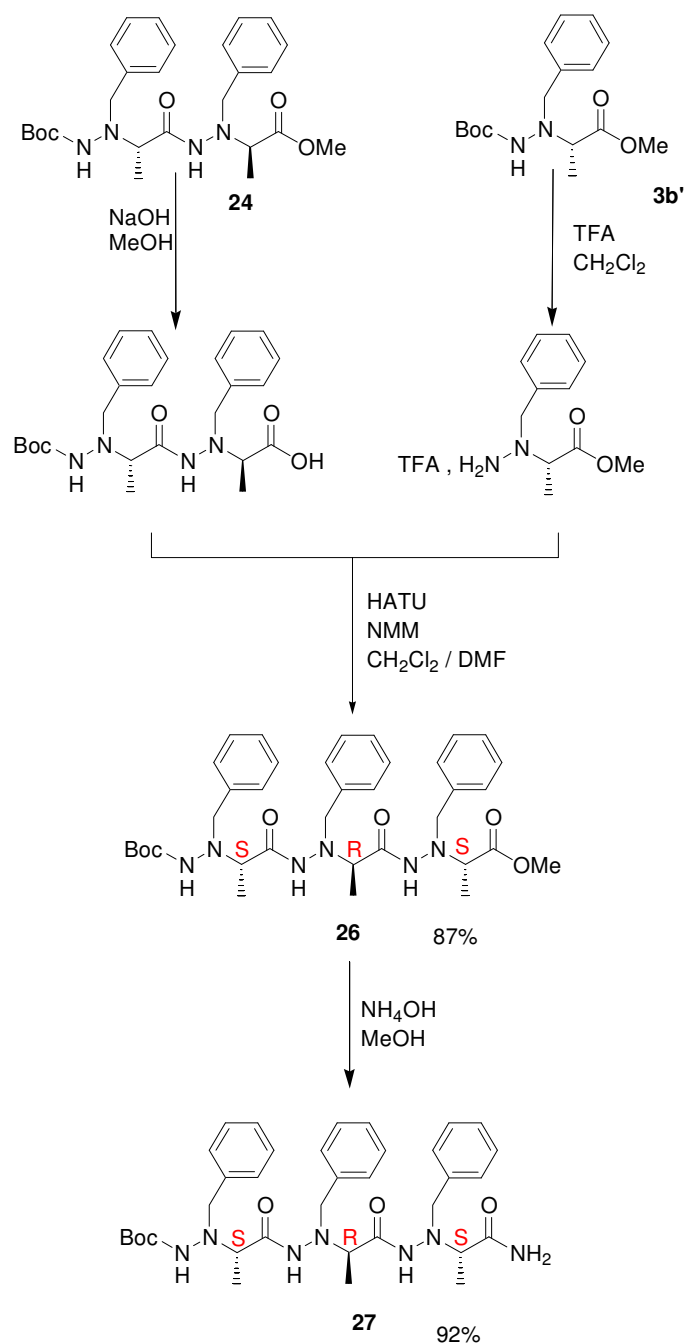
Schéma 36: Synthèse des dimères [α -N ^{α} -Bn-hydrazino] ester et amide **24** et **25**

Ainsi le dimère ester hétérochiral pur [α -N ^{α} -Bn-hydrazino] **24** a été obtenu de manière très efficace avec un rendement de 92% (schéma 36).

Le dimère amide correspondant **25** a été obtenu avec un rendement de 95%.

2. Synthèse des trimères [α - N^α -Bn-hydrazino] ester et amide **26** et **27**

La synthèse de cette série d'oligomères [α - N^α -Bn-hydrazino] s'est poursuivie avec l'obtention du trimère ester correspondant **26**. Nous avons donc déprotégé du côté C-terminal notre dimère, pour le coupler au monomère (*S*) α - N^α -Bn-hydrazino Boc-déprotégé (schéma 38).



*Schéma 37: Synthèse des trimères [α - N^α -Bn-hydrazino] ester et amide **26** et **27***

La synthèse du trimère de cette série s'est révélée fructueuse, et ce dernier a été obtenu avec un rendement de 87%. Seebach et al. ont quant à eux obtenu un rendement de 88% pour la synthèse de leur trimère N^α -Bn. Les résultats sont donc cohérents.

Le trimère amide **27** a par la suite été synthétisé et obtenu avec un rendement de 92% (schéma 38).

Le protocole de couplage peptidique utilisé au laboratoire sur les oligomères 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino] a permis d'obtenir les oligomères [α - N^α -Bn-hydrazino] jusqu'au trimère (ester et amide). Cependant, lors de la synthèse des oligomères mixtes 1:1[β/α - N^α -Bn-hydrazino], la synthèse du tétramère n'a pas été possible. Voyons désormais si le problème sera rencontré ou pas pour le tétramère de notre série [α - N^α -Bn-hydrazino].

3. Synthèse du tétramère [α - N^α -Bn-hydrazino] ester **28**

Pour cette synthèse, nous avons procédé par couplage du dimère correspondant sur lui-même, en le déprotégeant d'une part du côté *C*-terminal par saponification et d'autre part en le déprotégeant du côté *N*-terminal par ajout de TFA, c'est-à-dire par une méthode de couplage 2+2 (schéma 38). Seebach et Lelais n'ont pas synthétisé de tétramère, leur objectif étant l'obtention de l'hexamère, ils ont procédé au couplage de leur trimère (unité de répétition) sur lui-même (méthode 3+3).

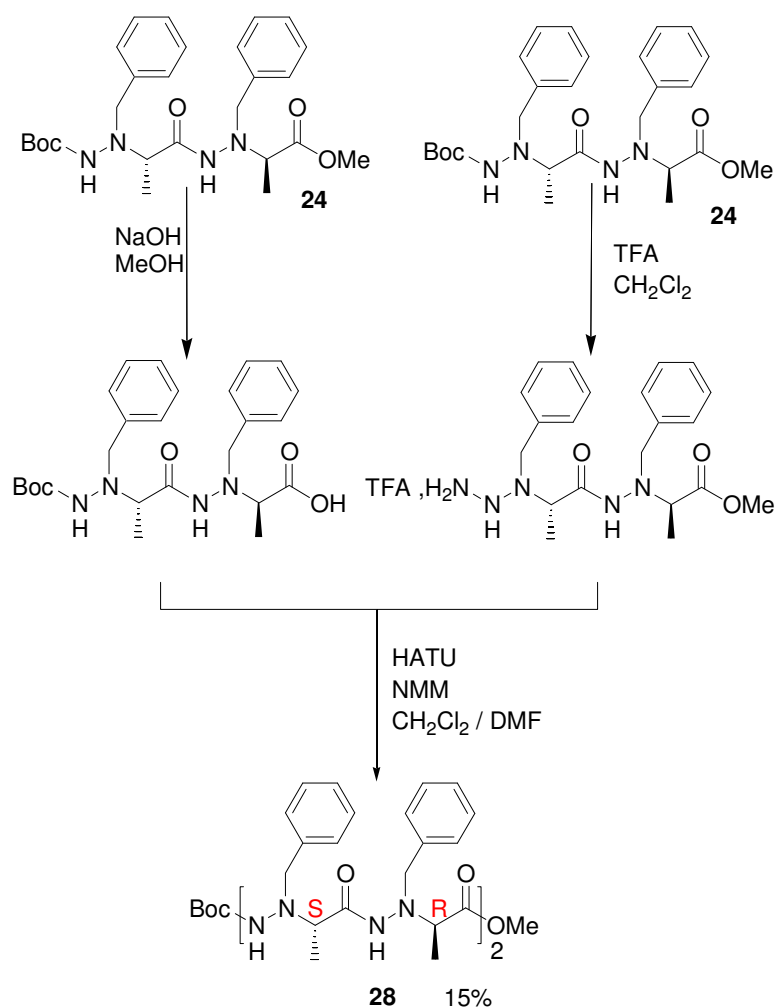


Schéma 38: Synthèse du tétramère hétérochiral **28**

Le tétramère hétérochiral souhaité a été obtenu, mais les rendements sont restés très faibles, quelles que soient les conditions de couplage utilisés (HBTU, HATU, HOBt/EDC). Le meilleur rendement obtenu après colonne sur gel de silice est de 15%, et a été obtenu avec les conditions de couplage au HATU. Les faibles rendements et le manque de temps n'ont pas permis la synthèse du tétramère amide correspondant, la matière obtenue étant nécessaire aux analyses classiques (RMN, IR, RX,...) du tétramère ester obtenu.

Ce résultat ne peut être comparé à ceux obtenus par Seebach et al.¹² En effet, ces derniers ont synthétisé le trimère pour ensuite le coupler sur lui-même et obtenir l'hexamère correspondant, sans passer par le tétramère. Cependant, l'hexamère a été obtenu avec un rendement de 40%, rendement plutôt moyen. La difficulté de synthèse des oligomères de plus grandes tailles pour la série pure [α -N ^{α} -Bn-hydrazino] semble donc être avérée. Il pourrait être intéressant d'accéder à l'hexamère *via* le trimère, par un couplage 3+3, pour ainsi voir si nous pouvons obtenir, de même que Seebach et al., des oligomères de plus grandes tailles.

	LCPM	Rendement	Seebach et Lelais	Rendement
Dimère	HATU, NMM, DMF, CH ₂ Cl ₂	92%	HATU, NMM, CH ₂ Cl ₂	87%
Trimère	HATU, NMM, DMF, CH ₂ Cl ₂	87%	HATU, NMM, CH ₂ Cl ₂	88%
Tétramère	HATU, NMM, DMF, CH ₂ Cl ₂	15%	/	/
Hexamère	/	/	BOPCl, NMM, CH ₂ Cl ₂	40%

Tableau 5 : Rassemblement des conditions de réactions

Pour conclure sur la comparaison des deux stratégies de synthèse, celle appliquée à nos composés, et celle développée par Seebach et Lelais, les conditions appliquées aux dimères et trimères sont similaires et offrent les mêmes rendements. Il est à noter que Seebach et Lelais ont appliqué la méthode impliquant du BOPCl, mais cette dernière offrait des rendements moins bons que celle impliquant du HATU, pour le dimère et trimère. Concernant le tétramère, nous n'avons pas d'élément de comparaison. Cependant, Seebach et Lelais obtiennent un rendement pour leur hexamère bien supérieur à celui obtenu pour notre tétramère, impliquant l'agent de couplage BOPCl. Il serait donc intéressant d'appliquer ces conditions de couplage à l'obtention de notre tétramère. Cette optimisation n'a pas pu être réalisée dans le temps imparti.

4. Conclusion

La méthode de synthèse utilisée au laboratoire sur nos oligomères mixtes s'est révélée efficace à la synthèse d' $[\alpha\text{-}N^\alpha\text{-Bn-hydrazino}]$. Jusqu'au trimère, les rendements sont très bons et proches des rendements obtenus pour les séries mixtes $[\alpha/\alpha\text{-}N^\alpha\text{-Bn-hydrazino}]$. Cependant, la synthèse du tétramère s'est révélée plus délicate, et le rendement est faible. Il est tout de même possible d'obtenir ce composé, mais la méthode de synthèse doit être améliorée afin d'augmenter significativement les rendements.

IV. Conclusion sur la synthèse des différentes séquences oligomériques

Nous avons dans un premier temps entrepris la synthèse de différentes familles d'oligomères comprenant un motif $\alpha\text{-}N^\alpha\text{-Bn-hydrazino}$. La méthode adoptée a été la méthode de couplage peptidique classique au HATU, pour la synthèse de $1:1[\alpha/\alpha\text{-}N^\alpha\text{-Bn-hydrazino}]$ et cette dernière s'est avérée reproductible. De plus, elle a permis la synthèse d'oligomères mixtes $1:1[\beta/\alpha\text{-}N^\alpha\text{-Bn-hydrazino}]$ et purs $1:1[\alpha\text{-}N^\alpha\text{-Bn-hydrazino}]$ jusqu'aux trimères sans difficulté. Cependant, l'obtention des tétramères correspondants à ces deux séries s'est révélée plus compliquée. Le tétramère $1:1[\beta/\alpha\text{-}N^\alpha\text{-Bn-hydrazino}]$ n'a pas pu être obtenu, tandis que le tétramère $\alpha\text{-}N^\alpha\text{-Bn-hydrazino}$ a été obtenu avec un faible rendement. Cette stratégie de

synthèse présente donc des limites lorsqu'elle est appliquée à des séries autres que 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino]. Il serait intéressant de rechercher des stratégies de synthèse adaptée aux β -peptides, afin d'obtenir ces deux tétramères avec des rendements corrects, et pourquoi pas envisager la synthèse d'oligomères de plus grandes tailles.

Chapitre 2 : Etude conformationnelle des oligomères linéaires

I. Introduction

Les peptides naturels, constitués d'acides α -aminés, sont des molécules biologiques capables de se replier en différentes structures secondaires bien connues et bien définies. Ces structurations permettent aux peptides de posséder la conformation la plus adéquate pour la reconnaissance biologique, et sont présents dans le règne animal et végétal comme molécules indispensables au bon fonctionnement de tous les phénomènes biologiques vitaux, comme la respiration, la reproduction ou encore les défenses immunitaires. Ces molécules sont responsables de l'échange d'informations entre les cellules. Ces différentes structurations sont répertoriées en trois grandes classes :

- ✓ Les hélices α
- ✓ Les feuillets β
- ✓ Les coudes β

Les deux principales structurations observées sont les hélices α et les feuillets β .

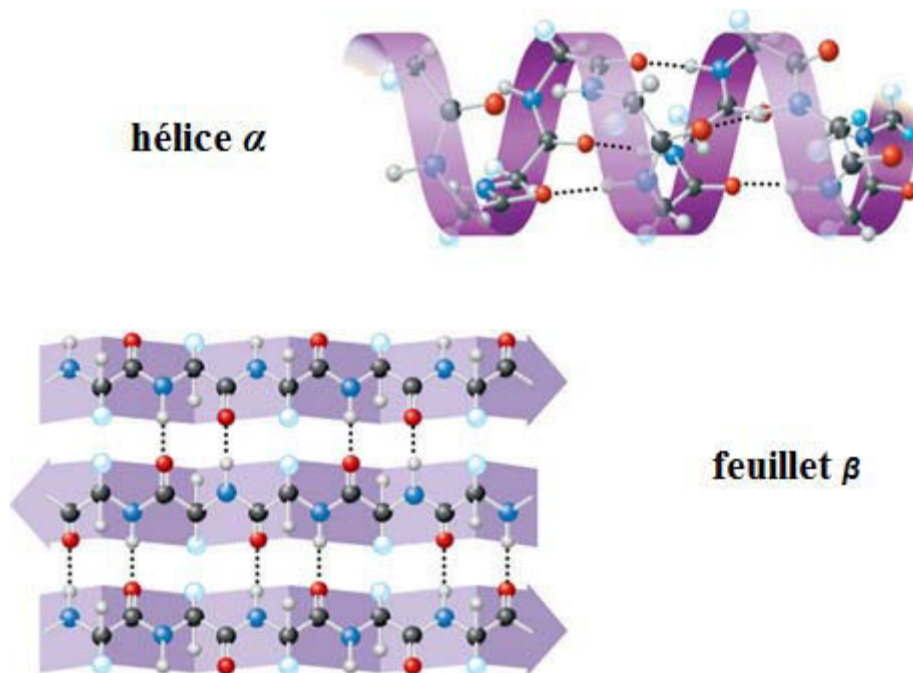


Figure 15 : Structures secondaires principales observées dans les peptides

De très nombreuses études conformationnelles ont été faites sur les peptides pour comprendre le fonctionnement structural de ces molécules vitales, et ainsi pouvoir faciliter le design de nouveaux médicaments notamment. Cependant, les peptides présentent, d'un point de vue chimique et biologique, de nombreux désavantages, comme par exemple la faible résistance aux protéases.

Depuis une vingtaine d'années, l'étude de nouvelles molécules capables de mimer les structures secondaires des protéines a vu le jour. En effet, l'enjeu thérapeutique explique aisément l'essor exponentiel de ces études. La résistance de plus en plus grande du corps aux antibiotiques notamment a rendu cet enjeu vital pour la recherche médicale. Ces nouvelles molécules et leurs études ont permis de pallier aux problèmes rencontrés par les peptides naturels et donnent également accès à une meilleure compréhension des phénomènes régissant l'organisation tridimensionnelle de ces molécules naturelles.

En 1998, un nouveau concept a vu le jour ; il s'agit d'une nouvelle famille de molécule appelées foldamères, qui comprend toute molécule capable d'adopter une conformation parfaitement définie et une structuration tridimensionnelle prédictible. Ce concept a été introduit par Gellman, et provient de la contraction des deux mots anglais « fold » qui signifie repliement et « oligomers ». Ainsi, Gellman propose l'utilisation de ce terme pour tout nouvel oligomère synthétique capable de s'autostructurer en une organisation bien définie en solution.¹⁷

Les β -peptides sont une famille de pseudopeptides remplissant incontestablement les critères nécessaires pour être appelé foldamères. En effet, et malgré une flexibilité qui semblerait plus élevée que leurs analogues α -aminés naturels, ils ont démontré des structures secondaires variées mais bien définies, prédictibles, et se sont souvent avérés être biologiquement actifs.

Dans cette optique, l'intérêt pour les α -hydrazinopeptides semble tout tracé. Ces analogues aux β -peptides présentent en effet l'avantage de posséder un azote supplémentaire, accepteur de liaisons hydrogène par son doublet non liant, qui va permettre à la molécule de nouveaux repliements bien définis, et donc de nouvelles structurations secondaires. Ils remplissent donc les conditions réunies pour faire partie de cette nouvelle famille de molécules que sont les foldamères.

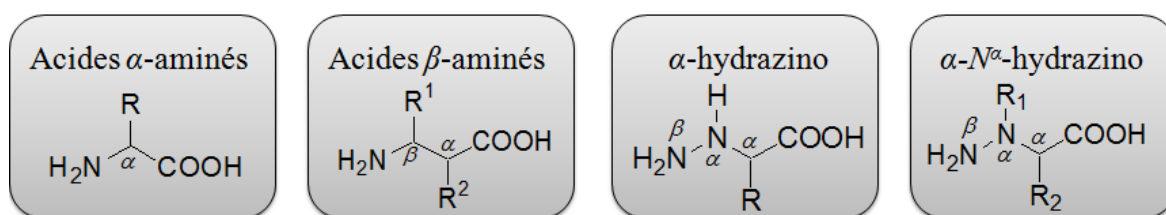


Figure 16: Différents motifs peptidiques et pseudopeptidiques, de l'acide α -aminé au motif α - N^α -hydrazinoacide

II. Conformations générales des peptides

a. Notation

Les propriétés des peptides ne dépendent pas uniquement des acides α -aminés qu'ils contiennent, mais également de la manière dont la molécule est auto-structurée. Ainsi, certains facteurs nous permettent de comprendre les structurations adoptées, et de les identifier de manière précise. Ainsi, nous pouvons décrire six facteurs influençant la conformation de la chaîne peptidique :

- ✓ Le caractère hydrophobique ou hydrophilique des chaînes latérales
- ✓ La répulsion/attraction des groupements chargés
- ✓ L'encombrement stérique des chaînes latérales
- ✓ Les liaisons hydrogène créées entre les groupements carbonyle et NHs
- ✓ Le solvant d'étude
- ✓ La conformation du squelette. Les conformations sont définies par les angles dièdres ψ , ω , Φ .

En effet, l'arrangement spatial du squelette peptidique est décrit selon trois angles dièdres qui sont : ψ , ω , Φ .

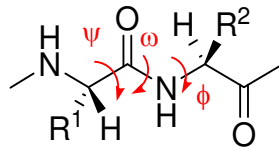


Figure 17: Représentation des angles dièdres caractérisant la structure du squelette peptidique

Ces angles de torsions ψ , ω , Φ correspondent respectivement aux angles autour des liaisons $\text{C}^\alpha-\text{CO}$, $\text{CO}-\text{NH}$ et $\text{NH}-\text{C}^\alpha$. Tous ces atomes sont placés dans le même plan. La valeur de ω est donc approximativement égale à 0° (conformation cis) ou 180° (conformation trans). Les angles Φ et ψ prennent quant à eux des valeurs intermédiaires mais le couple (Φ, ψ) reste régi par certaines conformations possibles, avec des valeurs propres.⁷¹

b. Les différents types de repliement

Les différents repliements possibles au sein des peptides se font notamment grâce aux liaisons hydrogène intramoléculaires, entre le CO du lien peptidique, et le NH d'un autre lien amidique. La distance optimale pour une liaison hydrogène est comprise entre 2.8 et 3.3 Å et correspond à la distance séparant les sites donneur et accepteur ($\text{NH}\cdots\text{O}$).

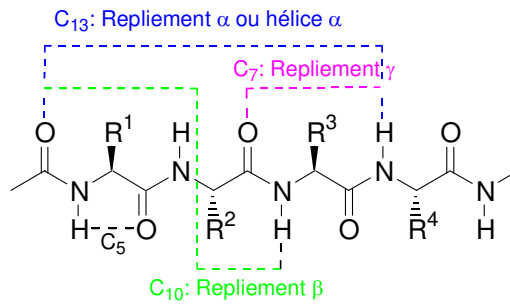


Figure 18: Représentation des principales interactions rencontrées dans les peptides

1. Les hélices

La formation de structuration en hélices au sein des peptides est due à une succession de pseudocycles formés par liaisons intramoléculaires. Les hélices sont généralement nommées « hélice a_b », avec a correspondant au nombre de résidus que comprend un pas d'hélice, et b le nombre d'atomes impliqués dans le pseudocycle.

L'hélice α , la plus connue, est caractérisée par un pas d'hélice droit de 5.4 Å. Cette hélice se nomme aussi hélice-3,6₁₃.

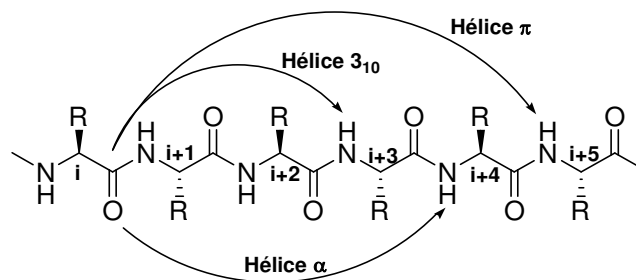


Figure 19: Trois principales hélices observées au sein des peptides

2. Les feuillets β

Dans le cas des hélices, les liaisons hydrogène se forment entre deux résidus relativement proches. Mais il est possible que ces liaisons se fassent à plus grande distance. C'est le cas des feuillets β . On ne parle alors plus de pseudocycles mais de brins. Les valeurs des angles dièdres Φ et ψ sont assez proches des valeurs relevées pour des structures étendues ($\Phi = -120^\circ$ et $\psi = +120^\circ$). Les brins peuvent s'associer entre eux et ainsi former des feuillets β . Le feuillet β peut être parallèle ($\Phi = -119^\circ$ et $\psi = +113^\circ$) ou antiparallèle ($\Phi = -139^\circ$ et $\psi = +135^\circ$).

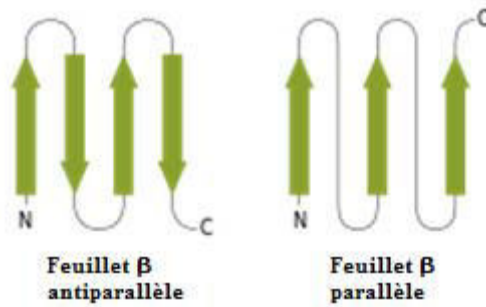


Figure 20: Schéma de feuillets β parallèles et antiparallèles

3. Les coudes (turns)

Les structurations en coudes ne sont pas des organisations aussi bien définies que peuvent l'être les hélices ou les feuillets. Ils sont souvent observés comme jonction entre deux structurations. Il existe plusieurs sortes de coudes.

- ✓ Les coudes γ ou C_7
- ✓ Les coudes β ou C_{10}

Les coudes γ ont été observés pour la première fois sur des dipeptides.^{30,72} Ces coudes sont caractérisés par une liaison hydrogène liant un résidu i à un résidu $i+2$. Ces coudes sont donc répartis sur trois résidus. Cette structuration est observée sous deux formes, le γ -turn et le γ -turn inverse.

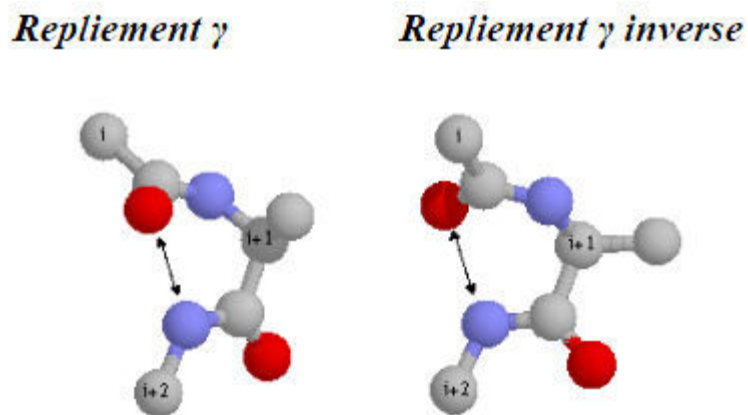


Figure 21: Repliements γ

Type	Résidu $i+1$	
	Φ	Ψ
γ -turn	75	-64

γ -turn inverse	-79	69
------------------------	-----	----

Tableau 6: Valeurs moyennes des angles de torsions pour les deux modes de repliement γ caractérisés par une liaison hydrogène du type $i \rightarrow i+2$

Le coude β est quant à lui formé par une liaison hydrogène entre le CO d'un résidu i et le NH d'un résidu $i+3$. Cette structuration s'étend donc sur 4 résidus, séparés d'une distance maximum de 7 Å.⁷³ De nombreuses études ont permis de mettre en lumière l'existence de plusieurs type de coude β . Les six repliements β les plus courants sont caractérisés par l'établissement d'une liaison hydrogène entre les sites NH du résidu $i+3$ et le C=O du résidu i et sont rassemblés dans le tableau ci-après. Les coudes β les plus répandus sont les types I et II.

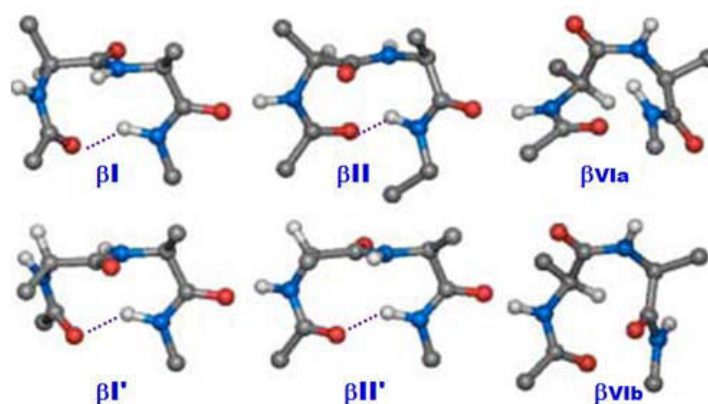


Figure 22: Coudes β de type I et II

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

Tableau 7: 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 coudes β sont donc une structuration essentielle, particulièrement pour les protéines, dans la formation de la structure tertiaire.

c. Les dérivés de β -peptides

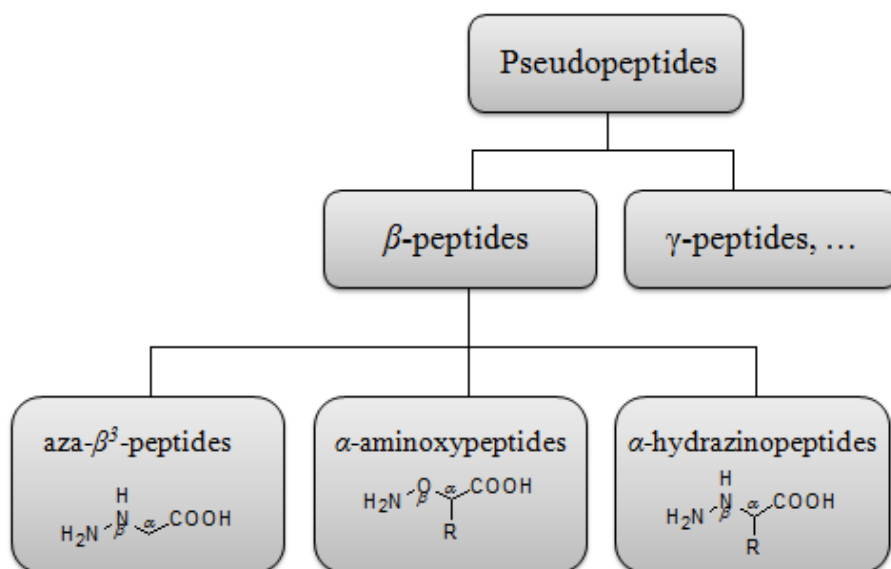


Figure 23: Unité acide de dérivés pseudopeptidiques des β -peptides

L'étroite relation entre les propriétés conformationnelles des peptides bioactifs et leurs activités biologiques est une des raisons qui a motivé l'étude d'analogues pseudopeptidiques, d'où l'intérêt d'étudier l'influence des modifications chimiques du squelette peptidique sur les propriétés conformationnelles des pseudopeptides résultants.

Les motifs α - N^{α} -hydrazino s'apparentant à des motifs β , nous allons tout particulièrement nous intéresser aux repliements conformationnels des β -peptides et de leurs dérivés.

1. Les β -peptides

Les β -peptides sont des analogues aux α -peptides, dont l'unité acide β -aminé comprend un carbone supplémentaire sur son squelette. Ces derniers permettent notamment l'introduction d'une chaîne latérale supplémentaire (acide $\beta^{2,3}$ -aminé). La conformation et structuration de ces composés est donc plus diverse.⁷⁴

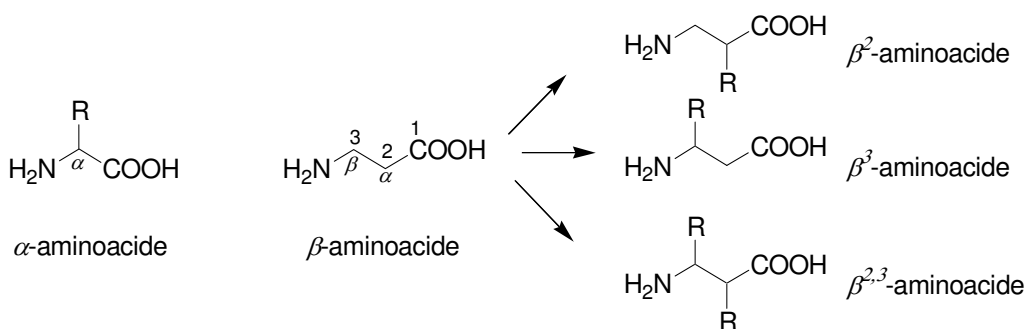


Figure 24: Différents types d'acides α - et β -aminés

Les α -peptides de petites tailles ne sont pas structurés de manière bien définie. Les β -peptides ont donc reçu une attention toute particulière pour pallier ce problème et offrir aux peptides de petite taille une stabilité plus importante. Dans la famille des foldamères, les β -peptides occupent une place très importante et sont énormément étudiés.²²

La structuration la plus observée dans les β -peptides est l'hélice 3_{14} , mais ces derniers peuvent également se structurer en feuillets β , ou bien en coudes.

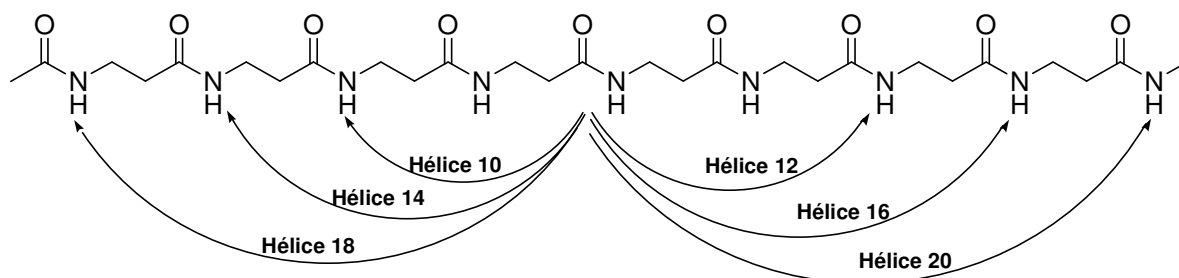


Figure 25: Liaisons hydrogène possibles dans un β -peptide

2. Les α -aminoxypeptides

Ces derniers ont été principalement étudiés par les équipes de Yang et Wu, et sont des analogues des β -peptides dans lesquels le carbone β est remplacé par un atome d'oxygène.

Ces études, issues des 20 dernières années, ont mis en évidence une conformation particulière de ces α -aminoxypeptides, dans les monomères acides α -aminoxycétiques, appelé N-O turn et impliquant un pseudocycle à 8 chaînons.⁷⁵ Des calculs théoriques ont appuyé l'hypothèse de cette nouvelle structuration, renforcée par une liaison bifide, dont la force de la liaison hydrogène a été confirmée par une courte distance O...H (2.02 Å) et la presque colinéarité de l'angle OHN (159°).

Ces résultats ont été confirmés par Infra-Rouge sur trois types de modèle, deux diamides et un triamide (Figure 38).⁷⁵ Cette nouvelle conformation a été appelée "N-O turn" par Yang et Wu.

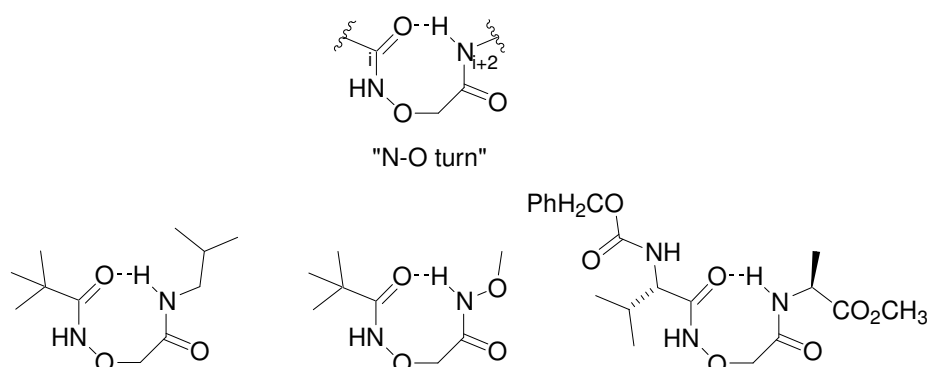


Schéma 39: Exemples de N-O turn sur trois types de dérivés α -aminoxycétiques

Cette structuration a été rencontrée également sur des pseudopeptides purs α -aminoxycétiques de plus grande taille. Il a été observé la formation consécutive de N-O turns par la présence de

couplages dipolaires intenses entre les protons NH_i et HC^{α}_i et faibles entre les protons NH_i et HC^{α}_{i-1} .⁷⁶ Cette organisation a été démontrée en solution dans le $CDCl_3$ ainsi qu'à l'état cristallin.

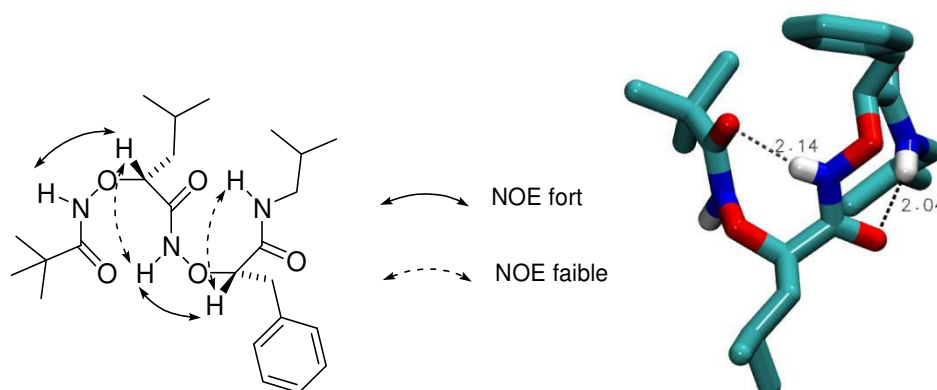


Figure 26: Structuration d'un α -aminoxytriamide en solution et à l'état solide

L'étude de pseudopeptides mixtes, composés d'une alternance d'acide α -aminé et d' α -aminoxy ont mis en évidence une alternance de structuration en N-O turn et γ -turn dans le squelette peptidique.⁷⁷ Il est à noter que le γ -turn est favorisé par l'acidité du proton NH du lien N-O.

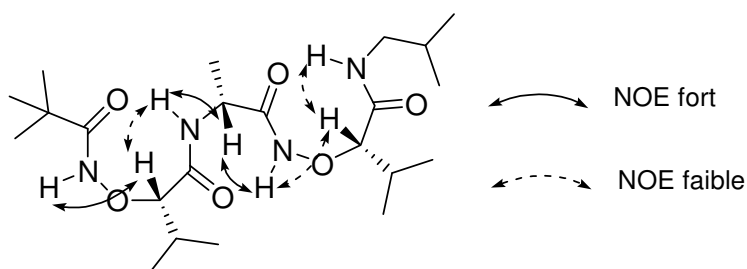


Figure 27: Résumé des NOE observés sur un 1:1[α/α -aminoxy]tétramère

Cependant, cette structuration n'a pas pu être démontrée à l'état cristallin, car aucun cristal analysable n'a été obtenu.

Concernant les dérivés pseudopeptidiques bis-azotés des β -peptides, il existe les aza- β^3 -peptides, les hydrazinopeptides et les α - N^{α} -hydrazinopeptides (Figure Y).

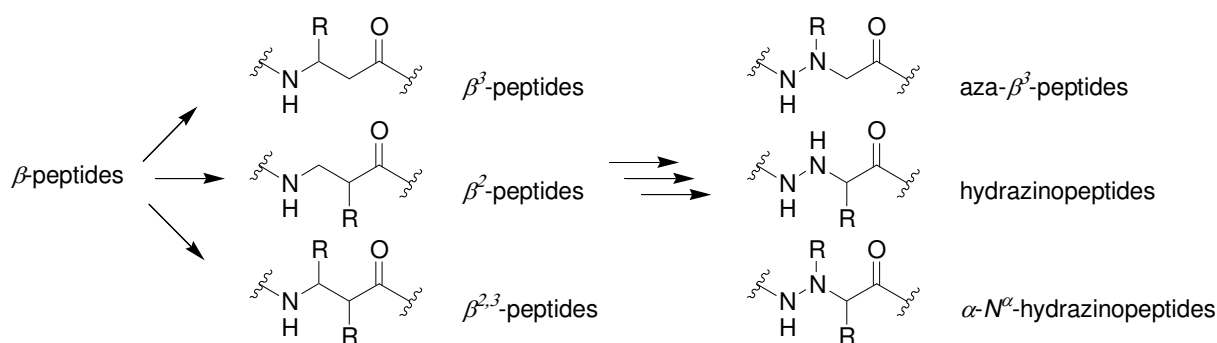


Figure 28: Différents dérivés pseudopeptidiques bis-azotés des β -peptides

3. Les aza- β^3 peptides

Les aza- β^3 peptides sont des hydrazinoglycines dont le carbone est dépourvu de chaîne latérale. L'équipe de Philippe Le Grel s'est intensément penché sur la synthèse et l'étude de ces pseudopeptides.⁷⁸

Les premiers résultats RMN suggèrent que le squelette des aza- β^3 peptides pourrait générer un réseau de liaisons hydrogène, reposant sur une succession de pseudocycles à huit chaînons, comme cela avait été observé dans les α -aminoxypeptides.⁷⁹

Une structuration de ces composés par formation de pseudocycle en C₈, obtenus par un réseau de liaisons hydrogène bifides, a finalement été démontrée. Les études structurales en RMN 2D qui ont suivies, ont permis de mettre en évidence cette conformation au sein de ces molécules et identifient la présence de l'hydrazinoturn, pseudocycles en C₅/C₈.⁷⁶ Cette structuration a ensuite été observée à l'état cristallin sur un dimère amide pur aza- β^3 , puis sur les tétra et hexamères correspondants.^{31,37,80}

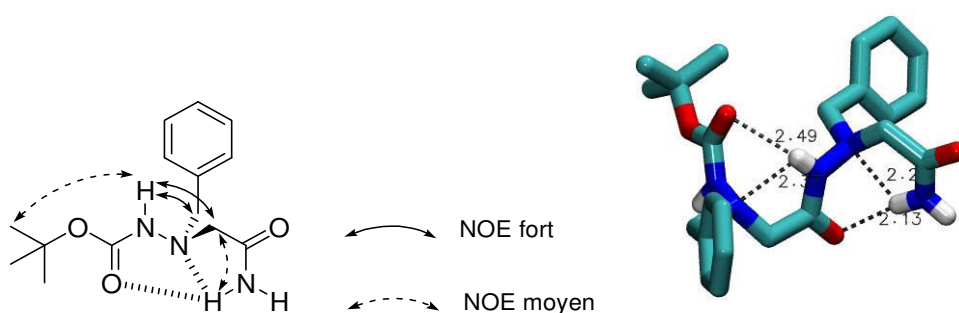


Figure 29: Résumé des NOE au sein d'un monomère amide aza- β^3 peptide

4. Les hydrazinopeptides

Les hydrazinopeptides sont des analogues azotés de β -peptides, dans lesquels le C^β est remplacé par un N^α . Notre laboratoire, le LCPM, s'est intéressé à la synthèse et l'étude conformationnelle de ces pseudo-peptides.

Ces hydrazinopeptides sont capables d'adopter une conformation particulière. Les premières études structurales par diffraction des Rayons X sur ces composés, réalisées sur des pseudo-peptides de deux ou trois résidus par Marraud et al. au laboratoire, ont montré que le site donneur de proton NH était à la fois lié au carbonyle hydrazidique pour former un pseudocycle à 8 chaînons ainsi qu'avec le doublet non liant de l'atome d'azote N^α , formant ainsi un pseudocycle à 5 chaînons. Le proton NH a fait alors apparaître une liaison bifide typique d'un hydrazinoturn, observé plus tard dans les aza- β^3 -peptides.^{81,82,83}

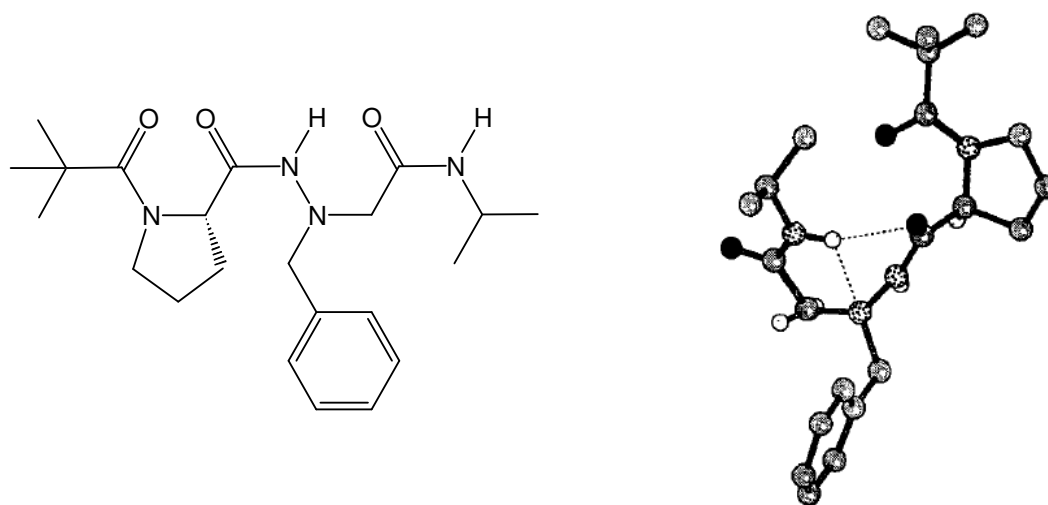


Figure 30: Structure cristalline du Piv-Pro-(N^α -Bn)hGly-NHi-Pr

Günther et Hofmann ont proposé des études théoriques sur les hydrazinopeptides.²⁴ Ces derniers ont ainsi envisagé l'ensemble des réseaux de liaisons hydrogène intramoléculaires possibles dans les hydrazinopeptides et modélisé les conformations résultantes.

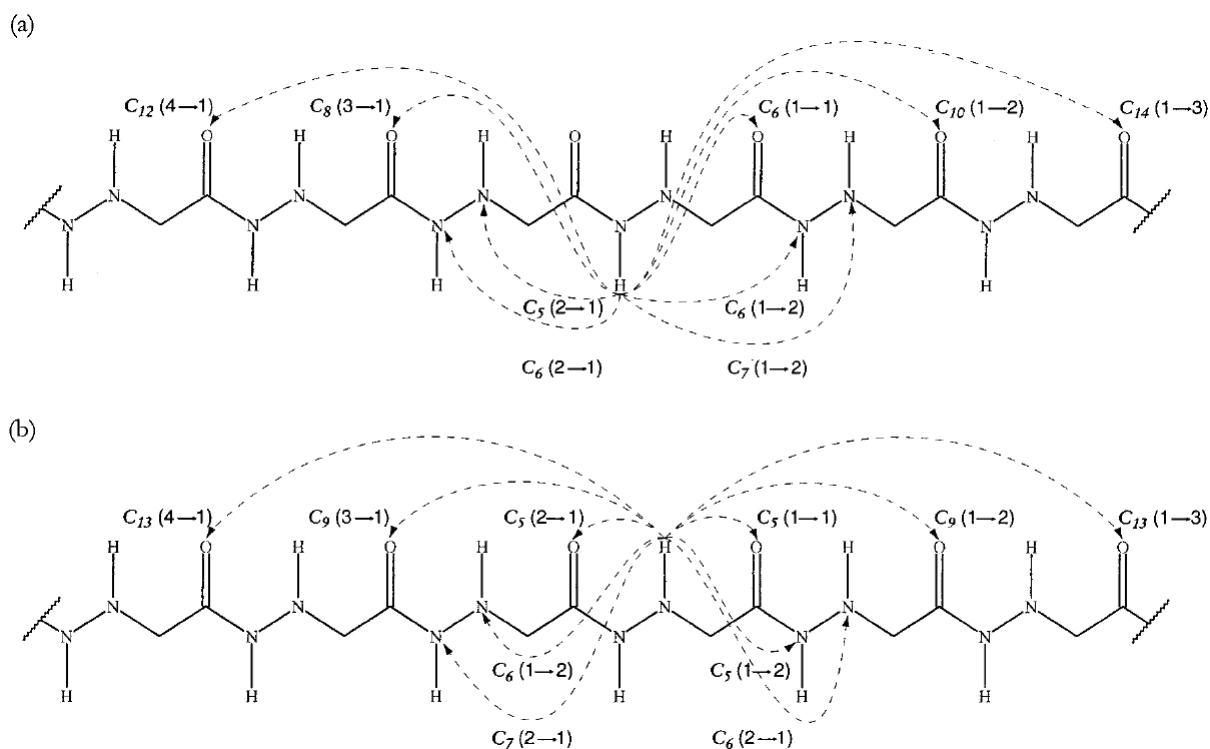


Figure 31: Réseaux de liaisons hydrogène possible dans les hydrazinopeptides

Différents modes de calcul des énergies relatives font ressortir une structure en hélice-3.3₁₄ (H₁₄ type II), comme la conformation la plus favorable. La topologie distincte de celle-ci par rapport à l'hélice-3₁₄ (H₁₄ type I) des β -peptides, se justifierait par une interaction supplémentaire en C₅ impliquant le doublet non liant de l'atome d'azote N ^{α} . Une autre hélice-1.75₈ reposant sur une interaction classique CO---HN entre résidus adjacents et possédant une énergie proche de la précédente est également possible.

Seebach et Lelais ont réussi à contourner les obstacles de synthèse que présentaient la synthèse de purs α -N ^{α} -hydrazinopeptide et à travailler sur des composés α -N ^{α} -hydrazino énantiomériquement purs. Ils ont publié en 2003 une première étude portant sur la synthèse et l'analyse conformationnelle d'un α -N ^{α} -Bn-hydrazinohexapeptide C ^{α} -substitué porteur de chaînes latérales alkyles. Ils ont ensuite mis en évidence par diffraction des Rayons X l'auto-structuration en hydrazinoturn sur le monomère acide correspondant.²⁷

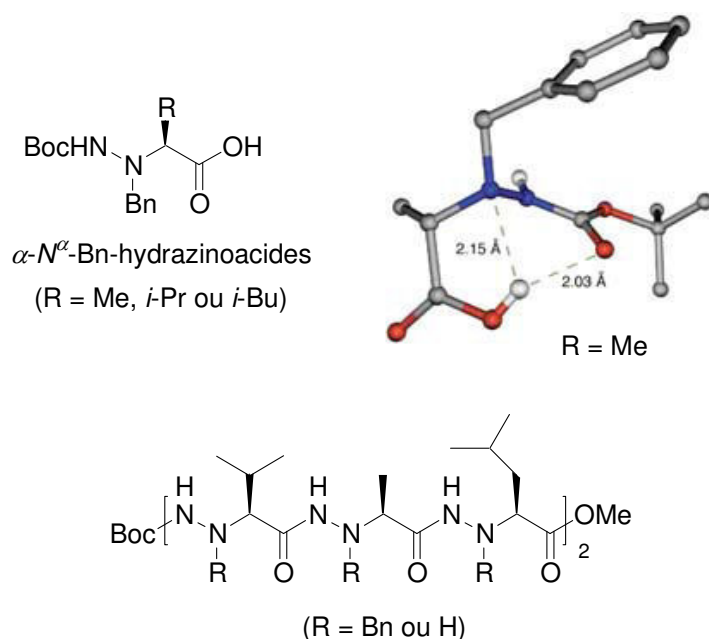


Figure 31: Le premier α -hydrazinohexapeptide C^α -substitué

Il s'est cependant avéré difficile de caractériser ces hydrazinopeptides par RMN ^1H , les signaux des HN^β étant superposés et mal définis, tandis que les signaux des HN^α tout simplement absents. Une étude conformationnelle s'avérait donc difficile pour ce type de motif pur $\alpha\text{-N}^\alpha$ -hydrazino.

La synthèse et l'étude d'oligomères mixtes α/β a par la suite connu un bel essor. Ainsi, l'intérêt du laboratoire pour la chimie des hydrazinopeptides a conduit l'étude de pseudopeptides mixtes alternant un acide α -aminé et un motif $\alpha\text{-N}^\alpha$ -hydrazino, motif pseudo β . Dans le cadre de sa thèse, Isabelle Bouillon a étudié des pseudopeptides mixtes 1:1[$\alpha/\alpha\text{-N}^\alpha$ -Z-hydrazino]esters c'est-à-dire C^α -substitués par des alkyles et N^α protégés par un groupement Z). Celle-ci a ensuite effectué des simulations en mécanique et dynamique moléculaire qui ont démontré que ces molécules pouvaient également s'auto-structurer par établissement de liaisons hydrogène. La conformation la plus probable serait issue de la formation d'un pseudocycle à douze chaînons inversés dû à la liaison hydrogène entre le HN^β du résidu *i* avec le CO du groupement Z du résidu *i*+2. La particularité de ce composé réside dans le fait de l'implication du groupement CO du motif Z et non d'un CO du squelette peptidique.

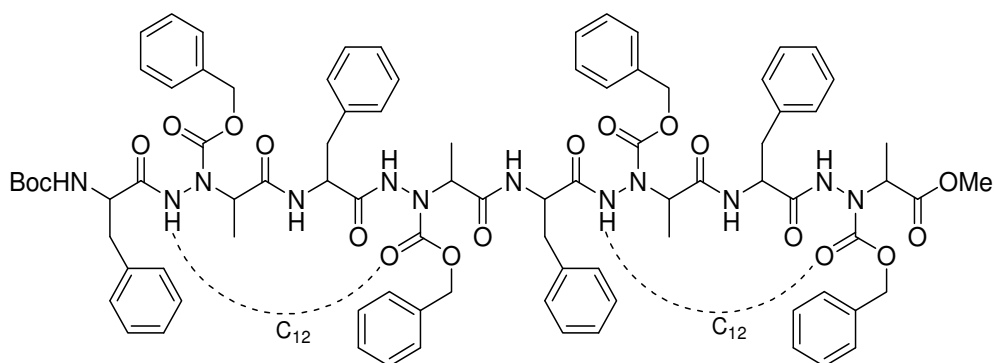


Schéma 32: Réseau de liaisons hydrogène possibles dans l'octamère 1:1[α/α - N^α -Z-hydrazino]ester

Une confirmation de ces structurations en solution par RMN n'a pas été possible, dû à l'allure des spectres, peu interprétables, probablement en raison du groupement Z. Des études IR ont cependant confirmé l'existence de liaisons hydrogène intramoléculaires au sein de la molécule mais se sont révélées insuffisantes pour conclure quant à la conformation exacte de la molécule étudiée. En effet il a été démontré que le carbonyle du groupement Z impliquait une auto-structuration de la molécule très contraignante d'un point de vue synthétique et conformationnel. L'enjeu a donc été de remplacer le groupement Z par un autre groupement ne permettant pas cette structuration gênante.

Afin de s'affranchir de toute structuration liée à la présence du CO du Z, la synthèse et l'étude d'oligomères 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino] ont été réalisées lors des travaux de thèse de Ralph-Olivier Moussodia, et ont permis d'établir une hypothèse sur la structuration générale de ces oligomères particuliers en solution dans le CDCl_3 . Cette dernière révèle une alternance d'hydrazinoturn et de γ -turn, structuration très similaire à celle observée par Yang et Wu dans les α -aminoxy mixtes. Contrairement aux problèmes rencontrés par Isabelle Bouillon au laboratoire, le remplacement du motif Z par un Bn permet une bonne analyse des spectres, les signaux étant très bien définis.

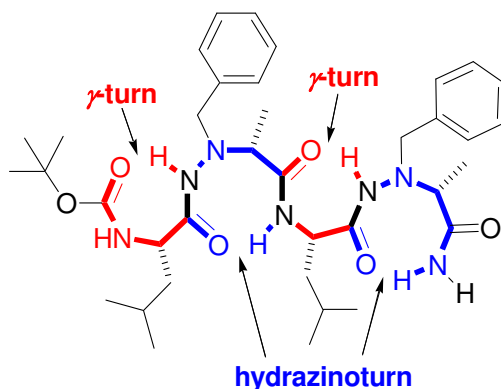


Schéma 33: Structuration observée en solution pour le tétramère amide 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino]

Ces travaux de thèse se placent dans ce cadre, en vue de comprendre la structuration des motifs α - N^α -hydrazino linéaires. En effet, nous avons synthétisé à nouveau cette série 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino] pour ainsi confirmer les hypothèses de structurations en solution émises par Ralph-Olivier Moussodia. Nous avons également synthétisé la série 1:1[β/α - N^α -Bn-hydrazino] afin de comprendre l'influence de l'ajout d'un atome sur le squelette peptidique, par le remplacement de l'unité α -aminé par un β -aminé. Enfin, nous avons synthétisé la série d'oligomères purs [α - N^α -Bn-hydrazino], afin de comparer cette série à la série 1:1[β/α - N^α -Bn-hydrazino], et ainsi comprendre l'influence du remplacement d'un C^β par un N^α sur l'unité β -aminé.

d. Les méthodes d'analyses

Lors de cette étude conformationnelle, nous avons eu recours à de nombreuses méthodes d'analyses, afin de déterminer, en solution ou à l'état solide, la structuration qui survient dans nos différentes molécules, monomères ou oligomères. Nous avons donc décrit les méthodes utilisées.

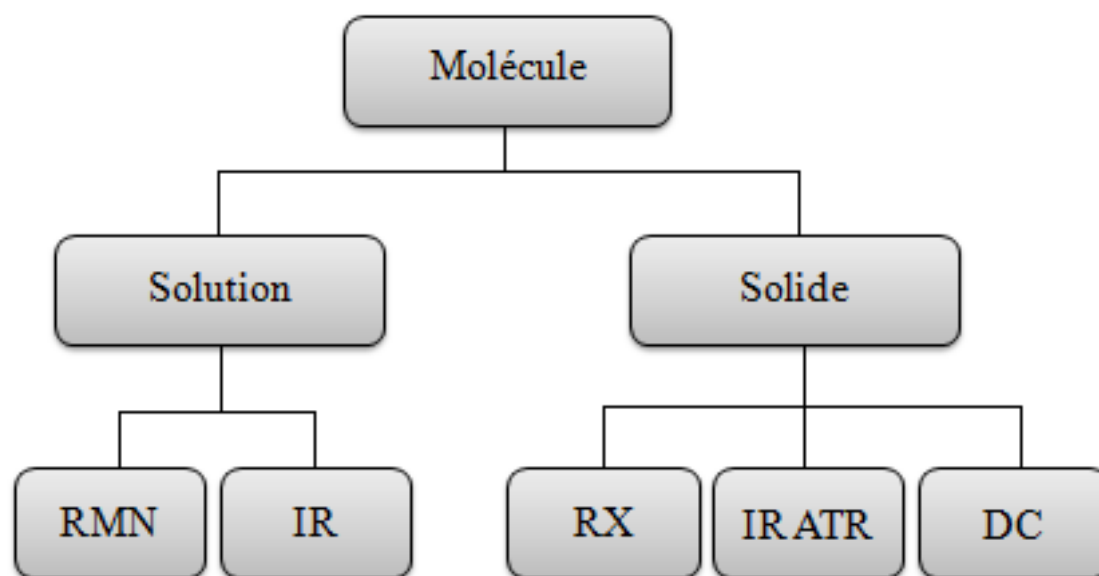


Figure 34: Différentes méthodes d'analyses pour les molécules étudiées

La molécule en solution sera en effet étudiée par deux techniques bien connues et usuelles que sont la RMN (Résonance Magnétique Nucléaire) et l'IR (Infra-Rouge).

La technique la plus complète pour l'analyse de l'état cristallin de la molécule est l'analyse par diffraction des Rayons X. En effet, elle permet avec une bonne exactitude de déterminer la structuration 3D de la molécule dans le cristal. Cependant, cette technique exige d'une part d'obtenir des cristaux, mais surtout que ces derniers soient d'une qualité exploitable. En effet, pour pouvoir accéder à l'analyse, les monocristaux doivent pouvoir réfracter la lumière de manière assez intense. En cas d'impossibilité d'analyse, il existe un recours, qui est l'IR ATR.

En effet, nous pouvons analyser nos cristaux par Infra-Rouge. Ainsi, nous aurons accès à un spectre reflétant la structuration présente dans le cristal. Cette technique reste cependant plus enclin aux interprétations que les Rayons X. Enfin, une nouvelle méthode d'analyse a été mise au point durant ces travaux, afin d'analyser nos molécules cristallines en DC (Dichroïsme Circulaire). En effet, généralement accessible en solution, nous avons adapté la manipulation afin d'analyser nos cristaux et de pouvoir ainsi en tirer un signal dichroïque, représentatif de la structuration secondaire présente.

La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN)

La RMN est une méthode d'analyse classique en chimie organique. Elle permet en tout premier lieu l'identification d'une molécule, et permet d'en évaluer la pureté. Ainsi, certaines informations sont accessibles rapidement sur une carte 1D, (RMN ^1H), où sont visibles les interactions entre protons en J^2 - J^3 .

- ✓ déplacements chimiques,
- ✓ constante de couplage,
- ✓ effet Overhauser nucléaire,
- ✓ temps de relaxation

Cette méthode nous a cependant également permis de comprendre la structuration que les molécules adoptent en solution. Elle apporte en effet des informations nécessaires à l'identification de proton acide et son implication éventuelle dans une liaison hydrogène. Ces informations sont souvent tirées de cartes RMN 2D. Il en existe une grande variété :

- ✓ ROESY (Rotating frame Overhauser Effect SpectroscopY) ⁸⁴
- ✓ ou NOESY (Nuclear Overhauser Effect SpectroscopY). ⁸⁵
- ✓ COSY (COrrrelated SpectroscopY) ^{85,86}
- ✓ TOCSY (TOtally Correlated SpectroscopY) ^{85,86}

Toutes ces techniques permettent de déterminer, à plus ou moins longues distances, l'interaction entre des noyaux atomiques, entre protons, entre protons et carbones, etc... Ainsi, cela nous apporte des renseignements sur la proximité des atomes et donc sur le repliement adopté par la molécule.

Il est à noter que la spectroscopie RMN ne permet pas de détecter les différentes conformations qui participent aux équilibres conformationnels rapides. On observe alors un signal moyen selon les populations des divers conformères.

Au-delà de la simple interprétation de spectres, il est possible de faire varier certains paramètres afin de tirer des informations de cette variation. Ces expériences se font généralement sur de la RMN ^1H .

- ✓ Influence de la température : Cette technique permet d'analyser les effets de la température sur un composé. L'augmentation de la température implique la rupture de liaisons hydrogène intermoléculaires sous l'effet de l'agitation thermique. *A contrario*, le déplacement chimique d'un proton NH intramoléculairement lié restera inchangé quelle que soit la température.⁸⁷
- ✓ Influence de la polarité du solvant : Cette méthode permet de différencier des liaisons hydrogène intra- ou intermoléculaires et de déterminer la force de la liaison hydrogène. Cette analyse consiste à étudier l'évolution des déplacements chimiques des protons acide en fonction de la proportion d'un mélange solvant peu polaire (CDCl₃) et solvant très polaire (DMSO-*d*₆), dans lequel le composé étudié est toujours à la même concentration. En augmentant la quantité de DMSO-*d*₆, les signaux des protons acide en interaction avec le solvant ou impliqué dans une liaison hydrogène très faible se déplacent vers les champs faibles. Inversement, les protons NH liés par liaisons hydrogène intramoléculaires forte seront peu affectés par le changement de la composition du milieu.⁸⁸
- ✓ Influence de la concentration : La diminution de la concentration permet de constater l'établissement de liaisons hydrogène intermoléculaires. En effet, en milieu concentré, la possibilité d'établir des liaisons hydrogène intermoléculaires augmente grâce au rapprochement des molécules entre elles. Ainsi, un proton NH impliqué dans une liaison hydrogène intermoléculaire sera très sensible aux variations de concentration. *A contrario*, un proton NH impliqué dans une liaison hydrogène intramoléculaire y sera très peu sensible et son déplacement chimique ne variera pas.
- ✓ Mesure du $\Delta\delta$: Récemment, l'équipe de Philippe Le Grel a montré que l'on pouvait, par la mesure de la différence de δ en ppm entre deux protons NH d'une fonction amide primaire terminale ($\Delta\delta$), tirer des informations quant à la présence de liaisons hydrogène spécifiques.⁸⁹ Cette différence, résultant du caractère lié d'un seul des deux protons NH de l'amide dans une liaison hydrogène, va conduire à un déblindage du signal de ce dernier. Ces travaux ont permis de mieux comprendre la conformation en « hydrazinoturn » des aza- β^3 peptides en démontrant que le $\Delta\delta$ était fonction de la force de la liaison hydrogène et en mettant en évidence le caractère bifide de l'hydrazinoturn.⁹⁰

Pour l'analyse de nos oligomères et pour une attribution exacte des signaux des protons NH présents, nous nous baserons sur les nombreuses études qui ont été réalisées sur les motifs α - N^α -hydrazino, ou les aza- β^3 , qui sont α -hydrazino particuliers.^{90,91} Grâce à ces études, il a été établi des valeurs pour lesquels les NH hydrazidiques sont liées, ou libres. Voici les attributions des NH libres qui ont été établies suite à ces études pour ce type de composés :

NH	ppm
NH amidique libre	5.7
NH hydrazidique libre	6.5

NH carbamidique libre	4.7
NH carbazidique libre (NH Boc)	5.5

Tableau 8 : valeurs des protons NHs établies pour ces composés à $10^{-2}M$ dans le $CDCl_3$

Nous nous servons de ces valeurs comme références pour toutes nos attributions de protons NH dans ce manuscrit.

Une variation de concentration sera ensuite effectuée pour conclure sur le caractère lié ou libre des liaisons hydrogène présentes. Enfin, une gamme de solvant $CDCl_3/DMSO$ sera réalisée pour évaluer la force des liaisons hydrogène présentes, en fonction de la variation du déplacement chimique des protons NHs à mesure que la proportion de DMSO augmente.

Ainsi, un proton NH hydrazidique ayant une valeur en ppm supérieur à 6.5 sera estimé lié, et s'il possède une valeur inférieure à 6.5 ppm, il sera estimé libre. Cette méthode de détermination des types de protons (libres/liés) sera appliquées à toutes les molécules étudiées par la suite. Cependant, il faut rester prudent, dû au fait que la RMN soit une méthode d'analyse moyennée. Si la molécule adopte deux structurations différentes, cela ne peut être décelé grâce uniquement à la RMN, mais les études doivent être complétées par des études Infra-Rouge par exemple (sauf si échange lent, comme sur les aza-).

Ainsi la technique RMN permet souvent à elle seule de déterminer la structuration adoptée par la molécule étudiée. Cependant, de par le fait que cette technique soit une méthode moyennée, il est parfois nécessaire de la coupler à une technique qui elle révèlera la présence de toutes les structurations pouvant être présentes dans l'échantillon, quel que soit le pourcentage de ces structurations : l'Infra-Rouge.

La spectroscopie d'absorption infrarouge (IR)

Dans le cas des peptides, l'Infra-Rouge nous apporte tout particulièrement des informations sur les bandes vibrationnelles des liaisons NH et CO, participant au lien peptidique.

- ✓ Liaison N-H : bande dans le domaine $3520-3200\text{ cm}^{-1}$
- ✓ Liaison C=O : bande dans le domaine $1800-1580\text{ cm}^{-1}$

Ces deux zones de vibration jouent un rôle très important quant à la détermination de liaisons hydrogène de type NH-OC.

Lorsqu'ils sont impliqués dans de telles interactions, celles-ci entraînent une diminution de la fréquence des deux vibreurs concernés et les variations relatives des fréquences reflètent la force des interactions mises en jeu.

De plus, la littérature rapporte qu'un NH amidique lié par liaison hydrogène absorbe une bande d'absorption en dessous de 3400 cm^{-1} .⁹²

Bien que cette méthode soit très puissante, il faut cependant rester vigilant quant à la transparence du solvant, qui peut éventuellement se structurer avec la molécule analysée. Il

faut donc prendre bien soin de choisir un solvant peu structurant, comme le CDCl_3 par exemple.

L'attribution des bandes peut être réalisée par une déconvolution des bandes qui est réalisée grâce à des programmes informatiques et des algorithmes mathématiques.

De plus, l'IR, par son temps d'expérience très court peut permettre de visualiser des phénomènes conformationnels intermittents impossible à visualiser à l'échelle de temps de la RMN (nombre d'images/unité de temps).

Pour résumer, L'IR est donc un outil permettant de mettre en évidence des interactions et de confirmer l'existence ou non d'une conformation unique en solution. De plus, cette technique est également applicable à un état solide (cristaux, poudre amorphe, etc...). Cela permet donc une comparaison des différents états entre eux.

La diffraction des Rayons X (RX)

La diffraction des Rayons X est une méthode qui permet de fournir des informations sur les structurations privilégiées à l'état cristallin par un composé. Elle permet notamment de définir :

- ✓ les paramètres géométriques tels que les longueurs et les angles de liaisons,
- ✓ le type d'interactions, intra- et intermoléculaires (liaisons hydrogène),

Néanmoins, l'usage de la diffraction des Rayons X reste dépendant de l'obtention de monocristaux de bonne qualité. De plus, la conformation d'une molécule dans la maille cristalline dépend des forces d'empilement et de cohésion du cristal pouvant s'exercer au détriment des interactions intramoléculaires potentielles existantes dans la même molécule isolée ou en solution très diluée. Il est ainsi possible d'observer des différences entre la conformation déterminée à l'état cristallin et en solution. De plus, le phénomène de polymorphisme est à considérer : dans un même cristal, à deux endroits différents, la molécule peut se structurer de manière différente.

Le dichroïsme circulaire (DC)

Le dichroïsme circulaire est une technique spectroscopique qui repose sur la capacité qu'ont les structures optiquement actives d'absorber de façon inégale à la lumière polarisée circulairement à droite et à gauche, causé par une configuration absolue rendant la molécule asymétrique.

L'absence de réponse en dichroïsme circulaire ou l'absence d'organisation régulière des chromophores des molécules à étudier conduit à un spectre de dichroïsme circulaire avec un signal d'intensité nulle, alors qu'une structuration conduit à un spectre avec des bandes positives et/ou négatives.

C'est une méthode très largement utilisée pour l'analyse conformationnelle des peptides et des protéines, dont les signaux dichroïques des différentes structures secondaires sont connus. Ainsi il est possible d'associer un signal à une organisation en hélice α , feuillet β , un coude ou une structure désorganisée (effet cotton).

III. Etude conformationnelle des monomères α - N^α -hydrazinoamides

Les acides α - N^α -hydrazinoglycines, appelés aza- β^3 -peptides,⁹³ ont été très étudiés ces deux dernières décennies, et ont révélés l'existence de cette structuration en hydrazinoturn, en solution et à l'état solide.^{31,90,93} Cette caractérisation structurale est également rencontrée dans les α -aminopeptides, analogues des aza- β^3 -peptides dont l'azote supplémentaire a été remplacé par un oxygène. On l'appelle dans ce cas-ci un N-O turn.^{75,94,95,96} En dépit de son seul centre chiral porté par l'azote N^α hybridé sp^3 et de configuration absolue non fixée due à une inversion pyramidale rapide,^{97,98,99,100} la conformation des aza- β^3 -peptides a été parfaitement décrites, s'appuyant uniquement sur le réseau continu d'hydrazinoturn, sur les oligomères⁹³ ainsi que sur les macrocycles.^{98,99} Les α - N^α -substitués-hydrazinodipeptides chiraux portant un centre chiral supplémentaire sur leur squelette,¹⁰⁰ ont également été décrits et ont montré un repliement en structure secondaire, principalement par le biais d'hydrazinoturn, résultat observé par Marraud en premier lieu, puis intensément étudié par d'autres équipes comme l'équipe de Seebach ou encore la nôtre.^{83,91,100,101,102} Néanmoins, certaines études semblent indiquer l'existence possible de structurations compétitives dans les aza- β^3 -peptides.^{83,89,103} Une telle caractéristique reste à étudier en détails dans les α - N^α -substitués -hydrazinoamides.¹⁰¹

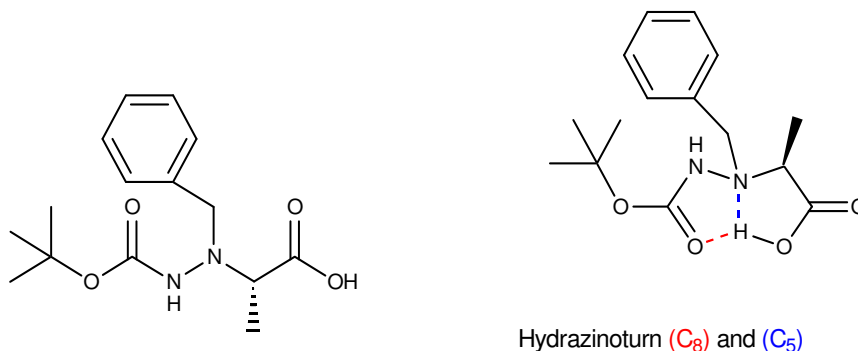


Schéma 40: α - N^α -hydrazinoacide de Seebach s'autostructurent en hydrazinoturn à l'état solide

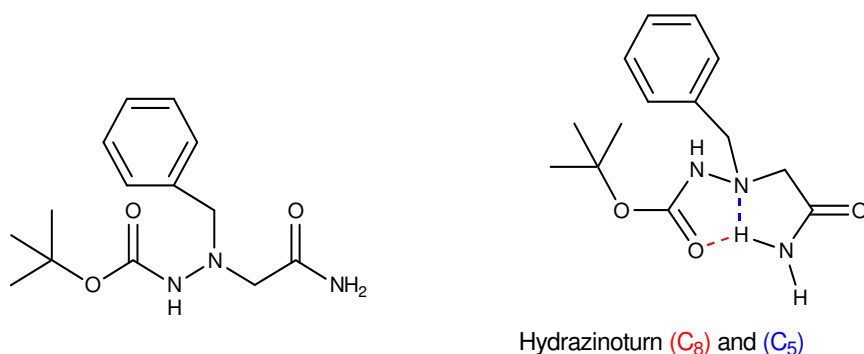


Schéma 41 : Amide α -N $^{\alpha}$ -hydrazinoglycine de Philippe Le Grel s'autostructurent en hydrazinoturn à l'état solide et en solution

A notre connaissance, aucune étude comparative de la conformation préférentielle d' α -N $^{\alpha}$ -hydrazinoamides chiraux, en solution et à l'état solide, n'a été faite.

Ici, nous nous proposons d'étudier la capacité de repliement des modèles chiraux et établirons un parallèle entre leur conformation à l'état solution et celle adoptée à l'état solide.

Pour caractériser la structure ces α -N $^{\alpha}$ -hydrazinopeptides, nous avons adopté une stratégie par étape.

Tout d'abord, nous avons effectué des analyses RX. Cette analyse est indispensable mais ne permet pas de connaître la capacité de structuration et les propriétés dynamiques de la molécule en solution. Pour compléter les informations obtenues, notre deuxième étape consiste en l'analyse de la solution par RMN et IR dans le CDCl₃. A la base de cette analyse, nous avons appliqué la méthode mise au point en 2005 pour l'étude de la conformation des aza- β^3 -acétamides. Cette technique permet de distinguer deux protons NH d'un amide primaire, à travers la mesure de leur différence de déplacement chimique ($\Delta\delta$). Cette mesure est indicative de la présence d'une auto-structuration, notamment à travers la participation d'un des deux protons NH de l'amide primaire dans une liaison hydrogène intramoléculaire tandis que le deuxième NH amidique reste libre.⁸⁹ Cette méthode s'est révélée être un atout précieux pour affecter la conformation spécifique des oligomères amides chiraux en solution.⁹¹

Pour cette étude, nous avons donc tenté d'obtenir des cristaux de divers monomères amides, dont la synthèse a été décrite plus haut dans ces travaux. Seuls trois monomères ont été obtenus sous forme de cristaux et ont ainsi donné des résultats exploitables en RX. Ces derniers proposent une diversité de chaînes latérales suffisante pour espérer tirer des conclusions sur la versatilité de ces composés, tant à l'état solide qu'en solution.

Le présent travail a donc commencé par l'analyse de trois composés α -N $^{\alpha}$ -hydrazinoamides.

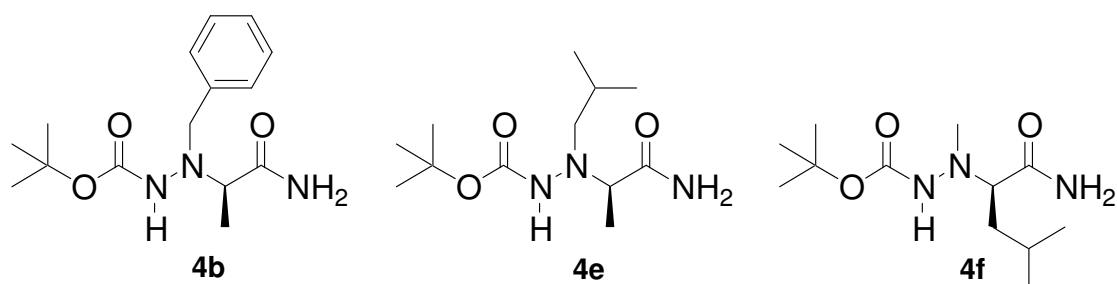


Schéma 42: Structure chimique des trois monomères amides étudiés

Le composé **4b** est l'analogie amide d'un α - N^α -hydrazinoacide, précédemment publié²⁷ par Seebach (schéma 40) et qui se replie en hydrazinoturn. Dans le composé **4e**, la chaîne latérale Bn du composé **4b** a été remplacée par un motif plus encombrant, le groupement *i*-Bu, tandis que le composé **4f** est l'isomère de constitution du composé **4e**, avec les chaînes latérales inversées.

Des cristaux des trois composés ont été obtenus par évaporation lente dans un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EP}$. L'analyse RX indique que les trois composés adoptent des conformations différentes. Le composé **4b** se structure grâce à un pseudocycle à 5 chaînons (C_5) qui implique le proton amide ainsi que la paire libre de l'azote sp^3 ($\text{HNH}\cdots\text{N}^\alpha = 2.60 \text{ \AA}$). Le composé **4e** se présente sous deux conformations différentes, à savoir une structuration en hydrazinoturn C_5/C_8 dans un cas ($\text{HNH}\cdots\text{N}^\alpha = 2.35 \text{ \AA}$ et $\text{HNH}\cdots\text{OCO} = 2.43 \text{ \AA}$), et une conformation en pseudocycle à 6 chaînons (C_6) qui implique le NH carbazidique et le carbonyle amide ($\text{BocNH}\cdots\text{OCO} = 2.30 \text{ \AA}$). Le composé **4f** présente une seule structuration, en C_6 ($\text{BocNH}\cdots\text{OCO} = 2.20 \text{ \AA}$).

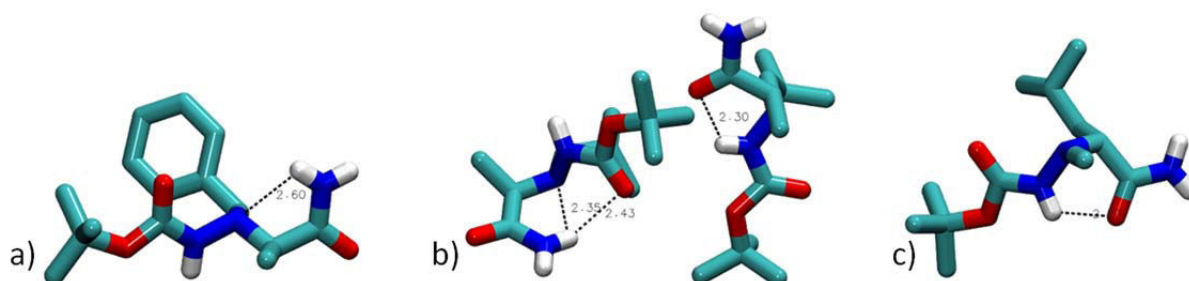
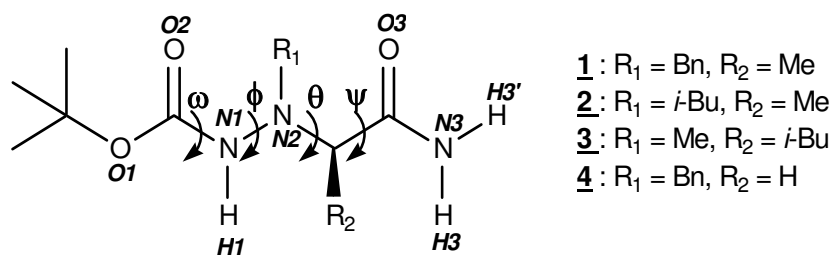


Figure 35: Auto organisation des composés **4b**, **4e** et **4f** à l'état cristallin. Structure cristalline de a) **4b** en pseudocycle C_5 . b) **4e** en deux structurations hydrazinoturn et C_6 . c) **4f** en pseudocycle en C_6

Afin d'expliquer le choix des structurations adoptées par ces molécules pourtant similaires, nous nous sommes interrogés sur le rôle des chaînes latérales, favorisant ainsi certaines conformations à l'état solide.

Afin de connaître les paramètres influençant les conformations adoptées par ces molécules pourtant similaires, nous avons représenté les projections de Newman selon l'axe $\text{N}^\alpha\text{-C}^\alpha$ des trois composés (figure 36), issues des données cristallographiques présentées dans le tableau 9.



Molécule	Auto-structuration	Angles dièdres				Liaison hydrogène (Å)
		ω	ϕ	θ	ψ	
<u>4b</u>	C₅	+175.8	+127.9	-178.4	+47.7	<i>H3</i> --- <i>N2</i> : 2.605
<u>4e</u>	(R)-Hydrazinoturn	+168.1	+131.6	-75.6	-18.3	<i>H3</i> --- <i>N2</i> : 2.347 et <i>H3</i> --- <i>O2</i> : 2.453
	(C₈/C₅)					
	C₆	+176.2	-120.9	-69.2	-134.3	<i>H1</i> --- <i>O3</i> : 2.307
<u>4f</u>	C₆	-178.2	-142.8	-69.8	-117.7	<i>H1</i> --- <i>O3</i> : 2.236
<u>x</u>	(R)-Hydrazinoturn	+163.1	+133.1	-74.9	-14.3	<i>H3</i> --- <i>N2</i> : 2.41 et <i>H3</i> --- <i>O2</i> : 2.52
	(C₈/C₅)					

: Composé **x** décrit par (Schéma 51) Philippe Le Grel.

Tableau 9: Données cristallographiques des molécules **4b** **4e** **4f** et de la molécule référence de P. Le Grel

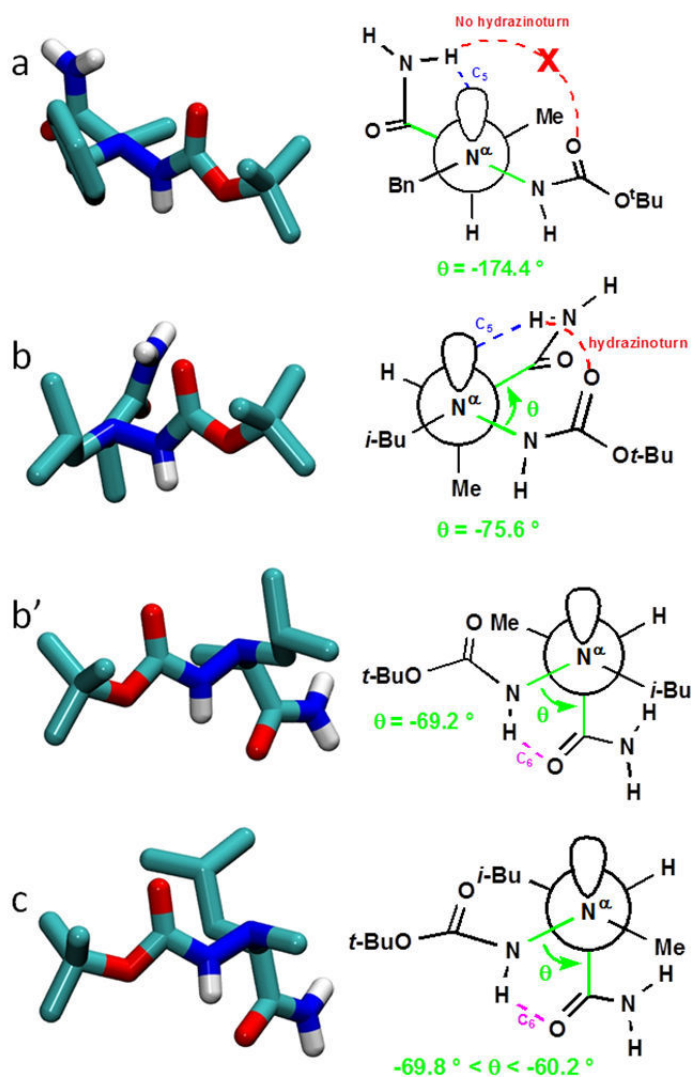


Figure 36: Projections de Newman des différentes conformations observées à l'état cristallin pour (a) **4b**, (b et b') **4e**, et (c) **4f** selon l'axe $N^\alpha-C^\alpha$

La structuration en hydrazinoturn est présente pour le composé **4e** uniquement. Les angles dièdres sont quasi-similaires à ceux décrits par Philippe Le Grel sur le composé **X**. Cette structuration C_5/C_8 est caractérisée pour un angle Θ de $-75,6^\circ$, contraint par la liaison du groupe amide. Le substituant porté par l'azote sp^3 ne semble pas avoir d'influence sur la structuration en hydrazinoturn puisque le groupe le plus volumineux (*i*-Bu) sur le N^α n'a pas empêché le composé **4e** d'adopter une configuration en hydrazinoturn. Cependant lorsque le groupe encombrant est présent sur le C^α , comme sur le composé **4f**, la molécule semble incapable d'adopter une conformation en hydrazinoturn, et semble préférer une conformation en C_6 .

Nous pouvons noter que la conformation en C_6 , présente dans les molécules **4e** et **4f**, est caractérisée par un angle Θ de -69 et $60,2^\circ$, ce qui a tendance à rapprocher le NH carbazidique du CO amide. Cette structuration n'est pas sensible à l'encombrement stérique car un groupe volumineux sur le C^α ou le N^α n'empêche pas la formation du C_6 . Pour l'hydrazinoturn, les deux chaînes latérales se positionnent en synpériplanaires (encombrement stérique important)

alors que dans la conformation en C₆, les deux chaînes latérales se positionnent en antipériplanaire (encombrement stérique faible).

L'analyse des résultats RX de **4b** est plus complexe. Bien qu'aucun substituant encombrant ne soit présent, le composé **4b** adopte un angle Θ de -174.4° , ce qui correspond à la formation du C₅ et non à un repliement en hydrazinoturn (figure 29). Ceci est tout à fait surprenant, car l'analogue acide du composé **4b**, l' α -N ^{α} -hydrazinoacide précédemment publié par Seebach et al,²⁷ adopte cette conformation en hydrazinoturn à l'état solide. En outre, la conformation en C₅ seule n'est pas présente dans le composé **4f**, et pourrait donc indiquer sa dépendance à l'encombrement stérique de l'atome C ^{α} . Ceci pourrait être expliqué par le réseau intermoléculaire observé qui pourrait empêcher la formation complète de l'hydrazinoturn. Ce résultat pourrait être expliqué par la formation d'un réseau intermoléculaire faisant intervenir tous les protons NH amidiques ce qui a pour conséquence d'empêcher la formation complète de l'hydrazinoturn.

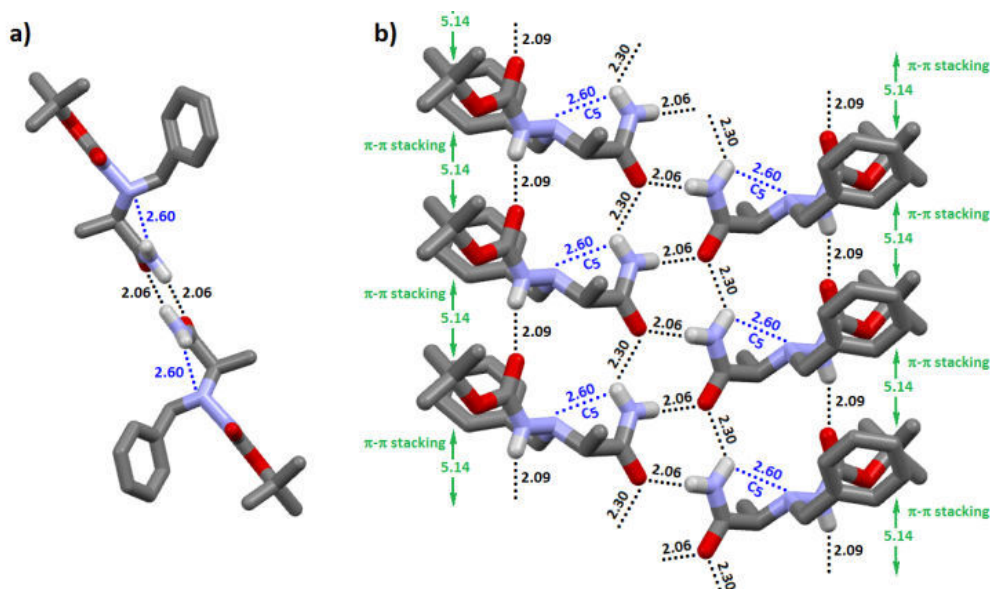


Figure 37: Représentation du réseau intermoléculaire de **4b** à l'état cristallin

Un dernier point reste à aborder concernant la configuration absolue adoptée par l'azote sp³ dans le cristal. Les observations ont été rassemblées dans le tableau suivant :

Composé	C	N sp ³ hydrazinoturn (C ₅ /C ₈ ou C ₅)	N sp ³ C ₆
4b	<i>R</i>	<i>R</i>	/
4e	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>S</i>
4f	<i>R</i>	/	<i>S</i>

Tableau 10: Configurations absolues relevées dans les structures cristallines

Nous pouvons noter que l'azote sp³ semble adopter une configuration propre à la structuration adoptée, à savoir une configuration *R* dans l'hydrazinoturn, et une structuration *S* dans la

structuration en C_6 . La configuration absolue ne semble donc pas contrôlée par celle du carbone. En revanche, nous pouvons relever que cette configuration absolue de l'azote n'est pas contrôlée par la conformation adoptée par le lien hydrazidique (N—N). En effet, la structuration en hydrazinoturn révèle une configuration absolue de l'azote sp^3 R et une conformation Z de la liaison hydrazide, et pour la structuration en C_6 nous observons une configuration absolue de l'azote sp^3 S et une conformation Z également de cette liaison N---N. Afin de comprendre cette observation, nous avons mis en avant ces conformations sur le composé **4e**, composé comprenant les deux structurations (C_6 et hydrazinoturn) dans sa structure cristalline :

Dans la configuration Z , l'atome d'oxygène et l'atome d'azote N^α sont orientés du même côté de la liaison $CO-N^\beta$ (angle dièdre $\omega \approx 180^\circ$) et inversement pour la configuration E (angle dièdre $\omega \approx 0^\circ$).

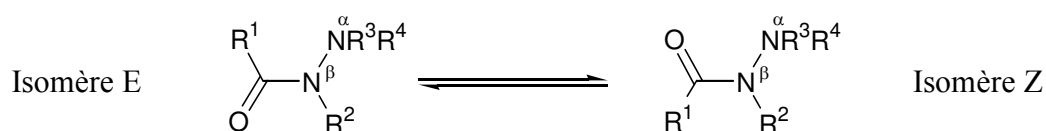


Schéma 43: Isomérisation E/Z des hydrazides

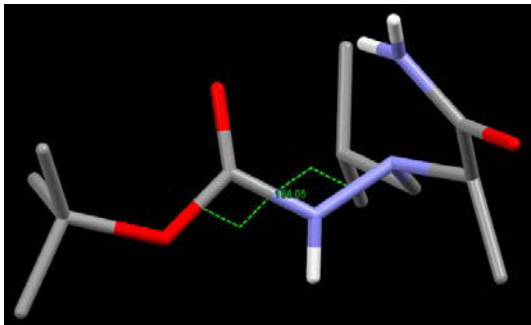
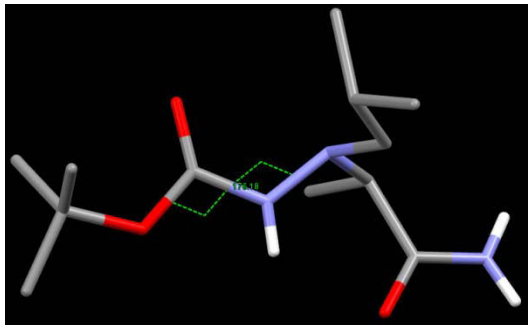
4e (hydrazinoturn)	4e (C_6)
	
$\omega = 168.1^\circ$ et l'atome d'oxygène et l'atome d'azote N^α sont orientés du même côté de la liaison $CO-N^\beta \Rightarrow$ <u>Configuration Z.</u>	$\omega = 176.2^\circ$ et l'atome d'oxygène et l'atome d'azote N^α sont orientés du même côté de la liaison $CO-N^\beta \Rightarrow$ <u>Configuration Z.</u>

Tableau 11: Représentations RX et valeurs des angles dièdres pour le composé 4e

Sur ces composés de faible longueur, ne comprenant qu'une seule unité, le contrôle de la chiralité de l'azote, à l'état cristallin (état figé), ne semble donc pas être possible. Cette extrapolation ne peut être faite à l'état solution où la chiralité de l'azote n'est pas fixée et est régie par une inversion pyramidale constante, dû au plus haut degré de liberté et de rotation de la molécule dans cet état.

Ces différences (C_5 , C_6 , C_5/C_8) dans les structures cristallines nous ont donc conduites à la caractérisation de l'ensemble des conformations adoptées par ces trois monomères en solution, combinant certains outils RMN à notre disposition, comme la gamme de solvant $CDCl_3/DMSO-d_6$, le $\Delta\delta$, ainsi que la spectroscopie IR.

A cet effet, l'analyse RMN 1H des composés a été effectuée d'abord dans le $CDCl_3$ à 10^{-2} M, pour déterminer l'attribution des protons NH et leurs états (libre ou lié). Une telle concentration permet d'éviter, dans notre cas, la formation de liaisons hydrogène intermoléculaires. En effet, la variation de concentration ne nous montre aucun déplacement des protons de 10^{-2} à 10^{-3} M pour nos composés.

La figure 38 représente les spectres RMN des trois monomères à 10^{-2} M dans le $CDCl_3$. Les trois protons NH différents sont attribués grâce à des analyses de RMN 2D.

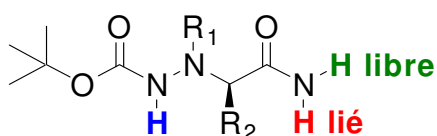


Schéma 44: structure chimique générale des monomères étudiés

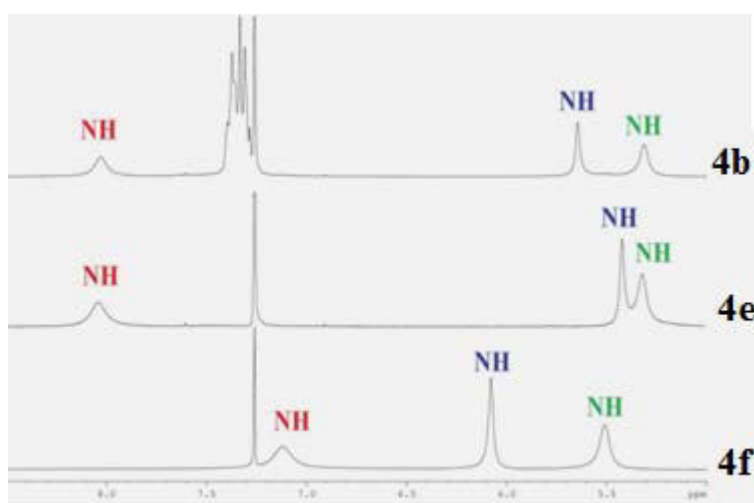


Figure 38: Superposition des spectres RMN 1H de **4b**, **4e** et **4f** à 10^{-2} M dans le $CDCl_3$ pour la détermination du " $\Delta\delta$ "

Des expériences RMN de variation de concentration dans le $CDCl_3$ ont ensuite été réalisées. La première consiste à augmenter la concentration en composé dans le $CDCl_3$. Une telle analyse permet de caractériser l'implication des protons NH dans des liaisons hydrogène intermoléculaires ou intramoléculaires. La seconde consiste à augmenter la quantité de solvant polaire $DMSO-d_6$ (0 à 100%) dans le $CDCl_3$, à 10^{-2} M afin de visualiser si le proton NH est impliqué dans une liaison hydrogène, grâce à son éventuelle variation de déplacement chimique. La différence de valeurs des déplacements chimiques du NH primaire indique leur implication dans une liaison hydrogène lorsque cette valeur n'est pas nulle.

Nous allons dans un premier temps analyser les résultats observés pour le composé **4b**.

	NH carbazidique	NH amidique libre	NH amidique lié	" $\Delta\delta$ "
4b	5.68 ^(a) (+2.4) ^(b)	5.35 (+1.82)	8.06 (-0.25)	2.71 ^(c)

(a) δ_{CDCl_3} (C = 10⁻² M) ; (b) (δ_{CDCl_3} - δ_{DMSO}) ppm (C = 10⁻² M) (c) δ_{CDCl_3} (NH) - δ_{CDCl_3} (NH)

Tableau 12: δ en ppm des protons NH dans le CDCl₃, et le " $\Delta\delta$ " correspondant, ainsi que la variation du déplacement chimique dans le DMSO-d₆ pour le composé **4b**

Nous constatons grâce aux valeurs des déplacements chimiques que le proton NH carbazidique est libre (5.68 ppm), ainsi qu'un proton NH amidique (5.35 ppm), tandis que le deuxième proton NH amidique est lié à 8.06 ppm.

Type de NH	Composé 4b	Références (libres)
NH carbazidique	5.68 (libre)	5.5
NH amidique	5.35 (libre)	5.7
NH amidique	8.06 (lié)	5.7

Tableau 13: comparaison des déplacements chimiques et état des protons NH de **4b** et des valeurs de références dans les mêmes conditions.

Les valeurs et attributions des protons NH de notre composé **4b** sont en accord avec les valeurs référencées dans la littérature sur des modèles similaires.

La gamme de solvant semble indiquer que la liaison hydrogène impliquant le proton NH amidique lié est une liaison forte. En effet, cette dernière ne semble pas affectée par l'ajout de DMSO.

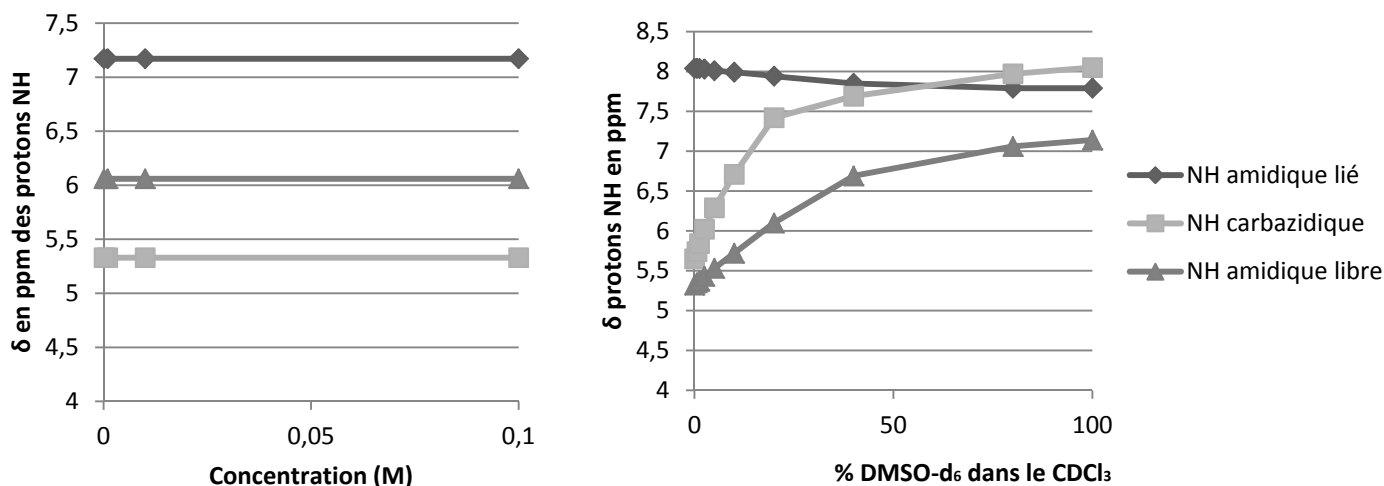


Figure 39: Analyses RMN: δ en ppm des protons NH a) en variation de concentration de **4b** dans le $CDCl_3$. (b) Gamme de solvant DMSO- $d_6/CDCl_3$ de **4b** à 10^{-2} M

De plus, le $\Delta\delta$ de **4b** est de 2.7 ppm, ce qui indique la présence d'une auto-structuration. Celle-ci peut être comparée au $\Delta\delta$ de 2.6 ppm observé par Philippe Le Grel sur un composé modèle aza- β^3 acétamide, qui forme lui-même un hydrazinoturn.⁹⁸ De plus, les N-O turn de l'équipe de Yang ont un $\Delta\delta$ de 2.7 également, structuration très similaire à notre hydrazinoturn. Ces résultats sont donc cohérents. Ces résultats semblent être en accord avec une structuration en hydrazinoturn. Pour confirmer cette hypothèse, nous avons réalisé une analyse IR avec déconvolution dans le $CDCl_3$ à 10^{-2} M :

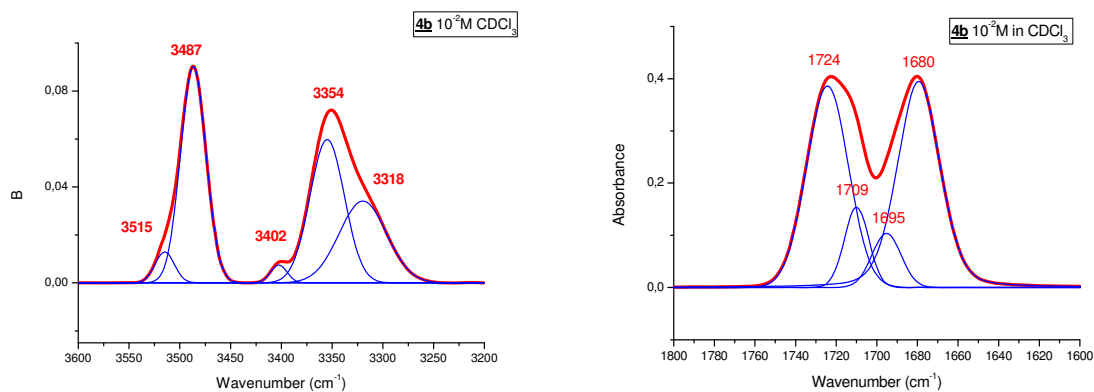


Figure 40: Spectre IR (rouge) de **4b** dans le $CDCl_3$ à 10^{-2} M avec déconvolution (bleu)

La zone NH montre la présence de 5 bandes. Il a été postulé qu'un NH amide impliqué dans une liaison hydrogène présente une bande d'absorption en dessous des 3400 cm^{-1} .¹⁰¹ Les bandes à 3515 et 3402 cm^{-1} sont attribuées aux NH amides libres, correspondant aux élongations symétriques et asymétriques de la bande NH.⁹² La bande située à 3318 cm^{-1} correspond au NH amide lié impliqué dans l'hydrazinoturn.⁹² Les deux autres bandes à 3487 et 3354 cm^{-1} correspondent au NHBoc, libre et lié, respectivement. Ceci indique que le NHBoc est impliqué dans une liaison hydrogène.

Le domaine des CO montre quatre bandes qui correspondent à l'état libre et lié des deux vibreurs CO de la molécule **4b**, à savoir, le CO amide respectivement à 1680 et 1695 cm^{-1} , et le CO carbazidique à 1709 et 1724 cm^{-1} .

Ces observations sont en parfait accord avec la conformation hydrazinoturn impliquant le NH amide et le CO carbazidique. De plus, ces résultats indiquent la présence d'une autre conformation impliquant le NH carbazidique ainsi que le CO amide. Cette conformation correspond à un pseudocycle à 6 chaînons (C_6). Les études IR en solution nous montrent donc la coexistence d'un hydrazinoturn (C_5/C_8) et du C_6 dans la molécule **4b**, en solution. Bien qu'il soit impossible de quantifier les proportions de chaque conformation dans l'échantillon, il semble cependant que l'hydrazinoturn soit la conformation majoritaire, aux vues de la valeur du $\Delta\delta$ trouvée lors de l'analyse RMN.

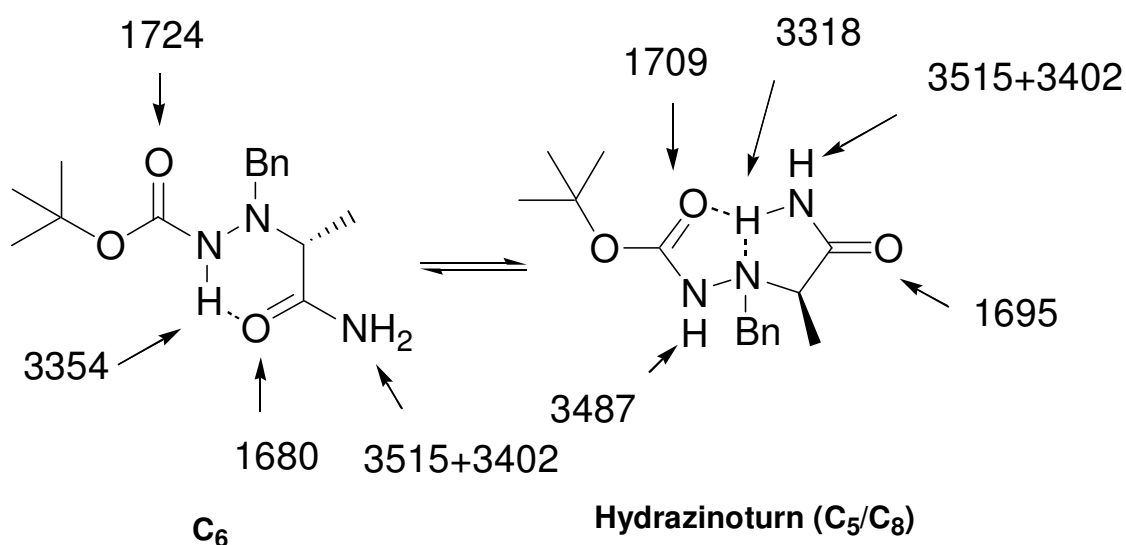


Schéma 45: Equilibre conformationnel de **4b** dans le CDCl_3

Nous avons par la suite procédé à l'analyse des résultats obtenus pour le composé **4e**.

	NH carbazidique	NH amidique libre	NH amidique lié	" $\Delta\delta$ "
4e	5.49 (+1.78)	5.35 (+1.84)	8.06 (-0.32)	2.71

(a) δ_{CDCl_3} ($\text{C} = 10^{-2} \text{M}$) ; (b) ($\delta_{\text{CDCl}_3} - \delta_{\text{DMSO}}$) ppm ($\text{C} = 10^{-2} \text{M}$)

Tableau 14: δ en ppm des protons NH dans le CDCl_3 , et le " $\Delta\delta$ " correspondant, ainsi que la variation du déplacement chimique dans le DMSO-d_6 pour le composé **4e**

Les composés **4b** et **4e** ont montré le même profil RMN, avec des déplacements chimiques quasi-similaires pour les trois protons NHs : le proton NH carbazidique à 5.6 ppm, le proton NH amidique libre à 5.3 ppm, et le proton NH amidique lié vers les champs faibles, à 8.07 ppm.

Type de NH	Composé 4b	Références (libres)
NH carbazidique	5.49 (libre)	5.5
NH amidique	5.35 (libre)	5.7
NH amidique	8.06 (lié)	5.7

Tableau 15: comparaison des déplacements chimiques et état des protons NH de **4e** et des valeurs de références

Les valeurs et attributions des protons NH de notre composé **4e** sont en accord avec les valeurs référencées dans la littérature sur des modèles similaires. Une gamme de solvant et une variation de concentration ont été ensuite réalisées:

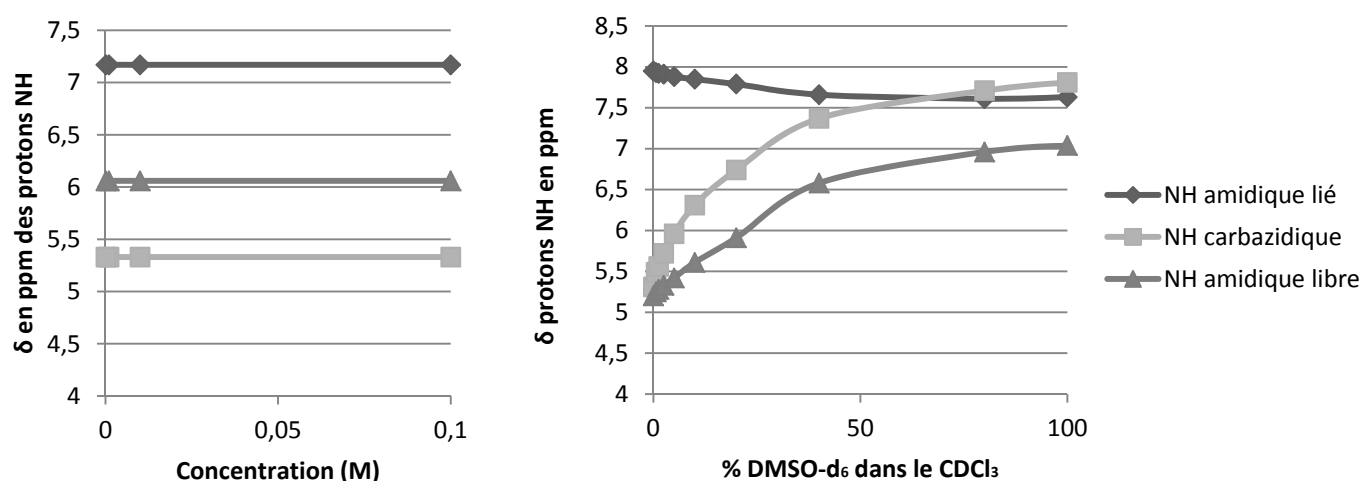


Figure 41: Analyses RMN: δ en ppm des protons NH a) en variation de concentration de **4e** dans le CDCl₃. (b) Gamme de solvant DMSO-d₆/CDCl₃ de **4e** à 10⁻² M

La gamme de solvant du composé **4e** montre le même profil que celle du composé **4b** et indique la présence d'une liaison hydrogène forte, impliquant le NH amidique. Ces résultats semblent également en accord avec une structuration en hydrazinoturn. Le $\Delta\delta$ de 2.7 ppm tend à confirmer cette hypothèse. Une analyse IR a été réalisée afin de confirmer l'unique présence de l'hydrazinoturn en solution, ou bien, comme pour **4b**, la présence d'un équilibre conformationnel impliquant un hydrazinoturn et une structuration en C₆:

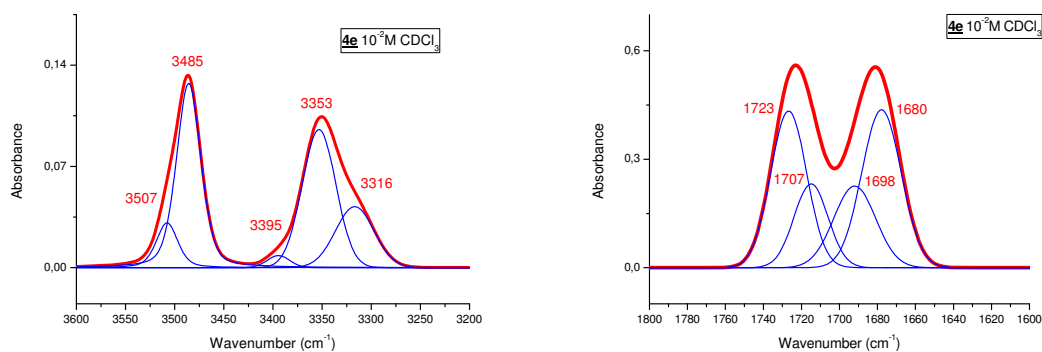


Figure 42: Spectre IR (rouge) de **4e** dans le CDCl_3 à 10^{-2}M avec déconvolution (bleu)

Nous constatons cinq bandes NH. Deux bandes liées attribuées au NH amidique lié dans deux structurations différentes, et trois bandes libres correspondant aux NH carbazidique et amidiques libres. Concernant la zone de vibration des CO, nous constatons quatre bandes : deux bandes libres et deux liées. Ce profil IR est très similaire voire identique au spectre IR du composé **4b**. Cette étude semble donc indiquer la coexistence d'un hydrazinoturn, déjà observé en RMN, ainsi qu'une conformation en C_6 , dans le composé **4e** en solution dans le CDCl_3 .

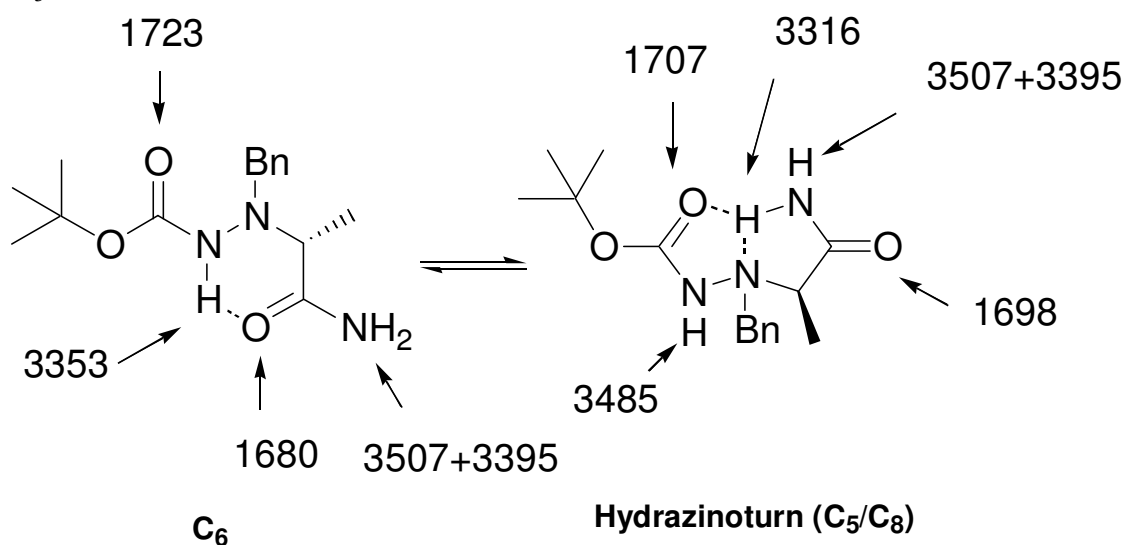


Schéma 46: Equilibre conformationnel de **4e** dans le CDCl_3

Nous avons enfin procédé à l'analyse des résultats RMN et IR obtenus pour le composé **4f**:

	NH carbazidique	NH amidique libre	NH amidique lié	" $\Delta\delta$ "
4f	6.06 (+1.51)	5.33 (+1.38)	7.17 (+0.58)	1.84

(a) δ_{CDCl_3} ($\text{C} = 10^{-2}\text{M}$) ; (b) ($\delta_{\text{CDCl}_3} - \delta_{\text{DMSO}}$) ppm ($\text{C} = 10^{-2}\text{M}$)

Tableau 15: δ en ppm des protons NH dans le $CDCl_3$, et le " $\Delta\delta$ " correspondant, ainsi que la variation du déplacement chimique dans le $DMSO-d_6$ pour le composé **4f**

Type de NH	Composé 4b	Références (libres)
NH carbazidique	6.06 (faiblement lié)	5.5
NH amidique	5.33 (libre)	5.7
NH amidique	7.17 (lié)	5.7

Tableau 16 : comparaison des déplacements chimiques et état des protons NH de **4f** et des valeurs de références

Les valeurs et attributions des protons NH de notre composé **4f** sont en accord avec les valeurs référencées dans la littérature sur des modèles similaires. A la différence des composés **4b** et **4e**, le proton carbazidique présente une valeur plus élevée, ce qui semblerait indiquer son implication dans une liaison hydrogène. La valeur reste cependant peu élevée pour un proton lié, ce qui pourrait donc correspondre à une liaison hydrogène faible.

Le composé **4f** présente un profil très légèrement différents en RMN. Alors que les protons NH amide (5.33 ppm) et carbazide (6.06 ppm) libres possèdent le même déplacement chimique que les pour composés **4b** et **4e**, le proton NH amide lié montre un déplacement chimique légèrement inférieur (7.17 ppm). Ce changement peut être attribué à une liaison hydrogène plus faible, mais dans ce cas précis, la mesure de 1.84 ppm pour le $\Delta\delta$ peut correspondre également à l'implication d'un proton dans un autre type de réseau de liaison hydrogène, à travers un pseudocycle en C_5 .⁸⁹ En outre, nous avons observé que les NHBoc sont situés à 5.5 ppm pour **4b** et **4e**, et situé à 6 ppm pour le composé de Philippe Le Grel (nommé X dans le tableau 9). Ce gain de 0.5 ppm peut indiquer la participation de ce NH dans une liaison hydrogène intramoléculaire.

Les mesures de ces $\Delta\delta$ ont clairement démontré l'implication d'un proton NH amide primaire dans des liaisons hydrogène intramoléculaires. Ceci est confirmé par la gamme de solvant, qui révèle l'insensibilité de ce proton NH amide à la variation de la quantité de $DMSO-d_6$.

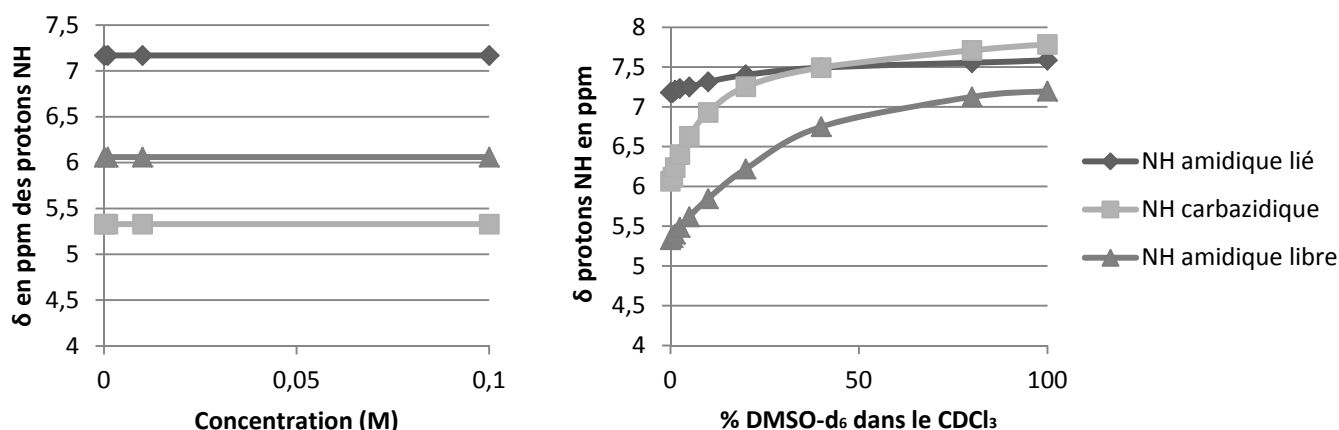


Figure 43: Analyses RMN: δ en ppm des protons NH a) en variation de concentration de **4f** dans le CDCl_3 . (b) Gamme de solvant $\text{DMSO-}d_6/\text{CDCl}_3$ de **4f** à 10^{-2} M

Ce comportement est caractéristique des protons NH impliqués dans les liaisons hydrogène intramoléculaires. Toutefois, le proton NH carbazidique du composé **4f** que nous soupçonnions être impliqué dans une liaison hydrogène est sensible à la variation de la quantité de $\text{DMSO-}d_6$. Cela pourrait indiquer qu'il n'est pas impliqué dans une liaison hydrogène intramoléculaire, ou bien que la liaison hydrogène dans laquelle il est impliqué est faible. Les observations mentionnées dans le tableau 8 nous ont conduits à privilégier la seconde hypothèse. Comme mentionné ci-dessus, l'hétérogénéité des valeurs $\Delta\delta$ des trois composés indique l'existence de différentes conformations.

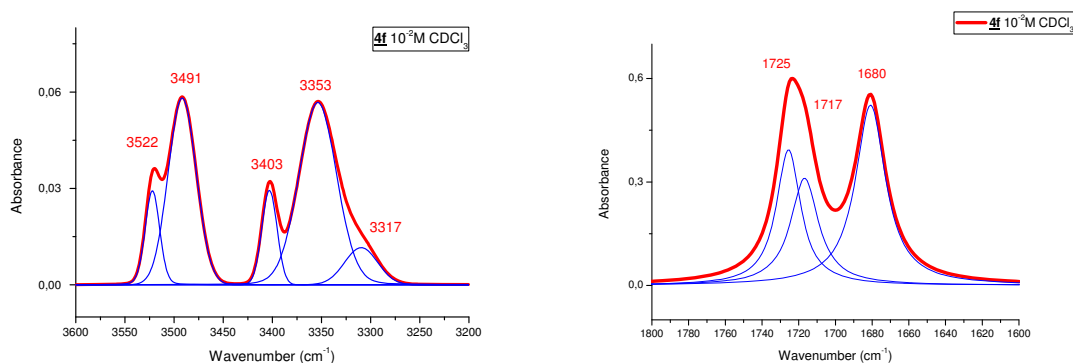


Figure 44: Spectres IR (rouge) **4f** dans le CDCl_3 à 10^{-2} M avec déconvolution (bleu)

Le domaine de fréquence des NHs de la molécule **4f** est assez similaire à celui de **4b** et **4e** pour la zone de vibration des NHs et indique donc la participation des deux protons NH amide et carbazidique dans les liaisons hydrogène (3317 et 3353 cm^{-1}). Un des deux protons NH amidiques reste quant à lui toujours libre.

Cependant, le domaine des CO ne présente que trois bandes, à 1717 et 1680 cm^{-1} attribuées au CO amidique respectivement libre et lié, et 1725 cm^{-1} attribuée au CO carbazidique libre. Selon nos résultats précédents, nous les attribuons à un état libre du CO carbazidique et un état lié du CO amidique, respectivement. Ces observations semblent indiquer la participation

du CO amidique dans un réseau de liaison hydrogène, probablement à travers un pseudocycle en C₆. La présence du CO carbazidique libre est en accord avec l'absence d'hydrazinoturn et confirme la conformation C₅ dans le composé **4f**. C'est ainsi en parfait accord avec l'observation faite sur le déplacement chimique du proton NH carbazidique de la molécule **4f**, et confirme ainsi la présence de la conformation en C₆.

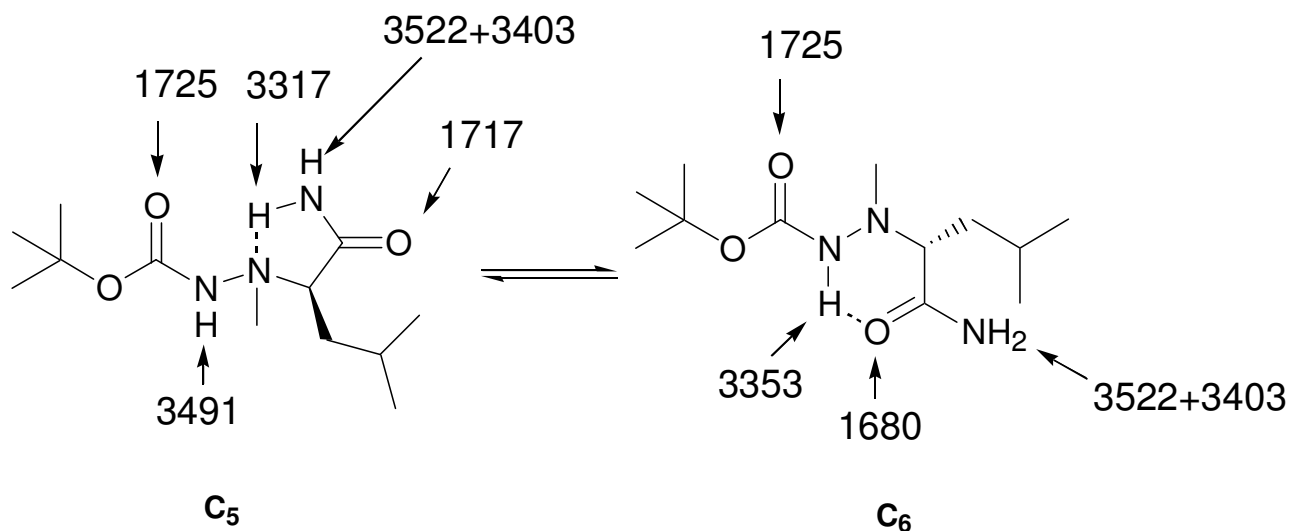


Schéma 47: Equilibre conformationnel de **4f** dans le CDCl₃

Il est à noter que récemment, l'équipe de David Aitken a réalisé une étude visant à mettre en lumière les différentes conformations (Z ou E) possibles d'une liaison hydrazide, grâce à l'hyperconjugaison de ce lien.¹⁰⁴ Ces derniers relèvent donc des valeurs caractéristiques de NH en nombre d'onde en fonction de la conformation adoptée par la liaison hydrazide, à savoir qu'un NH libre ne présenterait pas la même valeur en fonction de la conformation Z ou E adoptée. Cette étude pourrait supposer une nouvelle hypothèse pour nos conformères en solution dans le CDCl₃. En effet, nos composés présenteraient une structuration en C₆ impliquant un NH hydrazidique lié à environ 3350 cm⁻¹. Les récents travaux de l'équipe de Gloagen et Aitken pourraient nous laisser penser que cette valeur pourrait également correspondre au NH hydrazidique libre, sous une conformation différente.¹⁰⁴

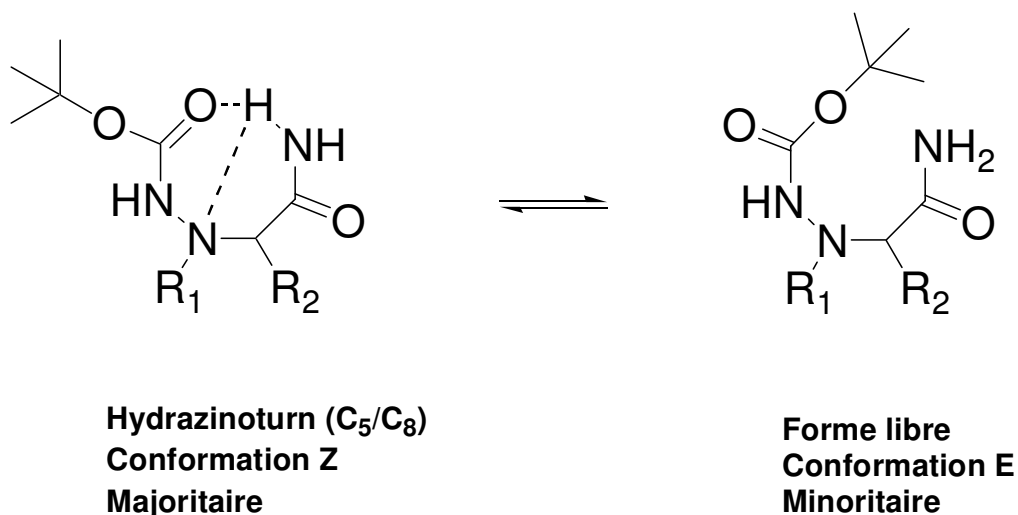


Schéma 48 : Equilibre hydrazinoturn / forme libre

Nous avons cherché à corréler les valeurs obtenues par Gloagen et Aitken et les nôtres, par exemple sur le NH hydrazidique libre en conformation E (forme hydrazinoturn pour nos composés).

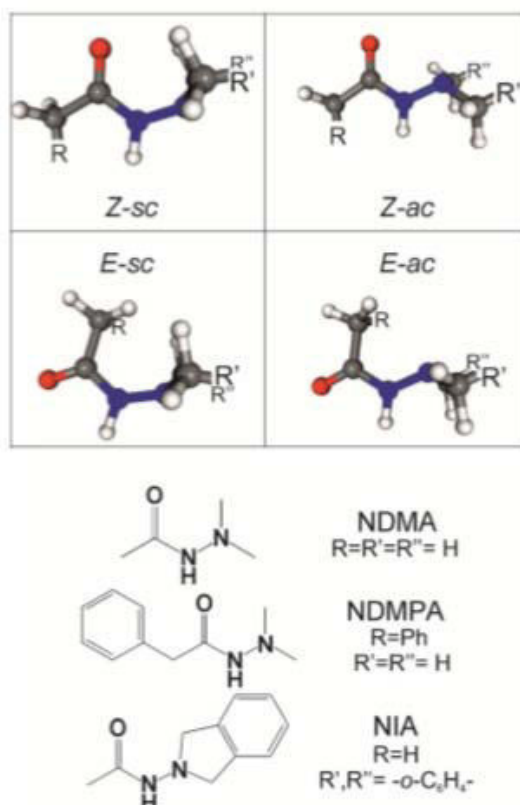


Figure 45 : Présentation des quatre conformères intrinsèques de la liaison hydrazide, et structure chimique des composés hydrazides analysés par Gloagen et al.¹⁰⁴

Il s'avère que les valeurs ne sont pas identiques et présentent une différence de nombre d'onde significative.

Composé	NH _{hyd} ^(*) libre	NH _{hyd} Zsc	NH _{hyd} Eac	NH _{hyd} Zac	NH _{hyd} Esc
4b	3487	/	/	/	/
4e	3485	/	/	/	/
4f	3491	/	/	/	/
NDMA	/	3444	3306	3283	3406
NDMPA	/	3440	3294	3305	3404
NIA	/	3436	3303	3285	3400

(*) : N_{hyd}, azote sp³ de la liaison hydrazide

Tableau 17: Comparaison des valeurs IR en cm⁻¹ (zone NH) des différents composés

En effet, les composés présentent tous une liaison hydrazidique mais présentent également de grandes différences. Nos composés et ceux étudiés par Gloagen sont similaires mais pas identiques. Notre valeur de NH hydrazidique libre ne correspond à aucune valeur relevée pour les composés publiés. Il semble donc délicat d'extrapoler nos conclusions aux travaux publiés. De plus, si nous admettions la présence de la forme libre, nous serions en présence d'une bande CO liée supplémentaire. Cette bande aurait tendance à confirmer la présence d'une seconde structuration. Cela n'exclue cependant pas l'hypothèse d'une structuration libre dans nos échantillons. Il serait donc intéressant de réaliser les mêmes expériences que ces derniers sur nos composés, afin de confirmer ou infirmer la présence d'une forme totalement libre de nos composés en solution.

Un bref résumé des conformations adoptées par nos monomères à la fois à l'état solide et en solution est représenté dans le tableau 18.

/	Cristal	Solution
4b	C ₅	C ₈ /C ₅ + C ₆
4e	C ₈ /C ₅ + C ₆	C ₈ /C ₅ + C ₆
4f	C ₆	C ₅ + C ₆

Tableau 18: Résumé des différentes conformations adoptées à l'état solide et en solution

Les conformations du composé **4e** observées à l'état solide correspondent parfaitement à celles observées en solution. Cela met en évidence l'équilibre entre l'hydrazinoturn, activé par la présence d'un groupement non encombrant sur le C^α, et la conformation en C₆. Le composé **4f** affiche une conformation en C₆ présente à la fois à l'état solide et en solution. Le groupement volumineux (*i*-Pr) sur le C^α semble empêcher l'adoption de l'hydrazinoturn. Par conséquent, nous observons la conformation C₅ en solution, révélant son insensibilité à l'encombrement stérique.

Bien que le composé **4b** soit un analogue à l'amide α - N^α -Bn-hydrazinoalanine de Seebach, qui présente un hydrazinoturn à l'état solide, nous n'observons qu'un C_5 à l'état solide, ce qui est tout à fait inattendu. Cependant, des analyses en solution dans le $CDCl_3$ ont démontré la formation de l'hydrazinoturn (C_5/C_8). Ainsi, la présence d'un groupement non volumineux sur le C^α , permettant l'hydrazinoturn en solution, semble en accord avec l'hypothèse émise sur l'encombrement stérique. La présence d'un réseau intermoléculaire de liaisons hydrogène dans le cristal du composé **4b** semble être la source de l'absence d'hydrazinoturn et pourrait expliquer l'unique structuration, en C_5 , observée à l'état solide. Comme prévu, la conformation en C_6 , insensible à l'encombrement stérique, est également présente en solution.

Cette étude démontre la capacité des composés chiraux à s'autostructurer en trois conformations différentes, allant d'un simple pseudocycle à cinq chaînons, à une liaison bifide plus évoluée combinant des pseudocycles en C_5 et C_8 , en passant par un pseudocycle à 6 chaînons. L'adoption de ces différentes conformations dépend à la fois de la nature des chaînes latérales, et de l'état (solution ou solide) de la molécule. Ces composés se replient principalement en hydrazinoturn. Etonnamment, nous observons que ces modèles α - N^α -substitué-hydrazinoamides chiraux sont non seulement restreints à un autoassemblage spécifique, mais peuvent adopter plusieurs conformations parfaitement définies, C_5 , C_5/C_8 , C_6 . Ceci contraste avec les aza- β^3 -peptides analogues, qui ont été décrits comme formant exclusivement des hydrazinoturns. Comme démontré précédemment, la flexibilité des modèles étudiés est dépendante du squelette hydrazinoacide, et en particulier de l'encombrement des chaînes latérales présentes sur le C^α , ce qui peut empêcher la formation de l'hydrazinoturn. Bien que ce ne pouvait être démontré en RX à l'état solide, les études RMN et IR complémentaires en solution offrent une meilleure connaissance des règles qui régissent l'organisation des hydrazinoacides et démontrent le rôle crucial de l'encombrement des chaînes latérales dans le processus d'autostructuration. En effet, cela semble être en accord avec la présence quasi exclusive d'hydrazinoturn dans les aza- β^3 -peptides, qui sont dépourvus de C^α asymétrique. Il est à noter que ces techniques d'analyses en solution et à l'état solide, une fois combinées, fournissent un outil puissant pour déterminer les structures tridimensionnelles de molécules.

IV. Etude conformationnelle des oligo[α/α - N^α -Bn-hydrazino]

Nous avons ensuite entrepris l'étude conformationnelle des séquences oligomériques impliquant le motif α - N^α -Bn-hydrazino, en commençant par la séquence mixte 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino]. Cette étude fait suite aux travaux de Ralph-Olivier Moussodia,³² qui avait déjà entrepris l'étude de cette série, en supposant une structuration en hydrazinoturn et γ -turn en solution dans le $CDCl_3$ pour ces oligomères.

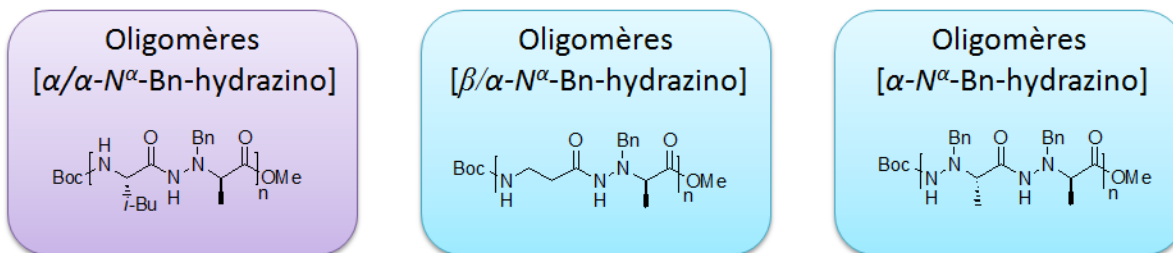


Figure 46: série d'oligo[α/α-N^α-Bn-hydrazino]

Nous allons ainsi entreprendre l'étude en solution de ces composés, pour confirmer les hypothèses émises précédemment par Ralph-Olivier Moussodia, et tenter d'étudier les capacités d'auto-structurations de ces composés à l'état cristallin.

a. Dimères 1:1[α/α-N^α-Bn-hydrazino] esters 6a-6d

Les 1:1[α/α-N^α-Bn-hydrazino] dimères amides ont la capacité de se replier en hydrazinoturn. Ceci avait été démontré lors de la thèse précédant ces travaux, réalisée par Ralph-Olivier Moussodia. Mais pour ce dimère, la fonction amide est essentielle à la formation des pseudo-peptides C₅/C₈. Dans cette étude, nous allons essayer de comprendre la structuration adoptée par les esters analogues, à l'état solide et en solution, en raison de leur incapacité à former l'hydrazinoturn, dû à l'absence de la fonction amide. En effet, nous avons pu constater une cristallisation spontanée de ces molécules, probablement engendrée par une structuration bien définie des molécules entre elles.

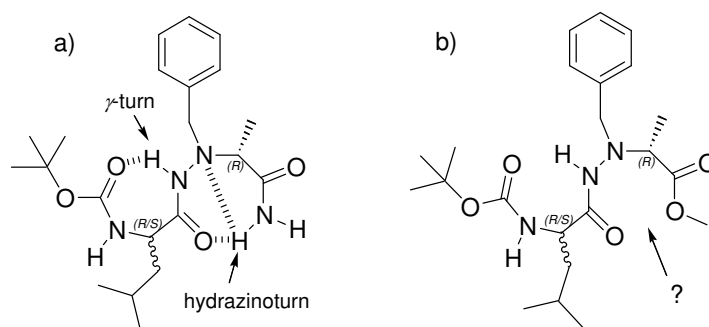


Schéma 49: Structuration des dimères amides 1:1[α/α-N^α-Bn-hydrazino]

Nous nous sommes employés à évaluer le rôle de la fonction amide C-terminale, en la remplaçant par une fonction ester, et nous nous proposons ainsi d'étudier cette modification par l'étude du squelette peptidique, ici non propice à l'organisation intrinsèque habituellement observée dans les hydrazino-peptides amides.³²

Nous avons donc entrepris la synthèse du dimère ester **6a**. Nous avons également décidé de compléter ce travail par une étude approfondie de l'effet de la configuration absolue en comparant les quatre diastéréoisomères possibles, deux hétérochiraux (*R,S*) et (*S,R*), et deux homochiraux, (*S,S*) et (*R,R*). Bien que deux énantiomères soient miroirs l'un de l'autre et par conséquent obtention de RX et signaux CD symétriques, et de spectres RMN et IR identiques,

nous avons décidé de travailler sur les 4 diastéréoisomères du fait de la présence de l'azote N^α ayant une configuration absolue non fixée qui peut donc engendrer ou pas des paires d'énantiomères.

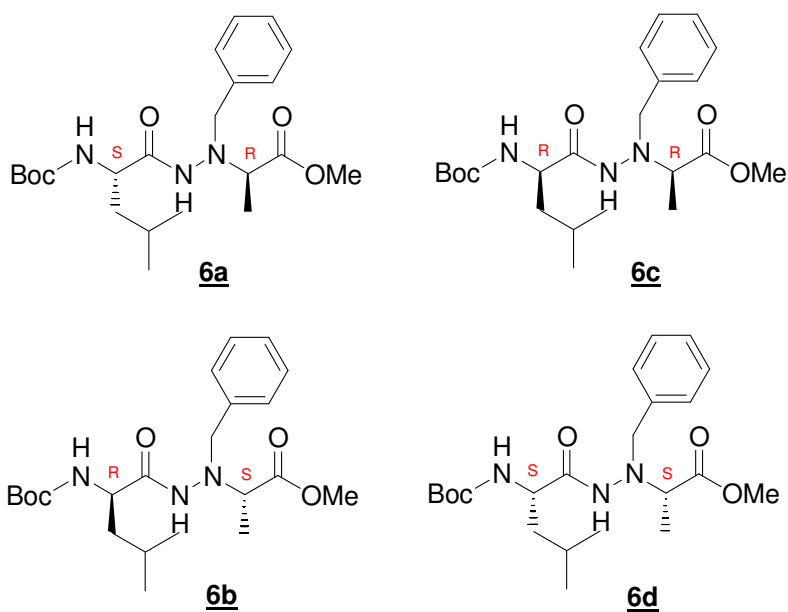


Schéma 50: Structure chimique de 6a-6d

1. Etude à l'état cristallin

Ici, nous avons recours à la diffraction par Rayons X et au dichroïsme circulaire microcristallin, pour l'étude à l'état cristallin de ces dimères esters. Les cristaux de **6a-6d** ont été obtenus par évaporation lente d'un mélange de solvant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EP}$.

Voici dans un premier temps l'analyse RX du dimère **6a**, molécule à l'origine de cette étude :

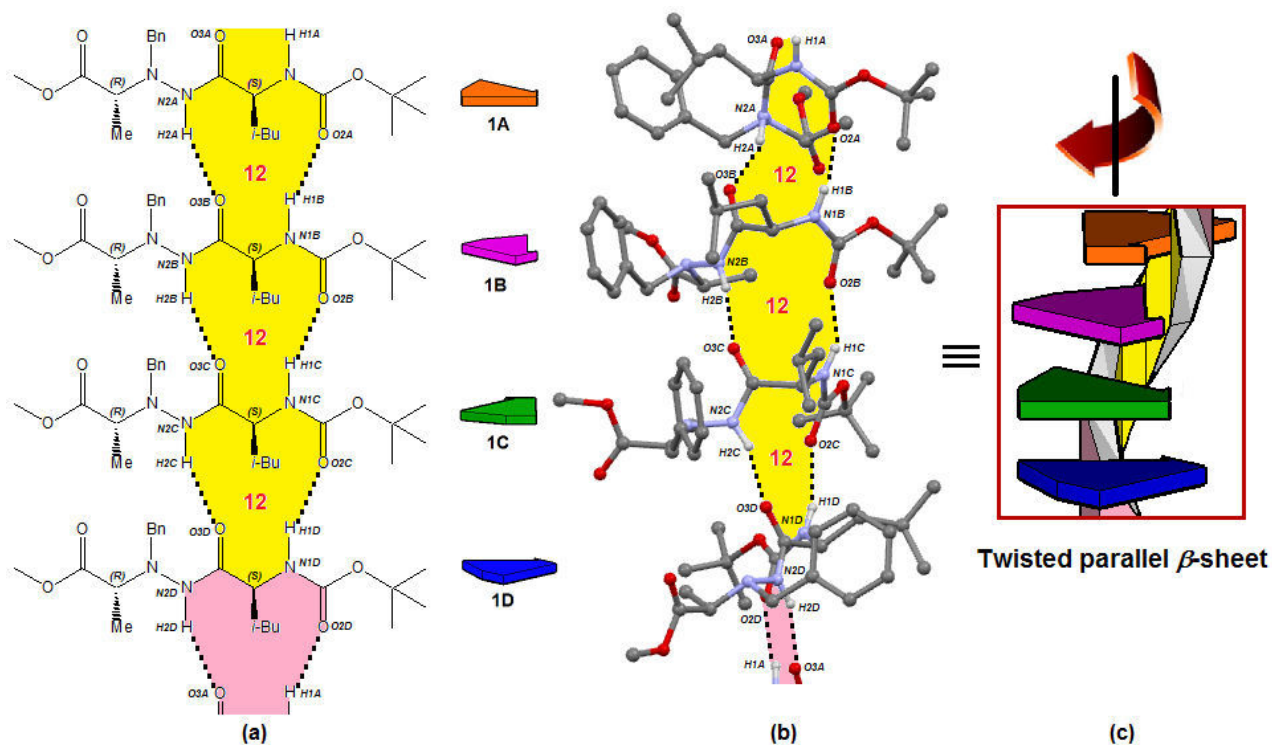


Figure 47: (a) Liaisons hydrogène intermoléculaires entre les molécules 1A-1D (pseudocycles en C_{12})

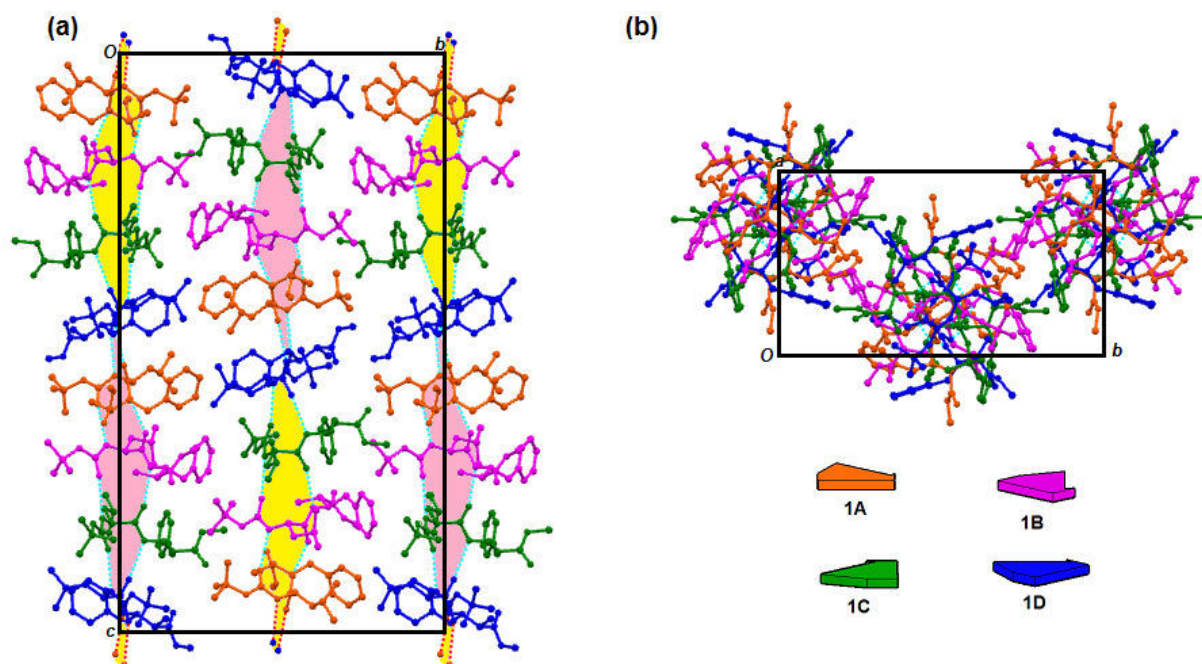


Figure 48: Molécules dans la maille (a) packing vu de côté (axe a), (b) packing vu du dessus (axe c)

La structure du dimère hétérochiral **6a**, représenté en figures 47 et 48, montre une structure comprenant 16 molécules dans le packing moléculaire (quatre molécules dans l'unité

asymétrique **1A-1D**). Les quatre molécules indépendantes sont liées entre elles pour former un bloc tétramérique qui, associé à un autre, forme un bloc octamérique. Cette association octamérique (deux blocs tétramériques) est maintenue par un réseau de liaisons hydrogène intermoléculaires entre le carbamidique CO carbamidique et le NH carbamidique d'une part, et par le CO hydrazidique et le NH hydrazidique d'autre part, pour former un pseudocycle à 12 membres, qui rappelle la structuration en feuillet β parallèle observé généralement dans les peptides.

Les données recueillies à partir de cette analyse RX montre l'absence de liaisons intramoléculaires dans le réseau cristallin.

Les brins β formés par nos dimères montrent un mode de structuration différent du feuillet parallèle classique. La caractéristique la plus intéressante de cette structuration réside dans la présence d'une torsion du brin qui façonne la structure supramoléculaire en hélice droite. La structure hélicoïdale sera considérée comme un ruban de feuillet β torsadé. Il est à noter que l'hélice formée requiert huit unités pour former une rotation complète. L'azote N^α possède une géométrie pyramidale et une configuration absolue *S*.

A ce stade, nous nous sommes demandé si la configuration absolue du C^α du motif acide α -aminé et celle du C^α du motif α - N^α -Bn-hydrazino jouaient un rôle sur la structuration hélicoïdale. L'étude des RX du composé **6b** montre effectivement une inversion de la configuration absolue de l'azote N^α qui est R cette fois-ci, ce qui nous permet donc d'affirmer que nous avons bien à faire à une paire d'énantiomère pour les composés hétérochiraux **6a** et **6b**. Partant de cette constatation, il est donc tout à fait logique que nous trouvions des RX symétriques (images l'un de l'autre dans un miroir) pour les composés **6a** et **6b** avec une inversion du sens de l'hélice. Les composés homochiraux **6c** et **6d** ont également été analysés et la même conclusion a été observée c'est-à-dire que ces composés sont bien énantiomères avec inversion de la configuration absolue de l'atome d'azote N^α en passant du composé **6c** au composé **6d** (Tableau 20).

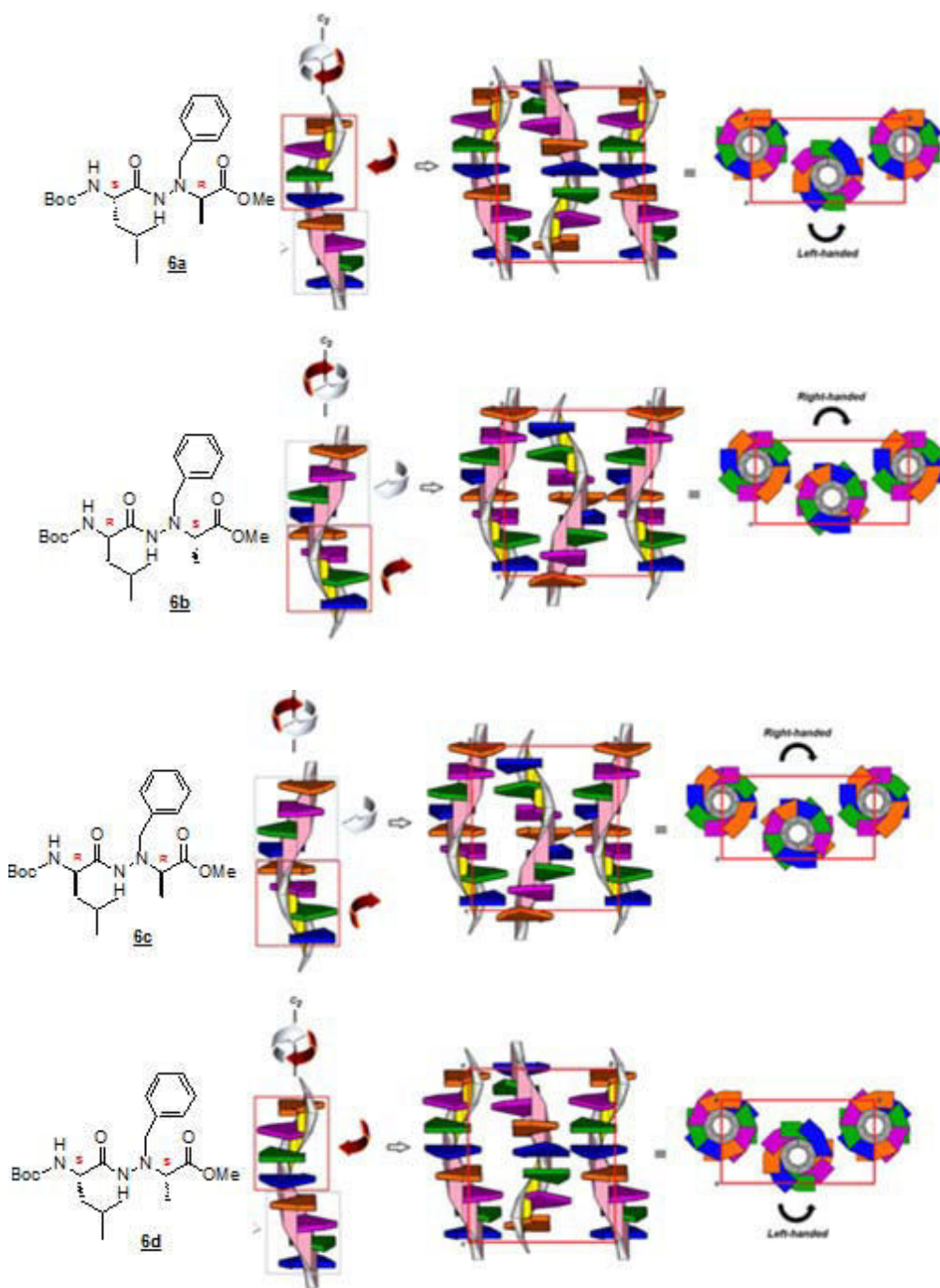


Figure 49: Structures supramoléculaires schématisées de **6a-6d**

Comme nous l'avons supposé, le changement de configuration absolue des deux centres chiraux à la fois affecte l'hélicité. Les résultats RX obtenus sont sans ambiguïté et sont présentés dans le tableau ci-dessous.

composé	Stereochimie	Direction de l'hélice	Pas d'hélice (Å)
6a	SR	Pas gauche	38.20

6c	RR	Pas droit	38.19
6b	RS	Pas droit	38.17
6d	SS	Pas gauche	38.21

Tableau 19: Résumé des résultats RX obtenus pour les composés **6a-6d** à l'état cristallin

L'hélice semble inversée à chaque changement de la configuration absolue du carbone de l'acide α -aminé. C'est donc ce centre chiral qui va déterminer le sens du pas d'hélice, droit ou gauche. En effet, un examen plus attentif du réseau intermoléculaire nous fait remarquer que seul l'un des deux carbones asymétriques est impliqué dans la formation du pseudocycle à 12 chaînons, responsable de la structuration en feuillet β torsadé. Plus généralement, ces observations laissent à penser que l'introduction d'un acide aminé *D* semble induire une structure hélicoïdale droite, tandis que l'introduction d'un acide aminé *L* semble donc induire une structure hélicoïdale gauche, ceci sans affecter le pas d'hélice.

Un dernier point est à observer : l'azote sp^3 adopte à l'état cristallin une configuration absolue. Nous avons répertorié les configurations absolues de ces azotes sur nos quatre composés, afin d'éventuellement pouvoir observer un contrôle de cette chiralité par un des deux autres carbones asymétriques présents dans la molécule.

Composé	Configuration absolue du $C_{aa}^{(1)}$	Configuration absolue du $C_{hyd}^{(2)}$	Configuration absolue de N sp^3
6a	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>S</i>
6b	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>R</i>
6c	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>
6d	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>R</i>

(1) : C_{aa} , carbone asymétrique porté par l'acide aminé

(2) : C_{hyd} , carbone asymétrique porté par le motif hydrazino

Tableau 20: Configurations absolues des différents centres asymétriques des composés **6a-6d**.

Aux vues des configurations absolues relevées dans les structures cristallines, il semblerait que la configuration adoptée par l'azote soit contrôlée par celle du C_{aa} . En effet, que le C_{hyd} soit (*S*) ou (*R*), dans les composés **6c** et **6a**, le C_{aa} étant (*S*), l'azote sp^3 l'est également.

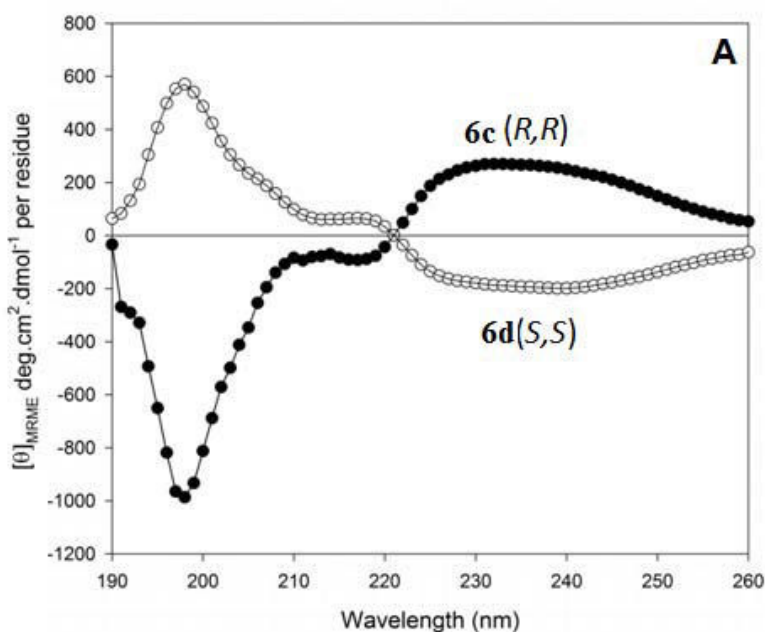
La spectroscopie par dichroïsme circulaire a été largement utilisée pour étudier le changement structurel dans les molécules organiques chirales non racémiques. Même si cette analyse est souvent effectuée à l'état solution, il est possible de mener cette expérience sur des molécules cristallines.¹⁰⁵ La mise au point d'une telle analyse permet de fournir des informations complémentaires.

Ainsi, nous avons optimisé une technique dichroïque nous permettant d'analyser nos molécules à l'état cristallin. Nous pourrions ainsi observer un signal propre à cette structure en feuillet β torsadé, et visualiser une inversion du signal en fonction de la chiralité et donc du sens de l'hélice. Pour ce faire, nous avons broyé les cristaux en particules très fines afin de

pouvoir les mettre en suspension dans une solution de Nujol (huile neutre), et d'obtenir un milieu homogène ($C = 25/50\text{mg.mL}^{-1}$) pouvant s'apparenter à une solution.

La figure 50 représente les spectres de dichroïsme à l'état microcristallin de **6c** et **6d**, les composés homochiraux. Comme nous pouvons le remarquer, la forme des courbes obtenues diffère de l'allure des courbes des peptides hélicoïdaux ou en feuillets β classiques. Nous avons en effet obtenu un signal spécifique à notre structuration. Dans la série homochirale, nous observons clairement une inversion du signal. Le composé **6c** présente une bande positive à 235 nm, et deux bandes négatives à 218 et 198 nm. Le composé **6d** présente quant à lui une bande négative à 235 nm, et deux bandes positives à 218 et 198 nm. Il n'a pas été possible d'attribuer les bandes.

Ces résultats sont en accord avec l'analyse RX, dans laquelle les composés (*R,R*) et (*S,S*) ont démontré un autoassemblage en hélice de pas droit et gauche respectivement.



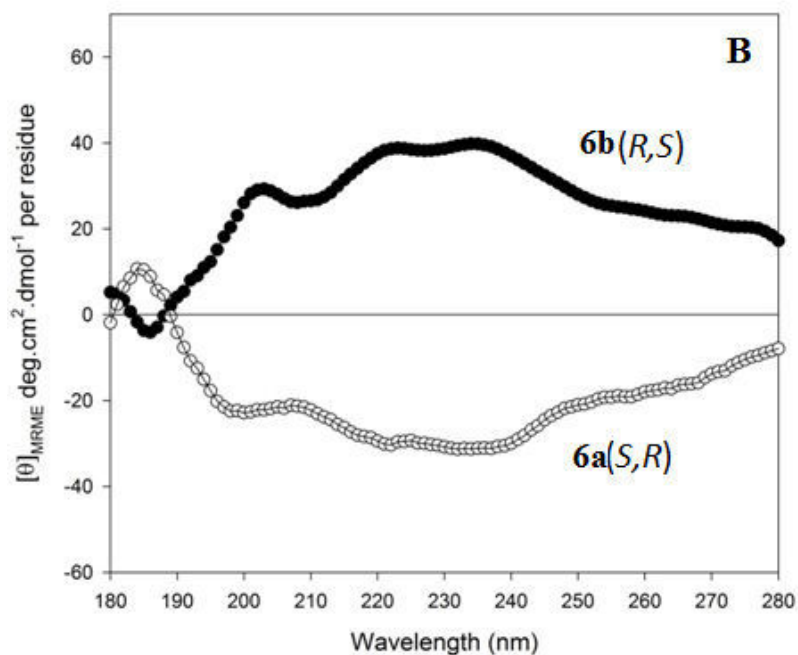


Figure 50: Spectres de dichroïsme circulaire microcristallin, dans le Nujol, à 0.01 cm dans des cellules de quartz, à 293 K. **A.** Superposition des composés homochiraux **6c** et **6d** (●) (R,R) (○) (S,S) **B.** Superposition des composés hétérochiraux **6a** et **6b** (●) (S,R) et (○) (R,S) sur ligne DISCO (Synchrotron)

Le spectre obtenu sur notre appareil Chirascan pour les composés hétérochiraux n'était pas exploitable. En effet, les composés hétérochiraux semblaient moins sensibles et émettaient un signal bien plus faible que leurs homologues homochiraux. Nous avons donc décidé de proposer un projet au Synchrotron Soleil, sur la ligne DISCO, afin de pouvoir analyser ces molécules sur un appareil plus puissant, et ainsi pouvoir confirmer l'inversion de signal sur les composés hétérochiraux. Le deuxième spectre réalisé donc au Synchrotron nous montre bien cette inversion de signal.

Ainsi, les mesures dichroïques semblent être en accord avec notre hypothèse sur le contrôle du sens de l'hélice par le centre chiral de l'acide aminé, observé en analyse RX. Ainsi, les mesures dichroïques semblent être en accord avec la conclusion tirée de nos analyses RX comme quoi les composés hétérochiraux **6a** et **6b** sont bien énantiomères grâce à l'obtention de signaux CD symétriques.

En comparant l'allure des courbes dichroïques des deux paires d'énantiomères (**6a**, **6b**) et (**6c**, **6d**), nous pouvons constater une similarité pour les composés **6b** et **6c** ainsi que pour les composés **6a** et **6d**. Ceci tend à prouver que nous avons donc bien une structure hélicoïdale qui tourne dans le même sens pour les composés **6b** et **6c** ainsi que pour les composés **6b** et **6c**. Cela montre que le contrôle du sens de l'hélice est faite par le centre chiral de l'acide α -aminé comme cela fût observé en RX. Afin d'appuyer ces résultats, nous avons réalisé deux autres expériences.

Tout d'abord, nous avons étudié un autre dimère 1:1[α/α - N^α -hydrazino] **6e**, formé à partir de la glycine, et donc dépourvu de carbone asymétrique, afin d'évaluer l'influence de la configuration absolue sur l'autoassemblage.

Puis le dimère amide **7** a été analysé afin de comprendre l'influence de la présence d'un amide sur la fonction C-terminale. La présence de deux protons supplémentaires est potentiellement susceptible de modifier la structuration adoptée par la molécule à l'état cristallin par la création de nouvelles liaisons hydrogène, intra- ou intermoléculaires.

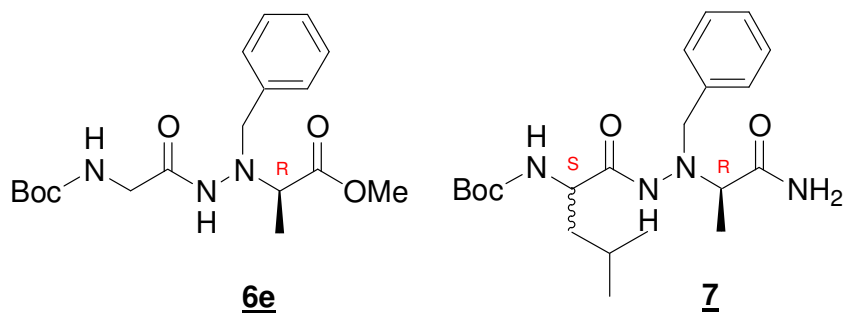


Schéma 51: Structure chimique du dimère **6e** et **7**

Des cristaux des deux dimères **6e** et **7** ont été obtenus par évaporation lente d'un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EP}$. Malheureusement, dans les deux cas, nous avons constaté une mauvaise diffraction des cristaux ne permettant pas une analyse RX complète et fructueuse. Nous avons donc eu recours à une analyse dichroïque uniquement.

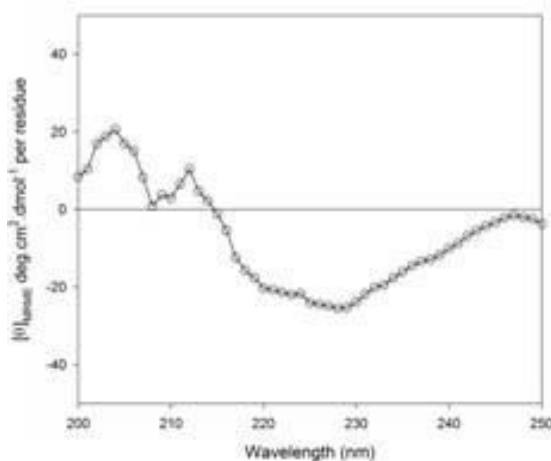


Figure 51 : Spectre dichroïque microcristallin dans le Nujol de **6e**

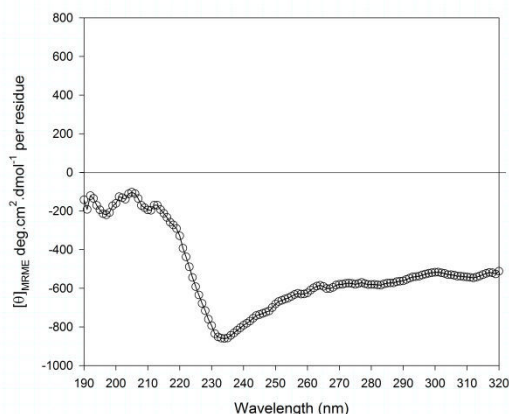


Figure 52: Spectre dichroïque à l'état microcristallin dans le Nujol de **7**

Le signal dichroïque de **6e** diffère considérablement des composés **6a-6d** et semble similaire à la signature d'un feuillet β non torsadé avec une bande principale à 230 nm. L'absence d'une torsion dans ce feuillet β semble être en accord avec l'absence d'un centre chiral sur dans l'acide α -aminé, qui était, sur les composés **6a-6d**, responsable de la torsion.

La figure 52 montre le signal dichroïque de l'analogue amide **7**. Comme attendu, la présence du NH_2 dans le composé **7** ne semble pas permettre la formation du feuillet β torsadé, probablement à cause de liaisons hydrogène intramoléculaires en hydrazinoturn, comme démontré pour ces molécules à l'état solution.³²

En résumé, les études RX montrent l'autoassemblage des dimères **6a-6d** dans un ruban torsadé en feuillet β parallèle droit ou gauche. La formation de cette structure torsadée peut être contrôlée par le centre chiral porté par l'acide α -aminé, qui induit à la fois la torsion, et commande la direction de l'hélice. Ce résultat a été confirmé par des analyses dichroïques réalisées sur les composés **6e-7**.

2. Etude en solution

Dans un deuxième temps, nous avons décidé d'étudier la conformation adoptée par les dimères esters **6a-6d** en solution dans le CDCl_3 .

Nous avons travaillé en RMN ^1H dans le $\text{DMSO-}d_6/\text{CDCl}_3$ et le CDCl_3 .

Nous allons donc à présent analyser les différents résultats obtenus par RMN ^1H pour les quatre composés **6a-6d**. Pour une attribution correcte des signaux des protons NH présents dans nos composés, nous nous baserons sur les valeurs référencées lors de la description de la technique d'analyses RMN.

NH	δ ppm	Lié/libre
NHBoc	4.77	Libre
NH hydrazidique	8.11	Lié

*Tableau 21: δ en ppm des protons NH dans le $CDCl_3$ pour **6a** à $10^{-2}M$*

NH	δ ppm	Lié/libre
NHBoc	4.82	Libre
NH hydrazidique	8.09	Lié

*Tableau 22: δ en ppm des protons NH dans le $CDCl_3$ pour **6b** à $10^{-2}M$*

NH	δ ppm	Lié/libre
NHBoc	4.76	Libre
NH hydrazidique	8.12	Lié

*Tableau 23: δ en ppm des protons NH dans le $CDCl_3$ pour **6c** à $10^{-2}M$*

NH	δ ppm	Lié/libre
NHBoc	4.79	Libre
NH hydrazidique	8.08	Lié

*Tableau 24: δ en ppm des protons NH dans le $CDCl_3$ pour **6d** à $10^{-2}M$*

Dans le cas de ces dimères, nous avons conclu quant au caractère libre du proton NH carbamidique (NH Boc), avec une valeur d'environ 5.0 ppm, et lié du proton NH hydrazidique, à environ 8.0 ppm. Les quatre composés présentent en effet des δ en ppm très similaires voire identiques pour chaque proton NH. Pour une paire d'énantiomère (**6a/6b** et **6c/6d**) il est tout à fait logique de trouver des spectres RMN et IR identiques (voir remarque faite au niveau des RX). Cela veut dire que la configuration de l'atome d'azote N^α s'inverse en passant d'un de **6a** à **6b** ainsi qu'en passant de **6c** à **6d** comme cela a pu être vu à l'état cristallin en RX et CD. Les analyses permettant d'établir le type de liaison hydrogène et la force de liaison ont suivi.

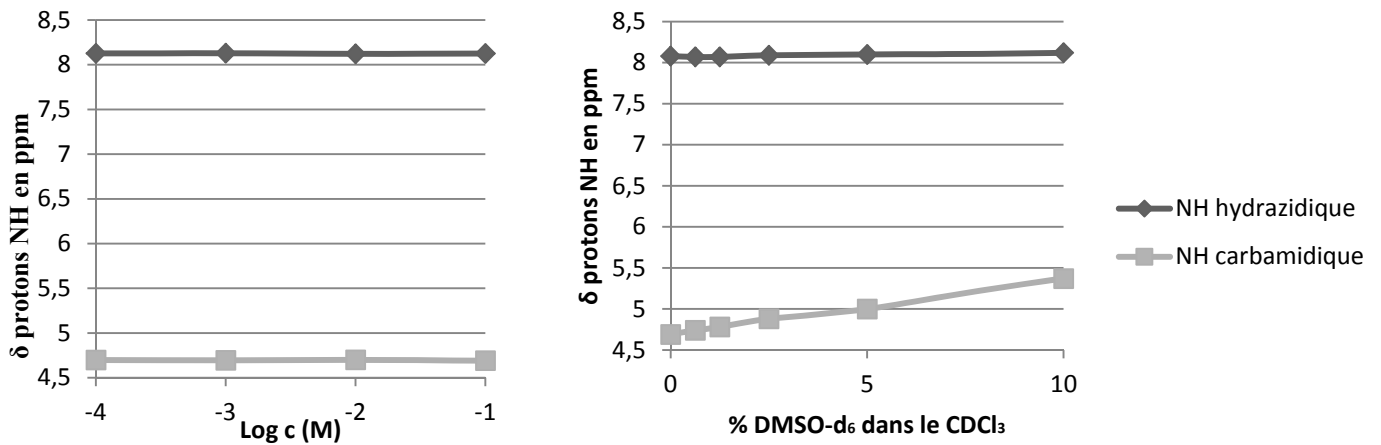


Figure 53: Analyses RMN: δ en ppm des protons NH (a) en variation de concentration de **6a** dans le CDCl_3 . (b) Gamme de solvant DMSO- d_6 / CDCl_3 de **6a** à 10^{-2} M

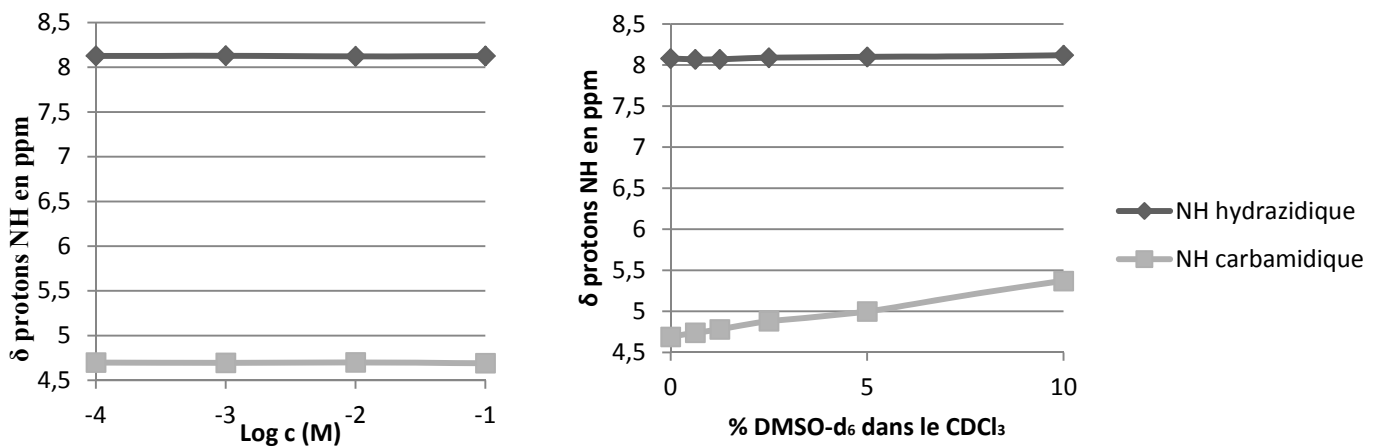


Figure 54: Analyses RMN: δ en ppm des protons NH (a) en variation de concentration de **6b** dans le CDCl_3 . (b) Gamme de solvant DMSO- d_6 / CDCl_3 de **6b** à 10^{-2} M

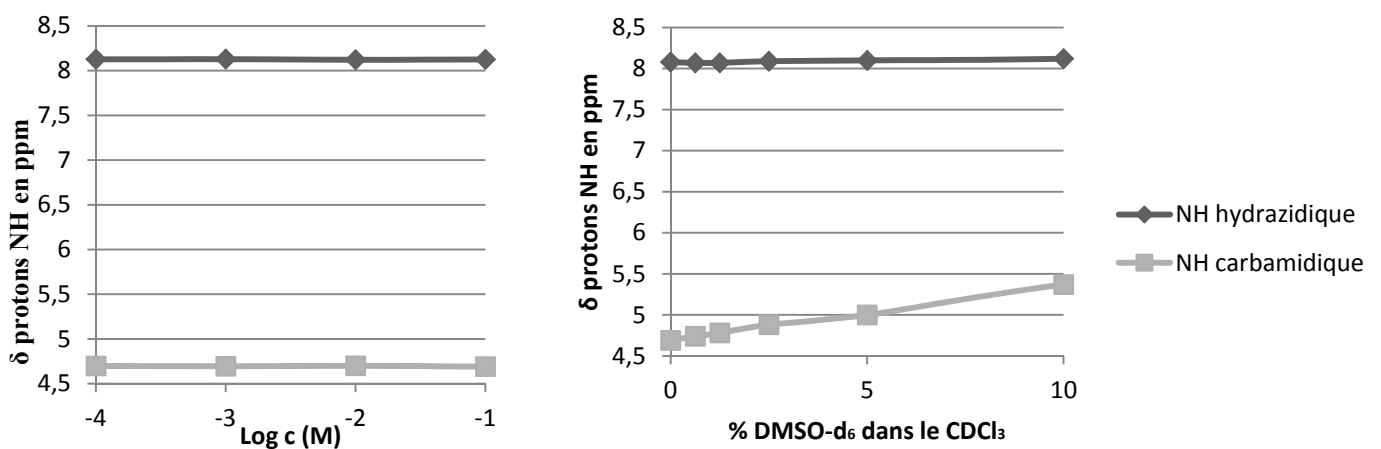


Figure 55: Analyses RMN: δ en ppm des protons NH (a) en variation de concentration de **6c** dans le CDCl_3 . (b) Gamme de solvant DMSO- d_6 / CDCl_3 de **6c** à 10^{-2} M

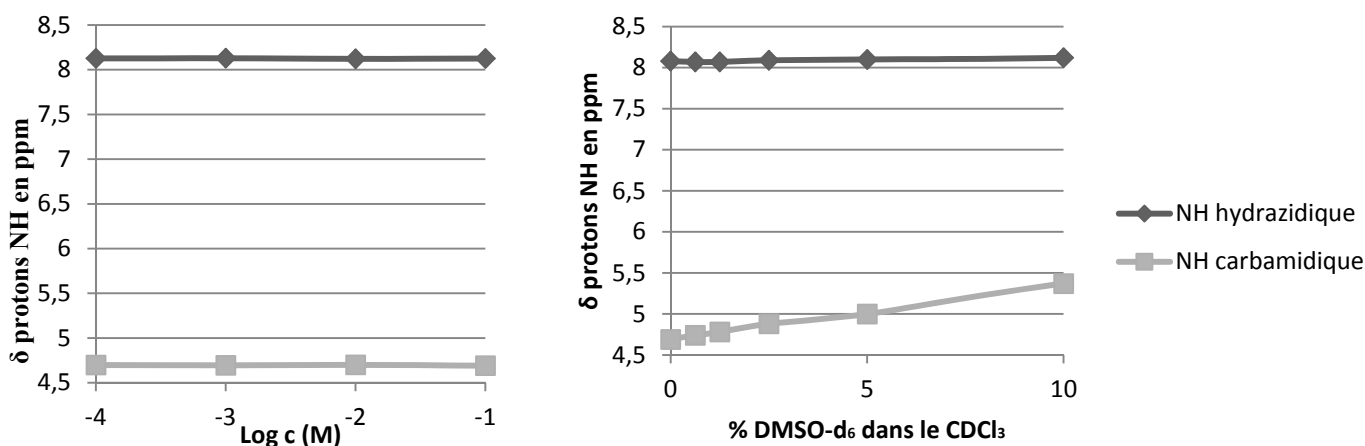


Figure 56: Analyses RMN: δ en ppm des protons NH (a) en variation de concentration de **6d** dans le $CDCl_3$. (b) Gamme de solvant $DMSO-d_6/CDCl_3$ de **6d** à $10^{-2}M$

Aux vues des comportements similaires des quatre diastéréoisomères **6a-6d**, nous interpréterons uniquement les analyses du composé **6a**. La figure 53 indique que les deux protons NH du dimère **6a**, à savoir le NH carbamidique (NH_{Boc}) et le NH hydrazidique, sont insensibles à l'augmentation de la concentration. Ce résultat met donc en lumière la présence d'un réseau intramoléculaire de liaisons hydrogène au sein du dimère **6a**. D'autre part, la gamme de solvant réalisée dans le $CDCl_3/DMSO-d_6$ démontre clairement que seul le NH hydrazidique est insensible à la variation de la concentration en $DMSO-d_6$, ce qui semble bien confirmer l'implication de ce NH dans une liaison intramoléculaire forte. Le NH carbamidique quant à lui est libre et subit l'influence de l'augmentation de la concentration en $DMSO-d_6$. A ce stade, deux conformations possibles impliquant le NH hydrazidique sont envisageables :

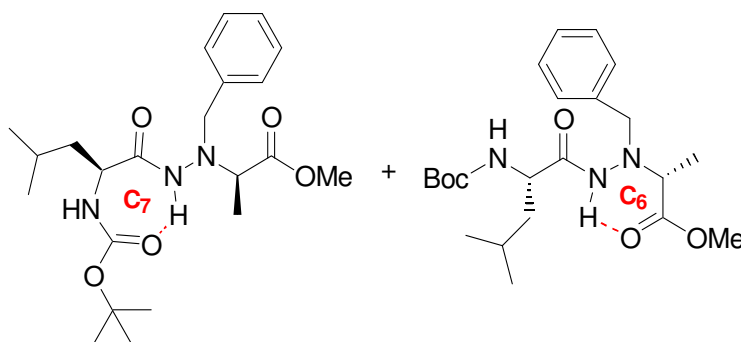


Schéma 52: Structurations envisagées en solution dans le $CDCl_3$ pour **6a-6d** après analyses RMN

En complément de ces résultats RMN, une analyse Infra-Rouge a été réalisée.

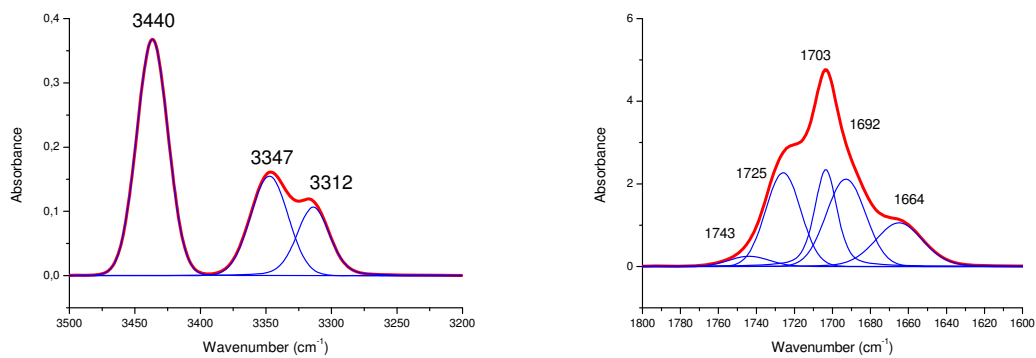


Figure 57: Spectres IR (rouge) de **6a** dans le CDCl_3 à 10^{-2}M , avec déconvolution (bleu)

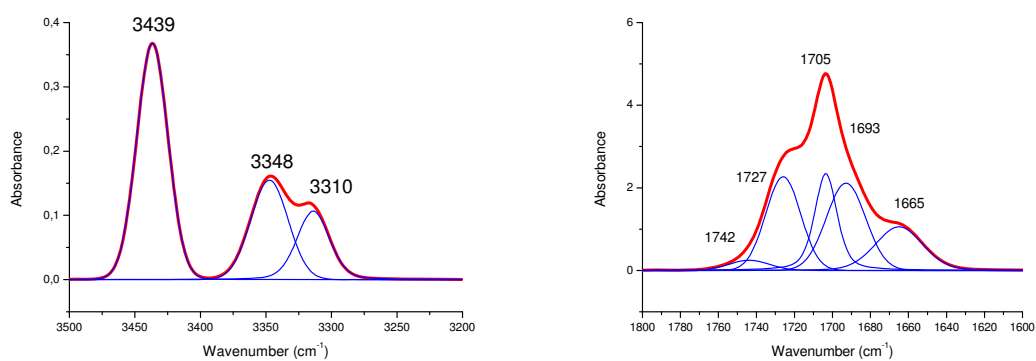


Figure 58: Spectres IR (rouge) de **6b** dans le CDCl_3 à 10^{-2}M , avec déconvolution (bleu)

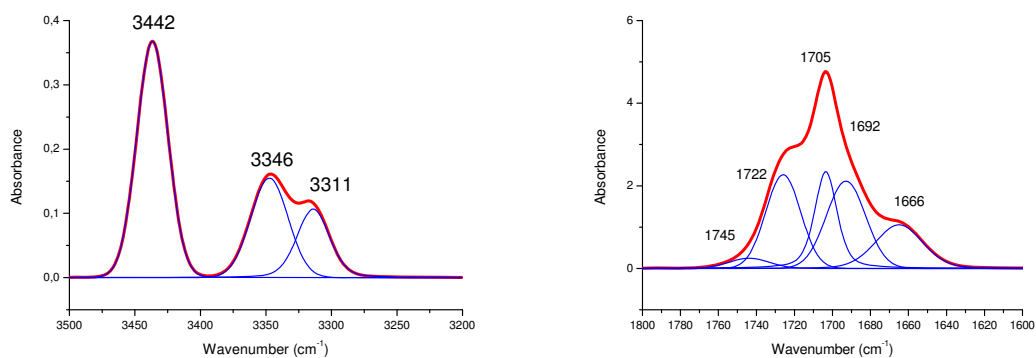


Figure 59: Spectres IR (rouge) de **6c** dans le CDCl_3 à 10^{-2}M , avec déconvolution (bleu)

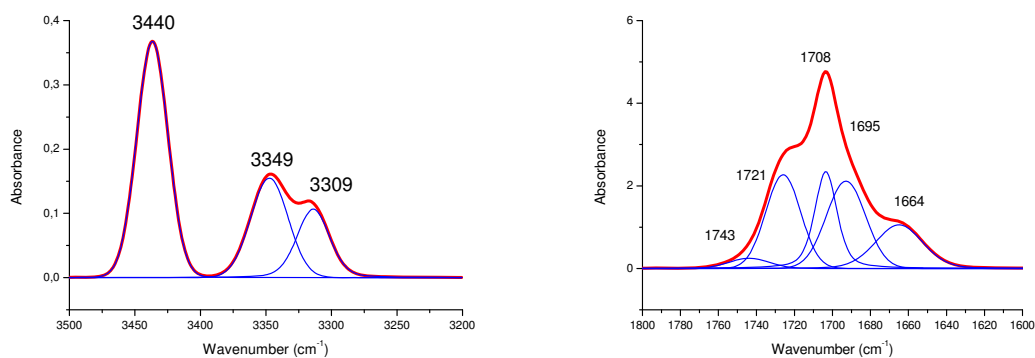


Figure 60: Spectres IR (rouge) de **6d** dans le CDCl_3 à 10^{-2}M , avec déconvolution (bleu)

Une fois de plus, les quatre spectres représentant les signatures IR des composés **6a-6d** sont similaires voire quasi identiques. Nous n'interpréterons donc que le spectre du dimère **6a** en supposant des conclusions identiques pour les trois autres diastéréoisomères **6b-6d**.

Nous pouvons observer dans les zones de vibration des NH trois bandes. Une bande à 3440 cm^{-1} est présente dans la zone des NH libres (>3400). Cette bande est attribuée au NHBoc libre, les bandes vibratoires libres et liées des NHBoc étant bien connues et relatées dans les tables.⁹² Dans la zone des NH liés, deux bandes sont présentes, à 3347 et 3312 cm^{-1} . Ces bandes peuvent être attribuées au NH hydrazidique, dans deux conformations différentes, C_6 et C_7 .

Le domaine de vibration des CO montre 5 bandes d'étirement qui correspondent aux deux structurations présentes. Les bandes à 1725 et 1703 cm^{-1} peuvent ainsi être attribuées au CO carbamidique, respectivement libre et lié. 1773 et 1692 cm^{-1} sont donc attribuées au CO ester, libre et lié. La bande à 1664 cm^{-1} correspond au CO hydrazidique libre. Ces différentes attributions confirment bien la présence de deux conformations en C_6 et C_7 .

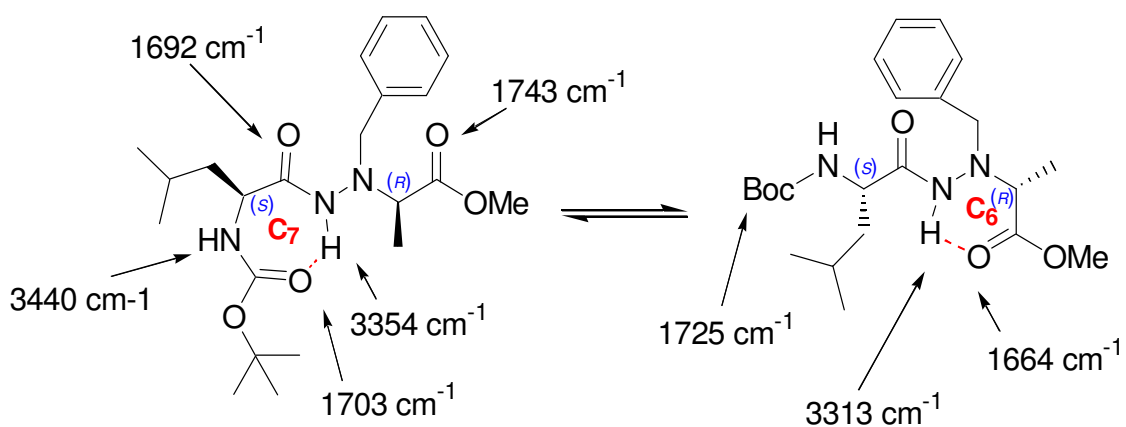


Schéma 53: Équilibre conformationnel envisagé en solution dans le CDCl_3 pour **6a** après IR

Les spectres IR de **6a** ont également été réalisés dans le toluène et dans un solvant protique tel que le méthanol. Aux vues des comportements similaires des quatre diastéréoisomères en solution dans le CDCl₃, nous n'avons effectué ces nouvelles analyses que pour le composé **6a**.

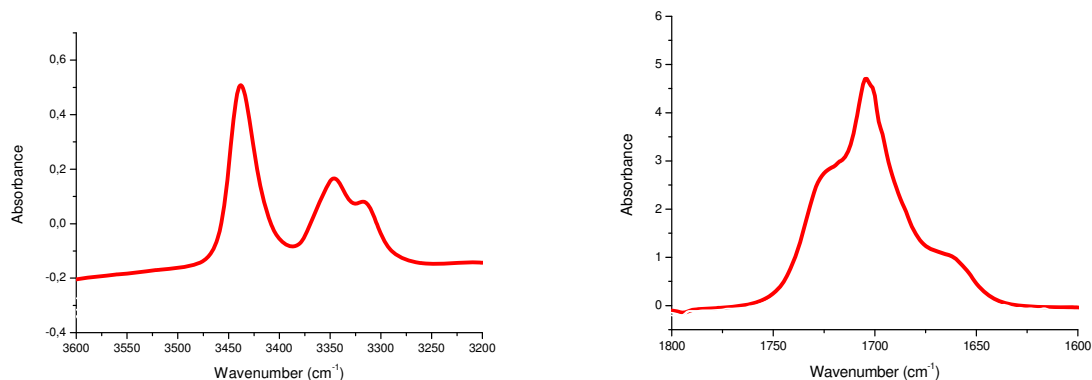


Figure 61: Spectre IR de **6a** à $10^{-2}M$ dans le toluène

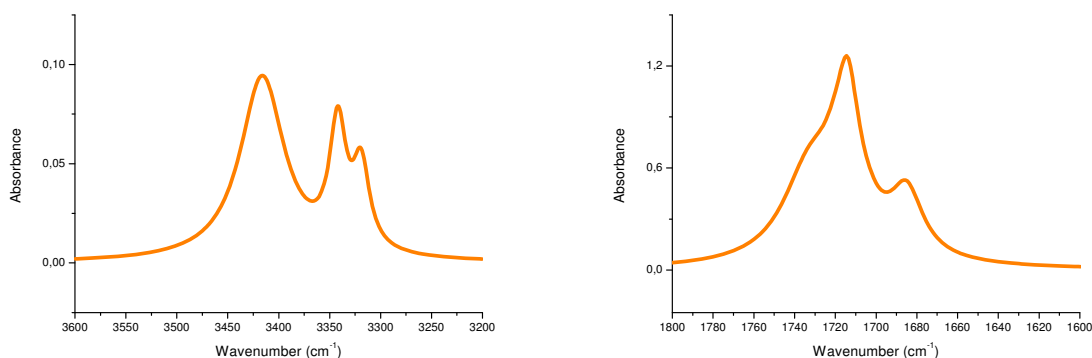


Figure 62: Spectre IR de **6a** à $10^{-2}M$ dans le méthanol

Nous remarquons que les profils sont identiques quel que soit le solvant, sa polarité ou sa nature protique. La structuration de nos dimères esters en C₆+C₇ est donc stable en solution de manière générale. La structuration de nos dimères 1:1[α/α -N ^{α} -Bn-hydrazino] esters semble donc en solution indépendante au milieu.

L'étude de ces composés en solution démontre que la structuration en feuillet β torsadé observée dans le cristal n'est pas maintenue à l'état solution. Au contraire, la formation de deux réseaux de liaisons hydrogène intramoléculaires conduisant à la formation d'un pseudocycle en C₆ et un pseudocycle en C₇ a été démontré. Cela met en évidence les capacités de structuration de nos esters 1:1[α/α -N ^{α} -Bn-hydrazino], même en l'absence de l'hydrazinoturn.

Jusqu'à présent, nous avons concentré nos efforts sur l'étude des structurations en hydrazinoturn dans nos pseudopeptides. Profitant de la connaissance acquise au cours de nos études précédentes, nous avons mis en évidence dans cette étude que les dimères esters de cette famille ont la capacité d'adopter une structure hélicoïdale en feuillet β à l'état cristallin.

Ceci a été confirmé par des expériences RX et DC. De plus, nous avons démontré que l'hélicité était induite et contrôlée par le centre chiral du carbone de l'acide α -aminé, bien que cette structuration ne soit pas maintenue en solution.

b. Dimères 1:1[N^{α} -Bn-hydrazino/ α] ester et amide **8** et **9**

Dimère 1:1[α - N^{α} -Bn-hydrazino/ α] ester **8**

Nous avons jusqu'à présent étudié le dimère **6a** issu du couplage d'un acide aminé naturel du côté N -terminal et du motif α - N^{α} -Bn-hydrazino du côté C -terminal. Or nous allons maintenant étudier le dimère inverse, isomère de constitution, c'est-à-dire comprenant l'acide α -aminé naturel du côté C -terminal, et le motif α - N^{α} -Bn-hydrazino du côté N -terminal, afin de connaître l'influence de la séquence sur la structuration.

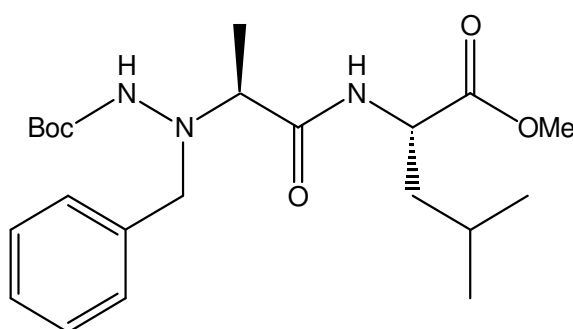


Schéma 54: Structure chimique du dimère 1:1[α - N^{α} -Bn-hydrazino/ α] ester **8**

Ce dernier forme, grâce à une évaporation lente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EP}$, des monocristaux analysables en RX. Voici les résultats obtenus :

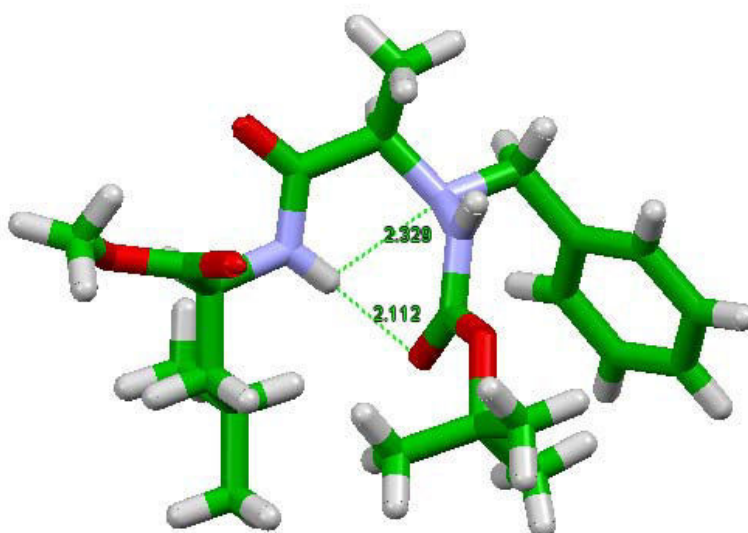


Figure 63 : Réseau de liaisons intramoléculaires dans **8**

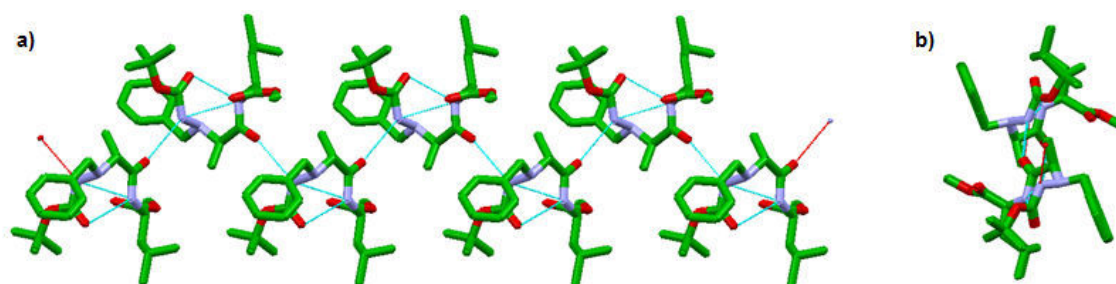


Figure 64 : Réseau de liaisons intermoléculaires dans le packing moléculaire de **8**

Structuration observée	Longueur des liaisons intramoléculaires Å	Longueur des liaisons intermoléculaires Å	Nombre de molécules dans la maille
Tête-à-queue	Hydrazinoturn C ₅ /C ₈ 2.329/2.112	2.120	8 (2 conformères)

Tableau 25: Données cristallographiques de **8**

Contrairement au dimère ester **6a**, la structure chimique de **8** permet la formation d'un hydrazinoturn qui, à l'état cristallin, semble primer sur toute autre organisation possible, comme par exemple le feuillet β torsadé observé pour **6a-6d**. Nous observons un hydrazinoturn dans la structure cristalline, entre le carbonyle du groupement carbazidique et le NH amidique, soutenu par une liaison bifide impliquant le doublet non liant du N ^{α} . Une liaison intermoléculaire de 2.120 Å est aussi présente et maintient la structure supramoléculaire fibrillaire. Cette liaison implique le CO hydrazidique de la molécule n ainsi que le NH hydrazidique de la molécule n+1, et permet une organisation des molécules en tête à queue. La maille moléculaire est composée de 8 molécules.

Nous avons ensuite étudié ce dimère ester en solution dans le CDCl₃. Nous avons tout d'abord réalisé une étude RMN ¹H et 2D pour attribuer les signaux des deux protons NH. Une analyse RMN en variation de concentration a ensuite été effectuée afin de déterminer le type de liaisons hydrogène présentes dans la molécule, à savoir inter ou intramoléculaires.

NH	δ ppm	Lié/libre
NH carbazidique (Boc)	5.88	Libre
NH amidique	8.19	Lié

Tableau 26 : δ en ppm des protons NH dans le CDCl₃ à 10⁻²M pour **8**

Nous pouvons observer deux signaux NH, le proton NH amidique à 8.19 ppm, lié, et le proton NH carbazidique à 5.88 ppm, libre et proche de la valeur de référence de 5.5 ppm, caractère déterminé de la même manière que pour les dimères esters précédemment analysés.

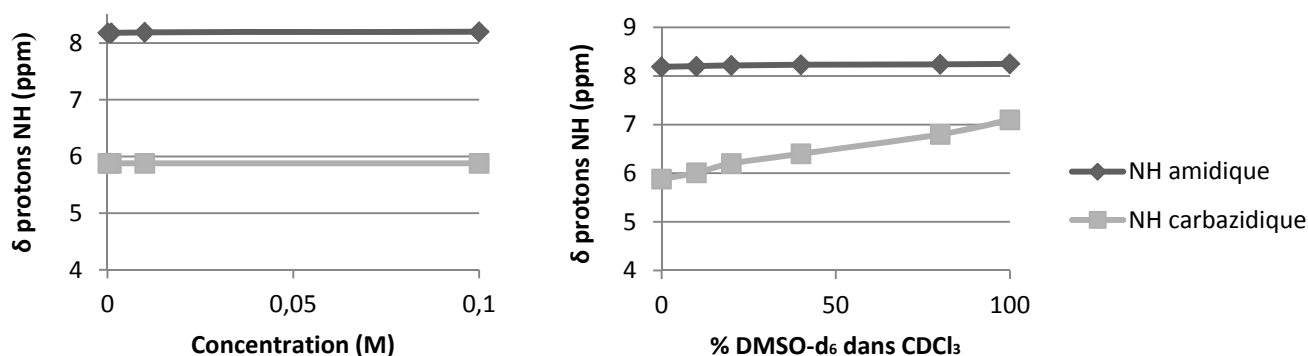


Figure 65: Analyses RMN: valeurs des signaux NH (a) en variation de concentration de **8** dans le $CDCl_3$. (b) Gamme de solvant $DMSO-d_6/CDCl_3$ de **8** à $10^{-2}M$

L'augmentation de concentration n'a aucune incidence sur le signal des protons NH. La liaison hydrogène impliquant le proton NH amidique est donc bien liée en intramoléculaire. De plus, la liaison hydrogène impliquant le proton NH hydrazidique est forte, aux vues des résultats de la gamme de solvant. D'après ces résultats, la structuration envisagée semble donc être l'hydrazinoturn :

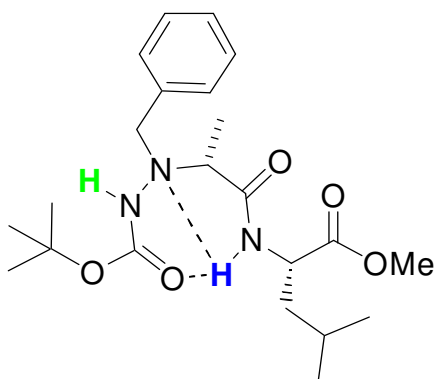


Schéma 55: Structuration au sein du dimère 1:1 [α -N^{Bn}-hydrazino/ α] ester **8** dans le $CDCl_3$ après analyse RMN

Une analyse Infra-Rouge a été réalisée en solution dans le $CDCl_3$ à $10^{-2}M$, pour confirmer cette hypothèse :

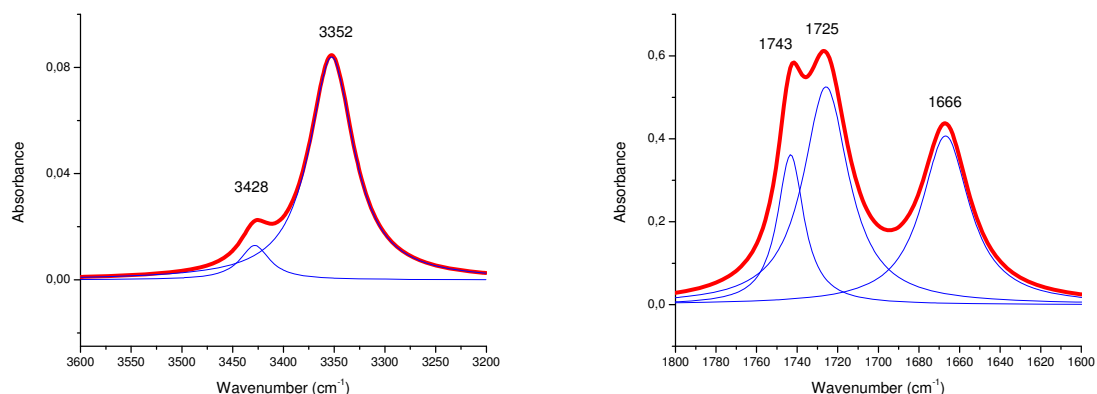


Figure 66: Spectres IR (rouge) de **8** dans le CDCl_3 à 10^{-2}M , avec déconvolution (bleu)

Nous constatons une bande NH liée et une libre, en accord avec la structuration proposée précédemment. Le NH amidique est lié et visible à 3352 cm^{-1} , conformément à la valeur observée pour les monomères concernant le NH amidique lié, et le NH carbazidique est libre et visible à 3428 cm^{-1} .

Concernant les vibrateurs CO, le CO carbazidique est présent à 1666 cm^{-1} , lié, tandis que les CO amidique et esters sont visibles à 1725 et 1743 cm^{-1} respectivement, et libres. Cette analyse IR confirme donc la structuration envisagée après l'analyse RMN.

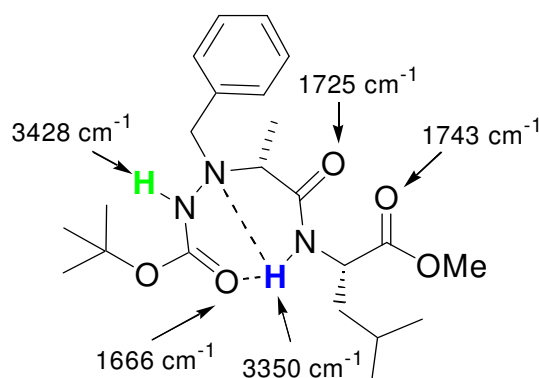


Schéma 56: Structuration au sein du dimère 1:1 [$\alpha\text{-N}^\alpha\text{-Bn-hydrazino}/\alpha$] ester **8** dans le CDCl_3 après analyses IR

La conformation privilégiée en solution pour ce dimère est donc un hydrazinoturn, impliquant le proton NH hydrazidique. Lors de l'étude en solution du dimère ester **6a**, conformère de constitution de **8**, l'hydrazinoturn n'était pas envisageable à cause de l'absence de NH amidique disponible en tant que donneur de liaison hydrogène, sur la fonction C-terminale. Lorsque la structure chimique le permet, la conformation privilégiée en solution par ces dimères mixtes est donc bien l'hydrazinoturn. De plus, l'hydrazinoturn est également démontré à l'état cristallin. Un réseau intermoléculaire est également observé, dû à la proximité des molécules entre elles.

Dimère 1:1[α -N ^{α} -Bn-hydrazino/ α] amide **9**

Nous nous sommes ensuite intéressés au correspondant amide de **8**.

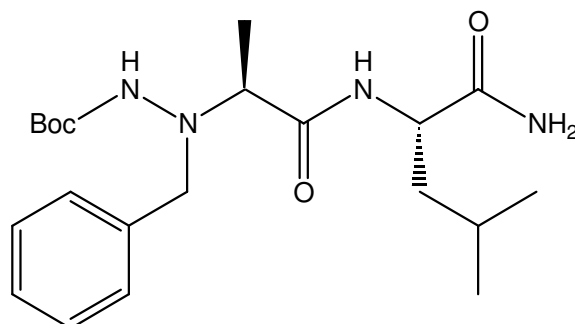


Schéma 57 : Structure chimique du dimère amide 1:1[α -N ^{α} -Bn-hydrazino/ α] **9**

L'analyse de ce dimère a été faite en solution, faute de cristaux analysables en diffraction des Rayons X.

Nous constatons quatre signaux protoniques correspondant aux trois protons NH amidiques et au proton hydrazidique présents dans la molécule. Une carte RMN 2D nous a permis une attribution correcte des différents signaux NH, en nous basant sur la même méthode que précédemment, c'est-à-dire en tenant compte des valeurs références présentées précédemment dans la description des techniques d'analyses (RMN).

type de proton NH	valeur en ppm	Etat du proton NH (libre/lié)
NH amidique	8.44	Lié
NH amidique	7.77	Lié
NH carbazidique	6.06	Libre
NH amidique	6.78	Libre

Tableau 27: δ en ppm des différents protons NH présents dans le dimère amide **9** à $10^{-2}M$ dans le $CDCl_3$

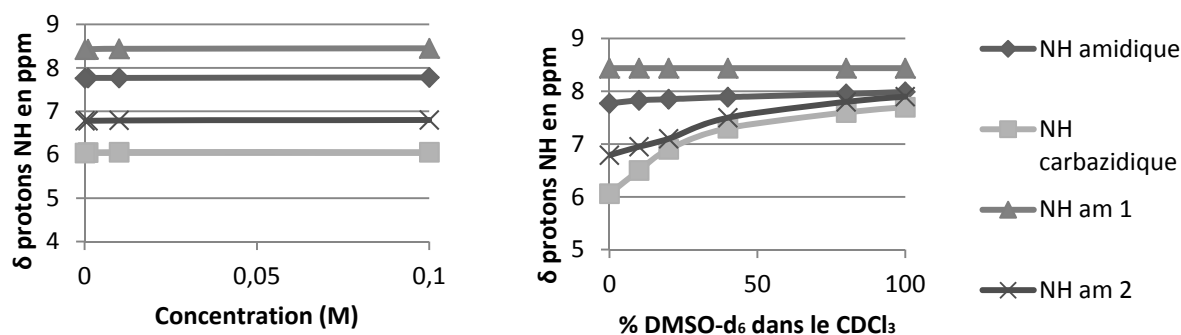


Figure 67: Analyses RMN: δ en ppm des protons NH (a) en variation de concentration de **9** dans le $CDCl_3$. (b) Gamme de solvant DMSO- d_6 / $CDCl_3$ de **9** à $10^{-2}M$

Dans la variation de concentration, nous ne constatons pas ou peu de variation des déplacements chimiques des signaux des protons NH, quels qu'ils soient, ce qui implique des liaisons de type intramoléculaires pour les protons NH liés c'est-à-dire les protons NH amidiques (bleu et vert), ne subissant donc aucune influence de l'augmentation de concentration. Suite à toutes ces observations, nous pouvons en conclure que le dimère 1:1[α - N^α -Bn-hydrazino/ α] amide **9** est structuré en suivant le modèle des oligomères 1:1[α - N^α -Bn-hydrazino/ α], à savoir une alternance de γ -turn et hydrazinoturn. Le proton NH carbazidique est libre, tandis que le proton NH amidique de la leucine est impliqué dans un hydrazinoturn. L'un des deux protons de la fonction amide terminale quant à lui est impliqué dans un γ -turn. Voici la structuration envisagée :

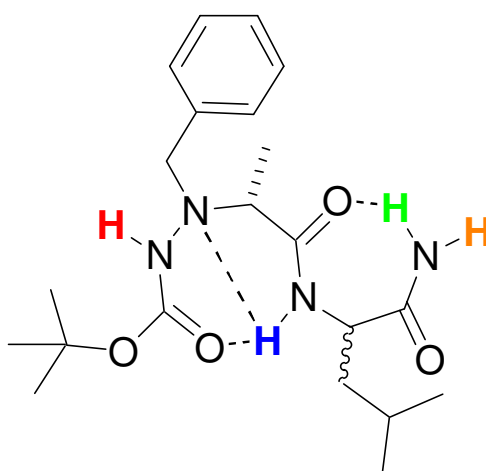


Schéma 58: Structuration au sein du dimère 1:1[α - N^α -Bn-hydrazino/ α] amide **9** dans le $CDCl_3$ après analyses RMN

Une analyse Infra-Rouge a été effectuée pour confirmer cette supposition :

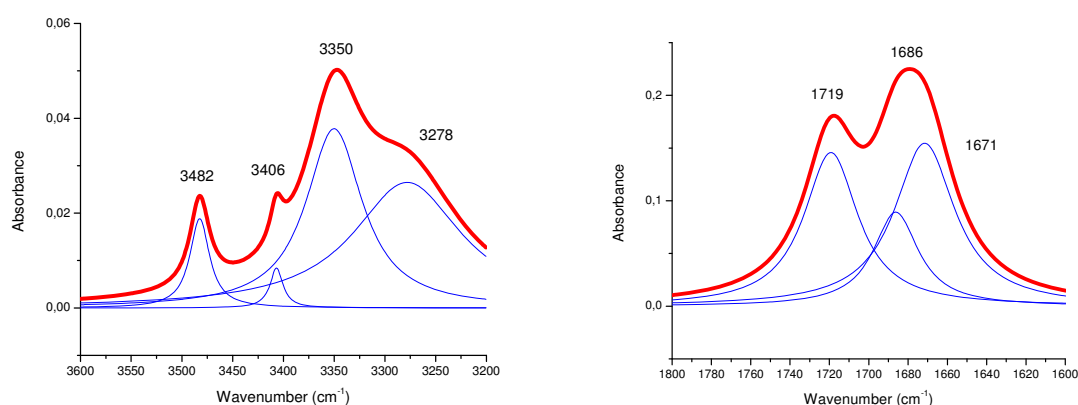


Figure 68: Spectres IR (rouge) de **9** dans le $CDCl_3$ à $10^{-2}M$, avec déconvolution (bleu)

Nous observons deux bandes NH liées à 3350 et 3278 cm^{-1} , respectivement attribuées au NH amidique (bleu) et au NH amidique de la fonction terminale (vert). Les deux bandes NH libres

sont attribuées au NH carbazidique et au NH amidique de la fonction terminale (orange), à 3406 et 3482 cm^{-1} respectivement.

Deux bandes CO liées sont visibles à 1671 et 1686 cm^{-1} , attribuées au CO carbazidique et au CO amidique et une bande libre à 1719 cm^{-1} est attribuée au CO de la fonction amidique terminale.

Cette analyse confirme donc bien la structuration envisagée par l'analyse RMN.

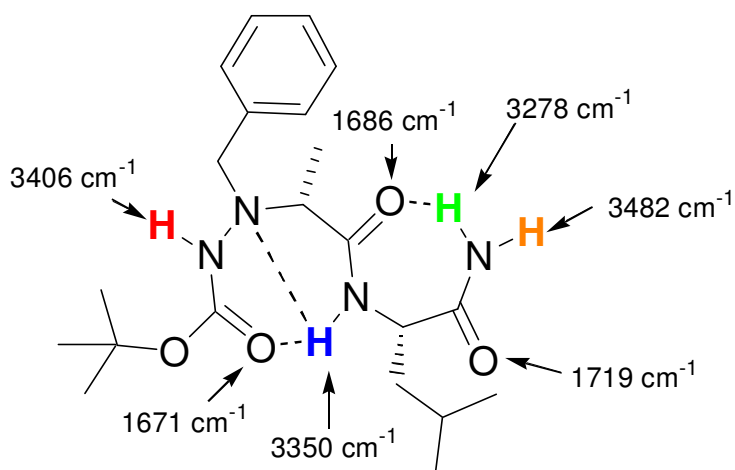


Schéma 59: Structuration au sein du dimère 1:1[α - N^{α} -Bn-hydrazino/ α] amide **9** après analyses IR

Le γ -turn, pseudocycle en C_7 , impliquant le proton NH amidique de la fonction amide terminale, va nous donner accès à une valeur jamais relevée jusqu'ici ; le $\Delta\delta$ du γ -turn. Nous n'avons jusqu'ici déterminé que la valeur du $\Delta\delta$ de l'hydrazinoturn, qui est de 2.7 ppm pour les α - N^{α} -hydrazino. Aux vues des valeurs relevées pour les deux protons de la fonction amidique terminale, la valeur de $\Delta\delta$ du γ -turn semble être de 1 ppm. Grâce aux gammes de solvants dans le mélange DMSO/ CDCl_3 , nous avons déjà supposé que la structuration en γ -turn était moins forte, que celle en hydrazinoturn. Les deux valeurs de $\Delta\delta$ viennent confirmer ceci (2.7>1). Comme nous le pensions lors de l'étude du dimère ester correspondant **8**, dès que cela est possible, ces dimères mixtes se replient en hydrazinoturn et γ -turn, structurations semblant être les formes privilégiées de ces molécules en solution dans le CDCl_3 .

c. Trimères hétérochiraux [α / α - N^{α} -Bn-hydrazino/ α] et [α - N^{α} -Bn-hydrazino/ α / α - N^{α} -Bn-hydrazino], esters et amides **10-13**

Dans la continuité de notre étude sur les oligomères linéaires 1:1[α / α - N^{α} -Bn-hydrazino], nous nous sommes intéressés à l'étude de trimères. En effet, ces derniers sont rarement étudiés, de par la non répétitivité des synthons dans la molécule. Une publication relatant la synthèse de trimères [α - N^{α} -hydrazino/ α / α - N^{α} -hydrazino] a permis d'établir que la stratégie de synthèse mise au point pour ces trimères était efficace, sans cependant en réaliser l'analyse

conformationnelle.⁵⁵ Nous avons en effet réussi à obtenir les trimères désirés avec de très bons rendements. Nous avons donc procédé à l'étude des trimères esters et amides dérivés de notre série 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino].

Il existe deux trimères esters possibles, et donc deux trimères amide correspondants, à savoir, les trimères [α/α - N^α -Bn-hydrazino/ α] ester et amide, respectivement **10** et **12**, et les trimères [α - N^α -Bn-hydrazino/ α/α - N^α -Bn-hydrazino] ester et amide, respectivement **11** et **13**. En effet, nous pouvons obtenir d'une part un trimère impliquant deux acides aminés naturels, ici la Leucine, et un motif α - N^α -Bn-hydrazino, et d'une autre part nous pouvons considérer le trimère impliquant deux motifs α - N^α -Bn-hydrazino, et un seul acide α -aminé naturel.

1. Trimères esters **10** et **11**

Dans un premier temps, il nous a semblé intéressant d'étudier les trimères esters **10** et **11**. L'intérêt d'étudier ces trimères sous leur forme ester est d'évaluer la capacité d'autostructuration de ces molécules. En effet, aux vues des résultats obtenus pour les dimères ester correspondants, et l'organisation originale adoptée à l'état cristallin, il est intéressant d'observer la structuration qui régit les trimères esters de la même série, avec subsistance ou non d'une structure hélicoïdale.

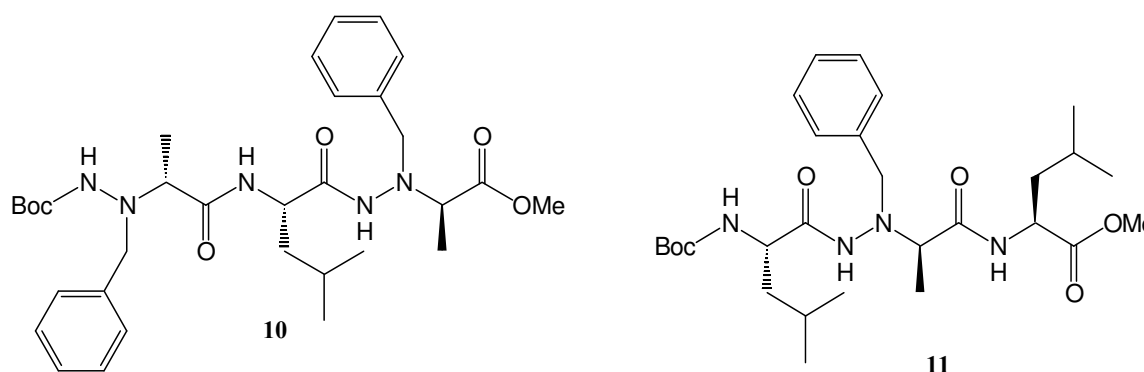


Schéma 60: Structure chimique des trimères esters **10** et **11**

Trimère [α/α - N^α -Bn-hydrazino/ α] ester **10**

Nous avons cherché à obtenir des cristaux de ce trimère, sans succès. Nous nous sommes donc attelé à l'étude en solution dans le CDCl_3 à 10^{-2} M.

type de proton NH	δ ppm	Etat du proton NH (libre/lié)
NH amidique 1	7.53	lié
NH hydrazidique	8.04	lié
NH carbazidique	5.82	libre

Tableau 28 : δ en ppm des différents protons NH présents dans la molécule **10** à 10^{-2} M dans le CDCl_3

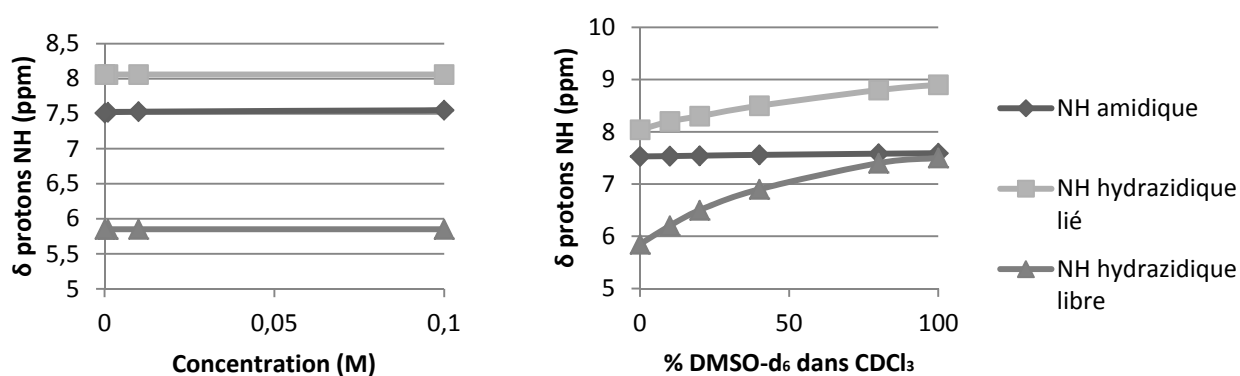


Figure 69: Analyses RMN: δ en ppm des protons NH (a) en variation de concentration de **10** dans le $CDCl_3$. (b) Gamme de solvant $DMSO-d_6/CDCl_3$ de **10** à $10^{-2}M$

Nous constatons que le NH amidique est lié, à 7.53 ppm, ainsi que le proton NH hydrazidique, à 8.04 ppm, tandis que le proton NH carbazidique est quant à lui libre et observable à 5.82 ppm. La gamme de concentration nous informe que les deux NH liés sont impliqués dans des liaisons hydrogène intramoléculaires. Aucun proton NH lié n'est sensible à la variation de concentration. De plus, nous constatons le caractère faiblement lié du NH hydrazidique, et fortement lié du proton NH amidique, grâce à la gamme de solvant dans un mélange $DMSO/CDCl_3$. Suite à ces informations, voici l'autostructuration envisagée pour ce trimère ester **10**:

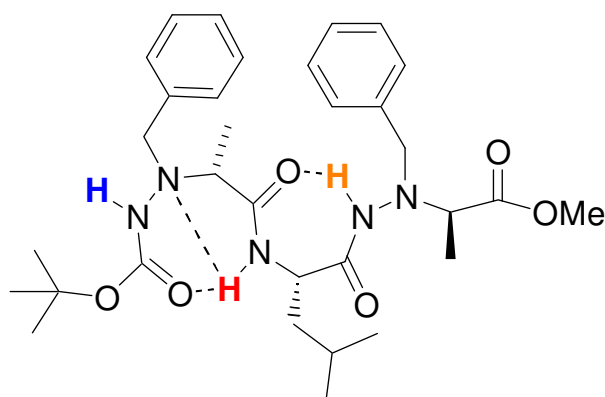


Schéma 61: Structuration au sein du trimère **10** dans le $CDCl_3$ après analyses RMN

Ainsi, nous supposons après ces analyses RMN en solution que la structuration régissant la structuration du trimère ester **10** est en cohérence avec les précédents résultats établis sur le dimère amide **9**, et présente une organisation en hydrazinoturn/ γ -turn. L'absence d'une fonction amide en C-terminal empêche la formation d'un deuxième hydrazinoturn en bout de structure. La fonction ester resterait donc libre.

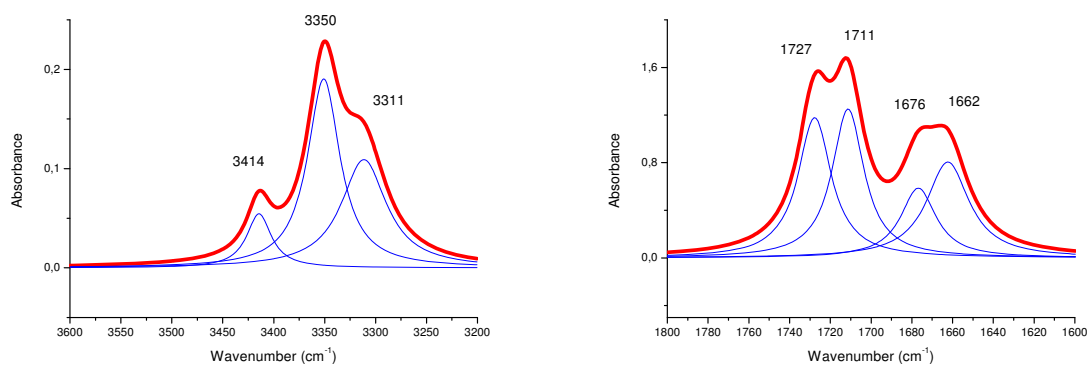


Figure 70: Spectres IR (rouge) de **10** dans le CDCl_3 à 10^{-2}M , avec déconvolution (bleu)

Nous observons trois bandes NH dont deux liées qui peuvent être attribuées aux NH amidique (3350 cm^{-1}) et hydrazidique (3311 cm^{-1}), et une bande libre à 3414 cm^{-1} attribuée au NH carbazidique.

La zone de vibration des CO montre quatre bandes. Les deux bandes liées à 1676 et 1662 cm^{-1} sont respectivement attribuées aux CO carbazidique et amidique, et les deux bandes libres à 1727 et 1711 cm^{-1} peuvent être attribuées aux CO ester et hydrazidique respectivement. Ces résultats confirment la conformation envisagée après l'étude RMN.

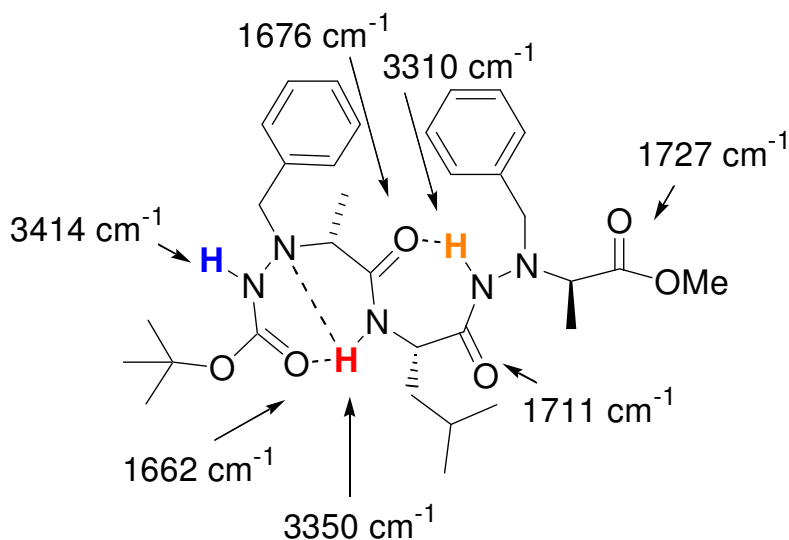


Schéma 62: Structuration au sein du trimère **10** dans le CDCl_3 après analyses IR

Ce trimère ester **10** est donc structuré en hydrazinoturn et γ -turn, de même que le dimère amide **9**. Ce résultat est cohérent compte tenu du fait que le dimère amide est un mime du trimère ester avec un site donneur de liaison hydrogène en C-terminal.

Trimère [α/α - N^α -Bn-hydrazino/ α] ester **11**

Nous avons étudié la molécule **11** en solution dans le CDCl_3 sans avoir obtenu des résultats cristallins corrects, à cause d'une mauvaise diffraction de la lumière par les cristaux.

Le spectre RMN ^1H à 10^{-2} M et les valeurs de références pour ces composés nous ont permis d'attribuer les signaux correspondant aux protons NH.

type de proton NH	δ ppm	Etat du proton NH (libre/lié)
NH amidique	7.96	Lié
NH hydrazidique	8.05	Lié
NH carbamidique	6.21	Libre

Tableau 29: δ en ppm des protons NH présents dans la molécule **11** à 10mM dans le CDCl_3

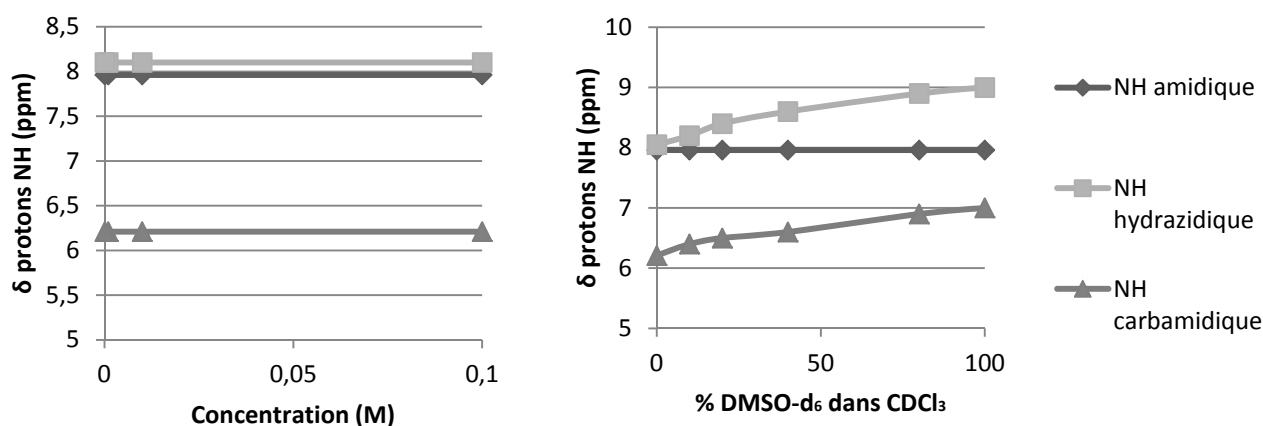


Figure 71: Analyses RMN: δ en ppm des protons NH (a) en variation de concentration de **11** dans le CDCl_3 . (b) Gamme de solvant DMSO- d_6 / CDCl_3 de **11** à 10^{-2} M

La variation de concentration nous informe du caractère intramoléculaire des deux liaisons NH présentes dans la molécule, à savoir, le NH amidique et le NH hydrazidique, déterminés et attribué par RMN ^1H . Les signaux ne sont pas affectés par la variation de concentration. Les liaisons sont donc intramoléculaires, même à haute concentration. Le proton NH carbamidique quant à lui est libre et le reste quelle que soit la concentration. La gamme de solvant nous informe du caractère faiblement lié du proton NH hydrazidique, que nous supposons impliqué dans un γ -turn, et fortement lié du proton NH amidique, que nous supposons impliqué dans un hydrazinoturn.

Voici donc la structuration intramoléculaire envisagée pour le trimère **11** en solution dans le CDCl_3 :

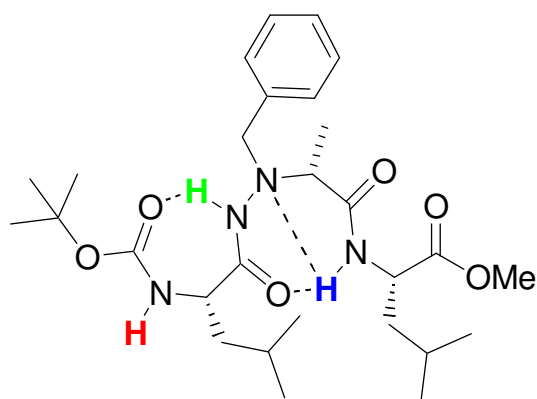


Schéma 63: Structuration au sein du trimère **11** dans le $CDCl_3$

Contrairement à son homologue **10**, ce trimère ester serait non pas structuré en hydrazinoturn puis γ -turn, mais bien en γ -turn puis hydrazinoturn, explicable facilement par l'inversion des motifs dans la séquence. La fonction C-terminale est un ester et reste libre, ne permettant pas une dernière structuration intramoléculaire du squelette. Une analyse IR a été réalisée pour confirmer cette conformation envisagée.

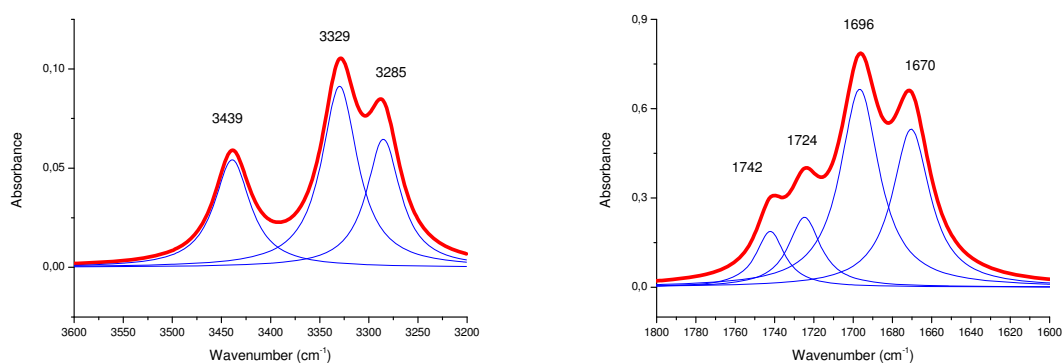


Figure 72: Spectres IR (rouge) de **11** dans le $CDCl_3$ à $10^{-2}M$, avec déconvolution (bleu)

Nous observons trois bandes NH dont deux liées qui peuvent être attribuées aux NH amidique (3329 cm^{-1}) et hydrazidique (3285 cm^{-1}), et une bande libre à 3439 cm^{-1} attribuée au NH carbamidique.

La zone de vibration des CO montre quatre bandes. Les deux bandes liées à 1696 et 1670 cm^{-1} sont respectivement attribuées aux CO carbamidique et amidique, et les deux bandes libres à 1742 et 1724 cm^{-1} peuvent être attribuées aux CO ester et hydrazidique respectivement.

Ce profil est similaire à celui observé pour le trimère ester **10**. Ces attributions sont faites en accord avec les précédentes attributions réalisées sur les dimères esters et amides ainsi que sur le trimère **10**. Ces résultats confirment la conformation envisagée après l'étude RMN.

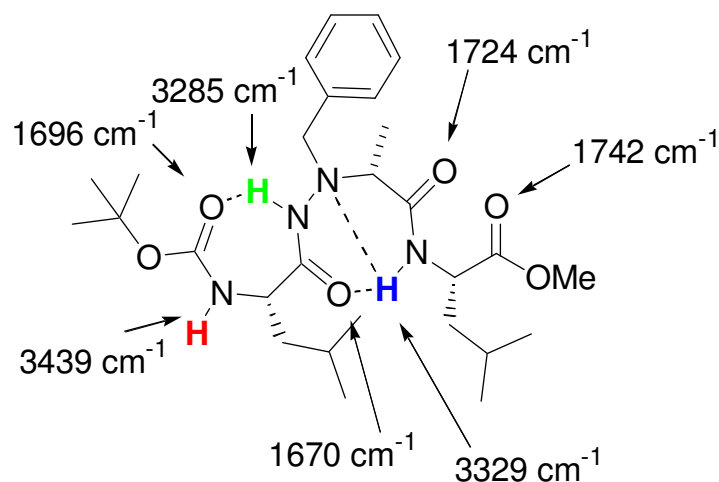


Schéma 64 : Structuration au sein du trimère **11** dans le $CDCl_3$ après analyses IR

Ce trimère ester est donc structuré en γ -turn et hydrazinoturn, à l'inverse du trimère **10** qui lui est structuré en hydrazinoturn puis γ -turn.

2. Trimères amides **12** et **13**

Nous avons poursuivi par l'étude des trimères amides **12** et **13**. Il est intéressant en effet de comprendre l'organisation de ces trimères en solution, afin de confirmer la structuration jusque là observée en hydrazinoturn/ γ -turn, ainsi que la confirmation de la valeur du $\Delta\delta$ du γ -Turn déterminée pour le dimère [α - N^α -Bn-hydrazino/ α] amide **9**.

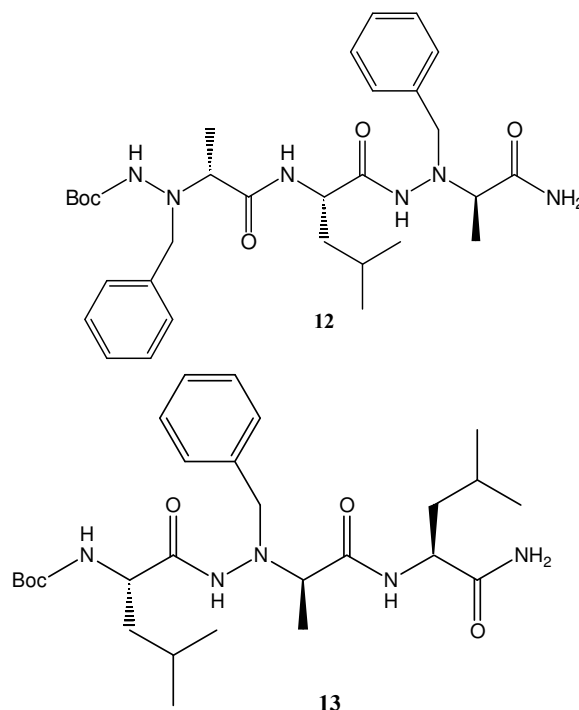


Schéma 65: Structure chimique des trimères amides **12** et **13**

Trimère [α/α - N^α -Bn-hydrazino/ α] amide **12**

Nous nous sommes donc intéressés à l'étude du trimère amide **12** l'homologue amide de **10**. Nous n'avons pu obtenir des cristaux d'assez bonne qualité pour une analyse aux Rayons X fructueuse. Pour ce dernier, la fonction amide étant présente en bout de structure, elle va permettre une structuration supplémentaire par rapport à **10**.

type de proton NH	δ ppm	Etat du proton NH (libre/lié)
NH hydrazidique	8.39	Lié
NH carbazidique	5.86	Libre
NH amidique 1	8.05	Lié
NH amidique 2	8.37	Lié
NH amidique 3	5.74	Libre

Tableau 30: δ en ppm des protons NH présents dans la molécule **12** à $10^{-2}M$ dans le $CDCl_3$

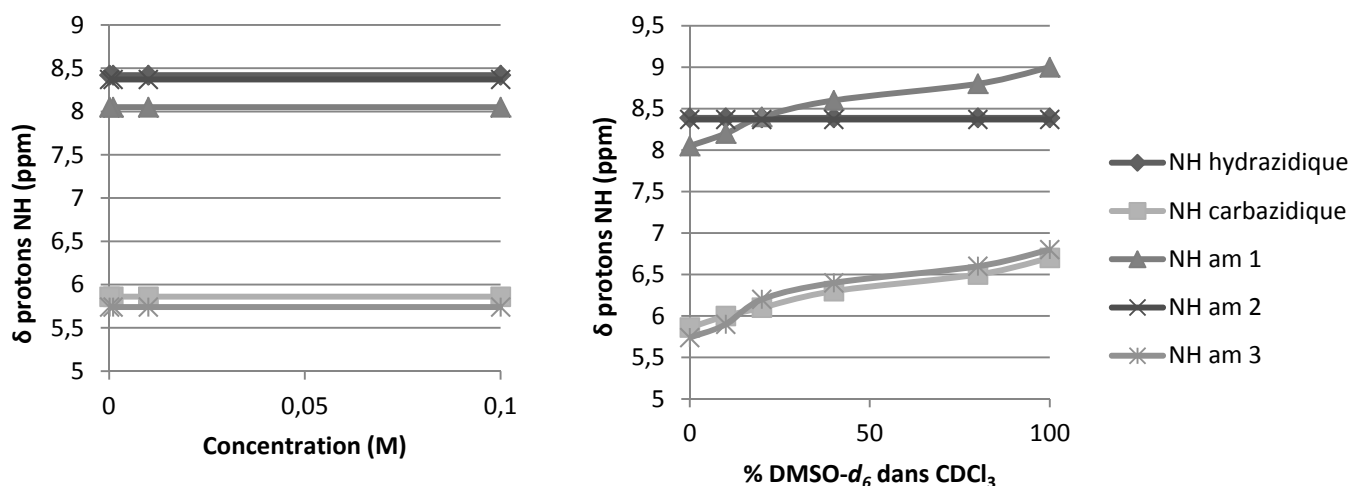


Figure 64: Analyses RMN: δ en ppm des protons NH (a) en variation de concentration de **12** dans le $CDCl_3$. (b) Gamme de solvant DMSO- $d_6/CDCl_3$ de **12** à $10^{-2}M$

Les valeurs des signaux correspondant aux protons NH de la molécule semble être cohérent avec la structure attendue. Trois protons NH sont liés, le proton NH amidique (8.37 ppm), le proton NH hydrazidique (8.05 ppm), ainsi que un proton NH amidique de la fonction amide terminale (8.39 ppm). Le proton NH carbazidique (5.86 ppm) ainsi que le deuxième NH amidique de la fonction C-terminale (5.74 ppm) sont quant à eux libres. Le $\Delta\delta$ des deux protons NH amidiques de la fonction terminale est de 2.7 ppm, et semble en accord avec une structuration en hydrazinoturn, facilement repérable par cette méthode. La structuration envisagée est donc la suivante :

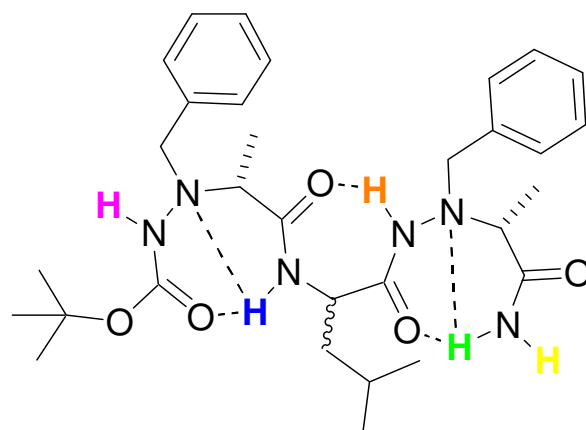


Schéma 66: Structuration au sein du trimère **12** dans le CDCl_3 après analyses RMN

Nous avons réalisé l'analyse Infra-Rouge pour confirmer ceci :

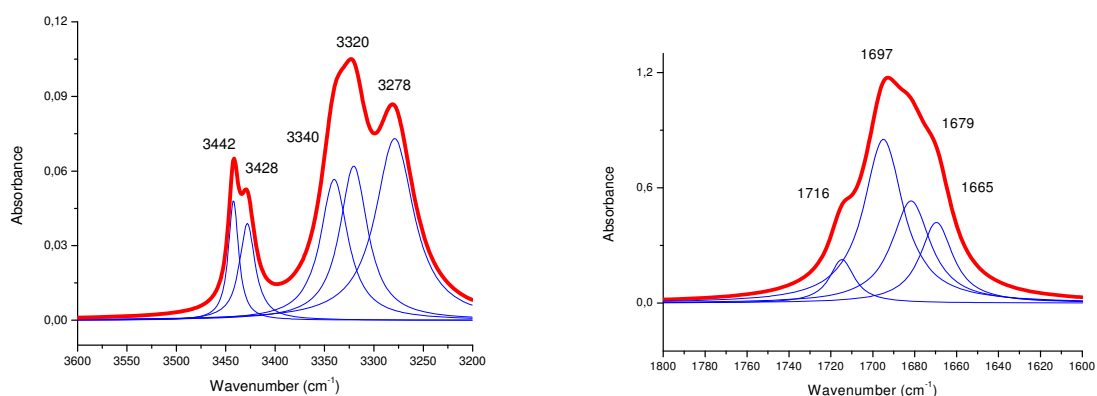


Figure 73: Spectres IR (rouge) de **12** dans le CDCl_3 à $10^{-2}M$, avec déconvolution (bleu)

Trois NH liés sont visibles, à 3278, 3320, et 3340 cm^{-1} , correspondant respectivement aux protons NH hydrazidique (orange), amidique (vert) et amidique (bleu), ainsi que deux libres, à 3428 et 3442 cm^{-1} , correspondant respectivement aux protons NH carbazidique (rose) et amidique (jaune).

Concernant les CO, nous pouvons observer trois CO liés à 1665, 1679 et 1697 cm^{-1} , attribués aux CO carbazidique, amidique et hydrazidique respectivement, ainsi qu'un CO libre à 1716 cm^{-1} , attribué au CO amidique terminal.

Ces valeurs semblent en accord avec les attributions faites précédemment sur le trimère ester correspondant. Cette analyse est donc représentative d'une molécule structurée en trois pseudocycles successifs, comprenant deux hydrazinoturns et un γ -turn. Cette analyse IR confirme donc bien la structuration envisagée par l'analyse RMN.

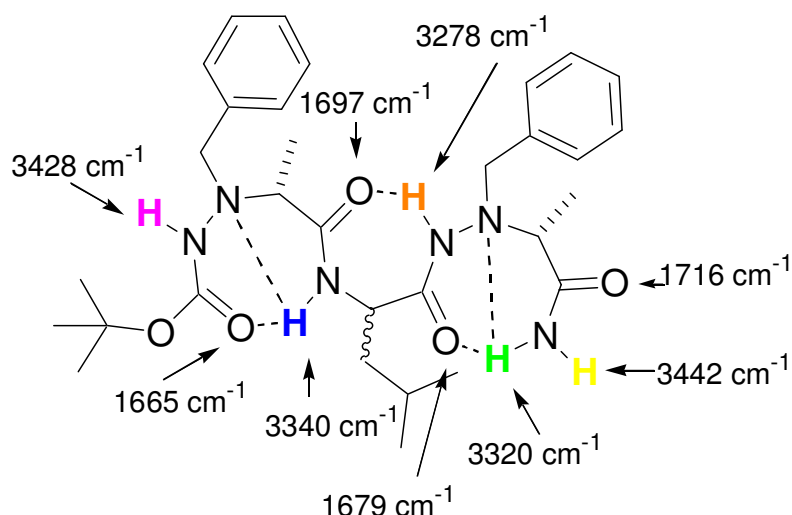


Schéma 67: Structuration au sein du trimère **12** dans le CDCl_3 après analyse IR

Ce trimère s'organise donc en solution dans le CDCl_3 en suivant les règles de structuration supposées pour nos oligomères amides de cette série.³²

Comme nous le pensions, ce trimère ester s'organise comme les autres oligomères de la même série, en hydrazinoturn/ γ -turn pour le trimère ester, dû à l'absence de la fonction amide C-terminale, et en hydrazinoturn/ γ -turn/hydrazinoturn pour le correspondant amide. Les règles régissant la structuration des oligomères mixtes 1:1[α / N^α -Bn-hydrazino] se confirme bien à travers ces deux trimères.

Trimère [α / α - N^α -Bn-hydrazino/ α] amide **13**

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'étude du trimère **13**, l'homologue amide de **11**.

type de proton NH	δ ppm	Etat du proton NH (libre/lié)
NH carbamidique	6.22	Libre
NH hydrazidique	8.37	Lié
NH amidique 1	7.87	Lié
NH amidique 2	6.45	Lié
NH amidique 3	5.43	Libre

Tableau 31: δ en ppm des protons NH présents dans la molécule **13** à 10mM dans le CDCl_3

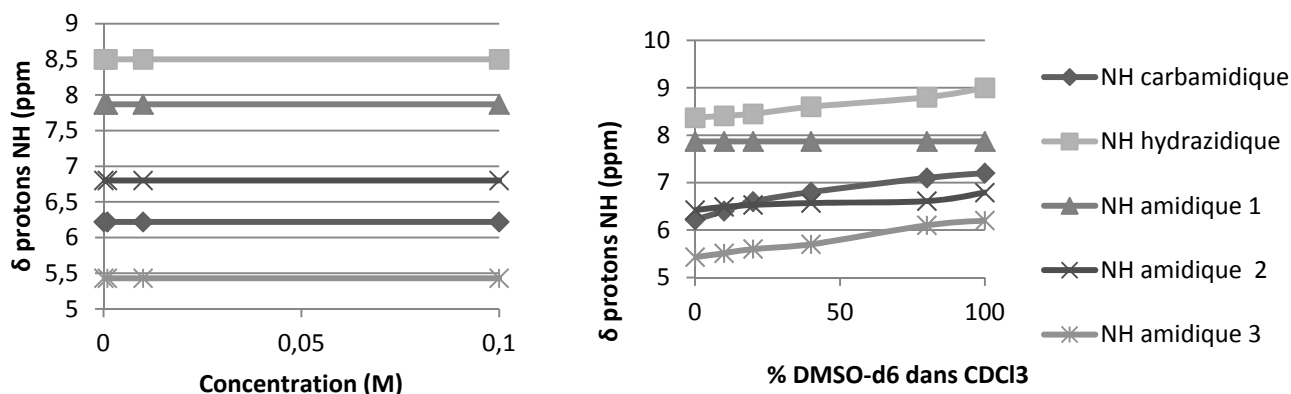


Figure 74 : Analyses RMN: δ en ppm des protons NH (a) en variation de concentration de **13** dans le $CDCl_3$. (b) Gamme de solvant $DMSO-d_6/CDCl_3$ de **13** à $10^{-2}M$

Les valeurs des signaux correspondant aux protons NH de la molécule semble être cohérent avec la structure attendue. Trois NH sont liés, le NH hydrazidique (8.37 ppm), le NH amidique (7.87 ppm), ainsi que un NH amidique de la fonction amide terminale (6.45 ppm). Le NH carbamidique (6.22 ppm) ainsi que le deuxième NH amidique de la fonction C-terminale (5.43 ppm) sont quant à eux libres. Ces valeurs sont en accord avec les valeurs de référence présentées précédemment, à savoir libre en dessous de 6 ppm et lié au-dessus de cette valeur. Le $\Delta\delta$ des deux NH amidiques de la fonction terminale est de 1 ppm, et semble en accord avec une structuration en γ -turn, déjà observée pour le dimère amide **9**. La structuration envisagée est donc la suivante :

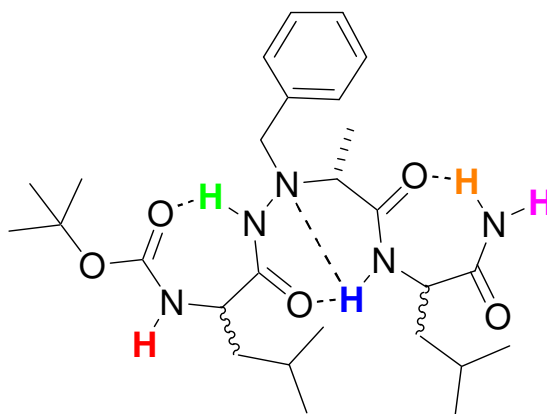


Schéma 68: Structuration au sein du trimère **13** dans le $CDCl_3$ après analyses RMN

Une analyse Infra-Rouge a suivi :

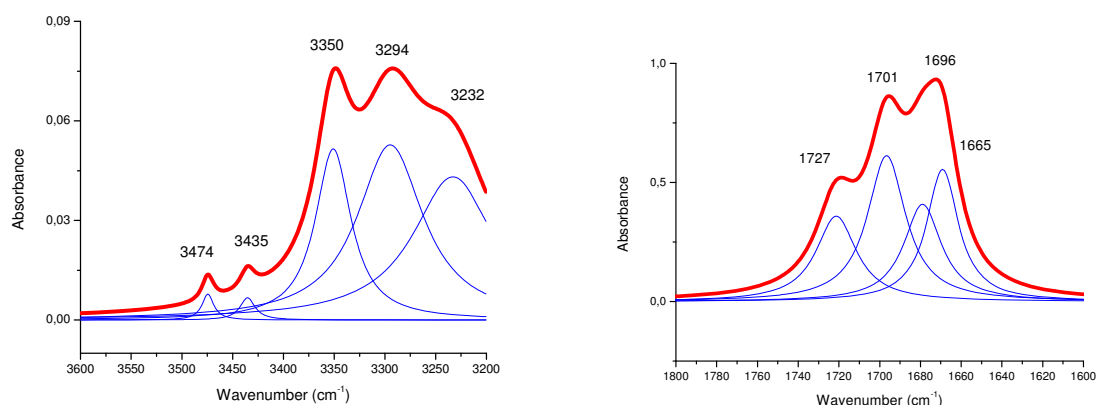


Figure 75: Spectres IR (rouge) de **13** dans le $CDCl_3$ à $10^{-2}M$, avec déconvolution (bleu)

Nous constatons de même que pour le trimère amide **12**, trois bandes NH liées à 3232, 3294, et 3350 cm^{-1} , attribuées aux NH hydrazidique (vert), amidique (orange) et amidique (bleu) respectivement, ainsi que deux libres à 3435 et 3474 cm^{-1} attribuées aux NH amidique (rose) et carbamidique. Concernant les CO, nous dénombrons trois bandes liées à 1665 et 1696 et 1701 cm^{-1} que nous pouvons attribuer respectivement aux CO hydrazidique, amidique et carbamidique, ainsi qu'une bande libre à 1727 cm^{-1} attribuée au CO amidique terminal. Cette analyse confirme bien les suppositions faites précédemment.

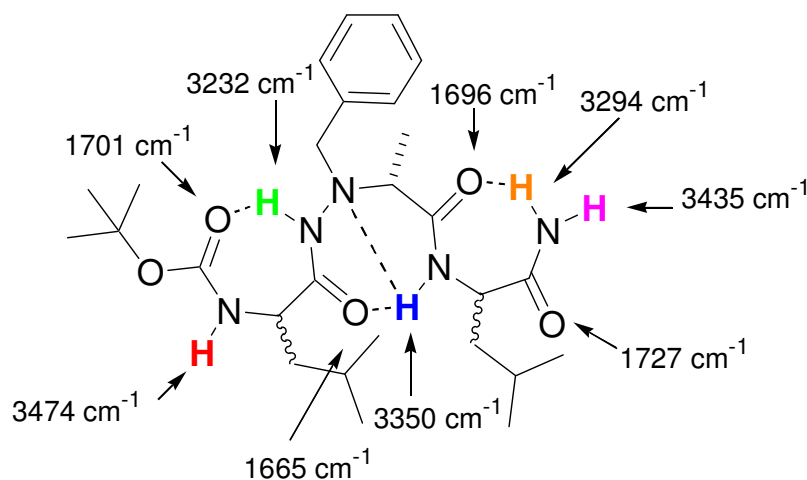


Schéma 69: Structuration au sein du trimère **13** dans le $CDCl_3$ après analyse IR

Suite à toutes ces analyses et à la preuve d'une organisation en γ -turn / hydrazinoturn / γ -turn, nous avons pu envisager la détermination du $\Delta\delta$ du γ -turn, en nous fiant aux valeurs en ppm des deux protons amidiques du C-terminal, l'un étant lié, l'autre libre. Nous arrivons à une valeur de $\Delta\delta$ de 1 ppm. Nous confirmons donc bien cette valeur de $\Delta\delta$ déterminée pour le dimère amide **9**. Cette valeur confirmée, il semble important de la comparer à la valeur de $\Delta\delta$ de l'hydrazinoturn. En effet, ces valeurs sont représentatives de la force d'une structuration.

Lors des différentes gammes de solvant ($CDCl_3$ /DMSO) réalisées sur nos composés, les tendances montrent une déstructuration plutôt rapide du γ -turn, au profit de liaisons

hydrogène avec le DMSO. En revanche, l'hydrazinoturn n'y est pas du tout sensible, ce qui prouve bien la résistance de cette structuration face aux solvants destructurants. De plus, la valeur de $\Delta\delta$ de l'hydrazinoturn est bien plus grande que celle observée pour le γ -turn dans nos oligomères. Cette comparaison semble donc être en cohérence avec la force de ces structurations, plus faible pour le γ -turn par rapport à l'hydrazinoturn. Enfin, à l'état cristallin, la structuration en hydrazinoturn est observée, mais jamais le γ -turn. En effet, le rapprochement des molécules entre elles tend à favoriser des structurations intermoléculaires, au détriment des liaisons intramoléculaires faibles. L'hydrazinoturn est une structuration assez forte pour se maintenir à l'état cristallin, contrairement au γ -turn.

d. Tétramères 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino] 14-17

Ralph-Olivier Moussodia avait procédé à l'étude en solution des tétramères linéaires homo- et hétérochiraux de la série 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino] esters et amides. Il avait ainsi établi la structuration générale adoptée par cette série en succession d'hydrazinoturn et γ -turn. Pour aller plus loin dans cette étude, nous avons procédé à nouveau à la synthèse de ces tétramères, esters, et amides, dans l'espoir de les cristalliser, sous leur forme ester comme amide, sans succès.

e. Conclusion générale sur la série 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino]

Pour conclure sur la structuration nos oligomères 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino], en solution, ces derniers confirment bien la structuration établie précédemment au laboratoire, à savoir qu'ils s'organisent en succession de γ -turn et hydrazinoturn lorsque la structure chimique du squelette le permet, c'est-à-dire à partir du dimère amide, et à partir du trimère ester. Concernant le dimère ester **6a**, il présente un γ -turn (C_7), en compétition avec un pseudocycle en C_6 , parfois observé dans les monomères hydrazino. Le dimère ester **8** quant à lui présente une structuration en hydrazinoturn seule. En effet, lorsque l'hydrazinoturn seul est possible par la structure chimique (disposition atomique), il semble incontestablement être la structuration privilégiée par ces oligomères, à tel point que cette structuration est maintenue à l'état cristallin pour ce dimère ester inverse.

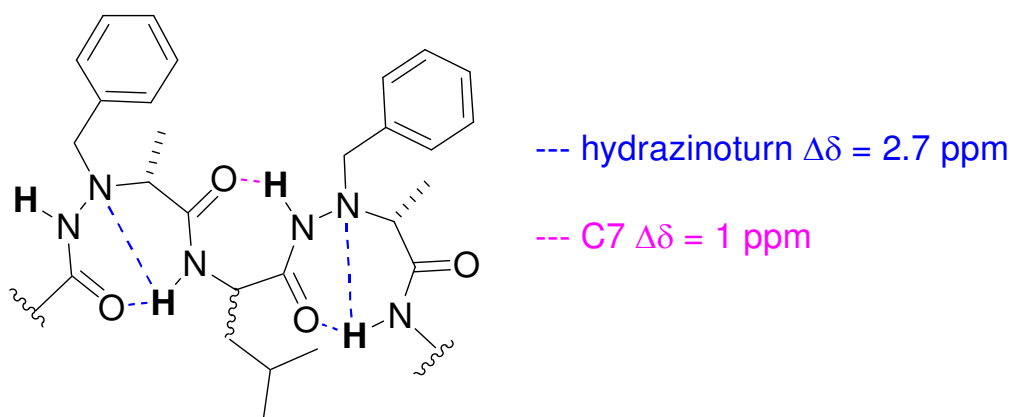


Schéma 70: Structuration au sein des oligomères 1:1[α/α -N ^{α} -Bn-hydrazino] dans le CDCl₃

Un rapprochement peut être fait avec les résultats obtenus par l'équipe de Yang sur les aminoxy. En effet, ces derniers ont travaillé sur des oligomères mixtes 1:1[α/α -aminoxy] et ont conclu sur une structuration en alternance de γ -turn et N-O turn ($\Delta\delta=2.7$ ppm), l'équivalent hydrazinoturn pour les aminoxy, où l'hétéroatome supplémentaire est un oxygène et non un azote. Nos résultats sont donc en totale cohérence avec ceux de l'équipe de Yang.

A l'état cristallin justement, seuls les dimères esters ont pu être analysés par diffraction des Rayons X. Nous avons pu accéder à la structuration des dimères esters **6a-6d**, qui, ne présentant pas de structuration forte en solution, se sont vus organisés en feuillets β torsadés, de manière très bien définie et spontanée, structure cristalline contrôlée par le centre chiral du carbone asymétrique porté par l'acide α -aminé naturel. Concernant le dimère ester [α -N ^{α} -Bn-hydrazino/ α] **8**, nous avons pu cette fois-ci observé uniquement la formation d'un hydrazinoturn.

Une remarque est à soulever concernant les analyses Infra-Rouge réalisées. En effet, les attributions ont été réalisées le plus en accord possible avec les composés de petites tailles, comme les monomères amides précédemment étudiés. Une cohérence globale est à noter. Cependant, certaines valeurs semblent s'éloigner légèrement des valeurs attendues. Il est difficile d'expliquer ces écarts. Les valeurs de NH sont répertoriées dans les tableaux suivants à titre d'exemple. Les composés sont rangés en plusieurs tableaux par similarité de structures.

Composé	NHhyd lié	NHhyd libre	NHam lié	NHam libre
4b	3350	3485	3316	3502+3402
4e	3350	3485	3316	3502+3402
4f	3350	3485	3316	3502+3402

Tableau 32: récapitulatif des valeurs IR obtenues pour les composés monomères de cette série

Composé	NH _a m lié	NHam libre	NHhyd lié	NHhyd libre	NHam' lié	NHam' libre	NHterm lié	NHterm libre
---------	--------------------------	---------------	--------------	----------------	--------------	----------------	---------------	-----------------

Dimère 6a	/	3438	3313(C ₇) 3354(C ₆)	/	/	/	/	/
Trimère 11	/	3439	3329	/	3285	/	/	/
Trimère 13	/	3474	3350	/	3232	/	3294	3435

Tableau 33: récapitulatif des valeurs IR obtenues pour les composés de la série 1:1[α/α -N ^{α} -Bn-hydrazino]

Composé	NHhyd lié	NHhyd libre	NHam lié	NHam libre	NHhyd ' lié	NHhyd ' libre	NHterm lié	NHterm libre
Dimère 8	/	3428	3350	/	/	/	/	/
Dimère 9	/	3406	3350	/	/	/	3278	3482
Trimère 11	/	3414	3350	/	3310	/	/	/
Trimère 13	/	3428	3340	/	3278	/	3320	3442

Tableau 34: récapitulatif des valeurs IR obtenues pour les composés de la série 1:1[α -N ^{α} -Bn-hydrazino/ α]

En effet, les attributions sont réalisées suite à des spectres de déconvolution, qui résulte d'un calcul mathématique guidé, et non de bandes expérimentalement déterminées. L'erreur est donc possible. Nous pouvons par exemple déterminer par déconvolution la présence d'une seule bande aux vues de l'allure du spectre, or, il est possible que plusieurs bandes soient à l'origine de cette allure spectrale. De plus, nous supposons toujours nos composés structurés, mais il est possible qu'une faible partie d'entre elles soient en équilibre avec leur forme libre. Pour les composés présentant un équilibre C₆ / hydrazinoturn par exemple, il semble logique que la molécule passe par un état libre avant d'adopter la seconde conformation. Il en résulte donc que ces hypothèses de structuration sont à prendre comme telles, et non comme une conclusion figée. Des expériences plus poussées, théoriques comme de la modélisation, ou expérimentales, comme celles proposées par Gloagen et al.¹⁰⁴ pourraient nous permettre de juger de la véracité de nos hypothèses, à savoir si ces structurations sont les seules présentes dans l'échantillon.

V. Etude conformationnelle des oligomères linéaires mixtes 1:1[β/α -N ^{α} -Bn-hydrazino]

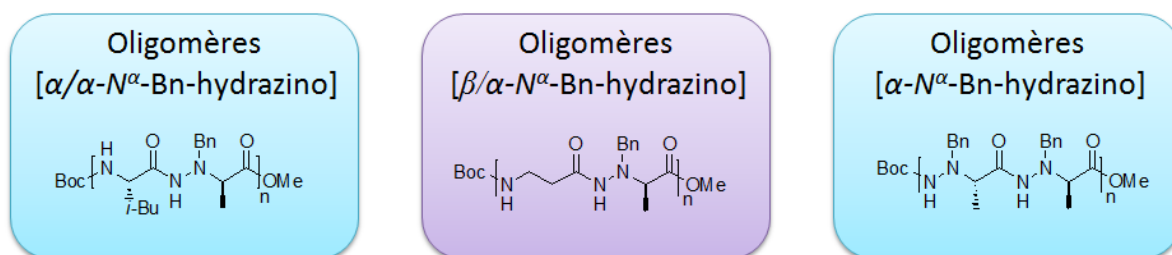


Figure 76: Séquence d'oligomères [β/α -N ^{α} -Bn-hydrazino]

Cette série d'oligomères s'apparente à des β -pseudopeptides. En effet, le motif α - N^{α} -Bn-hydrazino, grâce à l'ajout d'un atome dans le squelette, correspond à un dérivé d'acide β -aminé. Comme décrit plus tôt, la structuration la plus observée dans les β -peptides est l'hélice 3_{14} , mais ces derniers peuvent également se structurer en feuillets β , ou bien en coudes.

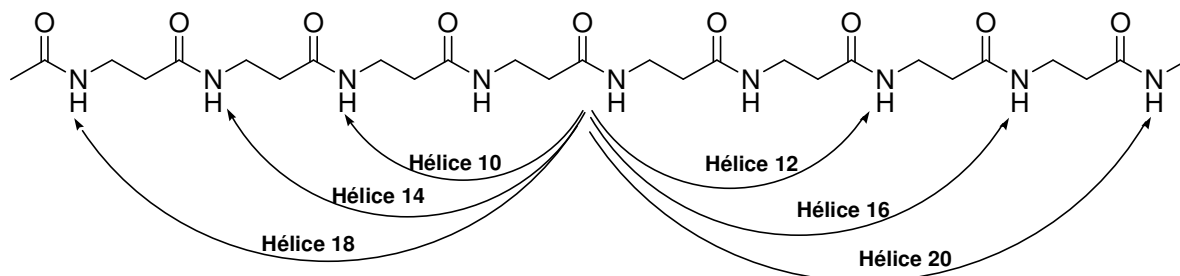


Figure 77: Liaisons hydrogène possibles dans un β -peptide

Cependant, l'azote supplémentaire du motif α - N^{α} -Bn-hydrazino permettra des structurations probablement bien différentes, avec notamment la possibilité d'accéder à l'hydrazinoturn, structuration observée dans nos oligomères analogues 1:1 [α / α - N^{α} -Bn-hydrazino].

Des études menées par Fülöp et Martinek⁶⁹ ainsi que par Aitken^{68,101} principalement ont été réalisées sur des séquences impliquant une alternance de β -amino acides et de motifs hydrazino. Ces derniers utilisent le motif hydrazino contraint, de manière à imposer une structuration à la séquence. Le choix du motif ACPC est judicieusement fait dans ce sens, car il comprend un cycle à 5 chaînons et impose donc une contrainte supplémentaire, permettant d'accéder à des structurations particulières, type hélices ou rubans.

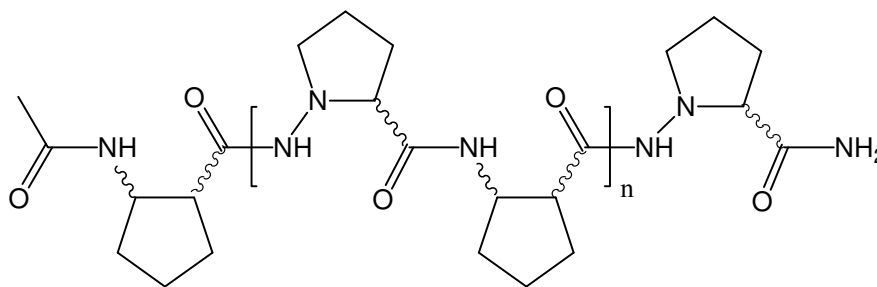


Schéma 78: Structure chimique des oligomères ACPC (2-aminocyclopentanecarboxylic acid) de T. Martinek⁶⁹

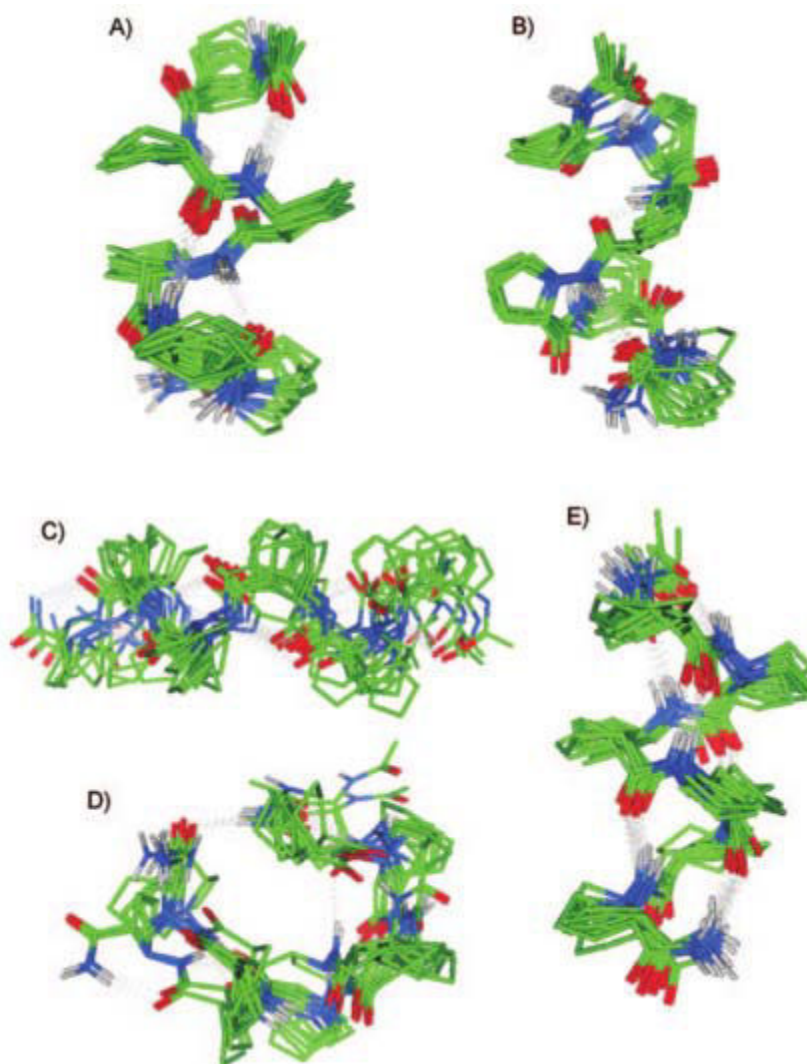


Figure 79 : *Structurations les plus stables en énergie observées pour les oligomères ACPC de T. Martinek et al.*⁶⁹

Ces oligomères ont ainsi la capacité de se stabiliser en une structure bien spécifique dans l'eau, ce qui est un enjeu primordial en cas d'applications biologiques. En effet, pour pouvoir rendre un pseudopeptide biologiquement actif, ce dernier doit être stable en milieu physiologique.

L'équipe de David Aitken a quant à elle travaillé entre autres sur les motifs tACBC (trans-2-aminocyclobutanecarboxylic acid) et AAzC (N-aminoazetidine-2-carboxylic acid), qui est un motif contraint par des cycles à 4 chaînons.

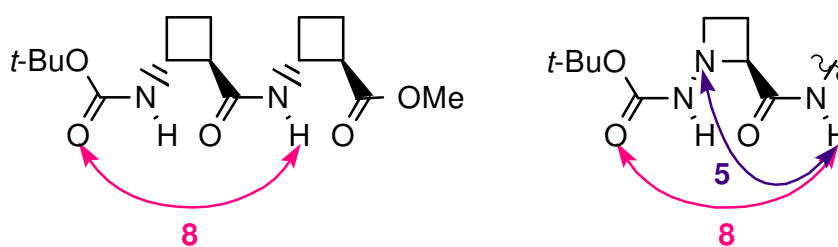


Schéma 71: Structurations en C_8 sur un dimère *tACBC* et un hydrazinoturn sur un résidu *AAzC* de D. Aitken et al.¹⁰¹

Nous constatons qu'un pseudocycle en C_8 est observable sur le motif β -aminé. Dans notre cas, en présence d'un acide α -aminé dans notre séquence alternée 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino], nous observons un pseudocycle en C_7 impliquant le squelette de l'acide α -aminé, ainsi qu'un hydrazinoturn impliquant le squelette du motif α - N^α -Bn-hydrazino. Aux vues des résultats obtenus par David Aitken et son équipe, sur une séquence 1:1[β/α - N^α -Bn-hydrazino], nous pourrions nous attendre à observer un enchaînement de C_8 et hydrazinoturn.

Cependant, il a été noté par l'équipe de Gellman que la structuration intramoléculaire en C_8 dans les β -peptides n'était pas la structuration privilégiée. En effet, cette structuration est plutôt défavorable. Cette remarque a également été faite par Fulöp et Aitken lors de différentes études sur des purs ou mixtes β -peptides.

Voyons donc par l'étude de nos pseudopeptides 1:1[β/α - N^α -Bn-hydrazino] la structuration privilégiée en solution dans le $CDCl_3$, et à l'état cristallin lorsque cela sera possible, par l'obtention de cristaux analysables en diffraction des Rayons X.

a. Dimères hétérochiraux 1:1[β/α - N^α -Bn-hydrazino] ester et amide 18 et 19

1. Dimère hétérochiral 1:1[β/α - N^α -Bn-hydrazino] ester 18

Nous avons voulu connaître l'influence de l'acide aminé impliqué dans la synthèse du dimère. Ainsi nous avons impliqué non pas un acide α -aminé, mais un acide β -aminé (β -Alanine). En effet, pour une toute première étude réalisée dans notre laboratoire sur une séquence β/α - N^α -hydrazino, nous avons volontairement choisi le plus simple des acides β -aminés présent dans le commerce, sans chaînes latérales, et donc, sans centre asymétrique.

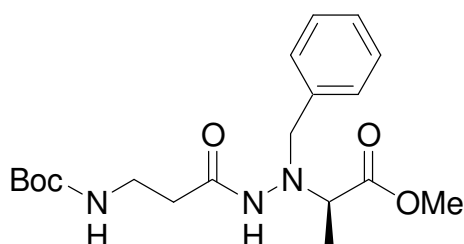


Schéma 72 : Structure chimique du dimère ester 1:1[β/α - N^α -Bn-hydrazino] 18

Nous avons dans un premier temps entrepris l'étude de ce dimère ester à l'état cristallin, grâce à l'obtention de cristaux de cette molécule dans un mélange EP/CH₂Cl₂. Voici les résultats RX obtenus :

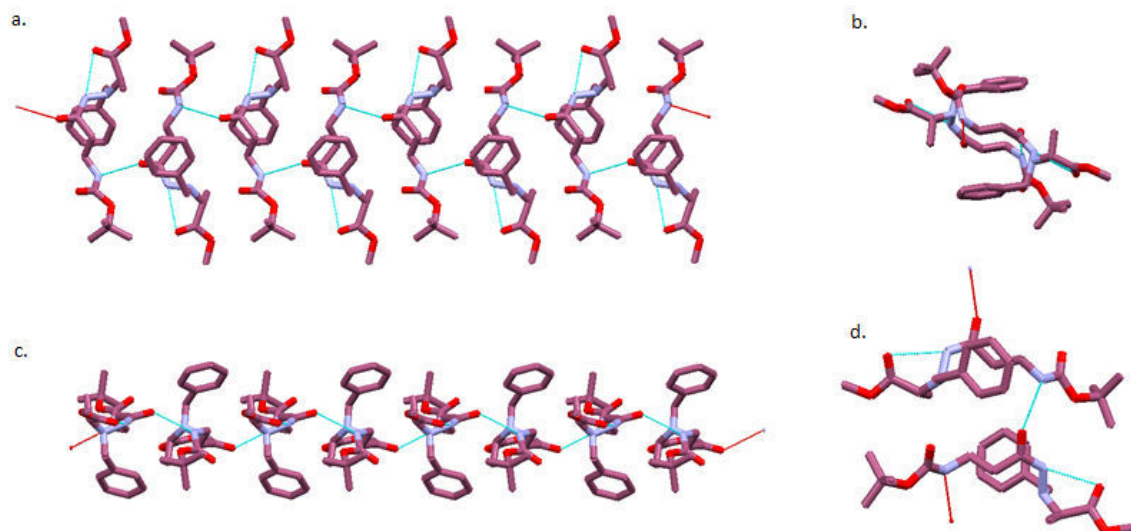


Figure 80 : Représentation RX du dimère ester 18

Structuration observée	Longueur des liaisons intramoléculaires Å	Longueur des liaisons intermoléculaires Å	Nombre de molécules dans la maille
Tête-à-queue	C ₆ 2.352	2.121	4

Tableau 35 : Données cristallographiques de 18

Nous pouvons observer une structuration à la fois inter- et intramoléculaire grâce à la présence d'une liaison intramoléculaire impliquée dans un pseudocycle en C₆, et une liaison intermoléculaire qui maintient la structure tridimensionnelle. Cette structuration en C₆ implique le motif α - N^α -Bn-hydrazino, et est possible grâce au CO ester et au NH hydrazidique. Cette structuration a déjà été observée dans les monomères α - N^α -Bn-hydrazino décrits précédemment. En effet, certains de nos monomères amides présentaient une structuration en C₆, en solution et à l'état cristallin. De même, nos dimères esters en solution ont montré une structuration intramoléculaire en C₆ en solution, en compétition avec une structuration en γ -turn. Cette structuration n'est donc pas à négliger et semble être une organisation privilégiée des α - N^α -Bn-hydrazino, particulièrement lorsque la structure chimique ne permet pas la formation d'hydrazinoturn (C-terminal protégé en ester et non amide). La maille moléculaire comprend 4 molécules toutes équivalentes d'un point de vue conformationnel, c'est-à-dire qu'un seul conformère est présent dans le cristal.

Nous avons par la suite étudié cette molécule en solution dans le CDCl_3 , afin de savoir si l'organisation observée à l'état cristallin est maintenue en solution, dans le CDCl_3 , particulièrement le C_6 , déjà observé en solution pour les dimères analogues 1:1[α/α - N^α -hydrazino] **6a-6d**.

NH	δ ppm	Etat
NH carbamidique (Boc)	4.84	Libre
NH hydrazidique	6.61	Libre ou lié

Tableau 36: δ en ppm des protons NH dans le dimère ester **18** à $10^{-2}M$ dans le CDCl_3

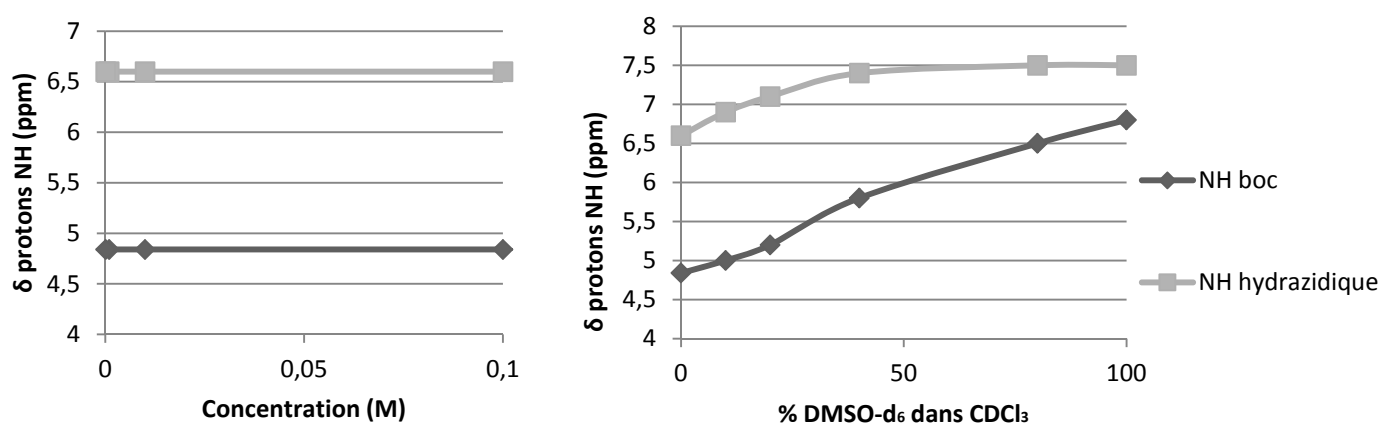


Figure 81: Analyses RMN: δ en ppm des protons NH (a) en variation de concentration de **18** dans le CDCl_3 . (b) Gamme de solvant $\text{DMSO-d}_6/\text{CDCl}_3$ de **18** à $10^{-2}M$

Les analyses RMN présentent des valeurs de déplacements chimiques très faibles pour les signaux des protons NH, tant carbamidique que hydrazidique. Ceci laisse à penser que ces deux derniers sont libres. En effet, le NH hydrazidique est observable à 6.6 ppm, ce qui est une valeur haute pour un proton NH libre, et plutôt basse pour un proton NH lié. Nous pouvons supposer soit un caractère totalement libre de la molécule, ne présentant aucune structuration, soit un caractère faiblement lié du proton NH hydrazidique. La gamme de concentration semble indiquer que le proton NH hydrazidique est insensible à la concentration. Il est donc soit libre, soit faiblement lié en intramoléculaire. De par les analyses en concentration et en gamme de solvant, nous pouvons donc annoncer un caractère faiblement lié ou libre du proton NH hydrazidique, et libre du proton NH carbamidique (Boc). Il semblerait que la structuration permise par la structure chimique soit un pseudocycle en C_6 impliquant le NH hydrazidique.

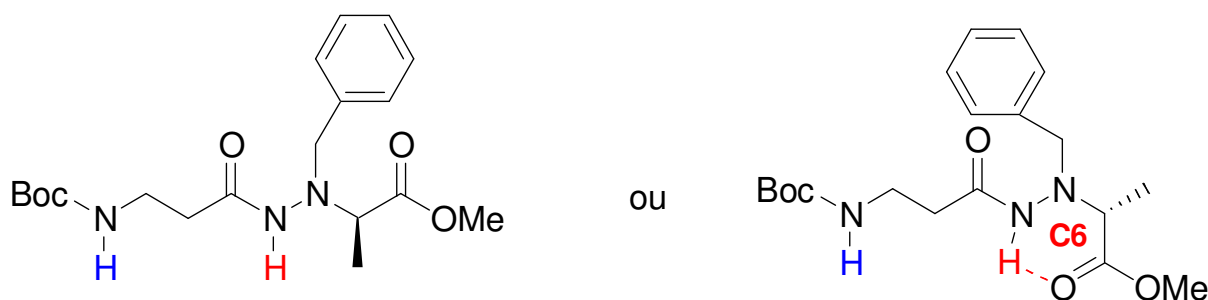


Schéma 73: Structures envisagées en solution dans le $CDCl_3$ pour le dimère ester **18** après analyse RMN

Nous avons réalisé une analyse Infra-Rouge afin de nous éclairer sur l'organisation de cette molécule dans le $CDCl_3$.

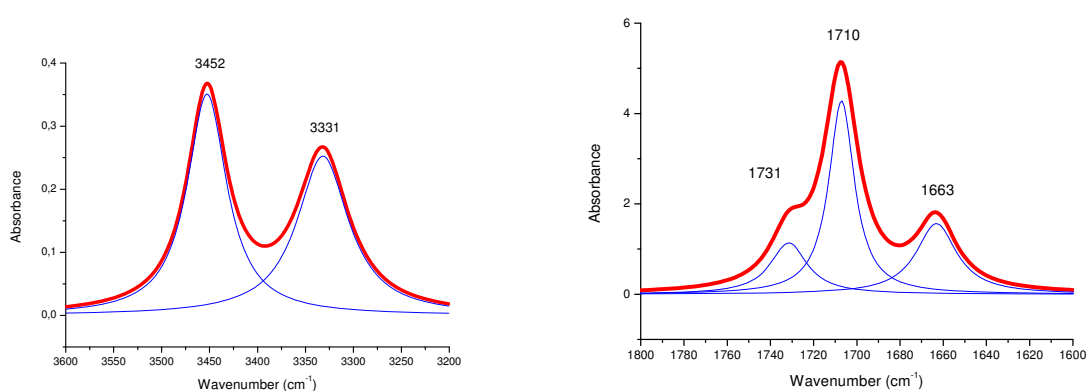


Figure 82: Spectre IR (rouge) de **18** en solution dans le $CDCl_3$ à $10^{-2}M$ avec déconvolution (bleu)

Nous pouvons noter deux bandes NH, une liée à 3331 cm^{-1} attribuée au NH hydrazidique, et une libre à 3452 cm^{-1} attribuée au NH carbamidique. De même, pour les CO, nous observons trois bandes, une seule liée à 1663 cm^{-1} que nous pouvons attribuer au CO ester, et deux libres, à 1710 et 1731 cm^{-1} , respectivement attribuées aux CO hydrazidique et carbamidique.

Ces attributions ont été faites en cohérence avec les valeurs précédemment trouvées pour des groupements similaires. Cette analyse IR complète la supposition faite après analyse RMN.

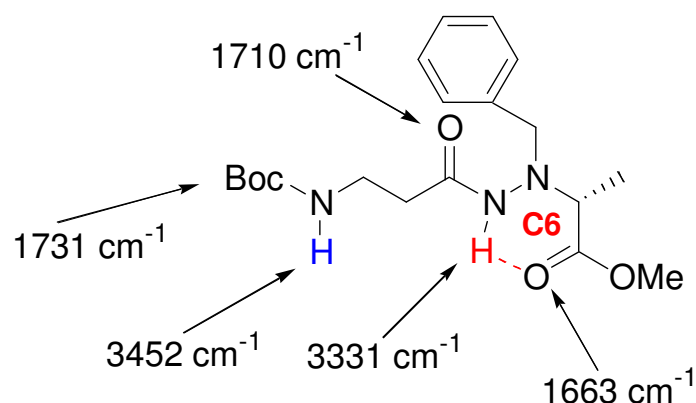


Schéma 74: Structure envisagée en solution dans le $CDCl_3$ pour le dimère ester **18** après analyse IR

Ce dimère ester est donc structuré en C_6 impliquant le NH hydrazidique. Le NH carbamidique quant à lui semble rester libre.

Les travaux récents publiés en 2014 par Gloagen et Aitken¹⁰⁴ laissent à supposer qu'une conformation Z ou E du lien hydrazide entrainerait deux bandes NH bien distinctes pour le NH hydrazidique. Aux vues de notre spectre, nous pourrions en effet supposer que la bande à 3331 cm^{-1} correspond au NH hydrazidique libre sont une conformation bien spécifique. Cependant, la bande CO à 1663 cm^{-1} , attribuée au CO ester, semble lever le doute et conclure quant à la présence d'une liaison hydrogène en pseudocycle C_6 . Nous pouvons tout de même rester prudents et ne pas exclure la possibilité d'une structuration libre pour une faible partie des molécules présentes dans l'échantillon.

2. Dimère hétérochiral 1:1[β/α - N^α -Bn-hydrazino] amide **19**

Nous avons ensuite étudié le dimère **19**, homologue amide de **18**. L'ajout d'un site donneur de liaison hydrogène pourrait permettre une structuration autre. Notamment, cette nouvelle structure chimique pourra permettre la formation d'un hydrazinoturn.

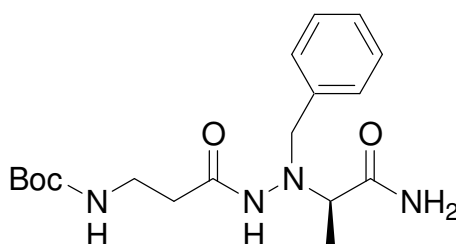


Schéma 75 : Structure chimique du dimère amide **19**

Les analyses RMN 1H et 2D, ainsi que les expériences en variation de concentration et gamme de solvant ont donc été réalisées.

NH	δ ppm	Libre/Lié
NH carbamidique (Boc)	4.79	Libre
NH hydrazidique	5.69	Libre
NH amidique 1	7.99	Lié
NH amidique 2	5.32	Libre

Tableau 37: Valeurs δ en ppm des protons NH dans le dimère ester **19** à $10^{-2}M$ dans le $CDCl_3$

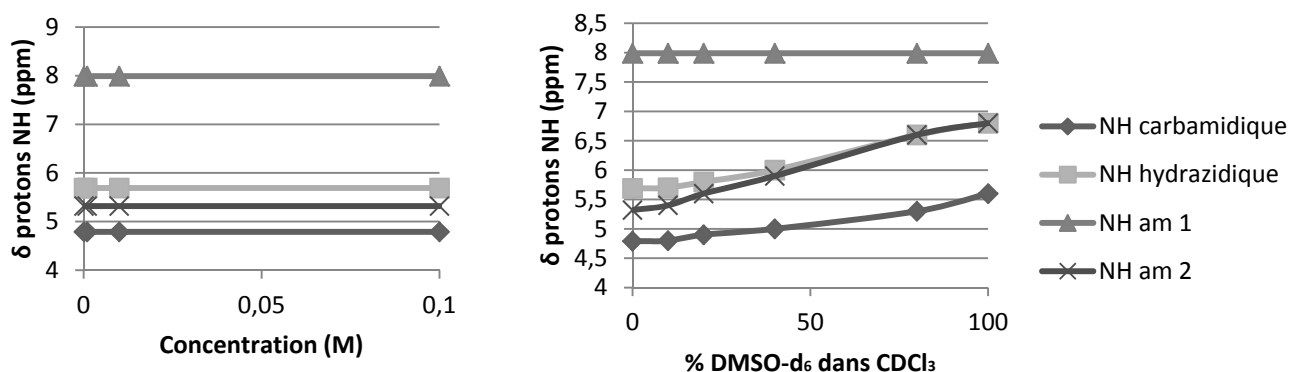


Figure 83: Analyses RMN: δ en ppm des protons NH (a) en variation de concentration de **19** dans le CDCl₃. (b) Gamme de solvant DMSO-d₆/CDCl₃ de **19** à 10⁻²M

Nous pouvons observer le proton NH carbamidique à 4.79 ppm, le proton NH hydrazidique à 5.69 ppm et un proton NH amidique (vert) à 5.32 ppm libres, tandis que le deuxième proton NH amidique (jaune) semble lui impliqué dans une liaison hydrogène intramoléculaire forte (7.99 ppm). Le type de liaison, ici intramoléculaire, et sa force, ont été déterminés par les analyses en variations de concentration et la gamme de solvant. La valeur très haute du proton NH amidique lié semble indiquer son implication dans une structuration forte. Le $\Delta\delta$ des deux protons amidiques est de 2.68 ppm et semble donc laisser penser à une structuration en hydrazinoturn. Nous supposons donc la structuration suivante:

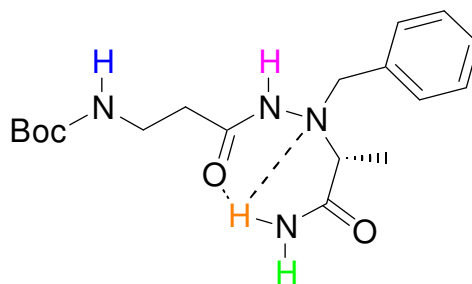


Schéma 76: Structuration envisagée pour **19** en solution dans le CDCl₃ après analyses RMN

Une analyse IR a été réalisée pour confirmer cette structuration :

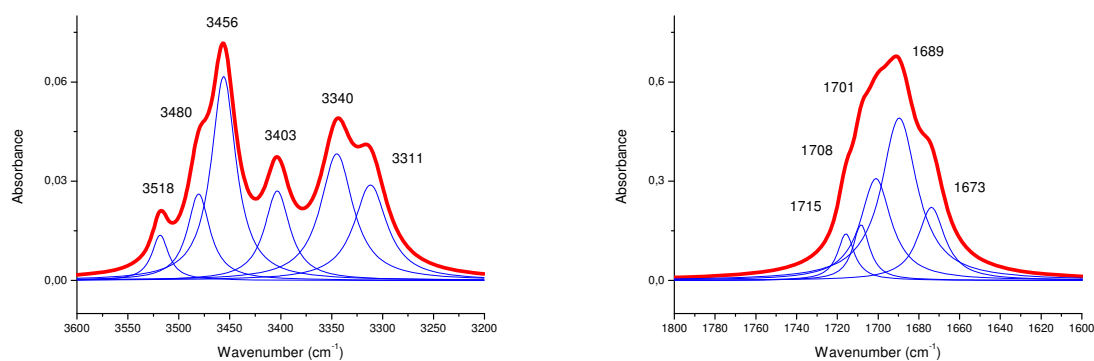


Figure 84 : Spectre IR (rouge) de **19** en solution dans le CDCl_3 à 10^{-2}M avec déconvolution (bleu)

Nous pouvons observer deux bandes NH liées, et quatre libres. Le nombre de bandes CO, libres et liées, semblant indiquer la présence de deux structurations.

Les bandes NH à 3311 et 3403 cm^{-1} sont attribuées au NH hydrazidique lié et libre. A 3340 et 3480 cm^{-1} , nous pouvons observer le NH amidique (orange) lié et libre. Les bandes à 3456 et 3518 cm^{-1} correspondent aux NH amidique (vert) et carbazidique respectivement.

Nous observons à 1715 cm^{-1} le CO carbamidique libre. A 1673 et 1701 cm^{-1} nous pouvons trouver le CO hydrazidique, lié et libre. De la même manière, le CO amidique est présent lié et libre à 1689 et 1708 cm^{-1} .

Ces résultats semblent indiquer la présence non pas d'une structuration mais bien de deux structurations en équilibre, une impliquant le proton NH amidique terminal et une autre impliquant le proton NH hydrazidique. Aux vues des valeurs en ppm de ces protons, la structuration impliquant le proton NH hydrazidique est probablement faible, et l'équilibre semble cependant en faveur de l'hydrazinoturn.

Cette analyse IR vient donc compléter les résultats obtenus pour la RMN et nous prouve la présence de deux structurations dans l'échantillon. Il n'est cependant pas possible de savoir dans quelle proportion sont présentes ces structurations :

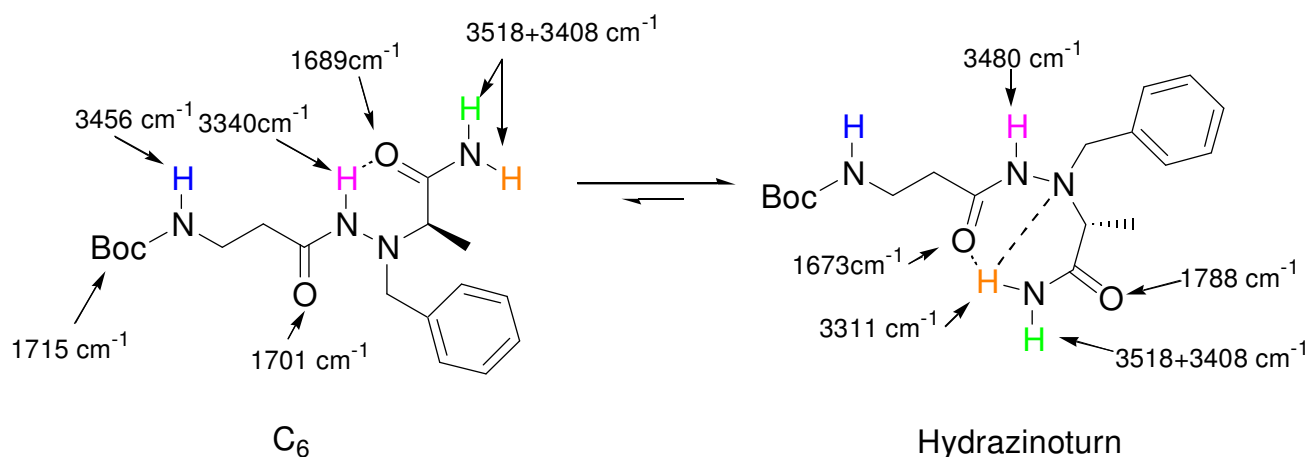


Schéma 77: Equilibre conformationnel envisagé pour **19** en solution dans le CDCl_3 après analyse IR

Cette structuration rappelle celle observée pour les monomères amides **4**, qui pouvaient s'organiser en hydrazinoturn et C₆ dans le même échantillon.

De plus, nous n'observons pas pour ce dimère amide non plus le C₈ espéré, en remplacement du C₇ (γ -turn) observé sur les oligomères 1:1[α/α -N ^{α} -Bn-hydrazino] analogues. Ce pseudocycle en C₈ ne semble donc pas être possible dans notre série oligomérique 1:1[β/α -N ^{α} -Bn-hydrazino] dû peut être à la conformation induite par les autres structurations présentes, ou bien l'absence de configuration absolue sur l'acide β -aminé.

De même que pour le composé précédent, nous n'excluons pas la possibilité d'une partie des molécules à l'état de structuration libre. La déconvolution n'est en effet pas une analyse expérimentale mais théorique issue de calculs mathématiques, et n'est donc pas représentatif d'un état réel mais d'une supposition.

b. Trimères [α -N ^{α} -Bn-hydrazino/ β/α -N ^{α} -Bn-hydrazino] ester et amide **21** et **22**

1. Trimère [α -N ^{α} -Bn-hydrazino/ β/α -N ^{α} -Bn-hydrazino] ester **21**

Nous avons poursuivi cette étude par l'analyse conformationnelle de l'oligomère de plus grande taille, le trimère ester **21**, composé de deux motifs α -N ^{α} -Bn-hydrazinoalanine, et d'un motif β -amino.

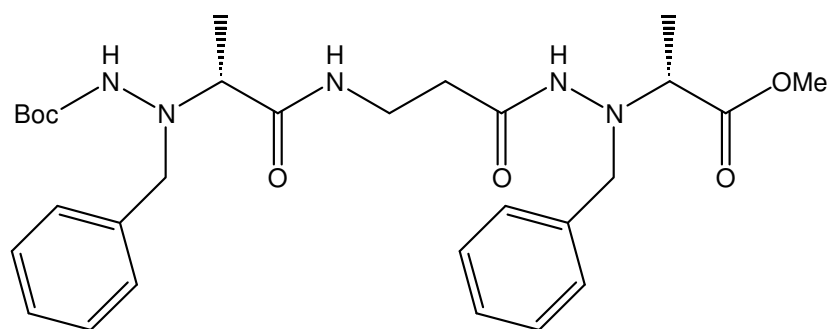


Schéma 78: Structure chimique du trimère ester **21**

L'analyse classique en solution dans le CDCl_3 a été réalisée afin de déterminer la structuration adoptée par ce trimère.

NH	δ ppm	Caractère
NH carbazidique	5.97	Libre
NH amidique	7.70	Lié
NH hydrazidique	6.19	Libre

Tableau 38 : δ en ppm des protons NH dans le dimère ester **21** à $10^{-2}M$ dans le CDCl_3

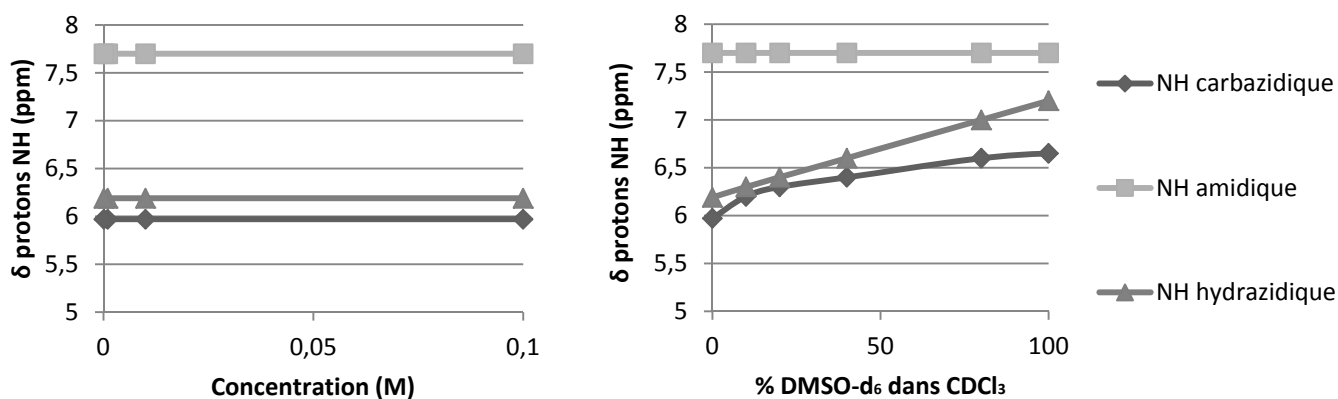


Figure 85: Analyses RMN: δ en ppm des protons NH (a) en variation de concentration de **21** dans le CDCl_3 . (b) Gamme de solvant DMSO- d_6 / CDCl_3 de **21** à $10^{-2}M$

Ces résultats RMN présentent un proton NH amidique lié à 7.70 ppm et deux protons NH libres, le carbazidique et hydrazidique, à 5.97 et 6.19 ppm respectivement. Ces valeurs sont en accord avec les valeurs de référence sur lesquelles nous nous sommes basés.

Le proton NH amidique semble impliqué dans une liaison hydrogène intramoléculaire, forte, tandis que le proton NH carbazidique ainsi que le proton NH hydrazidique semblent libres,

suppositions confirmées par les expériences de variations de concentration et la gamme de solvant.

Aux vues de ces résultats et de la structuration envisagée pour les dimères correspondants **18** et **19**, voici la structuration proposée :

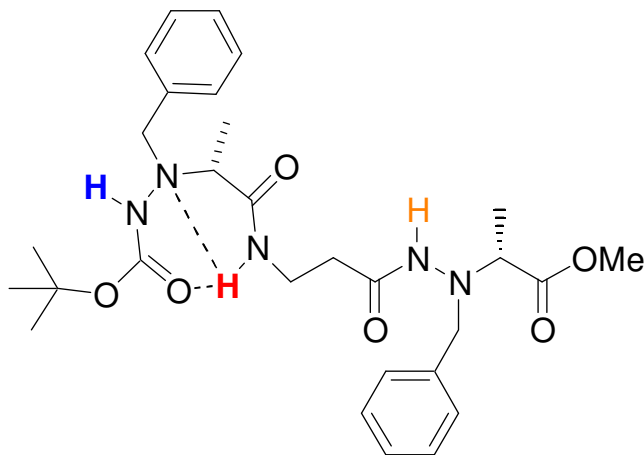


Schéma 79 : Structuration envisagée pour **21** en solution dans le $CDCl_3$ après analyses RMN

Une analyse IR a été réalisée pour confirmer cette structuration :

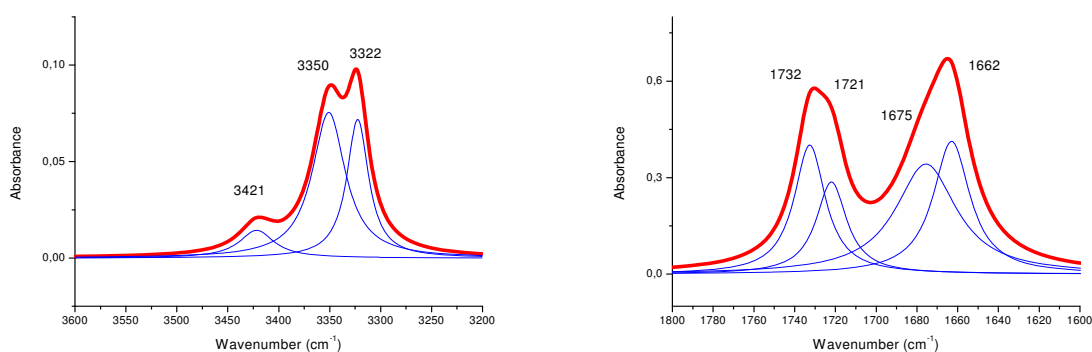


Figure 86: Spectre IR (rouge) de **21** en solution dans le $CDCl_3$ à $10^{-2}M$ avec déconvolution (bleu)

Le nombre de NH observé n'est pas en accord avec la structure envisagée après analyse RMN. En effet, la présence d'une deuxième structuration est visible.

Nous observons deux NH liés, et un NH libre. Ce résultat semble prouver la présence dans une même structuration de deux pseudocycles. Il semble donc que pour cette structuration, le C8 soit présent. Ainsi, on attribue les bandes NH liées à 3322 et 3350 cm^{-1} au NH amidique et au NH hydrazidique. La bande libre à 3421 cm^{-1} est attribuée au NH carbazidique.

Le spectre présentant les bandes CO est en accord avec la présence de deux pseudocycles. Les CO amidique et carbazidique sont observés à 1662 et 1675 cm^{-1} . Les CO libres sont eux observés à 1721 et 1732 cm^{-1} .

Ces attributions semblent montrer un pseudocycle supplémentaire dans la même structuration.

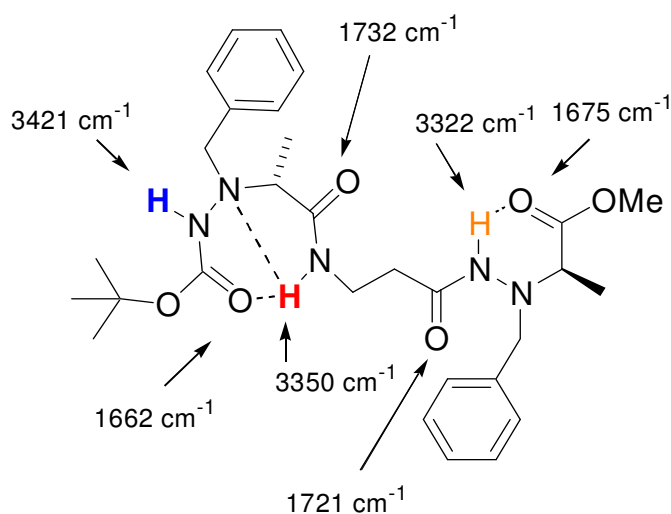


Schéma 80: Structuration envisagée pour **21** en solution dans le $CDCl_3$ après analyses IR

Cette structure comprend donc un hydrazinoturn impliquant le NH amidique et un pseudocycle en C_6 . Le NH carbazidique reste libre. Le γ -turn n'est en effet pas possible, et l'éventuel pseudocycle en C_8 , dû à un atome de carbone supplémentaire, ne semble pas être possible. Le deuxième pseudocycle observé est bien le C_6 impliquant la fonction ester terminale ; cette structuration est fréquemment observée sur nos oligomères esters. Cette attribution est réalisée en comparant les valeurs IR (NH et CO) obtenues pour ce composé à celle observées pour les oligomères analogues, possédant un pseudocycle en C_6 en bout de squelette C-terminal.

2. Trimère [α - N^a -Bn-hydrazino/ β / α - N^a -Bn-hydrazino] amide **22**

Nous avons donc logiquement étudié le correspondant amide, pour confirmer cette hypothèse :

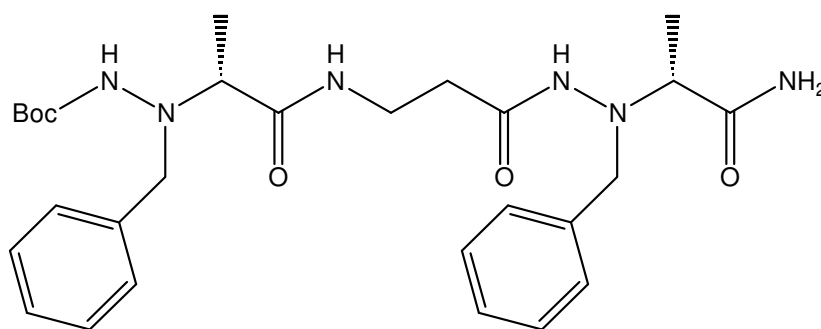


Figure 81: Structure chimique du trimère amide **22**

Nous avons procédé aux analyses classiques de RMN, afin d'étudier la structuration de cet analogue amide.

NH	δ ppm	Caractère
NH carbazidique	5.77	Libre
NH hydrazidique	6.19	Libre
NH amidique 1	8.38	Lié
NH amidique 2	8.78	Lié
NH amidique 3	6.01	Libre

Tableau 39: δ en ppm des protons NH présents dans la molécule 22

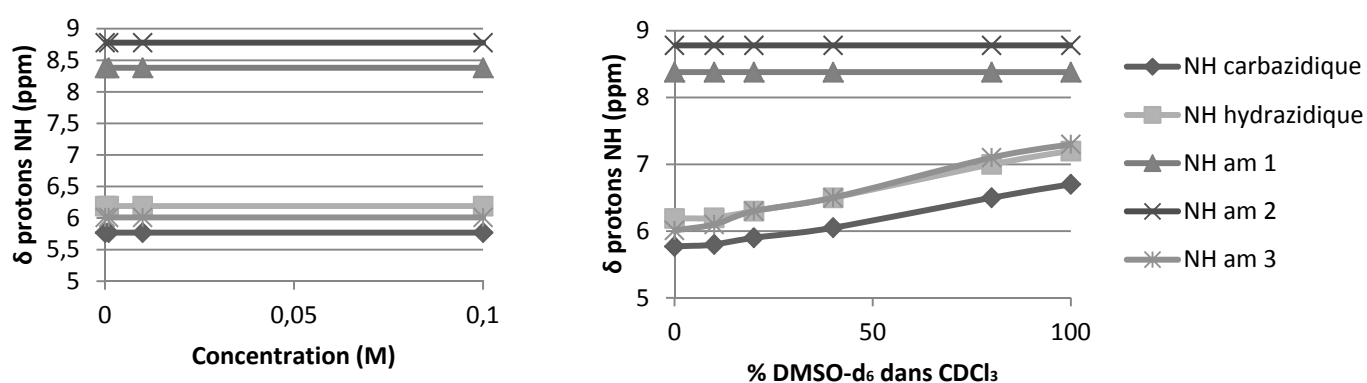


Figure 87: Analyses RMN: δ en ppm des protons NH (a) en variation de concentration de 22 dans le $CDCl_3$. (b) Gamme de solvant DMSO- $d_6/CDCl_3$ de 22 à $10^{-2}M$

Les attributions, toujours réalisées en accord avec nos valeurs de référence, indiquent un proton NH amidique (rouge) lié à 8.38 ppm ainsi que le proton NH amidique terminal lié à 8.78 ppm. Les autres protons NH semblent libres à 5.77 ppm pour le proton NH carbazidique, 6.19 ppm pour le NH hydrazidique et 6.01 pour le deuxième NH amidique terminal (vert). Les deux liaisons hydrogène semblent impliquées dans des structurations fortes. Le calcul du $\Delta\delta$ nous fournit une valeur de 2.7 ppm. Ceci confirme la présence de l'hydrazinoturn du côté C-terminal. Voici donc, aux vues des différents résultats RMN obtenus, la structuration envisagée, et attendue, pour ce trimère amide :

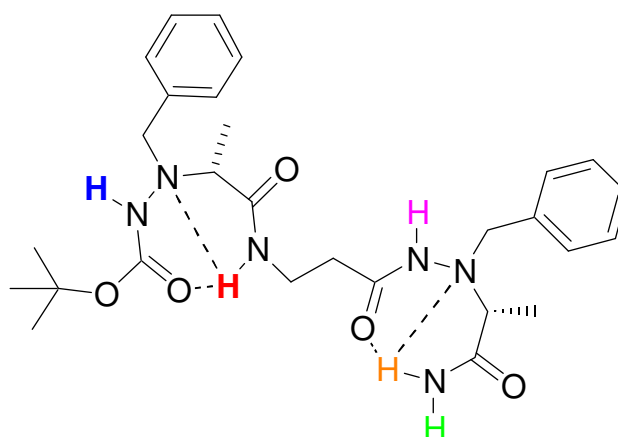


Schéma 82: Structuration envisagée pour **22** en solution dans le CDCl_3 après analyses RMN

Nous avons ensuite procédé à l'analyse IR :

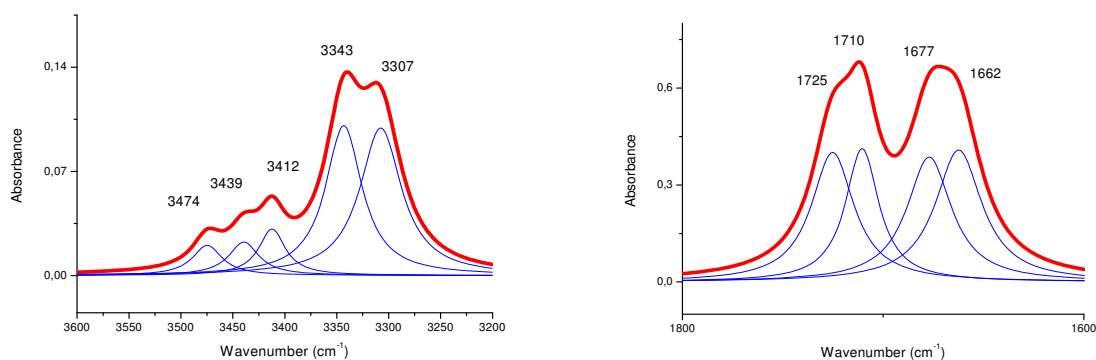


Figure 88: Spectre IR (rouge) de **22** en solution dans le CDCl_3 à 10^{-2}M avec déconvolution (bleu)

Nous observons ici deux bandes NH liées à 3343 et 3307 cm^{-1} , attribuées aux NH carbazidique et amidique terminal (orange) respectivement, et trois bandes NH libres à 3412 , 3474 et 3439 cm^{-1} attribuées aux NH amidique (rouge), au NH hydrazidique et au deuxième NH amidique terminal (vert). De même, deux bandes CO liées sont observées à 1662 et 1677 cm^{-1} , correspondant aux CO carbazidique et hydrazidique, et deux libres à 1710 et 1725 cm^{-1} correspondant aux CO amidique et amidique *N*-terminal respectivement. Ces valeurs sont en accord avec celles jusqu'ici relevées pour les oligomères précédents de cette série. Ces résultats sont en accord avec la structuration envisagée après l'analyse RMN.

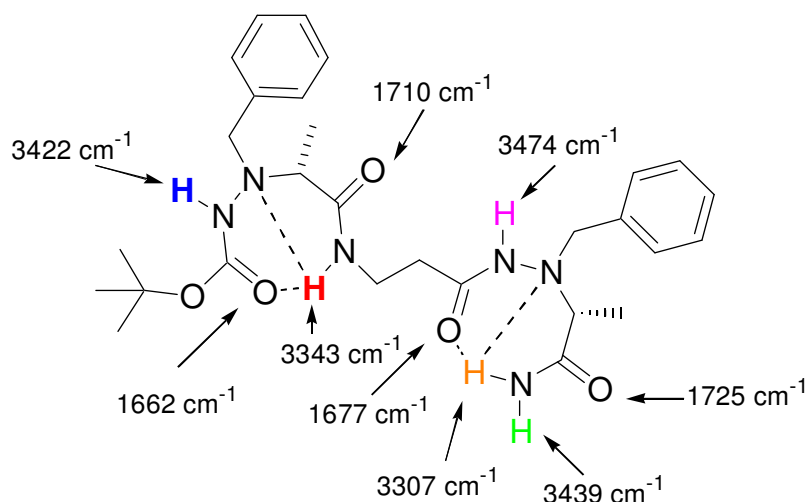


Schéma 83: Structuration envisagée pour **22** en solution dans le CDCl_3 après analyse IR

Grâce à l'obtention de cette structuration, et malgré l'absence du tétramère correspondant, nous pourrions discuter sur une structuration plus ou moins générale de nos oligomères 1:1[β/α - N^α -Bn-hydrazino] en solution dans le CDCl_3 .

c. Conclusion sur la série 1:1[β/α - N^α -Bn-hydrazino]

Grâce à étude conformationnelle des oligomères 1:1[β/α - N^α -Bn-hydrazino] nous avons pu établir des hypothèses sur la structuration adoptée en solution dans le CDCl_3 de ces β -pseudopeptides mixtes. Malgré l'impossibilité d'obtenir et d'étudier les tétramères ester et amide de cette série, nous pouvons grâce aux dimères et trimères émettre une hypothèse sur la structuration de ces oligomères en solution dans le CDCl_3 . En effet, ces derniers semblent structurés de manière intramoléculaire en hydrazinoturn, impliquant le NH amidique.

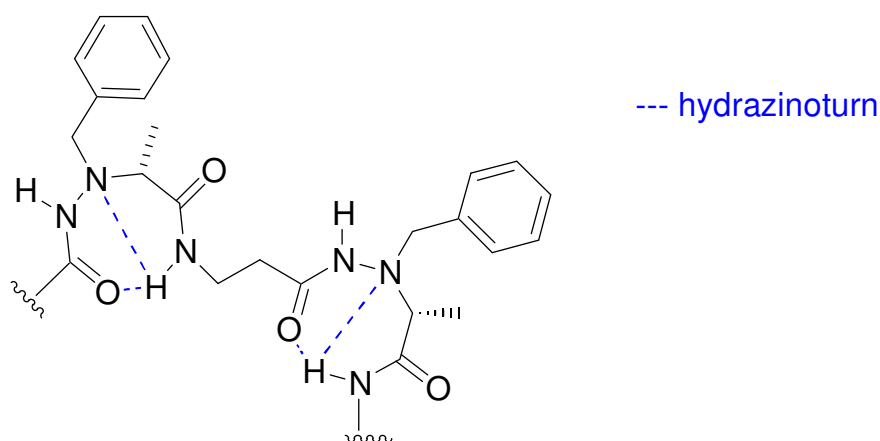


Schéma 84: Structuration des oligomères 1:1[β/α - N^α -Bn-hydrazino] en solution dans le CDCl_3

Lors de l'étude des oligo[α/α - N^α -Bn-hydrazino], nous avons conclu en une succession d'hydrazinoturn et γ -turn (C_7). Nous pouvons donc nous attendre à une succession

d'hydrazinoturn et C₈ pour la série 1:1[β/α -N ^{α} -Bn-hydrazino], dû à l'ajout d'un carbone sur le squelette de l'acide aminé. Or, ce C₈ n'est jamais observé. Seul l'hydrazinoturn est présent. Les protons NH hydrazidiques semblent donc rester libres. Afin de confirmer l'absence de structuration en C₈, nous avons ici également réalisé une expérience RMN NOESY, afin de confirmer l'absence de rapprochement entre certains protons qu'engendrerait cette structuration en C₈. L'acide β -aminé choisi semble bien trop flexible et possède un degré de liberté bien trop grand pour contraindre la molécule à adopter une structuration en C₈. Il serait intéressant de réaliser une étude sur une série analogue comportant un voire deux centres chiraux sur l'acide β -aminé, ainsi que des chaînes latérales assez encombrées pour contraindre la molécule et la priver de certains degrés de liberté. Ces différents paramètres pourraient conduire à un repliement différent, permettant peut-être la formation de ce C₈. En effet, David Aitken et son équipe ont présenté une séquence oligomérique capable de s'autostructurer en pseudocycle C₈, lorsque l'acide β -aminé est le motif ACBC, motif très contraint par le cyclobutane. Il semble cependant possible d'envisager la présence de ce C₈ avec un motif β -aminoacide plus contraint que notre β -alanine, mais moins contrainte que l'ACBC.

Cette série 1:1[β/α -N ^{α} -Bn-hydrazino] s'apparente à une série pure β , puisque le motif α -N ^{α} -Bn-hydrazino est un pseudo β . En outre, les purs aza- β^3 synthétisés et étudiés par Philippe Le Grel sont également des oligomères s'apparentant à des purs β . Les composés aza- β^3 sont structurés en succession d'hydrazinoturn, pseudocycle à 8 chaînons, soutenu par une liaison bifide formant un deuxième pseudocycle à 5 chaînons. Cette succession de pseudocycles C₈ n'est pas observé sur notre série. En effet, l'hydrazinoturn est formé, impliquant le squelette du motif hydrazino, mais le C₈ impliquant le squelette de l'acide β -aminé n'est pas observé.

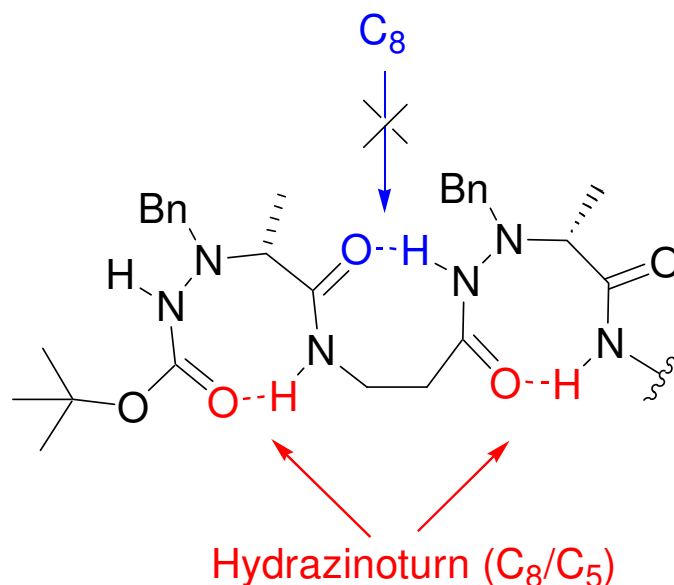


Schéma 85: Structurations possibles pour les oligomères 1:1[β/α -N ^{α} -Bn-hydrazino]

Cette observation nous permet d'émettre l'hypothèse que, lors de la formation de l'hydrazinoturn, le pseudocycle en C₅ se forme en premier, et impose un repliement à la molécule qui permet ainsi la formation du C₈. Cette hypothèse pourrait permettre d'expliquer en partie la raison pour laquelle nous n'observons pas de C₈ sur le squelette de l'acide β -

aminé. En effet, dépourvue de centre chiral et de possibilité de formation d'un C₅ (pas d'*N*^α), la partie du squelette impliquant le motif β-aminé est probablement trop flexible, et aucune contrainte n'impose à la molécule un repliement favorisant la formation de ce pseudocycle C₈.

Il est à noter que les oligomères esters de cette série présentent un C₆ du côté C-terminal, fait observé à la fois sur le dimère ester et sur le trimère ester. Cette structuration a déjà été observée sur les oligomères esters de la série 1:1[α/α-*N*^α-Bn-hydrazino].

Concernant l'étude à l'état cristallin, seul le dimère ester **19** a été obtenu dans cet état. Ce dernier est observé structuré en C₆ à l'état cristallin. Cette structuration est souvent observée dans le cristal lorsque l'hydrazinoturn n'est pas possible. La structuration en C₆ semble donc assez stable pour subsister à l'état cristallin. Nous observons également un réseau intermoléculaire permettant une suprastructuration fibrillaire en tête à queue de notre dimère 1:1[β/α-*N*^α-Bn-hydrazino].

L'attribution des valeurs IR des différents CO et NH est en accord global avec les valeurs références. Cependant, de même que pour la série d'oligomères linéaires précédente, ces valeurs ont été établies selon un calcul mathématique et non une expérience vérifiée, ce que ne nous permet pas de dresser des conclusions fixées concernant ces structurations.

En conclusion, en comparant la série 1:1[α/α-*N*^α-Bn-hydrazino] à la série 1:1[β/α-*N*^α-Bn-hydrazino], l'ajout d'un carbone supplémentaire sur le squelette de l'acide β-aminé n'implique pas un passage de la structuration C₇ à la structuration C₈ comme nous pouvions le penser. Pour comprendre d'où vient l'absence de cette structuration C₈, il serait judicieux de synthétiser et étudier une série 1:1[β/α-*N*^α-Bn-hydrazino] analogue, comportant une (ou deux) configuration(s) absolue(s) sur le motif β-aminé.

VI. Etude conformationnelle des oligomères linéaires hétérochiraux purs [α-*N*^α-Bn-hydrazino]

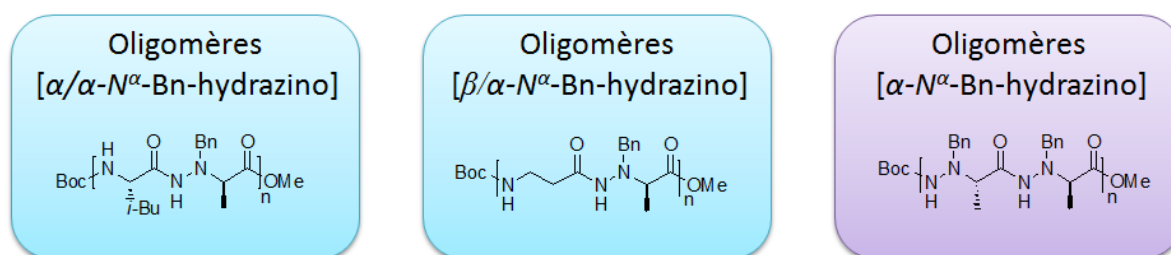


Figure 90: Séquence d'oligomères [α-*N*^α-Bn-hydrazino]

Seebach et Lelais en 2003 ont réalisé la synthèse et l'étude d'oligo[α-*N*^α-Bn-hydrazino].²⁷ Cependant l'étude à l'état cristallin s'est limitée à celle du monomère, comme décrit dans la première partie de ce manuscrit. Les oligomères de plus grandes tailles ont été analysés à l'état solution en dichroïsme circulaire. Les oligomères montrent une structuration, mais qui

ne correspond cependant pas à une structuration bien définie (hélices, feuillets β , ...). Nous nous proposons donc dans cette partie de pousser l'analyse de ces oligomères plus loin, en déterminant avec exactitude l'organisation adoptée en solution dans le CDCl_3 , grâce à des analyses RMN et IR, ainsi que l'étude de la structuration préférentielle de cette série pseudopeptidique à l'état cristallin, lorsque cela a été possible.

a. Dimères hétérochiraux purs [α - N^α -Bn-hydrazino] ester et amide **24** et **25**

Il nous a semblé intéressant d'étudier ce dimère pur [α - N^α -Bn-hydrazino] sous sa forme ester dans un premier temps. En effet, ce dernier a la capacité structurale de s'organiser différemment des dimères mixtes 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino], de par l'ajout d'un azote supplémentaire. En effet, cet azote accepteur de liaison hydrogène peut permettre des structurations comme l'hydrazinoturn par exemple.

1. Dimère hétérochiral pur [α - N^α -Bn-hydrazino] ester **24**

Nous avons débuté par l'étude du dimère hétérochiral ester **24**.

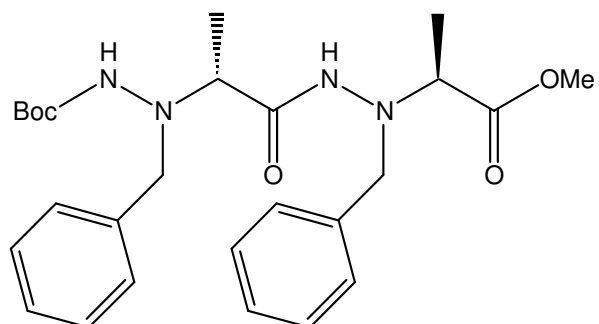


Schéma 86: Structure chimique du dimère ester **24**

Il n'a pas été possible d'obtenir des cristaux d'assez bonne qualité pour envisager une analyse RX. En effet, le produit pur se présente sous forme une l'huile, difficilement cristallisable. Nous ne pouvons donc malheureusement pas étudier ce dimère pur α - N^α -Bn-hydrazino sous sa forme cristalline. Nous avons cependant procédé à l'étude de ce dimère ester en solution dans le CDCl_3 .

Nous avons débuté cette analyse par des expériences RMN. L'analyse RMN ^1H ainsi que les cartes RMN 2D (Noesy...) nous ont permis d'attribuer les signaux correspondant aux NH hydrazidiques présents dans la molécule.

NH	δ ppm	Caractère
NH hydrazidique	8.53	Lié

NH carbazidique	6.11	Libre
-----------------	------	-------

Tableau 40: δ en ppm des protons NH du dimère ester **24** à $10^{-2}M$ dans le $CDCl_3$

Nous pouvons observer le NH hydrazidique du côté C-terminal libre à 6.1 ppm, ainsi que le NH hydrazidique du côté N-terminal lié à 8.6 ppm.

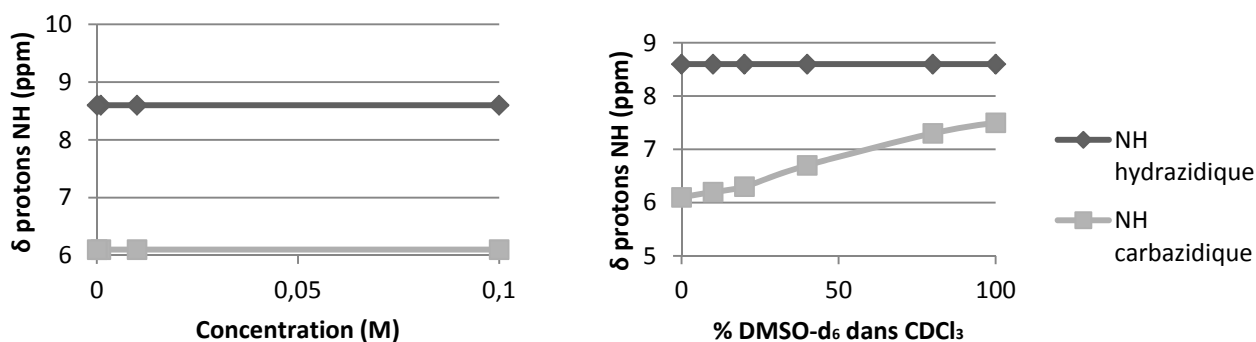


Figure 91: Analyses RMN: δ en ppm des protons NH (a) en variation de concentration de **24** dans le $CDCl_3$. (b) Gamme de solvant $DMSO-d_6/CDCl_3$ de **24** à $10^{-2}M$

Nous pouvons observer deux signaux NH, le proton NH amidique à 8.53 ppm, lié, et le proton NH hydrazidique à 6.11 ppm, libre. L'augmentation de concentration n'a aucune incidence sur le signal des protons. La liaison hydrogène impliquant le proton NH hydrazidique est donc bien liée en intramoléculaire. De plus, la liaison hydrogène impliquant le proton NH hydrazidique est forte, aux vues des résultats de la gamme de solvant. D'après ces résultats, la structuration envisagée semble donc être l'hydrazinoturn :

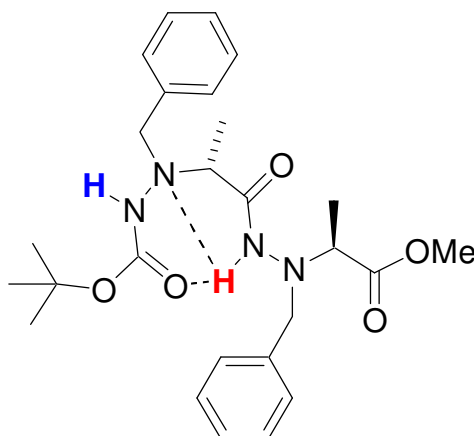


Schéma 87: Structuration envisagée pour **24** en solution dans le $CDCl_3$ après analyses RMN

Nous avons réalisé une analyse Infra-Rouge pour confirmer cette structuration :

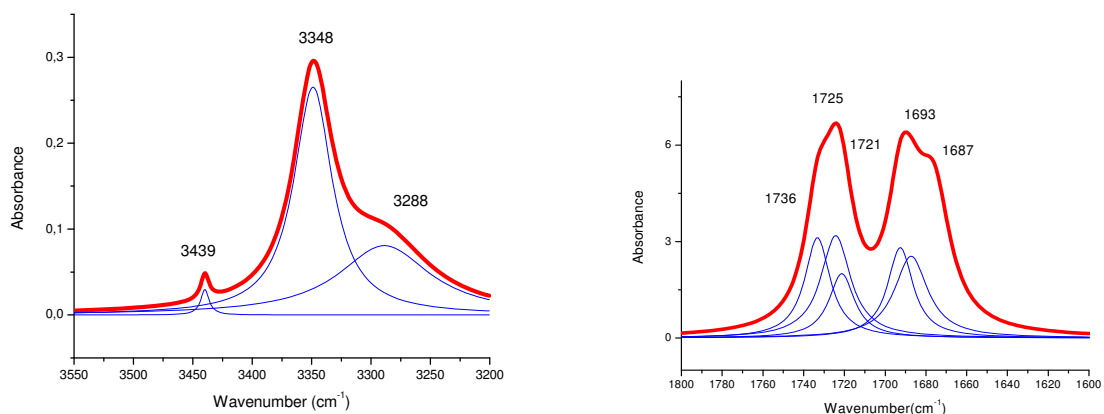


Figure 92: Spectre IR (rouge) de **24** en solution dans le CDCl_3 à 10^{-2}M avec déconvolution (bleu)

La zone des bandes NH présente deux NH liés, correspondant au NH hydrazidique, impliqués dans deux structurations différentes, à 3288 et 3348 cm^{-1} , et un NH libre, le NH carbazidique, à 3439 cm^{-1} . Ces valeurs sont cohérentes à celles observées pour les oligomères de précédentes séries analysées jusqu'ici.

Concernant la zone de vibrations des CO, nous observons deux bandes liées, à 1687 et 1693 cm^{-1} , respectivement attribuées aux CO ester et carbazidique, et trois libres, à 1721 , 1725 et 1736 cm^{-1} , que nous pouvons attribuer aux CO ester, hydrazidique et carbazidique respectivement.

Ces analyses ne semblent pas confirmer exactement la structuration envisagée par les analyses RMN. En effet, deux structurations semblent en compétition. Aux vues du nombre important de bandes CO, le NH hydrazidique semble impliqué dans deux structurations différentes, à savoir l'hydrazinoturn comme supposé précédemment, ainsi que le C_6 , structuration fréquemment observée pour les oligomères esters du côté C-terminal.

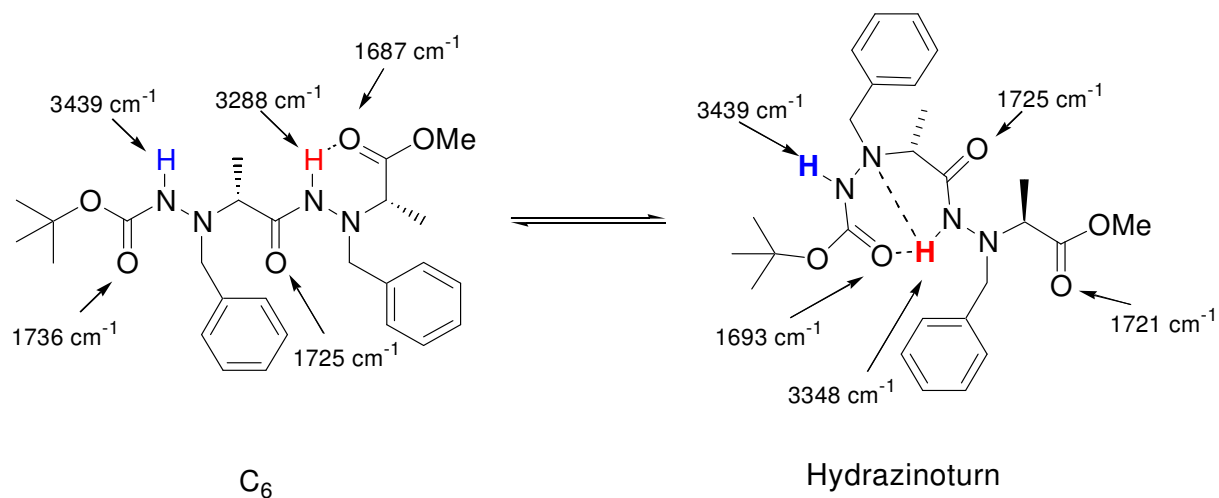


Schéma 88: Equilibre conformationnel envisagé pour **24** en solution dans le $CDCl_3$ après analyse IR

Lorsque la structuration en hydrazinoturn est possible en solution pour nos oligomères, elle semble la première à envisager. Cependant, nous avons pu constater sur les différents oligomères ester étudiés, que le C_6 était également souvent présent du côté C-terminal, structuration qui disparaît lorsque nous passons à la forme amide, dû à la présence d'un NH donneur de liaisons hydrogène. Ce fait se confirme ici.

2. Dimère hétérochiral pur [α - N^a -Bn-hydrazino] amide **25**

Nous avons ensuite réalisé l'étude du dimère amide correspondant :

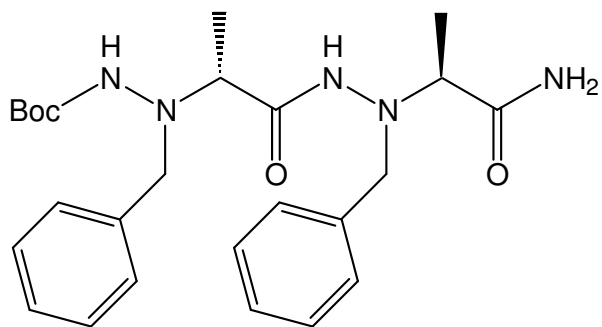


Schéma 89: Structure chimique du dimère amide **25**

Nous avons tout d'abord tenté d'obtenir des cristaux de ce dimère amide. Ils se sont malheureusement avérés non analysables en diffraction des Rayons X dû à une mauvaise diffraction de la lumière.

Nous avons par la suite étudié ce dimère en solution dans le $CDCl_3$.

Les analyses RMN classiques ont été réalisées sur la molécule :

NH	δ ppm	Caractère
NH carbazidique (Boc)	5.64	Libre
NH hydrazidique	9.46	Lié
NH amidique 1	9.33	Lié
NH amidique 2	6.44	Libre

Tableau 41: δ en ppm des protons NH dans le dimère amide **25** à $10^{-2}M$ dans le $CDCl_3$

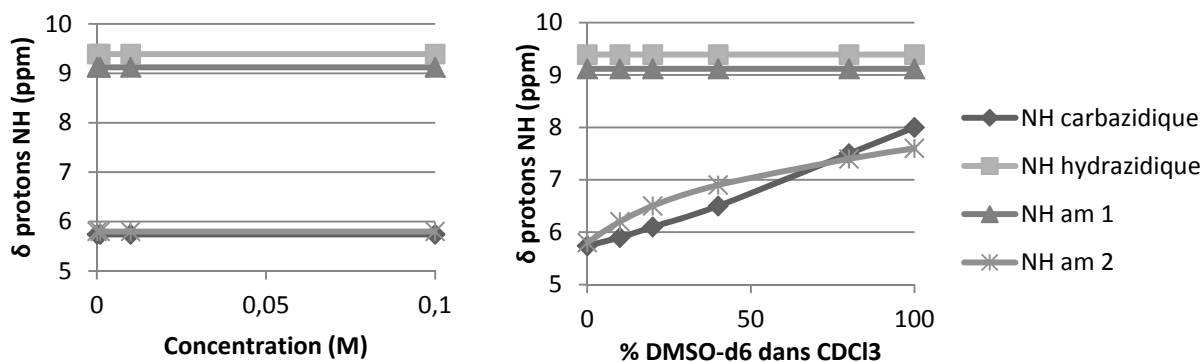


Figure 93: Analyses RMN: δ en ppm des protons NH (a) en variation de concentration de **25** dans le $CDCl_3$. (b) Gamme de solvant DMSO/ $CDCl_3$ de **25** à $10^{-2}M$

Ces analyses montrent deux protons NH fortement liés à 9.46 et 9.33 ppm (fort déblindage), attribués aux NH hydrazidique et amidique respectivement, et deux protons NH libre à 5.64 et 6.44 ppm, attribués aux NH carbazidique et amidique (vert) respectivement. Les valeurs très élevées ainsi que les analyses en variation de concentration et gamme de solvant semblent indiquer des protons NH liés de manière très forte. Aux vues des résultats RMN obtenus, et grâce à la confirmation de l'hydrazinoturn par le $\Delta\delta$ de 2.89 ppm, voici la structure que nous attendions et qui a été confirmée:

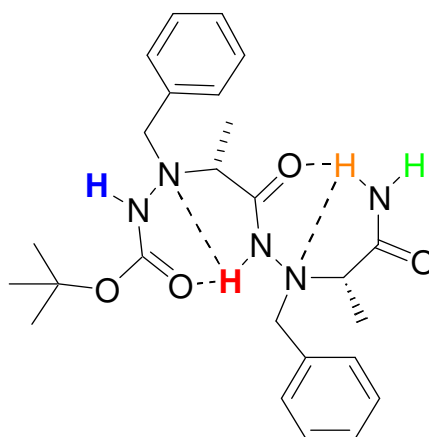


Schéma 90: Structuration envisagée pour **25** en solution dans le $CDCl_3$ après analyses RMN

Nous avons par la suite réalisé l'analyse IR de ce dimère amide :

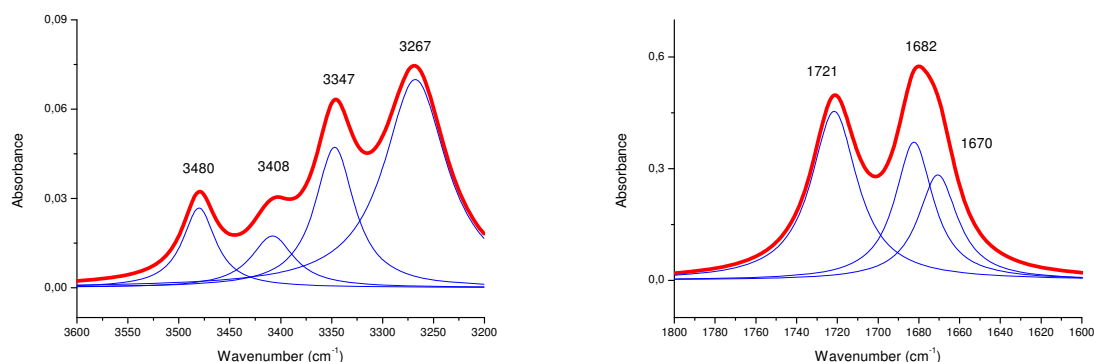


Figure 94: Spectre IR (rouge) de **25** en solution dans le CDCl_3 à 10^{-2}M avec déconvolution (bleu)

Nous observons deux bandes NH liées à 3267 et 3347 cm^{-1} ainsi que deux libres à 3480 et 3408 cm^{-1} , attribuées respectivement aux NH amidique (orange), NH hydrazique, NH carbazidique et NH amidique (vert). Concernant les CO, nous observons deux bandes CO liées à 1682 et 1670 cm^{-1} , ainsi que une bande libre, à 1721 cm^{-1} . Ces valeurs sont respectivement attribuées aux CO hydrazidique, carbazidique et amidique.

Ces attributions ont été faites en accord avec les précédentes analyses IR réalisées pour le dimère ester **24** correspondant.

Cette analyse confirme la structuration envisagée par la RMN, puisque nous pouvons observer deux bandes NH liées, correspondant aux NH impliqués dans les hydrazinoturns, et deux NH libres. De la même manière, deux CO impliqués dans les hydrazinoturns sont observés liés et un CO est libre qui est le CO de la fonction amide terminale.

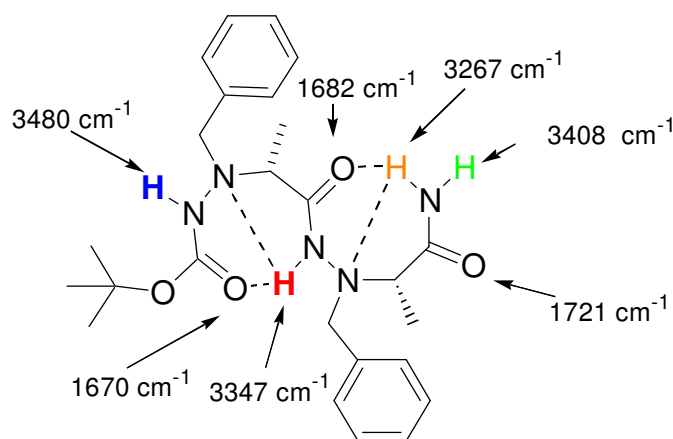


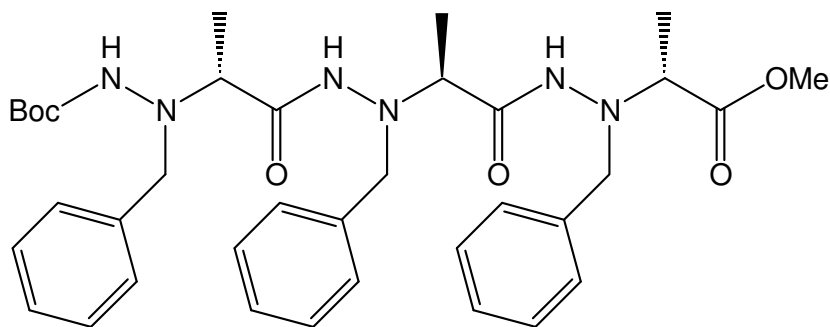
Schéma 91: Structuration envisagée pour **25** en solution dans le CDCl_3 après analyse IR

Comme expliqué dans l'étude du dimère ester correspondant **24**, si la structure du pseudopeptide le permet, l'hydrazinoturn est spontanément la structuration adoptée par les oligomères. Ici, deux hydrazinoturns pouvaient être envisagés à la suite, et c'est effectivement ce que nous prouvent les analyses RMN et IR.

b. Trimères hétérochiraux [α -N ^{α} -Bn-hydrazino] ester et amide **26** et **27**

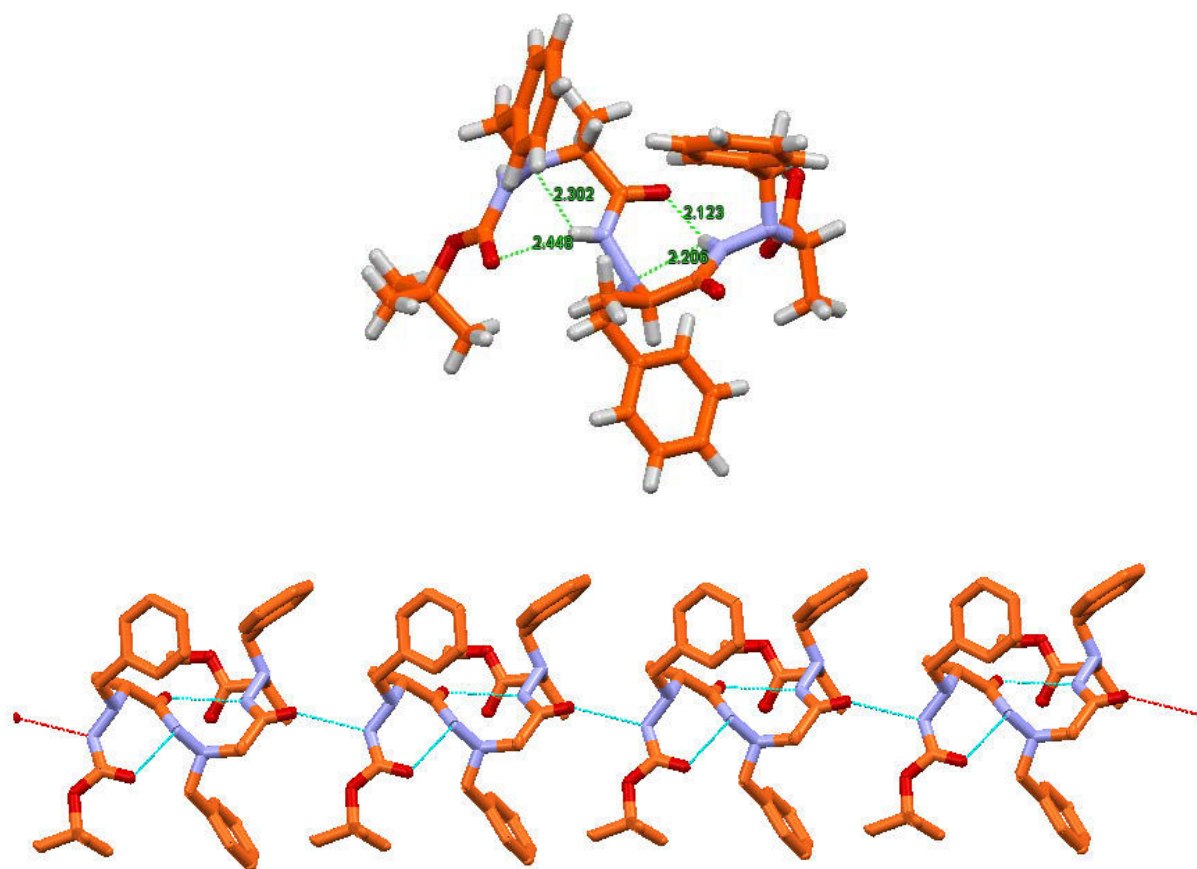
Nous avons par la suite procédé à l'étude conformationnelle des trimères ester et amide **26** et **27** correspondants.

1. Trimère hétérochiral [α -N ^{α} -Bn-hydrazino] ester **26**



*Schéma 92: Structure chimique du trimère amide **26***

Des cristaux ont été obtenus dans un mélange CH₂Cl₂/EP. Voici les résultats de l'analyse aux rayons X :



*Figure 95 : Structuration intra- et intermoléculaire du trimère ester **26** à l'état cristallin*

Structuration observée	Longueur des liaisons intramoléculaires Å	Longueur des liaisons intermoléculaires Å	Nombre de molécules dans la maille
Tête-à-queue	Hydrazinoturn C ₅ /C ₈ 2.302/2.448	2.108	4 (1 conformère)

Tableau 42: Données cristallographiques de **26**

Nous pouvons observer deux liaisons hydrogène intramoléculaires, et une liaison hydrogène intermoléculaire. Les deux liaisons hydrogène intramoléculaires sont responsables de la formation de deux hydrazinoturns dans le squelette du trimère ester. Cette structuration semble donc être l'organisation intramoléculaire privilégiée de ces oligomères purs α -N ^{α} -Bn-hydrazino, en solution jusqu'ici, mais également à l'état cristallin. La liaison hydrogène intermoléculaire est formée entre le CO hydrazidique d'un trimère n, et le NH carbazidique du trimère n+1. Nous sommes donc en présence d'un réseau fibrillaire dans lequel les molécules s'organisent en tête-à-queue. La maille moléculaire comprend 4 molécules, et le cristal est composé d'un seul conformère.

Une étude en solution dans le CDCl₃ a été réalisée afin de comprendre si cette structuration privilégiée en hydrazinoturn est bien subsistante en solution.

NH	δ ppm	Caractère
NH carbazidique	5.48	Libre
NH hydrazidique 1	9.32	Lié
NH hydrazidique 2	9.01	Lié

Tableau 43 : δ en ppm des protons NH dans le dimère ester **26** à 10mM dans le CDCl₃

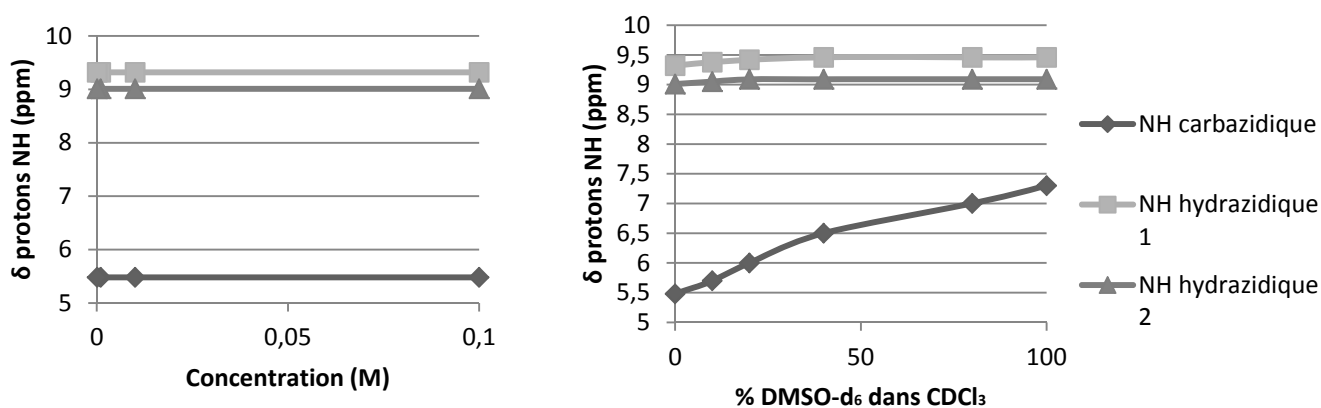


Figure 96: Analyses RMN: δ en ppm des protons NH (a) en variation de concentration de **26** dans le CDCl₃. (b) Gamme de solvant DMSO-d₆/CDCl₃ de **26** à 10⁻²M

Les deux protons hydrazidiques sont liés à 9.01 et 9.32 ppm, et semblent impliqués dans des liaisons intramoléculaires très fortes, tandis que le NH carbazidique à 5.48 est quant à lui libre. Ces valeurs sont cohérentes à celles observées pour nos molécules référence. La structuration que nous espérons en hydrazinoturn semble donc se confirmer:

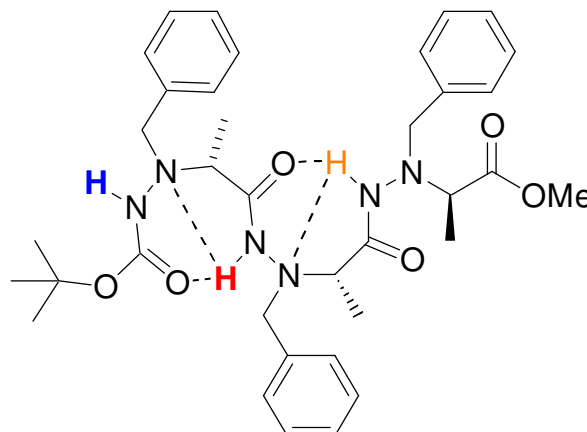


Schéma 93: Structuration envisagée pour le trimère ester **26** en solution dans le $CDCl_3$ après analyses RMN

Une analyse Infra Rouge a ensuite été réalisée :

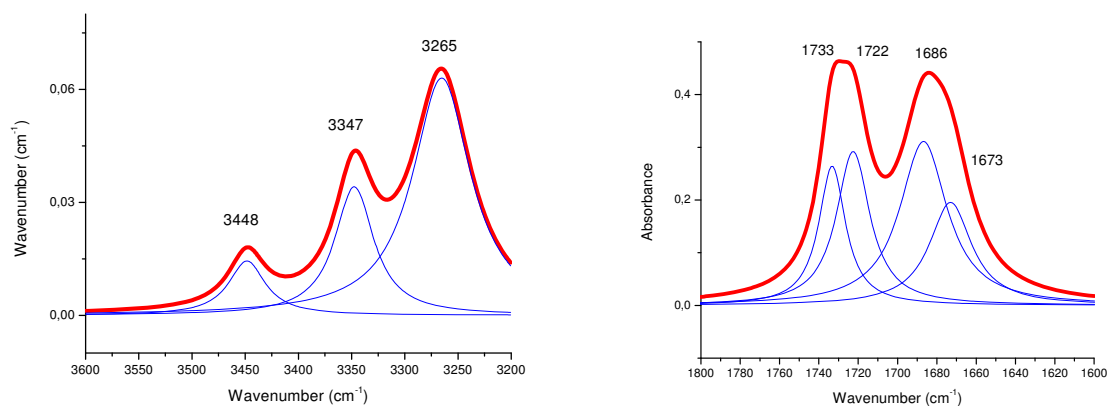


Figure 97: Spectre IR (rouge) de **26** en solution dans le $CDCl_3$ à $10^{-2}M$ avec déconvolution (bleu)

Nous constatons deux bandes NH liées à 3265 et 3347 cm^{-1} attribuées aux NH hydrazidiques et une bande libre à 3448 cm^{-1} correspondant au NH carbazidique. Concernant les CO, deux liés sont visibles à 1673 et 1686 cm^{-1} , attribués au CO hydrazidique et au CO carbazidique, et deux libres à 1722 et 1733 cm^{-1} attribués aux CO hydrazidique et au CO ester. En accord avec les valeurs attribuées au dimère amide **25** de la même série, cette analyse IR confirme les hypothèses faites sur la structuration adoptée après RMN.

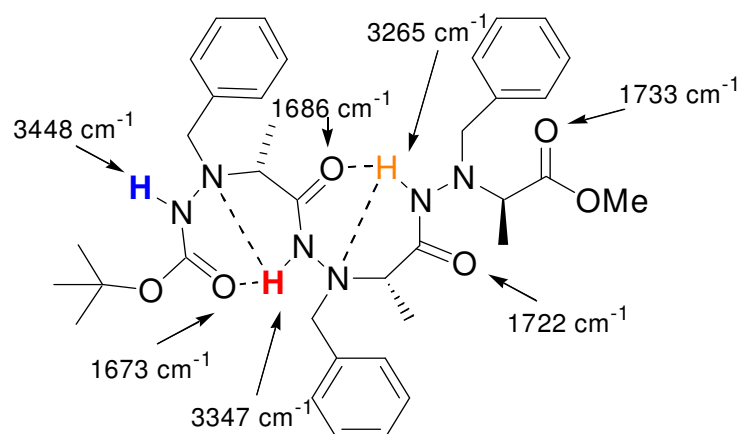


Schéma 94: Structuration envisagée pour le trimère ester **26** en solution dans le CDCl_3 après analyse IR

Cette structuration vient confirmer la structuration spontanée en hydrazinoturn de nos oligomères en solution, comme à l'état solide.

2. Trimère hétérochiral α - N^{α} -Bn-hydrazino amide **27**

Nous avons poursuivi l'étude de cette séquence pour le trimère correspondant amide **27**.

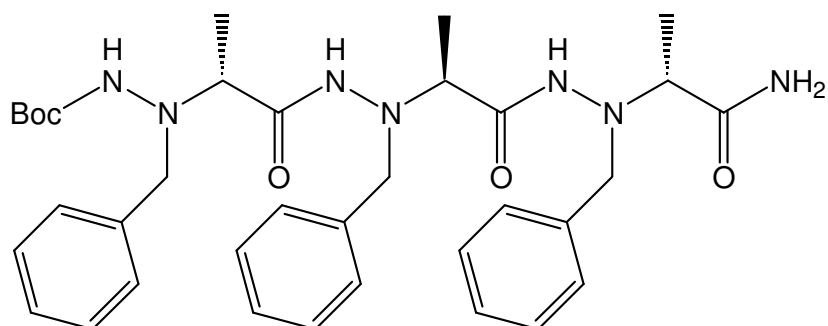


Schéma 95: Structure chimique du trimère amide **27**

Il n'a pas été possible d'obtenir des cristaux analysables en RX. Une étude en solution a été réalisée dans le CDCl_3 afin de comprendre si cette structuration privilégiée en hydrazinoturn est bien subsistante pour des oligomères de plus grande taille.

NH	δ ppm	Caractère
NH carbazidique	5.74	Libre
NH hydrazidique 1	9.39	Lié
NH hydrazidique 2	9.12	Lié
NH amidique 1	8.51	Lié

NH amidique 2	5.80	Libre
---------------	------	-------

Tableau 44: δ en ppm des protons NH dans le trimère amide **27** à $10^{-2}M$ dans le $CDCl_3$

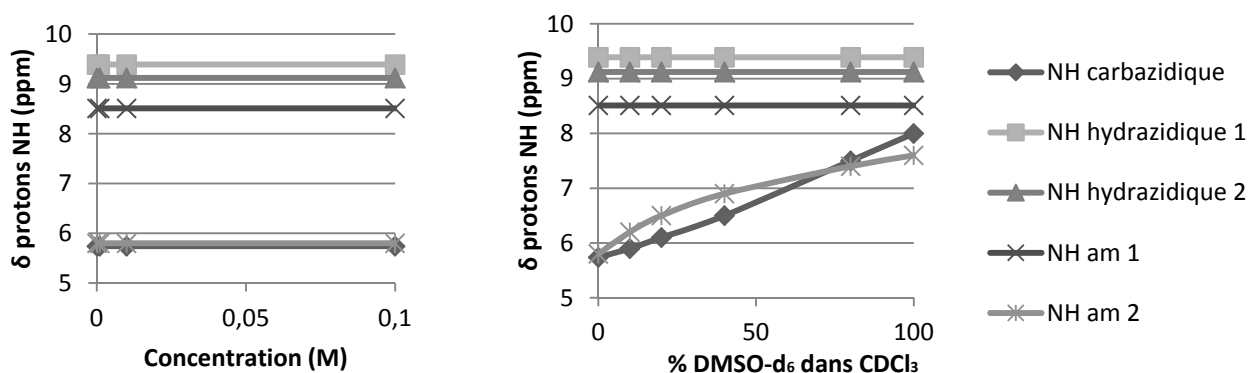


Figure 98: Analyses RMN: δ en ppm des protons NH (a) en variation de concentration de **27** dans le $CDCl_3$. (b) Gamme de solvant DMSO- $d_6/CDCl_3$ de **27** à $10^{-2}M$

Les deux protons hydrazidiques ainsi qu'un proton amidique (rose) sont liés à 9.39, 9.12 et 8.51 ppm respectivement, et semblent impliqués dans des liaisons intramoléculaires très fortes, tandis que le proton NH carbazidique et le deuxième proton NH amidique (vert) sont libres à 5.74 et 5.80 ppm. Les valeurs relevées sont cohérentes avec celles observées pour le trimère ester correspondant. La structuration que nous espérons en hydrazinoturn, compte tenu des résultats du trimère ester **26**, semble donc se confirmer:

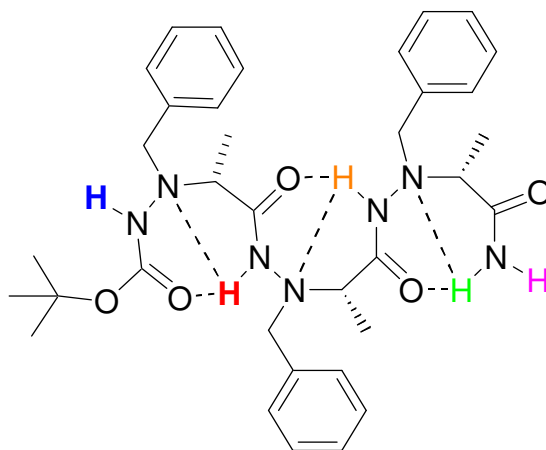


Schéma 96: Structuration envisagée pour **27** en solution dans le $CDCl_3$ après analyses RMN

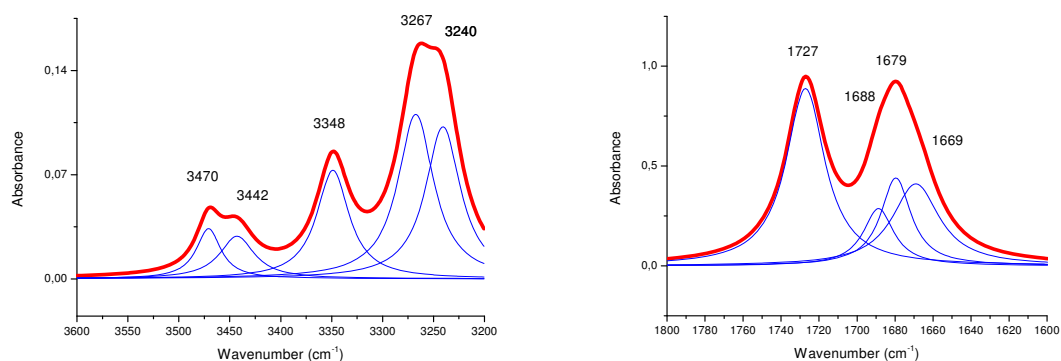


Figure 99 : Spectre IR (rouge) de **27** en solution dans le CDCl_3 à 10^{-2}M avec déconvolution (bleu)

Nous observons cinq bandes NH. Les trois bandes NH liées à 3240 , 3267 et 3348 cm^{-1} sont respectivement attribuées aux NH hydrazidique (orange), amidique (vert) et hydrazidique (rouge). Les deux bandes NH libres sont attribuées aux NH carbazidique et amidique (rouge). Ces attributions sont réalisées en accord avec les précédentes attributions faites sur nos oligomères de plus petites tailles.

Concernant la zone de vibration des CO, quatre bandes sont observées. A 1669 , 1679 et 1688 cm^{-1} , nous observons le CO carbazidique, et les deux CO hydrazidiques respectivement. A 1727 cm^{-1} nous pouvons observer le CO amidique resté libre.

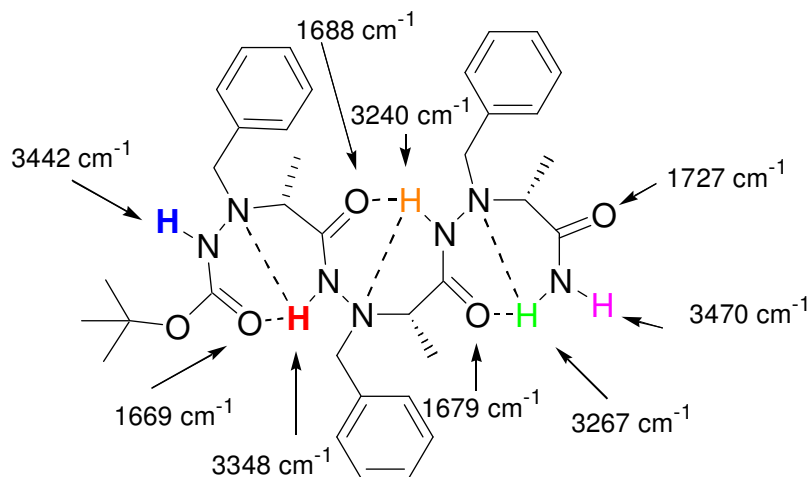


Schéma 97: Structuration envisagée pour **27** en solution dans le CDCl_3 après analyse IR

Comme nous l'attendions, les oligo[α - N^{α} -Bn-hydrazino] sont structurés en enchaînements d'hydrazinoturn en solution dans le CDCl_3 .

c. Tétramère hétérochiral [α -N ^{α} -Bn-hydrazino] ester **28**

Malgré le faible rendement obtenu, nous avons cependant pu procéder à l'étude en solution de ce tétramère **28**.

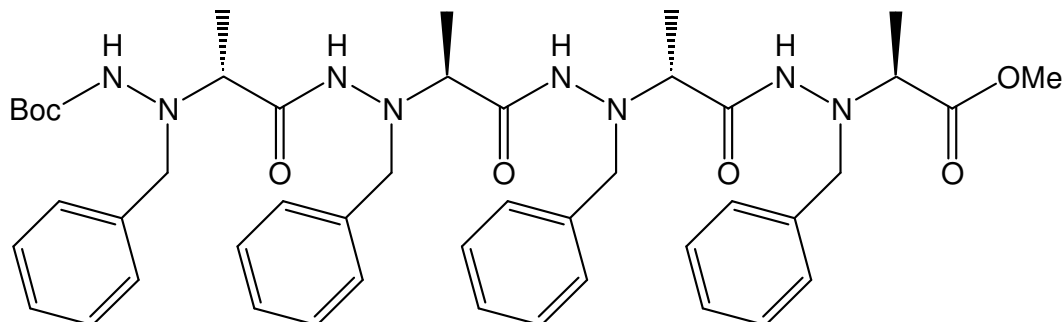


Schéma 98: Structure chimique du tétramère ester pur hydrazino **28**

Par manque de matière, nous n'avons pas pu procéder à des essais de cristallisation. Nous nous sommes donc contentés de l'étude en solution dans le CDCl₃.

NH	δ ppm	Caractère
NH carbazidique	5.80	Libre
NH hydrazidique 1	9.27	Lié
NH hydrazidique 2	9.81	Lié
NH hydrazidique 3	8.92	Lié

Tableau 45: δ en ppm des protons NH dans le tétramère ester **28** à 10⁻²M dans le CDCl₃

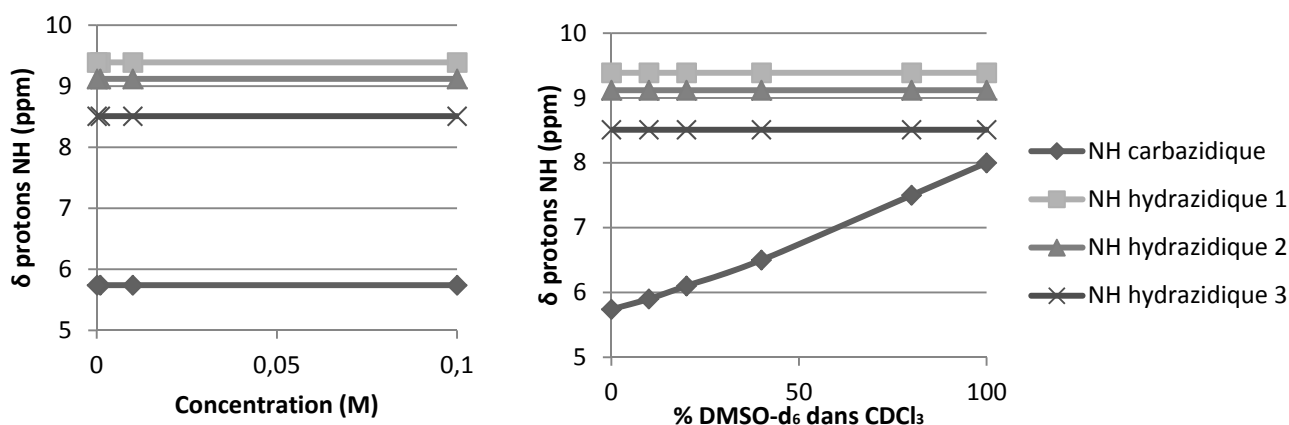


Figure 100: Analyses RMN: δ en ppm des protons NH (a) en variation de concentration de **28** dans le CDCl₃. (b) Gamme de solvant DMSO-d₆/CDCl₃ de **28** à 10⁻²M

Les trois protons hydrazidiques semblent impliqués dans des liaisons intramoléculaires très fortes, tandis que le proton NH carbazidique est libre. La structuration que nous espérons en

hydrazinoturn en donc confirmer sur cet oligomère de plus grande taille. Ce résultat était attendu, puisque l'intérêt de passer par les amides correspondants réside également dans le fait de simuler la structuration de l'oligomère n+1, grâce à l'ajout du NH₂ terminal. Nous nous attendions donc à observer la même structuration qu'observée pour le trimère amide **27**.

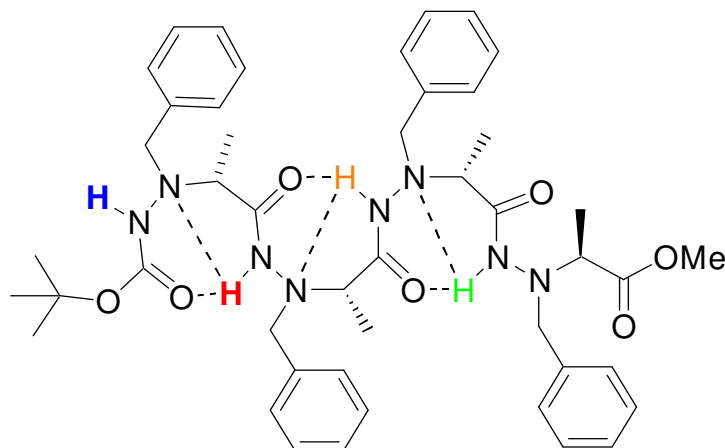


Schéma 99: Structuration envisagée pour **28** en solution dans le CDCl₃ après analyses RMN

Les faibles quantités de matières obtenues ne nous ont pas permis de réaliser l'analyse Infra-Rouge. Si la structuration supposée s'avère être exacte, nous pouvons confirmer la structuration générale en hydrazinoturn de cette séquence oligomérique.

d. Conclusion

L'étude des oligomères [α -N ^{α} -Bn-hydrazino], du dimère au tétramère, sous leur forme ester et amide, a permis d'établir une structuration générale de ces derniers en solution dans le CDCl₃, impliquant une série d'hydrazinoturns consécutifs. Cette forte structuration a également été observée à l'état cristallin, sur le trimère ester.

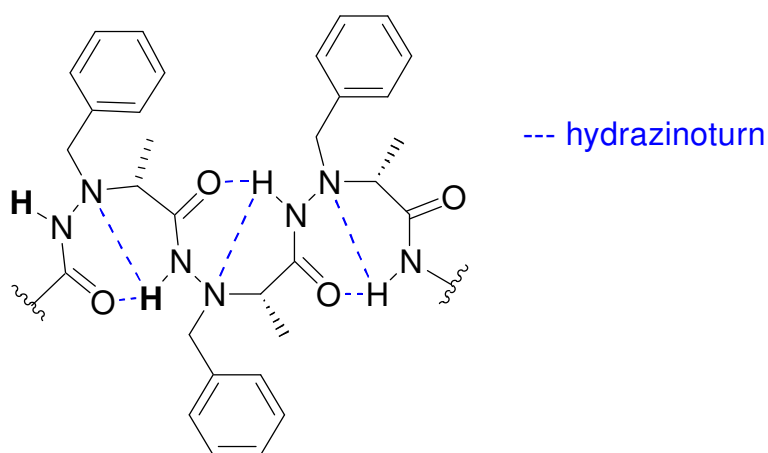


Schéma 100: Structuration envisagée pour les oligomères [α -N ^{α} -Bn-hydrazino] en solution dans le CDCl₃

De même que pour la séquence mixte 1:1[$\alpha/\alpha\text{-N}^\alpha\text{-Bn-hydrazino}$], nous pouvons ici faire le parallèle avec les travaux Philippe Le Grel, pour qui les purs aza- β^3 forment une succession d'hydrazinoturn en solution dans le CDCl_3 . La présence d'une chaîne latérale sur le C^α du motif $\alpha\text{-N}^\alpha\text{-Bn-hydrazino}$ ne semble donc pas avoir d'influence sur la structuration de ces oligomères purs en hydrazinoturn. De la même manière, l'équipe de Yang a travaillé sur les purs α -aminoxy. Eux constatent une succession de N-O turn, et nous une succession d'hydrazinoturn, observables en solution comme à l'état cristallin dans les deux cas. Ces deux familles d'oligomères, ne diffèrent que par l'hétéroatome impliqué dans le squelette (azote ou oxygène), et suivent donc les mêmes règles de structuration en solution dans le CDCl_3 .

VII. Conclusion sur l'étude conformationnelle des trois séquences oligomériques

Nous avons pu, lors de cette première partie, établir des règles générales de structurations d' $\alpha\text{-N}^\alpha\text{-Bn-hydrazino}$ particuliers, purs et mixtes, en solution dans le CDCl_3 , grâce à des expériences RMN et IR.

Ainsi, nous avons confirmé que les oligomères mixtes 1:1[$\alpha/\alpha\text{-N}^\alpha\text{-Bn-hydrazino}$] se structuraient en alternance d'hydrazinoturn et de γ -turn. Le $\Delta\delta$ de ce dernier a d'ailleurs été établi à 1 ppm. De plus, nous avons pu démontrer que les dimères esters de cette série avaient la capacité de s'autostructurer en feuillets β torsadés dans le cristal, avec un contrôle du sens de l'hélice grâce à la configuration absolue portée par le motif α -aminé.

Concernant les oligomères mixtes 1:1[$\beta/\alpha\text{-N}^\alpha\text{-Bn-hydrazino}$], malgré l'absence du tétramère, nous pouvons supposer une structuration de ces oligomères particulier en solution dans le CDCl_3 . Ces derniers, composés d'un acide β -aminé dépourvu de chaînes latérales, semblent se structurer en hydrazinoturn impliquant le squelette du motif pseudopeptidique. Le C_8 attendu, en remplacement du C_7 observés pour les mixtes, n'a pas été observé. Nous avons pu observer le dimère ester 1:1[$\beta/\alpha\text{-N}^\alpha\text{-Bn-hydrazino}$] à l'état cristallin. Une structuration en C_6 intramoléculaire est observée, impliquant le motif $\alpha\text{-N}^\alpha\text{-Bn-hydrazino}$. Cette structuration est également obtenue en solution pour ce dimère. Il est à noter que ce pseudocycle en C_6 est souvent observé dans les oligomères de petites tailles lorsque l'hydrazinoturn n'est pas envisageable par la structure chimique.

Enfin, la série d'oligomères purs [$\alpha\text{-N}^\alpha\text{-Bn-hydrazino}$] a montré une structuration en succession d'hydrazinoturn, en solution dans le CDCl_3 . Cette structuration en hydrazinoturn, estimée forte en solution, l'est au point d'être systématiquement observée à l'état cristallin également. Lorsque cette structuration est possible, elle est privilégiée par nos oligomères.

Il est à noter que lors de l'étude des monomères $\alpha\text{-N}^\alpha\text{-hydrazino}$ amides, nous avons pu constater que l'hydrazinoturn n'était pas systématiquement formé, ou tout au moins n'était pas la seule structuration présente en solution dans le CDCl_3 . L'encombrement des chaînes latérales ainsi que leur configuration absolue étaient des facteurs influençant la structuration

privilégiée en solution. Cet équilibre hydrazinoturn/C₆ a pu également être observé sur des oligomères esters des différentes séries.

En vues d'applications futures, en particulier biologiques, il aurait été intéressant de pouvoir constater l'organisation adoptée par nos oligomères dans un solvant protique comme le MeOH, ou biocompatible, comme l'eau. Cependant, nous avons tenté de solubiliser nos oligomères dans l'eau, mais ils se sont révélés insolubles. En effet, nos composés étant protégés en Boc du coté *N*-terminal, et en ester du coté *C*-terminal, la solubilité dans l'eau n'a pas été possible. Il pourrait être intéressant de déprotéger nos extrémités en alcool ou acide, afin de favoriser la solubilisation dans l'eau et ainsi pouvoir observer la structuration adoptée dans ce solvant biocompatible.

Enfin, en vue de pouvoir prédire la structure tertiaire des oligomères de grandes tailles correspondant à nos séries, il serait intéressant de réaliser des expériences de modélisation moléculaire. En effet, afin de pouvoir utiliser ces composés dans diverses applications biologiques ou pharmaceutiques, il serait préférable de mettre en lumière la structure tertiaire privilégiée par nos composés (hélices, rubans, etc...).

PARTIE B :
Synthèse et étude conformationnelle de cyclotétramères 1:1[α/α -N ^{α} -hydrazino]. Etude des paramètres influençant l'organisation nanotubulaire à l'état cristallin.

Introduction

Les cyclotérapeptides sont des β -turns cycliques, composés de quatre acides α -aminés consécutifs, et ont la capacité de mimer les protéines, grâce à leur reconnaissance et sites de liaisons dans de nombreux phénomènes biologiques.¹⁰⁵

Depuis plusieurs décennies, les chercheurs portent un réel intérêt aux cyclotérapeptides, de par leurs nombreuses activités potentielles d'un point de vue médical. De nombreux cyclotérapeptides biologiquement actifs ont été découverts, mais seulement une faible part d'entre eux a été entièrement étudiée. La faible masse moléculaire des cyclotérapeptides semblent être un avantage biologique, lors de l'activité cytotoxique, phytotoxique, ou encore lors de phénomènes « hôte-invité ».¹⁰⁶

Le premier et principal avantage des cyclotérapeptides réside dans la faible flexibilité de leur squelette, en comparaison aux homologues linéaires.¹⁰⁷ Des études ont démontré que la cyclisation pouvait forcer les inhibiteurs ou substrats à adopter une conformation privilégiant la liaison protéase, appelée β -strand. Ils sont plus rigides et mènent à un nombre plus réduit de conformations. Cette nouvelle propriété leur offre un fort potentiel pour la reconnaissance biologique.

Cependant, les cyclotérapeptides, et cyclopeptides de manière plus générale, présentent des inconvénients, dont les principaux sont leur faible résistance aux protéases, ou encore les difficultés de cyclisation. C'est donc ici que naît l'intérêt pour les cyclopseudo-peptides, issus de pseudo-peptides linéaires. Plusieurs groupes de recherche se sont intéressés à la synthèse de cyclopseudo-peptides. Nous y reviendrons par la suite.

De nombreux macrocycles, naturels ou synthétiques, présentant des activités biologiques utilisés dans la conception de médicaments ont été décrits.^{105,106} Dans cette optique, la synthèse de pseudo-peptides cycliques s'est développée, en vue de l'élaboration de structures de secondaires bien définies ; leurs intérêts sont nombreux. En effet, ils présentent des propriétés chimiques et physiques dépendantes de leur structure (squelette, chaînes latérales) mais surtout, un diamètre interne qui varie en fonction du nombre d'unités présentes dans la structure.

Parmi les différentes structures secondaires et tertiaires que peuvent compter les cyclotérapeptides, les nanotubes tendent à prendre une place importante. En effet, la biocompatibilité et la biodégradabilité de ces molécules naturelles en font de très bons candidats pour la conception de nanotubes en vues d'applications biologiques.

Récemment, il a été démontré au laboratoire qu'un cyclotétramère hétérochiral mixte 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino] avait la capacité de s'organiser en nanotubes à l'état cristallin.⁴⁰ Dans cette optique, nous avons souhaité synthétiser et étudier divers cyclotétramères mixtes formés à partir de motifs α - N^α -hydrazino, plus précisément α - N^α -hydrazino ou aza- β^3 . Le but de cette étude est de comprendre les différents paramètres influençant cette organisation nanotubulaire à partir de ces cyclopseudo-peptides.

Chapitre 1 : Synthèse des cyclotétramères 30-37

I. Introduction

Dans ce chapitre, nous décrivons la synthèse des macrocycles **30** à **37**, utiles à l'analyse conformationnelle désirée. Ce travail a été réalisé en collaboration avec le laboratoire de Philippe Le Grel, pour les composés **35** et **36**.

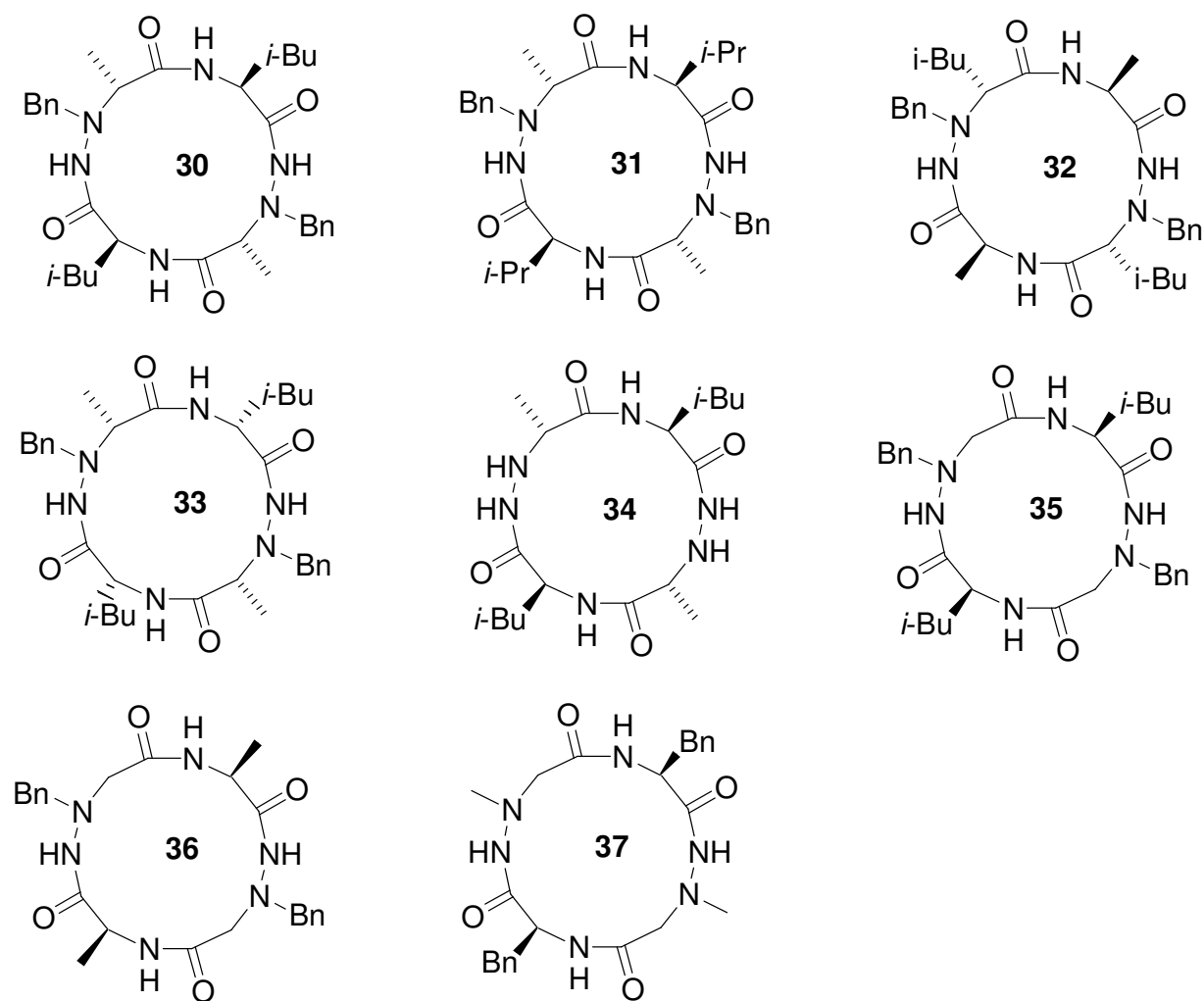


Schéma 101: Structures chimiques des différents cyclotétramères synthétisés et étudiés

Nous avons donc récemment publié des travaux concernant le cyclotétramère 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino] hétérochiral **30**, et avons démontré sa capacité à s'organiser en nanotubes à l'état cristallin et gel, de manière bien définie.³⁹ Ces résultats comme guide, nous avons ainsi souhaité étudier les cyclotétramères hétérochiraux 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino] **31** et **32** afin de comprendre plus amplement l'influence des chaînes latérales sur l'organisation à l'état cristallin de nos cyclotétramères. La synthèse et l'étude de l'analogue homochiral de **30**, **33**,

permettra de comprendre l'influence de la configuration absolue sur l'organisation adoptée. La synthèse de **34**, 1:1[α/α -hydrazino], dépourvu de chaîne latérale sur le N^α , nous informera de l'importance du groupement benzyle dans la structure et plus généralement de la présence d'un groupement sur cet azote, pour l'obtention de nanotubes. En effet, nous avons jusqu'ici supposé que le groupement benzyle jouait un rôle dans l'organisation nanotubulaire de nos macrocycles, grâce à des interactions de type π - π stacking.

Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés à l'importance du motif pseudopeptidique impliqué dans le squelette macrocyclique. Ainsi, nous avons entrepris l'étude des cyclotétramères 1:1[$\alpha/\text{aza-}\beta^3$] **35** et **36**, analogues aza- β^3 des cyclotétramères 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino] **30** et **32**. Enfin, le macrocycle 1:1[$\alpha/\text{aza-}\beta^3$] **37**, sera étudié afin de comprendre encore plus intensément le rôle joué par les chaînes latérales portées par l'azote sp^3 . De plus, ce dernier est le seul macrocycle N^α protégé ne portant pas le groupement benzyle comme groupement protecteur sur le N^α . Son étude nous permettra de comprendre l'importance de ce groupement benzyle placé stratégiquement sur le N^α .

Nous allons à présent tenter de dresser une liste non exhaustive des synthèses de cyclopseudopeptides décrites dans la littérature, afin d'aboutir à la meilleure stratégie de cyclisation à envisager pour la synthèse de nos cyclotétramères.

La première synthèse de cyclotétramères pseudopeptidiques est attribuée à Karle et al.¹⁰⁸, avec la synthèse d'un cyclotétramère hétérogène α/β .

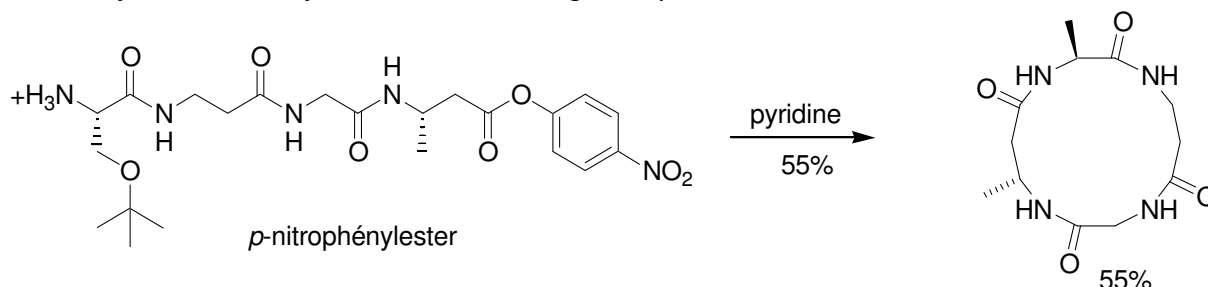


Schéma 102: Synthèse du premier cyclotétrapseudopeptide par Karle et al.

De nombreuses recherches se sont portées sur de nouveaux agents de couplages rendant les rendements bien meilleurs. S'en sont donc suivies de nombreuses synthèses de macrocycles pseudopeptidiques, faisant varier les squelettes pseudopeptidiques, les conditions de cyclisation, par le biais de divers agents de couplages, ou encore la taille du macrocycle. L'équipe de Yang a réalisé la synthèse d'un cyclohexamère 1:1[α/α -aminoxy].¹⁰⁹

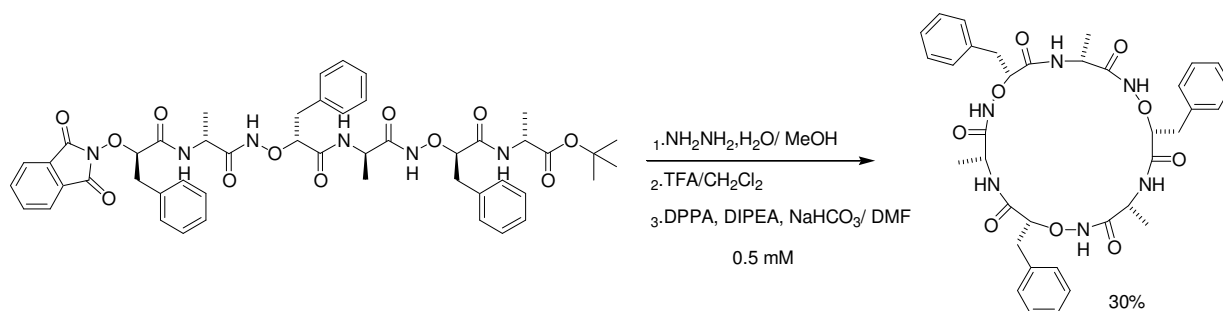


Schéma 103: Synthèse d'un cyclohexamère mixte 1:1 [α/α -aminoxy] par Yang et al.

Le rendement global de 30% pourrait en faire une méthode de choix, mais des études ont suivi, et ont permis d'obtenir des rendements encore plus élevés.

Récemment, Guichard et son équipe ont réalisé la synthèse d'oligo-urées cycliques, dont le tétramère, avec un bon rendement de cyclisation de 62%, en utilisant la DIPEA.¹¹⁰

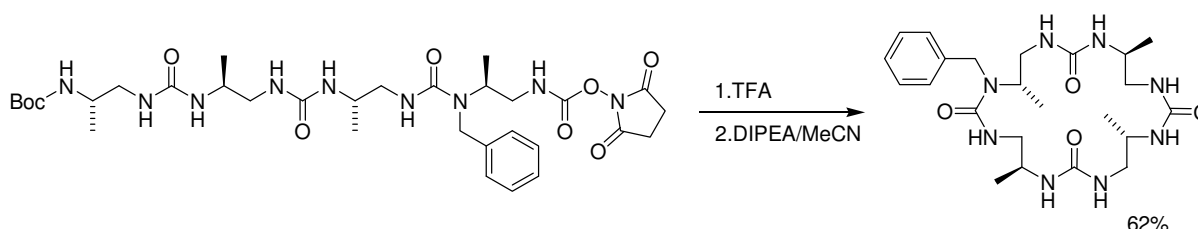


Schéma 104: Synthèse d'une cyclotétra-urée par Guichard et al.

L'équipe de Philippe Le Grel a par la suite travaillé sur la synthèse des cyclotétra- et hexamères purs aza- β^3 .^{37,98} Ces résultats ont rapporté les meilleurs rendements jamais observés pour une cyclisation de ce type de composés.

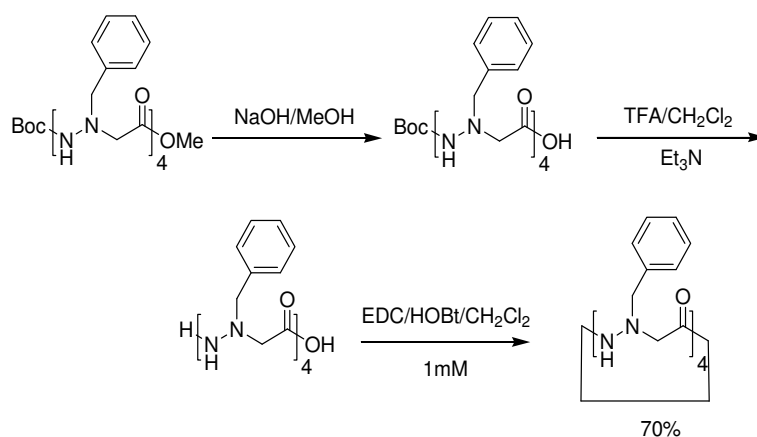


Schéma 105: Synthèse d'un cyclotétramère pur aza- β^3 par Le Grel et al.

Plus récemment et lors des travaux de thèse de Ralph Olivier Moussodia, une stratégie de synthèse efficace de macrocycles 1:1[α/α - N^α -hydrazino] a été optimisée, en se basant sur la méthode de cyclisation établie par l'équipe de Philippe Le Grel précédemment décrite. Plusieurs conditions de cyclisation ont été testées, avec différents agents de couplage

notamment, et c'est dans les conditions suivantes, utilisation de HBTU comme agent de couplage, à très haute dilution, que les meilleurs rendements ont été obtenus. En effet, il est généralement nécessaire lors d'une cyclisation de se placer à une concentration très basse, dans le but de favoriser la réaction intramoléculaire, au détriment des réactions intermoléculaires possibles (oligomérisation).

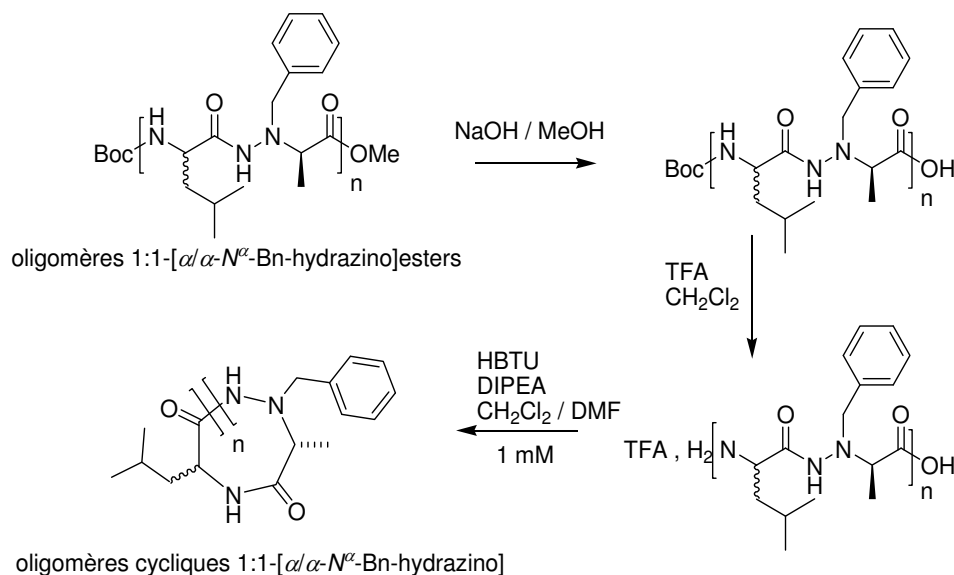


Schéma 106: Cyclisation des 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino]mères

Ainsi, en suivant la stratégie de cyclisation précédemment décrite, nous avons tenté de réaliser la synthèse des cyclotétramères 1:1[α/α - N^α -hydrazino] **31-33**.

II. Synthèse des macrocycles 30-37

a. Synthèse des cyclotétramères 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino] 30-33

Dans un premier temps, nous avons procédé à la synthèse des cyclotétramères de la série [α/α - N^α -Bn-hydrazino]. Nous avons entrepris à nouveau la synthèse selon la stratégie mise au point au laboratoire des cyclotétramères **30** et **33**, ainsi que la première synthèse du cyclotétramère **31**. Le macrocycle **32** avait quant à lui été synthétisé au laboratoire par Andrea Bordessa lors d'un post-doctorat, en suivant la même stratégie de synthèse.

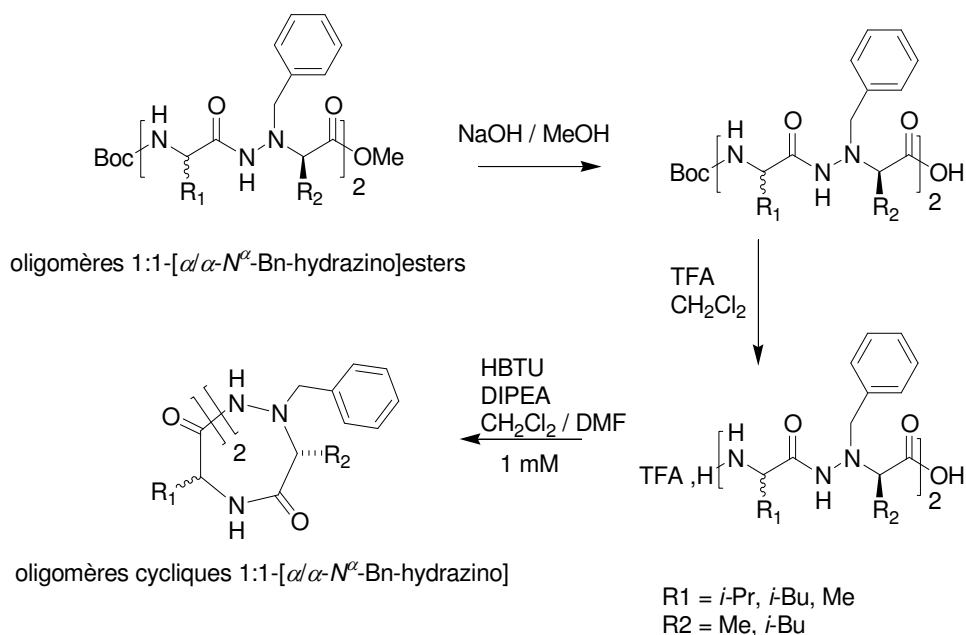


Schéma 107: Réaction de cyclisation des macrocycles 30-33

Après déprotection du côté C-terminal par saponification, dans le MeOH en présence de NaOH, durant une nuit, le côté N-terminal est déprotégé dans les conditions classiques de déprotection du groupement Boc, TFA dans du CH₂Cl₂ pendant 4h à température ambiante. Le précurseur totalement déprotégé de la cyclisation est ainsi obtenu quantitativement.

La cyclisation s'effectue à très haute dilution, afin de minimiser les chances de réaction intermoléculaire, qui amènerait à une oligomérisation de notre tétramère linéaire. L'agent de couplage sélectionné est le HBTU. Les conditions de réaction sont identiques à celles du couplage des oligomères linéaires, du HBTU (1.2 eq.) dans un mélange CH₂Cl₂/DMF, en présence de DIPEA. Le temps de réaction est de 7 jours, dû à la concentration qui, très faible, ralentit grandement la vitesse de réaction.

Une fois la réaction terminée, le mélange réactionnel est traité. Ce dernier est ensuite solubilisé dans un minimum de MeOH et placé au congélateur pendant 2 jours. Le cyclotétramère pur précipite et est ainsi récupéré par filtration sur Büchner.

Ainsi, les cyclotétramères hétéro- et homochiraux **30-33** sont obtenus avec des rendements variant de 45 à 51%.

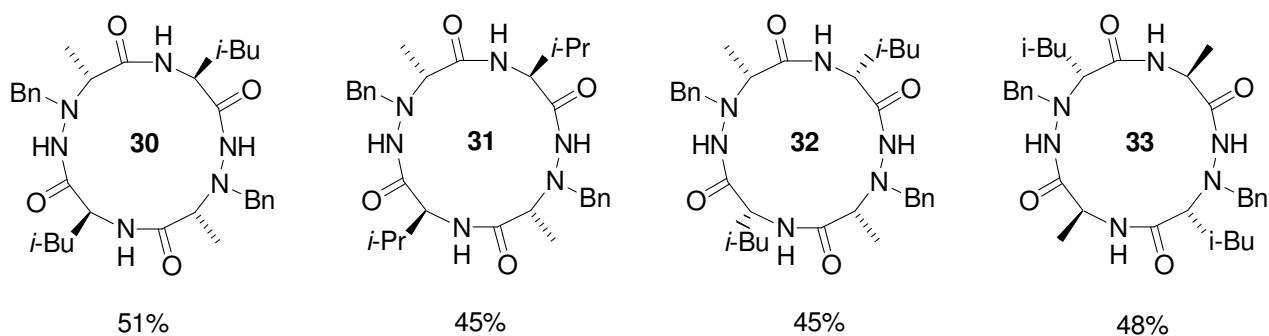


Schéma 108 : Structures chimiques et rendements des cyclotétramères 30-33

b. Synthèse du cyclotétramère hétérochiral débenzylé [α/α -hydrazino] 34

Un des objectifs de cette deuxième partie était de pouvoir accéder, à partir du cyclotétramère **30**, à une série de macrocycles comportant des chaînes latérales diverses sur l'azote sp^3 . Pour se faire, nous avons tenté de débenzyle le N^α du motif α - N^α -hydrazino, du cyclotétramère **30**, pour accéder au macrocycle **34**.

Nous avons donc tenté la débenzylation par hydrogénation, en suivant les mêmes conditions appliquées par Philippe Le Grel pour la débenzylation de ces macrocycles purs aza- β^3 .³⁷

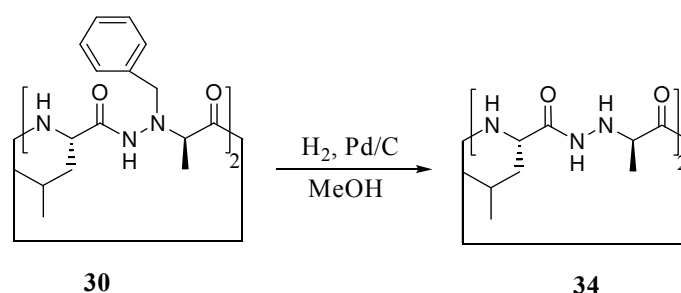


Schéma 109: Réaction de débenzylation du macrocycle 30

D'après les résultats RMN obtenus, la débenzylation semble quantitative. Cependant, de gros problèmes de solubilité du produit dans les solvants usuels ont été rencontrés lors de la caractérisation de ce produit.

Les problèmes de solubilité rencontrés pour ce macrocycle débenzylé ne sont pas totalement surprenant. En effet, ce problème avait déjà été soulevé lors de précédents travaux visant la synthèse de monomères α -hydrazino, comme expliqué en toute première partie de ce manuscrit concernant les travaux d'Isabelle Bouillon. De plus, en 2013, une étude a été publiée par notre équipe sur la synthèse d' [α/α -hydrazino], et des problèmes de solubilité ont été relevés à partir du tétramère linéaire.¹¹¹

Ces problèmes de solubilisation, nous ont empêchés de poursuivre l'objectif visant à obtenir différents cyclotétramères 1:1[α/α - N^α -hydrazino] avec des groupements protecteurs sur le N^α différents, par refunctionalisation de cet azote N^α débenzylé.

c. Synthèse des cyclotétramères 1:1[$\alpha/aza-\beta^3$] 35-37

Ces macrocycles ont été synthétisés lors d'une thèse réalisée par Clémence Mocquet dans l'équipe de Philippe Le Grel pour les macrocycles **35** et **36**, et au laboratoire lors d'un post-doc réalisé par Arnaud Salaün pour le macrocycle **37**. La méthode de cyclisation choisie a été celle appliquée aux purs aza- β^3 par l'équipe de Philippe Le Grel, utilisant non pas HBTU mais l'agent de couplage HOBt/EDC.

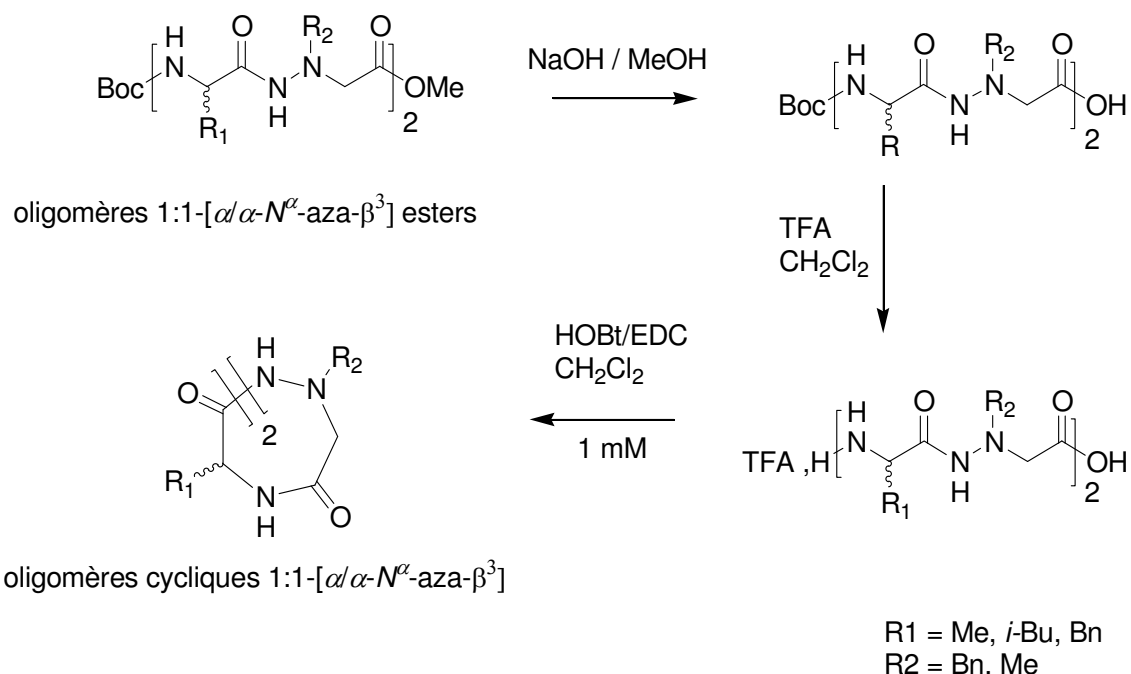


Schéma 110 : Réaction de cyclisation des macrocycles **35-37**

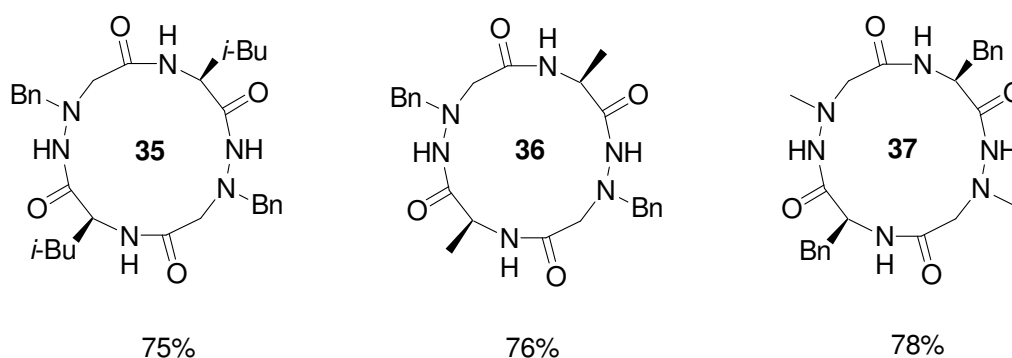


Schéma 111: Structures chimiques et rendements des cyclotétramères **35-37**

L'étape de cyclisation utilisant HOBt/EDC comme agent de couplage, et appliqué aux oligomères mixtes 1:1[α /aza- β^3] s'avère très efficace, et permet un rendement pour cette étape clé très élevé, de l'ordre de 75%.

En effet, l'équipe de Philippe Le Grel a mis en évidence la grande sensibilité de la réaction de cyclisation à l'encombrement lors de travaux sur la cyclisation de purs aza- β^3 . A mesure que les chaînes latérales s'encombrent, les rendements chutent.³⁷

Ainsi, nous pouvons supposer que les rendements plus faibles observés pour la cyclisation des cyclotétramères mixtes 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino], comparés ceux des mixtes 1:1[α/aza - β^3], sont liés à la présence d'une chaîne latérale supplémentaire, augmentant ainsi l'encombrement.

d. Conclusion sur la synthèse des macrocycles

Pour conclure sur la synthèse de ces différents macrocycles, la stratégie de synthèse optimisée par Ralph-Olivier Moussodia pour l'obtention de cyclotétramères 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino] a été appliquée ici de manière efficace afin d'obtenir les macrocycles **30-33**. Les macrocycles **35-37**, 1:1[α/aza - β^3], ont quant à eux été synthétisés en utilisant une stratégie différente, élaborée par l'équipe de Philippe Le Grel, où l'agent de couplage diffère, et qui permet d'accéder à ces cycles avec des rendements très satisfaisants.

Macrocycle	Nombre d'étapes	Condition de cyclisation	Rendement de la cyclisation
30	12	HBTU/DIPEA, CH ₂ Cl ₂ /DMF	51%
31	12	HBTU/DIPEA, CH ₂ Cl ₂ /DMF	45%
32	12	HBTU/DIPEA, CH ₂ Cl ₂ /DMF	45%
33	12	HBTU/DIPEA, CH ₂ Cl ₂ /DMF	48%
35	10	HOBt/EDC, CH ₂ Cl ₂	75%
36	10	HOBt/EDC, CH ₂ Cl ₂	76%
37	10	HOBt/EDC, CH ₂ Cl ₂	78%

Tableau 46: Rassemblement des résultats de synthèse des cyclotétramères **30-37**

Nous pouvons aisément noter que les meilleurs rendements de cyclisation sont obtenus pour les composés 1:1[α/aza - β^3]. Les rendements de cyclisation des cyclotétramères mixtes 1:1[α/α - N^α -hydrazino] sont plus faibles. Ce résultat peut être expliqué par l'encombrement stérique des oligomères linéaires avant cyclisation. En effet, en 2008, Philippe Le Grel et son équipe ont réalisé une étude sur la synthèse de macrocycles purs aza- β^3 , et rendent compte d'une diminution du rendement de la cyclisation à mesure que l'encombrement des chaînes latérales augmente (de 85 à 15%). L'encombrement stérique des macrocycles 1:1[α/α - N^α -hydrazino] est bien plus important que celui des analogues 1:1[α/aza - β^3], de par l'ajout d'une chaîne latérale sur le motif pseudopeptidique. Les rendements moins élevés sont donc bien en accord avec les résultats observés par Philippe Le Grel. Nous avons tenté de synthétiser ces

derniers par la méthode appliquée aux cyclotétramères mixtes 1:1[α /aza- β^3], mais les rendements se sont avérés très mauvais.

De plus, il est à noter que la synthèse des cyclotétramères 1:1[α /aza- β^3] compte 10 étapes pour accéder au macrocycle, tandis que les analogues 1:1[α / α - N^α -hydrazino] nécessitent 12 étapes.

Il est cependant difficile de conclure sur la meilleure stratégie de synthèse à adopter, car les conditions de cyclisation utilisées n'ont pas été les mêmes pour tous les cyclotétramères.

Chapitre 2 : Etude conformationnelle des différents cyclotétramères

I. Introduction

L'objectif de ces travaux est de comprendre les facteurs influençant une organisation en nanotubes à partir de cyclopeptide mixtes impliquant un motif α - N^α -hydrazino. En effet, il a été démontré que le macrocycle 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino] **30** avait la capacité de se structurer ainsi à l'état cristallin, grâce à un réseau de liaisons hydrogène intermoléculaires.

Après avoir réalisé un rappel sur les nanotubes formés à partir de cyclopeptides/cyclopeptide mixtes ainsi que leurs diverses applications, nous tenterons de mettre en lumière les différents paramètres influençant cette organisation à partir de nos cyclotétramères [α/α - N^α -hydrazino], en décrivant et comparant les différents cyclotétramères entre eux.

II. Les nanotubes

Les nanotubes organiques sont des nanostructures bien définies issues d'un autoassemblage de molécules dit « bottom-up » et ont été observés à partir de divers matériaux. Ainsi nous pouvons dénombrer des nanotubes de polymères,¹¹² de lipides, ADN, ou encore de protéines,¹¹³ pour ne citer que ceux-là.¹⁰⁶ Les nanotubes formés à partir de peptides et protéines ont été particulièrement bien étudiés ces 40 dernières années.

Il existe de nombreux autoassemblages qui ont été recensés dans la conception de nanotubes de différentes natures:

- Des molécules en forme d'hélices peuvent ainsi être enroulées pour former des structures creuses.
- Des molécules en forme de bâtonnets peuvent s'assembler en une forme de tonneau (« molecular bundle »). Parmi ceux-ci, on peut citer les pores transmembranaires formée par des protéines en forme de tonneaux comme par exemple, l'alpha-hémolysine.¹¹⁴
- Des macrocycliques peuvent s'empiler pour former des tubes.
- Des molécules en forme de portions de camembert peuvent s'assembler en disques qui vont s'organiser ultérieurement pour former des cylindres continus similaires à des macrocycles (processus mis en œuvre par exemple dans l'autoassemblage de la protéine enveloppe du virus de la mosaïque du tabac).¹¹⁵

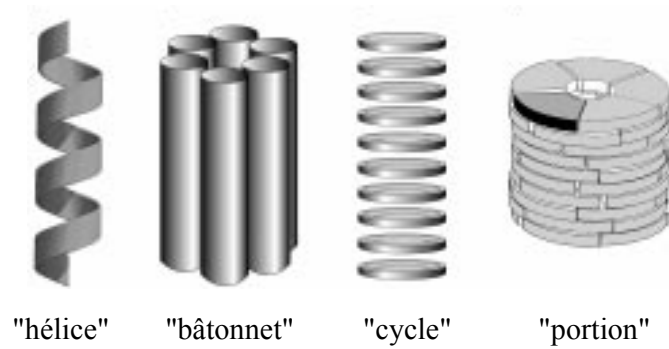


Figure 101: Quatre stratégies possibles pour l'autoassemblage moléculaire de matériaux tubulaires¹¹⁶

Les nanotubes peptidiques les plus simples répertoriés sont constitués de dipeptides. Ces derniers s'empilent en un bloc moléculaire capable de se replier sur lui-même et ainsi de former un tube.

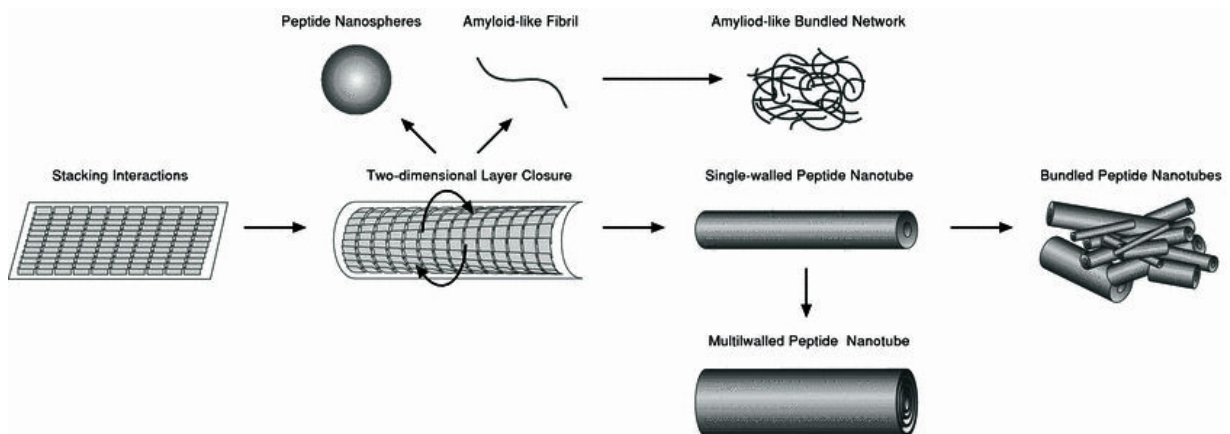


Figure 102: Formation de nanotubes à partir de dipeptides

Dans une structure un peu plus complexe, des peptides linéaires d'une taille avoisinant les 2-3 nm se sont également révélés être en capacité de former des structures nanotubulaires. Ces peptides sont constitués de manière à posséder une partie lipophile, et une partie hydrophile. Grâce à ce processus, ces derniers forment des sortes de micelles nanotubulaires. Ces nanostructures sont capables de s'organiser de manière à former des tubes de plus grandes tailles, ou des structures plus originales comme des vésicules.

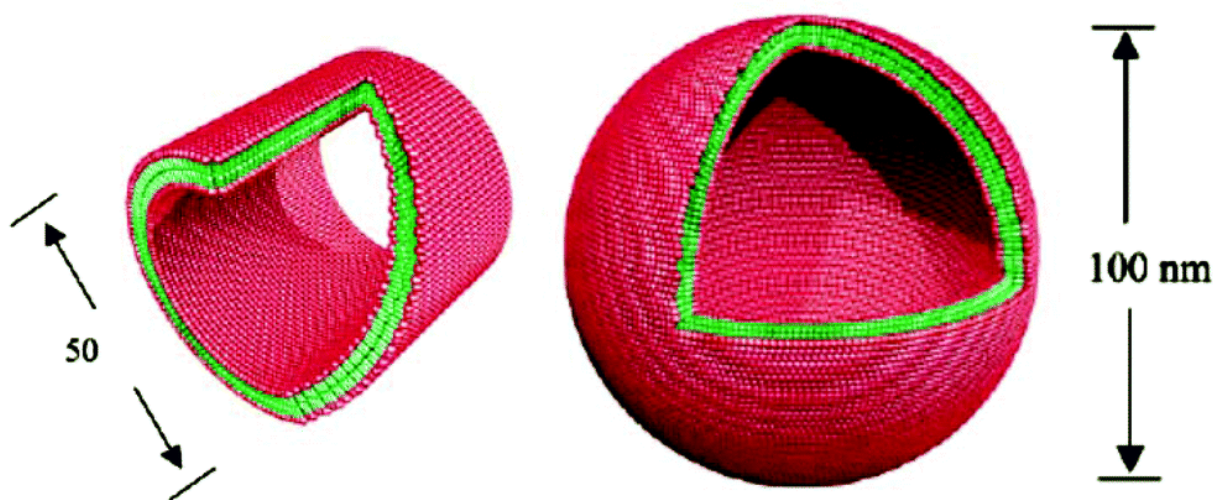


Figure 103 : Formation de suprastructures originales à partir de nanotubes

Parmi toutes ces approches variées et basées sur des matériaux organiques, l'autoassemblage de macrocycles en nanotubes stabilisés par des liaisons hydrogène a suscité un plus fort engouement en raison de la facilité avec laquelle il est possible de doter le nanotube de propriétés structurales et fonctionnelles. Ainsi, nombreux sont les nanotubes conçus à partir de cyclopeptides et cyclopseudopeptides préparés par alternance d'acides α -aminés D,L ,^{35,117} d'acides β -aminés,^{88,118} d'une alternance d'acides α - et β -aminés, d'une alternance d'acides α - et γ -aminés,¹¹⁹ d'acides δ -aminés,¹²⁰ d'oligo-urées^{121,122} ainsi que d'autres macrocycles tels que les sérphanes,¹²³ cystines,¹²² phénylacétylènes,¹²⁴ carbohydrates.¹²⁵ La conception d'unités cycliques appropriées et l'optimisation des conditions d'autoassemblage permettent ainsi la préparation de nanotubes adaptés à des applications spécifiques.

Les peptides cycliques se sont révélés de très bons candidats pour l'élaboration de ces structures.¹²⁶ Deux classes de peptides cycliques sont à considérer dans le cas des nanotubes. En effet, la littérature rapporte la formation de ces structures avec des cyclopeptides formés par ponts disulfures. Ces structures forment des dimères-blocs, qui s'empilent les uns sur les autres pour former des rubans qui, mis côte à côte, formeront la structure nanotubulaire.¹²⁷ Une deuxième classe de nanotubes cyclopeptidiques a attiré toute notre attention. Ces derniers comptent dans leur structure un nombre répétitif d'acides α -aminés D et L et s'empilent les uns sur les autres pour former une structure tubulaire. Plusieurs nanotubes formés de cette manière à partir de cyclopeptides/cyclopseudopeptides ont été recensés.

a. Les α -cyclopeptides

C'est Hassall et al.³³ qui ouvrent la discussion sur les nanotubes à partir de cyclopeptides, en émettant l'hypothèse que des cyclotérapeptides possédant une alternance d'acides α -aminés D et L devraient s'organiser ainsi. De Santis et al.³⁴ ont confirmé cette hypothèse par calculs théoriques et ont démontré que des enchaînements d'acides α -aminés D et L devraient

favorablement former des cyclopeptides, capables de s'empiler en feuillets β , possibles grâce à l'orientation des chaînes latérales vers l'extérieur du nanotube, laissant la cavité libre. A la suite de ces hypothèses, Ghadiri propose ainsi de dresser les conditions nécessaires à la conception de nanotubes α -cyclopeptidiques en feuillets β :

- ✓ Un nombre paire d'acides α -aminés de configuration *D* et *L* alternées dans le squelette macrocyclique
- ✓ Un squelette plan
- ✓ Une orientation des liaisons amides perpendiculaires au plan du cycle
- ✓ des chaînes latérales orientées en équatorial

Des études ont suivi et ont démontré la possibilité d'obtenir des nanotubes à partir de macrocycles, au-delà du cyclotérapeptide, à partir de *D,L*- α -cyclohexa-,¹²⁸ octa-,³⁵ déca-¹²⁹ et dodécapeptides.¹³⁰

Ils ont ainsi pour, la première fois, démontré expérimentalement l'organisation de structures peptidiques en nanotubes (Figure 104).

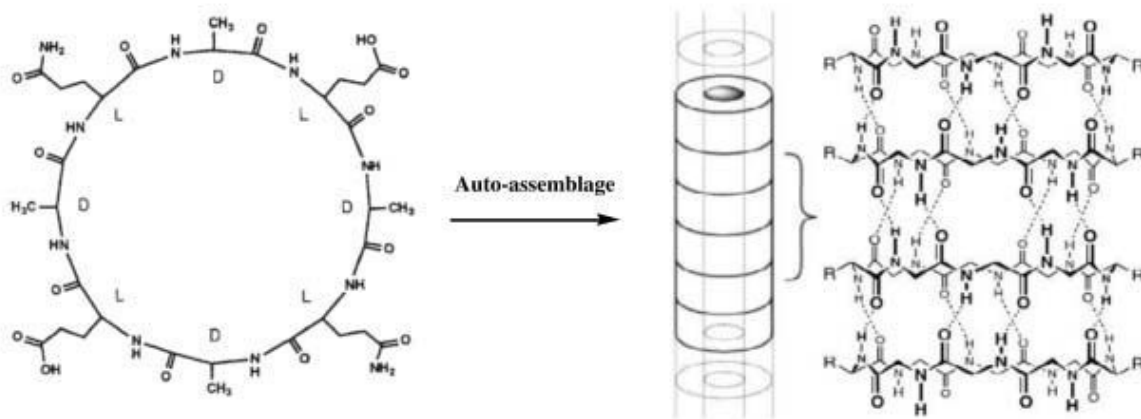


Figure 104: Formation d'un nanotube par autoassemblage de *D, -L* α -cyclopeptides selon les travaux de Ghadiri.³⁵

Ces macrocycles s'empilent en feuillets β antiparallèles grâce à un réseau de liaisons hydrogène intermoléculaires. Le diamètre interne de ces nanotubes est de 7.5 Å.³⁵

Des analyses plus poussées de ces nanotubes ont prouvé leur capacité à former des canaux transmembranaires efficaces à des fins biologiques.^{131,132}

b. Les β -cyclopeptides

Seebach^{24,133} a démontré la possibilité d'obtenir des structures nanotubulaires à partir de squelettes pseudopeptidiques, où tous les acides α -aminés sont remplacés par des acides β -

aminés.^{24,133,134,135} La famille des cyclopeptides amenant à la formation de nanotubes s'en est vue alors grandement élargie.

Les travaux de cette équipe ont montré, par diffraction des Rayons X sur des poudres de cristaux, que des β^3 -cyclotérapeptides homochiraux étaient capables de s'empiler pour former des nanotubes puis que les β^3 -cyclotérapeptides hétérochiraux correspondants donnaient lieu aux mêmes types de structures à l'état solide, (Figure 105).²⁴ Ces résultats montrent que les prédictions faite par Ghadiri sur les acides α -aminés et la nécessité d'avoir une alternance de *D* et *L* pour l'obtention de nanotubes n'est pas valable pour des séquences β .

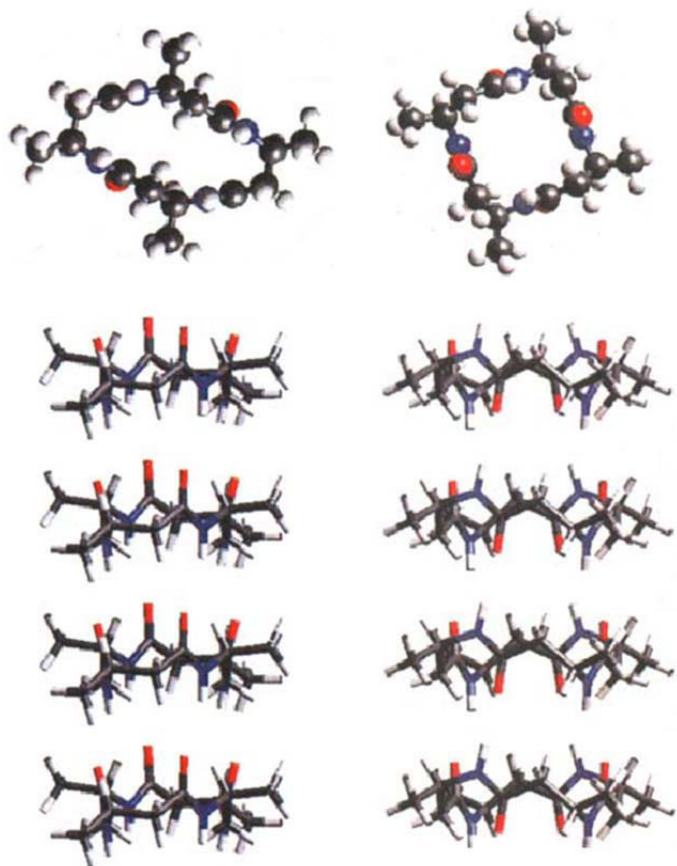


Figure 105: Formation de nanotubes à partir de β^3 -cyclotérapeptides

La structure des β^3 -cyclopeptides permet une flexibilité plus grande que celle des α -cyclopeptides, donc un nombre plus varié de conformères. Ils permettent également la formation de liaisons hydrogène, conduisant à des nanotubes avec ou sans aucune chiralité alternée comme cela était requis pour les l'autoassemblage des α -cyclopeptides.²⁴

c. Les α/β -cyclopeptides

Dans leurs suppositions, Hassall et al. proposaient une alternance d'acide α - et/ou β -aminés pour la conception de macrocycles organisables en nanotubes.

En 1974, des analyses par diffraction aux Rayons X ont partiellement validé ces prédictions, permettant à l'équipe d'Hassall de mettre clairement en évidence la conformation du cyclotérapeptide mixte L-Ser(O-*t*Bu)- β -Ala-Gly-L- β -Asp(OMe).³³

Dans le cristal, chaque cyclotérapeptide est associé au précédent par deux liaisons hydrogène intermoléculaires NH---O=C de 2.86 Å, permettant la formation d'un véritable nanotube. Les auteurs ont également constaté que contrairement à leur prévisions, la structure cristalline met en évidence la présence de deux groupements NH ne participant pas au réseau de liaisons hydrogène intermoléculaires. Cependant, ils ont noté que ces deux atomes d'azote étaient relativement proches des C=O non impliqués dans le réseau intermoléculaire avec une distance N---O moyenne de 2.9 Å, ceci leur laissant envisager la formation de liaisons intramoléculaires au sein donc d'un même cyclotérapeptide, refermant ainsi un pseudocycle à six chaînons (Figure 106).

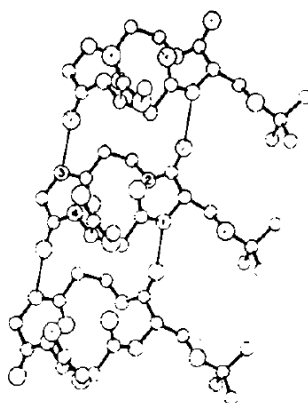


Figure 106: Diagramme d'assemblage des α/β -cyclotérapeptides L-Ser(O-*t*Bu)- β -Ala-Gly-L- β -Asp(OMe) au moyen de deux liaisons hydrogène intermoléculaires

d. Les α/γ -cyclopeptides

Plusieurs équipes ont travaillé sur la synthèse et l'étude conformationnelle d' α/γ -cyclopeptides.¹³⁶ Le grand intérêt de ces macrocycles réside dans le fait que les deux faces du macrocycle seront différentes, et amèneront chacune à des interactions spécifiques (appelées α - α ou γ - γ).¹³⁷ Ces interactions mènent ainsi à des structures bien plus rigides et stables que celles référencées pour les α -cyclopeptides grâce à l'incorporation d'un cyclopentane dans le squelette, impliqué dans la chaîne du motif de l'acide γ -aminés. Nous avons ainsi pu voir l'émergence de nanotubes très stables, présentant des diamètres internes bien plus grands. Grandja a démontré l'obtention de nanotubes à 4, 6, 8 et 12 résidus.

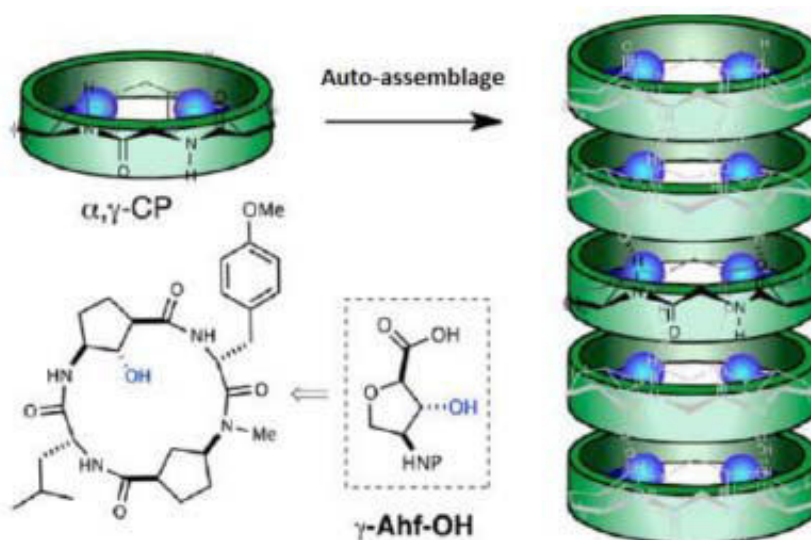


Figure 107: Nanotubes à partir d' α,γ -cyclopeptides obtenus par Grandja et al.

e. Applications

En raison de la grande diversité des cyclopeptides/cyclopseudeptides, et de la facilité à contrôler certains paramètres (chaînes latérales, lipophilie, diamètre interne, ...) en vue de l'élaboration de nanotubes, de nombreuses applications ont été démontrées pour ces nanostructures. Il sera difficile d'en dresser une liste exhaustive, aux vues du nombre grandissant d'étude sur le sujet. Les principales applications des nanotubes seront cependant présentées ici.

✓ Antibactériens

Nous constatons depuis plusieurs décennies une extrême résistance des bactéries aux antibiotiques.¹³⁸ Ce phénomène est notamment dû à l'augmentation de la prise de médicaments, devenue systématique, ou encore à l'industrialisation. De nombreux peptides ne s'avéraient plus efficaces contre les bactéries, en créant des pores dans la membrane bactérienne. Il a été nécessaire d'orienter les recherches vers de nouvelles molécules actives, inconnues jusqu'ici par les bactéries, afin que ces dernières ne déclenchent pas de résistance.¹³⁹ Les nanotubes formés à partir de cyclopeptides ont fait leur preuve dans ce domaine.¹³⁸

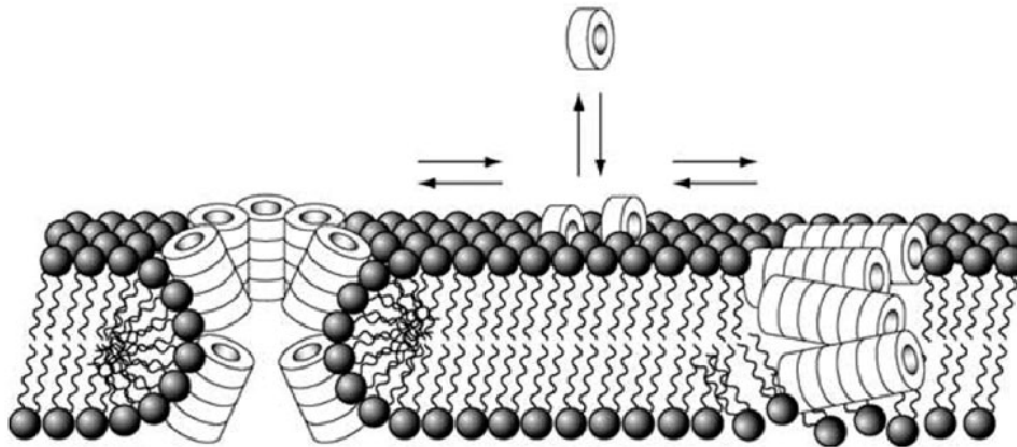


Figure 108: Modes plausibles d'autoassemblage de cyclopeptides dans une membrane: l'autoassemblage sous forme de canaux transmembranaires (à gauche), et d'antibactériens (à droite)¹⁴⁰

L'activité de ces nanotubes peut être dépendante de la taille du macrocycle, ou encore du type d'acide aminé impliqué dans le squelette, comme c'est le cas par exemple face aux bactéries *Staphylococcus*.¹³⁸

Le caractère hydrophobe des chaînes latérales et hydrophile du squelette sont des propriétés essentielles à l'activité des nanotubes pseudo-peptidiques comme antibactériens. En pénétrant la membrane des bactéries, les nanotubes conduisent à la mort rapide des cellules attaquées.¹³⁸

Des études ont suivi et ont permis d'établir des données essentielles à l'obtention d'antibactériens à partir de ces molécules nanotubulaires. Ainsi, les nanotubes formés à partir de cyclopeptides sont plus efficaces que leurs analogues formés à partir de linéaires. De plus, l'activité antibactérienne augmente avec le nombre de résidus présents dans le squelette peptidique.¹³⁸

✓ Canaux ioniques

Une des applications possibles des nanotubes cyclopeptidiques a déjà été citée précédemment. En effet, les capacités de modifications de certains paramètres comme les propriétés des chaînes latérales ou encore le diamètre interne font de ces molécules de très bons candidats pour la conception de canaux ioniques.

Ghadiri et al. ont montré que les nanotubes formés de macrocycles d'alternance *D* et *L* étaient capables en fonction de leur taille, d'incorporer des ions comme K^+ ou encore Na^+ dans leur pore.

L'apport d'une charge, positive ou négative, sur le squelette peptidique a aussi permis l'utilisation de ces nanotubes comme canaux ioniques. De nombreux travaux dans ce sens ont été réalisés par Quesada et Sanchez.¹⁴¹

La taille du squelette, dépendant du nombre de résidus, est très importante pour la sélection de molécules comme le glucose¹²⁹ et les acides glutamiques, molécules nécessitant des diamètres internes plus grands.¹⁶⁶ Granja et Ghadiri ont montré la capacité des *D,L*- α -cyclodécapeptides à remplir ces fonctions (transport du glucose).¹²⁹ Des β^3 -cyclopeptides peuvent également s'associer dans les bicouches lipidiques pour former des canaux ioniques efficaces (transport de K^+).

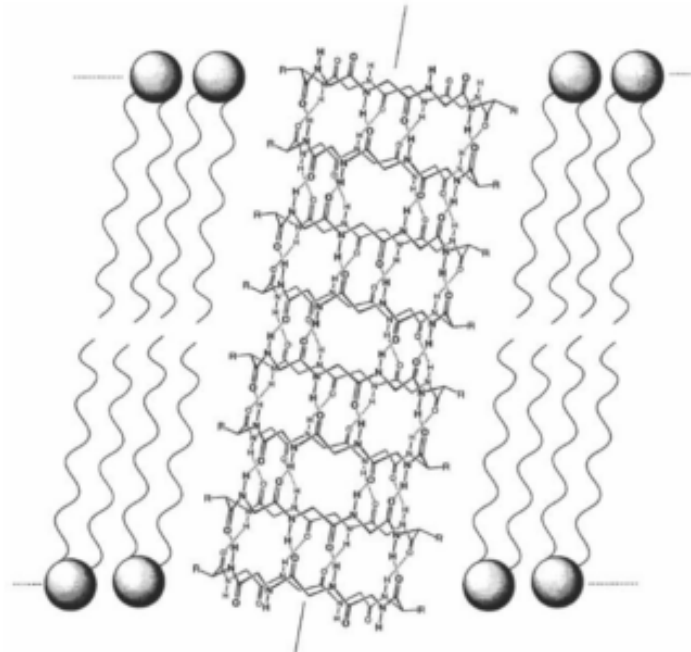


Figure 109: Formation de canaux ioniques à partir de nanotubes pseudopeptidiques

✓ Les matériaux hydrides

Les nanotubes se sont montrés efficaces pour la conception de nouveaux matériaux, notamment par la combinaison à un polymère. Deux méthodes sont envisagées : l'insertion d'un polymère déjà formé à un cyclopeptide, ou bien la croissance d'un polymère par l'intermédiaire d'un bras amorceur fixé sur le cyclopeptide. Le groupe de Biesalski a utilisé des nanotubes peptidiques comme modèle structurellement défini pour préparer des nanostructures hybrides peptide-polymère.¹⁴²

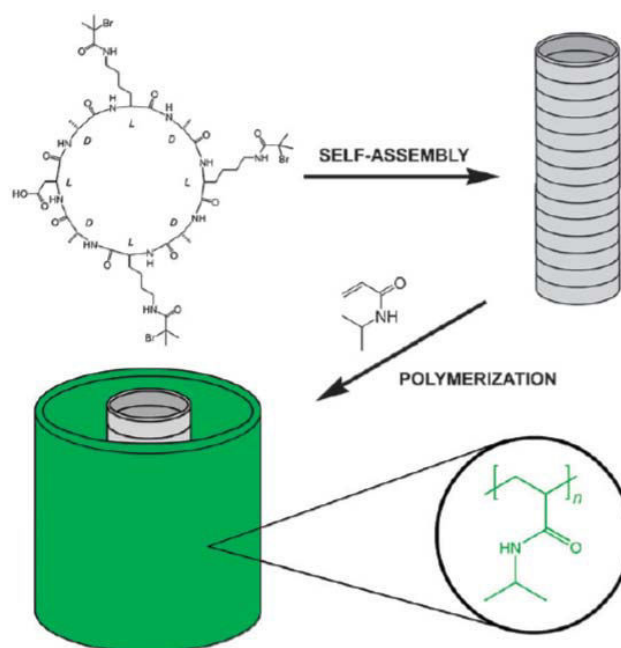


Figure 110: Préparation d'un hybride peptide-polymère nanotubulaire

L'équipe de Chapman a travaillé sur ces nouveaux matériaux peptides-polymères, et ont démontré la capacité de ces biomatériaux à se solubiliser dans de nombreux solvants, comme l'eau. Ils ont ainsi eu accès à de nombreux peptides-polymères, présentant des fonctionnalités très diverses, grâce à des bras amorceurs de polymérisation variés.¹⁴³

L'équipe de Xu a quant à elle travaillé sur l'élaboration de nanotubes pouvant s'orienter perpendiculairement à la surface, et ainsi utiliser ces structures pour la séparation de gaz, en jouant sur la taille du diamètre interne des nanotubes. Ils ont ainsi démontré la grande perméabilité du CO₂ par rapport à d'autres molécules plus grosses. Cette application possède un bel avenir, aux vues du besoin dans la séparation de molécules, en phase liquide ou solide.¹⁴³

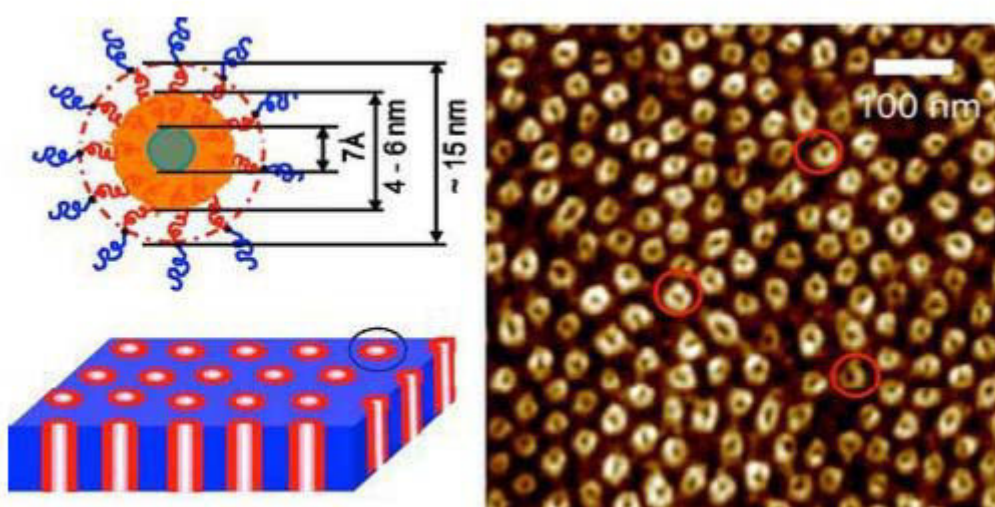


Figure 111: Formation d'un matériau hybride à partir de nanotubes peptidiques

III. Description des résultats

a. Introduction

Au laboratoire, plusieurs nanotubes ont été obtenus ces dernières années à partir de cyclopeptideptides, notamment à partir de *N*-aminopeptides, aza-peptides, et α -*N*^α-hydrazinopeptides.^{38,39,144}

Nous avons récemment publié des travaux concernant les cyclotétra- et hexamères 1:1[α / α -*N*^α-Bn-hydrazino] hétérochiraux, et avons démontré leurs capacités à s'organiser en nanotubes à l'état cristallin, de manière bien défini. Nous nous sommes pour ces travaux tout particulièrement intéressés aux résultats précédemment obtenus pour le cyclotétramère 1:1[α / α -*N*^α-Bn-hydrazino] nommé ici **30**.

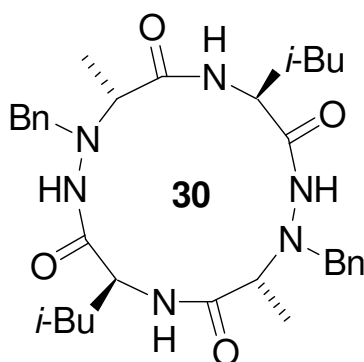


Schéma 112: Structure chimique du cyclotétramère hétérochiral 1:1[α / α -*N*^α-Bn-hydrazino] **30**

Tout d'abord, des cristaux ont été obtenus par évaporation lente d'un mélange CH₃CN/EtOH, et analysés aux Rayons X.

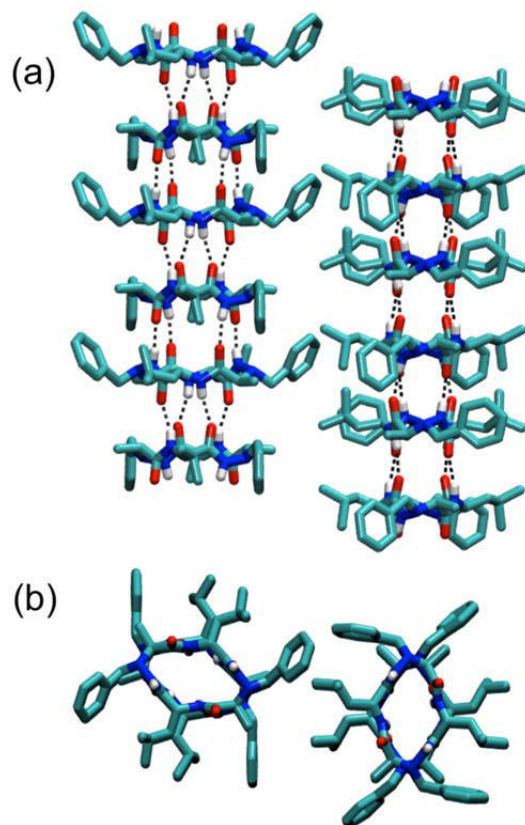


Figure 113: *Vue des nanotubes formés par l’autoassemblage du cyclotétramère 30 : a. vue de côté (axe a) ; b. vue du dessus (axe c)*

Structuration observée	Longueur des liaisons intramoléculaires Å	Longueur des liaisons intermoléculaires Å	Nombre de molécules dans la maille
Nanotubes	/	2.333/2.104	18 (4 conformères)

Tableau 47 : *Données cristallographiques de 30*

Ces nanotubes sont composés de quatre molécules de conformations différentes, liées entre elles deux à deux, par liaisons intermoléculaires d’environ 2 Å, ce qui offre une structure très compacte. Les liaisons intermoléculaires présentes sont possibles grâce aux CO hydrazidiques et NH amidiques d’une part, et entre CO amidiques et NH hydrazidiques d’autres part. De plus, il est à noter que le squelette des cycles est plan, et les chaînes latérales pointent vers l’extérieur des cycles, en positions équatoriales, ce qui permet un empilement très favorable des cycles.

Les études préliminaires ont montré la capacité de ce macrocycle à former un organogel dans le toluène et le dodécane. Les études de ce gel ont été réalisées dans le toluène.

Une recherche approfondie de la Concentration Critique de Gelation (CCG) a permis d’établir cette dernière à $0.86 \cdot 10^{-2}$ M. Une analyse RMN a donc été réalisée dans le toluène deutéré, à

10^{-2} M, en comparaison au spectre en solution dans le CDCl_3 , ainsi qu'une analyse en température du gel, de 25 à 95°C.

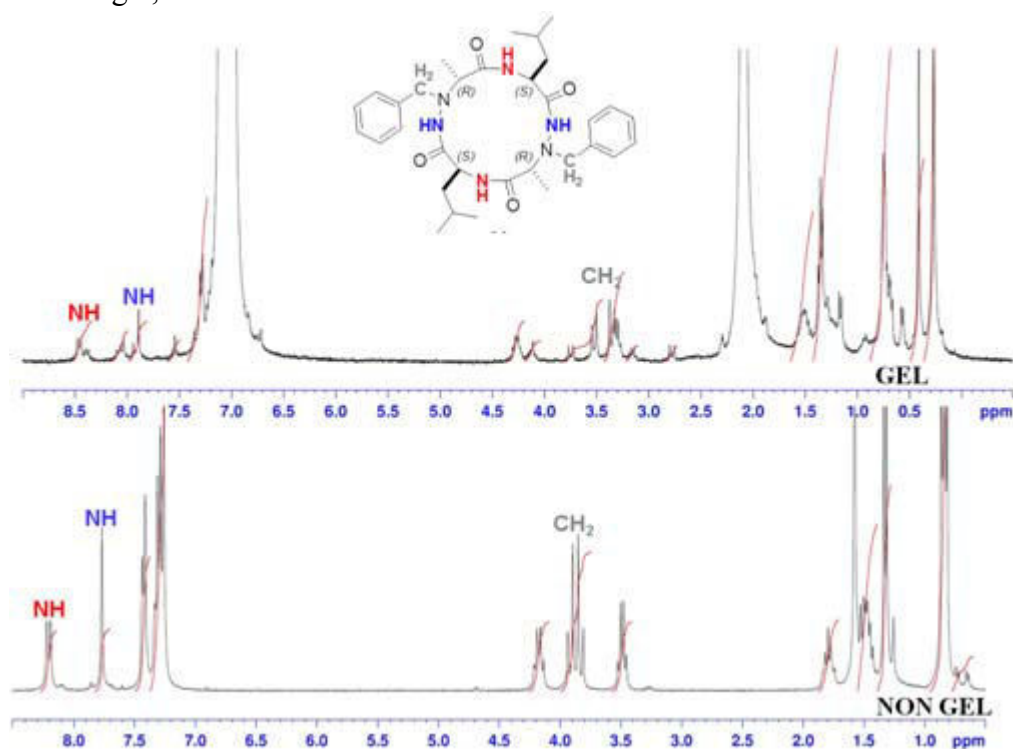


Figure 114: Comparaison des spectres RMN ^1H du gel (Toluène- d_8 / $c = 0.86 \cdot 10^{-2}\text{M}$) et du cyclotétramère hétérochiral **30** (CDCl_3 / $c = 10^{-2}$ M)

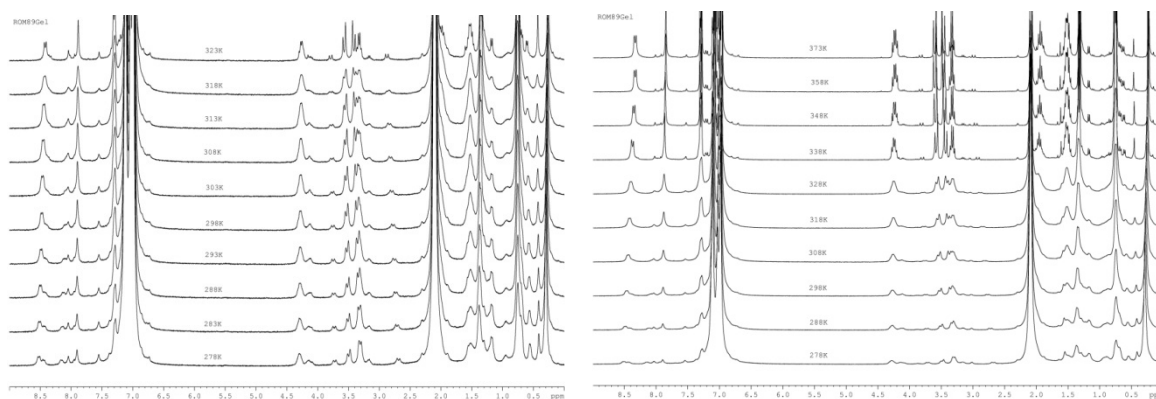


Figure 115: Spectres RMN ^1H du gélateur **30** en température à gauche, de 5 °C à 50 °C (incrément 5 °C) à droite, de 5 °C à 100 °C (incrément 10 °C) dans le toluène- d_8

Nous pouvons constater sur les spectres à 25°C de la molécule gélatrice que les signaux se trouvent bien moins affinés sur le spectre du gel (figure 114). En effet, la RMN est une méthode d'analyse permettant de visualiser les molécules libres uniquement. Le gel étant constitué principalement de blocs de molécules gélatrices, la signature RMN s'en ressent fortement. Concernant l'analyse RMN en température (figure 115), les spectres nous montrent

des signaux de mieux en mieux définis à mesure que la température augmente, avec un réel changement à environ 60°C. Cette température est approximativement la température de gelation (T_g). Nous passons effectivement de l'état gel à l'état solution, la structure supramoléculaire se brise au profit des molécules libres. C'est effectivement bien la mobilité des molécules que nous sommes à même d'observer en RMN.

Une analyse IR en température a été réalisée afin de comprendre les différentes liaisons qui régissent la structure tridimensionnelle de notre organogel.

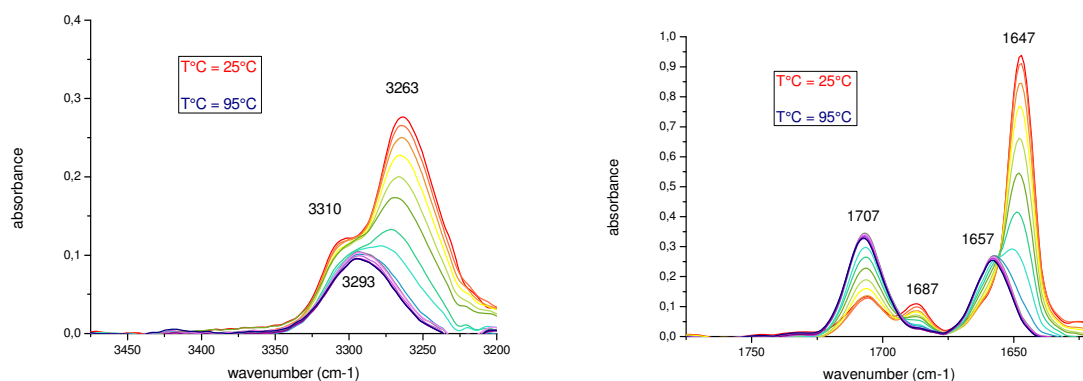


Figure 116: Spectres IR du gélateur **30** en température (25-95 °C) dans le toluène à $c = 0.86 \cdot 10^{-2} M$

Grâce à cette signature IR, il avait été observé deux bandes CO et NH identiques à la signature IR des cristaux. Ainsi, la structure régissant le gel semble être nanotubulaire. Cependant, nous pouvons constater le maintien d'une bande CO à 1707 cm^{-1} , semblant indiquer la persistance d'une liaison intramoléculaire dans la structure. Voici l'hypothèse qui avait été émise par Ralph-Olivier Moussodia sur l'équilibre existant à l'état gel :

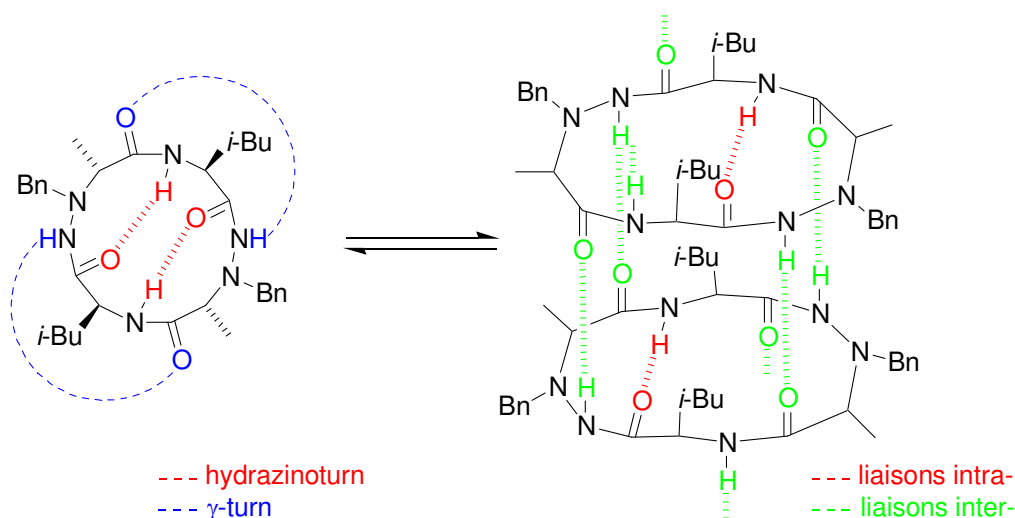


Schéma 112: Représentation schématique de l'équilibre entre liaisons hydrogène inter- et intramoléculaires au sein du gélateur cyclotétramère **30**

Ces résultats comme guide, nous avons ainsi souhaité étudier les cyclotétramères hétérochiraux 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino] **31** et **32** afin de comprendre plus amplement l'influence des chaînes latérales sur l'organisation à l'état cristallin et solution de nos cyclotétramères. Afin de comprendre l'influence de la chiralité sur l'organisation adoptée, nous avons synthétisé l'analogue homochiral de **30**, **33**. En effet, Ghadiri préconisait un enchaînement de unités *D* et *L* pour l'obtention de nanotubes cyclopeptidiques. Nous pourrions ainsi vérifier si cette règle est valable sur nos macrocycles. La synthèse de **34**, 1:1[α/α -hydrazino], dépourvu de chaîne latérale sur le N^α , nous informera de l'importance du groupement benzyle dans la structure, pour l'obtention de nanotubes. En effet suite aux travaux de Ralph-Olivier Moussodia, que nous avons poursuivi et récemment publié,⁴⁰ nous avons supposé que le groupement benzyle jouait un rôle dans l'organisation nanotubulaire de nos macrocycles.

Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés à l'importance du motif pseudopeptidique impliqué dans le squelette macrocyclique. Ainsi, nous avons entrepris l'étude des cyclotétramères 1:1[$\alpha/\text{aza-}\beta^3$] **35** et **36**, analogues aza- β^3 des macrocycles 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino] **30** et **31**. Enfin, le macrocycle 1:1[$\alpha/\text{aza-}\beta^3$] **37**, sera étudié afin de comprendre encore plus intensément le rôle joué par les chaînes latérales.

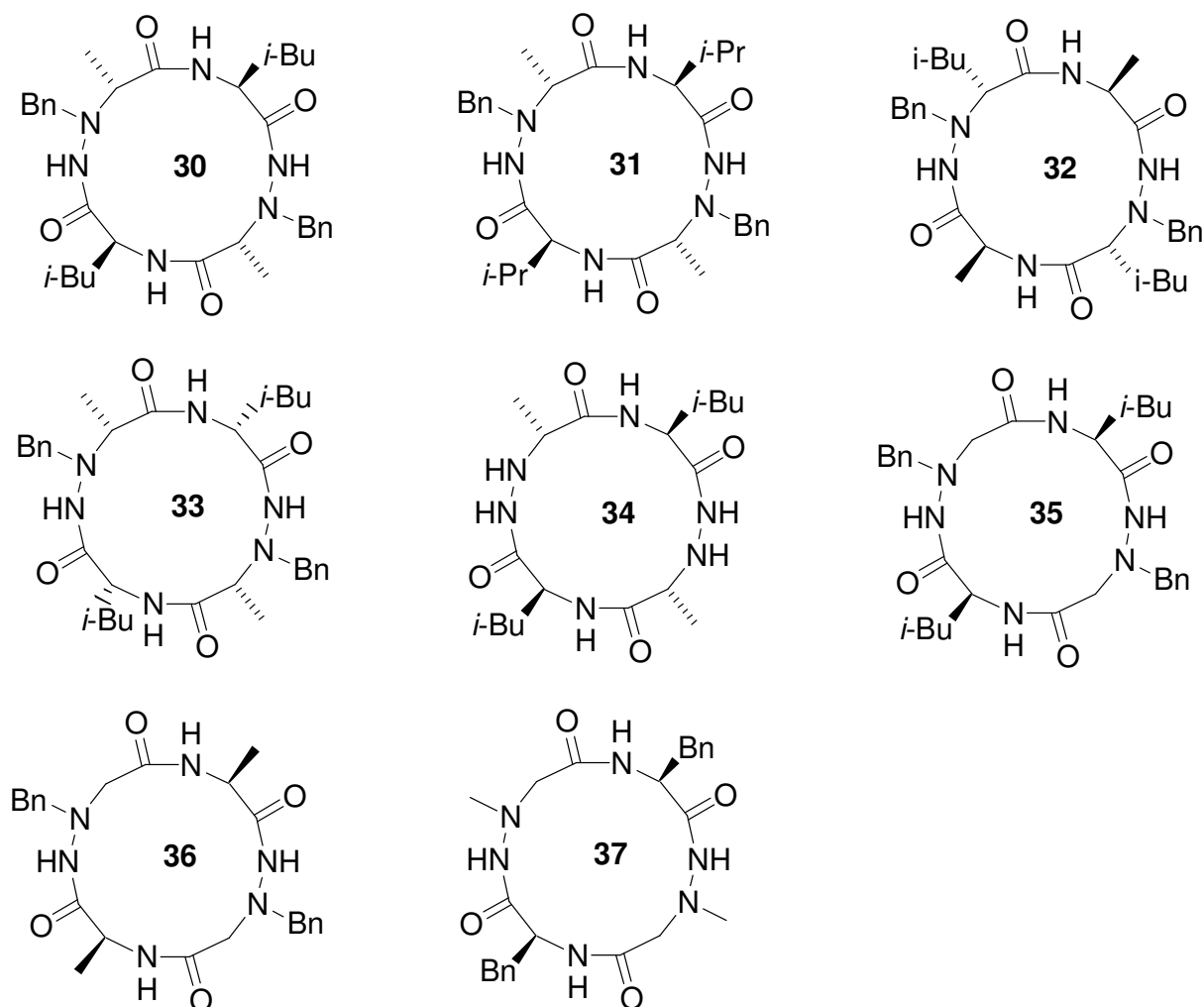


Schéma 113: Structures chimiques des différents macrocycles désirés

Nous décrivons donc dans un premier temps les résultats obtenus lors de la thèse précédent ces travaux pour le macrocycle 1:1[α/α -N^{Bn}-hydrazino] **30**. Nous décrivons ensuite les résultats obtenus pour les macrocycles **31-37**, pour enfin réaliser une étude comparative de ces cyclotétramères afin d'évaluer les paramètres influençant l'organisation nanotubulaire, à l'état cristallin ainsi qu'à l'état gel.

b. Techniques d'analyses

Cette deuxième partie du manuscrit est basée sur l'étude à l'état cristallin de nos différents macrocycles. En effet, l'intérêt est d'y comprendre l'organisation nanotubulaire ainsi que les paramètres influençant cette organisation.

Pour l'étude des macrocycles, les mêmes techniques d'analyses utilisées pour l'étude des oligomères linéaires seront requises. Ces dernières ne seront pas décrites à nouveau (Infra-Rouge, RMN). Cependant, nous avons pu observer lors des précédents travaux réalisés sur le

macrocycle **30** que ce dernier avait la capacité de former un organogel dans différents solvants. En vue de l'étude des gels, des techniques expérimentales supplémentaires seront utilisées, afin de comprendre la structuration qui régit ce réseau 3D.

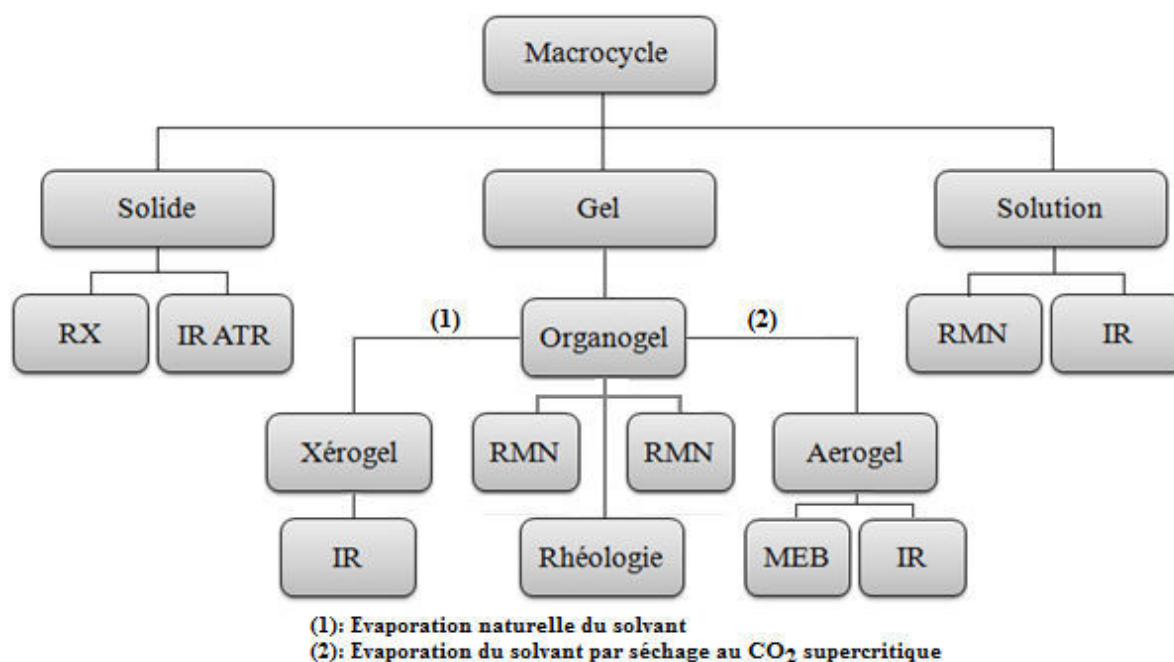


Figure 117: Différents états d'études pour nos macrocycles

Les organogels sont des matériaux souples constitués de deux éléments : un gélateur, ici un composé organique, et un liquide, un solvant. La formation de ce gel consiste en la formation d'un réseau tridimensionnel de molécules organiques, qui permet ainsi la capture du solvant. Les gels formés à partir de peptides présentent de nombreuses applications, dans le domaine du médical particulièrement, par exemple pour la formation de gel pour culture cellulaire, grâce à leur biodégradabilité.

Les gels peuvent être classés en deux catégories, en fonction du type de liaisons qui régit la suprastructure des molécules organiques. Dans le cas de liaisons covalentes, le gel sera dit chimique, et ne sera pas thermoréversible. Nous comptons parmi ces gels ceux comprenant les polymères réticulés ou encore les oxydes inorganiques. Dans le cas de liaisons non covalentes, le gel sera décrit comme physique. Sa formation sera quant à elle thermoréversible, c'est-à-dire que la formation du gel peut se répéter indéfiniment sans dégrader les éléments mis en jeu (organogélateur, solvant). Un gel peut être caractérisé par trois grandes valeurs. La température de gélation (T_g) est la température à laquelle un système doit être chauffé pour détruire la structure tridimensionnelle des molécules organogélatrices et pour repasser à l'état de molécule libre en solution. Ce gel peut être également défini par la concentration critique de gélation (CCG) qui correspond à la concentration minimum en organogélateur nécessaire à la formation d'un gel à 25°C. Enfin, la force d'un gel est caractérisée par le nombre de gélation (NG) qui correspond au rapport du nombre de molécules de solvant sur le nombre de molécules gélatrices.

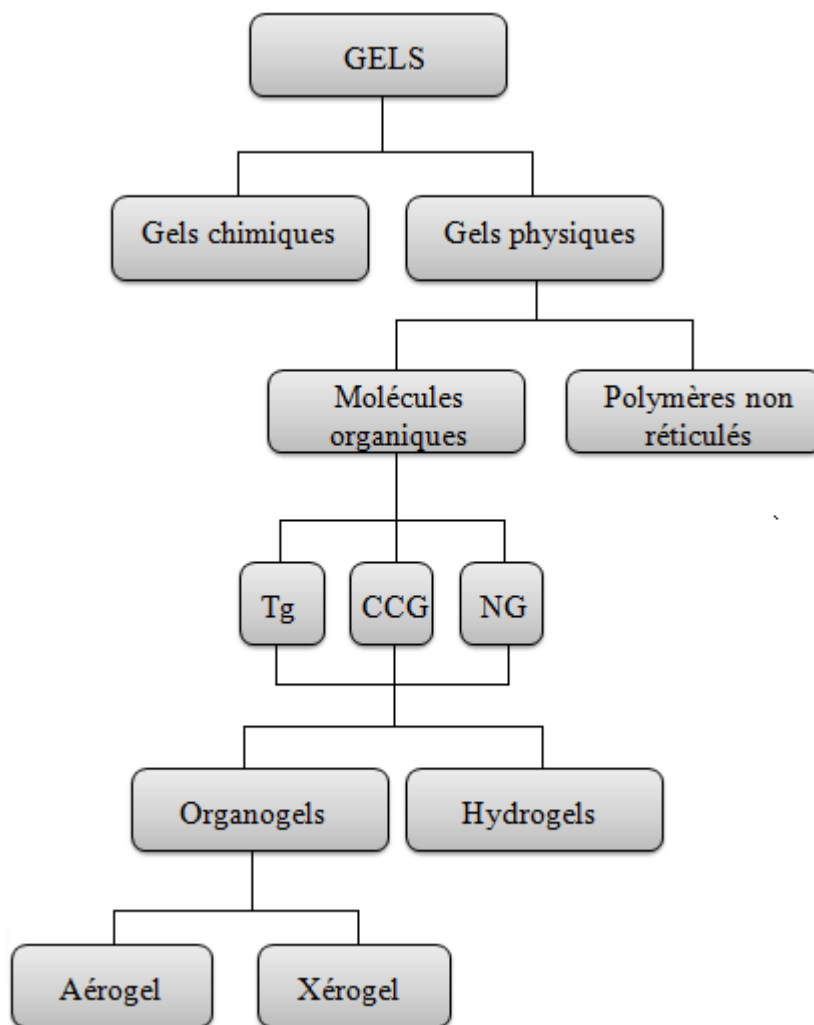


Figure 118: Description des gels et leur classement

Un gel dépend de la nature des molécules organogélatrices et des solvants que ces organogélateurs sont capables d'emprisonner, en fonction de leur affinité. Dans ces gels, nous pouvons distinguer les organogels et les hydrogels, pour lesquels le solvant sera de l'eau. Dans notre cas, les organogels, il est possible d'obtenir cette matrice gel sous deux formes solides : le xérogel, qui correspond à l'évaporation naturelle du solvant avec effondrement de la structure sur elle-même, et l'aérogel, qui quant à lui résulte de l'évaporation du solvant grâce, en général, à un séchage au CO₂ supercritique. La structure est ainsi maintenue. Un aérogel est donc semblable à l'organogel, avec remplacement du solvant par un gaz.

Ainsi, une molécule capable de former un gel dans un solvant organique peut être étudiée sous de nombreuses formes, solides et liquides. Ainsi ces différentes études pourront nous permettre de déterminer avec exactitude l'organisation supramoléculaire responsable du réseau tridimensionnel.

Séchage CO₂ supercritique

Comme cité auparavant, le séchage par CO₂ supercritique est utilisé pour la formation des aérogels. Pour ce faire, le gel doit être dans des conditions de pression et de température supérieures aux conditions ambiantes. Lors du séchage, le solvant, que l'on cherche à enlever, passe de la phase liquide à supercritique (Température et pression supérieures au point critique). Il est alors extrait de la matrice du gel pour passer de la phase supercritique à la phase gaz, et est finalement condensé (Température et pression inférieures au point critique). Cependant, cette technique nécessite la connaissance des conditions de pression et température critiques du solvant afin de pouvoir le passer à l'état supercritique.

On utilise le plus souvent la technique du séchage supercritique dite indirecte, en utilisant largement le CO₂. En effet, afin de minimiser les contraintes capillaires, un solvant différent de celui employé pour l'élaboration de l'organogel est utilisé. L'utilisation du CO₂ réside dans son coût et sa dangerosité peu élevée, ce qui en fait un solvant largement utilisé dans l'industrie.

L'élaboration de l'aérogel, reposant sur l'extraction du solvant, se déroule en deux temps :

- ✓ Il y a d'abord la phase d'échange entre le solvant de l'organogel et le CO₂. L'échange se fait progressivement, passant de 100% du solvant d'élaboration à un mélange supercritique solvant d'élaboration/CO₂ pour finir à 100% de CO₂. Un point critique de cette phase est la stabilité du mélange de solvants qui doit rester monophasique tout au long de cette étape. En effet, pour ne pas avoir de xérogel, qui serait obtenu par effet capillaire dû à la présence d'interfaces liquide/solide, le séchage doit préserver la texture de l'organogel initial.
- ✓ La deuxième phase, se déroulant dans les conditions supercritiques, permet d'évacuer le fluide contenu dans le gel.

Microscopie Electronique à Balayage (MEB)

La microscopie électronique à balayage est une méthode qui utilise un faisceau d'électrons générés par un canon à électron pour obtenir l'image de la surface des échantillons. *Via* la collection des électrons secondaires et leur rétrodiffusion générée par les interactions du faisceau incident avec la surface de l'échantillon, l'image est formée. Cependant, dans certains cas, comme les matériaux obtenus à partir d'un gélateur, qui se révèlent en fait isolants, l'image est possible seulement si l'évacuation des charges générées par le bombardement électronique absorbées à la surface a lieu.

Si elles ne sont pas écoulées vers la terre (masse), une déformation est alors observée sur les images collectées. Il convient alors d'appliquer une tension peu élevée au canon à électron ou de rendre l'échantillon conducteur par métallisation. Même si l'utilisation de faibles tensions permet d'augmenter l'émission secondaire, le pouvoir de résolution spatiale s'en retrouve diminué. Une solution est l'utilisation d'un canon à émission de champ qui permet de fournir

un faisceau d'électron plus fin et plus intense et permet ainsi d'obtenir une meilleure résolution à plus basse tension.

De nombreux mode de fonctionnement sont possibles et se choisissent en fonction des échantillons à observer. Le mode le plus intéressant pour les produits comme les matériaux isolants ou encore les matières molles comme les gels est appelé environnemental, qui permet une imagerie sous vide en général moins poussée. La nature du solvant est cependant toujours un problème. L'évaporation de ceux-ci dans la chambre du microscope conduit à l'endommagement et le bon fonctionnement de l'équipement. Ainsi, l'étude de gels avec solvant par cette méthode est peu courante. Néanmoins, ce problème peut être résolu à l'aide de procédé de cryogénéisation. La microscopie électronique à balayage trouve donc tout son intérêt dans l'observation des morphologies fibrillaires et globalement dans les structures tridimensionnelles de gels sans solvant (aérogels et xérogels) mais également dans l'état d'organogel.

c. Résultats et discussion

1. Etude du cyclotétramère hétérochiral 1:1[α/α -N^α-Bn-hydrazino] 30

Nous avons poursuivi l'étude du macrocycle 30.

Tout d'abord, une étude a été effectuée pour obtenir la valeur exacte de la Tg du gel dans le toluène. Pour cela, nous avons eu recours à une analyse de rhéologie.

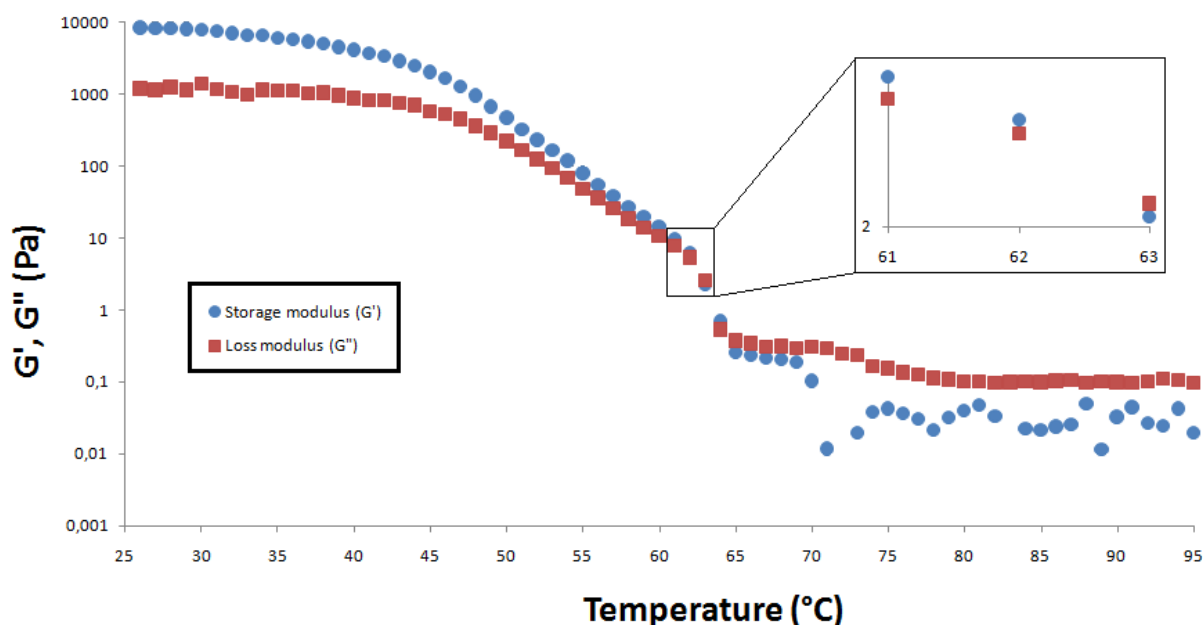


Figure 119: Rhéogramme montrant les modules d'élasticité (G') et de viscosité (G'') de 30 en fonction de la température dans le d_8 -toluène- d_8 à $c = 8.6$ mM. Fréquence de 1 rad/s

Après cette analyse du gel en rhéologie, nous pouvons affirmer une température de gélation à 62°C, valeur assez proche de l'approximation que nous avons faite grâce à la RMN.

Notre but est de comparer la structuration de ce composé à l'état cristallin et en présence de toluène (état gel). Pour ce faire, nous allons utiliser une analyse IR ATR de l'aérogel ainsi que du xérogel qui nous ont permis d'établir que la structure est la même dans ces deux états. Ce résultat est intéressant en cas d'impossibilité d'obtenir un aérogel dans d'autre cas. En effet, le xérogel suffit à l'étude IR.

Nous avons par la suite cherché à comprendre le réseau présent dans le gel. Pour cela, nous avons réalisé une analyse IR ATR des cristaux et de l'aérogel/xérogel, puis les deux spectres obtenus ont été superposés. Il est à noter que les spectres de l'aérogel et du xérogel sont strictement identiques, résultat explicable par le fait que ces deux solides sont issus du même organogel. Seule la technique d'élimination du solvant change.

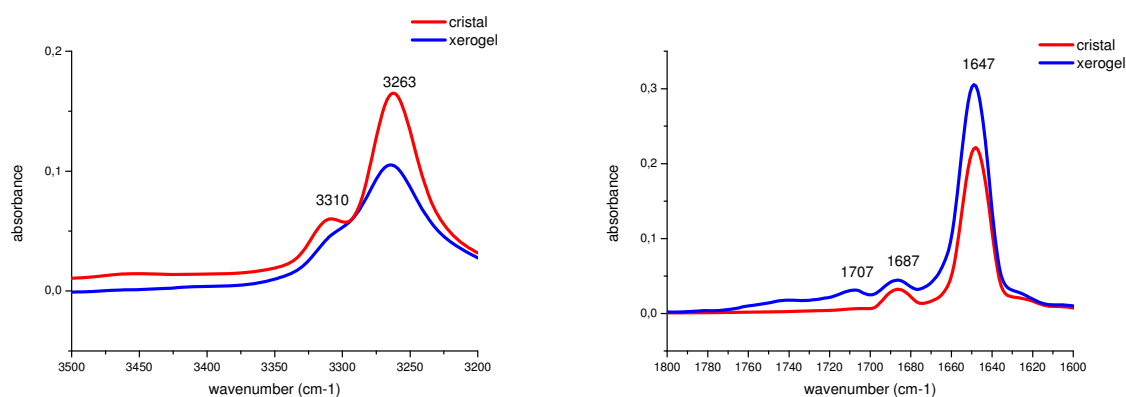


Figure 120: spectres IR des cristaux et du xérogel de 30

Nous pouvons confirmer l'organisation nanotubulaire dans les deux cas, avec toujours la présence d'une liaison intramoléculaire à 1707 cm⁻¹ dans l'aérogel. Deux bandes NH liées sont présentes sur les deux spectres à 3310 et 3263 cm⁻¹ ainsi que deux bandes CO liées en intermoléculaire à 1687 et 1647 cm⁻¹. Ces résultats confirment la supposition faite par Ralph-Olivier Moussodia quant à l'équilibre molécule libre/nanotubes présent dans le gel.

Aucune attribution n'avait été faite quant aux bandes de vibration observées sur le spectre IR ATR des cristaux. Or, nous pouvons estimer que la valeur en cm⁻¹ des bandes est fonction de la force de la liaison. En effet, plus une liaison est forte, donc la distance NH—CO courte, plus la valeur en nombre d'onde devrait être basse. Grâce aux résultats RX, nous avons accès à la distance des liaisons hydrogène ainsi qu'aux groupements NH ou CO qu'elles impliquent. Nous allons tenter d'attribuer les diverses bandes NH et CO grâce à cette technique.

Longueur de la liaison (Å)	NH---CO	ν NH	ν CO
2.333	NH hydrazidique CO amidique	3310 cm ⁻¹	1687 cm ⁻¹

2.104	NH amidique CO hydrazidique	3263 cm ⁻¹	1647 cm ⁻¹
-------	--------------------------------	-----------------------	-----------------------

Tableau 48: Attribution des bandes IR de **30** à l'état cristallin

Nous supposons donc le NH hydrazidique présent à 3310 cm⁻¹ et le NH amidique à 3263 cm⁻¹. Concernant les CO, nous supposons donc le CO hydrazidique présent à 1647 cm⁻¹ et le CO amidique à 1687 cm⁻¹. Ces attributions nous seront utiles lors de la comparaison des spectres IR des macrocycles entre eux.

Nous pouvons également remarquer grâce à la structure RX que les liaisons hydrogène intermoléculaires ne se font pas en intergroupe. En effet, les liaisons hydrogène se forment entre un NH hydrazidique et un CO amidique, ou entre un NH amidique et un CO hydrazidique.

Enfin nous avons cherché à savoir si la structure nanotubulaire était maintenue ou non dans le toluène à l'état de solution, c'est-à-dire à faible concentration, inférieur à la CCG.

Nous avons pour cela réalisé une analyse IR dans le toluène à 5 10⁻⁴ M, en température.

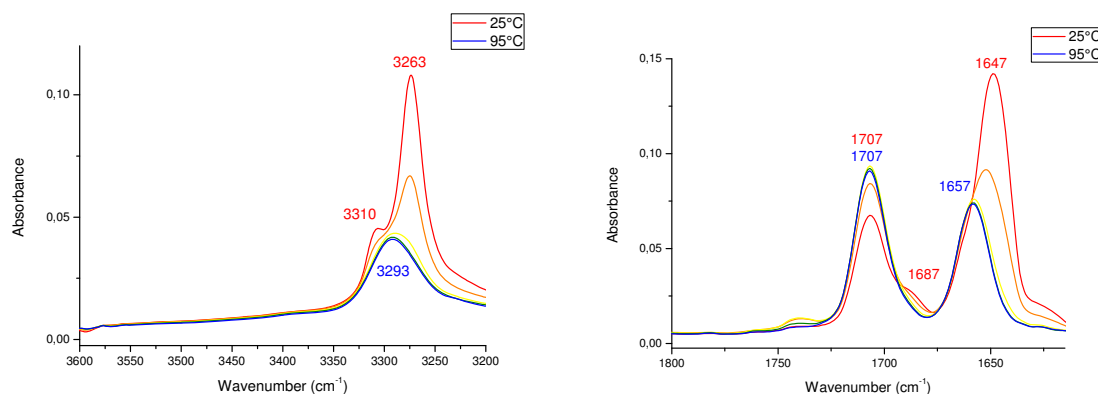


Figure 121: Spectres IR en température du cyclotétramère hétérochiral **30** dans le toluène à 5 10⁻⁴ M

La signature observée est la même que celle caractéristique des nanotubes, à 25°C. Cela suppose donc que la structure nanotubulaire est maintenue en solution dans le toluène. Nous émettons l'hypothèse que des agrégats de plus en plus petits se forment à mesure que la concentration diminue, sans pour autant passer à l'état de molécules libres. Ce solvant favorise donc l'association des molécules entre elles, quelle que soit la concentration.

Nous avons cherché à obtenir l'aérogel correspondant à notre organogel. Pour ce faire nous avons eu recours à un séchage au CO₂ supercritique. Nous obtenons ainsi un aérogel, qui diffère du xérogel par le maintien dans l'espace de la structure tridimensionnelle du gel. On passe d'un organo- à un aérogel en remplaçant spatialement le solvant par du gaz.

Nous avons réalisé une analyse MEB de cet aérogel :

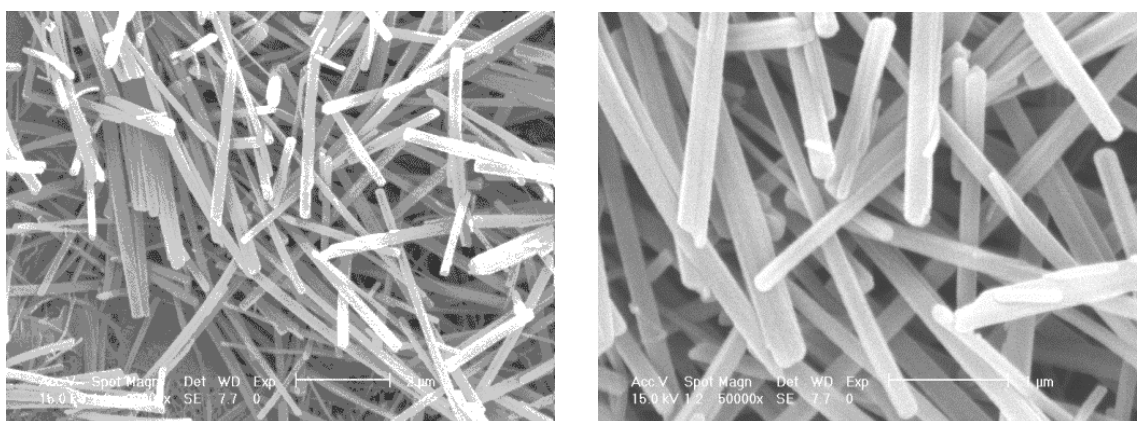


Figure 122: Image MEB de l'aerogel du cyclotétramère hétérochiral **30**

Nous pouvons aisément observer la structure en bâtonnets de l'organisation adoptée. Cependant, aux vues de l'échelle et du faible zoom de l'analyse, nous pouvons supposer qu'il s'agit d'une association de nanotubes entre eux, probablement par l'intermédiaire d'interactions, de type π - π stacking, grâce aux groupements benzyles. Les bâtonnets ont des diamètres différents, chaque bâtonnet n'est en effet probablement pas constitué du même nombre de nanotubes. Le plus large bâtonnet observé possède un diamètre externe de 220 nm, ce qui, si la structure est pleine, c'est à dire colonne et non tube (sans cavité interne), correspondrait approximativement à l'association de 13000 nanotubes.

Nous avons donc, grâce à ces études, démontré la capacité de ce macrocycle à s'organiser en nanotubes à l'état cristallin et à l'état gel. L'analyse MEB montre la formation de bâtonnets macromoléculaires par association de nanotubes entre eux, structuration maintenue en solution à faible concentration dans le toluène, mais pas dans le CDCl_3 .

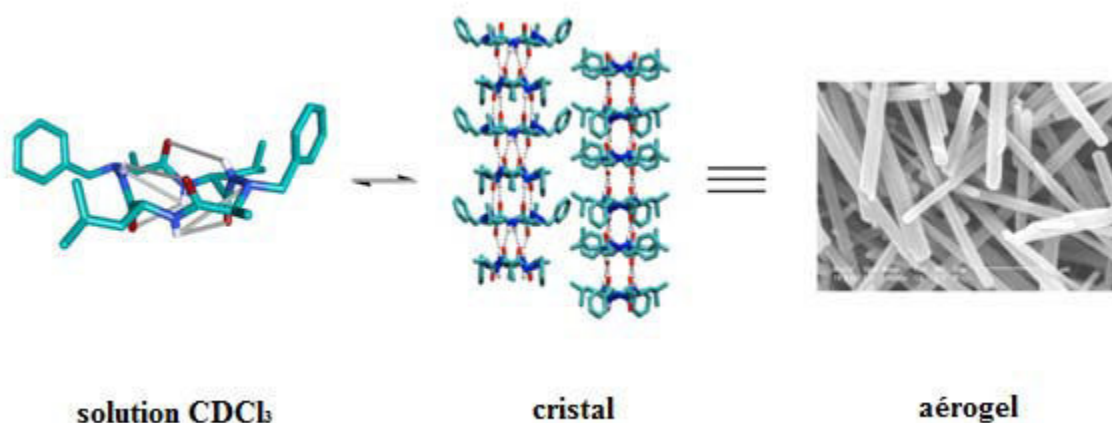


Figure 123: Equilibre présent sous différents états

2. Cyclotétramère hétérochiral 1:1[α/α -N^α-Bn-hydrazino] **31**

Nous avons ensuite procédé à l'étude du cyclotétramère analogue **31**, différent de **30** uniquement par la chaîne latérale portée par l'acide α -aminé naturel. Le groupement *i*-Bu est donc remplacé par un groupement *i*-Pr.

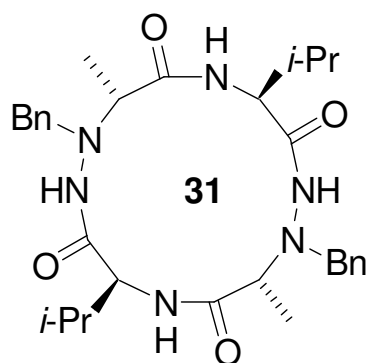


Schéma 114 : Structure chimique du cyclotétramère hétérochiral **31**

Des cristaux ont été obtenus dans un mélange MeOH/cyclohexane, mais les cristaux n'ont malheureusement pas pu être analysés aux Rayons X. Ces derniers présentaient un pouvoir de diffraction trop faible pour pouvoir être analysés sur les appareils de diffraction des Rayons X à notre portée. Nous avons cependant eu accès à la signature IR de ces cristaux :

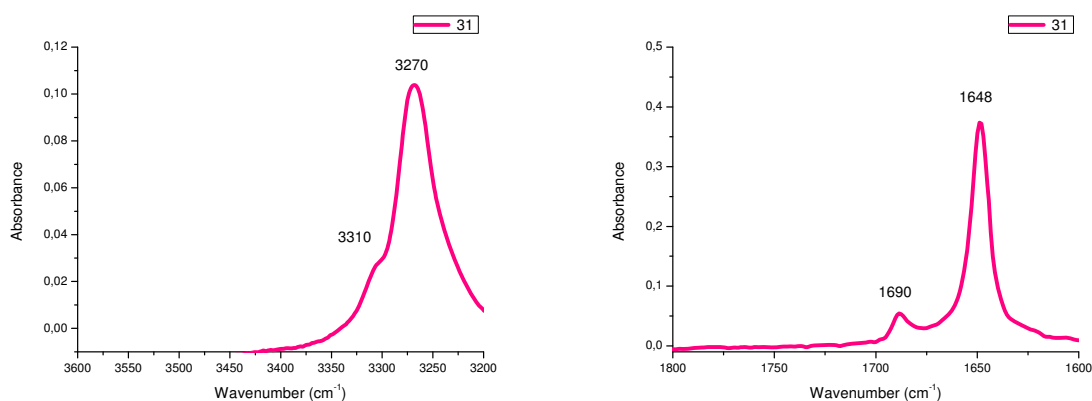


Figure 124: Spectre IR ATR des cristaux de **31**

Deux bandes NH sont observables, à 3270 et 3310 cm⁻¹, respectivement attribuées aux NH amidique et hydrazidique, au lieu de 3263 et 3310 cm⁻¹ pour **30**, puis deux bandes CO à 1648 et 1690 cm⁻¹ attribuées respectivement aux CO hydrazidique et amidique, au lieu de 1647 et 1687 cm⁻¹ pour **30**. Bien que de légers déplacements soient observés, ces valeurs sont très proches de celles obtenues pour le macrocycle **30**. Ceci semble démontrer la présence d'une structuration très proche de celle observée pour le macrocycle **30**. Nous supposons cette structuration comme étant intermoléculaire et bien définie en nanotubes. Cette hypothèse ne peut cependant pas être confirmée sans les résultats RX.

De même que pour **30**, un organogel est obtenu dans le toluène, avec une CCG identique de $0.85 \cdot 10^{-2} \text{ M}$.



Figure 125: Photo du gel de **31** dans le toluène à $0.85 \cdot 10^{-2} \text{ M}$

Une analyse RMN a été réalisée dans le toluène- d_8 , à $0.85 \cdot 10^{-2} \text{ M}$, en comparaison au spectre en solution dans le CDCl_3 à 10^{-2} M .

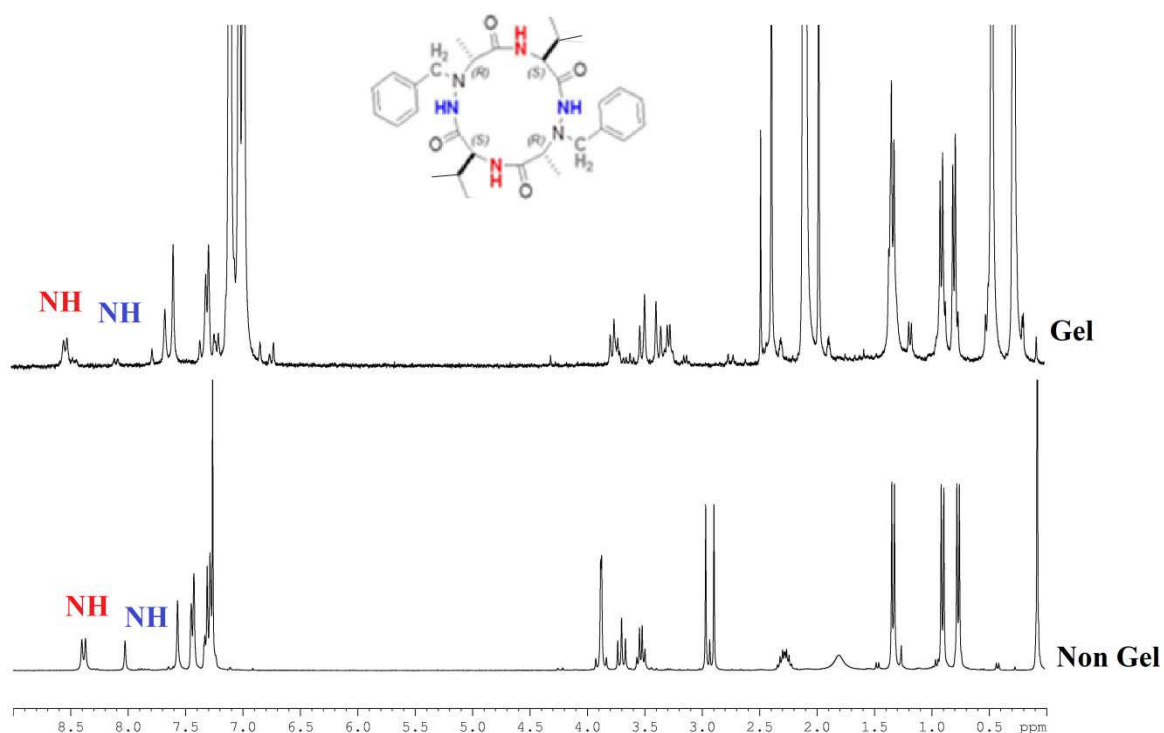


Figure 126: Comparaison des spectres RMN ^1H du gel (Toluène- d_8 / $c = 0.85 \cdot 10^{-2} \text{ M}$) et du cyclotétramère hétérochiral **31** (CDCl_3 / $c = 10^{-2} \text{ M}$)

Nous constatons un nombre de signaux plus important sur le spectre du gel dans le toluène- d_8 que sur le spectre en solution dans le CDCl_3 . Ceci indique un nombre de conformation plus

élevé. De plus, nous constatons des signaux légèrement moins définis à l'état gel. Ce résultat semble indiquer la présence d'un équilibre entre les molécules en solution et des agrégats.

Une analyse IR a été réalisée sur le xérogel. Les valeurs des bandes sont les mêmes que celles observées sur la poudre de cristaux, ce qui confirme que le même réseau régit à la fois le cristal et la structure 3D du gel. Si nous suivons notre hypothèse émise sur l'organisation nanotubulaire dans le cristal, nous sommes bien en présence de nanotubes dans le réseau tridimensionnel régissant le gel, aux vues des signaux NH et CO présents, identiques à ceux observés sur le spectre IR des cristaux.

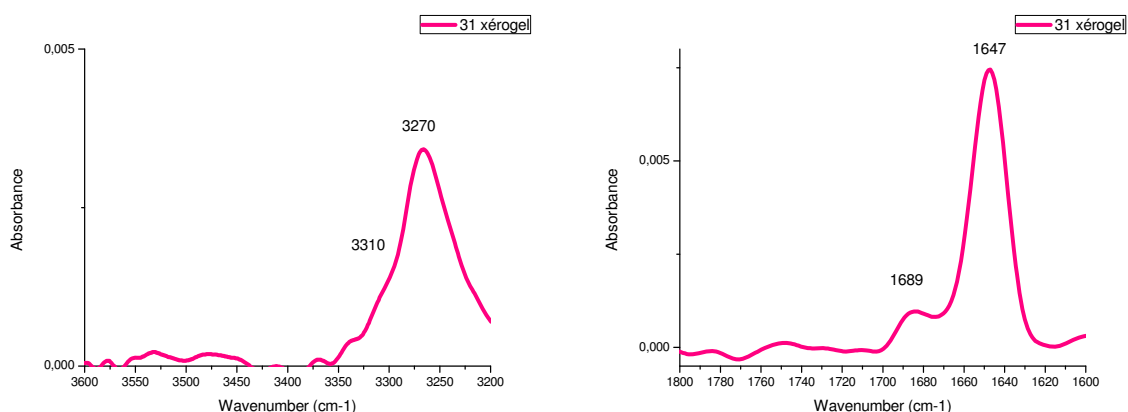


Figure 127 : Spectre IR ATR du xérogel de 31

Nous n'avons pas pu réaliser l'aérogel en raison de l'indisponibilité de sécheur par CO₂ supercritique au moment des analyses de ce composé. Nous avons cependant réalisé l'analyse MEB sur le xérogel. Voici les images obtenus :

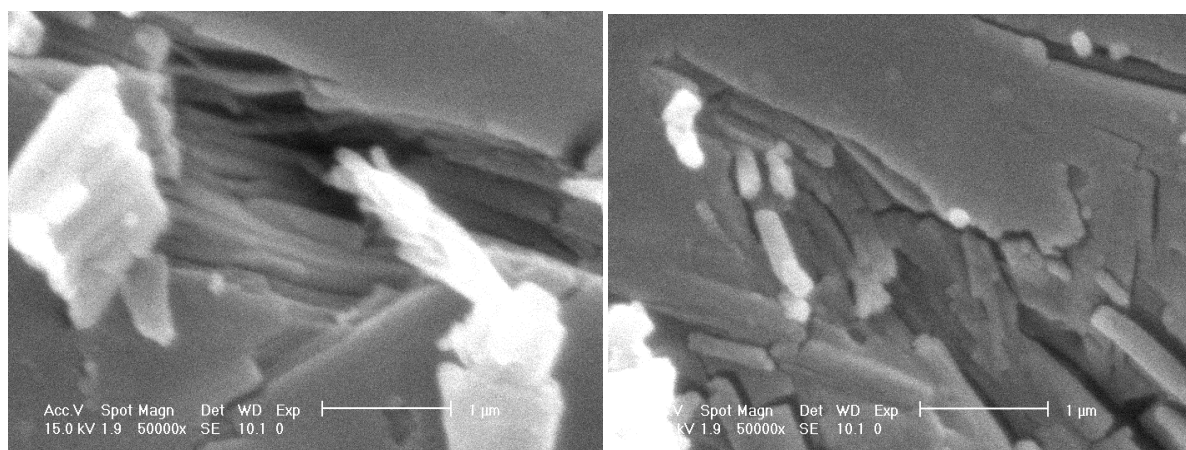


Figure 128: Image MEB du xérogel du cyclotétramère hétérochiral 31

Bien que les images soient de moins bonnes qualités que celles obtenues pour l'analogue 30 (xérogel et non aérogel, problèmes de métallisation, ...), nous pouvons entrevoir des réseaux tubulaires au sein de la structure, ce qui confirme la présence de nanotubes dans le gel, et

donc la présence de nanotubes dans le cristal également, ce qui n'était qu'une supposition jusqu'ici. La taille moyenne des fibres est de 240 nm, ce qui correspond approximativement à l'assemble de 14180 nanotubes. Nous restons dans le même ordre de grandeur que les structures observées dans l'aérogel de **30**.

Grâce à toutes ces analyses, nous pouvons ainsi supposer que l'équilibre conformationnel présent dans l'organogel implique des molécules libres ainsi que des organisations en nanotubes.

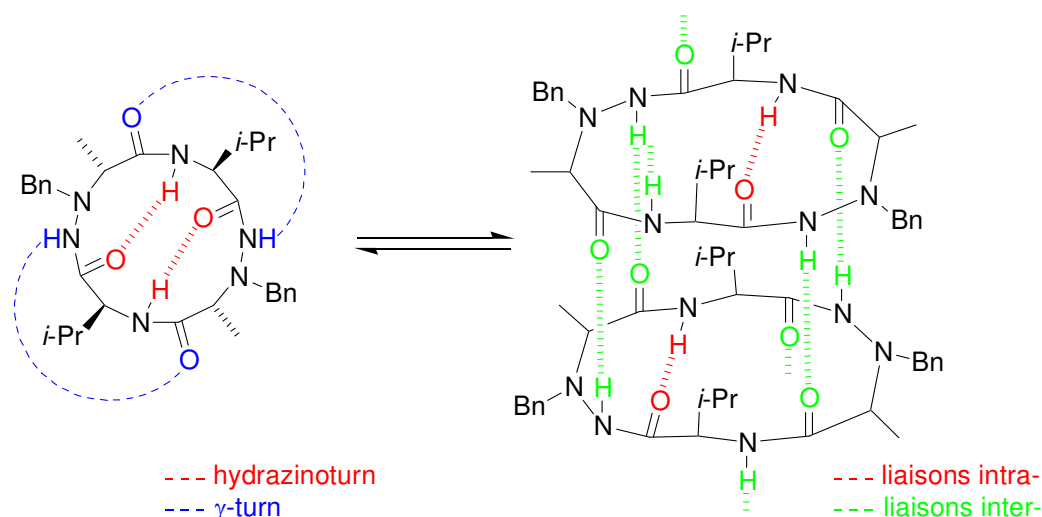


Schéma 115: Représentation schématique de l'équilibre entre liaisons hydrogène inter- et intramoléculaires au sein du gélateur cyclotétramère **31**

En conclusion, ce composé **31** semble présenter exactement le même comportement que le composé analogue **30**, avec organisation nanotubulaire à l'état cristallin et à l'état gel. Cependant, le cyclotétramère **31** ne varie que légèrement du cyclotétramère **30**. En effet, seule la chaîne latérale de l'acide α -aminé est modifiée, en remplacement d'un *i*-Bu, groupement encombrant, par un *i*-Pr, groupement encore plus encombrant. Il semblerait donc que cette faible variation de l'encombrement de cette chaîne latérale-ci ne soit pas influente.

Nous allons donc passer à l'étude du cyclotétramère **32**, qui varie de **30** par l'inversion de ses chaînes latérales portées par les C^α .

3. Cyclotétramère hétérochiral 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino] **32**

Nous avons ensuite procédé à l'étude du cyclotétramère **32**, isomère de constitution de **30**. En effet, seul le placement des chaînes latérales portées par les C^α varient. Ces dernières sont inversées.

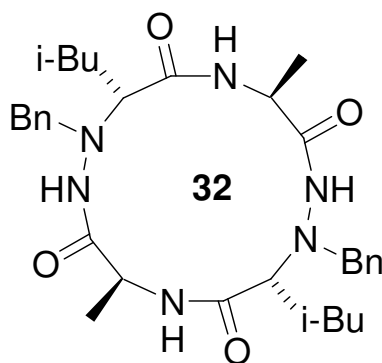


Schéma 116: Structure chimique du cyclotétramère hétérochiral **32**

Des cristaux ont été obtenus dans un mélange CH₂Cl₂/EP. Cependant, ces derniers se présentent en forme d'aiguilles très fines, non analysables en diffractions des Rayons X. Nous avons tout de même pu procéder à l'analyse IR ATR de ces cristaux.

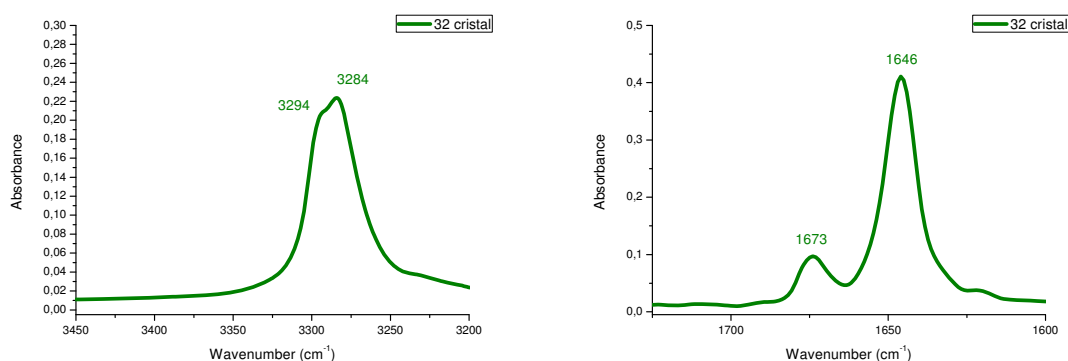


Figure 129: Spectres IR du cyclotétramère **32** à l'état cristallin

Nous observons un signal composé de deux bandes NH et deux bandes CO, à 3284 et 3294 cm⁻¹ puis 1646 et 1673 cm⁻¹ respectivement. Par similarité avec les valeurs observées pour le macrocycle **30**, notamment au niveau des bandes CO, nous pouvons attribuer à 3294 et 3284 cm⁻¹ les NH hydrazidique et amidique respectivement, et de même pour la zone des vibrateurs CO, nous pouvons attribuer à 1673 et 1646 cm⁻¹ respectivement les CO amidique et hydrazidique. Nous supposons une organisation nanotubulaire pour le macrocycle **32** à l'état cristallin, sans en être sûrs, en l'absence de résultats RX.

Le cyclotétramère **32** ne forme pas de gel, ni dans le toluène, ni dans les autres solvants usuels.

En conclusion, en considérant notre hypothèse d'une structuration nanotubulaire pour ce macrocycle **32** à l'état cristallin, nous pouvons noter que la formation de nanotubes ne semble pas dépendante de l'encombrement des chaînes latérales portées par les C^α.

Cependant, nous pouvons donc dès à présent pointer l'influence des chaînes latérales sur l'organisation adoptée par nos macrocycles pour la formation d'organogels. Cependant à ce stade il est impossible d'affirmer s'il s'agit du faible encombrement de l'acide α-aminé ou le

plus grand encombrement de la chaîne latérale portée par le motif α - N^α -hydrazino qui influe sur la formation du gel.

4. Cyclotétramère homochiral 1:1[α / α - N^α -Bn-hydrazino] 33

Nous avons entrepris l'étude du cyclotétramère 33, analogue homochiral de 30, en vue de comprendre l'influence de la configuration relative sur l'organisation à l'état cristallin adoptée par nos cyclotétramères.

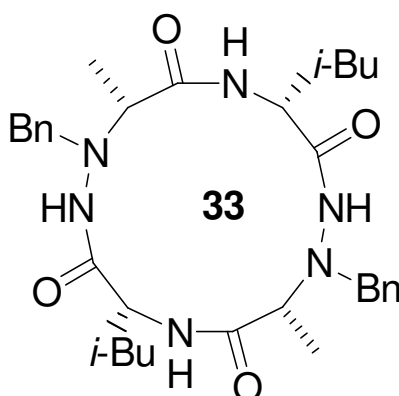


Schéma 117: Structure chimique du cyclotétramère homochiral 33

Des cristaux ont été obtenus par évaporation lente d'un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EP}$. Voici les résultats RX obtenus :

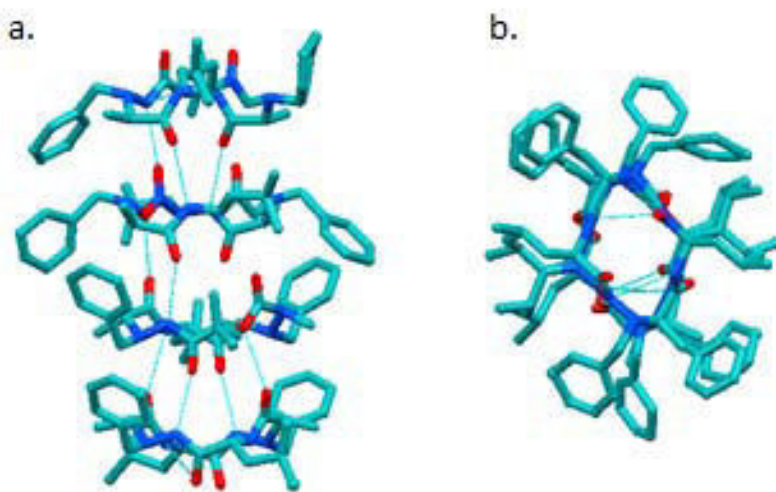


Figure 130: Représentation 3D de la suprastructure observée pour le cyclotétramère homochiral 33: a. vue de côté (axe a), b. vue du dessus (axe b)

Structuration observée	Longueur des liaisons intramoléculaires Å	Longueur des liaisons intermoléculaires Å	Nombre de molécules dans la maille
« nanotubes »	désordre	± 2.4	8 (8 conformères)

Tableau 49: Données cristallographiques de **33**

Nous pouvons constater une organisation en empilement des macrocycles. Cependant, l'empilement se fait de manière très désordonnée. En effet, nous pouvons constater qu'aucune équivalence n'est observée dans la maille. Toutes les molécules sont conformationnellement différentes. Enfin, l'empilement des macrocycles ne semble pas aussi bien défini que pour l'homologue hétérochiral **30**. Elles semblent en effet plus aléatoires et ne suivent aucune règle de structuration.

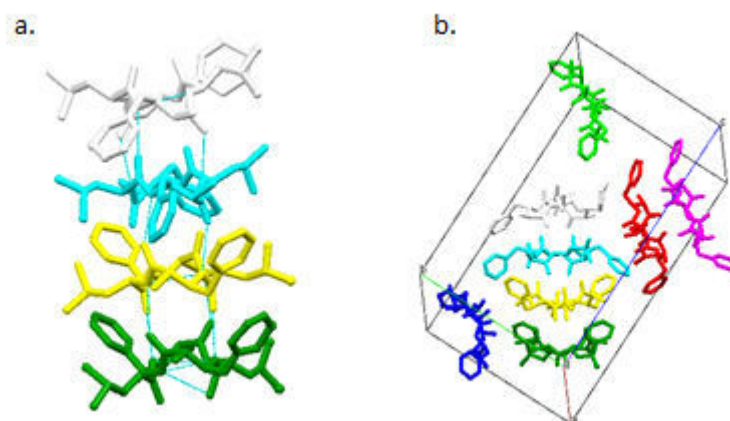


Figure 131: Représentation de la structure *RX*. Les équivalences conformationnelles sont représentées en couleur pour : a. le nanotube, b. le packing

De plus, nous observons que l'empilement n'est viable que pour quatre molécules. L'encombrement stérique semble empêcher l'empilement au-delà de ces quatre unités. Cet encombrement est dû à l'homochiralité de la molécule. En effet, le squelette n'est pas plan et les chaînes latérales sont orientées de manière très aléatoire.

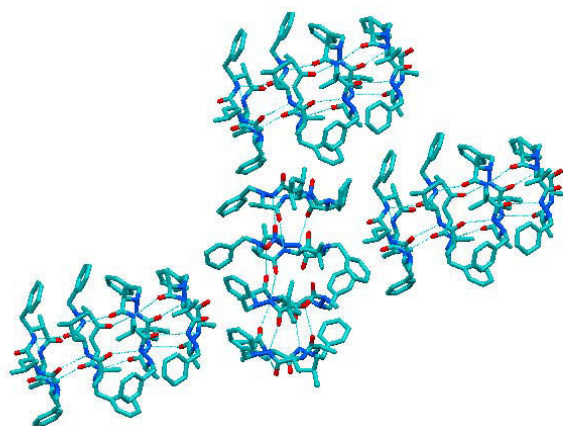


Figure 132 : Organisation aléatoire des nanotubes dans la structure cristalline

Enfin, nous constatons que l'orientation des agrégats de quatre molécules est aléatoire et ne suit pas de règle spécifique.

Une analyse IR ATR a été réalisée sur les cristaux du cyclotétramère homochiral **33**.

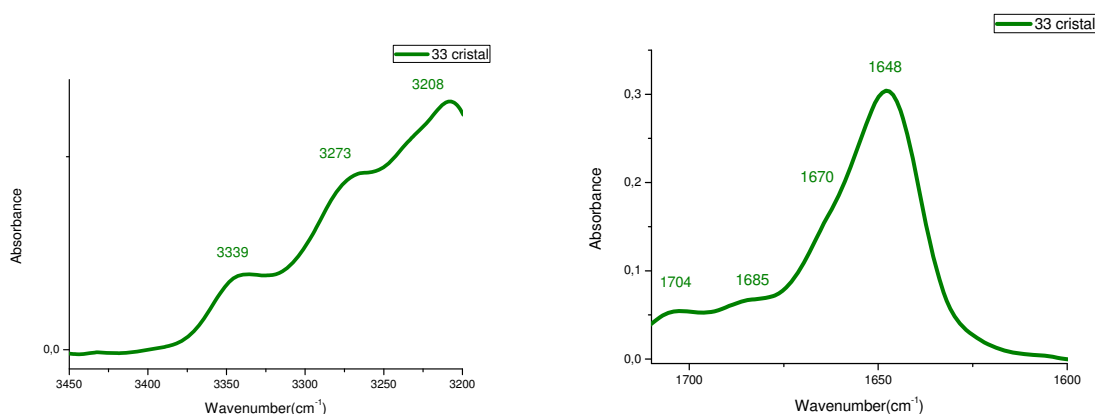


Figure 133 : Spectres IR des cyclotétramères **33**

Nous observons un spectre IR pour **33** très différent des spectres précédemment obtenu pour les macrocycles **30-32**, ce qui peut s'expliquer par une structuration à l'état cristallin très différente de l'organisation nanotubulaire bien définie observée pour **30** par exemple. Même si une structuration en empilement est observée dans les deux structures, les orientations très disparates des tubes dans la structure du cyclotétramère homochiral nous amène à obtenir un spectre IR ATR représentatif d'une structure désordonnée. Aux vues du nombre de liaisons hydrogène différentes très important dans la structure RX, il n'a pas été possible d'attribuer les bandes de vibration observées en IR.

Nous avons cherché à savoir si ce macrocycle pouvait former un gel, dans des solvants similaires au cyclotétramère hétérochiral **30**. Dans le toluène, nous obtenons un pseudo-gel :



Figure 134: Photo du pseudo-gel obtenu dans le toluène pour le cyclotétramère homochiral **33**

Cependant, quelle que soit la concentration de molécules gélatrices, nous constatons que ce pseudo-gel n'est pas résistant. En effet, il a tendance à se briser en cas de secousses par exemple. Cela semble montrer que le réseau fibrillaire créé par les molécules n'est pas assez solide pour former un gel stable. Nous avons réalisé une analyse IR ATR du xérogel obtenu à partir de ce pseudo-gel, afin de constater si la structure régissant celui-ci est identique à celle observée à l'état cristallin.

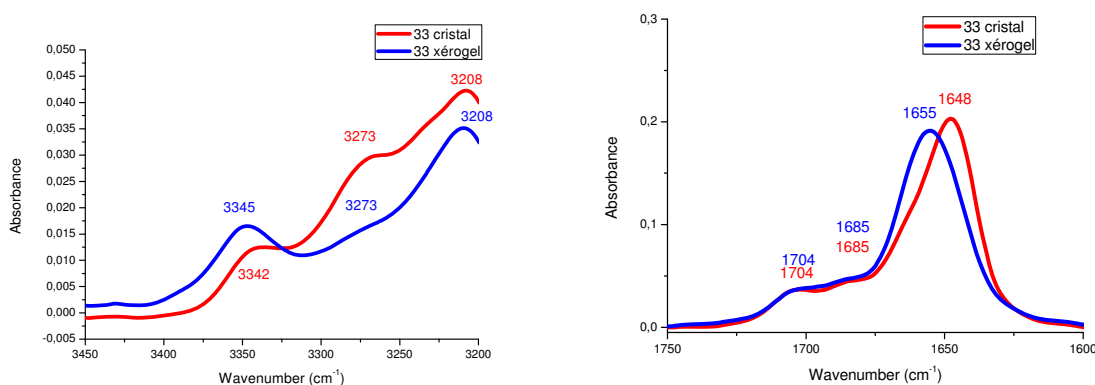


Figure 135: Comparaison des spectres IR du cyclotétramère homochiral **33** à l'état cristallin et dans le xérogel

Nous constatons des signatures IR très similaires dans ces deux états. La structuration tridimensionnelle régissant le gel et les cristaux est donc approximativement la même, et donc tout aussi désordonnée.

La faible résistance de ce gel ne nous a pas permis de réaliser d'autres analyses, ni de former un aérogel.

En conclusion les prédictions faites par Ghadiri sur l'impossibilité d'obtenir des nanotubes à partir d' α -cyclopeptides homochiraux semblent être valable pour notre série 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino].

L'homochiralité paraît donc être un paramètre à bannir pour l'élaboration de structures nanotubulaires à partir de cyclotétramères 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino].

5. Cyclotétramère hétérochiral débenzylé 1:1[α/α -hydrazino] **34**

Nous avons ensuite tenté d'étudier le macrocycle **34** débenzylé, malgré les problèmes de solubilité rencontrés.

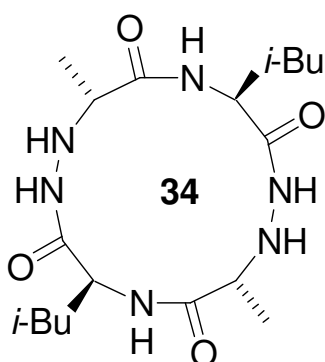


Schéma 116: Structure chimique du cyclotétramère hétérochiral 1:1[α/α -hydrazino] **34**

Le cyclotétramère débenzylé a été obtenu mais présente, comme nous le craignons, un grand problème de solubilité. En effet, la conservation du groupement benzyle sur le N^α était justifiée par la faible solubilité des oligomères N^α déprotégés.

La faible solubilité de cette molécule dans les solvants usuels ne nous a pas permis de réaliser les analyses RMN et IR habituelles.

Nous avons cependant obtenus, par essai de solubilisation à chaud dans l'éthanol, une très faible quantité de cristaux de cette molécule, malheureusement non analysables en RX, car organisés en aiguilles très fines, ne diffractant pas la lumière.

Nous avons donc réalisé une analyse IR ATR de ces cristaux, afin d'éventuellement déceler une signature reconnaissable de la structure adoptée.

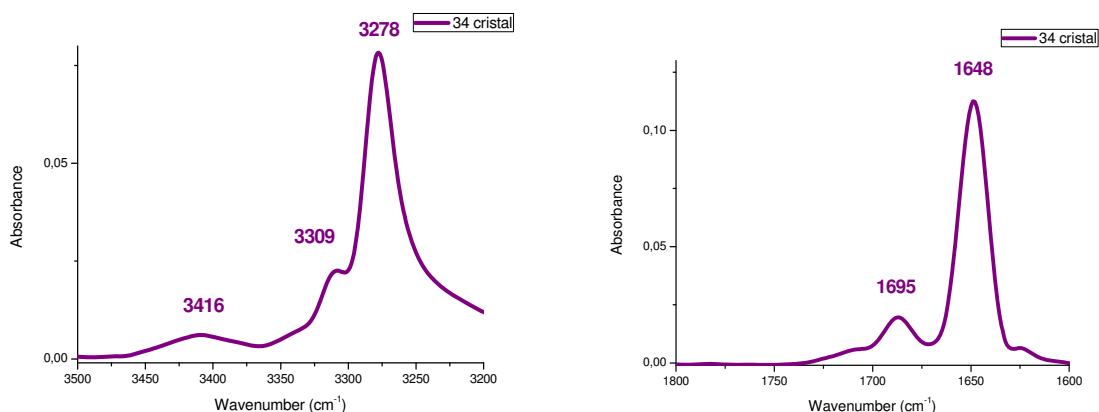


Figure 136 : Spectre IR ATR des cristaux du cyclotétramère hétérochiral débenzylé **34**

Nous pouvons constater un spectre très similaire à celui obtenu pour le cyclotétramère hétérochiral **30**. Deux bandes NH liées sont présentes à 3309 et 3278 cm^{-1} , en comparaison aux valeurs observées pour le macrocycle **30**, de 3310 et 3263 cm^{-1} . De plus, nous observons une bande NH supplémentaire dans la zone des NH libres, qui semblerait correspondre au nouveau NH, déprotégé. De même pour la zone des vibrateurs CO, nous observons deux bandes liées à 1648 et 1695 cm^{-1} , valeurs très proches de celles observées pour le macrocycle **30** (1647 et 1687 cm^{-1}). Nous obtenons donc des bandes très similaires pour les vibrateurs NH et CO, hormis une bande NH qui subit un très léger shift, probablement dû au départ du groupement benzyle.

Compte tenu du peu d'analyses que nous avons été en mesure de faire, il est cependant difficile de conclure sur l'organisation adoptée par ce composé **34**.

6. Cyclotétramère 1:1[α /aza- β^3] **35**

Nous avons ensuite décidé d'étudier une série de cyclotétramères mixtes 1:1[α /aza- β^3], en commençant par l'analogue de **30**, **35**, déméthylé sur le C^α du motif α - N^α -hydrazinoacide. Les chaînes latérales portées par les acides α -aminés restent inchangées (*i*-Bu).

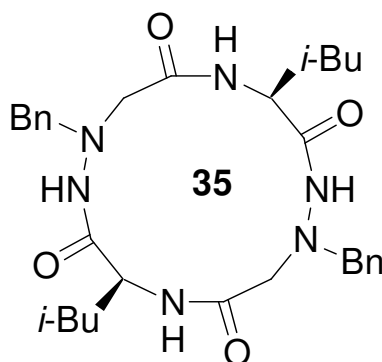


Schéma 117 : Structure chimique du cyclotétramère **35**

Des cristaux obtenus par évaporation lente d'un mélange CH₂Cl₂/EP ont permis l'obtention de cristaux analysables en diffraction des Rayons X. Voici les résultats obtenus :

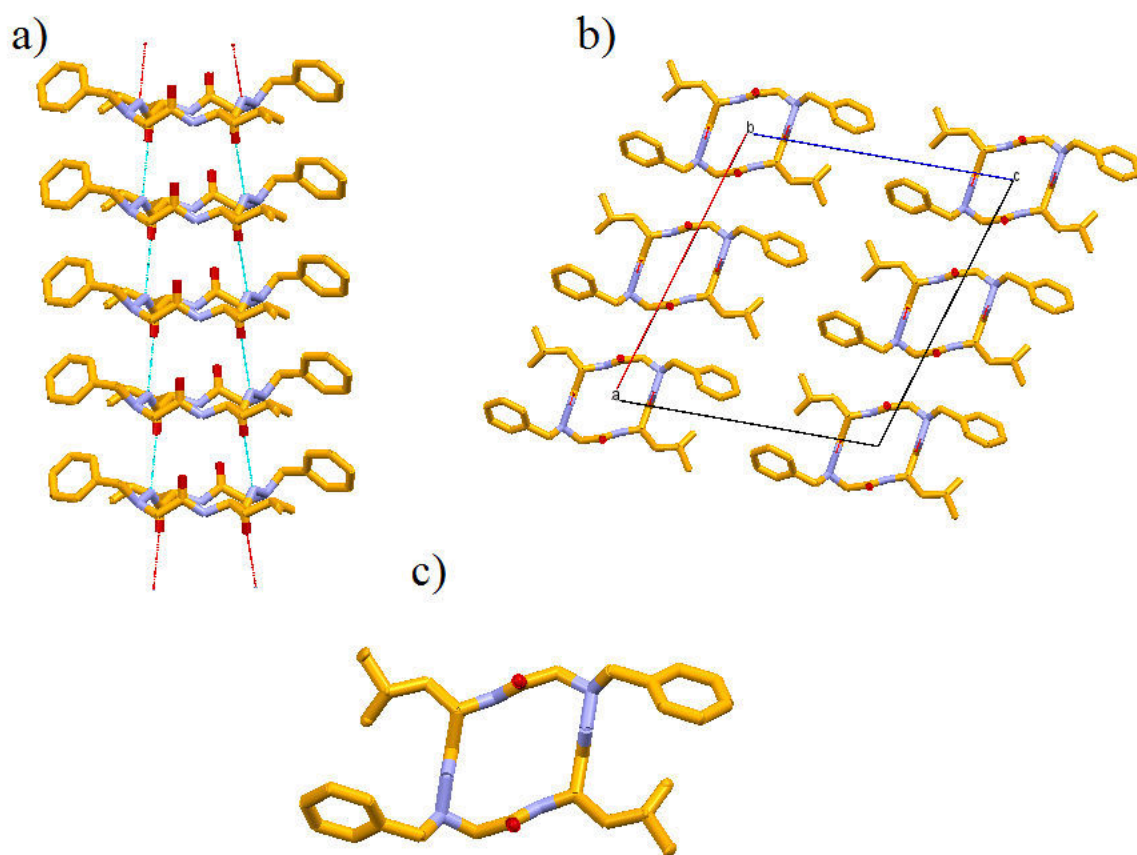


Figure 137 : Structure RX du cyclotétramère 35, vue de côté (a) et vue du dessus (b et c)

Structuration observée	Longueur des liaisons intramoléculaires Å	Longueur des liaisons intermoléculaires Å	Nombre de molécules dans la maille
Nanotubes	/	2.164/3.001	6 (1 conformère)

Tableau 50: Données cristallographiques de 35

Nous constatons une organisation très bien définie de ce macrocycle en nanotubes. En effet, nous n'observons qu'une seule conformation dans le cristal. Les macrocycles sont parfaitement empilés les uns sur les autres, et le réseau intermoléculaire est maintenu grâce à un seul type de liaisons hydrogène, reliant les CO hydrazidiques et les NH hydrazidiques, puis les CO amidiques et les NH amidiques. Contrairement au macrocycle analogue **30**, les liaisons intermoléculaires régissant le réseau sont uniquement intergroupes, entre CO et NH amidiques, et entre CO et NH hydrazidiques. La maille moléculaire est composée de 6 macrocycles, et surtout ne comprend qu'un seul conformère, ce qui semble rendre la structuration en nanotubes très bien défini, avec un empilement parfait des macrocycles.

Nous pouvons noter également que la structure chimique de ce composé s'apparente à un cyclotétramère homochiral, puisque les deux carbones asymétriques sont de la même configuration absolue (*S*). Cependant, nous constatons dans la structure cristalline que l'azote sp^3 adopte une configuration (*R*), offrant au macrocycle un caractère hétérochiral.

Cette absence de centre chiral sur le C^α du motif α - N^α -hydrazinoacide et la structure d'apparence homochirale ne semble pas être un frein à l'organisation nanotubulaire, grâce à l'azote sp^3 qui adopte une configuration inverse au C^α . Philippe Le Grel et al. ont travaillé sur la chiralité cet azote sur les composés cycliques purs aza- β^3 , mettant en lumière sa capacité à adopter une configuration absolue en fonction des autres configurations absolues présentes dans la molécule.

L'analyse IR ATR a été réalisée sur les cristaux. Nous pouvons observer deux bandes CO et deux bandes NH, respectivement à 1641 et 1669 cm^{-1} , puis 3248 et 3347 cm^{-1} . Les bandes sont très bien définies et semble être en accord avec la structure RX, présentant un seul conformère dans la maille, et un empilement parfait des macrocycles. Nous allons tenter, de même que pour **30**, d'attribuer les bandes de vibrations NH et CO grâce aux longueurs des liaisons hydrogène intermoléculaires présentes dans la structure RX.

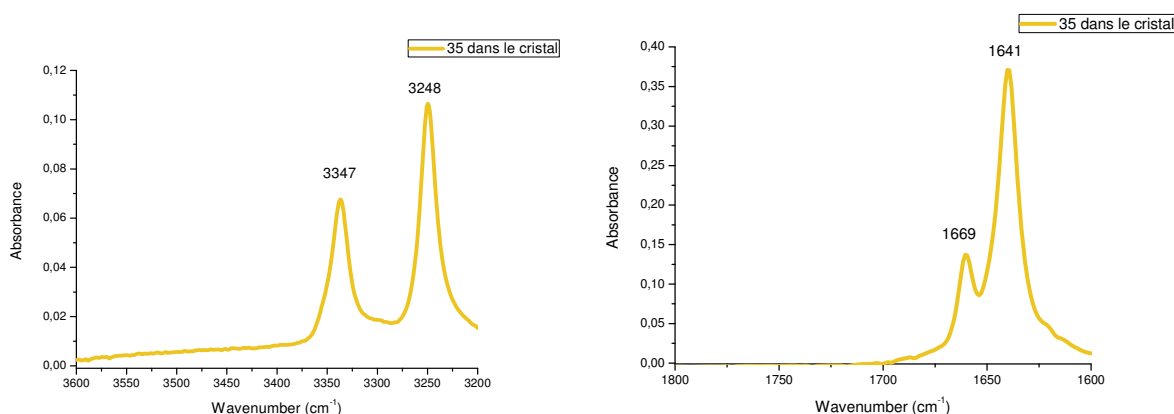


Figure 138 : Spectre IR ATR des cristaux du cyclotétramère **35**

Nous allons tenter, de même que pour **30**, d'attribuer les bandes de vibrations NH et CO grâce aux longueurs des liaisons hydrogène intermoléculaires présentes dans la structure RX.

Longueur de la liaison (Å)	NH---CO	ν NH	ν CO
3.001	NH amidique CO amidique	3248 cm^{-1}	1669 cm^{-1}
2.164	NH hydrazidique CO hydrazidique	3347 cm^{-1}	1641 cm^{-1}

Tableau 51: Attribution des bandes IR de **35** à l'état cristallin

Ainsi, nous attribuons aux NH amidique et NH hydrazidique respectivement les bandes à 3248 et 3347 cm^{-1} , et au CO amidique et CO hydrazidique les bandes à 1669 et 1641 cm^{-1} respectivement.

Un gel est obtenu dans le toluène pour ce macrocycle. La CCG a été déterminée à $0.86 \cdot 10^{-2}$ M, comme pour les macrocycles **30** et **31**.



Figure 139 : Photo du gel obtenu pour **35** dans le toluène à $0.86 \cdot 10^{-2}$ M

Une analyse RMN a été effectuée sur ce gel dans le toluène- d_8 et comparé au spectre obtenu de **35** en solution dans le CDCl_3 à 10^{-2} M.

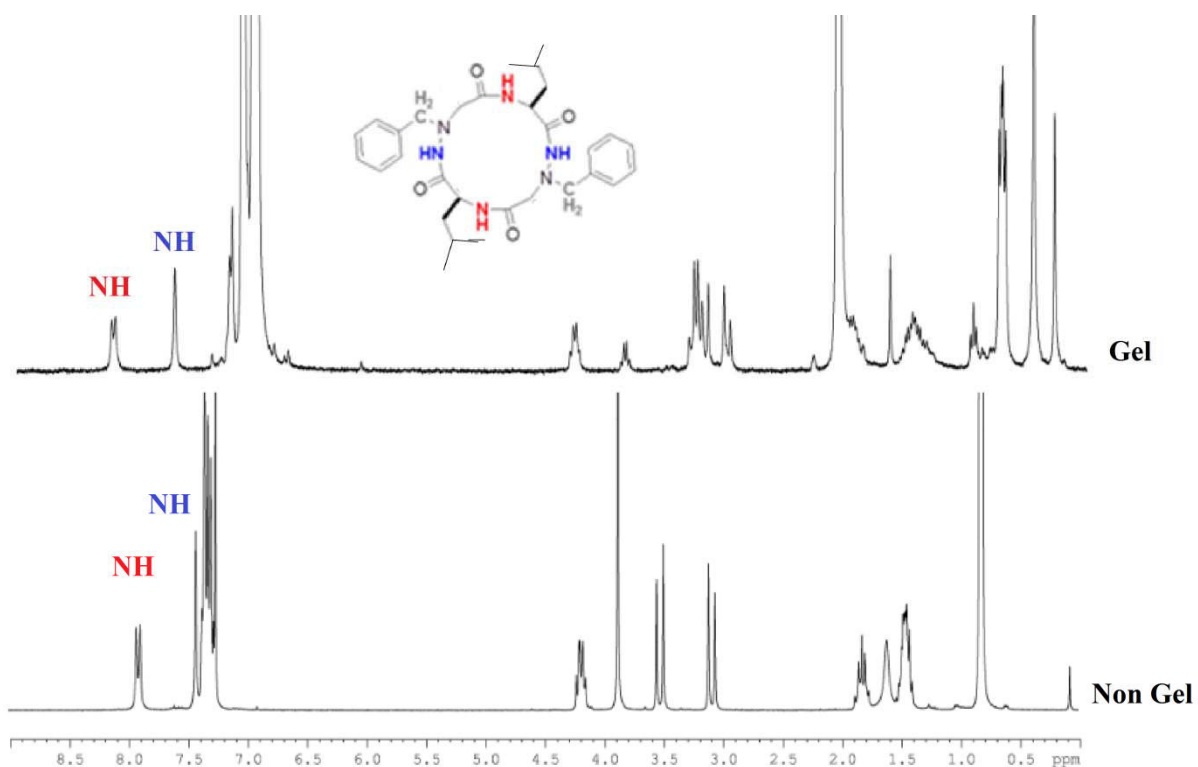


Figure 140: Comparaison des spectres RMN ^1H du gel (Toluène- d_8 / $c = 0.86 \cdot 10^{-2} \text{M}$) et du cyclotétramère **35** en solution (CDCl_3 / $c = 10^{-2} \text{M}$)

Nous pouvons constater sur les spectres à 25°C de la molécule gélatrice qu'un nombre de signaux plus important sur le spectre du gel dans le toluène- d_8 , par rapport au spectre effectué en solution dans le CDCl_3 . Ce résultat semble montrer la présence d'un grand nombre de conformation, probablement dû à la présence d'agrégats dans le gel.

L'aérogel n'a pas été obtenu dû à l'indisponibilité du sécheur par CO_2 supercritique lors de ces analyses. Nous avons cependant réalisé une analyse MEB sur le xérogel. L'intérêt de cette analyse est de réaliser une expérience microscopique afin d'observer le réseau tridimensionnel à l'échelle macroscopique. Voici les images obtenues après l'analyse MEB du xérogel :

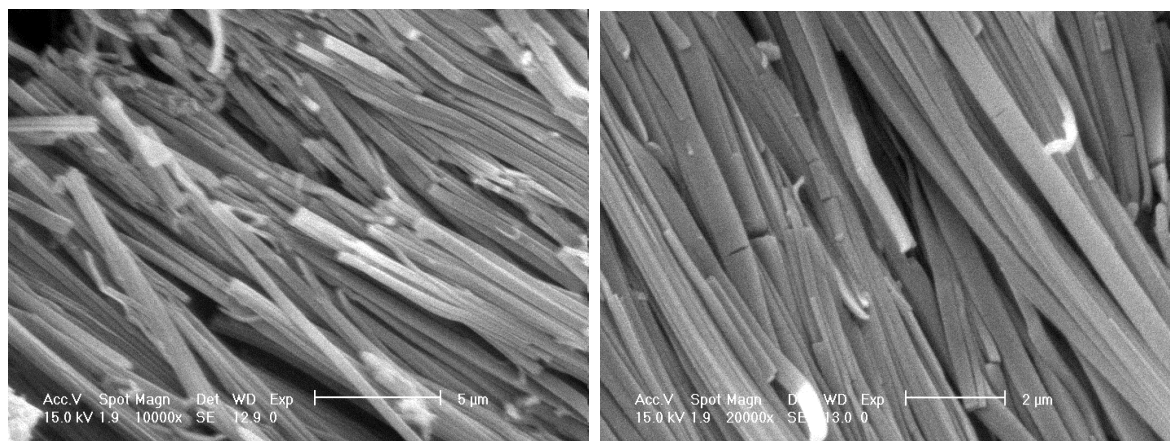


Figure 141: Image MEB du xérogel du cyclotétramère **35**

Nous constatons ici des structures en bâtonnets, orientées approximativement dans la même direction. Ces images confirment donc bien la présence de nanotubes, ici rassemblés en fibres de plus grande taille, dans la structure du gel. Les fibres font environ 500 nm ce qui correspond approximativement à l'association de 25000 nanotubes entre eux pour former la fibre, si l'on considère que les bâtonnets observés sont plein, sans cavité interne, c'est à dire colonnaire, et non tubulaire. L'ordre de grandeur n'est pas le même que celui observé pour **30** et **31**. Nous observons ici des structures bâtonnets deux fois plus grosses que pour les deux autres macrocycles analogues [α/α - N^α -hydrazino]. Nous avons tenté d'observer les extrémités des fibres, afin de savoir si nous étions en présence de colonnes ou de tubes. Il n'a malheureusement pas été possible de conclure sur ce point.

Aux vues de toutes ces analyses, voici donc l'équilibre supposé entre molécules libres et nanotubes, à l'état gel, pour le macrocycle **35** :

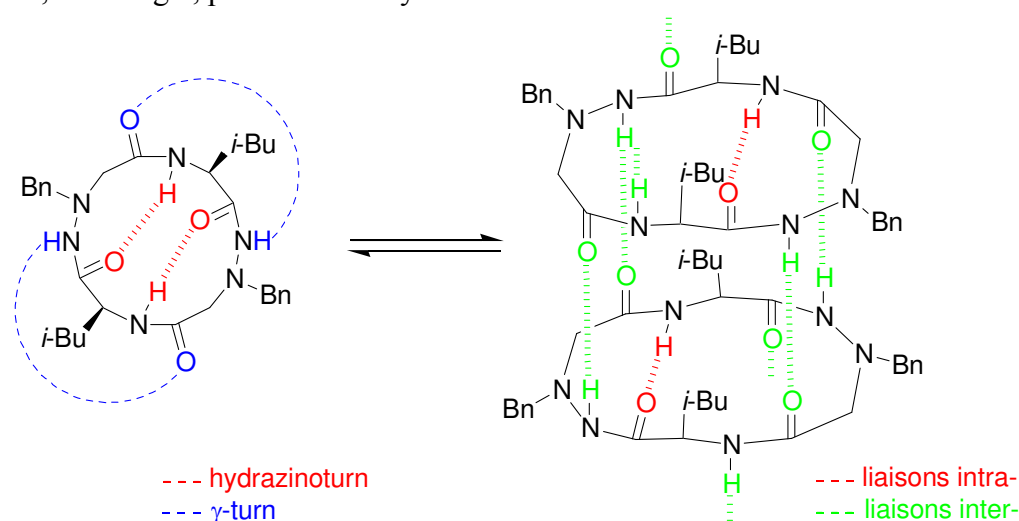


Schéma 118: Représentation schématique de l'équilibre entre liaisons hydrogène inter- et intramoléculaires au sein du gélateur cyclotétramère **35**

Nous pouvons donc grâce à l'analyse de ce macrocycle **35** démontrer que la présence d'une chaîne latérale ou non sur le C^α du motif α - N^α -hydrazino n'a aucune influence sur l'obtention de nanotubes. Cependant, nous constatons des différences entre les structures nanotubulaires de **30** et **35**. En effet, l'absence de centre chiral sur le motif α - N^α -hydrazino semble, grâce à la versatilité de l'azote sp^3 , permettre un empilement des macrocycles entre eux bien plus stables et une structure mieux définie, avec la présence d'un unique conformère dans la maille pour **35**, au lieu de 4 pour le macrocycle **30**.

En revanche, cette absence de chaîne latérale sur le C^α du motif α - N^α -hydrazino n'a pas d'influence sur l'obtention d'un organogel dans le toluène. Nous avons lors de l'analyse de **32** conclu quant à l'influence des chaînes latérales sur l'obtention de nanotubes, sans pouvoir dire avec précision quelle chaîne influençait réellement la formation du gel. Grâce à l'étude de **35**, nous pouvons affirmer que la chaîne latérale portée par le motif α - N^α -hydrazino n'a pas d'influence, puisqu'elle est présente pour **30**, et absente sur le macrocycle **35**. Or un gel est obtenu dans les deux cas. Ce fait pourra être confirmé par l'étude du cyclotétramère **36**.

7. Cyclotétramère 1:1[α /aza- β^3] 36

Nous avons également étudié le cyclotétramère **36**, analogue aza- β^3 de **32**. Il diffère de **32** par l'absence de chaîne latérale sur le motif α -N ^{α} -hydrazino. De plus, il ne diffère de **35** que par sa chaîne latérale portée par l'acide α -aminé.

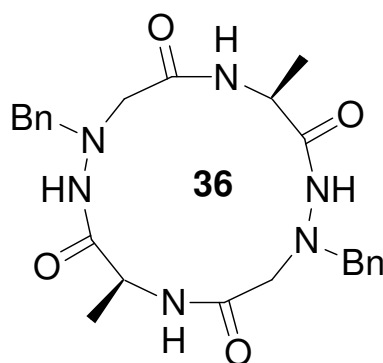


Schéma 119 : Structure chimique du cyclotétramère **36**

Des monocristaux de ce macrocycle ont été obtenus dans un mélange CH₂Cl₂/EP. Ces derniers ont montré une très bonne diffraction de la lumière, et ont permis l'analyse RX. Voici les résultats obtenus :

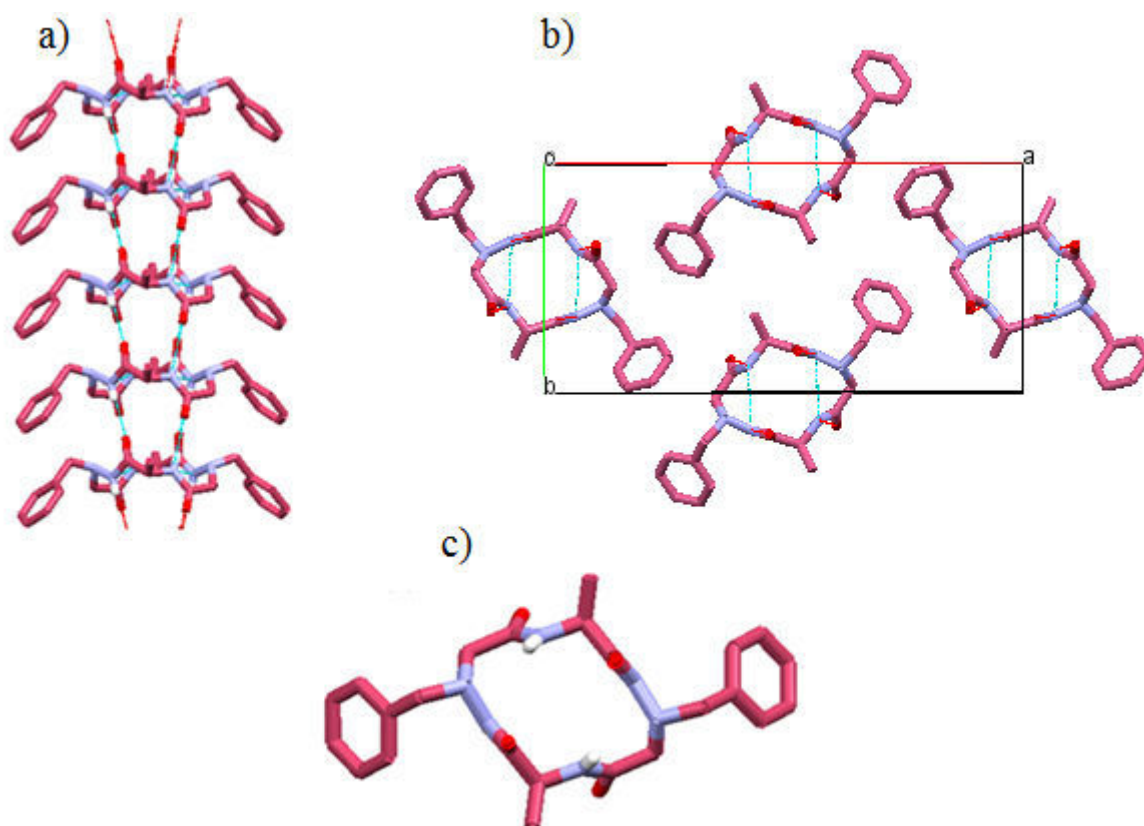


Figure 142: Structure RX du cyclotétramère **36** vue de côté (a) et vue du dessus (b et c)

Structuration observée	Longueur des liaisons intramoléculaires Å	Longueur des liaisons intermoléculaires Å	Nombre de molécules dans la maille
Nanotubes	/	2.240/2.928	4 (1 conformère)

Tableau 52: Données cristallographiques de **36**

Nous constatons une grande similarité avec les résultats obtenus pour le cyclotétramère analogue **35**, à savoir une organisation très bien définie de ce macrocycle en nanotubes. En effet, une seule conformation est observée dans le cristal. Les macrocycles sont parfaitement empilés les uns sur les autres, et le réseau intermoléculaire est maintenu grâce à un seul type de liaisons hydrogène, reliant les CO amidiques et les NH amidiques, ou les CO hydrazidiques et les NH hydrazidiques. Ici aussi, nous avons affaire à des liaisons hydrogène intermoléculaires intergroupes. La maille moléculaire est composée de 4 macrocycles. De la même manière que pour le macrocycle **35**, l'azote sp^3 adopte une conformation (*R*), conférant un caractère hétérochiral à la molécule, puisque le centre chiral du C^α est (*S*).

Une analyse IR ATR a été réalisée sur les cristaux.

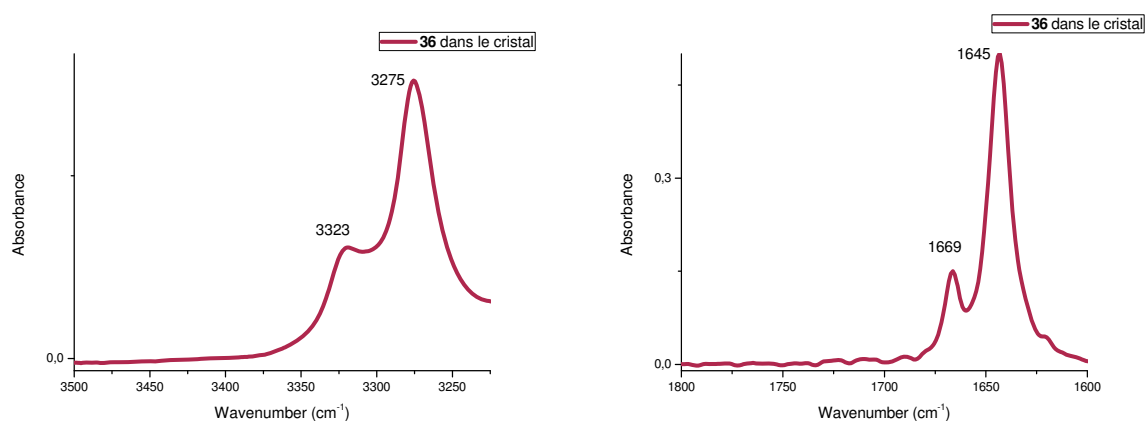


Figure 143: Spectre IR ATR du cyclotétramère **36**

Nous pouvons observer deux bandes issues des vibrateurs NH à 3275 et 3323 cm^{-1} , et deux bandes liées dans la zone des vibrateurs CO à 1645 et 1669 cm^{-1} . Les analyses IR ATR sont donc en accord avec les résultats RX obtenus. Nous avons tenté d'attribuer les bandes de vibration grâce aux distances des liaisons intermoléculaires présentes dans la structure RX.

Longueur de la liaison (Å)	NH---CO	ν NH	ν CO
2.240	NH amidique CO amidique	3275 cm^{-1}	1669 cm^{-1}
2.928	NH hydrazidique	3323 cm^{-1}	1645 cm^{-1}

	CO hydrazidique		
--	-----------------	--	--

Tableau 53 : Attribution des bandes IR de **36** à l'état cristallin

C'est donc aux NH amidique et hydrazidique que sont attribuées respectivement les bandes à 3275 et 3323 cm^{-1} , et aux CO amidique et hydrazidique que sont attribuées les bandes à 1645 et 1669 cm^{-1} respectivement.

En revanche, le macrocycle 1:1[α /aza- β^3] **35** forme un gel dans le toluène, tandis que le macrocycle 1:1[α /aza- β^3] **36** ne forme pas de gel dans le toluène, ou même dans d'autres solvants usuels testés. L'importance du placement des chaînes latérales sur la formation de gels avait déjà été soulevée lors de l'étude de **32**. Le cyclotétramère **30** forme un gel dans le toluène, contrairement à **32**. La même remarque peut être faite sur les homologues 1:1[α /aza- β^3] **35** et **36**. Le seul paramètre variant entre les macrocycles **35** et **36** est l'encombrement stérique de la chaîne latérale de l'acide α -aminé. Nous pouvons donc bien confirmer que c'est cette chaîne latérale ci qui influence la formation d'un organogel.

En conclusion, au-delà de la confirmation de la chaîne latérale influençant l'obtention de gel, nous pouvons affirmer que l'absence de centre chiral sur le motif α - N^α -hydrazino semble être un avantage dans la structuration des macrocycles en nanotubes. En effet, l'azote sp^3 adopte une configuration absolue inverse au carbone asymétrique présent. Ceci a pour cause la formation d'une structure en empilement très bien défini avec un seul conformère dans la maille moléculaire.

8. Cyclotétramère 1:1[α /aza- β^3] **37**

Enfin, le dernier cycle étudié, est le cyclotétramère 1:1[α /aza- β^3] **37**, synthétisé par Arnaud Salaün lors d'un post-doc au laboratoire. Ce dernier diffère principalement des autres macrocycles par le remplacement du groupement benzyle sur l'azote sp^3 par un Me.

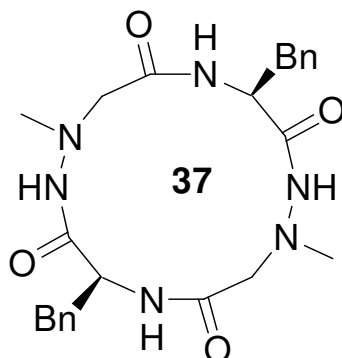


Schéma 120: Structure chimique du cyclotétramère **37**

Nous n'avons pu obtenir des cristaux analysables en diffractions des Rayons X. Nous avons tout de même réalisé l'analyse IR des cristaux en aiguilles obtenus. Voici les spectres obtenus :

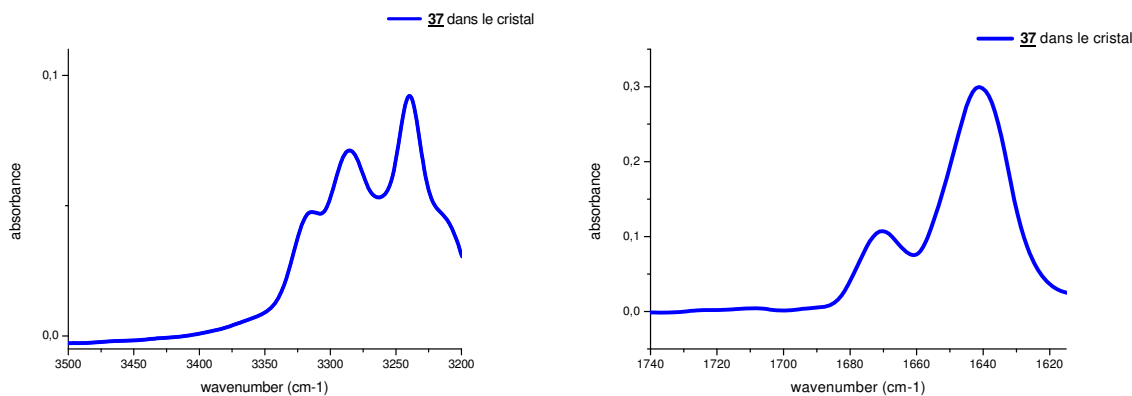


Figure 144: Spectres IR de **37** dans le cristal

Nous pouvons observer une signature complètement différente des autres signatures IR observées, pour les macrocycles organisés en nanotubes dans le cristal. En effet, nous observons, sans déconvolution, quatre bandes NH, toutes liées, et de larges bandes CO, liées également. Ce grand nombre de bandes de vibration, particulièrement NH, est représentatif d'une structuration présentant un nombre de liaisons hydrogène différentes. Nous pouvons cependant constater que la signature IR de ce macrocycle 1:1[$\alpha/$ aza- β^3] **37** n'a pas du tout la même allure que celle obtenue pour les analogues 1:1[$\alpha/$ aza- β^3] **35** et **36**. Il semblerait donc que la structuration régissant l'organisation à l'état cristallin de **37** ne soit pas aussi bien définie que celle de **35** et **36**. Ceci laisse à penser que la structuration est plus complexe qu'un simple empilement parfait des macrocycles entre eux.

Sans les résultats RX, il sera difficile de conclure sur la structuration adoptée par le macrocycle **37** dans le cristal, et ainsi, il semble peu envisageable de le comparer aux autres macrocycles, cette signature IR étant originale et ne ressemblant à aucune autre déjà obtenue. De plus, il n'a pas été possible d'attribuer les bandes.

Enfin, ce macrocycle ne forme pas de gel, ce qui empêchera la comparaison de ce macrocycle **37** aux autres, au travers de la structuration du gel, sous forme d'organogel, ou bien sous forme de xéro/aérogel.

L'absence du groupement benzyle sur l'azote sp^3 semble donc empêcher non seulement la formation du gel, mais également une structuration nanotubulaire bien définie à l'état cristallin, comme cela avait été observé pour les analogues 1:1[$\alpha/$ aza- β^3] **35** et **36**. Ce macrocycle est donc à exclure d'une stratégie visant la formation de gel et de nanotubes.

9. Établissement des paramètres influençant l'organisation nanotubulaires.

Après avoir donc décrit tous les résultats obtenus pour chaque macrocycle, nous allons maintenant tenter d'en tirer des conclusions concernant les différents paramètres pouvant promouvoir l'organisation en nanotubes, à l'état cristallin et ainsi déterminer la meilleure

stratégie à adopter afin d'obtenir des structures nanotubulaires à partir de ces cyclopseudotétrapeptides bis-azotés.

Nous excluons volontairement le macrocycle **34** de nos discussions, par manque de résultats.

Dans un premier temps, nous pouvons constater que tous les macrocycles adoptent à l'état cristallin une organisation nanotubulaire, sauf pour les macrocycles **33** et **37**. Le macrocycle **37** est le seul ne comportant pas de groupement benzyle sur son azote sp^3 . Il semblerait donc que ce paramètre soit à prendre en compte pour l'obtention de nanotubes à l'état cristallin. La position du groupement benzyle est importante et doit être portée obligatoirement par le N^α (**36** et **37**, isomères de constitution).

Concernant le macrocycle **33**, c'est un composé 1:1[$\alpha/\alpha-N^\alpha$ -Bn-hydrazino] homochiral. D'après les résultats RX obtenus, c'est bien cette homochiralité qui est responsable de l'absence de nanotubes dans la structure. En effet, le squelette du macrocycle est replié et les chaînes latérales orientées de manière très aléatoire. Concernant les cyclotétramères 1:1[$\alpha/\alpha-N^\alpha$ -Bn-hydrazino], en vue de l'obtention de nanotubes à l'état cristallin, il est donc impératif de porter notre attention sur des macrocycles hétérochiraux.

Les composés 1:1[$\alpha/aza-\beta^3$] sont quant à eux structurellement homochiraux, puisque les deux configurations absolues sont identiques, mais leur azote sp^3 a la capacité d'adopter la configuration absolue inverse et ainsi de conférer au macrocycle un caractère hétérochiral. Ceci semble même être un réel avantage puisque ces macrocycles mènent à des empilements nanotubulaires mieux définis que celui observé par exemple pour le macrocycle **30**. Le seul paramètre qui semble indispensable pour l'obtention de nanotubes à partir de macrocycles 1:1[$\alpha/aza-\beta^3$] est la présence d'un groupement benzyle sur l'azote sp^3 , puisque **37**, ne le portant pas, ne semble pas s'autostructurer en un nanotube bien défini comme pour **35** et **36**.

Enfin, il nous a semblé intéressant d'analyser les capacités de nos macrocycles à former un gel.

Pour la série 1:1[$\alpha/\alpha-N^\alpha$ -Bn-hydrazino], l'hétérochiralité semble être indispensable pour l'obtention d'un gel, puisque le macrocycle **33** ne forme pas de gel.

Nous constatons qu'un autre paramètre semblant influencer la formation du gel est le groupement porté par le carbone asymétrique de l'acide α -aminé.

La chaîne latérale portée par le motif pseudopeptidique ne semble pas non plus avoir d'influence puisque le macrocycle **35**, dépourvu de chaîne latérale, et le macrocycle **30** de référence, forment tous deux un gel.

En revanche, le changement de la chaîne latérale sur l'acide α -aminé a des répercussions. En effet, la chaîne latérale portée par le motif pseudopeptidique du macrocycle **35** est encombrée (*i*-Bu), et permet la formation d'un gel, tandis que la chaîne latérale portée par le motif pseudopeptidique du macrocycle **36** ne l'est pas (Me), et aucun gel n'est formé. Il semble donc que l'encombrement de cette chaîne favorise la formation de gel.

Cependant, il semble encore difficile d'expliquer précisément de quelle manière l'encombrement stérique de cette chaîne influence l'organisation des nanotubes pour la formation de gel. En effet, la formation de ce réseau 3D résulte des interactions entre les nanotubes, probablement par π - π stacking, comme cela avait été supposé pour le macrocycle **30**.³⁹

d. Conclusion sur l'étude des paramètres influençant l'organisation nanotubulaire à l'état cristallin

Nous avons ainsi dans cette étude tenté d'identifier les paramètres permettant ou empêchant l'obtention de nanotubes à l'état cristallin, à partir de macrocycles mixtes 1:1[α/α - N^α -hydrazino] et 1:1[α/aza - β^3]. Ainsi, la configuration absolue, ainsi que le groupement porté par l'azote N^α du motif α - N^α -hydrazino sont des paramètres influençant l'obtention de nanotubes dans le cristal. De plus, des paramètres différents sont à prendre en compte pour l'obtention d'organogels, ici dans le toluène, à partir de ces macrocycles. Ainsi, la chaîne latérale portée par l'acide α -aminé doit être encombrée pour l'obtention d'un gel. De plus, nous avons constaté que si l'azote N^α du motif α - N^α -hydrazino n'était pas un benzyle, le gel n'était pas formé non plus.

IV. Conclusion générale sur la synthèse et l'étude conformationnelle des macrocycles

Après la synthèse et l'étude conformationnelle des différents macrocycles présentés dans cette seconde partie de manuscrit, plusieurs conclusions peuvent être tirées, quant à une stratégie efficace en vue de l'élaboration de structures nanotubulaires.

La stratégie de synthèse pour la cyclisation des cyclotétramères 1:1[α/α - N^α -hydrazino] à partir de la méthode précédemment utilisée au laboratoire s'est révélée efficace pour la synthèse de nos macrocycles **30-33**.

D'un point de vue conformationnel, pour l'obtention de nanotubes à l'état cristallin, plusieurs paramètres se sont révélés être de vrais inconvénients. Tout d'abord, la configuration relative joue un rôle non négligeable dans l'empilement des macrocycles entre eux. L'homochiralité compte donc parmi ces désavantages. De plus, nous avons pu noter que le macrocycle **37**, ne présentant pas de nanotubes à l'état cristallin, ne porte pas de groupement benzyle sur son azote sp^3 N^α . Ce groupement benzyle, sur cette position a priori stratégique, semble donc être un élément à considérer pour l'obtention de structures tubulaires dans le cristal. En revanche, l'encombrement ou la position des chaînes latérales portées par les carbones asymétriques ne semblent avoir aucune influence sur l'obtention de nanotubes à l'état cristallin, bien que des différences soient à noter entre les différentes structures tubulaires (nombre de conformères dans la maille etc...)

Enfin, dans le cadre de l'obtention d'organogels à partir de ces macrocycles, nous avons pu également établir quelques conclusions sur les paramètres influençant la gélification de nos cyclotétramères pseudo-peptidiques. En effet, l'encombrement stérique des chaînes latérales portées par les carbones asymétriques semblent ici avoir une réelle importance. En effet, les groupements faiblement encombrants sur le carbone de l'acide α -aminé naturel semblent ne pas permettre l'obtention d'un gel. Les deux conditions nécessaires semblent donc être le port d'un groupement benzyle sur l'azote supplémentaire, ainsi qu'un groupement encombrant (*i*-Bu, *i*-Pr,...) sur le carbone de l'acide α -aminé. Il serait cependant plus judicieux d'établir un panel de nouveaux macrocycles bien plus large, afin de rendre compte plus précisément de ces paramètres permettant ou non la formation de gel.

Pour conclure, nous avons pu constater lors de la synthèse mais aussi lors de l'étude conformationnelle des macrocycles, que les 1:1[α /aza- β^3] présentaient un avantage certain sur leur homologues 1:1[α / α - N^α -hydrazino] : la synthèse est plus rapide et la cyclisation plus efficace, bien que les conditions opératoires soient différentes. De plus, de par l'absence de chaîne latérale sur le motif pseudo-peptidique, la structure semble plus apte à s'organiser en nanotubes de manière très bien définie, avec un seul conformère dans la structure, grâce à l'adoption d'une configuration absolue adaptée de l'azote sp^3 .

Il semblerait donc que, en vue de l'obtention de nanotubes, qu'il faille se diriger vers l'étude des macrocycles 1:1[α /aza- β^3].

CONCLUSION GENERALE

Le travail de thèse présenté dans ce manuscrit est consacré à la synthèse et à l'étude structurale du motif α - N^α -Bn-hydrazino, dans des structures linéaires et cycliques.

Dans un premier temps, nous avons étudié ce motif en tant que monomères amides puis sous trois séquences, dans les oligomères 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino], 1:1[β/α - N^α -Bn-hydrazino] et enfin en oligomères purs [α - N^α -Bn-hydrazino]. La synthèse a été réalisée en suivant la méthode adoptée précédemment au laboratoire.

L'étude conformationnelle des monomères amides a permis de mettre en évidence la versatilité de ces molécules, tant à l'état solide qu'en solution. En effet, ils présentent la capacité de s'auto-structurer en trois pseudocycles différents, C_6 , C_5 , et hydrazinoturn (C_5/C_8). Ces structurations sont dépendantes des chaînes latérales et de leur encombrement.

Les études conformationnelles sur les différentes séries d'oligomères linéaires ont permis d'établir la structuration adoptée par ces pseudopeptides en solution dans le $CDCl_3$ ainsi qu'à l'état cristallin lorsque cela a été possible.

Ainsi, l'étude de la série 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino] sous forme ester et amide, a permis de conclure sur une structuration en γ -turn et hydrazinoturn, en solution. Le $\Delta\delta$ du γ -turn a ainsi été établi à 1 ppm. De plus, nous avons pu mettre en évidence une organisation en feuillet β torsadé des dimères esters de cette série, avec un contrôle par la configuration absolue de l'acide aminé naturel de l'hélicité.

L'étude de la série 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino], ester et amide, a permis l'établissement d'une structuration de ces oligomères en hydrazinoturn, sans présence de C_8 impliquant le squelette de l'acide β -aminé, en solution dans le $CDCl_3$. Cette conclusion a pu être établie malgré l'absence du tétramère. A l'état cristallin, seul le dimère ester a été obtenu. La structuration en hydrazinoturn n'étant pas possible en solution, nous pouvions observer une structuration en C_6 , assez forte pour être observée à l'état cristallin. Le réseau dans le cristal est également maintenu par une liaison intermoléculaire, permettant une structuration fibrillaire en tête à queue.

Enfin, l'étude des pseudopeptides purs α - N^α -Bn-hydrazino a permis de confirmer que lorsque l'hydrazinoturn est possible par la structure en solution, cette structuration est la première à envisager. En effet, ces oligomères, sous leur forme ester ou amide, sont tous structurés en succession d'hydrazinoturn. Cette structuration est même observée à l'état cristallin, lorsque l'analyse RX a été possible, comme sur le trimère ester par exemple.

La chiralité n'a été étudiée que sur la série 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino] et ne semble avoir aucune influence sur la structuration des oligomères en solution. Nous n'avons donc pas poursuivi l'étude de la chiralité sur les autres séries.

Dans un deuxième temps, nous avons étudié une série de huit macrocycles pseudopeptidiques mixtes, 1:1[α/α - N^α -hydrazino] ou 1:1[α/aza - β^3]. Cette étude est née de l'organisation

nanotubulaire observée à l'état cristallin du cyclotétramère 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino] peu avant les débuts de ces travaux. Ainsi, l'étude conformationnelle de ces différents cyclotétramères à l'état cristallin avait pour but d'établir les différents paramètres responsables de cette organisation nanotubulaire. Il s'est révélé que l'homochiralité était un paramètre déstabilisant pour la formation d'une structure nanotubulaire bien ordonnée. En revanche, les chaînes latérales placées sur les différents carbones asymétriques ne semblent pas avoir d'influence sur la formation de nanotubes, mais uniquement sur l'organisation du nanotube (empilement bien défini, liaisons hydrogène intergroupes, ...). Il a même été démontré que l'absence de carbone asymétrique sur le motif pseudopeptidique n'empêchait pas la structuration en empilement des macrocycles entre eux. Cependant, le remplacement du groupement Bn porté par le N^α du motif pseudopeptidique semble avoir une influence sur la structuration adoptée à l'état cristallin. Concernant l'obtention d'organogel, les chaînes latérales des carbones asymétriques semblent jouer un rôle essentiel. L'étude d'un plus large panel de cyclotétramères serait intéressante pour confirmer et étayer nos hypothèses/conclusions.

Il conviendrait désormais de se pencher sur les applications éventuelles de ces gels formés à partir de nanotubes cyclopseudopeptidiques.

PARTIE EXPERIMENTALE

GENERAL METHODS

Unless otherwise stated, all chemicals 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 , MeOH were purchased in anhydrous form and others reagent grade solvents were used as received. Dichloromethane was distilled from phosphorous pentoxide under argon atmosphere

Reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) using aluminium-backed silica gel plates (Macherey–Nagel ALUGRAM[®] SIL G/UV₂₅₄). TLC spots were viewed under ultraviolet light or/and by heating the plate after treatment with a staining solution of phosphomolybdic acid or ninhydrin.

Columns chromatographies were carried out on Geduran 60 H Silica Gel silica gel (0.04-0.063 μm). All yields were calculated from pure isolated products.

¹H and ¹³C NMR spectra were recorded on a Bruker Advance 300 spectrometer in deuterated chloroform (CDCl_3), deuterated dimethylsulfoxide (DMSO-d_6) or deuterated toluene (toluene- d_8). Chemical shift (δ) are reported in parts per million (ppm) and are referenced to the residual signals for deuterated DMSO or to the signal of tetramethylsilane (TMS) as internal standard.

Multiplicities are reported as follow: s = singlet, d = doublet, q = quartet, sept = septuplet, m = multiplet, br = broad, Ar. = aromatic and coupling constants (J) are given in Hertz (Hz).

Infrared spectra (IR) were recorded on a Bruker Tensor 27 over 256 scans.

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.

All melting points (mp) are measured on Kofler *hot-stage apparatus* and on a Melting Point device M-560 and were uncorrected.

Optical rotations were determined on an Anton Paar MCP 300 polarimeter in 5 cm cells and $[\alpha]_D$ is given in units of $\text{deg}\cdot\text{dm}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{g}^{-1}$ concentrations are quoted in g/100 mL.

Synthesis : general procedures

General procedure: S_N2 reaction: A solution of (*S*)- α -hydroxyester (1.0 equiv.) and 2,6-lutidine (2.3 equiv.) in CH₂Cl₂ at 0°C, *under* an atmosphere of nitrogen, was treated with triflic anhydride (1.1 equiv.). After 15 min, a solution of BocNHNHBn (1.0 equiv.) in CH₂Cl₂ was added dropwise for 30 min and the mixture was stirred for 4-6 h at 0°C until completion (monitored by TLC). After evaporation of the solvent, Et₂O was added and 2,6-lutidinium triflate was precipitated by storing the reaction mixture overnight in the refrigerator. The 2,6-lutidinium triflate was filtered and the filtrate was diluted in Et₂O (100 mL) and washed with water (20 mL), dried over MgSO₄, filtered, and evaporated *in vacuo*. The resulting crude material is purified (PE/EtOAc 50/50).

General procedure: Boc deprotection: To a stirred solution of the Boc-protected compound (1.0 equiv.) in CH₂Cl₂ was added a portion of trifluoroacetic acid (TFA) which represents 2/3 of the quantity of CH₂Cl₂ added at 0°C. The mixture was stirred until completion monitored by TLC and then concentrated under vacuum. The excess of TFA was co-evaporated with MeOH and Et₂O until obtaining the corresponding trifluoroacetate salt compound as white foam.

General procedure: methyl ester deprotection: To a solution of methyl ester protected (1.0 equiv.) in MeOH was added, at 0°C, a solution of NaOH 1N (2.0 equiv.) and the mixture was vigorously stirred for 3-6 h at room temperature until completion (monitored by TLC). After evaporation of MeOH, the aqueous layer was washed twice with cyclohexane. The aqueous phase was cooled to 0°C and acidified with HCl 1N until pH = 1 and extracted with EtOAc. The residue was dried over MgSO₄, filtered and evaporated *in vacuo* to give the corresponding carboxylic acid, and was used without any further purification.

General procedure: Coupling reaction with HATU : The appropriate trifluoroacetate or hydrochloride salt (1.0 equiv.) was dissolved in CH₂Cl₂ and cooled to 0°C. This solution was treated successively with NMM (4.0 equiv.), a solution of the Boc-protected fragment (1.0 equiv.) in CH₂Cl₂, and a solution of HATU (1.0 equiv.) in a minimum amount of DMF. The mixture was allowed to warm to room temperature and then stirred until TLC indicated complete reaction. Subsequent addition of CH₂Cl₂ was followed by washing with HCl 1N, saturated aqueous NaHCO₃ solution, and saturated aqueous NaCl solution. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified and characterized as reported below.

General procedure: Coupling reaction with HOBt/EDC:

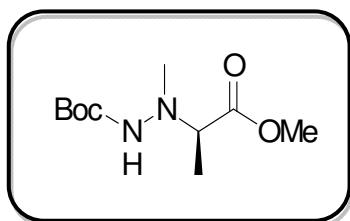
General procedure: Amidation: Ammonium hydroxide (10 mL, 25% aq) was added to a stirred solution of the appropriate oligomer ester (1 equiv., 0.6 mmol) in MeOH (10 mL). The reaction flask was capped with a rubber septum and stirred vigorously at room temperature

for 2 days. The reaction mixture was then concentrated, neutralized with HCl 1 N until pH=7, extracted with AcOEt and evaporated in vacuo. The resulting crude material was purified and characterized as reported below in some cases. In others, the reaction mixture was then concentrated, dissolved in CH₂Cl₂, washed with brine twice and evaporated in vacuo. The mixture was then triturated in Et₂O to give the product expected.

General procedure: cyclization: The crude residue was dissolved in CH₂Cl₂ and DIPEA was added (4 equiv.). The solution was added dropwise into a solution of HBTU (1 equiv.) in CH₂Cl₂ (the concentration is almost 1mM in the mixture). This slow addition ran during the day (7h) and then the reaction was stirred at room temperature under nitrogen for 48h. The volume was reduced to around 100 mL and was washed successively twice by HCl (1N) (2 x 20 mL), NaHCO₃ sat (2 x 20mL), H₂O (2 x 20 mL) and brine (2 x 20 mL) and finally dried over MgSO₄ and evaporated to give a colored solid. The resulting crude material was purified and characterized as reported below.

General procedure: debenzylation: Macrocycle 30 (800 mg, 0,92 mmol) dissolved in 40 mL of methanol, was debenzylated quantitatively under hydrogen atmospheric pressure in the presence of 80 mg of 10 % Pd/C with 1 equivalent of para-toluenesulfonic acid monohydrate. After 12 h of stirring, the solution was filtrated on Celite and evaporated. The crude residue was dissolved in 100 mL of CH₂Cl₂ and the solution was washed vigorously with 5 mL of 0.5 N NaHCO₃. After two extractions (CH₂Cl₂ and EtOAc), drying of the organic phase on Na₂SO₄ and evaporation afforded macrocycle 34 as a white powder (415 mg, 0.69 mmol, 75 %). This compound was carried on without further purification.

α -N ^{α} -hydrazinoester 3a



C₁₀H₂₀N₂O₄

M.M : 232.28

Yellow oil

Yield : 87%

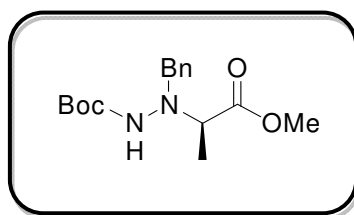
Purification : Silica column PE/AcOEt 50/50

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.37 (d, 3H, J = 7.2 Hz, β CH₃ Ala), 1.45 (s, 9H, Boc), 2.67 (s, 3H, N ^{α} -Me), 3.57-3.64 (q, 1H, J = 7.2 Hz, α CH Ala), 3.72 (s, 3H, O-CH₃) 6.52 (br s, 1H, NH);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 16.6 (β CH₃ Ala), 28.8 (3 CH₃, Boc), 44.0 (N ^{α} -Me), 52.0 (O-CH₃), 63.1 (α CH Ala), 80.2 (C, Boc), 155.9 (C=O, Boc), 174.6 (C=O, ester).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 233.1456, found 233.1410.

α -N ^{α} -hydrazinoester 3b



$C_{16}H_{24}N_2O_4$

M.M : 308.37

Yellow oil

Yield : 84%

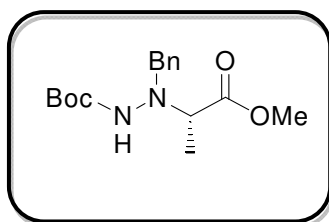
Purification : Silica column PE/AcOEt 70/30

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.47 (s, 9H, Boc), 2.64 (s, 3H, N^α -Me), 2.96 (dd, 1H, J = 13.6 Hz and 8.3 Hz, β CH Phe), 3.14 (dd, 1H, J = 13.6 Hz and 6.5 Hz β CH Phe), 3.59 (s, 3H, O-CH₃), 3.67 (dd, 1H, J = 8.3 Hz and 6.5 Hz, α CH Phe), 6.55 (br s, 1H, NH), 7.1-7.35 (m, 5H, Ar.).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 29.0 (3 CH₃, Boc), 37.3 (β CH₂ Phe); 45.0 (N^α -Me), 52.0 (O-CH₃), 70.1 (α CH Phe), 80.6 (C, Boc), 127.2 (CH, Ar.), 129.0 (2 CH, Ar.), 129.8 (2 CH, Ar.), 138.2 (C, Ar.); 156.1 (C=O, Boc), 173.9 (C=O, ester).

HRMS : $[M+H]^+$ m/z 309.1777, found 309.1742.

α -N ^{α} -hydrazinoester 3b'



$C_{16}H_{24}N_2O_4$

M.M : 308.37

Yellow oil

Yield : 84%

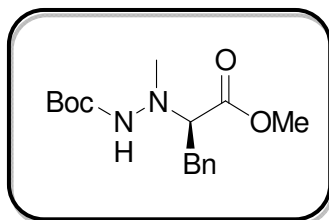
Purification : Silica column PE/AcOEt 80/20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.47 (s, 9H, Boc), 2.64 (s, 3H, N ^{α} -Me), 2.96 (dd, 1H, J = 13.6 Hz and 8.3 Hz, β CH Phe), 3.14 (dd, 1H, J = 13.6 Hz and 6.5 Hz β CH Phe), 3.59 (s, 3H, O-CH₃), 3.67 (dd, 1H, J = 8.3 Hz and 6.5 Hz, α CH Phe), 6.55 (br s, 1H, NH), 7.1-7.35 (m, 5H, Ar.).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 29.0 (3 CH₃, Boc), 37.3 (β CH₂ Phe); 45.0 (N ^{α} -Me), 52.0 (O-CH₃), 70.1 (α CH Phe), 80.6 (C, Boc), 127.2 (CH, Ar.), 129.0 (2 CH, Ar.), 129.8 (2 CH, Ar.), 138.2 (C, Ar.); 156.1 (C=O, Boc), 173.9 (C=O, ester).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 309.1777, found 309.1742.

α -N ^{α} -hydrazinoester 3c



$C_{16}H_{24}N_2O_4$

M.M : 308.37

Yellow oil

Yield : 83%

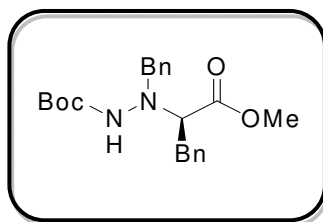
Purification : Silica column PE/AcOEt 80/20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.28 (s, 9H, Boc), 1.31 (d, 3H, J = 7.2 Hz, β CH₃ Ala), 3.56 (q, 1H, J = 7.2 Hz, α CH Ala), 3.66 (s, 3H, O-CH₃), 3.82-4.01 (m, 2H, CH₂, N ^{α} -Bn), 6.48 (br s, 1H, NH), 7.13-7.36 (m, 5H, Ar.).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 16.9 (β CH₃ Ala), 28.9 (3 CH₃, Boc), 52.2 (O-CH₃), 60.8 (α CH Ala), 61.3 (CH₂, N ^{α} -Bn), 80.3 (C, Boc), 128.1 (CH, Ar.), 128.9 (2 CH, Ar.), 130.0 (2 CH, Ar.), 137.6 (C, Ar.), 156.1 (C=O, Boc), 175.2 (C=O, ester).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 309.1789, found 309.1750.

α -N ^{α} -hydrazinoester 3d



$C_{16}H_{24}N_2O_4$

M.M : 384.20

Yellow oil

Yield : 82%

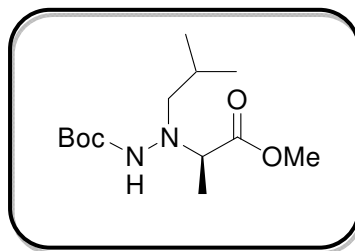
Purification : Silica column PE/AcOEt 85/15

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.36 (s, 9H, Boc), 2.93-3.05 (dd, 1H, J = 13.9 Hz and 6.8 Hz, β CH₂ Phe), 3.07-3.17 (dd, 1H, J = 13.9 Hz and 7.6 Hz, β CH₂ Phe), 3.64 (s, 3H, O-CH₃) 3.62-3.83 (m, 1H, α CH Phe), 3.86-4.03 (m, 2H, CH₂, N ^{α} -Bn), 6.60 (br s, 1H, NH), 7.20-7.36 (m, 10H, Ar.).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 29.0 (3 CH₃, Boc), 37.1 (β CH₂ Phe), 52.1 (O-CH₃), 61.0 (CH₂, N ^{α} -Bn), 67.3 (α CH Phe), 80.5 (C, Boc), 127.1 (CH, Ar.), 128.0 (CH, Ar.), 128.1 (CH, Ar.), 128.2 (CH, Ar.), 128.8 (CH, Ar.), 129.3 (CH, Ar.), 129.4 (CH, Ar.), 129.5 (CH, Ar.), 129.9 (CH, Ar.), 130.1 (CH, Ar.), 137.2 (C, Ar.), 138.5 (C, Ar.), 155.8 (C=O, Boc), 174.0 (C=O, ester)

HRMS : $[M+H]^+$ m/z 385.2032, found 385.2001.

α -N ^{α} -hydrazinoester 3e



C₁₃H₂₆N₂O₄

M.M : 274.36

Yellow oil

Yield : 80%

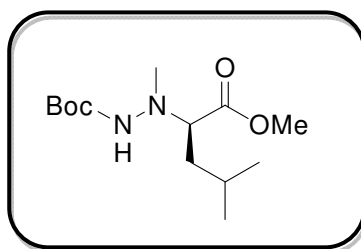
Purification : Silica column PE/AcOEt 80/20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.91 (d, 6H, J = 6.6 Hz, δ CH₃ Leu), 1.45 (s, 9H, Boc), 1.36-1.53 (m, 1H, β CH₂ Leu), 1.59-1.73 (m, 1H, β CH₂ Leu), 1.85-1.99 (m, 1H, γ CH Leu), 2.63 (s, 3H, N ^{α} -Me), 3.45 (dd, 1H, J = 9.0 Hz and 6.0 Hz, α CH Leu), 3.72 (s, 3H, O-CH₃) 6.53 (br s, 1H, NH);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 22.5 (γ CH Leu), 23.6 (δ CH₃ Leu), 25.0 (δ CH₃ Leu), 29.0 (3 CH₃, Boc), 39.9 (β CH₂ Leu), 44.7 (N ^{α} -Me), 52.0 (O-CH₃), 66.2 (α CH Leu), 80.3 (C, Boc), 156.4 (C=O, Boc), 175.1 (C=O, ester).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 275.1963, found 275.1929.

α -N ^{α} -hydrazinoester 3f



C₁₃H₂₆N₂O₄

M.M : 274.36

Yellow oil

Yield : 80%

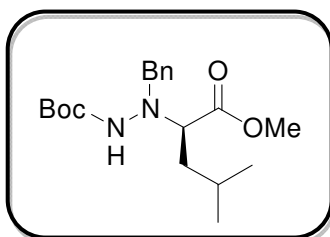
Purification : Silica column PE/AcOEt 70/30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.9 (d, 3H, J = 6.5 Hz, CH₃, N ^{α} -*i*Bu), 0.97 (d, 3H, J = 6.5 Hz, CH₃, N ^{α} -*i*Bu), 1.37 (d, 3H, J = 7.2 Hz, β CH₃ Ala), 1.44 (s, 9H, Boc), 1.62-1.81 (m, 1H, CH, N ^{α} -*i*Bu), 2.20-2.45 (m, 1H, CH₂, N ^{α} -*i*Bu), 2.55-2.77 (m, 1H, CH₂, N ^{α} -*i*Bu), 3.48-3.65 (m, 1H, α CH Ala), 3.71 (s, 3H, O-CH₃), 6.33 (br s, 1H, NH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 16.7 (β CH₃ Ala), 21.7 (2 CH₃, N ^{α} -*i*Bu), 27.2 (CH, N ^{α} -*i*Bu), 28.9 (3 CH₃, Boc), 52.0 (O-CH₃), 63.4 (α CH Ala); 65.3 (CH₂, N ^{α} -*i*Bu), 80.0 (C, Boc), 156.3 (C=O, Boc), 175.2 (C=O, ester).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 275.1963, found 275.1950.

α -N^α-hydrazinoester 3g



$C_{19}H_{30}N_2O_4$

M.M : 350.45

Yellowc oil

Yield : 78%

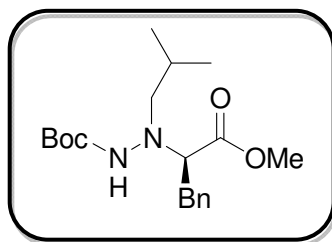
Purification : Silica column PE/AcOEt 70/30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.72-0.74 (m, 3H, δ CH₃ Leu), 0.86-0.90 (m, 3H, δ CH₃ Leu), 1.38 (s, 9H, Boc), 1.49-1.82 (m, 2H, β CH₂ Leu), 2.04-2.13 (m, 1H, γ CH Leu), 3.44-3.48 (m, 1H, α CH Leu), 3.73 (s, 3H, O-CH₃), 3.88-4.05 (m, 2H, CH₂, N^α-Bn), 6.74 (br s, 1H, NH), 7.23-7.40 (m, 5H, Ar.).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 22.7 (γ CH Leu), 24.2 (δ CH₃ Leu), 24.8 (δ CH₃ Leu), 28.8 (3 CH₃, Boc), 39.8 (β CH₂ Leu), 52.0 (O-CH₃), 61.8 (CH₂, N^α-Bn), 62.8 (α CH Leu), 80.1 (C, Boc), 128.1 (CH, Ar.), 128.8 (2 CH, Ar.), 130.1 (2 CH, Ar.), 137.6 (C, Ar.), 155.1 (C=O, Boc), 175.3 (C=O, ester).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 351.2357, found 351.2342.

α -N ^{α} -hydrazinoester 3h



$C_{19}H_{30}N_2O_4$

M.M : 350.45

Yellow oil

Yield : 78%

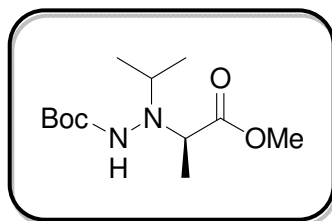
Purification : Silica column PE/AcOEt 80/20

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.84 (d, 3H, J = 6.6 Hz, CH_3 , N^α -*i*Bu), 0.96 (d, 3H, J = 6.6 Hz, CH_3 , N^α -*i*Bu), 1.44 (s, 9H, Boc), 1.62-1.80 (m, 1H, CH, N^α -*i*Bu), 2.29-2.42 (m, 1H, CH_2 , N^α -*i*Bu), 2.53-2.64 (m, 1H, CH_2 , N^α -*i*Bu), 2.90-3.02 (m, 1H, β CH₂ Phe), 3.07-3.19 (m, 1H, β CH₂ Phe), 3.61 (s, 3H, O-CH₃), 3.65-3.81 (m, 1H, α CH Phe), 6.42 (br s, 1H, NH), 7.15-7.32 (m, 5H, Ar.).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 21.2 (2 CH_3 , N^α -*i*Bu), 27.1 (CH, N^α -*i*Bu), 29.2 (3 CH_3 , Boc), 37.1 (β CH₂ Phe), 52.3 (O-CH₃), 66.3 (CH_2 , N^α -*i*Bu), 70.2 (α CH Phe), 80.2 (C, Boc), 127.7 (CH, Ar.), 128.8 (2 CH, Ar.), 130.4 (2 CH, Ar.), 138.7 (C, Ar.), 155.6 (C=O, Boc), 174.0 (C=O, ester)

HRMS : $[M+H]^+$ m/z 351.2357, found 351.2389.

α -N ^{α} -hydrazinoester 3i



$C_{12}H_{24}N_2O_4$

M.M : 260.33

Yellow oil

Yield : 62%

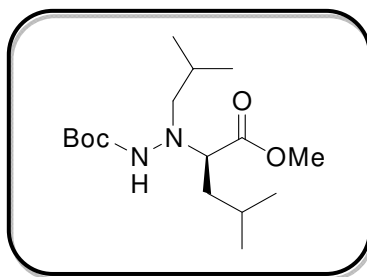
Purification : Silica column PE/AcOEt 70/30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.08 (d, 6H, J = 6.2 Hz, CH₃, N ^{α} -iPr), 1.37 (d, 3H, J = 7.1 Hz, β CH₃ Ala), 1.44 (s, 9H, Boc), 3.03 (sept, 1H, J = 6.2 Hz, CH, N ^{α} -iPr), 3.70 (s, 3H, O-CH₃), 3.82 (q, 1H, J = 7.1 Hz, α CH Ala), 6.47 (br s, 1H, NH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 17.1 (β CH₃ Ala), 20.9 (CH₃, N ^{α} -iPr), 21.1 (CH₃, N ^{α} -iPr), 28.9 (3 CH₃, Boc), 52.1 (O-CH₃), 56.0 (CH, N ^{α} -iPr), 58.7 (α CH Ala), 79.9 (C, Boc), 157.0 (C=O, Boc), 175.9 (C=O, ester).

HRMS : M+H]⁺ m/z 261.1780, found 261.1744.

α -N ^{α} -hydrazinoester 3j



C₁H₃₂N₂O₄

M.M : 316.44

Yellow oil

Yield : 62%

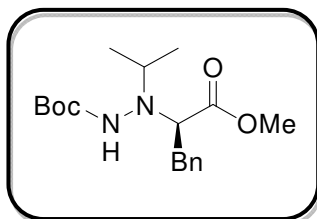
Purification : Silica column PE/AcOEt 90/10

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.83-1.05 (m, 12H, , 4 CH₃, N ^{α} -iBu and δ CH₃ Leu), 1.44 (s, 9H, Boc), 1.68-1.82 (m, 3H, β CH₂ Leu and CH, N ^{α} -iBu), 2.05-2.17 (m, 1H, γ CH Leu), 2.20-2.37 (m, 1H, CH₂, N ^{α} -iBu), 2.64-2.72 (m, 1H, CH₂, N ^{α} -iBu), 3.35-3.55 (m, 1H, α CH Leu), 3.70 (s, 3H, O-CH₃), 6.43 (br s, 1H, NH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 20.8 (2 CH₃, N ^{α} -iBu), 23.2 (γ CH Leu), 25.2 (2 δ CH₃ Leu), 27.1 (CH, N ^{α} -iBu), 28.5 (3 CH₃, Boc), 39.9 (β CH₂ Leu), 51.8 (O-CH₃); 66.2 (α CH Leu), 68.0 (CH₂, N ^{α} -iBu), 80.5 (C, Boc), 155.8 (C=O, Boc), 175.2 (C=O, ester).

HRMS : M+H]⁺ *m/z* 317.2451, found 317.2418.

α -N ^{α} -hydrazinoester 3k



C₁₈H₂₈N₂O₄

M.M :336.43

Yellow oil

Yield : 60%

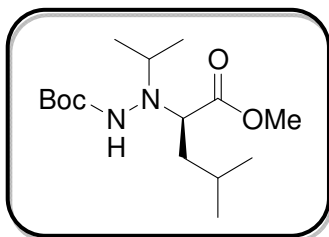
Purification : Silica column PE/AcOEt 80/20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.05-1.09 (m, 6H, CH₃, N ^{α} -iPr), 1.47 (s, 9H, Boc), 2.90-.3.01 (m, 2H, β CH₂ Phe), 3.08-3.20 (m, 1H, CH, N ^{α} -iPr), 3.54 (s, 3H, O-CH₃), 3.75-3.86 (m, 1H, α CH Phe), 6.62 (br s, 1H, NH), 7.13-7.36 (m, 5H, Ar.).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 21.1 (2 CH₃, N ^{α} -iPr), 28.6 (3 CH₃, Boc), 38.0 (β CH₂ Phe), 52.3 (O-CH₃), 56.7 (CH, N ^{α} -iPr), 66.2 (α CH Phe), 80.1 (C, Boc), 127.2 (CH, Ar.), 129.0 (2 CH, Ar.), 130.0 (2 CH, Ar.), 138.4 (C, Ar.); 156.8 (C=O, Boc), 175.0 (C=O, ester).

HRMS : M+H]⁺ *m/z* 337.2003, found 337.1991.

α -N ^{α} -hydrazinoester 31



$C_{15}H_{20}N_2O_4$

M.M : 302.41

Yellow oil

Yield : 58%

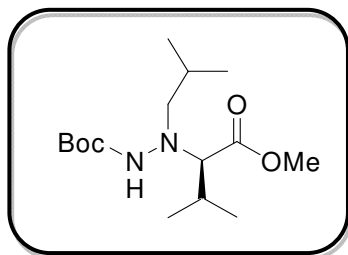
Purification : Silica column PE/AcOEt 90/10

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.89 (d, 6H, $J = 6.5$ Hz, δCH_3 Leu), 1.05-1.09 (m, 6H, CH_3 , N^α -iPr), 1.44 (s, 9H, Boc), 1.63-1.77 (m, 2H, βCH_2 Leu) 1.91-2.03 (m, 1H, γCH Leu), 2.98 (sept, 1H, $J = 6.2$ Hz, CH, N^α -iPr), 3.69 (s, 3H, O- CH_3), 3.72-3.82 (m, 1H, αCH Leu), 6.61 (br s, 1H, NH).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 20.5 (CH_3 , N^α -iPr), 21.1 (CH_3 , N^α -iPr), 22.2 (γCH Leu), 23.3 (δCH_3 Leu), 24.6 (δCH_3 Leu), 28.7 (3 CH_3 , Boc), 40.1 (βCH_2 Leu), 51.7 (O- CH_3), 56.1 (CH, N^α -iPr), 61.3 (αCH Leu), 79.4 (C, Boc), 156.4 (C=O, Boc), 175.9 (C=O, ester).

HRMS : $[M+H]^+$ m/z 303.2274, found 303.2246.

α -N ^{α} -hydrazinoester 3m



$C_{15}H_{20}N_2O_4$

M.M : 302.41

Yellow oil

Yield : 22%

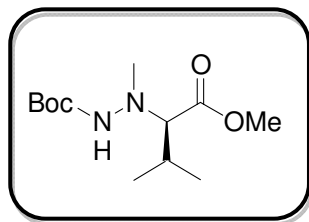
Purification : Silica column PE/AcOEt 85/15

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (d, 3H, J = 6.9 Hz, γ CH₃ Val), 0.92 (d, 6H, J = 6.7 Hz, CH₃, N ^{α} -*i*Bu), 1.02 (d, 3H, J = 6.9 Hz, γ CH₃ Val), 1.46 (s, 9H, Boc), 1.65-1.80 (m, 1H, CH, N ^{α} -*i*Bu), 2.01-2.13 (m, 1H, β CH Val), 2.65 (d, 2H, J = 6.8 Hz, CH₂, N ^{α} -*i*Bu), 3.79 (s, 3H, O-CH₃), 4.05 (d, 1H, J = 3.6Hz, α CH Val), 6.04 (br s, 1H, NH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 16.7 (2 γ CH₃ Val), 19.4 (β CH Val), 21.1 (2 CH₃, N ^{α} -*i*Bu), 27.5 (CH, N ^{α} -*i*Bu), 29.0 (3 CH₃, Boc), 52.9 (O-CH₃), 60.6 (CH₂, N ^{α} -*i*Bu), 75.8 (α CH Val), 81.0 (C, Boc), 157.4 (C=O, Boc), 176.0 (C=O, ester).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 303.2274, found 303.2246.

α -N ^{α} -hydrazinoester 3n



$C_{12}H_{24}N_2O_4$

M.M : 206.33

Yellow oil

Yield : 15%

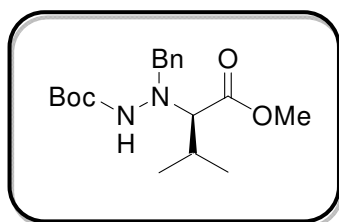
Purification : Silica column PE/AcOEt 85/15

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (d, 3H, J = 6.7 Hz, γ CH₃ Val), 1.10 (d, 3H, J = 6.7 Hz, γ CH₃ Val) 1.45 (s, 9H, Boc), 1.98-2.13 (m, 1H, β CH Val), 2.57 (s, 3H, N ^{α} -Me), 3.02 (d, 1H, J = 9.5 Hz, α CH Val), 3.73 (s, 3H, O-CH₃) 6.53 (br s, 1H, NH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 17.1 (β CH₃ Ala), 20.9 (CH₃, N ^{α} -iPr), 21.1 (CH₃, N ^{α} -iPr), 28.9 (3 CH₃, Boc), 52.1 (O-CH₃), 56.0 (CH, N ^{α} -iPr), 58.7 (α CH Ala), 79.9 (C, Boc), 157.0 (C=O, Boc), 175.9 (C=O, ester).

HRMS : M+H]⁺ m/z 207.1749, found 207.1724.

α -N ^{α} -hydrazinoester 3o



$C_{18}H_{28}N_2O_4$

M.M : 336.43

Yellow oil

Yield : 10%

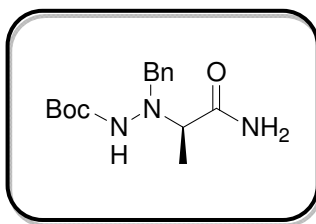
Purification : Silica column PE/AcOEt 80/20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (d, 3H, J = 6.9 Hz, γ CH₃ Val), 1.02 (d, 3H, J = 6.9 Hz, γ CH₃ Val), 1.36 (s, 9H, Boc), 2.03-2.15 (m, 1H, β CH Val), 3.79 (s, 3H, O-CH₃), 3.70-3.83 (m, 1H, α CH Val), 3.97-4.07 (m, 2H, CH₂, N ^{α} -Bn), 6.03 (br s, 1H, NH), 7.20-7.42 (m, 5H, Ar.).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 21.1 (2 CH₃, N ^{α} -*i*Pr), 28.6 (3 CH₃, Boc), 38.0 (β CH₂ Phe), 52.3 (O-CH₃), 56.7 (CH, N ^{α} -*i*Pr), 66.2 (α CH Phe), 80.1 (C, Boc), 127.2 (CH, Ar.), 129.0 (2 CH, Ar.), 130.0 (2 CH, Ar.), 138.4 (C, Ar.); 156.8 (C=O, Boc), 175.0 (C=O, ester).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 337.2048, found 337.2004.

α -N ^{α} -hydrazinoamide 4b



C₁₅H₂₃N₃O₃

M.M : 293.36

White powder

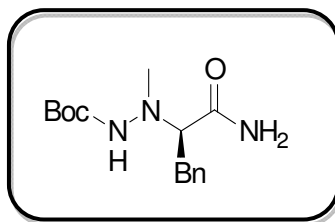
Yield : 89%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/10 mM) δ 1.21-1.42 (m, 12H, 3 δ CH₃ Ala, Boc), 3.45 (q, 1H, , J = 6.9 Hz, α CH Ala), 3.74-3.99 (m, 2H, 2 CH₂, N ^{α} -Bn), 5.35 (br s, 1H, NH₂), 5.68 (br d, 1H, , J = 7.5 Hz, NHBoc), 7.19-7.46 (m, 5H, Ar.), 8.06 (br s, 1H, NH₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 23.1 (β CH₃ Ala), 29.8 (3 CH₃, Boc), 43.5 (β CH₂ Leu), 51.2 (α CH Ala), 60.8 (CH₂, N ^{α} -Bn), 81.9 (C, Boc), 128.3 (CH, Ar.), 129.8 (2 CH, Ar.), 130.1 (2 CH, Ar.), 136.6 (C, Ar.), 156.4 (C=O, Boc), 173.4 (C=O, hydrazid), 175.3 (C=O, amid).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 294.1785, found 294.1743.

α -N ^{α} -hydrazinoamide 4c



C₁₅H₂₃N₃O₃

M.M : 293.36

Yellow oil

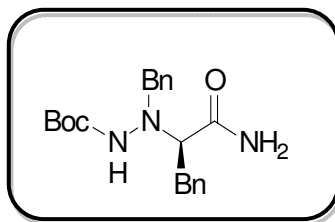
Yield : 91%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/10 mM) δ 1.20-1.45 (m, 12H, 3 δ CH₃ Ala, Boc), 3.49 (q, 1H, , J = 6.9 Hz, α CH Ala), 3.80-4.0 (m, 2H, 2 CH₂, N ^{α} -Bn), 5.35 (br s, 1H, NH₂), 5.68 (br d, 1H, , J = 7.5 Hz, NHBoc), 7.20-7.45 (m, 5H, Ar.), 8.07 (br s, 1H, NH₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 23.2 (β CH₃ Ala), 29.0 (3 CH₃, Boc), 40.5 (β CH₂ Leu), 52.2 (α CH Ala), 61.7 (CH₂, N ^{α} -Bn), 81.3 (C, Boc), 128.7 (CH, Ar.), 129.9 (2 CH, Ar.), 130.8 (2 CH, Ar.), 136.4 (C, Ar.), 156.5 (C=O, Boc), 172.6 (C=O, hydrazid), 176.2 (C=O, amid).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 294.1785, found 294.1743.

α -N ^{α} -hydrazinoamide 4d



C₂₁H₂₇N₃O₃

M.M : 396.46

White powder

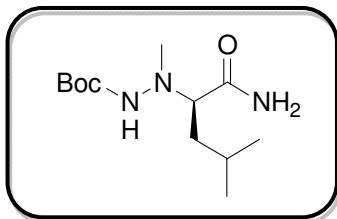
Yield : 92%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/10 mM) δ 1.22-1.45 (m, 9H , Boc), 3.65-3.89 (m, 5H, 2 CH₂ , N ^{α} -Bn), 5.41 (br s, 1H, NH₂), 5.52 (br d, 1H, , J = 7.5 Hz, NHBoc), 7.32-7.61 (m, 10H, Ar.), 8.60 (br s, 1H, NH₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 29.6 (3 CH₃, Boc), 51.0 (2 α CH Bn), 61.4 (2 CH₂, N ^{α} -Bn), 81.9 (C, Boc), 128.3 (2 CH, Ar.), 129.8 (4 CH, Ar.), 130.1 (4 CH, Ar.), 136.6 (2 C, Ar.), 156.4 (C=O, Boc), 173.4 (C=O, hydrazid), 175.3 (C=O, amid).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 397.2145, found 397.2112.

α -N ^{α} -hydrazinoamide 4e



C₁₂H₂₅N₃O₃

M.M : 259.35

White powder

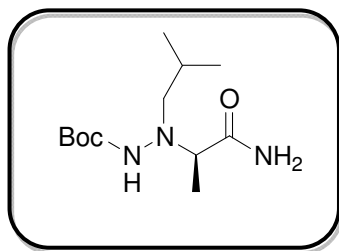
Yield : 90%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/10 mM) δ 1.00 (d, 3H, J = 6.6Hz, CH₃ N ^{α} -Leu); 1.02 (d, 3H, J = 6.6Hz, CH₃ N ^{α} -Leu); 1.28 (d, J = 6.9Hz, 3H, β CH₃ Ala), 1.43 (s, 9H, Boc), 1.60-1.72 (m, 2H, CH₂ N ^{α} -Leu); 2.38 (m, 1H, CH N ^{α} -Leu); 3.38 (q, J = 6.9Hz, α CH Ala); 5.35 (br s, 1H, NH₂), 5.49 (br s, 1H, NHBoc); 8.06 (br s, 1H, NH₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 21.28 (CH₃ N ^{α} -Leu). 21.42 (CH₃ N ^{α} -Leu); 27.05 (CH₃ Ala); 28.93 (3 CH₃ Boc); 44.85 (CH N ^{α} -Leu); 64.97 (CH Ala); 66.50 (CH₂ N ^{α} -Leu); 81.29 (C Boc); 156.86 (C=O Boc); 176.58 (C=O amid).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 260.1976, found 260.1925.

α -N ^{α} -hydrazinoamide 4f



$C_{12}H_{25}N_3O_3$

M.M : 259.35

White powder

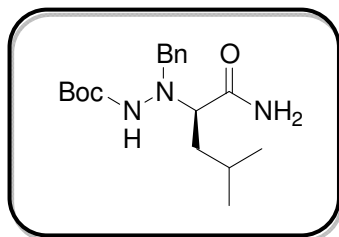
Yield : 88%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/10 mM) δ 0.96 (d, 3H, J = 3.6Hz, δ CH₃ Leu); 0.97 (d, 3H, J = 3.6Hz, δ CH₃ Leu); 1.44 (s, 9H, CH₃ Boc); 1.49-1.66 (m, 2H, β CH₂ Leu); 1.76-1.87 (m, 1H, γ CH Leu); 2.67 (s, 3H, CH₃ N ^{α} Ala); 3.31 (t, 1H, J = 6.9Hz, α CH Leu); 5.33 (br s, 1H, NH Boc); 6.06 (br s, 1H, NH₂); 7.17 (br s, 1H, NH₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 23.24 (δ CH₃ Leu). 23.50 (δ CH₃ Leu); 26.98 (CH₃ N ^{α} -Ala); 28.98 (3 CH₃ Boc); 38.64 (β CH₂ Leu); 44.90 (γ CH Leu); 68.06 (α CH Leu); 81.16 (C Boc); 156.29 (C=O Boc); 176.49 (C=O amid).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 260.1978, found 260.1936.

α -N^α-hydrazinoamide 4g



C₁₈H₂₉N₃O₃

M.M : 335.44

White powder

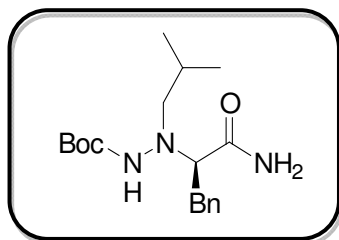
Yield : 87%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/10 mM) δ 0.96 (d, 3H, J = 3.6Hz, δ CH₃ Leu); 0.97 (d, 3H, J = 3.6Hz, δ CH₃ Leu); 1.44 (s, 9H, CH₃ Boc); 1.49-1.66 (m, 2H, β CH₂ Leu); 1.76-1.87 (m, 1H, γ CH Leu); 2.67 (s, 1H, CH Bn); 3.31 (t, 1H, J = 6.9Hz, α CH Leu); 5.45 (br s, 1H, NH Boc); 6.04(br s, 1H, NH₂); 7.10 (br s, 1H, NH₂); 7.21-7.36 (m, 5H, Ar.).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 23.24 (δ CH₃ Leu). 23.50 (δ CH₃ Leu); 28.98 (3 CH₃ Boc); 38.64 (β CH₂ Leu); 44.90 (γ CH Leu); 68.06 (α CH Leu); 68.98 (CH Ar); 81.16 (C Boc); 128.3 (CH, Ar.), 129.8 (2 CH, Ar.), 130.1 (2 CH, Ar.), 136.6 (C, Ar.), 156.29 (C=O Boc); 176.49 (C=O amid).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 336.2258, found 336.2217.

α -N ^{α} -hydrazinoamide 4h



$C_{18}H_{29}N_3O_3$

M.M : 335.65

White powder

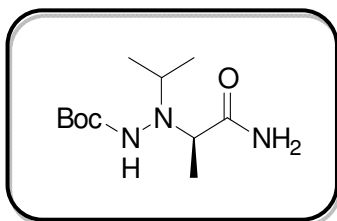
Yield : 89%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/10 mM) δ 0.96 (d, 3H, J = 3.6Hz, δ CH₃ Leu); 0.97 (d, 3H, J = 3.6Hz, δ CH₃ Leu); 1.44 (s, 9H, CH₃ Boc); 1.49-1.66 (m, 2H, β CH₂ Leu); 1.76-1.87 (m, 1H, γ CH Leu); 2.67 (s, 1H, CH Bn); 3.31 (t, 1H, J = 6.9Hz, α CH Leu); 5.45 (br s, 1H, NH Boc); 6.04 (br s, 1H, NH₂); 7.10 (br s, 1H, NH₂); 7.21-7.36 (m, 5H, Ar.).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 23.24 (δ CH₃ Leu). 23.50 (δ CH₃ Leu); 28.98 (3 CH₃ Boc); 38.64 (β CH₂ Leu); 44.90 (γ CH Leu); 68.06 (α CH Leu); 68.98 (CH Ar); 81.16 (C Boc); 128.3 (CH, Ar.), 129.8 (2 CH, Ar.), 130.1 (2 CH, Ar.), 136.6 (C, Ar.), 156.29 (C=O Boc); 176.49 (C=O amid).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 336.2262, found 336.2223.

α -N ^{α} -hydrazinoamide 4i



C₁₁H₂₃N₃O₃

M.M : 245.32

White powder

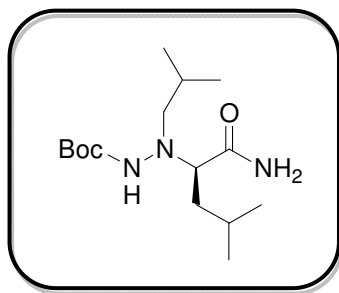
Yield : 90%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/10 mM) δ 0.92 (d, 3H, J = 3.6Hz, γ CH₃ Val); 0.99 (d, 3H, J = 3.6Hz, γ CH₃ Val); 1.35 (s, 9H, CH₃ Boc); 1.80-1.91 (m, 1H, β CH Val); 2.45 (s, 3H, CH₃ N ^{α} Ala); 3.30 (t, 1H, J = 6.9Hz, α CH Val); 3.39 (q, J = 6.9Hz, α CH Ala); 5.46 (br s, 1H, NH Boc); 6.57 (br s, 1H, NH₂); 7.21 (br s, 1H, NH₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 23.24 (γ CH₃ Val). 23.50 (γ CH₃ Val); 26.70 (CH₃ Ala); 28.02 (3 CH₃ Boc); 45.01 (β CH Val); 68.06 (α CH Val); 81.16 (C Boc); 156.29 (C=O Boc); 176.49 (C=O amid).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 346.2258, found 346.2217.

α -N ^{α} -hydrazinoamide 4j



$C_{15}H_{31}N_3O_3$

M.M : 301.43

White powder

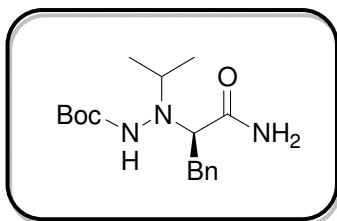
Yield : 90%

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3/10$ mM) δ 0.99 (d, 6H, $J = 3.6$ Hz, 2 δ CH₃ Leu); 1.02 (d, 6H, $J = 3.6$ Hz, 2 δ CH₃ Leu); 1.50 (s, 9H, CH₃ Boc); 1.52-1.68 (m, 4H, 2 β CH₂ Leu); 1.81-1.90 (m, 2H, 2 γ CH Leu); 3.41 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz, 2 α CH Leu); 5.39 (br s, 1H, NH Boc); 6.44 (br s, 1H, NH₂); 7.06 (br s, 1H, NH₂).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 23.94 (2 δ CH₃ Leu). 23.99 (2 δ CH₃ Leu); 29.20 (3 CH₃ Boc); 38.59 (2 β CH₂ Leu); 44.99 (2 γ CH Leu); 68.96 (2 α CH Leu); 81.99 (C Boc); 156.34 (C=O Boc); 176.94 (C=O amid).

HRMS : $[M+H]^+$ m/z 302.2459, found 302.2413.

α -N ^{α} -hydrazinoamide 4k



$C_{17}H_{23}N_3O_3$

M.M : 321.41

White powder

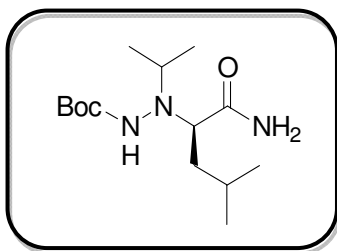
Yield : 79%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/10 mM) δ 0.96 (d, 3H, J = 3.6Hz, γ CH₃ Val); 0.97 (d, 3H, J = 3.6Hz, γ CH₃ Val); 1.44 (s, 9H, CH₃ Boc); 1.76-1.87 (m, 1H, β CH Val); 2.67 (s, 1H, CH Bn); 3.31 (t, 1H, J = 6.9Hz, α CH Val); 5.45 (br s, 1H, NH Boc); 6.04 (br s, 1H, NH₂); 7.10 (br s, 1H, NH₂); 7.21-7.36 (m, 5H, Ar.).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 23.24 (γ CH₃ Val). 23.50 (γ CH₃ Val); 28.98 (3 CH₃ Boc); 44.90 (β CH Val); 68.06 (α CH Val); 68.98 (CH Ar); 81.16 (C Boc); 128.3 (CH, Ar.), 129.8 (2 CH, Ar.), 130.1 (2 CH, Ar.), 136.6 (C, Ar.), 156.29 (C=O Boc); 176.49 (C=O amid).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 322.2197, found 322.2143.

α -N^α-hydrazinoamide 4l



C₄H₂₉N₃O₃

M.M : 287.40

White powder

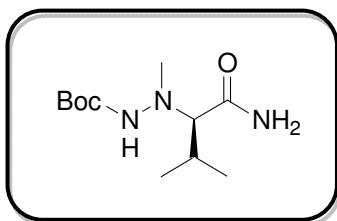
Yield : 77%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/10 mM) δ 0.96 (d, 3H, J = 3.6Hz, δ CH₃ Leu); 0.97 (d, 3H, J = 3.6Hz, δ CH₃ Leu); 1.44 (s, 9H, CH₃ Boc); 1.49-1.66 (m, 2H, β CH₂ Leu); 1.76-1.87 (m, 1H, γ CH Leu); 3.31 (t, 1H, J = 6.9Hz, α CH Leu); 5.45 (br s, 1H, NH Boc); 6.04 (br s, 1H, NH₂); 7.10 (br s, 1H, NH₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 23.24 (δ CH₃ Leu). 23.50 (δ CH₃ Leu); 28.98 (3 CH₃ Boc); 38.64 (β CH₂ Leu); 44.90 (γ CH Leu); 68.06 (α CH Leu); 68.98 (CH Ar); 81.16 (C Boc); 156.29 (C=O Boc); 176.49 (C=O amid).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 288.2259, found 288.2211.

α -N ^{α} -hydrazinoamide 4n



$C_{11}H_{23}N_3O_3$

M.M : 245.32

White powder

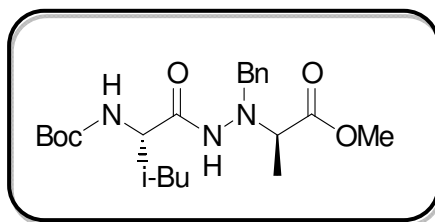
Yield : 75%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/10 mM) δ 0.92 (d, 3H, J = 3.6Hz, γ CH₃ Val); 0.99 (d, 3H, J = 3.6Hz, γ CH₃ Val); 1.35 (s, 9H, CH₃ Boc); 1.80-1.91 (m, 1H, β CH Val); 2.45 (s, 3H, CH₃ N ^{α} Ala); 3.30 (t, 1H, J = 6.9Hz, α CH Val); 3.39 (q, J = 6.9Hz, α CH Ala); 5.46 (br s, 1H, NH Boc); 6.57 (br s, 1H, NH₂); 7.21 (br s, 1H, NH₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 23.24 (γ CH₃ Val). 23.50 (γ CH₃ Val); 26.70 (CH₃ Ala); 28.02 (3 CH₃ Boc); 45.01 (β CH Val); 68.06 (α CH Val); 81.16 (C Boc); 156.29 (C=O Boc); 176.49 (C=O Amidic).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 246.1765, found 246.1721.

Dimère 1 : 1[α/α -N ^{α} -Bn-hydrazino] ester 6a



$C_{22}H_{35}N_3O_5$

M.M : 421.53

White powder

Mp: 112 °C

Yield : 98%

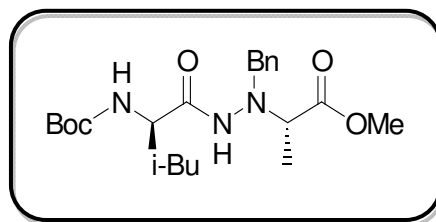
Purification : PE/ AcOEt 70/30

NMR ¹H, (300 MHz, CDCl₃) δ 0.86 (d, 6H, J = 6.6 Hz, 2 δ CH₃ Leu), 1.38 (d, 3H, J = 7.2 Hz, β CH₃ Ala), 1.43 (s, 9H, Boc), 1.46-1.79 (m, 3H, β CH₂ Leu, γ CH Leu), 3.63-3.78 (m, 1H, α CH Ala), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.88-4.09 (m, 3H, CH₂, N ^{α} -Bn, α CH Leu), 4.77 (br d, J = 6.0 Hz, NHBoc), 7.23-7.43 (m, 5H, Ar.), 8.11 (s, 1H, NH hydrazidic).

NMR ¹³C, (75 MHz, CDCl₃) δ 17.0 (β CH₃ Ala), 22.3 (γ CH Leu), 23.4 (δ CH₃ Leu), 25.4 (δ CH₃ Leu), 29.0 (3 CH₃, Boc), 41.9 (β CH₂ Leu), 48.2 (α CH Ala), 52.3 (O-CH₃), 60.7 (α CH Leu), 60.8 (CH₂, N ^{α} -Bn), 80.6 (C, Boc), 128.3 (CH, Ar.), 129.0 (2 CH, Ar.), 130.0 (2 CH, Ar.), 137.0 (C, Ar.), 156.0 (C=O, Boc), 171.9 (C=O, hydrazid), 175.3 (C=O, ester).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 422.2678, found 422.2649.

Dimère 1 :1[α/α -N ^{α} -Bn-hydrazino] ester 6b



$C_{22}H_{35}N_3O_5$

M.M : 421.53

White powder

Mp: 108.8 °C

Yield : 80%

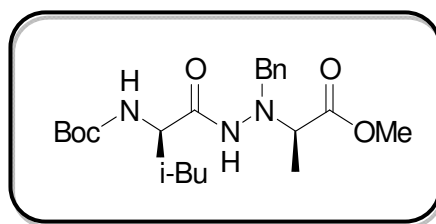
Purification : PE/ AcOEt 70/30

NMR ¹H, (300 MHz, CDCl₃) δ 0.86 (d, 6H, J = 6.6 Hz, 2 δ CH₃ Leu), 1.36 (d, 3H, J = 7.2 Hz, β CH₃ Ala), 1.41 (s, 9H, Boc), 1.36-1.42 (m, 3H, β CH₂ Leu, γ CH Leu), 3.60-3.77 (m, 1H, α CH Ala), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.94-4.05 (m, 3H, CH₂, N ^{α} -Bn, α CH Leu), 4.82 (br d, J = 6.0 Hz, NHBoc), 7.23-7.39 (m, 5H, Ar.), 8.09 (s, 1H, NH hydrazidic).

NMR ¹³C, (75 MHz, CDCl₃) δ 16.3 (β CH₃ Ala), 22.7 (γ CH Leu), 23.3 (δ CH₃ Leu), 25.1 (δ CH₃ Leu), 28.9 (3 CH₃, Boc), 41.9 (β CH₂ Leu), 48.1 (α CH Ala), 52.9 (O-CH₃), 60.6 (α CH Leu), 61.3(CH₂, N ^{α} -Bn), 80.6 (C, Boc), 128.3 (CH, Ar.), 128.9 (2 CH, Ar.), 129.5 (2 CH, Ar.), 137.1 (C, Ar.), 156.0 (C=O, Boc), 171.7 (C=O, hydrazid), 175.2 (C=O, ester).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 422.2678, found 422.2652.

Dimère 1 : 1[α/α -N ^{α} -Bn-hydrazino] ester 6c



C₂₂H₃₅N₃O₅

M.M : 421.53

White powder

Mp: 83 °C

Yield : 96%

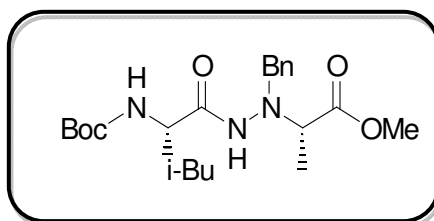
Purification : PE/ AcOEt 70/30

NMR ¹H, (300 MHz, CDCl₃) δ 0.78 (d, 3H, J = 6.0 Hz, δ CH₃ Leu), 0.79 (d, 3H, J = 6.0 Hz, δ CH₃ Leu), 1.16-1.50 (m, 5H, β CH₃ Ala, β CH₂ Leu), 1.40 (s, 9H, Boc), 1.54-1.63 (m, 1H, γ CH Leu), 3.64-3.80 (m, 1H, α CH Ala), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.81-3.92 (m, 1H, α CH Leu), 3.93-4.07 (m, 2H, CH₂, N ^{α} -Bn), 4.76 (br d, J = 7.2 Hz, NHBoc), 7.19-7.43 (m, 5H, Ar.), 7.75 (br s, 1H, NH hydrazidic).

NMR ¹³C, (75 MHz, CDCl₃) δ 16.8 (β CH₃ Ala), 22.9 (γ CH Leu), 23.3 (δ CH₃ Leu), 25.1 (δ CH₃ Leu), 28.9 (3 CH₃, Boc), 41.8 (β CH₂ Leu), 48.3 (α CH Ala), 52.3 (O-CH₃), 61.0 (CH₂, N ^{α} -Bn), 61.3 (α CH Leu), 80.4 (C, Boc), 128.3 (CH, Ar.), 128.9 (2 CH, Ar.), 129.9 (2 CH, Ar.), 137.1 (C, Ar.), 156.2 (C=O, Boc), 172. (C=O, hydrazid), 175.1 (C=O, ester).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 422.2678, found 422.2665.

Dimère 1 :1[α/α -N ^{α} -Bn-hydrazino] ester 6d



$C_{22}H_{35}N_3O_5$

M.M : 421.53

White powder

Mp: 86.3 °C

Yield : 80%

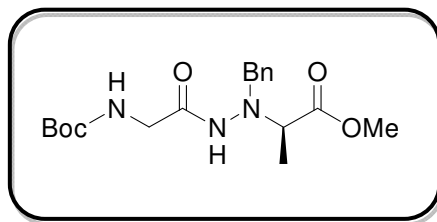
Purification : PE/ AcOEt 70/30

NMR 1H , (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.81 (d, 6H, $J = 6.6$ Hz, 2 δCH_3 Leu), 1.27 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, βCH_3 Ala), 1.41 (s, 9H, Boc), 1.27-1.41 (m, 3H, βCH_2 Leu, γCH Leu), 3.71-3.76 (m, 1H, αCH Ala), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 3.85-3.89 (m, 3H, CH_2 , N^α -Bn, αCH Leu), 4.79 (br d, $J = 6.0$ Hz, NH), 7.26-7.40 (m, 5H, Ar.), 8.08 (s, 1H, NH).

NMR ^{13}C , (75 MHz, $CDCl_3$) δ 17.0 (βCH_3 Ala), 22.3 (γCH Leu), 23.4 (δCH_3 Leu), 25.4 (δCH_3 Leu), 29.0 (3 CH_3 , Boc), 41.9 (βCH_2 Leu), 48.2 (αCH Ala), 52.3 ($O-CH_3$), 60.7 (αCH Leu), 60.8 (CH_2 , N^α -Bn), 80.6 (C, Boc), 128.3 (CH, Ar.), 129.0 (2 CH, Ar.), 130.0 (2 CH, Ar.), 137.0 (C, Ar.), 156.0 (C=O, Boc), 171.9 (C=O, hydrazid), 175.3 (C=O, ester).

HRMS : $[M+H]^+$ m/z 422.2678, found 422.2639.

Dimère 1 : 1[α/α -N ^{α} -Bn-hydrazino] ester 6e



C₁₈H₂₇N₃O₅

M.M : 365.42

White powder

Yield : 87%

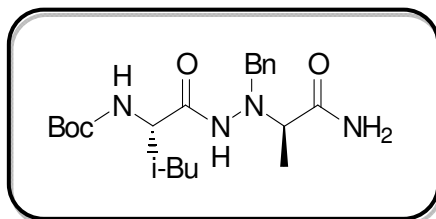
Purification : PE/ AcOEt 70/30

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.36-1.44 (m, 12H, Boc, CH₃ Ala), 3.57-3.65 (m, 3H, α CH Ala, CH₂ Gly), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.99-4.13 (m, 2H, CH₂, N ^{α} -Bn), 5.15 (br d, J = 6.3 Hz, NH), 7.26-7.39 (m, 5H, Ar.), 7.94 (br s, 1H, NH).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 16.72 (β CH₃ Ala), 28.9 (3 CH₃, Boc), 42.0 (CH₂ Gly), 43.8(α CH Ala), 52.4 (O-CH₃), 62.6 (CH₂, N ^{α} -Bn), 80.5 (C, Boc), 128.2 (CH, Ar.), 128.5 (2 CH, Ar.), 129.8 (2 CH, Ar.), 136.8 (C, Ar.), 156.2 (C=O, Boc), 173.0 (C=O, hydrazid), 175.0 (C=O, ester).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 366.2074, found 366.2030.

Dimère 1 :1[α/α -N ^{α} -Bn-hydrazino] amide 7



C₂₁H₃₄N₄O₄

M.M : 406.52

White powder

Mp: 150 °C

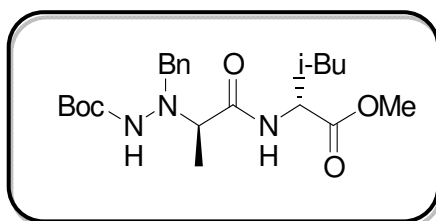
Yield : 95%

NMR ¹H, (300 MHz, CDCl₃) δ 0.77 (d, 3H, J = 6.5 Hz, δ CH₃ Leu), 0.80 (d, 3H, J = 6.5 Hz, δ CH₃ Leu), 1.35 (d, 3H, J = 7.1 Hz, β CH₃ Ala), 1.45 (s, 9H, Boc), 1.40-1.62 (m, 3H, β CH₂ Leu, γ CH Leu), 3.51 (q, 1H, J = 7.1 Hz, α CH Ala), 3.79-4.03 (m, 3H, CH₂, N ^{α} -Bn, α CH Leu), 4.69 (br d, J = 7.5 Hz, NH), 5.32 (s, 1H, NH), 7.26-7.38 (m, 6H, Ar., NH), 8.06 (br s, 1H, NH).

NMR ¹³C, (75 MHz, CDCl₃) δ 17.0 (β CH₃ Ala), 22.3 (γ CH Leu), 23.4 (δ CH₃ Leu), 25.4 (δ CH₃ Leu), 29.0 (3 CH₃, Boc), 41.9 (β CH₂ Leu), 48.2 (α CH Ala), 52.3 (O-CH₃), 60.7 (α CH Leu), 60.8 (CH₂, N ^{α} -Bn), 80.6 (C, Boc), 128.3 (CH, Ar.), 129.0 (2 CH, Ar.), 130.0 (2 CH, Ar.), 137.0 (C, Ar.), 156.0 (C=O, Boc), 171.9 (C=O, hydrazid), 175.3 (C=O, amid).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 407.2699, found 407.2643.

Dimère 1:1[α -N ^{α} -Bn-hydrazino/ α] ester 8



$C_{22}H_{35}N_3O_5$

M.M : 421.53

White powder

Mp: 108.9 °C

Yield : 94%

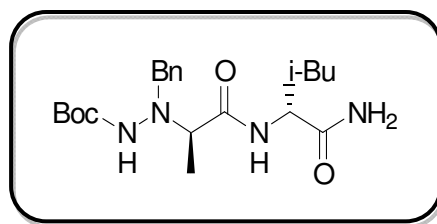
Purification : PE/ AcOEt 70/30

NMR ¹H, (300 MHz, CDCl₃) δ 0.94 (d, 6H, J = 6.6 Hz, 2 δ CH₃ Leu), 1.32 (d, 3H, J = 7.2 Hz, β CH₃ Ala), 1.35 (s, 9H, Boc), 1.66-1.72 (m, 3H, β CH₂ Leu, γ CH Leu), 3.50-3.55 (m, 1H, α CH Ala), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 3.94 (dd, J = Hz, 2H, CH₂, N ^{α} -Bn), 4.11 (dd, J = Hz, 1H, α CH Leu), 5.88 (br d, J = 6.0 Hz, NH), 7.26-7.40 (m, 5H, Ar.), 8.19 (s, 1H, NH).

NMR ¹³C, (75 MHz, CDCl₃) δ 17.5 (β CH₃ Ala), 22.4 (γ CH Leu), 23.5 (δ CH₃ Leu), 25.7 (δ CH₃ Leu), 28.8 (3 CH₃, Boc), 41.0 (β CH₂ Leu), 51.7 (α CH Ala), 52.6 (O-CH₃), 61.5 (α CH Leu), 62.1 (CH₂, N ^{α} -Bn), 81.2 (C, Boc), 128.5 (CH, Ar.), 129.0 (2 CH, Ar.), 130.0 (2 CH, Ar.), 136.5 (C, Ar.), 156.5 (C=O, Boc), 173.7 (C=O, hydrazid), 173.8 (C=O, ester).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 422.2663, found 422.2620.

Dimère 1:1[α -N ^{α} -Bn-hydrazino/ α] amide 9



C₂₁H₃₄N₄O₄

M.M : 406.52

White powder

Mp: 146.9 °C

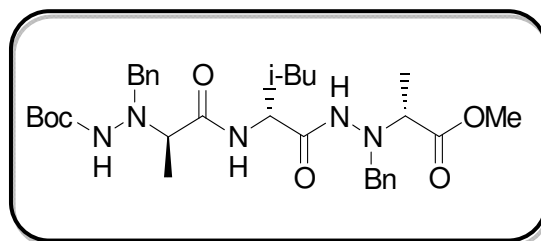
Yield : 92%

NMR ¹H, (300 MHz, CDCl₃) δ 0.97 (d, 6H, J = 6.6 Hz, 2 δ CH₃ Leu), 1.24 (d, 3H, J = 7.2 Hz, β CH₃ Ala), 1.35 (s, 9H, Boc), 1.63-1.70 (m, 3H, β CH₂ Leu, γ CH Leu), 3.90-4.01 (m, 1H, α CH Ala), 4.38-4.45 (m, 3H, CH₂, N ^{α} -Bn, α CH Leu), 5.89 (br d, J = 6.0 Hz, NHBoc), 6.06 (s, 1H, NH), 6.79 (s, 1H, NH), 7.32-7.36 (m, 5H, Ar.), 7.77 (s, 1H, NH), 8.44 (s, 1H, NH).

NMR ¹³C, (75 MHz, CDCl₃) δ 17.3 (β CH₃ Ala), 22.3 (γ CH Leu), 23.6 (δ CH₃ Leu), 25.6 (δ CH₃ Leu), 28.7 (3 CH₃, Boc), 40.5 (β CH₂ Leu), 52.2 (α CH Ala), 61.3 (α CH Leu), 62.2 (CH₂, N ^{α} -Bn), 81.8 (C, Boc), 129.0 (CH, Ar.), 129.8 (2 CH, Ar.), 130.1 (2 CH, Ar.), 136.1 (C, Ar.), 157.2 (C=O, Boc), 173.6 (C=O, hydrazid), 177.2 (C=O, amid).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 407.2356, found 407.2311.

Trimère [α -N ^{α} -Bn-hydrazino/ α / α -N ^{α} -Bn-hydrazino] ester 10



C₃₂H₄₇N₅O₆

M.M : 597.75

White powder

Mp: 101.4 °C

Yield : 90%

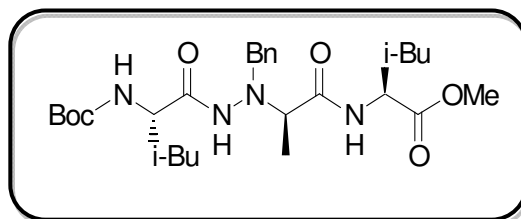
Purification : PE/ AcOEt 70/30

NMR ¹H, (300 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (d, 6H, J = 6.6 Hz, 2 δ CH₃ Leu), 1.23 (d, 6H, J = 7.2 Hz, β CH₃ Ala), 1.34 (s, 9H, Boc), 1.26-1.36 (m, 3H, β CH₂ Leu, γ CH Leu), 3.61-3.68 (m, 2H, α CH Ala), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 4.05-4.14 (m, 5H, CH₂, N ^{α} -Bn, α CH Leu), 5.82 (br d, J = 6.0 Hz, NH), 7.20-7.51 (m, 10H, Ar.), 8.02 (s, 1H, NH), 8.04 (s, 1H, NH).

NMR ¹³C, (75 MHz, CDCl₃) δ 16.4 (β CH₃ Ala), 16.7 (β CH₃ Ala), 22.0 (γ CH Leu), 23.3 (δ CH₃ Leu), 25.4 (δ CH₃ Leu), 28.8 (3 CH₃, Boc), 40.6 (β CH₂ Leu), 46.8 (2 α CH Ala), 52.2 (O-CH₃), 60.4 (α CH Leu), 61.5 (CH₂, N ^{α} -Bn), 62.4 (CH₂, N ^{α} -Bn), 81.3 (C, Boc), 128.3 (CH, Ar.), 128.8 (2 CH, Ar.), 129.0 (2 CH, Ar.), 129.8 (2 CH, Ar.), 130.0 (4 CH, Ar.), 136.3 (C, Ar.), 137.3 (C, Ar.), 156.6 (C=O, Boc), 171.3 (C=O, hydrazid), 174.3 (C=O, hydrazid), 175.0 (C=O, ester).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 535.3476, found 535.3456.

Trimère [α/α -N ^{α} -Bn-hydrazino/ α] ester 11



$C_{28}H_{46}N_4O_6$

M.M : 534.69

Oil

Yield : 89%

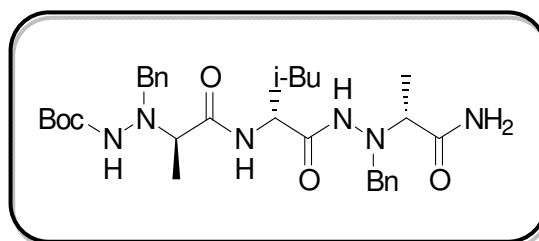
Purification : PE/ AcOEt 70/30

NMR ¹H, (300 MHz, CDCl₃) δ 0.92 (d, 6H, J = 6.6 Hz, 2 δ CH₃ Leu), 0.96 (d, 6H, J = 6.6 Hz, 2 δ CH₃ Leu), 1.25 (d, 3H, J = 7.2 Hz, β CH₃ Ala), 1.40 (s, 9H, Boc), 1.36-1.43 (m, 6H, β CH₂ Leu, γ CH Leu), 3.67-3.81 (m, 1H, α CH Ala), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 4.02-4.13 (m, 4H, CH₂, N ^{α} -Bn, 2 α CH Leu), 6.21 (br d, J = 6.0 Hz, NH), 7.23-7.40 (m, 5H, Ar.), 7.96 (s, 1H, NH), 8.05 (s, 1H, NH).

NMR ¹³C, (75 MHz, CDCl₃) δ 16.0 (2 β CH₃ Ala), 22.4 (2 γ CH Leu), 22.8 (2 δ CH₃ Leu), 23.6 (2 δ CH₃ Leu), 28.9 (3 CH₃, Boc), 39.6 (2 β CH₂ Leu), 51.7 (α CH Ala), 53.0 (O-CH₃), 58.1 (α CH Leu), 61.0 (α CH Leu), 64.6 (CH₂, N ^{α} -Bn), 80.8 (C, Boc), 128.2 (CH, Ar.), 129.3 (2 CH, Ar.), 129.7 (2 CH, Ar.), 137.2 (C, Ar.), 156.8 (C=O, Boc), 171.8 (C=O, hydrazid), 172.3 (C=O, hydrazid), 175.2 (C=O, ester).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 598.6557, found 598.6523.

Trimère [α -N ^{α} -Bn-hydrazino/ α / α -N ^{α} -Bn-hydrazino] amide 12



C₃₁H₄₆N₆O₅

M.M : 582.73

White powder

Mp: 107.1 °C

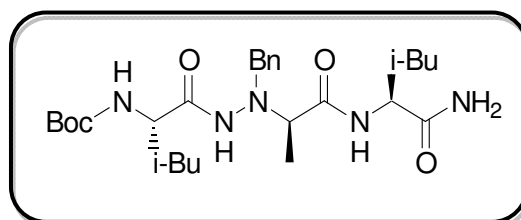
Yield : 88%

NMR ¹H, (300 MHz, CDCl₃) δ 0.84 (d, 6H, J = 6.6 Hz, 2 δ CH₃ Leu), 1.26 (d, 6H, J = 7.2 Hz, β CH₃ Ala), 1.32 (s, 9H, Boc), 1.42-1.67 (m, 3H, β CH₂ Leu, γ CH Leu), 3.50-3.60 (m, 2H, α CH Ala), 3.93-3.99 (m, 5H, CH₂, N ^{α} -Bn, α CH Leu), 5.74 (br d, J = 6.0 Hz, NHBoc), 5.86 (s, 1H, NH), 7.23-7.43 (m, 5H, Ar.), 8.05 (s, 1H, NH), 8.37 (s, 1H, NH) 8.39 (s, 1H, NH).

NMR ¹³C, (75 MHz, CDCl₃) δ 16.9 (2 β CH₃ Ala), 22.6 (γ CH Leu), 22.8 (δ CH₃ Leu), 23.2 (δ CH₃ Leu), 28.8 (3 CH₃, Boc), 38.9 (β CH₂ Leu), 39.8 (2 α CH Ala), 60.5 (α CH Leu), 61.3 (2 CH₂, N ^{α} -Bn), 81.8 (C, Boc), 128.3 (2 CH, Ar.), 129.0 (4 CH, Ar.), 131.1 (4 CH, Ar.), 136.4 (2 C, Ar.), 156.7 (C=O, Boc), 171.8 (C=O, hydrazid), 174.3 (C=O, hydrazid), 175.3 (C=O, amid).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 520.6898, found 520.6865.

Trimère [α/α -N^{*α*}-Bn-hydrazino/ α] amide 13



C₂₇H₄₅N₅O₅

M.M : 519.68

White powder

Mp: 104.7 °C

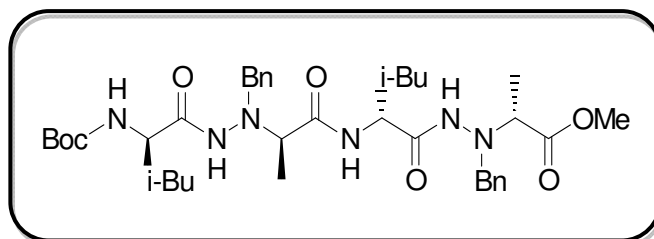
Yield : 89%

NMR ¹H, (300 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (d, 12H, *J* = 6.6 Hz, 2 δ CH₃ Leu), 1.37 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz, β CH₃ Ala), 1.43 (s, 9H, Boc), 1.63-1.74 (m, 12H, β CH₂ Leu, γ CH Leu), 3.82-4.03 (m, 1H, α CH Ala), 4.37-4.44 (m, 6H, CH₂, N^{*α*}-Bn, α CH Leu), 5.43 (br d, *J* = 6.0 Hz, NHBoc), 6.22 (s, 1H, NH), 6.45 (s, 1H, NH), 7.26-7.40 (m, 5H, Ar.), 7.87 (s, 1H, NH), 8.37 (s, 1H, NH).

NMR ¹³C, (75 MHz, CDCl₃) δ 17.2 (β CH₃ Ala), 22.0 (2 γ CH Leu), 22.9 (2 δ CH₃ Leu), 23.1 (2 δ CH₃ Leu), 28.9 (3 CH₃, Boc), 39.9 (β CH₂ Leu), 40.1 (β CH₂ Leu), 50.1 (α CH Ala), 58.4 (2 α CH Leu), 65.1 (CH₂, N^{*α*}-Bn), 80.9 (C, Boc), 128.9 (CH, Ar.), 129.5 (2 CH, Ar.), 129.9 (2 CH, Ar.), 138.2 (C, Ar.), 157.2 (C=O, Boc), 172.8 (C=O, hydrazid), 172.9 (C=O, amid).

HRMS : [M+H]⁺ *m/z* 582.7389, found 582.7345.

Tétramère 1:1[α/α -N ^{α} -Bn-hydrazino] ester 14



C₃₈H₅₈N₆O₇

M.M : 710.90

White powder

Mp: 125 °C

Yield : 87%

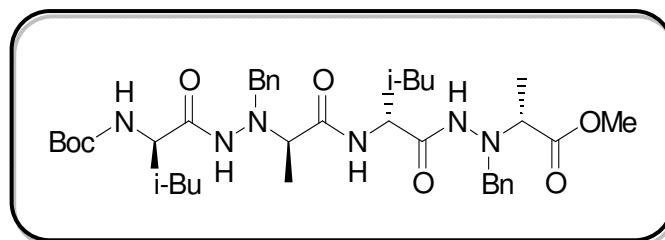
Purification : PE/ AcOEt 70/30

NMR ¹H, (300 MHz, CDCl₃) δ 0.81 (d, 6H, $J = 6.6$ Hz, 2 δ CH₃ Leu), 0.83 (d, 6H, $J = 6.6$ Hz, 2 δ CH₃ Leu), 0.85 (d, 6H, $J = 6.6$ Hz, 2 δ CH₃ Leu), 0.90 (d, 6H, $J = 6.6$ Hz, 2 δ CH₃ Leu), 1.29 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, β CH₃ Ala), 1.34 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, β CH₃ Ala), 1.41 (s, 9H, Boc), 1.50-1.73 (m, 6H, β CH₂ Leu, γ CH Leu), 3.51 (q, 1H, $J = 7.5$ Hz, α CH Ala), 3.68 (q, 1H, $J = 7.2$ Hz, α CH Ala), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 3.69-3.88 (m, 1H, α CH Leu), 3.91-4.28 (m, 5H, 2 CH₂, N ^{α} -Bn), 5.54 (br d, 1H, $J = 7.5$ Hz, NH), 7.22-7.48 (m, 10H, Ar.), 7.83 (s, 1H, NH), 7.91 (s, 1H, NH), 8.34 (br d, 1H, $J = 7.5$ Hz, NH).

NMR ¹³C, (75 MHz, CDCl₃) δ 17.0 (2 β CH₃ Ala), 22.2 (γ CH Leu), 23.0 (γ CH Leu), 23.3 (δ CH₃ Leu), 23.6 (δ CH₃ Leu), 25.1 (δ CH₃ Leu), 25.6 (δ CH₃ Leu), 29.0 (3 CH₃, Boc), 40.6 (β CH₂ Leu), 41.2 (β CH₂ Leu), 52.3 (α CH Ala), 52.5 (α CH Ala), 52.9 (O-CH₃), 60.7 (2 α CH Leu), 62.6 (CH₂, N ^{α} -Bn), 80.6 (C, Boc), 128.3 (CH, Ar.), 128.5 (2 CH, Ar.), 130.1 (2 CH, Ar.), 136.2 (2 C, Ar.), 156.9 (C=O, Boc), 172.6 (2 C=O), 172.9 (C=O), 176.0 (C=O, ester).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 711.4475, found 711.4431.

Tétramère homochiral 1:1[α/α -N ^{α} -Bn-hydrazino] ester 15



C₃₈H₅₈N₆O₇

M.M : 710.90

White powder

Mp: 143 °C

Yield : 7%

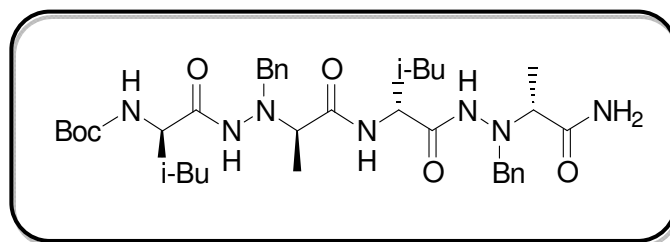
Purification : PE/ AcOEt 70/30

NMR ¹H, (300 MHz, CDCl₃) δ 0.67-0.91 (m, 4H, δ CH₃ Leu), 1.13-1.49 (m, 12H, 2 β CH₃ Ala, 2 β CH₂ Leu, 2 γ CH Leu), 1.40 (s, 9H, Boc), 3.43-3.62 (m, 2H, 2 α CH Ala), 3.65-3.90 (m, 5H, α CH Leu, 2 CH₂, N ^{α} -Bn), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.90-4.11 (m, 1H, α CH Leu), 4.82 (br d, 1H, $J = 7.5$ Hz, NH), 7.08-7.47 (m, 10H, Ar.), 7.57 (s, 1H, NH), 7.75 (s, 1H, NH), 8.30 (s, 1H, NH).

NMR ¹³C, (75 MHz, CDCl₃) δ 17.2 (2 β CH₃ Ala), 22.4 (γ CH Leu), 23.0 (γ CH Leu), 23.3 (2 δ CH₃ Leu), 24.8 (2 δ CH₃ Leu), 29.0 (3 CH₃, Boc), 40.6 (β CH₂ Leu), 40.7 (β CH₂ Leu), 52.3 (α CH Ala), 52.4 (α CH Ala), 52.8 (OCH₃), 60.9 (2 α CH Leu), 61.1 (2 CH₂, N ^{α} -Bn), 80.6 (C, Boc), 128.3 (2 CH, Ar.), 128.8 (4 CH, Ar.), 129.8 (4 CH, Ar.), 137.1 (2 C, Ar.), 156.6 (C=O, Boc), 172.4 (2 C=O amid), 173.1 (C=O amid), 175.4 (C=O, ester).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 711.4475, found 711.4431.

Tétramère 1:1[α/α -N ^{α} -Bn-hydrazino] amide 16



C₃₇H₅₇N₇O₆

M.M : 695.89

White powder

Mp: 162 °C

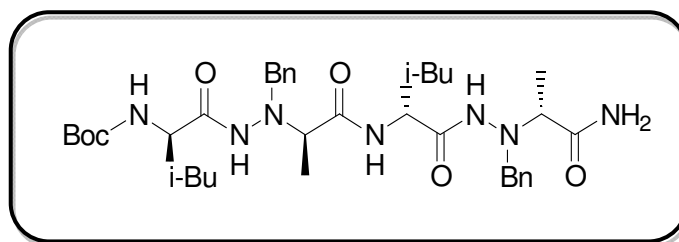
Yield : 91%

NMR ¹H, (300 MHz, CDCl₃) δ 0.69-0.91 (m, 4H, δ CH₃ Leu), 1.29-1.80 (m, 12H, 2 β CH₃ Ala, 2 β CH₂ Leu, 2 γ CH Leu), 1.44 (s, 9H, Boc), 3.40-3.60 (m, 2H, 2 α CH Ala), 3.40-4.05 (m, 5H, α CH Leu, 2 CH₂, N ^{α} -Bn) 4.06-4.220 (m, 1H, α CH Leu), 5.39 (s, 1H, NH₂), 5.78 (br d, 1H, $J = 7.5$ Hz, NHBoc), 7.20-7.47 (m, 10H, Ar.), 7.95 (s, 1H, NH), 8.12 (s, 2H, NH), 8.12 (s, 1H, NH), 8.57 (s, 1H, NH).

NMR ¹³C, (75 MHz, CDCl₃) δ 22.4 (2 β CH₃ Ala), 22.7 (γ CH Leu), 23.4 (γ CH Leu), 23.6 (2 δ CH₃ Leu), 25.0 (2 δ CH₃ Leu), 29.0 (3 CH₃, Boc), 39.8 (2 β CH₂ Leu), 51.5 (α CH Ala), 51.8 (α CH Ala), 61.3 (2 α CH Leu), 62.3 (2 CH₂, N ^{α} -Bn), 80.9 (C, Boc), 128.5 (2 CH, Ar.), 129.1 (4 CH, Ar.), 130.0 (4 CH, Ar.), 136.8 (2 C, Ar.), 157.4 (C=O, Boc), 172.8 (2 C=O amid), 173.0(C=O amid), 176.6 (C=O, amid).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 696.4488, found 696.4439.

Tétramère homochiral 1:1[α/α -N ^{α} -Bn-hydrazino] amide 17



C₃₈H₅₈N₆O₇

M.M : 710.90

White powder

Mp: 185 °C

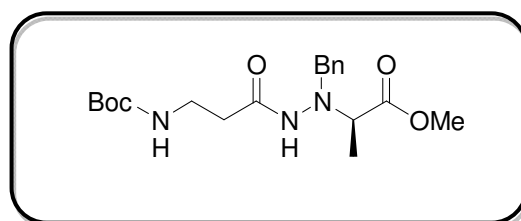
Yield : 90%

NMR ¹H, (300 MHz, CDCl₃) δ 0.68-0.95 (m, 4H, δ CH₃ Leu), 1.19-1.90 (m, 12H, 2 β CH₃ Ala, 2 β CH₂ Leu, 2 γ CH Leu), 1.42 (s, 9H, Boc), 3.34-3.58 (m, 2H, 2 α CH Ala), 3.69-4.08 (m, 5H, α CH Leu, 2 CH₂, N ^{α} -Bn) 4.08-4.23 (m, 1H, α CH Leu), 4.79 (br d, 1H, J = 7.5 Hz, NH), 5.33 (s, 1H, NH), 7.4-7.45 (m, 10H, Ar.), 7.58 (s, 1H, NH), 7.73 (s, 1H, NH), 7.91 (s, 1H, NH), 8.14 (s, 1H, NH).

NMR ¹³C, (75 MHz, CDCl₃) δ 22.9 (2 β CH₃ Ala), 23.0 (γ CH Leu), 23.1 (γ CH Leu), 25.0 (2 δ CH₃ Leu), 25.4 (2 δ CH₃ Leu), 29.0 (3 CH₃, Boc), 39.8 (β CH₂ Leu), 40.6 (β CH₂ Leu), 51.8 (α CH Ala), 52.5 (α CH Ala), 60.9 (2 α CH Leu), 61.0 (2 CH₂, N ^{α} -Bn), 81.1 (C, Boc), 128. (2 CH, Ar.), 129.1 (4 CH, Ar.), 129.8 (4 CH, Ar.), 136.5 (2 C, Ar.), 156.6 (C=O, Boc), 173.3 (2 C=O amidic), 176.2 (C=O amidic), 176.2 (C=O, amid).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 711.4475, found 711.4431.

Dimère 1:1[β/α -N ^{α} -Bn-hydrazino] ester 18



C₁₉H₂₉N₃O₅

M.M : 379.45

White powder

Mp: 98.7 °C

Yield : 96%

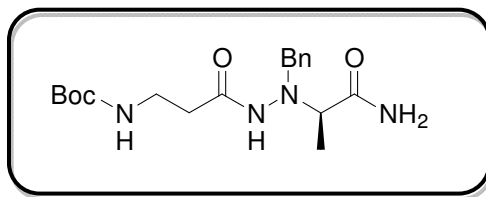
Purification : PE/ AcOEt 70/30

NMR ¹H, (300 MHz, CDCl₃) δ 1.35 (d, 3H, J = 6.6 Hz, β CH₃ Ala), 1.42 (s, 9H, Boc), 3.11-3.16 (m, 1H, α CH Ala), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.61-3.70 (m, 6H, 2 CH₂ β -gly, CH₂, N ^{α} -Bn), 4.09 (d, 1H, α CH-Bn), 5.09 (s, 1H, NH), 7.20-7.32 (m, 5H, Ar.), 6.6 (s, 1H, NH).

NMR ¹³C, (75 MHz, CDCl₃) δ 16.8 (2 β CH₃ Ala), 29.0 (3 CH₃, Boc), 32.2 (CH₂ β -gly), 35.2 (CH₂ β -gly), 46.3 (α CH Ala), 52.4 (O-CH₃), 60.8 (CH₂, N ^{α} -Bn), 80.5 (C, Boc), 128.4 (CH, Ar.), 129.2 (2 CH, Ar.), 129.9 (2 CH, Ar.), 136.4 (C, Ar.), 156.5 (C=O, Boc), 174.2 (C=O, hydrazid), 175.0 (C=O, ester).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 380.2154, found 380.2114.

Dimère 1:1[β/α -N ^{α} -Bn-hydrazino] amide 19



C₁₈H₂₈N₄O₄

M.M : 364.44

White powder

Mp: 138.7 °C

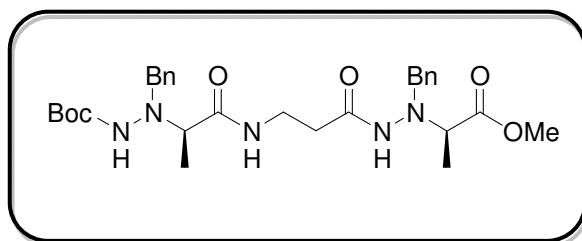
Yield : 93%

NMR ¹H, (300 MHz, CDCl₃) δ 1.36 (d, 3H, J = 6.6 Hz, β CH₃ Ala), 1.40 (s, 9H, Boc), 3.20-3.26 (m, 1H, α CH Ala), 3.55-3.96 (m, 6H, 2 CH₂ β -gly, CH₂, N ^{α} -Bn), 4.79 (s, 1H, NHBoc), 5.32 (s, 1H, NH), 5.69 (s, 1H, NH), 7.26-7.38 (m, 5H, Ar.), 7.99 (s, 1H, NH).

NMR ¹³C, (75 MHz, CDCl₃) δ 16.9 (2 β CH₃ Ala), 29.2 (3 CH₃, Boc), 33.2 (CH₂ β -gly), 34.9 (CH₂ β -gly), 47.0 (α CH Ala), 61.2 (CH₂, N ^{α} -Bn), 81.0 (C, Boc), 128.2 (CH, Ar.), 129.3 (2 CH, Ar.), 129.7 (2 CH, Ar.), 136.9 (C, Ar.), 156.3 (C=O, Boc), 174.5 (C=O, hydrazid), 176.2 (C=O, amidic).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 365.2171, found 365.2160.

Trimère [α -N ^{α} -Bn-hydrazino/ β / α -N ^{α} -Bn-hydrazino] ester 21



C₂₉H₄₁N₅O₆

M.M : 555.67

White powder

Mp: ?

Yield : 76%

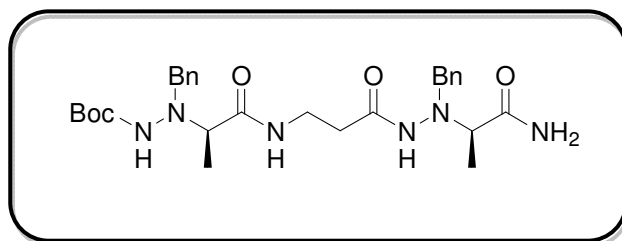
Purification : PE/ AcOEt 70/30

NMR ¹H, (300 MHz, CDCl₃) δ 1.25-1.32 (m, 15H, 2 β CH₃ Ala, Boc), 3.31-3.35 (m, 2H, α CH Ala), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.87-3.96 (m, 8H, 2 CH₂ β -gly, 2 CH₂, N ^{α} -Bn), 5.97 (s, 1H, NH), 6.19 (s, 1H, NH), 7.26-7.32 (m, 10H, Ar.), 7.70 (s, 1H, NH).

NMR ¹³C, (75 MHz, CDCl₃) δ 16.8 (β CH₃ Ala), 16.9 (β CH₃ Ala), 28.7 (3 CH₃, Boc), 35.1 (CH₂ β -gly), 35.3 (CH₂ β -gly), 36.3 (2 α CH Ala), 52.3 (O-CH₃), 60.6 (CH₂, N ^{α} -Bn), 60.7 (CH₂, N ^{α} -Bn), 80.9 (C, Boc), 128.2 (2 CH, Ar.), 128.4 (2 CH, Ar.), 128.9 (2 CH, Ar.), 136.3 (C, Ar.), 136.6 (C, Ar.), 156.2 (C=O, Boc), 173.6 (C=O, amidic), 174.2 (C=O, hydrazid), 176.5 (C=O, ester).

HRMS : [M+H]⁺ *m/z* 556.3142, found 556.3112.

Trimère [α -N ^{α} -Bn-hydrazino/ β / α -N ^{α} -Bn-hydrazino] amide 22



C₂₈H₄₀N₆O₅

M.M : 540.65

White powder

Mp: 72.6 °C

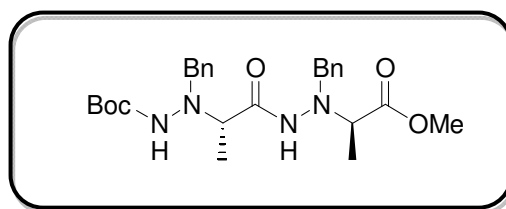
Yield : 92%

NMR ¹H, (300 MHz, CDCl₃) δ 1.23-1.43 (m, 15H, 2 β CH₃ Ala, Boc), 3.35-3.38 (m, 2H, α CH Ala), 3.63-3.38 (m, 8H, 2 CH₂ β -gly, 2 CH₂, N ^{α} -Bn), 5.77 (s, 1H, NH), 6.01 (s, 1H, NH), 6.19 (s, 1H, NH), 7.26-7.40 (m, 10H, Ar.), 8.38 (s, 1H, NH) 8.78 (s, 1H, NH).

NMR ¹³C, (75 MHz, CDCl₃) δ 17.0 (2 β CH₃ Ala), 28.7 (3 CH₃, Boc), 35.8 (CH₂ β -gly), 36.1 (CH₂ β -gly), 37.2 (2 α CH Ala), 60.9 (CH₂, N ^{α} -Bn), 61.9 (CH₂, N ^{α} -Bn), 82.0 (C, Boc), 128.3 (2 CH, Ar.), 128.6 (2 CH, Ar.), 128.9 (2 CH, Ar.), 136.4 (C, Ar.), 136.6 (C, Ar.), 156.7 (C=O, Boc), 173.2 (C=O, amidic), 174.4 (C=O, hydrazid), 176.1 (C=O, amidic).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 541.3180, found 541.3161.

Dimère [α -N ^{α} -Bn-hydrazino] ester 24



$C_{26}H_{36}N_4O_5$

M.M : 474.59

White powder

Mp: 81.8 °C

Yield : 92%

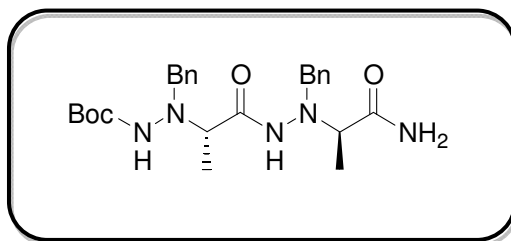
Purification : PE/ AcOEt 70/30

NMR ¹H, (300 MHz, CDCl₃) δ 1.19 (d, 3H, J = 6.6 Hz, β CH₃ Ala), 1.25 (d, 3H, J = 6.6 Hz, β CH₃ Ala), 1.36 (s, 9H, Boc), 3.30-3.36 (m, 2H, 2 α CH Ala), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.72-3.80 (m, 4H, 2 CH₂, N ^{α} -Bn), 4.09 (d, 1H, α CH-Bn), 4.14 (d, 1H, α CH-Bn), 6.11 (s, 1H, NH), 7.24-7.32 (m, 10H, Ar.), 8.60 (s, 1H, NH).

NMR ¹³C, (75 MHz, CDCl₃) δ 16.7 (2 β CH₃ Ala), 28.9 (3 CH₃, Boc), 52.3 (2 α CH Ala), 60.8 (O-CH₃), 61.0 (CH₂, N ^{α} -Bn), 61.4 (CH₂, N ^{α} -Bn), 80.6 (C, Boc), 128.2 (CH, Ar.), 128.9 (CH, Ar.), 129.8 (4 CH, Ar.), 130.0 (4 CH, Ar.), 137.0 (C, Ar.), 137.4 (C, Ar.), 156.0 (C=O, Boc), 172.7 (C=O, hydrazid), 174.7 (C=O, ester).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 475.2786, found 475.2759.

Dimère [α -N ^{α} -Bn-hydrazino] amide 25



$C_{25}H_{35}N_5O_4$

M.M : 469.58

Oil

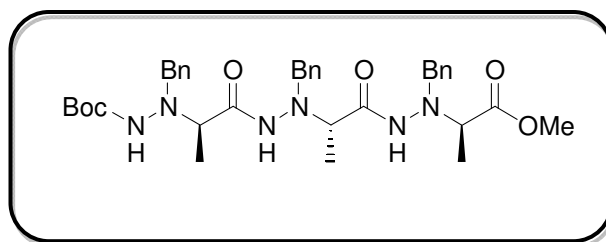
Yield : 95%

NMR ¹H, (300 MHz, CDCl₃) δ 1.17 (d, 3H, J = 6.6 Hz, β CH₃ Ala), 1.20 (d, 3H, J = 6.6 Hz, β CH₃ Ala), 1.31 (s, 9H, Boc), 3.33-3.54 (m, 2H, 2 α CH Ala), 3.68-3.79 (m, 4H, 2 CH₂, N ^{α} -Bn), 4.05 (d, 1H, α CH-Bn), 4.13 (d, 1H, α CH-Bn), 5.64 (s, 1H, NH), 6.44 (s, 1H, NH), 7.24-7.39 (m, 10H, Ar.), 9.44 (s, 1H, NH), 9.46 (s, 1H, NH).

NMR ¹³C, (75 MHz, CDCl₃) δ 14.8 (2 β CH₃ Ala), 28.8 (3 CH₃, Boc), 61.0 (2 α CH Ala), 62.8 (CH₂, N ^{α} -Bn), 63.4 (CH₂, N ^{α} -Bn), 81.8 (C, Boc), 128.6 (CH, Ar.), 128.7 (CH, Ar.), 128.9 (4 CH, Ar.), 129.1 (4 CH, Ar.), 136.4 (C, Ar.), 138.8 (C, Ar.), 156.8 (C=O, Boc), 173.4 (C=O, hydrazid), 175.5 (C=O, amidic).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 470.2736, found 470.2709.

Trimère [α -N ^{α} -Bn-hydrazino] ester 26



C₃₆H₄₈N₆O₆

M.M : 660.80

White powder

Mp: 163.6 °C

Yield : 87%

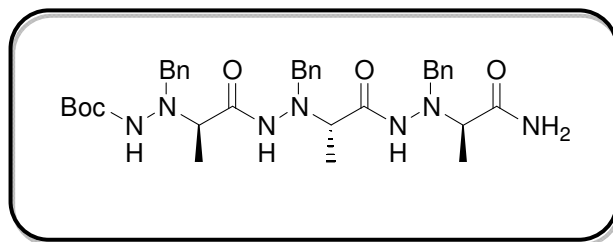
Purification : PE/ AcOEt 70/30

NMR ¹H, (300 MHz, CDCl₃) δ 1.13 (d, 3H, J = 6.6 Hz, β CH₃ Ala), 1.25-1.29 (m, 15H, 2 β CH₃ Ala, Boc), 3.40-3.76 (m, 9H, 3 α CH Ala, 3 CH₂, N ^{α} -Bn), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 4.02-4.04 (m, 3H, 3 α CH-Bn), 5.48 (s, 1H, NH), 7.20-7.39 (m, 15H, Ar.), 9.01 (s, 1H, NH), 9.32 (s, 1H, NH).

NMR ¹³C, (75 MHz, CDCl₃) δ 16.52 (3 β CH₃ Ala), 28.8 (3 CH₃, Boc), 52.3 (3 α CH Ala), 59.9 (O-CH₃), 60.5 (CH₂, N ^{α} -Bn), 60.9 (CH₂, N ^{α} -Bn), 61.3 (CH₂, N ^{α} -Bn), 81.4 (C, Boc), 127.5 (CH, Ar.), 128.2 (CH, Ar.), 128.4 (CH, Ar.), 128.8 (4 CH, Ar.), 129.1 (4 CH, Ar.), 129.9 (4 CH, Ar.), 136.2 (C, Ar.), 137.4 (C, Ar.), 138.0 (C, Ar.), 156.6 (C=O, Boc), 172.2 (C=O, hydrazid), 172.7 (C=O, hydrazid), 174.3 (C=O, ester).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 661.3671, found 661.3642.

Trimère [α -N ^{α} -Bn-hydrazino] amide 27



C₃₅H₄₇N₇O₅

M.M : 645.79

White powder

Mp: 133.3 °C

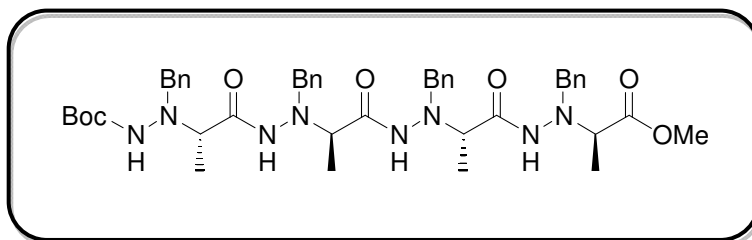
Yield : 92%

NMR ¹H, (300 MHz, CDCl₃) δ 1.13 (d, 3H, J = 6.6 Hz, β CH₃ Ala), 1.25-1.29 (m, 15H, 2 β CH₃ Ala, Boc), 3.40-3.76 (m, 9H, 3 α CH Ala, 3 CH₂, N ^{α} -Bn), 4.02-4.04 (m, 3H, 3 α CH-Bn), 5.80 (s, 1H, NH), 7.20-7.39 (m, 15H, Ar.), 5.74 (s, 1H, NH), 8.51 (s, 1H, NH), 9.12 (s, 1H, NH), 9.39 (s, 1H, NH).

NMR ¹³C, (75 MHz, CDCl₃) δ 16.52 (3 β CH₃ Ala), 28.8 (3 CH₃, Boc), 52.3 (3 α CH Ala), 59.9 (O-CH₃), 60.5 (CH₂, N ^{α} -Bn), 60.9 (CH₂, N ^{α} -Bn), 61.3 (CH₂, N ^{α} -Bn), 81.4 (C, Boc), 127.5 (CH, Ar.), 128.2 (CH, Ar.), 128.4 (CH, Ar.), 128.8 (4 CH, Ar.), 129.1 (4 CH, Ar.), 129.9 (4 CH, Ar.), 136.2 (C, Ar.), 137.4 (C, Ar.), 138.0 (C, Ar.), 156.6 (C=O, Boc), 172.2(C=O, hydrazid), 172.7(C=O, hydrazid), 174.3 (C=O, amidic).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 646.3652, found 646.3639.

Tétramère [α -N ^{α} -Bn-hydrazino] ester 28



C₄₀H₆₀N₆O₇

M.M : 837.02

White powder

Yield : 15%

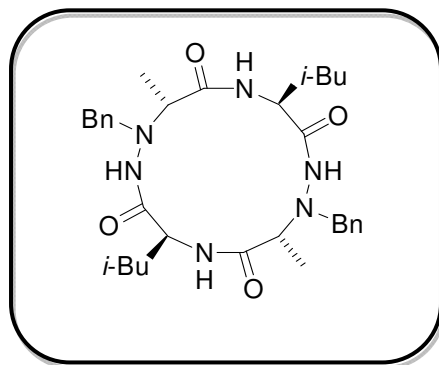
Purification : PE/ AcOEt 70/30

NMR ¹H, (300 MHz, CDCl₃) δ 1.13 (d, 3H, J = 6.6 Hz, β CH₃ Ala), 1.25-1.29 (m, 15H, 2 β CH₃ Ala, Boc), 3.40-3.76 (m, 9H, 3 α CH Ala, 3 CH₂, N ^{α} -Bn), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 4.02-4.04 (m, 3H, 3 α CH-Bn), 5.80 (s, 1H, NH), 7.20-7.39 (m, 15H, Ar.), 8.92 (s, 1H, NH), 9.27 (s, 1H, NH), 9.81 (s, 1H, NH).

NMR ¹³C, (75 MHz, CDCl₃) δ 16.52 (3 β CH₃ Ala), 28.8 (3 CH₃, Boc), 52.3 (3 α CH Ala), 59.9 (O-CH₃), 60.5 (CH₂, N ^{α} -Bn), 60.9 (CH₂, N ^{α} -Bn), 61.3 (CH₂, N ^{α} -Bn), 81.4 (C, Boc), 127.5 (CH, Ar.), 128.2 (CH, Ar.), 128.4 (CH, Ar.), 128.8 (4 CH, Ar.), 129.1 (4 CH, Ar.), 129.9 (4 CH, Ar.), 136.2 (C, Ar.), 137.4 (C, Ar.), 138.0 (C, Ar.), 156.6 (C=O, Boc), 172.2 (C=O, hydrazid), 172.7 (C=O, hydrazid), 174.3 (C=O, ester).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 838.4655, found 838.4638.

Cyclotétramère 1:1[α/α -N ^{α} -Bn-hydrazino] 30



C₃₂H₄₆N₆O₄

M.M : 578.75

White powder

Mp:

Yield : 51%

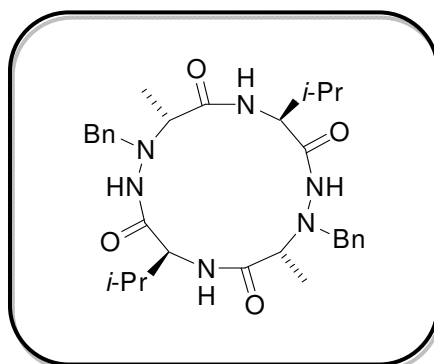
Purification : recrystallisation MeOH

NMR ¹H, (300 MHz, CDCl₃) δ : 0.75(d, J = 6.3 Hz, 6H, 2 δ CH₃ Leu), 0.78 (d, J = 6.3 Hz, 6H, 2 δ CH₃ Leu), 1.32 (d, J = 6.9 Hz, 6H, 2 β CH₃ Ala), 1.33-1.50 (m, 4H, 2 γ CH Leu, 1 β CH₂ Leu), 1.58-1.82 (m, 2H, 1 β CH₂ Leu), 3.42 (q, J = 6.9 Hz, 2H, 2 α CH Ala), 3.76 (d, J = 12.3 Hz, 2H, CH₂, N ^{α} -Bn), 3.84 (d, J = 12.3 Hz, 2H, CH₂, N ^{α} -Bn), 4.10 (dd, J = 16.2 and 7.2 Hz, 2H, 2 α CH Leu), 7.16-7.38 (m, 10H, Ar.), 7.70 (s, 2H, 2 NHs), 8.14 (d, J = 9.3 Hz, 2H, 2 NHs).

NMR ¹³C, (75 MHz, CDCl₃) δ : 6.7 (2 β CH₃ Ala), 23.2 (4 δ CH₃ Leu), 25.4 (2 γ CH Leu), 37.3 (2 β CH₂ Leu), 49.6 (2 α CH Leu), 59.4 (2 α CH Ala), 60.7 (2 CH₂, N ^{α} -Bn), 128.7 (2 CH Ar.), 129.2 (4 CH Ar.), 130.0 (4 CH Ar.), 136.6 (2 C Ar.), 170.9 (2 C=O, hydrazidic), 173.5 (2 C=O, amidic).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 579.3695, found 579.3656.

Cyclotétramère 1:1[α/α -N ^{α} -Bn-hydrazino] 31



C₃₀H₄₂N₆O₄

M.M : 550.69

White powder

Mp: 356.0 °C

Yield : 45%

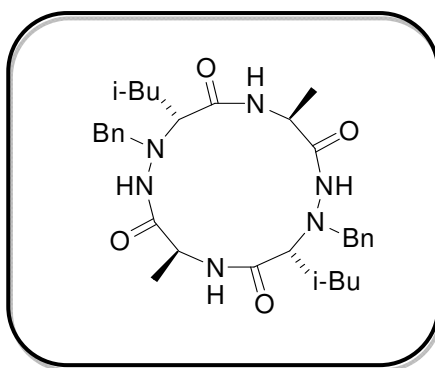
Purification : recrystallisation MeOH

NMR ¹H, (300 MHz, CDCl₃) δ : 0.76(d, J = 6.4 Hz, 6H, 2 δ CH₃ Val), 0.89 (d, J = 9.0 Hz, 6H, 2 δ CH₃ Val), 1.32 (d, J = 6.9 Hz, 6H, 2 β CH₃ Ala), 2.23-2.31 (m, 2H, 2 β CH Val), 3.52 (q, J = 6.9 Hz, 2H, 2 α CH Ala), 3.68 (d, J = 12.3 Hz, 2H, CH₂, N ^{α} -Bn), 3.71 (d, J = 12.3 Hz, 2H, CH₂, N ^{α} -Bn), 8.7 (dd, J = 16.2 and 7.2 Hz, 2H, 2 α CH Val), 7.23-7.56 (m, 10H, Ar.), 8.02 (s, 2H, 2 NHs), 8.38 (d, J = 9.3 Hz, 2H, 2 NHs).

NMR ¹³C, (75 MHz, CDCl₃) δ : 6.9 (2 β CH₃ Ala), 21.1 (4 δ CH₃ Val), 24.3 (2 β CH Val), 45.7 (2 α CH Val), 57.3 (2 α CH Ala), 60.8 (2 CH₂, N ^{α} -Bn), 128.9 (2 CH Ar.), 129.5 (4 CH Ar.), 130.2 (4 CH Ar.), 137.2 (2 C Ar.), 171.0 (2 C=O, hydrazide), 173.7 (2 C=O, amid).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 551.3364, found 551.3341.

Cyclotétramère 1:1 [α/α -N ^{α} -Bn-hydrazino] 32



C₃₂H₄₆N₆O₄

M.M : 578.75

White powder

Mp: 334.2 °C

Yield : 45%

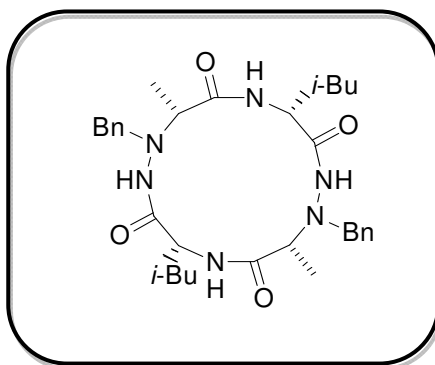
Purification : recrystallisation MeOH

NMR ¹H, (300 MHz, CDCl₃) δ : 0.83(d, J = 6.3 Hz, 6H, 2 δ CH₃ Leu), 1.03 (d, J = 6.3 Hz, 6H, 2 δ CH₃ Leu), 1.26 (d, J = 6.9 Hz, 6H, 2 β CH₃ Ala), 1.32-1.39 (m, 6H, 2 γ CH Leu, 2 β CH₂ Leu), 3.86 (q, J = 6.9 Hz, 2H, 2 α CH Ala), 3.96 (d, J = 12.3 Hz, 2H, CH₂, N ^{α} -Bn), 4.18-4.28 (m, 4H, CH₂, N ^{α} -Bn, 2 α CH Leu), 7.24-7.49 (m, 10H, Ar.), 8.05 (s, 2H, 2 NHs), 8.20 (d, J = 9.3 Hz, 2H, 2 NHs).

NMR ¹³C, (75 MHz, CDCl₃) δ : 22.2 (2 β CH₃ Ala), 23.5 (4 δ CH₃ Leu), 25.6 (2 γ CH Leu), 38.1 (2 β CH₂ Leu), 49.9 (2 α CH Leu), 60.1 (2 α CH Ala), 62.3 (2 CH₂, N ^{α} -Bn), 128.4 (2 CH Ar.), 129.0 (4 CH Ar.), 130.6 (4 CH Ar.), 136.9 (2 C Ar.), 171.5 (2 C=O, hydrazidic), 174.7 (2 C=O, amidic).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 579.3695, found 579.3656.

Cyclotétramère 1:1 [α/α -N ^{α} -Bn-hydrazino] 33



C₃₂H₄₆N₆O₄

M.M : 578.75

White powder

Mp:

Yield : 48%

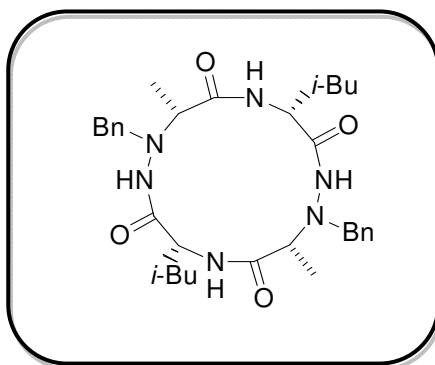
Purification : recrystallisation MeOH

NMR ¹H, (300 MHz, CDCl₃) δ : 0.69(d, J = 6.3 Hz, 6H, 2 δ CH₃ Leu), 0.75 (d, J = 6.3 Hz, 6H, 2 δ CH₃ Leu), 1.40 (d, J = 6.9 Hz, 6H, 2 β CH₃ Ala), 1.60-1.80 (m, 6H, 2 γ CH Leu, 2 β CH₂ Leu), 3.22 (q, J = 6.9 Hz, 2H, 2 α CH Ala), 3.51 (d, J = 12.3 Hz, 2H, CH₂, N ^{α} -Bn), 3.92 (d, J = 12.3 Hz, 2H, CH₂, N ^{α} -Bn), 4.17 (dd, J = 16.2 and 7.2 Hz, 2H, 2 α CH Leu), 7.20-7.35 (m, 10H, Ar.), 7.52 (s, 2H, 2 NHs), 7.61 (d, J = 9.3 Hz, 2H, 2 NHs).

NMR ¹³C, (75 MHz, CDCl₃) δ : 22.7 (2 β CH₃ Ala), 23.5 (4 δ CH₃ Leu), 25.2 (2 γ CH Leu), 38.1 (2 β CH₂ Leu), 47.2 (2 α CH Leu), 48.9 (2 α CH Ala), 67.2 (2 CH₂, N ^{α} -Bn), 128.5 (2 CH Ar.), 129.1 (4 CH Ar.), 129.9 (4 CH Ar.), 135.4 (2 C Ar.), 169.6 (2 C=O, hydrazidic), 174.3 (2 C=O, amidic).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 579.3695, found 579.3656.

Cyclotétramère 1:1 [α/α -N ^{α} -Bn-hydrazino] 35



C₃₂H₄₆N₆O₄

M.M : 578.75

White powder

Mp: 304.5 °C

Yield : 48%

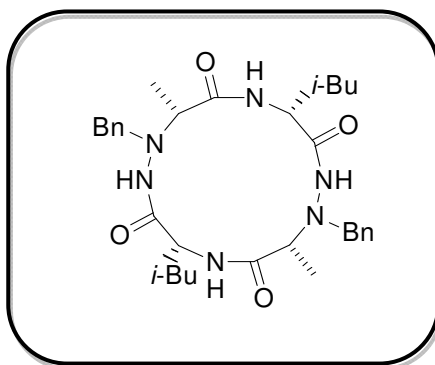
Purification : recrystallisation MeOH

NMR ¹H, (300 MHz, CDCl₃) δ : 0.69(d, J = 6.3 Hz, 6H, 2 δ CH₃ Leu), 0.75 (d, J = 6.3 Hz, 6H, 2 δ CH₃ Leu), 1.40 (d, J = 6.9 Hz, 6H, 2 β CH₃ Ala), 1.60-1.80 (m, 6H, 2 γ CH Leu, 2 β CH₂ Leu), 3.22 (q, J = 6.9 Hz, 2H, 2 α CH Ala), 3.51 (d, J = 12.3 Hz, 2H, CH₂, N ^{α} -Bn), 3.92 (d, J = 12.3 Hz, 2H, CH₂, N ^{α} -Bn), 4.17 (dd, J = 16.2 and 7.2 Hz, 2H, 2 α CH Leu), 7.20-7.35 (m, 10H, Ar.), 7.52 (s, 2H, 2 NHs), 7.61 (d, J = 9.3 Hz, 2H, 2 NHs).

NMR ¹³C, (75 MHz, CDCl₃) δ : 22.7 (2 β CH₃ Ala), 23.5 (4 δ CH₃ Leu), 25.2 (2 γ CH Leu), 38.1 (2 β CH₂ Leu), 47.2 (2 α CH Leu), 48.9 (2 α CH Ala), 67.2 (2 CH₂, N ^{α} -Bn), 128.5 (2 CH Ar.), 129.1 (4 CH Ar.), 129.9 (4 CH Ar.), 135.4 (2 C Ar.), 169.6 (2 C=O, hydrazidic), 174.3 (2 C=O, amidic).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 579.3695, found 579.3656.

Cyclotétramère 1:1 [α/α -N ^{α} -Bn-hydrazino] 36



C₃₂H₄₆N₆O₄

M.M : 578.75

White powder

Mp: 279.2 °C

Yield : 48%

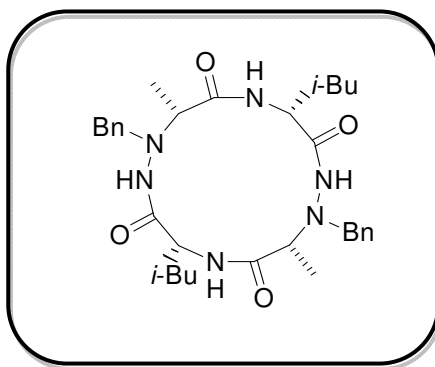
Purification : recrystallisation MeOH

NMR ¹H, (300 MHz, CDCl₃) δ : 0.69(d, J = 6.3 Hz, 6H, 2 δ CH₃ Leu), 0.75 (d, J = 6.3 Hz, 6H, 2 δ CH₃ Leu), 1.40 (d, J = 6.9 Hz, 6H, 2 β CH₃ Ala), 1.60-1.80 (m, 6H, 2 γ CH Leu, 2 β CH₂ Leu), 3.22 (q, J = 6.9 Hz, 2H, 2 α CH Ala), 3.51 (d, J = 12.3 Hz, 2H, CH₂, N ^{α} -Bn), 3.92 (d, J = 12.3 Hz, 2H, CH₂, N ^{α} -Bn), 4.17 (dd, J = 16.2 and 7.2 Hz, 2H, 2 α CH Leu), 7.20-7.35 (m, 10H, Ar.), 7.52 (s, 2H, 2 NHs), 7.61 (d, J = 9.3 Hz, 2H, 2 NHs).

NMR ¹³C, (75 MHz, CDCl₃) δ : 22.7 (2 β CH₃ Ala), 23.5 (4 δ CH₃ Leu), 25.2 (2 γ CH Leu), 38.1 (2 β CH₂ Leu), 47.2 (2 α CH Leu), 48.9 (2 α CH Ala), 67.2 (2 CH₂, N ^{α} -Bn), 128.5 (2 CH Ar.), 129.1 (4 CH Ar.), 129.9 (4 CH Ar.), 135.4 (2 C Ar.), 169.6 (2 C=O, hydrazidic), 174.3 (2 C=O, amidic).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 579.3695, found 579.3656.

Cyclotétramère 1:1 [α/α -N ^{α} -Bn-hydrazino] 37



C₃₂H₄₆N₆O₄

M.M : 578.75

White powder

Mp: 315.0 °C

Yield : 48%

Purification : recrystallisation MeOH

NMR ¹H, (300 MHz, CDCl₃) δ : 0.69(d, J = 6.3 Hz, 6H, 2 δ CH₃ Leu), 0.75 (d, J = 6.3 Hz, 6H, 2 δ CH₃ Leu), 1.40 (d, J = 6.9 Hz, 6H, 2 β CH₃ Ala), 1.60-1.80 (m, 6H, 2 γ CH Leu, 2 β CH₂ Leu), 3.22 (q, J = 6.9 Hz, 2H, 2 α CH Ala), 3.51 (d, J = 12.3 Hz, 2H, CH₂, N ^{α} -Bn), 3.92 (d, J = 12.3 Hz, 2H, CH₂, N ^{α} -Bn), 4.17 (dd, J = 16.2 and 7.2 Hz, 2H, 2 α CH Leu), 7.20-7.35 (m, 10H, Ar.), 7.52 (s, 2H, 2 NHs), 7.61 (d, J = 9.3 Hz, 2H, 2 NHs).

NMR ¹³C, (75 MHz, CDCl₃) δ : 22.7 (2 β CH₃ Ala), 23.5 (4 δ CH₃ Leu), 25.2 (2 γ CH Leu), 38.1 (2 β CH₂ Leu), 47.2 (2 α CH Leu), 48.9 (2 α CH Ala), 67.2 (2 CH₂, N ^{α} -Bn), 128.5 (2 CH Ar.), 129.1 (4 CH Ar.), 129.9 (4 CH Ar.), 135.4 (2 C Ar.), 169.6 (2 C=O, hydrazidic), 174.3 (2 C=O, amidic).

HRMS : [M+H]⁺ m/z 579.3695, found 579.3656.

REFERENCES

- (1) Fauchere, J.-L.; Thurieau, C. *Advances in Drug Research* **1992**, *23*, 127-159.
- (2) Dutta, A. S. *Advances in Drug Research* **1991**, *21*, 145-286.
- (3) Bouillon, I.; Brosse, N.; Vanderesse, R.; Jamart-Grégoire, B. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2223-2234.
- (4) Bouillon, I.; Vanderesse, R.; Brosse, N.; Fabre, O.; Jamart-Grégoire, B. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9635-9641.
- (5) Bouillon, I.; Brosse, N.; Vanderesse, R.; Jamart-Grégoire, B. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 3569-3572.
- (6) L. Guy, J. Vidal, A. Collet, A. Amour, M. Reboud-Ravaux, *J. Med. Chem.* **1998**, *24*, 4833-4843.
- (7) S. S. Panda, El Nacheff C., Bajaj. K., Katritzky R. *Eur. J. Chem.* **2013**, *19*, 4156-4162.
- (8) Felten, A.-S.; Vanderesse, R.; Brosse, N.; Didierjean, C.; Jamart-Grégoire, B. *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 156-158.
- (9) Brosse N., Grandeury A., Jamart-Gregoire B. *Tetrahedron letters*, **2002**, *43*, 2009-2011.
- (10) Abbas, C.; Pickaert, G.; Didierjean, C.; Grégoire, B. J.; Vanderesse, R. *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 4158-4160.
- (11) Abbas C., Pickaert G., Didierjean C., Jamart-Gregoire B. *Tetrahedron Letters*, **2009**, *50*, 4158-4160.
- (12) Goodman, M. *Methods of organic chemistry (Houben-Weyl). E22, Synthesis of peptides and peptidomimetics. a-e*; **2004**.
- (13) Appella, D. H.; Christianson, L. A.; Karle, I. L.; Powell, D. R.; Gellman, S. H. *Journal of the American Chemical Society* **1996**, *118*, 13071-13072.
- (14) Seebach, D.; Overhand *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 913.
- (15) Seebach, D.; Gardiner, J.; *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1366-1375.
- (16) Vasudev, P. G.; Chatterjee, S.; Shamala, N.; Balaram, P.; *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 657-687.
- (17) Gellman, S. H. *Accounts of Chemical Research* **1998**, *31*, 173-180.
- (18) C. M. Goodman, S. Choi, S. Shandler, W. F. DeGrado, *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3*, 252-262.
- (19) A. Roy, P. Prabhakaran, P. K. Baruah, G. J. Sanjayan, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11593-11611.
- (20) G. Guichard, I. Huc, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5933-5941.
- (21) Seebach, D.; Fritz, M. G. *International Journal of Biological Macromolecules* **1999**, *25*, 217-236.
- (22) Dado, G. P.; Gellman, S. H. *Journal of the American Chemical Society* **1994**, *116*, 1054-1062.
- (23) Shandler, S.J.; Shapovalov, M.V.; Dunbrack, R.L.; DeGrado, W.F. *Journal of the American Chemical Society*, *132*, 7312-7320.
- (24) R, Gunther, H. J. Hoffmann *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 247.
- (25) Wu D., Gellman S., *ACR*, **2008**, *41*, 123-1232.
- (26) Seebach, D.; Matthews, J. L. *Chemical Communications* **1997**, 2015-2022.
- (27) Lelais, G.; Seebach, D. *Helvetica Chimica Acta* **2003**, *86*, 4152-4168.
- (28) Roy, A.; Prabhakaran, P.; Baruah, P. K.; Sanjayan, G. J. *Chemical Communications* **2011**, *47*, 11593.
- (29) Vasudev, P. G.; Chatterjee, S.; Shamala, N.; Balaram, P. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1628-1639.
- (30) Boussard, G.; Marraud, M.; Aubry, A. *Biopolymers* **1979**, *18*, 1297-1331.
- (31) Salaün, A.; Potel, M.; Roisnel, T.; Gall, P.; Le Grel, P. *Journal of Organic Chemistry* **2005**, *70*, 6499-6502.
- (32) Moussodia, R.-O.; Acherar, S.; Bordessa, A.; Vanderesse, R.; Jamart-Grégoire, B. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4682-4692.
- (33) Karle, I.; Handa, B.; Hassall, C. *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry* **1975**, *31*, 555-560.
- (34) De Santis, P.; Morosetti, S.; Rizzo, R. *Macromolecules* **1974**, *7*, 52-58.
- (35) Granja, J. R.; Ghadiri, M. R.; Milligan, R. A.; McRee, D. E.; Khazanovich, N. *Nature* **1993**, *366*, 324-327.

- (36) (a) Horne, W. S.; Gellman, S. H. *Accounts of Chemical Research* **2008**, *41*, 1399-1408.
 (b) Roy, A.; Prabhakaran, P.; Baruah, P. K.; Sanjayan, G. J. *Chemical Communications* **2011**, *47*, 11593.
- (37) Le Grel P.; Salaun A.; Potel M. ; Le Grel B.; Lassagne F.; *Journal of Organic Chemistry*, **2006**, *71*, 5638-5645.
- (38) Z. Zhou, C. Abbas, C. Deng, C. Didierjean, M.C. Averlant-Petit, J. Bodiguel, R. Vanderesse, B. Jamart-Gregoire *Eur. J. Chem.* **2014**, *34*, 7643.
- (39) Moussodia R-O. ; Acherar S. ; Romero E. ; Didierjean C. ; Jarmart-Grégoire B. *Journal of Organic Chemistry*, **2015**, *80*, 3022.
- (40) Traube, W. *Ber.* **1896**, *29*, 670.
- (41) Darapsky, A. J. *Prakt. Chem. (Leipzig)* **1936**, *146*, 268.
- (42) Gustafsson H;Ragnarsson U *Acta Pharm Suec* **1974**, *11*, 493-494.
- (43) Achiwa, K.; Yamada, S. *Tetrahedron Letters* **1975**, *16*, 2701-2704.
- (44) Oguz, U.; Guilbeau, G. G.; McLaughlin, M. L. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 2873-2875.
- (45) Andrae, S. *Synthesis* **1991**, *1991*, 327.
- (46) Hannachi, J.-C.; Vidal, J.; Mulatier, J.-C.; Collet, A. *Journal of Organic Chemistry* **2004**, *69*, 2367-2373.
- (47) Burk, M. J.; Martinez, J. P.; Feaster, J. E.; Cosford, N. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4399-4428.
- (48) Gennari, C.; Colombo, L.; Bertolini, G. *Journal of the American Chemical Society* **1986**, *108*, 6394-6395.
- (49) Evans, D. A.; Britton, T. C.; Dorow, R. L.; Dellaria Jr., J. F. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5525-5540.
- (50) Evans, D. A.; Britton, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6881.
- (51) Di Grandi, M. J.; Tilley, J. W. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 4327-4330.
- (52) Brosse, N.; Pinto, M.-F.; Jamart-Grégoire, B. *The Journal of Organic Chemistry* **2000**, *65*, 4370-4374.
- (53) Brosse, N.; Pinto, M.-F.; Bodiguel, J.; Jamart-Grégoire, B. *The Journal of Organic Chemistry* **2001**, *66*, 2869-2873.
- (54) Hoffman, R. V.; Kim, H.-O. *Tetrahedron Letters* **1990**, *31*, 2953-2956.
- (55) Acherar, S.; Jamart-Grégoire, B. *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 6377-6379.
- (56) Melendez, R. E.; Lubell, W. D. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 6759-6764.
- (57) Bailey, M.; Halmos, T.; Goudreau, N.; Lescop, E.; Llinas-Brunet, M. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3788-3799.
- (58) Kolasa, T.; Miller, M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4978-4984.
- (59) Sefler, A. M.; Kozlowski, M. C.; Guo, T.; Bartlett, P. A. *The Journal of Organic Chemistry* **1997**, *62*, 93-102.
- (60) Brewster, Hiron, Hughes, Ingold, Rao, *Nature*, **1950**, *166*, 179.
- (61) Lin, Y. A.; Chalker, J. M.; Floyd, N.; Bernardes, G. J. L.; Davis, B. G. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130*, 9642-9643.
- (62) Castro, B.; Dormoy, J. R.; Evin, G.; Selve, C. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 1219-1222.
- (63) Carpino, L. A. *Journal of the American Chemical Society* **1993**, *115*, 4397-4398.
- (64) Albericio, F.; Bofill, J. M.; El-Faham, A.; Kates, S. A. *The Journal of Organic Chemistry* **1998**, *63*, 9678-9683.
- (65) Sheehan, J. C.; Hess, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1067-1068.
- (66) Zalkin, A.; Forrester, J. D.; Templeton, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1810-1814.
- (67) Cheng, R. P.; Gellman, S. H.; DeGrado, W. F. *Chemical Reviews* **2001**, *101*, 3219-3232.
- (68) Declerck V. ; Aitken D. *Journal of Organic Chemistry*, **2011**, *76*, 708-711.
- (69) T. A. Martinek, G. K. Tóth, E. Vass, M. Hollósi, F. Fülöp, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1718-1721; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1794-1797.
- (70) Suc J., Jeric I., *Springerplus*, **2015**, *4*, 507.
- (71) Ramachandran, G. N. ;Ramakrishnan *J. Mol. Biol.* **1963**, *7*, 95.

- (72) Milner-White, E. J. *J. Mol. Biol.* **1990**, *216*, 385.
- (73) Zalkin, A.; Forrester, J. D.; Templeton, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1810-1814.
- (74) Cheng, R. P.; Gellman, S. H.; DeGrado, W. F. *Chemical Reviews* **2001**, *101*, 3219-3232.
- (75) Yang, D.; Ng, F.-F.; Li, Z.-J.; Wu, Y.-D.; Chan, K. W. K.; Wang, D.-P. *Journal of the American Chemical Society* **1996**, *118*, 9794-9795.
- (76) Yang, D.; Qu, J.; Li, W.; Wang, D.-P.; Ren, Y.; Wu, Y.-D. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 14452-14457.
- (77) Yang, D.; Li, W.; Qu, J.; Luo, S.-W.; Wu, Y.-D. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 13018-13019.
- (78) Cheguillaume, A.; Doubli-Bounoua, I.; Baudy-Floc'h, M.; Le Grel, P. *Synlett* **2000**, 331-334.
- (79) Yang, D.; Qu, J.; Li, W.; Wang, D.-P.; Ren, Y.; Wu, Y.-D. *J. of Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14452-14457.
- (80) Salaün, A.; Mocquet, C.; Perochon, R.; Lecorgne, A.; Le Grel, B.; Potel, M.; Le Grel, P. *The Journal of Organic Chemistry* **2008**, *73*, 8579-8582.
- (81) Marraud, M.; Dupont, V.; Grand, V.; Zerkout, S.; Lecoq, A.; Boussard, G.; Vidal, J.; Collet, A.; Aubry, A. *Biopolymers* **1993**, *33*, 1135-1148.
- (82) Lecoq, A.; Marraud, M.; Aubry, A. *Tetrahedron Letters* **1991**, *32*, 2765-2768.
- (83) Aubry, A.; Bayeul, D.; Mangeot, J.; Vidal, J.; Sterin, S.; Collet, A.; Lecoq, A.; Marraud, M. *Biopolymers* **1991**, *31*, 793-801.
- (84) Bothner-By, A. A.; Stephens, R. L.; Lee, J.; Warren, C. D.; Jeanloz, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 811-813.
- (85) Bax, A. *J. Magn. Reson.* **1981**, *42*, 164.
- (86) Bax, A.; Freeman, R. *Journal of Magnetic Resonance (1969)* **1981**, *44*, 542-561.
- (87) Iqbal, M.; Balaram, P. *Biopolymers* **1982**, *21*, 1427-1433.
- (88) Clark, T. D.; Buehler, L. K.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 651-656.
- (89) Salaün, A.; Favre, A.; Le Grel, B.; Potel, M.; Le Grel, P. *Journal of Organic Chemistry* **2006**, *71*, 150-158.
- (90) Cheguillaume, A.; Lehardy, F.; Bouget, K.; Baudy-Floc'h, M.; Le Grel, P. *Journal of Organic Chemistry* **1999**, *64*, 2924.
- (91) Le Grel, P.; Salaün, A.; Mocquet, C.; Le Grel, B.; Roisnel, T.; Potel, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8756.
- (92) Formaggio, F.; Crisma, M.; Toniolo, C.; Broxterman, Q. B.; Kaptein, B.; Corbier, C.; Saviano, M.; Palladino, P.; Benedetti, E. *Macromolecules* **2003**, *36*, 8164-8170.
- (93) Cheguillaume, A.; Salaün, A.; Sinbandhit, S.; Potel, M.; Gall, P.; Baudy-Floc'h, M.; Le Grel, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4923.
- (94) Yang, D.; Qu, J.; Li, B.; Ng, F.-F.; Wang, X.-C.; Cheung, K.-K.; Wang, D.-P.; Wu, Y.-D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 589.
- (95) Yang, D.; Zhang, Y.-H.; Zhu, N.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9966.
- (96) Li, X.; Wu, Y.-D.; Yang, D. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1428.
- (97) Rauk, A.; Allen, L. C.; Mislow, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1970**, *9*, 400.
- (98) Le Grel, P.; Salaün, A.; Mocquet, C.; Le Grel, B.; Roisnel, T.; Potel, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1306.
- (99) Salaün, A.; Mocquet, C.; Perochon, R.; Lecorgne, A.; Le Grel, B.; Potel, M.; Le Grel, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8579.
- (100) 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.
- (101) Altmayer-Henzien, A.; Declerck, V.; Guillot, R.; Aitken, D. J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 802.
- (102) Altmayer-Henzien, A.; Declerck, V.; Merlet, D.; Baltaze, J.-P.; Farjon, J.; Guillot, R.; Aitken, D. J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6031.

- (103) Castiglioni E. ; Biscarini P. ; Abbate S. ; *Chirality*, **2009**, 21, E28-E36.
- (104) Gloagen E., Brenner V., Alauddin M., Tardivel B., Mons M., Zehnacker-Rentien A., Declerck V., Aitken D. *Angewandte*, **2014**, 53, 13756-13759.
- (105) Martin, C. R.; Kohli, P. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2003, 2 (1), 29.
- (106) Zhou, Y. *Recent Pat. Nanotechnol.* 2007, 1 (1), 21.
- (107) Gilon, C.; Halle, D.; Chorev, M.; Selinger, Z.; Byk, G. *Biopolymers* 1991, 31 (6), 745.
- (108) Karle, I.; Handa, B.; Hassall, C. *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry* **1975**, 31, 555–560.
- (109) Yang, D.; Qu, J.; Li, W.; Zhang, Y.-H.; Ren, Y.; Wang, D.-P.; Wu, Y.-D. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, 124, 12410-12411.
- (110) Fischer, L.; Decossas, M.; Briand, J.-P.; Didierjean, C.; Guichard, G. *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, 48, 1625-1628.
- (111) Acherar S.; Salaün A.; Le Grel P.; Jamart-Grégoire B. *Eur. J. Chem.* **2008**.
- (112) Duncan, R.; Gaspar, R. *Mol. Pharm.* 2011, 8 (6), 2101.
- (113) Martin, C. R.; Kohli, P. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2003, 2 (1), 29.
- (114) Song, L.; Hobaugh, M. R.; Shustak, C.; Cheley, S.; Bayley, H.; Gouaux, J. E. *Science* **1996**, 274, 1859-1866.
- (115) Caspar, D. L. D.; Namba, K. *Advances in Biophysics* **1990**, 26, 157-185.
- (116) Bong, D. T.; Clark, T. D.; Granja, J. R.; Reza Ghadiri, M. *Angewandte Chemie - International Edition* **2001**, 40, 988-1011.
- (117) Sheehan, J. C.; Hess, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 1067-1068.
- (118) Seebach, D.; Herrmann, G. F.; Lengweiler, U. D.; Amrein, W. *Helvetica Chimica Acta* **1997**, 80, 989-1026.
- (119) Amorín, M.; Castedo, L.; Granja, J. R. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, 125, 2844-2845.
- (120) Gauthier, D.; Baillargeon, P.; Drouin, M.; Dory, Y. L. *Angewandte Chemie - International Edition* **2001**, 40, 4635-4638.
- (121) Semetey, V.; Didierjean, C.; Briand, J.-P.; Aubry, A.; Guichard, G. *Angewandte Chemie – International Edition* **2002**, 41, 1895-1898.
- (122) Ranganathan, D.; Lakshmi, C.; Karle, I. L. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, 121, 6103-6106.
- (123) Ranganathan, D.; Haridas, V.; Gilardi, R.; Karle, I. L. *Journal of the American Chemical Society* **1998**, 120, 10793-10800.
- (124) Zhang, J.; Moore, J. S. *Journal of the American Chemical Society* **1994**, 116, 2655-2656.
- (125) Harada, A. *Nature (London)* **1992**, 356, 325.
- (126) Chapman, R.; Danial, M.; Koh, M. L.; Jolliffe, K. A.; Perrier, S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 6023.
- (127) Yu, X.; Sun, D. *Molecules* **2013**, 18, 6230.
- (128) 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, 452-455.
- (129) Granja, J. R.; Ghadiri, M. R. *Journal of the American Chemical Society* **1994**, 116, 10785-10786.
- (130) Khazanovich, N.; Granja, J. R.; McRee, D. E.; Milligan, R. A.; Ghadiri, M. R. *Journal of the American Chemical Society* **1994**, 116, 6011-6012.
- (131) Ghadiri, M. R.; Granja, J. R.; Buehler, L. K. *Nature* **1994**, 369, 301-304
- (132) Kim, H. S.; Hartgerink, J. D.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4417-4424.
- (133) Gademann, K.; Ernst, M.; Hoyer, D.; Seebach, D. *Angewandte Chemie International Edition* **1999**, 38, 1223-1226.
- (134) Jagannadh, B.; Reddy, M. S.; Rao, C. L.; Prabhakar, A.; Jagadeesh, B.; Chandrasekhar, S. *Chemical Communications* **2006**, 4847.

- (135) Fujimura, F.; Hirata, T.; Morita, T.; Kimura, S.; Horikawa, Y.; Sugiyama, J. *Biomacromolecules* **2006**, *7*, 2394-2400.
- (136) Amarin, R.; Brea, R. J.; Castedo, L.; Granja, J. R. *Heterocycles* **2006**, *67*, 575.
- (137) Brea, R. J.; Castedo, L.; Granja, J. R. *Chem. Commun.* **2007**, 3267.
- (138) 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*, 452-455.
- (139) Walsh; Wright. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 391-394.
- (140) Horne, W. S.; Wiethoff, C. M.; Cui, C.; Wilcoxon, K. M.; Amarin, M.; Ghadiri, M. R.; Nemerow, G. R. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2005**, *13*, 5145-5153.
- (141) Sanchez-Quesada, J.; Ghadiri, M. R.; Bayley, H.; Braha, O. *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122*, 11757-11766.
- (142) Couet, J.; Samuel, J. D. J. S.; Kopyshchev, A.; Santer, S.; Biesalski, M. *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, *44*, 3297-3301.
- (143) Dehn, S.; Chapman, R.; Jolliffe, K. A.; Perrier, S. *Polym. Rev.* **2011**, *51*, 214.
- (144) Pedeutour M., Arrault A., Averlant-Petit M.C., Jamart-Gregoire B. *Tetrahedron Letters*, **2014**, *39*, 5365-5368.

Résumé

La formation de nanostructures bien définies par autoassemblage de briques organiques a reçu de nombreuses attentions dues à leurs potentielles applications en chimie comme en biologie. Parmi toutes ces éléments organiques, les peptides et pseudopeptides font partie des plus prometteurs de par leur ressemblance aux protéines. Nous pouvons dénombrer de nombreux autoassemblages peptidiques, comme les nanotubes, les nanofibres, les vésicules, les nanosphères etc...

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à la synthèse et à l'étude structurale globale des hydrazinopeptides. Grâce à leur azote supplémentaire, ces pseudopeptides bis-azotés sont capables de s'auto-assembler en de nouvelles structurations. Les 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino]peptides linéaires ont démontré se structurer en hydrazinoturn et γ -turn en solution. Nous mettrons en évidence la capacité des analogues 1:1[β/α - N^α -Bn-hydrazino]peptides linéaires à s'autostructurer en hydrazinoturn en solution, n'impliquant pas le squelette du motif β -aminoacide. De la même manière, nous démontrerons la capacité des pseudopeptides purs hydrazino à se structurer en solution en une structure très solide formées de successions d'hydrazinoturn, observable à l'état cristallin également.

Dans un deuxième temps, et dans le cadre de l'élaboration de structures nanotubulaires, nous avons étudié une série de 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino]peptides cycliques, et tout particulièrement les cyclotétramères. Dans ce contexte, nous avons cherché à mettre en lumière les différents paramètres pouvant influencer l'organisation nanotubulaires dans nos macrocycles, dans le but d'élaborer la meilleure stratégie afin d'obtenir cette nanostructuration en vues d'éventuelles applications. Les différents paramètres étudiés sont les suivants : la stratégie de synthèse, la chiralité, l'orientation des chaînes latérales, et enfin l'aptitude à former des gels.

Mots clés : hydrazinopeptides, hydrazinoturn, γ -turns, hélices, nanotubes, gel

Abstract

The formation of nanostructures with well-defined organic brick self-assembly has received much attention due to their potential applications in chemistry and biology. Among all these organic elements, peptides and pseudopeptides are among the most promising because of their similarity to proteins. We can enumerate many peptides self-assembly, such as nanotubes, nanofibres, vesicles, nanospheres etc ...

In this context, we are interested by the synthesis and overall structural study of hydrazinopeptides. Thanks to the additional nitrogen, these bis-nitrogen pseudopeptides are able to self-assemble into new structuring. The 1:1[α/α - N^α -Bn-hydrazino] linear peptides showed coalesce into hydrazinoturn and γ -turn in solution. We have highlighted the ability of analogues of 1:1[β/α - N^α -Bn-hydrazino] linear peptides to be structured in hydrazinoturn only, in solution. Similarly, we have demonstrated the ability of pure α - N^α -Bn-hydrazino pseudopeptides to be structured in a very solid solution structure formed of hydrazinoturn observable also in crystal state.

Secondly, and as part of the development of nanotube structures, we have studied a serie of 1:1[α/α - N^α -hydrazino] cyclic peptides, and especially cyclotetrameres. In this context, we have sought to highlight the various parameters that may affect the organization in nanotubes, in order to develop the best strategy to achieve this potential application in nanostructuring views. The various parameters studied are: the synthetic strategy, the chirality, the orientation of side chains, and finally the ability to form gels.

Key words: hydrazinopeptides, hydrazinoturn, γ -turns, helices, nanotubes, gel