Nancy-Université
INPL

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 au même titre que sa version papier. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.
D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite entraîne une poursuite pénale.

Contact SCD INPL: mailto:scdinpl@inpl-nancy.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

Ecole Nationale Supérieure des Industries Chimiques (ENSIC)

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

Laboratoire de Chimie-Physique Macromoléculaire (LCPM)
UMR CNRS-INPL 7568

Thèse

Présentée par

Sébastien DAUTREY

En vue de l'obtention du titre de

Docteur de l'Institut National Polytechnique de Lorraine

Spécialité : Génie des Procédés et des Produits

Synthèse et étude conformationnelle de nouveaux oligomères mixtes: les [α/α-*N*-amino]mères

Soutenu publiquement le vendredi 2 octobre 2009

Membres du jury

Pr. Jean-Yves Mérour (Pr, ICOA, Orleans)	Président
Dr. Jean-Alain Fehrentz (DR-CNRS, IBMM, Montpellier)	Rapporteur
Dr. Gilles Guichard (DR-CNRS, IBMC, Strasbourg)	Rapporteur
Pr. Gilbert Kirsch (Pr, LIMBP, Metz)	Examinateur
Dr. Florian Montel (Directeur scientifique, UCB-pharma, Belgique)	Examinateur
Pr. Brigitte Jamart (Pr, Directrice de thèse, LCPM, Nancy)	Examinatrice
Dr. Axelle Arrault (MCF, Co-directrice, LCPM, Nancy)	Examinatrice
Dr. Jacques Bodiguel (MCF, LCPM, Nancy)	Examinateur

Remerciements

Je vais maintenant me prêter à la tradition en remerciant chacune des personnes qui ont permis directement ou indirectement la production de cet ouvrage qui, je l'espère, sera utile à ceux qui le liront. Pas très à l'aise dans ce genre d'exercice, je demande un peu d'indulgence mais soyez assuré de la sincérité de ces quelques mots.

Tout d'abord, je tiens à remercier Mr Jean Alain Fehrentz, directeur de recherche CNRS, et Mr Gilles Guichard, directeur de recherche CNRS, d'avoir accepté la charge de rapporteur, ainsi que pour les remarques qu'ils ont pu me faire lors de ma soutenance. Cette discussion fut très enrichissante et j'espère avoir un jour la chance de la poursuivre. Je remercie aussi chaleureusement le Professeur Jean-yves Mérour pour avoir tenu le rôle de président du jury. Enfin je voudrais dire merci au Professeur Gilbert Kirsch et au docteur Florian Montel d'avoir accepté de faire parti de mon jury et je profite de ces remerciements pour leur dire combien j'avais adoré travailler avec eux.

Je poursuivrai en remerciant Madame le professeur Brigitte Jamart-Grégoire pour m'avoir fait confiance pour mener à bien ce projet et j'espère avoir satisfait ses attentes. Je remercierai aussi Madame le Docteur Axelle Arrault pour ses précieux conseils et les corrections minutieuses apportées à cet ouvrage. Je terminerais les remerciements de mes encadrants par le docteur Jacques Bodiguel avec qui, outre de longues discussions sur mon sujet, j'ai pu avec plaisir effectuer des activités d'enseignement à Bar le duc qui se sont révélées très enrichissantes. Je le remercie aussi pour les innombrables heures qu'il a passées à la correction de cet ouvrage et je tiens à lui dire que je le considère comme un co-directeur.

Je souhaite remercier Madame le docteur Marie-Christine Averlant-Petit et le docteur Guillaume Pickaert pour leurs disponibilités et leurs aides précieuses sur la partie analyse structurale. Je remercie aussi bien sûr le docteur Arnaud Salaün pour son aide inestimable sur la partie analyse structurale ainsi que pour les discussions que l'on a pu avoir sur la chimie et le cinéma. Je tiens

aussi à remercier Monsieur le docteur Claude Didierjean pour la résolution des structures cristallines et le temps qu'il m'a consacré.

Je remercie aussi évidement Olivier Fabre pour la RMN, et Mathilde Achard pour la purification des produits.
Dans cette liste de remerciements, je tiens à ajouter Madame le docteur Cecile Abbas avec qui j'ai partagé mon bureau pendant trois ans et dont l'opiniâtreté a permis d'avoir un laboratoire plus agréable pour travailler. Je me souviendrais bien sûr aussi de cette mémorable partie de boxe sur Wii avec Mäelle qui mérite de rester dans la postérité (pour tous ceux que ça intéresse une vidéo existe).
Je tiens aussi à souhaiter bonne chance à Florent pour sa thèse et le remercier pour les parties de Mariokart (non, on ne fait pas que jouer au laboratoire) et nos discussions cinés. Bien sur j'associe à ces vœux de réussite Emelyne à qui je souhaite une excellente troisième année.

Je me dois aussi d'écrire un petit mot pour les personnes qui ont fait partie des repas au RU pendant ces trois ans (Jing, Charlotte, Hervé, Magali, Anne-Sophie Man, Ludovic, Khalid, etc…) et je suis sûr qu'ils accueilleront avec un léger soulagement mon départ (il vont pouvoir de nouveau manger à vitesse normale).

Je terminerai ces remerciements par mon père, qui, il y'a une trentaine d'années (désolé), m'a inclus dans ses remerciements de thèse, je le remercie à mon tour aujourd'hui ainsi que ma mère.
Bon je crois que je n'ai oublié personne ???? Ah si on me fait signe que j'ai oublié ma sœur, Christina, merci soeurette.
Désolé pour ceux que j'aurais oubliés.

Sommaire

LISTE DES ABRÉVIATIONS 10

INTRODUCTION GÉNÉRALE 13

CHAPITRE I: SYNTHÈSE D'OLIGOMÈRES MIXTES CONTENANT UN LIEN ORIGINAL: LE MOTIF *N*-AMINOAMIDE 16

I.Introduction: formation de *N*-aminopeptides 18

I.1 Synthèse de *N*-aminodipeptides par couplage peptidique 19

I.1.1 Réactivité des atomes d'azotes N_α/N_β d'un hydrazinoester 20

I.1.1.1 Régiosélectivité du couplage sur un hydrazinoester 20

I.1.1.2 Régiosélectivité de la réaction de *N*-protection 21

I.1.2 Synthèse de *N*-aminodipeptides par couplage peptidique 22

I.2 Synthèse originale de *N*-aminotripeptides par une condensation de UGI 23

I.3 Synthèse de *N*-aminodipeptides par la réaction de Mitsunobu 23

I.3.1 Synthèse d'hydrazinoesters par la réaction de Mitsunobu 23

I.3.2 Application à la synthèse en solution de *N*-aminodipeptides 24

I.3.3 Déprotection de l'extrémité *N*-terminale des *N*-aminodipeptides 26

I.3.4 Réaction de transprotection 28

I. 3.4.1 Modification de la protection de l'atome d'azote latéral 28

I.3.4.2 Synthèse de *N*-aminodipeptides en stratégie Fmoc 30

I.3.5 Synthèse de *N*-aminodipeptides en phase solide 31

I.3.5.1 Accrochage sur la résine du partenaire acide 31

I.3.5.2 Accrochage sur la résine du partenaire alcool 33

II Synthèse des 1:1[α/α-*N*-amino]mères 34

II.1 Synthèse et déprotection des *N*-aminodipeptides P-PheΨ[CON(Pht)](R)AlaOR 35

II.1.1 Synthèse et déprotection du *N*-aminodipeptide Boc-PheΨ[CON(Pht)](R)AlaOMe 35

II.1.1.1 Synthèse du *N*-aminodipeptide Boc-PheΨ[CON(Pht)](R)AlaOMe 35

II.1.1.2 Déprotection de l'extrémité *N*-terminale 36
II.1.1.2 Déprotection de l'extrémité *C*-terminale 36
II.1.2 Synthèse et déprotection des *N*-aminodipeptides Z-PheΨ[CON(Pht)](R)AlaOtBu et Boc-PheΨ[CON(Pht)](R)AlaOBn 37
II.1.2.1 Synthèse des *N*-aminodipeptides Z-PheΨ[CON(Pht)](R)AlaOtBu et Boc-PheΨ[CON(Pht)](R)AlaOBn 37
II.1.2.2 Déprotection de l'extrémité *C*-terminale 39
II.1.2.2.1 Hydrogénolyse de l'ester benzylique 39
II.1.2.2.2 Acidolyse de l'ester tert-butylique 40
II.1.2.3 Déprotection de l'extrémité *N*-terminale 40
II.1.2.3.1 Elimination du groupement Boc 40
II.1.2.3.2 Elimination du groupement Z 41
II.2 Oligomérisation des *N*-aminopeptides 42
II.2.1 Travaux antérieurs concernant l'oligomérisation de *N*-aminodipeptides sur phase solide . 42
II.2.2 Formation des téta 1:1 [α/α-*N*-amino]mères 43
II.2.2.1 Couplage des *N*-aminodipeptides déprotégés issus du composé Z-PheΨ[CON(Pht)](R)AlaOtBu **4c** 43
II.2.2.2 Couplage des *N*-aminodipeptides déprotégés issus du composé Boc-PheΨ[CON(Pht)](R)AlaOBn **4b** 45
II.2.3 Formation des 1:1 [α/α-*N*-amino]mères à 6 et 8 résidus 49
II.2.2.1 Déprotection de l'extrémité *N*-terminale du tétramère **9b** 49
II.2.3.2 Déprotection de l'extrémité C-terminale du tétramère **9b** 50
II.2.3.3 Oligomérisation des composés déprotégées 50
II.3 Synthèse de deux nouvelles familles de 1:1 [α/α-*N*-amino]mères 51

III Synthèse des 2:1[α/α-*N*-amino]mères 54
III.1 Synthèse de l'unité de base 54
III.1.1 Couplage par l'extrémité *N*-terminale du *N*-aminodipeptide **5b** 54
III.1.1 Couplage par l'extrémité *C*-terminale du *N*-aminodipeptide **6b** 55
III.2 Déprotection et oligomérisation des unités de bases 56
III.2.1 Synthèse de l'hexa 2:1[α/α-*N*-amino]mère 20a de la série *N*-ter 56

III.2.2 Synthèse de l'hexa 2:1[α/α-*N*-amino]mère 20b de la série *C*-ter 58
III.2.3 Formation des 2:1 [α/α-*N*-amino]mères à 9 et 12 résidus 59

IV. Conclusion 61

CHAPITRE II: ETUDES CONFORMATIONNELLES D'OLIGOMÈRES MIXTES: NOUVELLES FAMILLES DE FOLDAMÈRES 62

I.Introduction 63

II. Les foldamères 63
II.1 Organisation structurale des foldamères 63
II.1.1 Rappel: Notation et types de structure rencontrés dans les peptides naturels 63
II.1.1.1 Description du squelette peptidique 63
II.1.1.2 La liaison hydrogène 65
II. 1.1.3 Les coudes ou turns 66
II.1.1.4 Les hélices 67
II.1.1.5 Brin β (β-hairpin) et feuillets β 69
II.1.2 Structures secondaires dans les foldamères 70
II.1.2.1 Foldamères peptidomimétiques 70
II.1.2.2 Foldamère abiotique 76
II.1.2.3 Foldamères mixtes peptidomimétiques 77
II.2 Application des foldamères 78
II.2.1 Propriétés anti-microbienne 79
II.2.2 Interaction Foldamère-macromolécule 81
II.2.3 Autres applications 82
II.3 Outils d'analyses conformationnelles des foldamères 83
II.3.1 Infrarouge 84
II.3.2 Résonance magnétique nucléaire 87
II.3.3 Diffraction des rayons X 90
II.3.4 Dichroïsme circulaire 90
II.3.5 Modélisation moléculaire 92

III Données conformationnelles sur les *N*-aminopeptides 93
III.1 Données spectroscopiques sur des petits *N*-aminopeptides 93
III.2 Etude théorique sur la *N*-amination 95
III.3 Etude conformationnelle sur des oligomères contenant un lien *N*-aminoamide 97

IV Etude conformationnelle des 1:1[α/α-*N*-amino]mères 97
IV.1 Etude conformationnelle des di 1:1[α/α-*N*-amino]mères 98
IV.1.1 Isomérie *cis*/*trans* du lien *N*-aminoamide 98
IV.1.2 Liaison hydrogène dans les di 1:1[α/α-*N*-amino]mères 103
IV.1.2.1 Liaison hydrogène dans les di 1:1[α/α-*N*-amino]mères **4b, 4d,** et **4e** 103
IV.1.2.2 Liaison hydrogène dans le di 1:1[α/α-*N*-amino]mère **5c** 106
IV.1.3 Structure par diffraction des rayons X de ZPheψ[CON(Pht)](R)AlaOtBu **4c** 107
IV.2 Etude conformationnelle des tétra 1:1[α/α-*N*-amino]mères 109
IV.2.1 Isomérie *cis/trans* des liens *N*-aminoamides 109
IV.2.1.1 Etude préliminaire de l'isomérie *cis/trans* 109
IV.2.1.2 Etude de l'amide primaire BocPheψ[CON(Pht)](R)AlaNH$_2$ **25** 112
IV.2.1.2.1 Synthèse du composé BocPheψ[CON(Pht)](R)AlaNH$_2$ **25** 112
IV.2.1.2.2 Détermination du Δδ de l'amide **25**: Etude de l'isomérie *cis* /*trans* 112
IV.2.1.3 Proportion *cis/trans* du deuxième lien *N*-aminoamide 113
IV.2.2 Liaison hydrogène dans les tétra 1:1[α/α-*N*-amino]mères 114
IV.2.2.1 Etude RMN en mélange de solvants 114
IV.2.2.1.1 Etude RMN en mélange de solvants des tétramères protégés **9b, 9d,** et **9**e 114
IV.2.2.1.2 Etude RMN en mélange de solvants du tétramère **10b** 116
IV.2.2.2 Etude par spectroscopie IR 117
IV.2.2.2.1 Spectres IR des tétramères **9d** et **9e** 117
IV.2.2.2.2 Spectre IR du tétramère **10b** 118
IV.2.2.2.3 Spectres IR du tétramère **9b** 119
a) Analyse du spectre 119
b) Attribution de la bande à 3395 cm^{-1} 120
IV.2.3 Caractérisation de l'interaction NH-π 121
IV.2.3.1 Etude par RMN ^{1}H des tétramères **9b, 9d, 9f,** et **9g** 122

IV.2.3.2 Etude par IR des tétramères **9b, 9d, 9f,** et **9g** 123
IV.2.4 Détermination de la nature de la liaison hydrogène 124
IV.2.4.1 Composés modèles simplifiés représentatifs des tétramères 126
IV.2.4.1.1 Synthèse des composés modèles 126
IV.2.4.1.2 Analyse des composés **26** et **26'** 127
IV.2.4.1.3 Analyse spectroscopique du composé **25** 132
IV.2.4.2 Analyse spectroscopique des tétramères 134
IV.2.4.2.1 Analyse des tétramères **9b, 9d** et **9e** 134
IV.2.4.2.2 Analyse du tétramère H_2N(PheValψ[CON(Pht)](R)Ala)$_2$OBn **10b** 136
IV.3 Etudes conformationnelles des 1:1[α/α-*N*-amino]mères à 6, 8 et 12 résidus 139
IV.3.1 Analyse des 1:1[α/α-*N*-amino]mères de la famille hétérochirale Phe/(R)Ala 139
IV.3.1.1 Analyse conformationnelle d'un composé modèle simplifié représentatif de l'hexamère **12b** 139
IV.3.1.2 Analyses préliminaires des oligomères à 6 et 8 résidus **12b** et **13b** 140
IV.3.1.3 Interaction NH-π dans les oligomères à 6 et 8 résidus **12b** et **13b** 142
IV.3.1.4 Détermination du type de liaisons hydrogène dans les composés **12b** et **13b** 143
IV.3.2 Analyse de l'octamères **13d** de la famille hétérochirale Val/(R)Ala 146
IV.3.3 Analyse des 1:1[α/α-*N*-amino]mères de la famille homochirale (R)Val/(R)Ala 148
IV.3.3.1 Analyse spectroscopique de l'hexamère **12e** et l'octamère **13e** 148
IV.3.3.1 Analyse spectroscopique du dodécamère **16e** 150
IV.4 Etude des oligomères par dichroïsme circulaire 151
IV.5 Etude des oligomères par dynamique moléculaire 156
IV.6 Conclusion 159

V Etude conformationnelle des 2:1[α/α-*N*-amino]mères 159
V.1 Etude conformationnelle des 2:1 tri[α/α-*N*-amino]mères 160
V.1.1 Etude conformationnelle du 2:1 tri[α/α-*N*-amino]mère **17a** 161
V.1.1 Etude conformationnelle du 2:1 tri[α/α-*N*-amino]mère **17b** 162
V.2 Etudes conformationnelles des 2:1[α/α-*N*-amino]mères (C-ter) à 6, 9 et 12 résidus 170

VI Conclusion 176

CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES 178

EXPERIMENTAL PART 180

I Synthesis of phthaloylated *N*-aminodipeptides derivatives P-Xaaψ[CON(Pht)]Xbb-OR 182
I.1 General Procedure for hydrazide derivatives synthesis 182
I.2 General procedure for the phthaloylation reaction. 183
I.3 Experimental procedure for the Synthesis of the tButyl-(S)lactate 185
I.3.1 Synthesis of (S)-*tert*-Butyl 2-Acetyloxy-3-methylpropanoate. 185
I.3.2 Saponification of (S)-*tert*-Butyl 2-Acetyloxy-3-methylpropanoate. 186
I.4 General Procedure for the Mitsunobu protocol 186

II Protecting group deprotection of 1:1[α/α-*N*-amino]mer 189

II.1 Experimental procedure for tBu ester deprotection 189

II.2 General Procedure for benzyl ester deprotection 190

II.3 Experimental procedure for Z deprotection 194

II.4 General procedure for Boc deprotection 195

III General procedure for the oligomerization reaction of 1:1[α/α-*N*-amino]mer 199

IV.Modification and structural mimetic synthesis of 1:1[α/α-*N*-amino]mer 208

IV.1 General Procedure for amid preparation 208

IV.2 Synthesis of an structural mimetic of 1:1[α/α-*N*-amino]mer. 210
IV.2.1 Experimental Procedure for the preparation of PhtNHAc 210
IV.2.2 Experimental Procedure for the preparation of PhtN(Ac)AlaOBn 210
IV.2.3 Experimental Procedure for the preparation of PhtN(Ac)AlaOH 211
IV.2.4 Synthesis of PhtN(Ac)AlaNHR 211

V Synthesis of 2:1[α/α-*N*-amino]mer 213
V.1 Synthesis of tri 2:1[α/α-*N*-amino]mer 213

V.2 Experimental Procedure for benzyl ester déprotection 214

V.3 Experimental procedure for Boc déprotection 216

V.4 General procedure for the oligomerization reaction of 2:1[α/α-*N*-amino]mer.....218

VII.Modification of tri 2:1[α/α-N-amino]mer.....221

Liste des abréviations

Å: angström

Ac: acétyle

AcOH: acide acétique

Ac_2O: anhydride acétique

ADN: acide désoxyribonucléique

Ala(ou A): résidu alanine

Alk: alkyle

ATPS: acide para-toluène sulfonique

ARN: acide ribonucléique

ARNm: ARN messager

Bn: benzyle

Boc: tert-butyloxycarbonyle

Boc_2O: dicarbonate de di-tert-butyle

BocOSu: tert-butyloxycarbonyle N-succinimide

BocONp: tert-butyloxycarbonyle *N*-hydroxyparanitrophénate

BocOPfp: tert-butyloxycarbonyle *N*-hydroxypentafluorophénate

BOP: hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(diméthylamino)-phosphonium

cat.: catalytique

CCM: chromatographie sur couche mince

COSY: COrrelation SpectroscopY

DBAD: di-tert-butylazodicarboxylate

DC: dichroisme circulaire

DCC: dicyclohexylcarbodiimide

DEAD: diéthylazodicarboxylate

DIAD: diisopropylazodicarboxylate

DIC: diisopropylcarbodiimide

DIEA: N,N'-diisopropyléthylamine

DMAP: N,N-diméthylaminopyridine

DMF: diméthylformamide

DMSO: diméthylsulfoxide

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

eq.: équivalent

Et: éthyle

Et_2O: diéthylether

Et_3N: triéthylamine

EtOH: éthanol

Fmoc: 9-fluorénylméthylèneoxycarbonyle

Fmoc-Cl: chloroformiate de 9-fluorénylméthylèneoxycarbonyle

Gly (ou G): résidu glycine

HOBt: N-hydroxybenzotriazole

HPLC: chromatographie liquide haute performance

hPro: résidu hydrazinoproline

ICF: isochloroformiate

IR: infrarouge

Me: méthyle

mM: millimolaire

mmoles: millimoles

Moc: méthyloxycarbonyle

NMM: N-méthylmorpholine

NOESY: Nuclear Overhauser SpectroscopY

P: Groupement protecteur

Pd: palladium

Ph: phényle

Phe (ou F): résidu phénylalanine

Pht: phtalimide

Piv: pivaloyle

ppm: partie par million

Pro (ou P): résidu proline

Py: Pyridine

RMN: résonance magnétique nucléaire

ROE: Rotating Overhauser Effect

ROESY: Rotating frame nuclear Overhauser SpectroscopY

RX: rayons X

SN_2: substitution nucléophile bimoléculaire

TA: température ambiante

TAR: région de transactivation

RT: Room temperature

TBTU: tétrafluoroborate de 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium

tBu: tert-butyle

TFA: acide trifluoroacétique

THF: tétrahydrofurane

THP: tétrahydropyrane

Val: résidu valine

VIH: virus d'immunodéficience humaine

Xaa: résidu d'acide aminé a

Xbb: résidu d'acide aminé b

Z: benzyloxycarbonyle

Z_2O: dicarbonate de dibenzyle

ZCl: benzyloxycarbonyle chloride

ZOSu: benzyloxycarbonyle-N-hydroxysuccinimide

ZONp: benzyloxycarbonyle-*N*-hydroxyparanitrophénate

ZOPfp: benzyloxycarbonyle-*N*-hydroxypentafluorophénate

Introduction générale

Les trois grandes familles de macromolécules, que sont les protéines, les acides nucléiques et les polysaccharides, jouent un rôle central au sein du vivant. Les acides nucléiques (ADN, ARN) renferment les informations nécessaires au développement et au fonctionnement d'un organisme. Les protéines remplissent une grande partie des fonctions biologiques (catalyse, transport….) contenues dans l'ADN. Les polysaccharides participent eux par exemple au stockage énergétique (amidon) et à la formation de squelette chez des plantes (cellulose) et insectes (chitine).

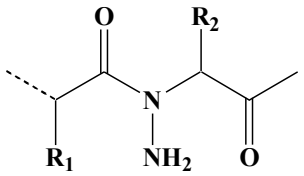
De ce fait, l'utilisation de macromolécules, en particulier des peptides ou protéines, à des fins thérapeutiques est une stratégie intéressante pour résoudre les défaillances fonctionnelles du corps humain. Aujourd'hui, par exemple, les problèmes de diabète liés à un déficit en insuline sont compensés par l'injection d'insuline de synthèse. La limite de cette approche est la faible durée de vie *in vivo* des peptides liés aux peptidases et leurs difficultés à passer les barrières physiologiques.
Dés lors, la modification de peptides naturels, comme les pseudopeptides,[1,2,3] a été une voie largement étudiée pour améliorer leurs propriétés pharmacologiques.

Cependant, ces modifications chimiques peuvent conduire à une perte totale d'activité liée à des perturbations conformationnelles de l'ensemble montrant ainsi l'importance de la relation structure /activité.
La structure des protéines provient en premier lieu des contraintes stériques et angles dièdres imposés par les différents acides aminés (structure primaire) et ensuite d,,un certain nombre d'interactions non covalentes de faible énergie (liaison hydrogène, interaction électrostatique, interaction π/π …) ou covalente (pont disulfure) qui permet une structuration 3D (structure secondaire, tertiaire et quaternaire) mais aussi une flexibilité due à la rupture possible des liaisons faibles. Le fonctionnement du vivant repose sur cette dualité de structuration/ flexibilité.

[1] Spatola, A. F.; Agarwal, N. S.; Bettag, A. L.; Yankeelov, J. A.; Bowers, C. Y.; Vale, W. W. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1980,** *97*, 1014-1023.
[2] Fernandez-Santin, J. M.; Aymami, J.; Rodriguez-Galan, A.; Munoz-Guerra, S.; Subirana, J. A. *Nature* **1984,** *311*, 53-54.
[3] Baker, W. R.; Condon, S. L. *J. Org. Chem.*. **1993,** *58*, 3277-3284.

Par analogie, des macromolécules synthétiques constituées d'une répétition de motifs non naturels peuvent-elles conduire à une quelconque activité liée à une autostructuration?
Des chercheurs se sont alors intéressés à la synthèse d'oligomères non naturels autostructurés dans le double but de créer des motifs biologiquement actifs et d'obtenir une meilleure compréhension de l'activité biologique des macromolécules du vivant.[4] Aussi, des modifications réalisées sur des pseudopeptides ont été utilisées dans le but de générer de nouvelles structures autoorganisées en solution. Le travail décrit dans ce manuscrit s'inscrit dans cette thématique.

Gellman[5] proposa pour la première fois en 1996 le nom de Foldamère afin de désigner ces nouvelles molécules. Ce terme est aujourd'hui donné à tout oligomère qui adopte une conformation stable et ordonnée en solution stabilisée par un certain nombre d'interactions non covalentes (Liaison H, Interaction hydrophobes, Π-stacking…).
Au sein du laboratoire, les perturbations conformationnelles liées à la modification précise de la chaîne peptidique par introduction de motifs bis azotés sont au centre des recherches. Elles concernent en particulier les pseudopeptides de type *N*-aminoamide pour lesquels l'hydrogène du lien peptidique est remplacé par un groupement NH_2 (Figure 1).



***N*-aminopeptides**

Figure 1 Modification pseudopeptidique: motifs *N*-amino

Ils peuvent être obtenus à partir de *N*-aminodipeptides synthétisés au laboratoire, sur support solide ou en phase liquide, par une méthode originale et efficace *via* une réaction de type Mitsunobu (Figure 2).

[4] Hill, D. J.; Mio, M. J.; Prince, R. B.; Hughes, T. S.; Moore, J. S. *Chem. Rev.* **2001,** *101*, 3893-4012.
[5] Appella, D. H.; Christianson, L. A.; Karle, I. L.; Powell, D. R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996,** *118*, 13071-13072.

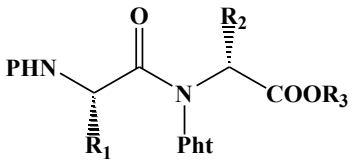


Figure 2 Structure d'un *N*-aminodipeptide phtaloylé

Dans le contexte des foldamères, la synthèse et l'étude structurale d'oligomères mixtes α/α-*N*-amino sont un domaine de recherche particulièrement attrayant. L'ajout de cet atome d'azote latéral fonctionnalisable dans la chaîne peptidique peut permettre une modulation de l'autostructuration des oligomères qui le contiennent.

L'objectif de ce travail concerne la synthèse en solution ainsi que l'étude structurale d'oligomères mixtes phtaloylés sur l'atome d'azote latéral à partir de *N*-aminodipeptides phtaloylés.

Dans une première partie de ce manuscrit, la synthèse en solution des oligomères sera décrite à partir de *N*-aminodipeptides phtaloylés.
Dans une seconde partie, l'étude conformationnelle des oligomères obtenus sera réalisée par différentes méthodes spectroscopiques et informatiques.

Chapitre I: Synthèse d'oligomères mixtes contenant un lien original: le motif *N*-aminoamide

Au laboratoire, comme énoncé précédemment, le Groupe Synthèse Organique et Biostructure travaille depuis un certain nombre d'années sur les pseudopeptides bis azotés. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la synthèse et l'utilisation de *N*-aminodipeptides pour l'élaboration d'oligomères mixtes alternant des liens *N*-aminoamides et des liens amides. La synthèse de deux familles d'oligomères mixtes présentant deux proportions différentes de ce motif est envisagée pour permettre de mieux appréhender son influence d'un point de vue conformationnel.

La dénomination de nos oligomères s'est appuyée sur celle utilisée par S.Gelmann[6] (Figure 3) sur des oligomères mixtes α/β, explicitant la proportion et la nature de chacun des résidus.

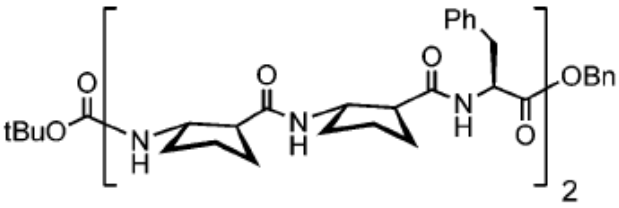
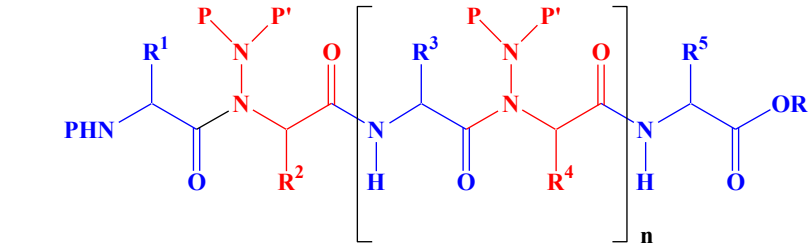
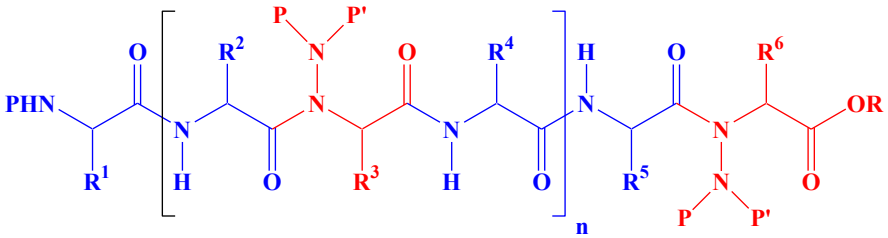


Figure 3 Structure d'un 1:2 α/β hexamère

Nos composés peuvent donc être désignés par la nomenclature 1:1[α/α-*N*-amino]mères pour les oligomères présentant un résidu α pour un résidu α-*N*-amino et par 2:1[α/α-*N*-amino]mères pour les oligomères présentant deux résidus α pour un résidu α-*N*-amino (Figure 4).



1:1[α/α-*N*-amino]mères



2:1[α/α-*N*-amino]mères

Figure 4 Structure d'oligomères mixtes α/α-*N*-amino

[6] Schmitt, M. A.; Choi, S. H.; Guzei, I. A.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006,** *128*, 4538-4539.

La synthèse d'oligomères en solution comporte trois étapes : la synthèse de l'unité de base, la déprotection sélective des deux extrémités puis l'oligomérisation des composés déprotégés. Ces deux dernières étapes sont ensuite répétées.

L'unité de base correspond à la plus petite unité répétitive de l'oligomère. Il s'agit donc d'un *N*-aminodipeptide (Figure 5) dans le cas des 1:1[α/α-*N*-amino]mères et d'un *N*-aminotripeptide dans le cas des 2:1[α/α-*N*-amino]mères. La synthèse du trimère peut être envisagée à partir du dimère.

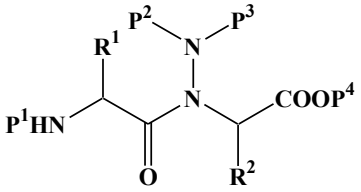


Figure 5 Structure d'un *N*-aminodipeptide

La synthèse de l'unité de base doit être réalisée avec de très bons rendements pour permettre son obtention en grande quantité. Ce motif de base doit aussi présenter des protections orthogonales permettant une déprotection sélective des extrémités. Il faudra choisir, dans notre cas, trois protections orthogonales (extrémités *N*- et *C*-terminales ainsi que l'atome d'azote latéral)

Une fois cette unité de base synthétisée, il nous faudra trouver les meilleures conditions de déprotection puis d'oligomérisation.

Nous présenterons, dans une première partie, les méthodes décrites dans la littérature permettant la formation de l'unité de base puis dans deux parties distinctes la synthèse des 1:1[α/α-*N*-amino]mères et des 2:1[α/α-*N*-amino]mères.

I. Introduction: formation de *N*-aminopeptides

Dans le très large éventail des modifications du squelette peptidique réalisées dans le cadre de la synthèse de pseudopeptides, très peu d'attention a été portée à la synthèse de *N*-aminopeptides. Malgré leur intérêt évident dû aux possibilités de fonctionnalisation de l'atome d'azote latéral, leur difficulté de synthèse a constitué un frein à leur utilisation.

I.1 Synthèse de *N*-aminodipeptides par couplage peptidique

La synthèse de *N*-aminodipeptides peut être simplement envisagée par un couplage peptidique entre un hydrazinoester et un acide aminé protégé sur son extrémité *N*-terminale (Schéma 1).

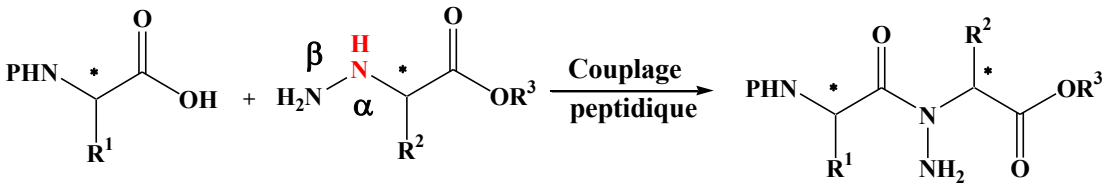


Schéma 1 Synthèse d'un *N*-aminodipeptide par couplage peptidique

Par cette méthode, la synthèse du premier *N*-aminodipeptide ZGlyΨ[CO(NH$_2$)]GlyOH (Nomenclature de Spatola)[7] a été réalisée par Niedrich[8,9] en couplant une hydrazinoglycine N$_\beta$ protégée et une glycine *N*-protégée. Malheureusement, ces travaux n'ont pas été poursuivis en raison de la difficulté de synthèse des α-hydrazinoacides et des problèmes de régiosélectivité dûs à la présence des deux azotes (Schéma 2).

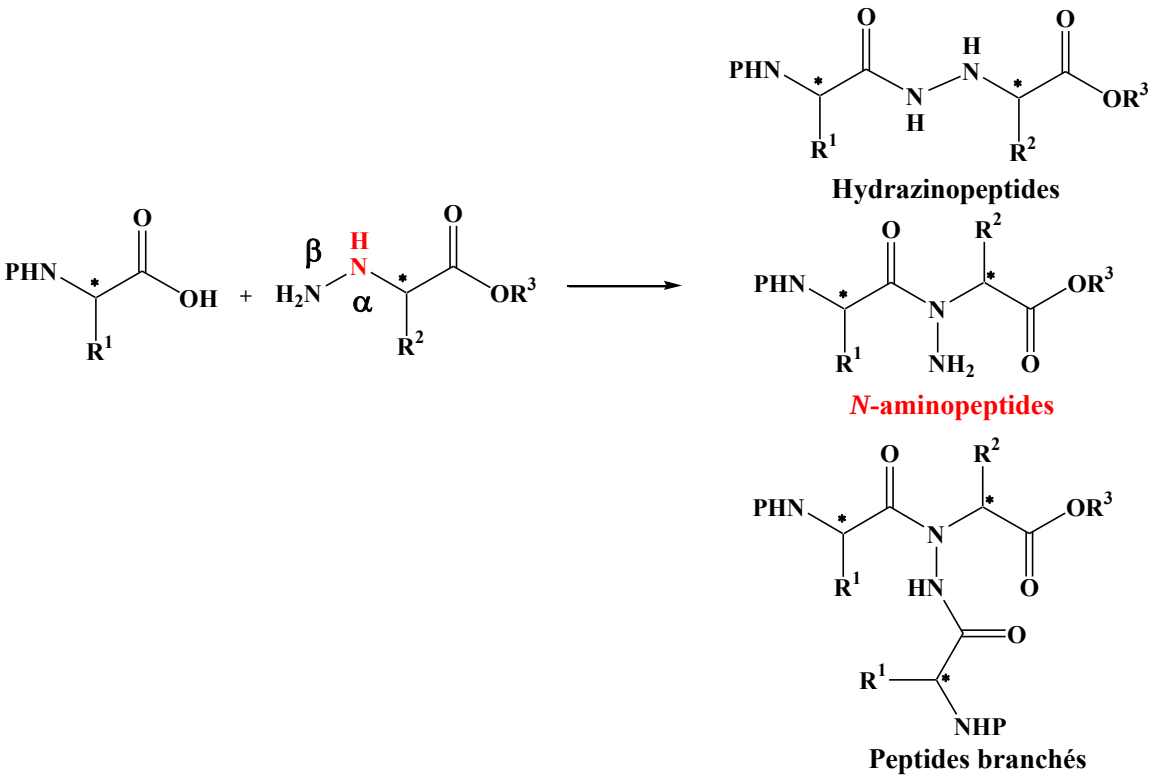


Schéma 2 Régiosélectivité du couplage peptidique sur un α-hydrazinoester

[7] Spatola, A. F. *Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides, and Proteins* **1983,** *7*, 267-357.
[8] Niedrich, H. *Chem. Ber.* **1965,** *98*, 3451-3461.
[9] Grupe, R.; Baeck, B.; Niedrich, H. *J. Prakt. Chem.* **1972,** *314*, 751-758.

En effet, le couplage des deux unités peut conduire à trois produits différents : un hydrazinodipeptide, un *N*-aminodipeptide et/ou un peptide branché.

I.1.1 Réactivité des atomes d'azotes N_α/N_β d'un hydrazinoester

I.1.1.1 Régiosélectivité du couplage sur un hydrazinoester

Très peu d'études sur la régiosélectivité (N_α/N_β)[10,11,12] du couplage d'un hydrazinoester avec un électrophile ont été réalisées. Elles montrent une préférence pour la N_β-acylation avec une tendance de plus en plus marquée lorsque l'encombrement stérique des résidus mis en jeu augmente. Lecoq[13] a étudié le couplage d'une proline *N*-protégée avec un ester d'une hydrazinoglycine en présence de différents activants (Schéma 3).

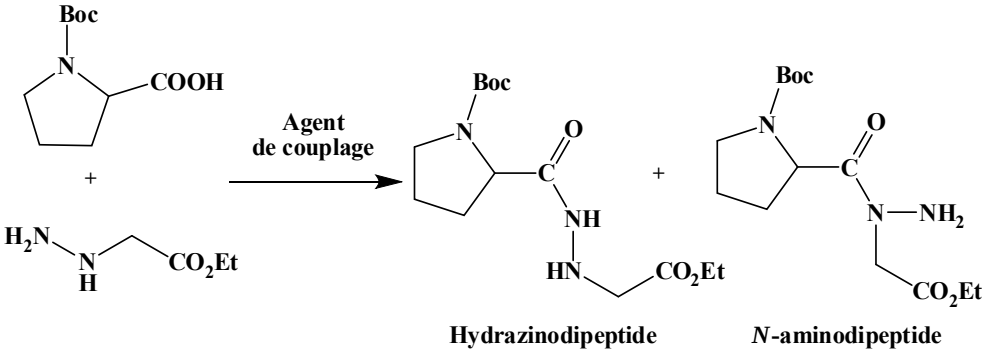


Schéma 3 Couplage d'un hydrazinoester avec une proline

Les résultats obtenus (Tableau 1) avec différents agents de couplage montrent une acylation uniquement sur l'atome d'azote β et aucune formation d'un lien *N*-aminoamide. Ceci semble en grande partie dû à l'encombrement stérique de la proline.

[10] Dupont, V.; Lecoq, A.; Mangeot, J. P.; Aubry, A.; Boussard, G.; Marraud, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993,** *115*, 8898-8906.
[11] Lecoq, A.; Marraud, M.; Aubry, A. *Tetrahedron Lett.* **1991,** *32*, 2765-2768.
[12] Aubry, A.; Bayeul, D.; Mangeot, J. P.; Vidal, J.; Sterin, S.; A., C.; Lecoq, A.; Marraud,M. *Biopolymers* **1991,** *31*, 793-801.
[13] Lecoq, A. *thèse* **1991**.

Réactif de couplage	Rendement (%) hydrazinodipeptide	Rendement (%) *N*-aminodipeptide
EtOCOCl (anhydride mixte)	66	0
BOP	60	0
DCC/DMAP	55	0
DCC/HOBt	68	0
HOSu, HONp, HOPfp (esters activés)	85	0

Tableau 1 Rendements et régiosélectivités du couplage

Il semble donc nécessaire de protéger l'atome d'azote β avant de former le lien *N*-aminoamide.

I.1.1.2 Régiosélectivité de la réaction de *N*-protection

Niedrich[8] avait déjà noté des différences importantes de régiosélectivité vis-à-vis des deux atomes d'azote, en fonction de réactifs visant à introduire les groupes protecteurs Z ou Boc. Lecoq [13] a réalisé une étude très complète sur la régioséléctivité de la protection des atomes d'azote α et β de l'ester de l'hydrazinoglycine (Tableau 2).

Réactif	N α- Acylation (%)	N β- Acylation (%)	N α,N β - Acylation (%)
Z_2O	80	10	5
ZCl	60	25	10
ZCl/DMAP	65	10	15
ZONp	10	80	-
ZOPfP	10	74	-
ZOSu	10	83	-
Boc_2O	80	10	5
BocONp	45	35	-
BocOPfp	43	30	-
BocOSu	50	40	-

Tableau 2 Rendements et régiosélectivités de la *N*-protection sur l'ester de hydrazinoglycine

[8] Niedrich, H. *Chem. Ber.***1965,** *98*, 3451-3461.
[13] Lecoq, A. *thèse* **1991**.

Les résultats montrent que la régioselectivité de la réaction varie de manière importante en fonction de l'électrophile. L'utilisation de Z_2O, ZCl ou Boc_2O favorise la N_α-acylation. En revanche, l'utilisation de carbazate activé (ZONP, ZOPfP…) favorise la N_β-acylation.
Dans tous les cas, la formation des deux isomères de position est observée. Enfin, il est à noter que seule la *N*-protection par le groupement Z permet d'obtenir majoritairement le produit N_β-protégé.

I.1.2 Synthèse de *N*-aminodipeptides par couplage peptidique

A partir des résultats précédents**,** Lecoq[13] a réalisé la synthèse d'un *N*-aminodipeptide suivant les voies décrites dans le Schéma 4.

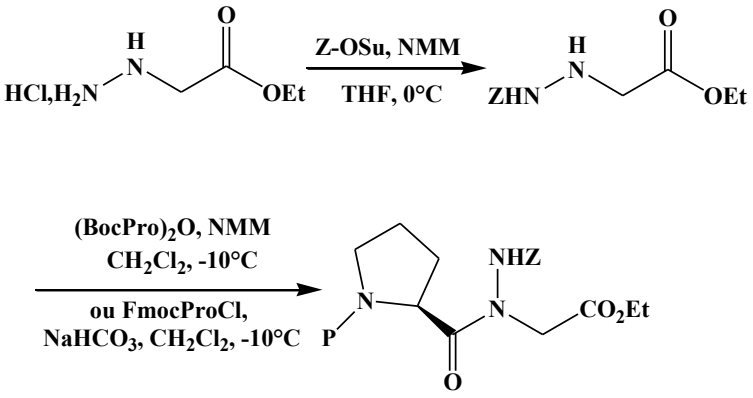


Schéma 4 Synthèse d'un *N*-aminodipeptide

Tout d'abord, l'utilisation de Z-OSu permet d'obtenir majoritairement le composé N_β protégé. Cette protection conduit malheureusement à une diminution importante de la nucléophilie de l'atome d'azote α, probablement liée à l'effet électroattracteur du groupement carbamate. Cette faible réactivité de l'atome d'azote nécessite l'utilisation de conditions fortes telles que les chlorures d'acides ou les anhydrides symétriques pour obtenir le *N*-aminodipeptide avec de très bons rendements (≈ 90%).

Au vu de ces différents résultats, cette voie ne semble pas être la plus adaptée pour la synthèse de notre unité de base. En effet, les problèmes de régiosélectivité et de couplage diminuent le rendement du composé désiré. De plus, Lecoq a utilisé l'hydrazinoester de la glycine, qui est commercial ce qui n'est pas le cas de la plupart des autres hydrazinoesters. La mise au point de

[13] Lecoq, A. *thèse* **1991**.

leur synthèse de manière énantiomériquement pur constitue donc un problème supplémentaire à résoudre.

I.2 Synthèse originale de *N*-aminotripeptides par une condensation de UGI

Cette synthèse[14,15] permet d'obtenir en une étape un *N*-aminotripeptide à partir de trois composés: un acide aminé *N*-protégé, une hydrazone et un isonitrile (Schéma 5).

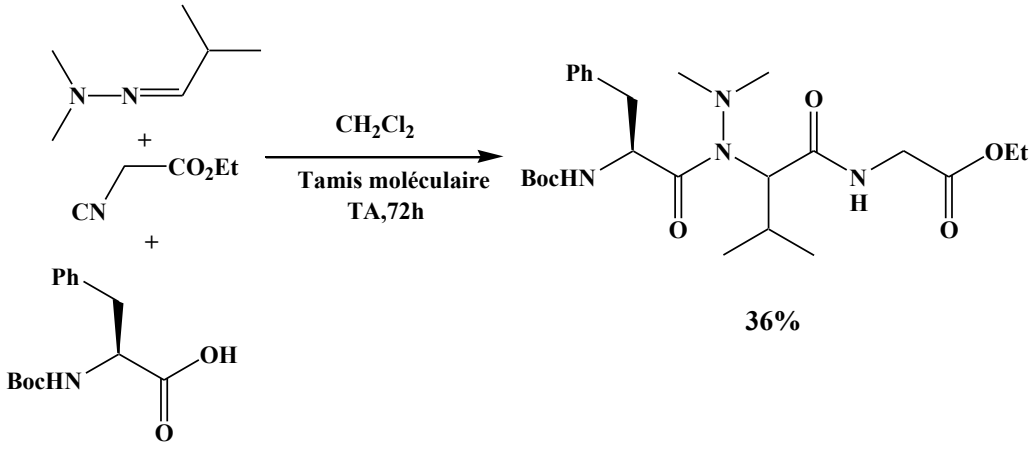


Schéma 5 Synthèse d'un *N*-aminotripeptide

Cette synthèse n'est pas applicable à la synthèse des *N*-aminodipeptide. De plus, le mélange des deux diastéréoisomères obtenus avec un rendement faible n'en fait pas non plus une voie d'accès intéressante pour l'obtention de *N*-aminotripeptide.

I.3 Synthèse de *N*-aminodipeptides par la réaction de Mitsunobu

I.3.1 Synthèse d'hydrazinoesters par la réaction de Mitsunobu

Au laboratoire, l'étude de la synthèse de composés bis azotés a permis la découverte de nouveaux partenaires acides pour la réaction de Mitsunobu comme les dérivés acylés du *N*-aminophtalimide (Figure 6).[16,17]

[14] Failli, A.; Nelson, V.; Immer, H.; Götz, M. *Can. J. Chem.* **1973,** *51*, 2769-2775.
[15] Immer, H.; Nelson, V.; Robinson, W.; Götz, M. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1973,** *1973*, 1789-1796.
[16] Brosse, N.; Pinto, M.-F.; Jamart-Grégoire, B. *Tetrahedron Lett.* **2000,** *41*, 205-207.
[17] Brosse, N.; Pinto, M. F.; Jamart-Gregoire, B. *J. Org. Chem.* **2000,** *65*, 4370-4374.

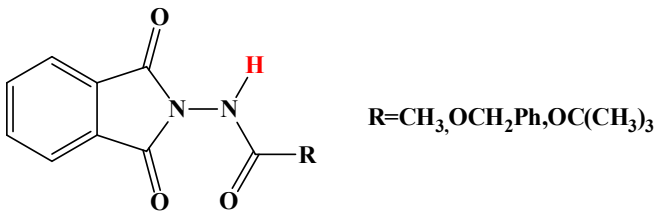


Figure 6 Dérivés acylés du *N*-aminophtalimide

Ces composés sont intéressants pour la réaction de Mitsunobu à plusieurs titres :

1) Ils présentent un proton acide (pKa≈11) lié à la présence des trois groupements électroattracteurs (carbonyles)

2) Le caractère plan du groupe phtalimide limite l'encombrement stérique et facilite la réalisation de cette réaction de type SN_2 particulièrement sensible à l'encombrement stérique. En effet, il a été montré que le remplacement du groupement phtalimide par un groupe protecteur activant plus encombrant ($(Boc)_2N$-NHCOR avec R=CH_3 ou CH_2Ph) diminue fortement le rendement voire l'annule.[18]

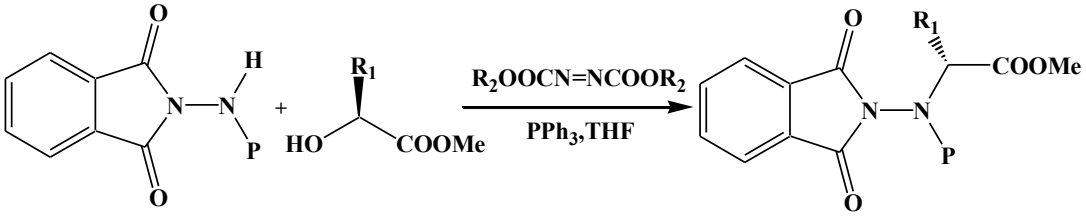


Schéma 6 Synthèse d'α-hydrazinoesters chiraux par la réaction de Mitsunobu

L'utilisation de ces dérivés a permis de mettre au point au laboratoire la synthèse efficace d'α-hydrazinoesters, orthogonalement protégés sur les deux atomes d'azote à partir d'α-hydroxyesters (Schéma 6). De plus, les produits présentent une excellente pureté optique (ee> 98 %).[19]

I.3.2 Application à la synthèse en solution de *N*-aminodipeptides

En s'inspirant de ces travaux, une nouvelle stratégie de synthèse de *N*-aminodipeptides a pu être mise au point au laboratoire.

[18] Brosse, N.; Pinto, M. F.; Jamart-Grégoire, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2003,** *2003*, 4757-4764.
[19] Brosse, N.; Pinto, M. F.; Bodiguel, J.; Jamart-Gregoire, B. *J. Org. Chem.* **2001,** *66*, 2869-2873.

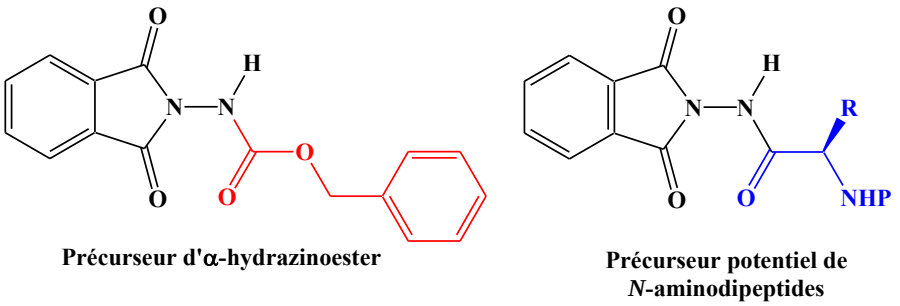


Figure 7 Précurseur de composés bis azotés

Ainsi, en remplaçant le groupement benzyloxycarbonyle par un acide aminé, il est possible d'envisager directement l'obtention d'un *N*-aminodipeptide (Figure 7).

Les premiers travaux réalisés[20] ont permis la synthèse en deux étapes de *N*-aminodipeptides de forme Z-(S)XaaΨ[CON(Pht)](R)Xbb-OR avec des chaînes latérales non fonctionnelles et ce à partir de l'hydrazide d'un acide aminé **1** (Schéma 7).

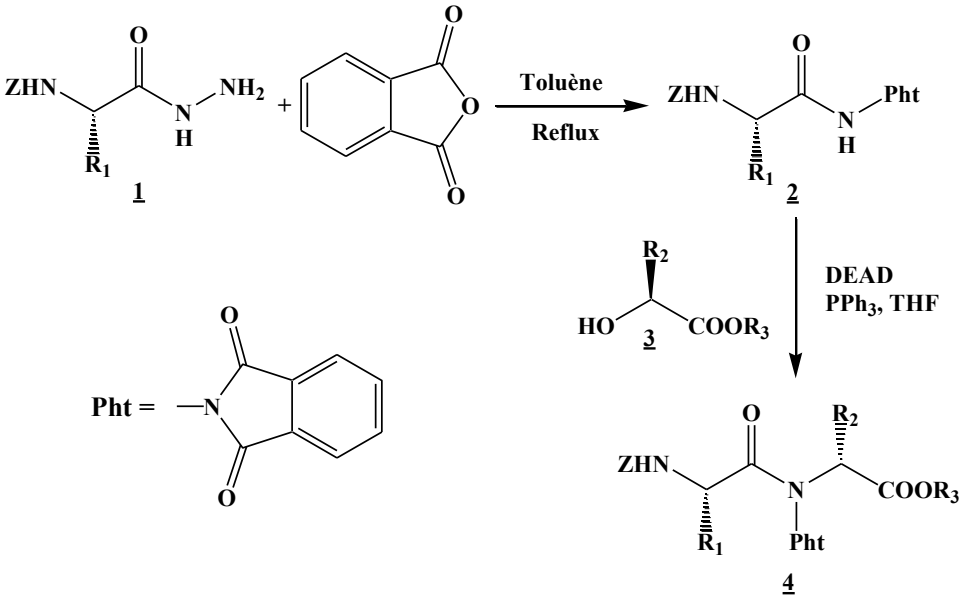


Schéma 7 Synthèse de *N*-aminodipeptides *via* la réaction de Mitsunobu

Le partenaire acide **2** est simplement obtenu par condensation de l'anhydride phtalique sur l'hydrazide d'un acide aminé au reflux de toluène. Le groupement phtalimide est ici toujours nécessaire à la réalisation de la réaction de Mitsunobu. Les *N*-aminodipeptides sont obtenus avec de très bons rendements et puretés optiques.

[20] Brosse, N.; Grandeury, A.; Jamart-Grégoire, B. *Tetrahedron Lett.* **2002,** *43*, 2009-2011.

Felten[21] a pu montrer que cette méthode était applicable à la synthèse en solution d'une grande variété de *N*-aminodipeptides diversement protégés sur les extrémités *C*- et *N*-terminales. En effet, cette synthèse permet l'obtention d'ester méthylique, éthylique, benzylique et tert-butylique comme protection de l'extrémité *C*-terminale simplement en modifiant l'hydroxyester. En ce qui concerne les protections de l'extrémité *N*-terminale, les groupements Boc et Z sont compatibles avec cette synthèse mais pas le groupement Fmoc. En revanche, l'atome d'azote latéral ne peut présenter qu'une seule protection: le groupement phtaloyle nécessaire à la réaction de Mitsunobu.

I.3.3 Déprotection de l'extrémité *N*-terminale des *N*-aminodipeptides

Felten[22] a montré que la déprotection du groupement Z par hydrogénolyse ne permet pas l'obtention de l'amine libre (Schéma 8). Cette déprotection conduit à la formation de *N*-aminodicétopipérazine sans possibilité d'isoler l'amine libre.

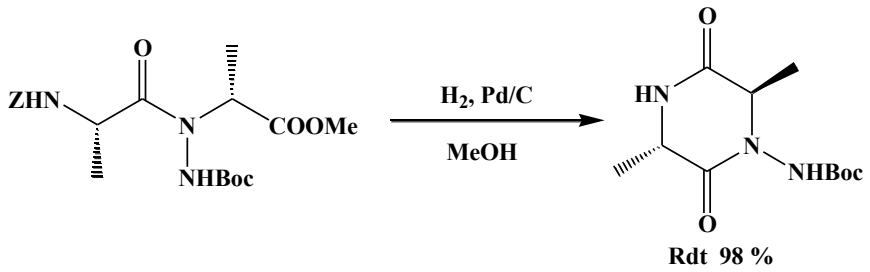


Schéma 8 Formation de *N*-aminodicétopipérazine

La formation de dicétopipérazine est largement décrite dans la littérature sur des dipeptides naturels (Schéma 9) et fait l'objet d'un certain nombre d'études biologiques concernant leurs effets cytotoxiques, inhibiteur d'enzyme etc.[23,24,25]

[21] Felten, A.-S.; Dautrey, S.; Bodiguel, J.; Vanderesse, R.; Didierjean, C.; Arrault, A.; Jamart-Grégoire, B. *Tetrahedron* **2008,** *64*, 10741-10753.
[22] Felten, A. S., thèse, 2007.
[23] M. Fischer, P. *J. Pep. Sci.* **2003,** *9*, 9-35.
[24] Naraoka , H.; Harada, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1557 - 1560
[25] Tullberg, M.; Grøtli, M.; Luthman, K. *Tetrahedron* **2006,** *62*, 7484-7491.

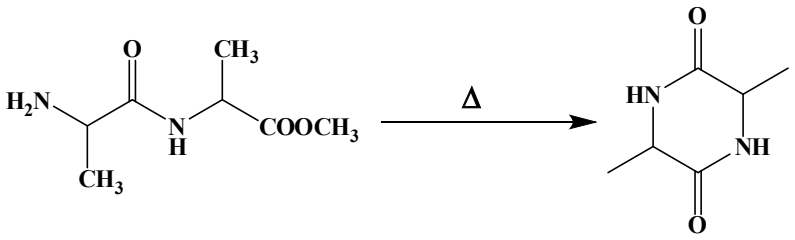


Schéma 9 Formation de dicétopipérazine

Cette cyclisation n'est toutefois pas spontanée dans le cas des dipeptides naturels. L'obtention de dicétopipérazine nécessite soit un chauffage avec ou sans solvant, soit un traitement du dipeptide par l'ammoniac dans le méthanol. Différents facteurs favorisent cette cyclisation: le faible encombrement de l'ester, la présence de deux acides aminés de configuration inverse, ainsi que le rapport *cis*/*trans* du lien amide.[22]

En revanche, les dipeptides *N*-méthylés sont connus pour leur aptitude à se cycliser facilement voire spontanément.[26] Cette cyclisation peut être évitée en prenant un certain nombre de précautions.[27]

La formation de dicétopipérazine est liée à l'existence d'une conformation *cis* majoritaire du lien amide favorisant l'attaque nucléophile de l'atome d'azote sur le groupe carbonyle de l'ester (Schéma 10).

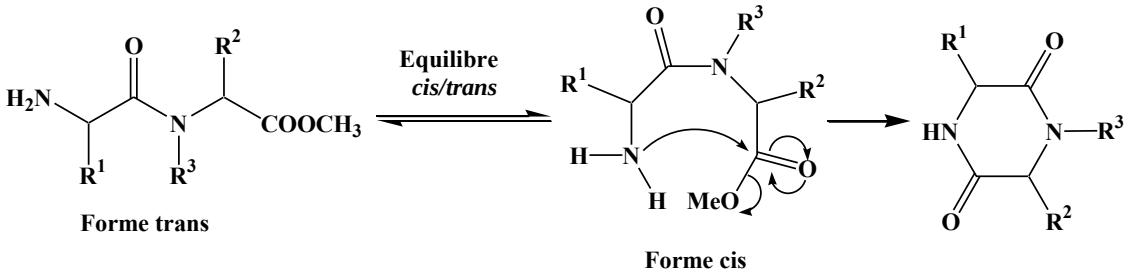


Schéma 10 Mécanisme de formation de la dicétopipérazine

Dans le cas des *N*-aminodipeptides, la cyclisation peut être due à l'encombrement du motif NHBoc (Schéma 8) favorisant la conformation *cis* du lien *N*-aminoamide.

[22] M. Fischer, P. *J. Pep. Sci.* **2003,** *9*, 9-35.
[26] McCord, T. J.; Ravel, J. M.; Skinner, C. G.; Shive, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1958,** *80*, 3762-3764.
[27] Lloyd-Williams, P.; Gairí, M.; Cárdenas, F.; Albericio, E.; Giralt., E. *In "Peptides 1990: Recent results in convergent solid-phase peptide synthesis"*; Escom, Science Publishers, 1991,pp 146-148.

Une étude de la *N*-déprotection de divers *N*-aminodipeptides protégés par un groupement Boc sur l'atome d'azote latéral a été réalisée.[21] Elle montre que la cyclisation est toujours totale quelle que soit la configuration (S, S) ou (S, R) des pseudopeptides. Elle est toutefois plus lente sur le composé homochiral. En revanche, l'utilisation de l'ester tert-butylique permet d'éviter cette cyclisation.

La conservation de l'amine sous forme d'ammonium est une méthode connue en phase solide pour empêcher la formation de dicétopipérazine.[28,29,30] Afin de s'affranchir de cette réaction de cyclisation, il parait donc raisonnable de réaliser la déprotection de l'extrémité *N*-terminale des *N*-aminodipeptides dans des conditions conduisant à un ammonium.

I.3.4 Réaction de transprotection

Des réactions de transprotection des *N*-aminopeptides mises au point au laboratoire ont permis d'élargir la nature des protections accessibles pour les *N*-aminodipeptides en évitant la formation de dicétopipérazine. Elles ont permis de modifier la protection de l'azote latéral et l'obtention de *N*-aminodipeptide protégé par un groupement Fmoc à l'extrémité *N*-terminale.

I. 3.4.1 Modification de la protection de l'atome d'azote latéral

Bien que nécessaire à la synthèse de *N*-aminodipeptides, le groupement phtalimide n'est pas d'utilisation facile en synthèse peptidique et peut être incompatible en particulier avec le groupement Fmoc très utilisé en phase solide.

Des travaux réalisés[20]au laboratoire ont permis de définir des conditions douces permettant le remplacement du motif phtalimide par le groupement Boc.

---

[20] Brosse, N.; Grandeury, A.; Jamart-Grégoire, B. *Tetrahedron Lett.* **2002,** *43*, 2009-2011.
[21] Felten, A.-S.; Dautrey, S.; Bodiguel, J.; Vanderesse, R.; Didierjean, C.; Arrault, A.; Jamart-Grégoire, B. *Tetrahedron* **2008,** *64*, 10741-10753.
[28]Castro, B.; Dormoy, J. R.; Evin, G.; Selve, C. *Tetrahedron Lett.* **1975,** *16*, 1219-1222.
[29] Gairí, M.; Lloyd-Williams, P.; Albericio, F.; Giralt, E. *Tetrahedron Lett.* **1990,** *31*, 7363-7366.
[30] Suzuki, K.; Nitta, K.; Endo, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1975,** *23*, 222-224.

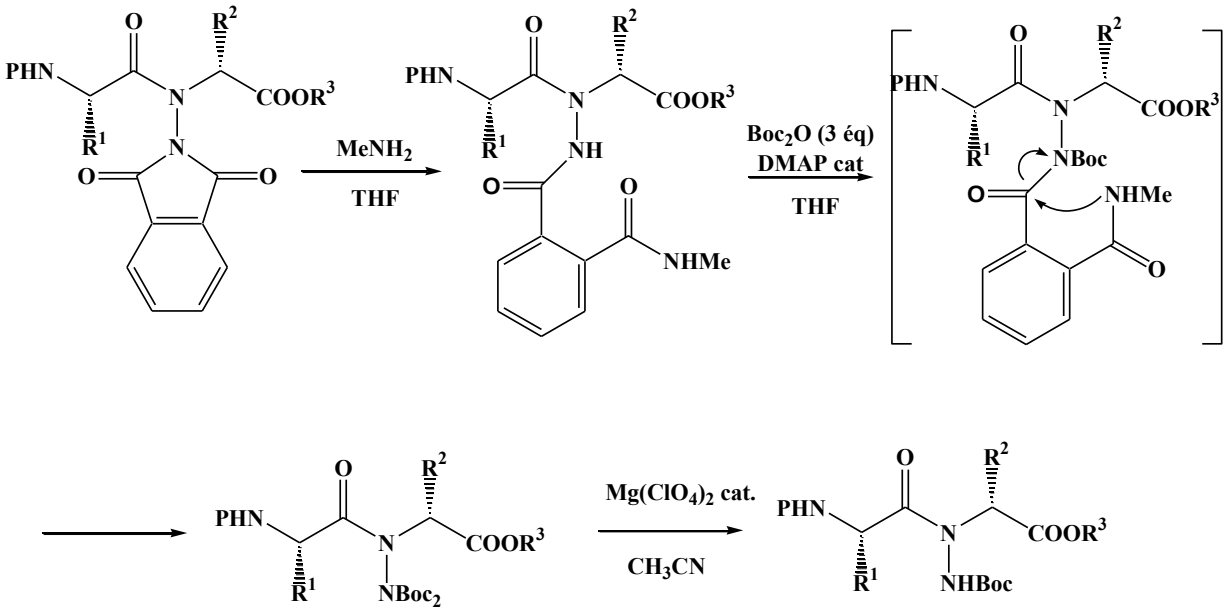


Schéma 11 Transprotection du groupement phtalimide par l'utilisation de la méthylamine

Cette méthode utilise tout d'abord la méthylamine qui provoque l'ouverture du motif phtalimide. Cette étape est suivie par la protection de l'atome d'azote β par le groupement Boc, à partir d'un excès de Boc_2O et d'une quantité catalytique de DMAP. La présence de ce groupement Boc en β fragilise la liaison carbone-azote β provoquant alors sa coupure. Le composé finalement obtenu est le composé bisprotégé sur l'atome d'azote β lié à l'attaque d'une deuxième molécule de Boc_2O. L'utilisation d'une quantité catalytique de perchlorate de magnésium permet de transformer le motif imidodicarbonate ($NBoc_2$) en motif carbamate (NHBoc).

Une amélioration de cette technique utilisant une amine secondaire (Schéma 12) en place de la méthylamine a permis d'éviter l'utilisation du perchlorate de magnésium, composé potentiellement explosif, et la formation du méthylphtalimide parfois difficile à éliminer lors des purifications.[20]

[20] Brosse, N.; Grandeury, A.; Jamart-Grégoire, B. *Tetrahedron Lett.* **2002,** *43*, 2009-2011.

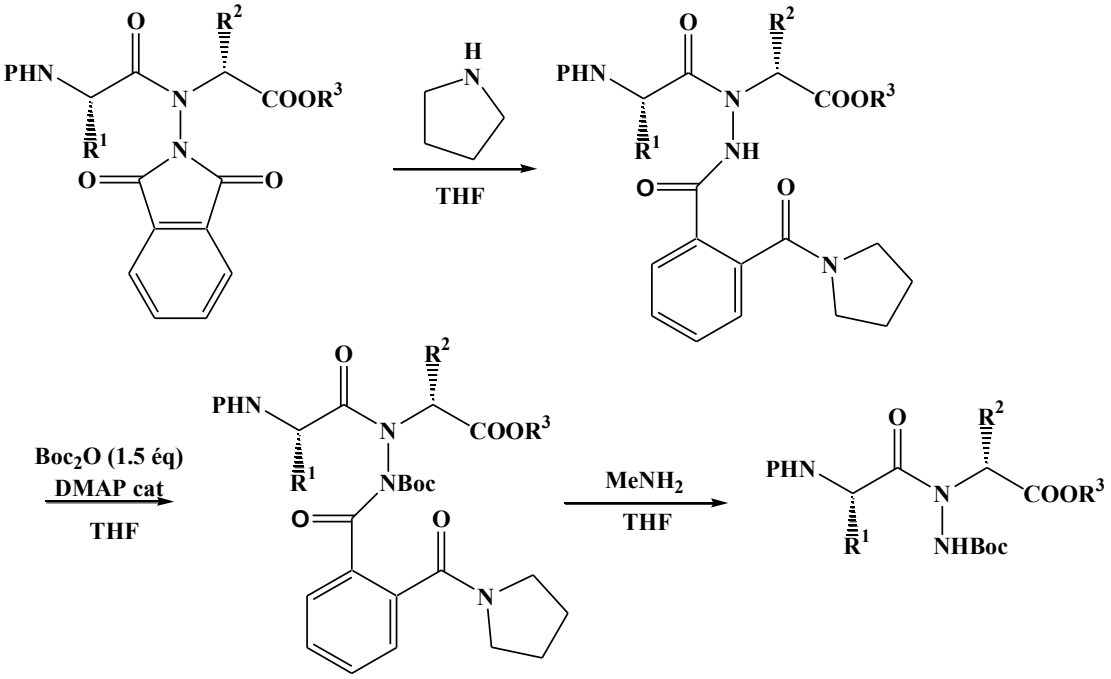


Schéma 12 Transprotection du groupement phtalimide par l'utilisation de la pyrrolidine

Ces travaux ont permis de modifier la protection du motif *N*-aminoamide. Il est à noter que d'autres protections peuvent être introduites par cette méthode tels les groupements Z et $COCF_3$, si on se réfère aux travaux de transprotections réalisés sur les hydrazinopeptides.[31]

I.3.4.2 Synthèse de *N*-aminodipeptides en stratégie Fmoc

Le groupement Fmoc est un groupe protecteur intéressant en synthèse peptidique car il peut être éliminé en milieu basique dans des conditions douces. Il est malheureusement incompatible avec les conditions de synthèse des *N*-aminodipeptides.

Cependant, une réaction de transprotection du groupement Z en Fmoc suivant un protocole décrit dans la littérature[32] a permis son obtention.

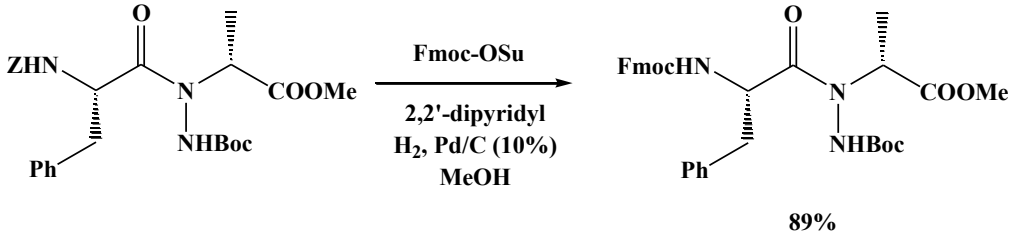


Schéma 13 Transprotection du groupement Z par hydrogénolyse

[31] Bouillon, I.; Brosse, N.; Vanderesse, R.; Jamart-Grégoire, B. *Tetrahedron Lett.* **2004,** *45*, 3569-3572.
[32] Dzubeck, V.; Schneider, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2000,** *41*, 9953-9956.

Cette synthèse est réalisée par hydrogénolyse en présence de palladium empoisonné par du 2,2'dipyridyl et permet l'obtention de *N*-aminodipeptides protégés par un groupement Fmoc avec un très bon rendement.

I.3.5 Synthèse de *N*-aminodipeptides en phase solide

La synthèse sur support solide connaît un essor important depuis quelques années: cette technique permet une synthèse plus rapide d'un grand nombre de produits grâce à la simplification des étapes de purification.

La synthèse en phase solide des *N*-aminodipeptides a également été abordée au laboratoire. La réaction de Mitsunobu a pu être réalisée sur support de deux façons différentes en greffant soit le partenaire acide soit l'alcool sur résine (Schéma 14).[21]

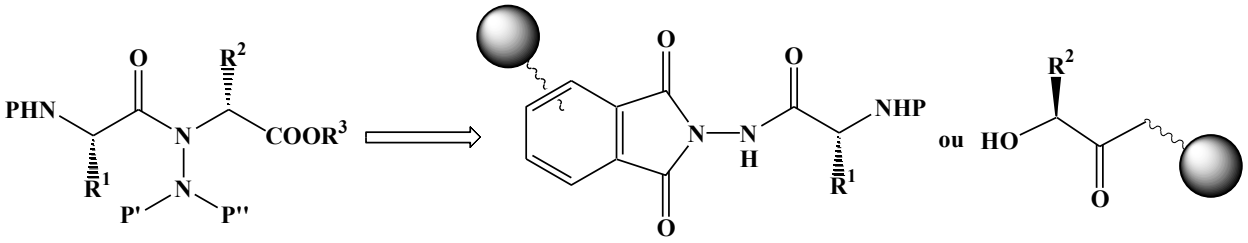


Schéma 14 Site d'accrochage sur la résine

I.3.5.1 Accrochage sur la résine du partenaire acide

Cette première voie fait intervenir l'accrochage de l'anhydride triméllitique sur une résine Wang *via* un lien ester (Schéma 15).

[21] Felten, A.-S.; Dautrey, S.; Bodiguel, J.; Vanderesse, R.; Didierjean, C.; Arrault, A.; Jamart-Grégoire, B. *Tetrahedron* **2008,** *64*, 10741-10753.

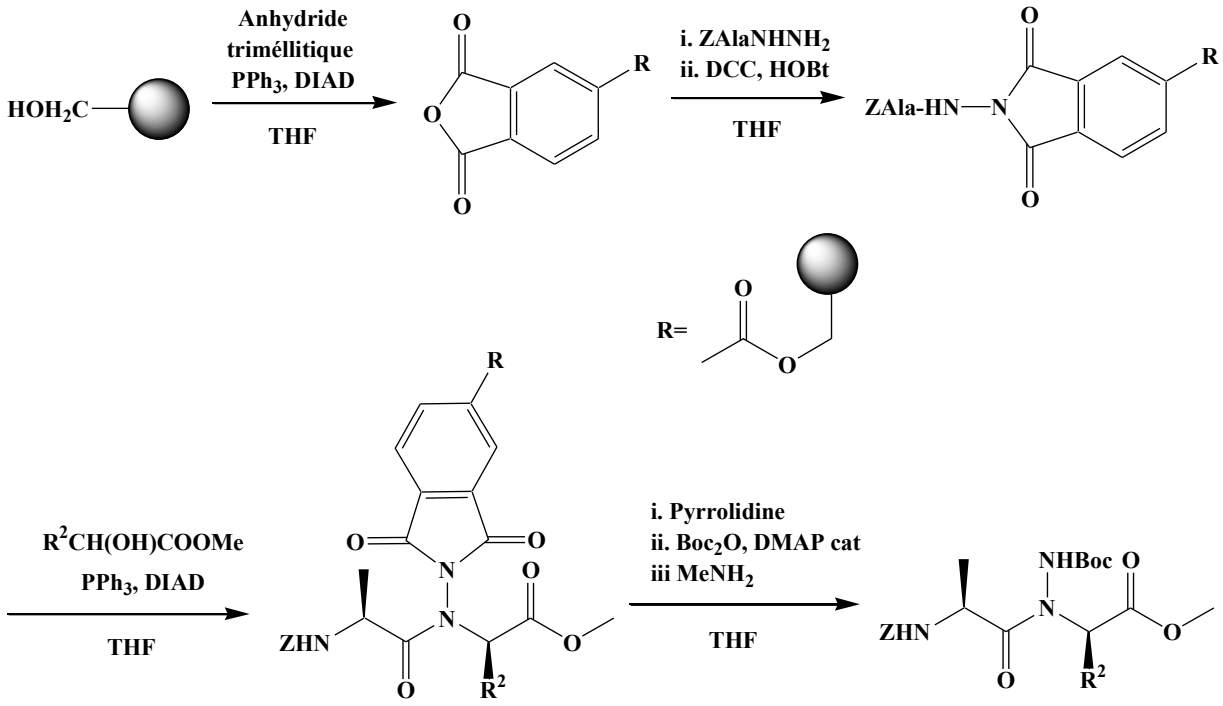


Schéma 15 Synthèse sur phase solide par accrochage de l'anhydride trimellitique

Le partenaire acide est synthétisé en deux étapes. D'abord trois équivalents d'hydrazides d'acide aminé sont additionnés sur l'anhydride phtalique supporté provoquant l'ouverture de l'anhydride. Puis à l'aide de DCC et de HOBt, la formation du motif phtalimide est réalisée. La réaction de Mitsunobu s'effectue en utilisant trois équivalents du partenaire alcool, de DIAD et de PPh_3. Enfin, une des originalités de cette méthode réside dans le nouveau mode de décrochage de la molécule de la résine. La réaction de transprotection du groupement phtalimide en groupement Boc décrite précédemment permet de libérer le *N*-aminodipeptide tris-protégé dans des conditions particulièrement douces.

Cette stratégie, bien qu'ayant permis d'obtenir des *N*-aminodipeptides, s'est révélée peu reproductible et conduit à beaucoup de produits secondaires. L'instabilité du motif phtalimide et/ou du lien entre la résine et le partenaire acide au cours des différentes étapes peut permettre d'expliquer ce problème.

I.3.5.2 Accrochage sur la résine du partenaire alcool

Cette voie de synthèse[21] consiste à greffer un α-hydroxyacide protégé par un groupement tétrahydropyranyle sur le support solide par sa fonction acide puis d'y condenser, après déprotection du groupement hydroxyle, le partenaire acide par réaction de Mitsunobu. Cette voie se déroule dans le sens conventionnel de la synthèse peptidique contrairement à la voie précédente. Elle permet donc l'utilisation des méthodes classiques de greffage et de décrochage sur phase solide.

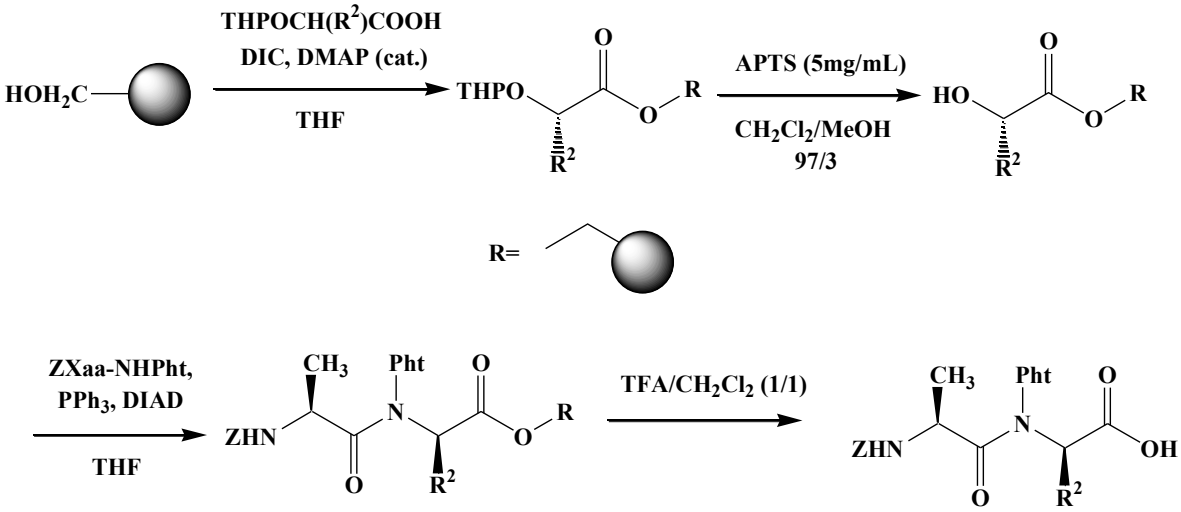


Schéma 16 Synthèse sur phase solide à partir de l'alcool supporté

L'accrochage de l'α-hydroxyacide a été réalisé grâce à un agent de couplage (DIC) sur une résine Wang en présence d'une quantité catalytique de DMAP. Le motif THP a ensuite été éliminé par action d'APTS pour régénérer la fonction alcool. Ce composé est ensuite mis en jeu dans une réaction de Mitsunobu avec comme partenaire acide un hydrazide phtaloylé. Le *N*-aminodipeptide obtenu est alors décroché de la résine par un mélange TFA/CH_2Cl_2 (1/1). Cette voie de synthèse très satisfaisante a permis d'obtenir des *N*-aminodipeptides avec de bons rendements.

Ces différents résultats montrent que les méthodes de synthèse des *N*-aminodipeptides par la réaction de Mitsunobu sont au point aussi bien en solution que sur support solide. C'est donc cette méthode que nous avons retenue pour la suite de notre étude.

[21] Felten, A.-S.; Dautrey, S.; Bodiguel, J.; Vanderesse, R.; Didierjean, C.; Arrault, A.; Jamart-Grégoire, B. *Tetrahedron* **2008,** *64*, 10741-10753.

Compte tenu du travail déjà réalisé au laboratoire, nous nous sommes attachés à la synthèse en solution des oligomères mixtes alternant un lien amide et un lien *N*-aminoamide protégés. Nous avons choisi de conserver le groupement phtaloyle comme groupe protecteur de l'amine latérale, qui permet de minimiser le nombre d'étapes pour obtenir nos oligomères. Nous verrons par la suite que ce motif est un élément structurant des oligomères mixtes obtenues.

II Synthèse des 1:1[α/α-*N*-amino]mères

Nous avons choisi de réaliser la synthèse des 1:1[α/α-*N*-amino]mères par oligomérisation des *N*-aminodipeptides comme décrit sur le Schéma 17.

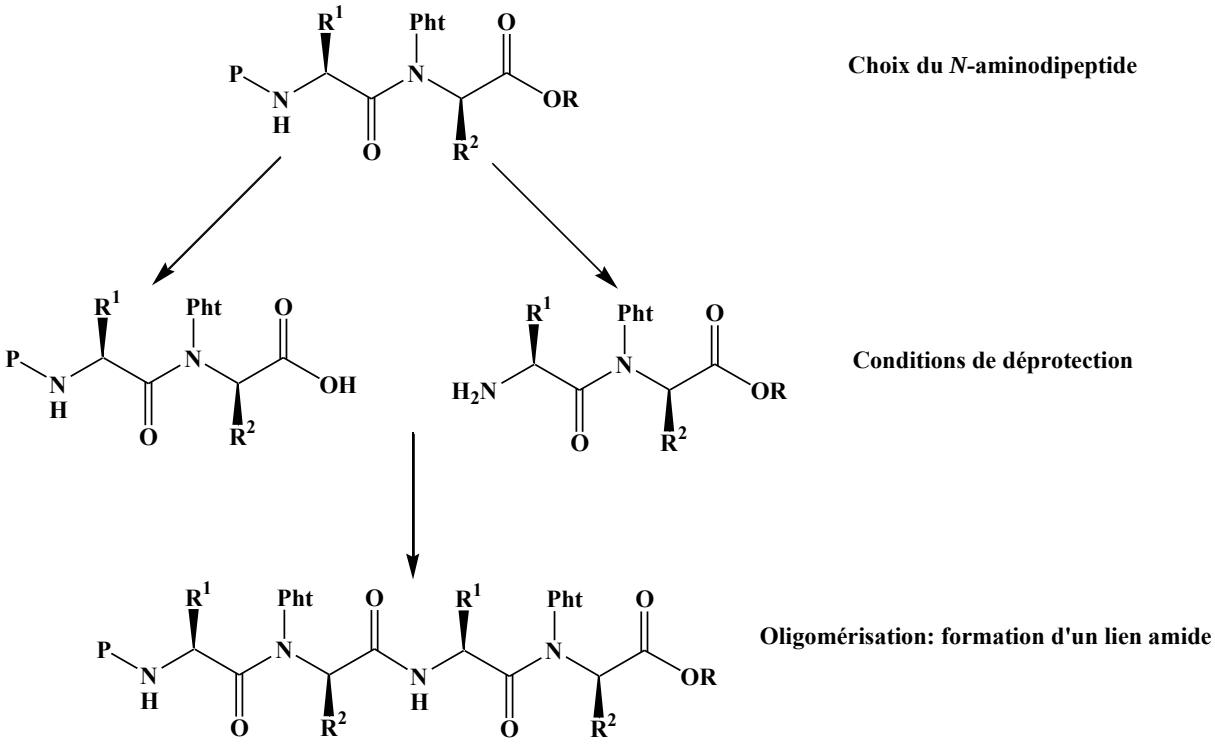


Schéma 17 Oligomérisation en phase liquide des *N*-aminodipeptides

A partir du *N*-aminodipeptide de base, il nous faut dans un premier temps pouvoir déprotéger sélectivement les extrémités *C*-et *N*-terminales afin de procéder au couplage de ces unités. La répétition de ces différentes étapes doit nous conduire aux oligomères attendus

II.1 Synthèse et déprotection des *N*-aminodipeptides P-PheΨ[CON(Pht)](R)AlaOR

II.1.1 Synthèse et déprotection du *N*-aminodipeptide Boc-PheΨ[CON(Pht)](R)AlaOMe

Compte tenu des travaux décrits précédemment, notre étude s'est portée tout d'abord sur le *N*-aminodipeptide BocPheΨ[CON(Pht)]AlaOCH$_3$ de configuration (S,R). Le groupement protecteur Boc 'extrémité *N*-terminale a été choisi parce que sa déprotection en milieu acide par du TFA conduit à la forme ammonium qui éviterait sa cyclisation.

II.1.1.1 Synthèse du *N*-aminodipeptide Boc-PheΨ[CON(Pht)](R)AlaOMe

Nous avons synthétisé ce *N*-aminodipeptide en trois étapes (Schéma 18).

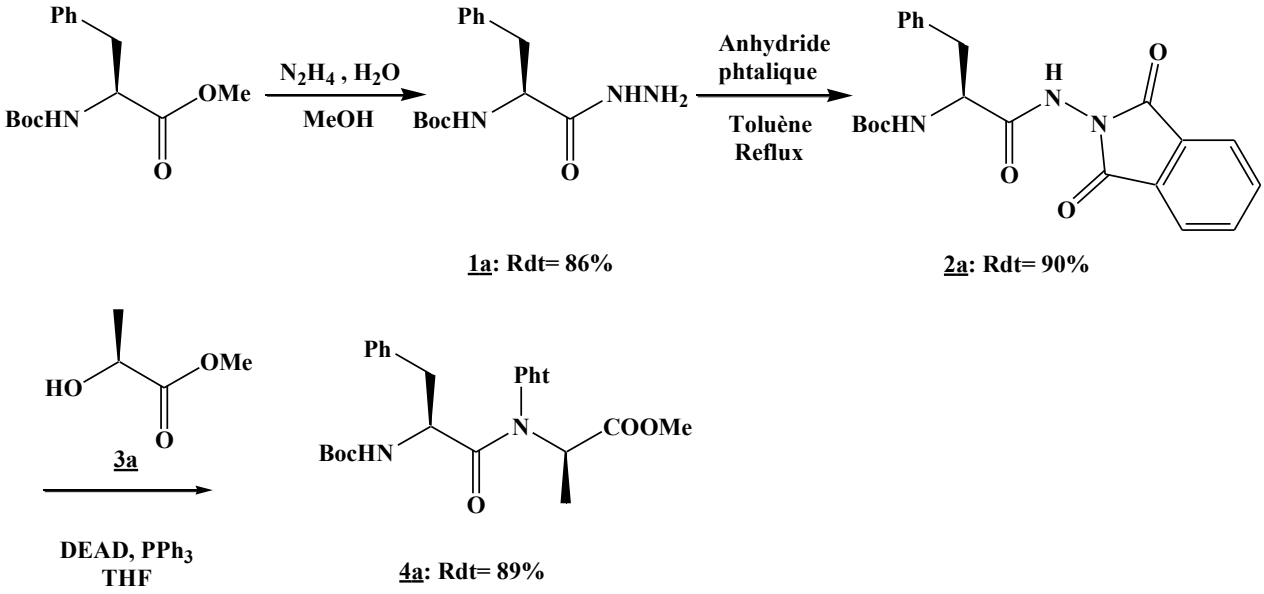


Schéma 18 Synthèse du *N*-aminodipeptide Boc-PheΨ[CON(Pht)](R)AlaOMe

L'hydrazide d'un acide aminé *N*-protégé **1a** est obtenu aisément par simple action de l'hydrazine hydrate sur l'ester méthylique de la phénylalanine *N*-protégée. Il réagit ensuite avec de l'anhydride phtalique pour conduire au partenaire acide **2a**. Engagé dans une réaction de Mitsunobu en présence de l'α-(S)-hydroxyester **3a** commercial, il permet l'obtention, avec de bons rendements, du *N*-aminodipeptide **4a** (Schéma 18). Il est à noter que, compte tenu de l'inversion de configuration liée à la réaction de Mitsunobu, le *N*-aminodipeptide est de configuration (S,R).

II.1.1.2 Déprotection de l'extrémité *N*-terminale

Un mélange TFA /CH_2Cl_2 a été en premier lieu testé suivant un protocole couramment utilisé au laboratoire (Schéma 19). Malheureusement, le sel obtenu présente une instabilité en solution au cours du temps conduisant à la formation en totalité de *N*-aminodicétopipérazine.

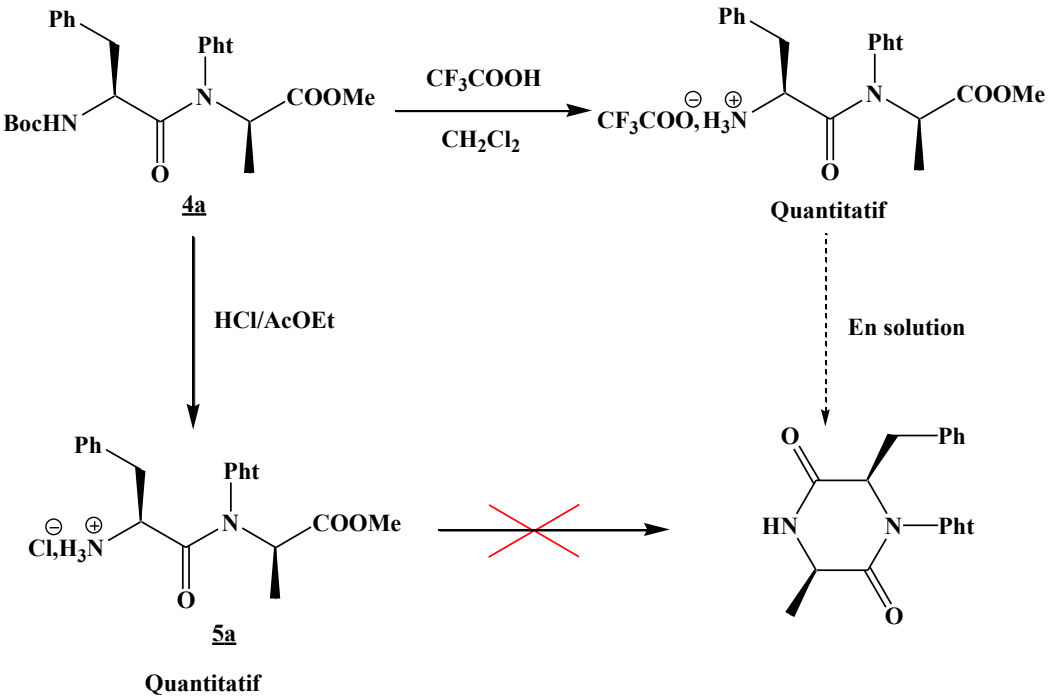


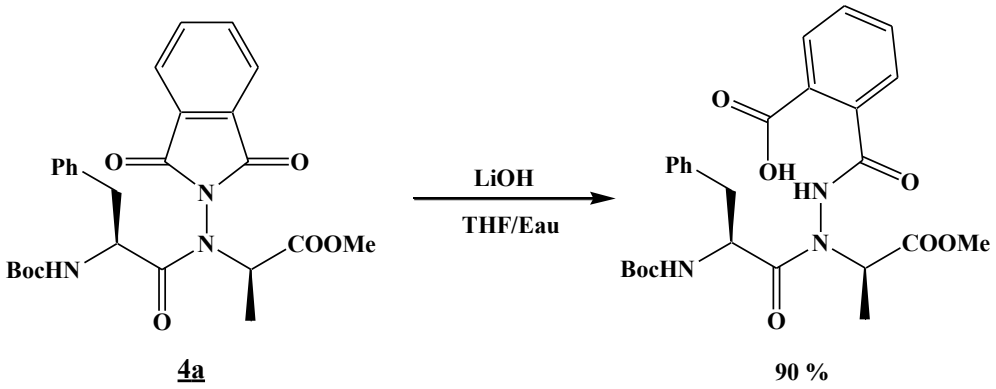
Schéma 19 Déprotection de l'extrémité *N*-terminale

En revanche, l'utilisation d'une solution de chlorure d'hydrogène anhydre dans l'acétate d'éthyle a permis l'obtention du composé **5a** sans formation de dicétopipérazine. L'ion Cl^- est une base plus faible que l'ion CH_3COO^- expliquant la meilleure stabilité du sel. Ce résultat valide la conservation du *N*-aminodipeptide sous forme de chlorure d'ammonium pour empêcher la réaction parasite.

II.1.1.2 Déprotection de l'extrémité *C*-terminale

Conscient des éventuels problèmes de stabilité du motif phtalimide en milieu basique,[33] une saponification a été réalisée selon des conditions utilisées au laboratoire[21] et mettant en jeu un seul équivalent d'hydroxyde de lithium dans un mélange eau-THF (Schéma 20).

[21] Felten, A.-S.; Dautrey, S.; Bodiguel, J.; Vanderesse, R.; Didierjean, C.; Arrault, A.; Jamart-Grégoire, B. *Tetrahedron* **2008,** *64*, 10741-10753.
[33] Green, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience ed., 1999.



4a **90 %**

Schéma 20 Ouverture du phtalimide d'un *N*-aminodipeptide

La réaction conduit malheureusement uniquement à l'ouverture du phtalimide sans aucune trace de saponification de l'ester méthylique. Ce résultat rend impossible l'oligomérisation du *N*-aminopeptide **4a** du fait de la plus grande sensibilité aux conditions basiques du motif phtalimide par rapport à l'extrémité *C*-terminale.

Dans l'impossibilité d'utiliser l'ester méthylique comme protection de l'extrémité *C*-terminale, nous nous sommes alors tournés vers deux nouveaux couples de protection orthogonale pour les extrémités *C*- et *N*-terminales : l'ester tert-butylique lorsque l'extrémité *N*-terminale est protégée par un groupement *Z* et l'ester benzylique lorsque l'extrémité *N*-terminale est protégée par un groupement Boc.

II.1.2 Synthèse et déprotection des *N*-aminodipeptides Z-PheΨ[CON(Pht)](R)AlaOtBu et Boc-PheΨ[CON(Pht)](R)AlaOBn

II.1.2.1 Synthèse des *N*-aminodipeptides Z-PheΨ[CON(Pht)](R)AlaOtBu et Boc-PheΨ[CON(Pht)](R)AlaOBn

Ces *N*-aminodipeptides sont toujours obtenus par la réaction de Mitsunobu impliquant les lactates de benzyle et de tert-butyle (Schéma 21).

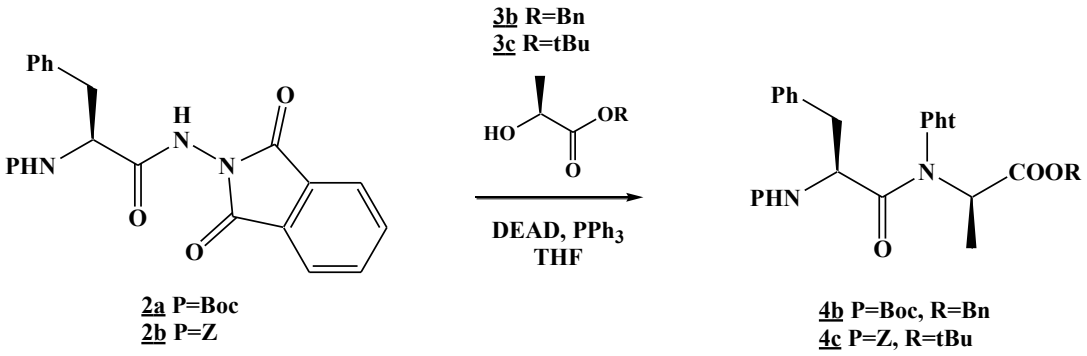


Schéma 21 Réaction de Mitsunobu

Le (S)-lactate de benzyle **3b** est commercial alors que le (S)-lactate de tert-butyle **3c** a du être synthétisé. Pour synthétiser cet hydroxyester, nous avons suivi le protocole décrit par D.Yang[34] partant de l'acide lactique. Nous avons obtenu ce dernier par lyophilisation d'une solution à 30% d'acide lactique dans l'eau. Ce procédé peu coûteux et rapide conduit partiellement à la formation de lactide (≈ 20%) issu de la condensation de deux molécules d'acide lactique. Toutefois, ce produit reste inerte dans les différentes réactions conduisant à l'ester **3c** et peut être éliminé lors de la purification du composé intermédiaire **8**. (Schéma 22).

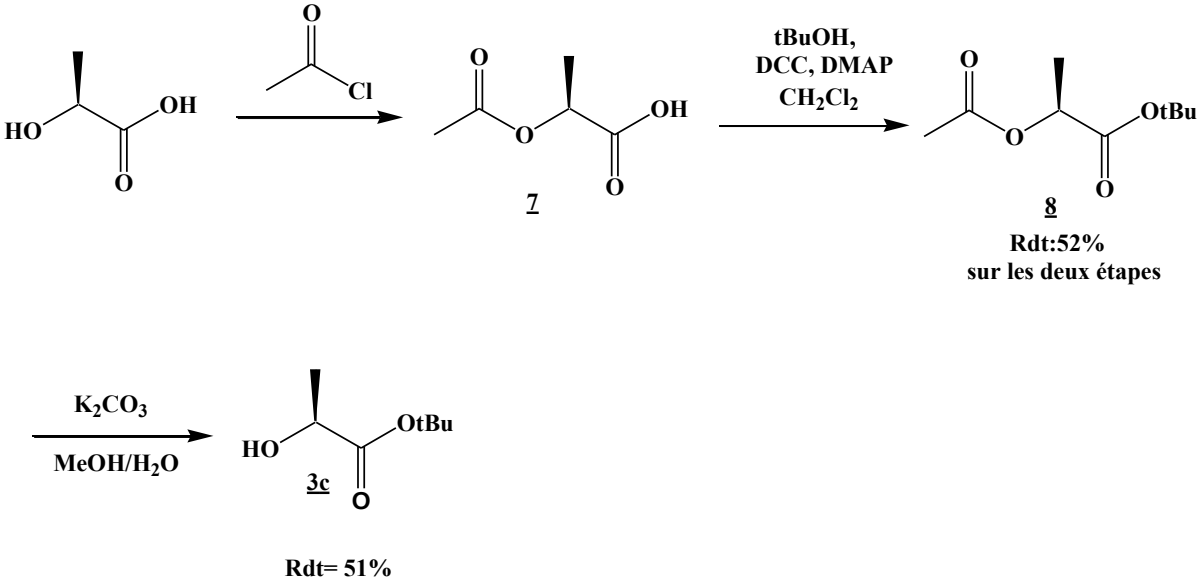


Schéma 22 Synthèse du lactate de *tert*-butyle

La synthèse se déroule en 3 étapes. Tout d'abord l'alcool est protégé par le chlorure d'acétyle. Puis l'ester **8** est obtenu par traitement de l'acide **7** en présence de l'alcool tert-butylique, de DCC

[34] Yang, D.; Li, B.; Ng, F.-F.; Yan, Y.-L.; Qu, J.; Wu, Y.-D. *J. Org. Chem.* **2001,** *66*, 7303-7312.

et de DMAP. Finalement l'alcool est régénéré par saponification de l'ester **8** en présence de K_2CO_3 dans un mélange MeOH/Eau. Le (S)-lactate de tert-butyle **3c** est ainsi obtenu avec un rendement global de 25 %.

Au vu de la difficulté d'obtention du lactate de *tert*-butyle et du prix du lactate de benzyle, nous avons essayé différentes conditions afin de diminuer les excès d'α-hydroxyester préalablement utilisé pour la réaction de Mitsunobu (Tableau 3).[20]

Composé	P	R	Nbre d'équivalent d'hydroxyester	Rendement[a] (%)
4b	**Boc**	**Bn**	**1.5**	**79**
			1.2	**70-75**
			1	**63-71**
4c	**Z**	**tBu**	**1.5**	**85**
			1.2	**68-80**
			1	**60-72**

a : rendement en produit isolé pur calculé à partir de **3**

Tableau 3 Rendement en composés 4b et 4c

Les résultats ne montrent pas une baisse significative du rendement lorsqu'on diminue l'excès d'α-hydroxyester. L'utilisation de 1 ou 1.2 équivalents du partenaire alcool sera dorénavant privilégiée dans la synthèse des *N*-aminodipeptides.

II.1.2.2 Déprotection de l'extrémité *C*-terminale

Les esters *tert*-butylique et benzylique présentent l'avantage de pouvoir être déprotégés sans utiliser des conditions basiques néfastes au motif phtalimide. L'ester benzylique se déprotége sélectivement par hydrogénolyse et l'ester *tert*-butylique par acidolyse.

II.1.2.2.1 Hydrogénolyse de l'ester benzylique

L'utilisation de conditions d'hydrogénolyse classique de l'ester benzylique[26] (Schéma 23) permet d'obtenir sélectivement le dérivé acide **6b** avec un excellent rendement.

[20] Brosse, N.; Grandeury, A.; Jamart-Grégoire, B. *Tetrahedron Lett.* **2002,** *43*, 2009-2011.
[26] McCord, T. J.; Ravel, J. M.; Skinner, C. G.; Shive, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1958,** *80*, 3762-3764.

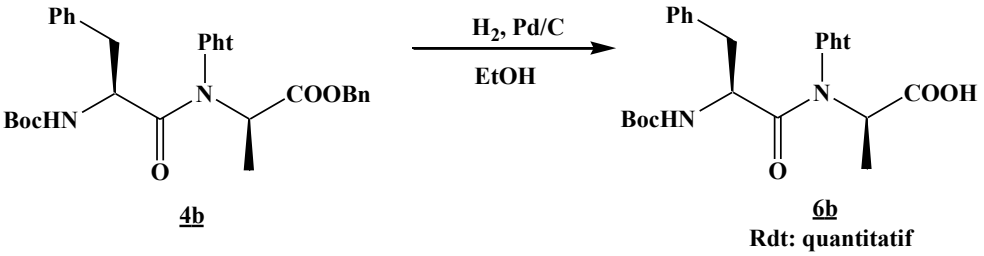


Schéma 23 Hydrogénolyse de l'ester benzylique 4b

II.1.2.2.2 Acidolyse de l'ester tert-butylique

L'ester tert-butylique est couramment déprotégé en milieu acide[33] par l'acide trifluoroacétique (TFA) ou l'acide formique. Nous avons choisi d'utiliser le TFA également employé pour la déprotection du groupement Boc (Schéma 24). La littérature mentionne différentes conditions utilisant du TFA pur[35] ou en mélange avec d'autres solvants comme le dichlorométhane.[36]

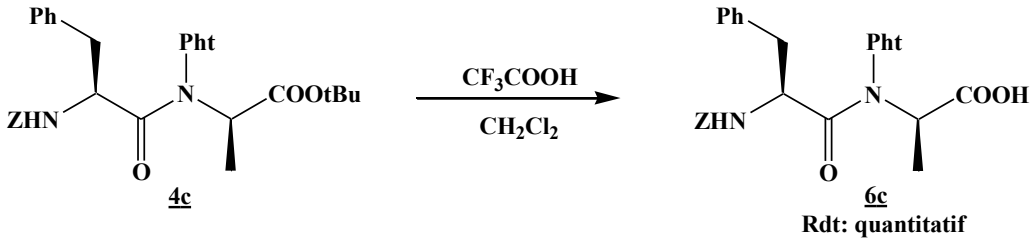


Schéma 24 Déprotection de l'ester *tert*-butylique de 4c

Différentes proportions de TFA/CH_2Cl_2 ont été testées. Les meilleures conditions de déprotection utilisent un mélange 10/1 (CH_2Cl_2/TFA) en volume.

II.1.2.3 Déprotection de l'extrémité *N*-terminale

II.1.2.3.1 Elimination du groupement Boc

La déprotection du groupement Boc a été réalisée dans les mêmes conditions expérimentales que celles utilisées pour le composé **4a** (Schéma 25).

[33] Green, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience ed., 1999.
[35] Nishino, N.; Jose, B.; Shinta, R.; Kato, T.; Komatsu, Y.; Yoshida, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2004,** *12*, 5777-5784.
[36] Kumar, S.; Wang, Q.; Sasaki, N. A. *Tetrahedron* **2007,** *63*, 2084-2092.

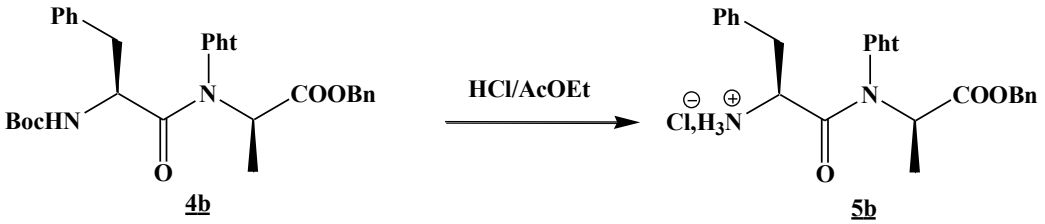


Schéma 25 Elimination par acidolyse du groupement Boc de 4b

Le chlorhydrate d'amine est obtenu avec un rendement quantitatif sans formation de *N*-aminodicétopipérazine.

II.1.2.3.2 Elimination du groupement Z

La déprotection du groupement Z a été réalisée par hydrogénolyse en présence de palladium sur charbon (Schéma 26).

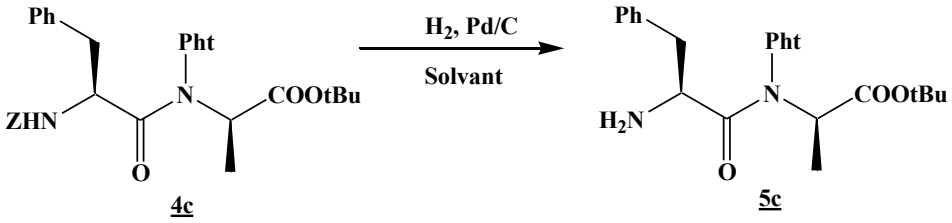


Schéma 26 Elimination par hydrogénolyse du groupement Z du composé 4c

La réaction a d'abord été réalisée dans l'éthanol, mais s'est avérée lente et incomplète. La vitesse de réaction a été augmentée par l'ajout d'une quantité catalytique d'acide acétique,[37,38] mais n'a pas permis de consommer tout le réactif **4c** (Rdt: 30 %).

Par contre, l'utilisation d'acide acétique comme solvant[35] a permis la transformation rapide et totale l'ester **4c** en faveur de l'amine **5c** après un lavage basique (Rdt: 50%).

Il est à noter que le composé **5c** ne conduit à aucune formation de *N*-aminodicétopipérazine.

Nous avons pu mettre au point des conditions de déprotections sélectives par hydrogénolyse ou acidolyse des différentes extrémités des *N*-aminodipeptides sans dégrader le groupement phtalimide. Il nous faut maintenant trouver les meilleures conditions d'oligomérisation des *N*-aminopeptides déprotégés.

[35] Nishino, N.; Jose, B.; Shinta, R.; Kato, T.; Komatsu, Y.; Yoshida, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2004,** *12*, 5777-5784.
[37] Bodanszky *The practice of peptide synthesis*, **1984.**
[38] Bodanszky *Principles of peptid Synthesis* **1984**.

II.2 Oligomérisation des *N*-aminopeptides

Les premiers travaux d'oligomérisation d'unités *N*-aminopeptidiques ont été réalisés par Felten[21] sur phase solide en utilisant des conditions classiques de couplages peptidiques.

II.2.1 Travaux antérieurs concernant l'oligomérisation de *N*-aminodipeptides sur phase solide

Après plusieurs déconvenues qui ont montré que le motif phtalimide était incompatible avec la synthèse en phase solide, l'oligomérisation sur support solide de *N*-aminodipeptides a été effectuée en protégeant l'extrémité *N*-terminale par un groupement Fmoc et l'atome d'azote latéral par un groupement Boc (Schéma 27).

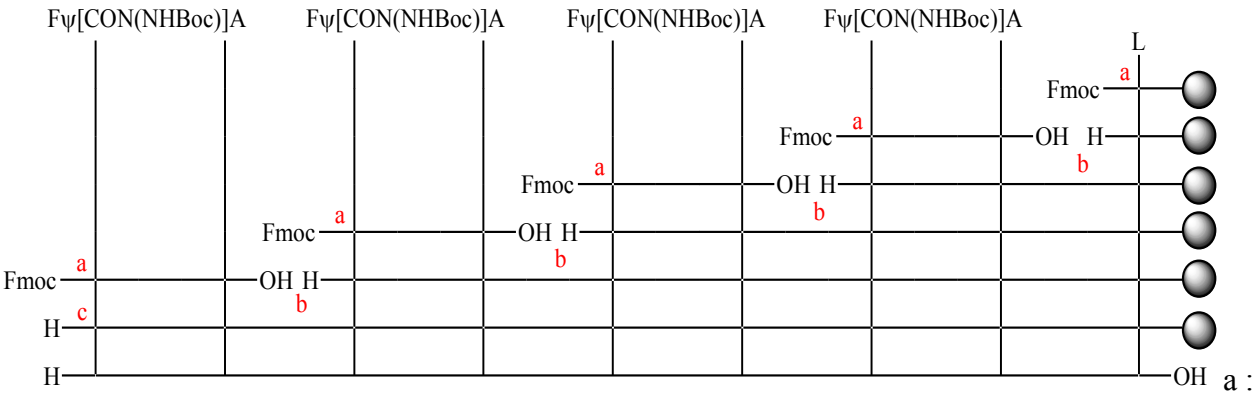


Schéma 27 Stratégie de synthèse d'oligomères mixtes en phase solide

Cette voie conduit aux oligomères à 5, 7 puis 9 résidus grâce à une succession de couplages utilisant TBTU/HOBt et à la déprotection du groupement Fmoc par la pipéridine. Le décrochage de l'oligomère de la résine est réalisé par l'action du TFA. Il faut enfin noter l'utilisation d'une résine Wang fonctionnalisée par une leucine. A partir de cet acide aminé, par simple comparaison de l'intégration des signaux observés en RMN, il est possible de vérifier le nombre d'unités *N*-aminodipeptidiques qui ont été incorporées. Ceci permet aussi d'éviter la transformation des *N*-aminodipeptides en dicétopipérazine.

Ces travaux ont permis, par une synthèse pas à pas, d'obtenir des oligomères mixtes α/α-*N*-amino. Cette synthèse rapide présente néanmoins l'inconvénient de ne pas permettre l'obtention

[21] Felten, A.-S.; Dautrey, S.; Bodiguel, J.; Vanderesse, R.; Didierjean, C.; Arrault, A.; Jamart-Grégoire, B. *Tetrahedron* **2008,** *64*, 10741-10753.

d'oligomères protégés par un groupement phtaloyle. Nous avons choisi de réaliser cette oligomérisation de nos composés en solutionpar un couplage peptidique classique.

II.2.2 Formation des téta 1:1 [α/α-*N*-amino]mères

Nous avons recherché les meilleures conditions de couplage dans les deux séries Z/tBu et Boc/Bn ainsi qu'à déterminer la voie la plus efficace pour l'oligomérisation entre les *N*-aminodipeptides déprotégés issus du composé **4b** et ceux du composé **4c**.

II.2.2.1 Couplage des *N*-aminodipeptides déprotégés issus du composé Z-PheΨ[CON(Pht)](R)AlaOtBu 4c

Nous avons réalisé l'oligomérisation de nos deux unités de base déprotégées en testant différentes conditions de couplage peptidique (Schéma 28).

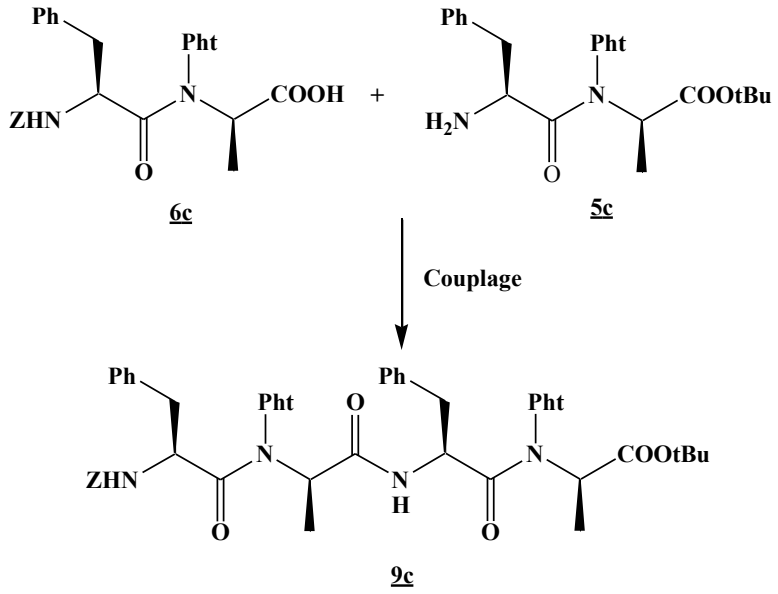


Schéma 28 Synthèse du tétrapseudopeptide 9c

Un certain nombre d'agents de couplage, de solvants, de bases ont été testés pour trouver les meilleures conditions d'oligomérisation (Tableau 4).

Essai	Condition	Solvant	Rendement (%)[a]
1	BtOH/EDCI Et_3N	CH_2Cl_2	0
2	BtOH/DCC Et_3N	THF	0
3	BtOH/DIC Et_3N	CH_2Cl_2	0
4	ICF/NMM	THF	0
5	1) $SOCl_2$ 2) $NaHCO_3$	CH_2Cl_2	0
6	1) $(CFN)_3$, Py 2) NMM	CH_2Cl_2	0
7	1) $(CFN)_3$, Py 2) $NaHCO_3$	CH_2Cl_2	17

a : rendement en produit isolé pur calculé à partir des composés **5c** ou **6c**

Tableau 4 Conditions et rendements de la réaction d'oligomérisation entre 5c et 6c

Les agents de couplage classiques de synthèse peptidique comme HOBt/carbodiimide se sont révélés inefficaces et conduisent à la récupération intégrale des produits de départ. La méthode aux anhydrides mixtes se révèle quant à elle tout aussi inefficace.

L'absence de réaction peut provenir d'un encombrement stérique trop important ou d'un repliement lié au lien *N*-aminoamide de l'un ou des deux partenaires engagés dans l'oligomérisation. Dans les essais 1 à 4, elle pourrait être dûe à l'encombrement de l'acide activé.

L'utilisation d'activants de faible taille comme les halogénures d'acide a donc été envisagée. Malheureusement, l'utilisation de chlorure d'acide (essai 5) n'a pas permis d'obtenir le produit attendu.

Finalement, nous avons utilisé les fluorures d'acide[39] (essais 6 et 7) déjà employés avec succès au laboratoire pour le couplage d'hydrazinoesters.[40] L'utilisation de la *N*-méthylmorpholine en tant que base ne permet pas non plus d'isoler le produit attendu. En revanche, l'utilisation d'hydrogénocarbonate de sodium lors du couplage a permis d'obtenir le produit avec un rendement faible de 17 %. Il semble donc que la base ait une influence sur la réaction de couplage.

[39] Carpino, L. A.; Mansour, E.-S. M. E.; Sadat-Aalaee, D. *J. Org. Chem.* **1991,** *56*, 2611-2614.
[40] Bouillon, I.; Brosse, N.; Vanderesse, R.; Jamart-Grégoire, B. *Tetrahedron* **2007,** *63*, 2223-2234.

Les problèmes de réactivité rencontrés dans cette série n'ont pu être résolus. La synthèse des oligomères mettant en jeu ces *N*-aminodipeptides est donc peu envisageable au vu des faibles rendements obtenus.

II.2.2.2 Couplage des *N*-aminodipeptides déprotégés issus du composé Boc-PheΨ[CON(Pht)](R)AlaOBn 4b

De la même manière que ce qui a été observé en série Boc/Me, l'instabilité du composé *N*-déprotégé de la série Boc/Bn nécessite des précautions vis-à-vis de la formation de dicétopipérazine (Schéma 29).

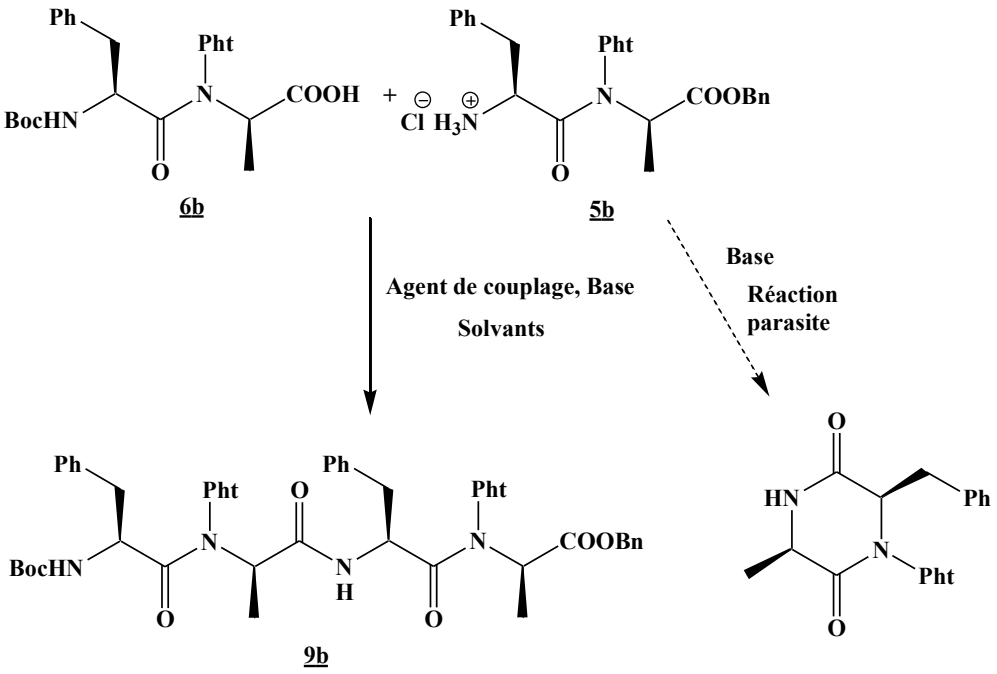


Schéma 29 Réactions compétitives au cours du couplage des dipeptides 6b et 5b

En effet, nous avons observé que lors de l'utilisation d'une base pour effectuer le couplage des deux unités, la libération *in situ* du sel d'amine conduit à deux réactions compétitives : le couplage et la formation de la dicétopipérazine. Il fallait donc trouver les paramètres minimisant la réaction de cyclisation intramoléculaire.

Cette cyclisation est connue pour être un facteur limitant de la synthèse peptidique en phase solide. Pour l'éviter, différents paramètres ont montré leur efficacité :

⇨ Le choix de la base peut permettre de favoriser l'acylation (DIEA par rapport à NMM)[23,27]

⇨ L'ajout de la base en dernier dans le mélange contenant le sel d'amine et l'acide activé permet de favoriser l'acylation avant la cyclisation[30]

⇨ L'utilisation d'activant fort permet d'empêcher cette réaction parasite (utilisation de chlorure d'acide).[41]

Nous avons cherché à optimiser cette réaction en réalisant une étude prenant en compte ces paramètres en utilisant un équivalent d'activant excepté dans l'essai 11 (Tableau 6).

Essai	Activant	Base	Solvant	Rendement (%)[a]
1	DCC/BtOH	Et_3N	THF	24
2	DCC/BtOH	Et_3N	CH_2Cl_2	33
3	DIC/BtOH	Et_3N	THF	18
4	DIC/BtOH	Et_3N	CH_2Cl_2	30-46
6	DIC/BtOH	DIEA	CH_2Cl_2	14-31
7	DIC/BtOH	NMM	CH_2Cl_2	12-24
8	ICF (Anhydride mixte)	NMM	CH_2Cl_2	24
9	$(CFN)_3$ (Fluorure d'acide)	DIEA	CH_2Cl_2	32
10	$(CFN)_3$ (Fluorure d'acide)	$NaHCO_3$	CH_2Cl_2	40-51
11	$(CFN)_3$ (1,3 éq. de Fluorure d'acide)	$NaHCO_3$	CH_2Cl_2	50-55

a : rendement en produit isolé pur calculé à partir des composés **5b** ou **6b**

Tableau 5 Conditions et rendements du couplage des composés 5b et 6b

[23] M. Fischer, P. *Journal of Peptide Science* **2003,** *9*, 9-35.
[27] Lloyd-Williams, P.; Gairí, M.; Cárdenas, F.; Albericio, E.; Giralt., E. *In "Peptides 1990: Recent results in convergent solid-phase peptide synthesis"*; Escom, Science Publishers, 1991,pp 146-148.
[30] Suzuki, K.; Nitta, K.; Endo, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1975,** *23*, 222-224.
[41] Perlow, D. S.; Erb, J. M.; Gould, N. P.; Tung, R. D.; Freidinger, R. M.; Williams, P. D.; Veber, D. F. *J. Org. Chem.* **1992,** *57*, 4394-4400.

Nous avons tout d'abord essayé les conditions classiques de couplage peptidique en présence de HOBt /carbodiimide (essais 1 à 7). Malgré un ajout goutte à goutte de la base diluée, ces différents essais ont tous révélé la formation de *N*-aminodicétopipérazine.

Dans les conditions des essais 1 à 7, il semble que :

- ⇨ L'utilisation de THF conduit à de moins bons rendements que le dichlorométhane.
- ⇨ Le DIC donne de meilleurs résultats que le DCC sans doute à cause d'un plus faible encombrement.
- ⇨ L'utilisation de la triéthylamine comme base donne de meilleurs rendements que la DIEA ou la NMM.

Cependant, tous les rendements obtenus sont plutôt faibles. Ces couplages sont peu reproductibles et semblent dépendre fortement de la vitesse d'ajout de la base.

L'utilisation d'anhydride mixte (essai 8) a aussi conduit à un faible rendement en produit d'oligomérisation.

Nous nous sommes alors tournés vers les fluorures d'acide (essais 9 à 11) qui avaient donné les meilleurs résultats dans la série précédente. Les conditions décrites[39] utilisant la DIEA comme base conduisent toujours à un rendement décevant. L'utilisation de $NaHCO_3$ comme précédemment a donné d'assez bons résultats**:** la présence de dicétopipérazine n'a pas ou peu été détectée. Cette amélioration peut s'expliquer par la faible solubilité de $NaHCO_3$, qui régule la formation de l'amine libre, prévenant ainsi la réaction parasite.

Par ailleurs, l'utilisation d'un excès de fluorure d'acide (essai 11) n'a pas significativement amélioré le rendement.

La synthèse du pseudotétrapeptide **9b** a été réalisée avec un rendement correct comparé à la série Z/tBu. Ces résultats nous ont conduits à poursuivre nos travaux au départ du composé **9b**. La synthèse des 1:1 [α/α-*N*-amino]mères sera donc réalisée avec des protections Boc et Bn au vu de la facilité de déprotection des extrémités du *N*-aminopeptide **4b** et des rendements corrects en oligomérisation.

Les résultats de couplage des deux *N*-aminodipeptides déprotégés issus du composé Boc-PheΨ[CON(Pht)](R)AlaOBn **4b** semblent surprenants par rapport à ceux obtenus sur les composés issus de Z-PheΨ[CON(Pht)](R)AlaOtBu **4c**. En effet, dans les mêmes conditions de

[39] Carpino, L. A.; Mansour, E.-S. M. E.; Sadat-Aalaee, D. *J. Org. Chem.* **1991,** *56*, 2611-2614.

couplage, les rendements varient énormément. Par exemple, le rendement de la réaction utilisant le couple DIC/HOBt comme activant passe de 0% en présence des groupements Z et tBu à 40% avec les groupements Boc et Bn. Il est à noter que l'encombrement stérique dans les deux séries est voisin et ne peut donc pas expliquer cette différence de rendements.

Une autre remarque peut néanmoins être d'intérêt. Les deux séries étudiées se différencient par leur stabilité relative, les *N*-aminodipeptides Boc/Bn conduisent lors du couplage à la formation de dicétopipérazine au contraire de la série Z/tBu. C'est également la série Boc/Bn qui donne le meilleur rendement en couplage. Si l'on considère que la formation de dicétopipérazine nécessite une conformation *cis* du lien amide mais aussi du lien *N*-aminoamide, on peut émettre l'hypothèse que la conformation *cis* favorise également la réaction de couplage. Une étude des spectres RMN a permis de conforter cette hypothèse. On constate, sur le spectre proton, que l'amine H_2NPheΨ[CON(Pht)](R)AlaOtBu **5c** ne présente qu'une seule conformation contrairement non seulement aux dipeptides non déprotegés mais aussi au chlorhydrate **5b** obtenu dans la série Boc/Bn. En effet, dans les deux derniers cas, les spectres RMN montrent deux jeux de signaux caractérisant des conformations *cis* et *trans* du lien *N*-aminoamide (Schéma 30).

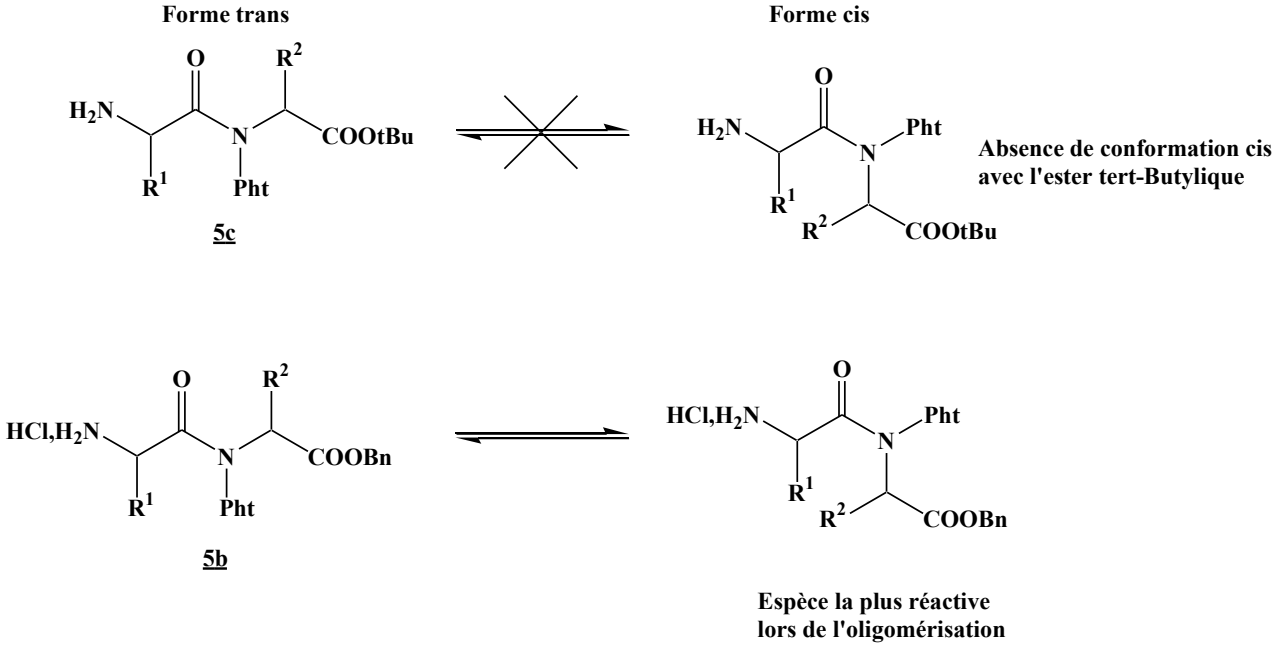


Schéma 30 Equilibre *cis* /*trans* du lien *N*-aminoamide

La stabilité vis-à-vis de la cyclisation du *N*-aminopeptide **5c** pourrait, outre la présence d'un ester ter-butylique, s'expliquer par une conformation exclusivement *trans* du lien *N*-aminoamide.

L'hypothèse d'une meilleure réactivité des *N*-aminodipeptides *N*-déprotégés en conformation *cis* liée à des gênes stériques dans la conformation *trans* est envisageable justifiant ainsi ces différences de rendements.

II.2.3 Formation des 1:1 [α/α-*N*-amino]mères à 6 et 8 résidus

La synthèse des oligomères à 6 et 8 résidus en série Boc/Bn peut être envisagée par répétition des conditions de déprotections et de couplages préalablement utilisées. Deux stratégies existent: soit pas à pas où la chaîne est allongée par l'ajout successif de l'unité de base, soit par bloc où les oligomères présentant plusieurs fois l'unité de base sont couplés entre eux. Pour permettre une synthèse avec le moins d'étapes possibles, nous avons réalisé une synthèse par bloc de ces oligomères. L'hexamère a été formé en faisant réagir le dipeptide *C*-déprotégé **6b**, pour s'affranchir de la formation de la *N*-aminodicétopipérazine, et un tétrapeptide *N*-déprotégé. Quant à l'octamère, il a été obtenu par réaction entre un tétrapeptide *N*-déprotégé et un tétrapeptide *C*-déprotégé.

II.2.2.1 Déprotection de l'extrémité *N*-terminale du tétramère 9b

La déprotection a été réalisée dans les mêmes conditions que précédemment par acidolyse (Schéma 31).

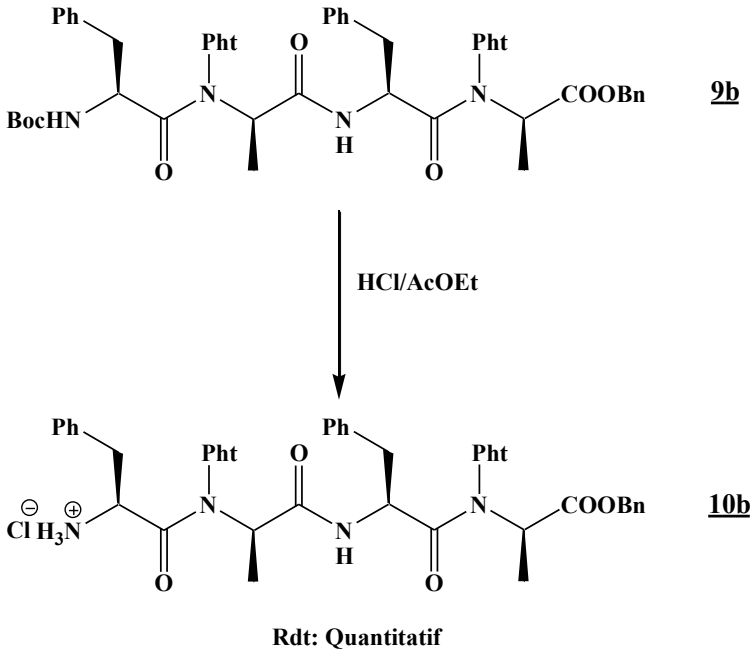
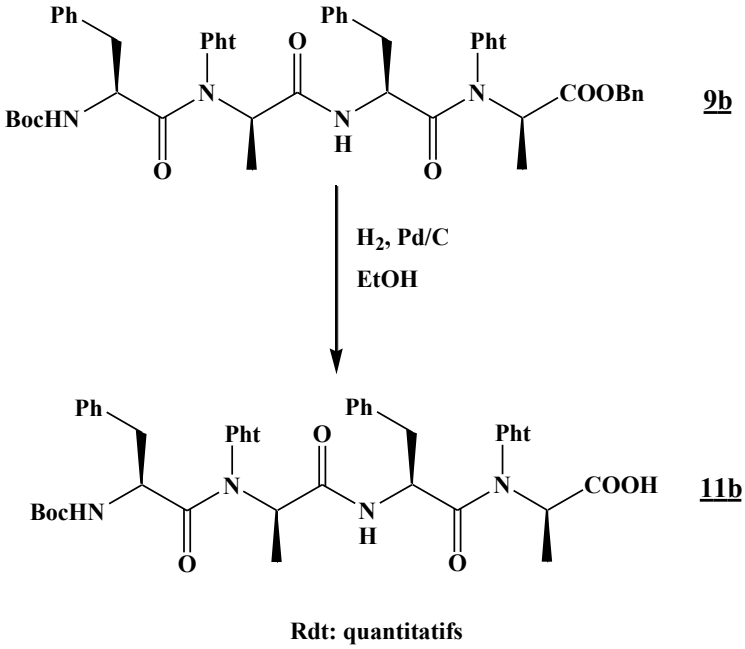


Schéma 31 Déprotection de l'extrémité *N*-terminale du tétramère 9b

Cette déprotection est aussi efficace que sur le dimère **4b**. Elle permet d'obtenir, avec des rendements quantitatifs, l'amine déprotégée sous forme chlorhydrate.

II.2.3.2 Déprotection de l'extrémité C-terminale du tétramère 9b

La déprotection est toujours réalisée dans l'éthanol en présence de palladium sur charbon (Schéma 32).



Rdt: quantitatifs

Schéma 32 Déprotection de l'extrémité *C*-terminale du tétramère 9b

Les conditions de déprotection de l'extrémité *C*-terminale utilisées sur le dimère **4b** sont applicables au tétramère. Le produit **11b** est obtenu avec un rendement quantitatif.

II.2.3.3 Oligomérisation des composés déprotégées

Affranchis de la formation de la *N*-aminodicétopipérazine, nous avons tout d'abord tenté un couplage avec HOBt/DIC dans le dichlorométhane pour la synthèse de l'octa 1:1[α/α-*N*-amino]mère. Ces conditions n'ont pas permis l'obtention de l'oligomère attendu mais la récupération en totalité des réactifs.

Comme pour la synthèse des tétra1:1[α/α-*N*-amino]mères, un couplage aux fluorures d'acide a permis l'obtention des oligomères à 6 et 8 résidus (Schéma 33).

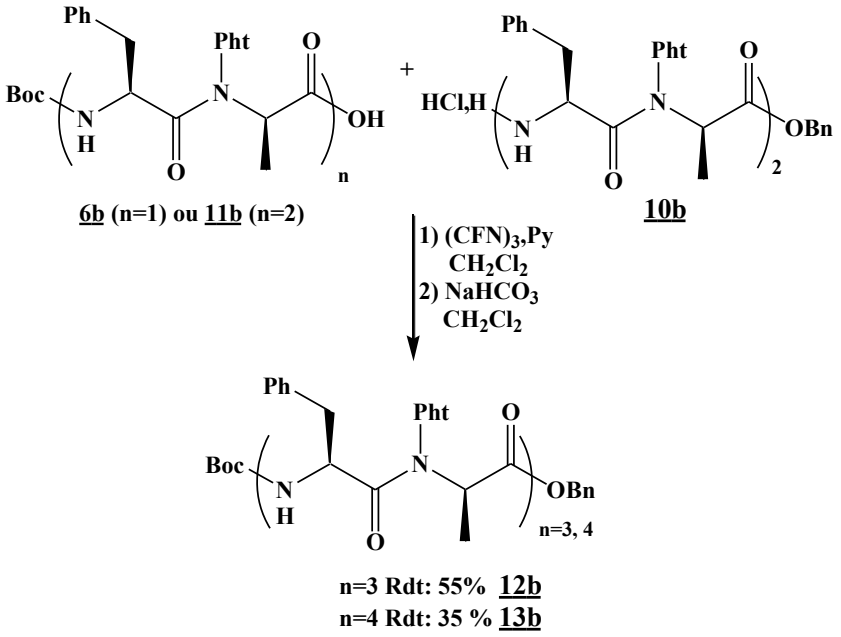


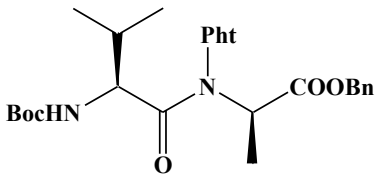
Schéma 33 Formation de l'hexa et octa 1:1 [α/α-*N*-amino]mères

Les oligomères **12b** et **13b** ont été formés avec des rendements respectifs de 55% et 35%. Il faut noter que même après une nuit de réaction le brut réactionnel contient toujours les composés de départ mettant encore une fois en évidence des problèmes de réactivité.

II.3 Synthèse de deux nouvelles familles de 1:1 [α/α-*N*-amino]mères

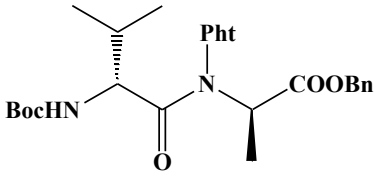
A la suite de ces travaux, nous avons appliqué les méthodes de synthèse mises au point précédemment à deux nouvelles familles de 1:1 [α/α-*N*-amino]mères. Le but est d'une part de montrer que ces méthodes utilisées sur le *N*-aminodipeptide Boc-PheΨ[CON(Pht)](R)AlaOBn étaient applicables à d'autres *N*-aminodipetides pour la synthèse de 1:1 [α/α–*N*-amino]mères et d'autre part d'obtenir de nouvelles familles d'oligomères afin de pouvoir réaliser une étude comparative de leur conformation.

Les deux nouvelles unités de bases choisies, synthétisées suivant la voie décrite dans la partie II.1, sont BocValΨ[CON(Pht)](R)AlaOBn et Boc(R)ValΨ[CON(Pht)](R)AlaOBn (Figure 8).



4d

BocValψ[CON(Pht)](R)AlaOBn



4e

Boc(R)Valψ[CON(Pht)](R)AlaOBn

Figure 8 Structures des deux nouvelles unités de base

Ces deux unités ont été choisies en raison des différences spectroscopiques en RMN entre les résidus valine et alanine simplifiant l'attribution des différents signaux pour l'étude conformationnelle. Le changement de chiralité du résidu valine est lui dicté par la volonté de comparer les différences entre une série homochirale (R,R) et hétérochirale (S,R).

A partir de ces unités de base, la synthèse de différents oligomères a été réalisée par une suite de réactions de déprotections et de couplages (Schéma 34).

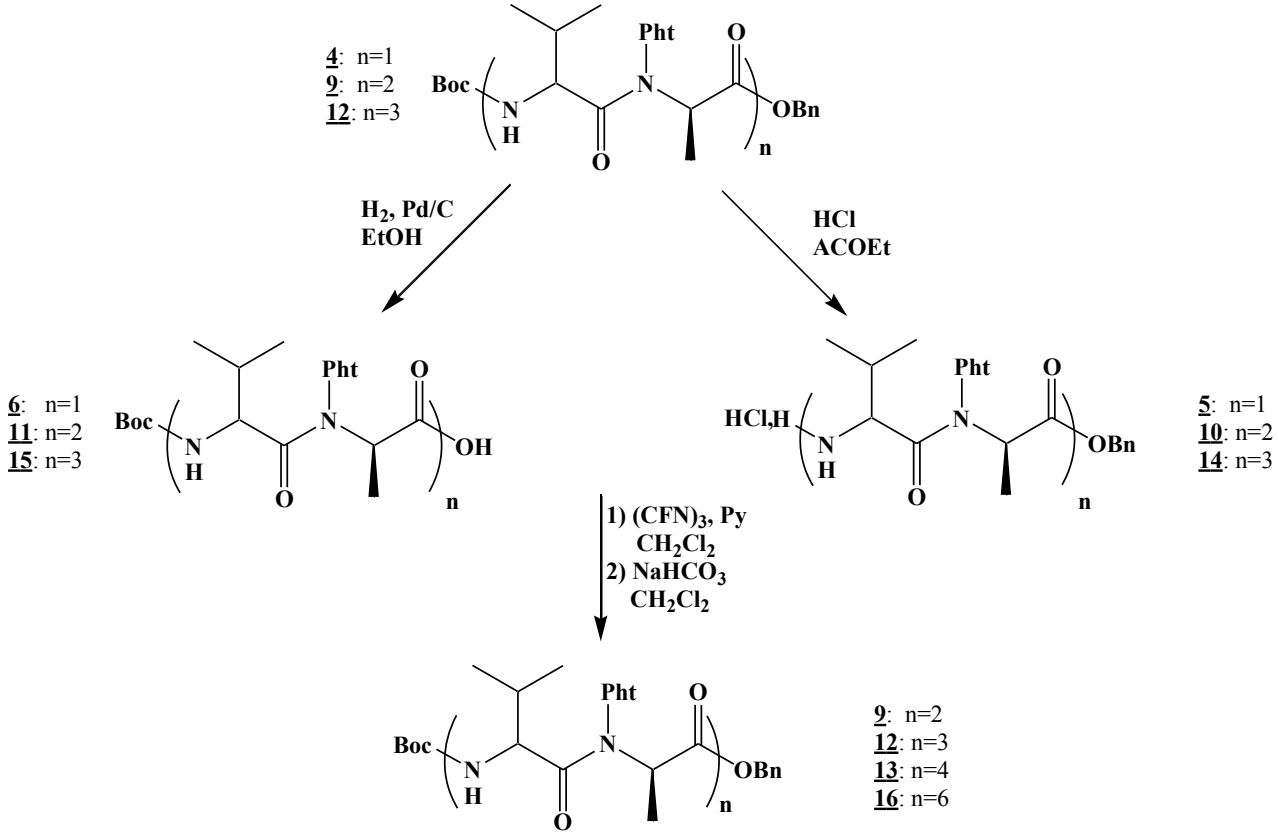


Schéma 34 Synthèse des deux nouvelles familles de 1:1 [α/α-*N*-amino]mères contenant une (S) ou une (R)Valine

Les rendements des réactions d'oligomérisation réalisées sur ces deux familles ainsi que ceux déjà décrits sur le composé **4b** sont répertoriés dans le Tableau 6.

Composés	Rendement(%) avec Xaa= (S)-valine	Rendement(%) avec Xaa= (R)-valine	Rendement(%) avec Xaa= (S)-phénylalanine
Boc-XaaΨ[CON(Pht)](R)AlaOBn[a]	**4d**: 55	**4e**: 48	**4b**: 75
Boc-(XaaΨ[CON(Pht)](R)Ala)$_2$Obn[b]	**9d**: 61	**9e**: 48	**9b**: 55
Boc-(XaaΨ[CON(Pht)](R)Ala)$_3$Obn[c]	-	**12e**: 44	**12b**: 55
Boc-(XaaΨ[CON(Pht)](R)Ala)$_4$OBn	**13d**: 31[d]	**13e**: 8[e]	**13b**: 35[d]
Boc-(XaaΨ[CON(Pht)](R)Ala)$_6$OBn	-	**16e**:27[f]	-

a: rendement calculé à partir de **3b** ou **2**, b: rendement calculé à partir de **5** et **6**, c: rendement calculé à partir de **6** ou **10**, d: rendement calculé à partir de **10** ou **11**, e: rendement calculé à partir de **6** ou **14e**, f: rendement calculé à partir de **14e** ou **15e**

Tableau 6 Récapitulatifs des rendements de synthèse des 1:1 [α/α-*N*-amino]mères

Les rendements non optimisés de synthèse des 1:1 [α/α-*N*-amino]mères à partir des familles contenant une (R)- ou une (S)-Valine sont globalement similaires à ceux obtenus avec la phénylalanine. Il faut toutefois noter que le rendement de la réaction de Mitsunobu conduisant au *N*-aminodipeptide est plus faible (voir **4d** et **4e** par rapport à **4b)**. Ce résultat est dû à l'encombrement plus important de la valine démontrant encore une fois la sensibilité de cette réaction à l'encombrement stérique.

En série (R)-valine, la synthèse du dodécamère **16e** a été réalisée par bloc en faisant réagir l'hexamère *N*-déprotégé **14e** avec l'hexamère *C*-déprotégé **15e**.

Nous avons mis au point une voie de synthèse permettant d'accéder à trois familles de 1:1[α/α-*N*-amino]mères avec des rendements corrects. Les difficultés parfois rencontrées dans les réactions de couplage dans les oligomères pourraient indiquer l'existence de conformations privilégiées et donc une autostructuration que nous chercherons à mettre en évidence dans le chapitre 2.

III Synthèse des 2:1[α/α-*N*-amino]mères

Cette famille se différencie des 1:1[α/α-*N*-amino]mères par la présence d'un acide aminé naturel supplémentaire. L'unité de base de cette nouvelle famille peut facilement être obtenue par couplage de *N*-aminodipeptides avec un acide aminé. La formation de l'unité de base des 2:1[α/α-*N*-amino]mères peut être réalisée par couplage de l'extrémité *C*-terminale (série que l'on nommera *C*-ter) ou *N*-terminale (série que l'on nommera *N*-ter) d'un *N*-aminodipeptide (Figure 9).

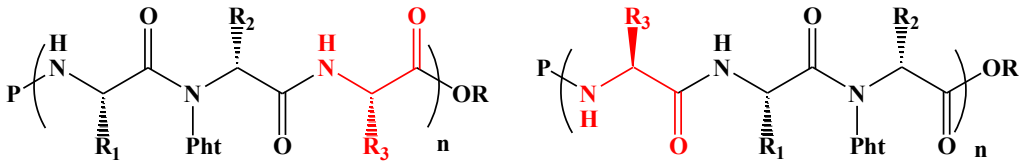


Figure 9 Famille des 2:1[α/α-*N*-amino]mères *C*-ter et *N*-ter

Bien sûr, l'élongation par l'extrémité *N*-terminale d'un *N*-aminodipeptide *N*-déprotégé pose le problème du contrôle de la formation de *N*-aminodicétopipérazine. L'élongation par l'extrémité *C*-terminale avec un *N*-aminodipeptide *C*-déprotégé permet d'éviter cette réaction parasite et est envisageable car la présence d'un lien *N*-aminoamide exclut la formation d'oxazolone. Toutefois, les deux voies ont été étudiées à des fins de comparaison.

III.1 Synthèse de l'unité de base

Le choix de l'acide aminé ajouté s'est porté sur la valine. Cet acide aminé présente surtout l'avantage de donner des signaux RMN bien différents de ceux relatifs à la phénylalanine et l'alanine, ce qui facilitera les études structurales.

III.1.1 Couplage par l'extrémité *N*-terminale du *N*-aminodipeptide **5b**

On réalise donc le couplage entre la valine *N*-protégée et le chlorhydrate du *N*-aminodipeptide *N*-déprotégé **5b** (Schéma 35).

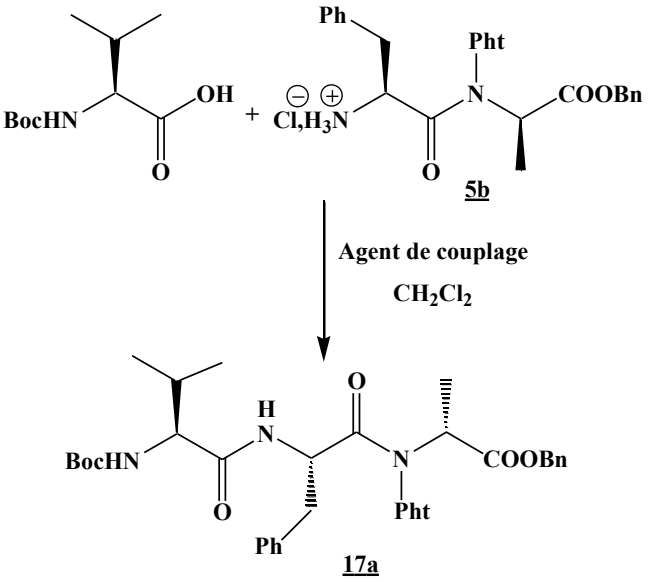


Schéma 35 Synthèse du tripeptide *N*-ter 17a

Trois conditions de couplages ont été testées (Tableau 7).

Agents de couplage	Rendement[a] (%)
DCC/HOBt Et_3N	20-47
DIC/HOBt Et_3N	33-50
1) $(CFN)_3$, Py 2) $NaHCO_3$	65

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

Tableau 7 Conditions et rendements de synthèse du composé 17a

Les rendements sont comparables à ceux obtenus lors de la formation du tétra1:1[α/α-*N*-amino]mère **9b** tout en présentant les mêmes inconvénients (dicétopipérazine). L'utilisation du couple HOBt/carbodiimide présente des problèmes de reproductibilité et les meilleurs rendements en couplage sont toujours obtenus par la méthode aux fluorures d'acides.

III.1.1 Couplage par l'extrémité *C*-terminale du *N*-aminodipeptide 6b

L'allongement de la chaîne pseudopeptidique par l'extrémité *C*-terminale s'effectue en couplant l'ester benzylique de la valine avec le *N*-aminodipeptide *C*-déprotégé **6b** (Schéma 36).

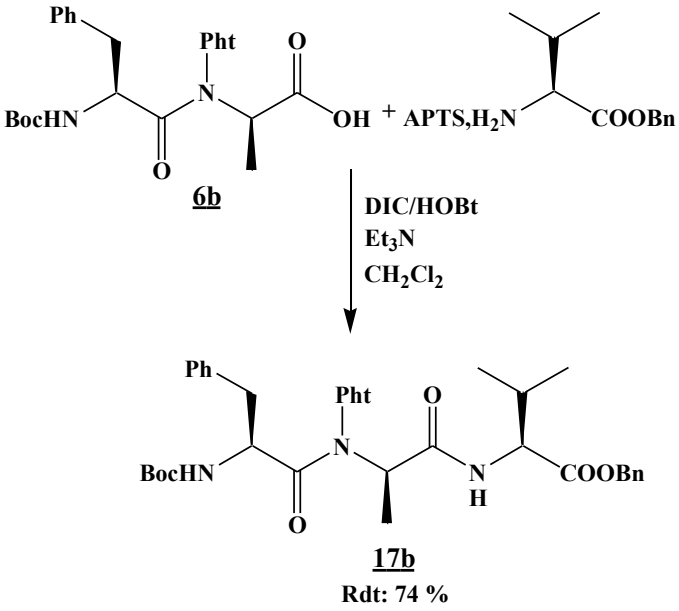


Schéma 36 Synthèse du tripeptide *C*-ter 17b

L'utilisation d'un couplage DIC/HOBt permet d'avoir un bon rendement de 74 %.

Cette voie, plus favorable, est lié à l'absence de formation de dicétopipérazine. Les deux trimères **17a** et **17b** sont obtenus avec des rendements tout à fait corrects.

III.2 Déprotection et oligomérisation des unités de bases

III.2.1 Synthèse de l'hexa 2:1[α/α-*N*-amino]mère 20a de la série *N*-ter

La synthèse de l'hexamère **20a** a été réalisée suivant la voie décrite ci-dessous (Schéma 37).

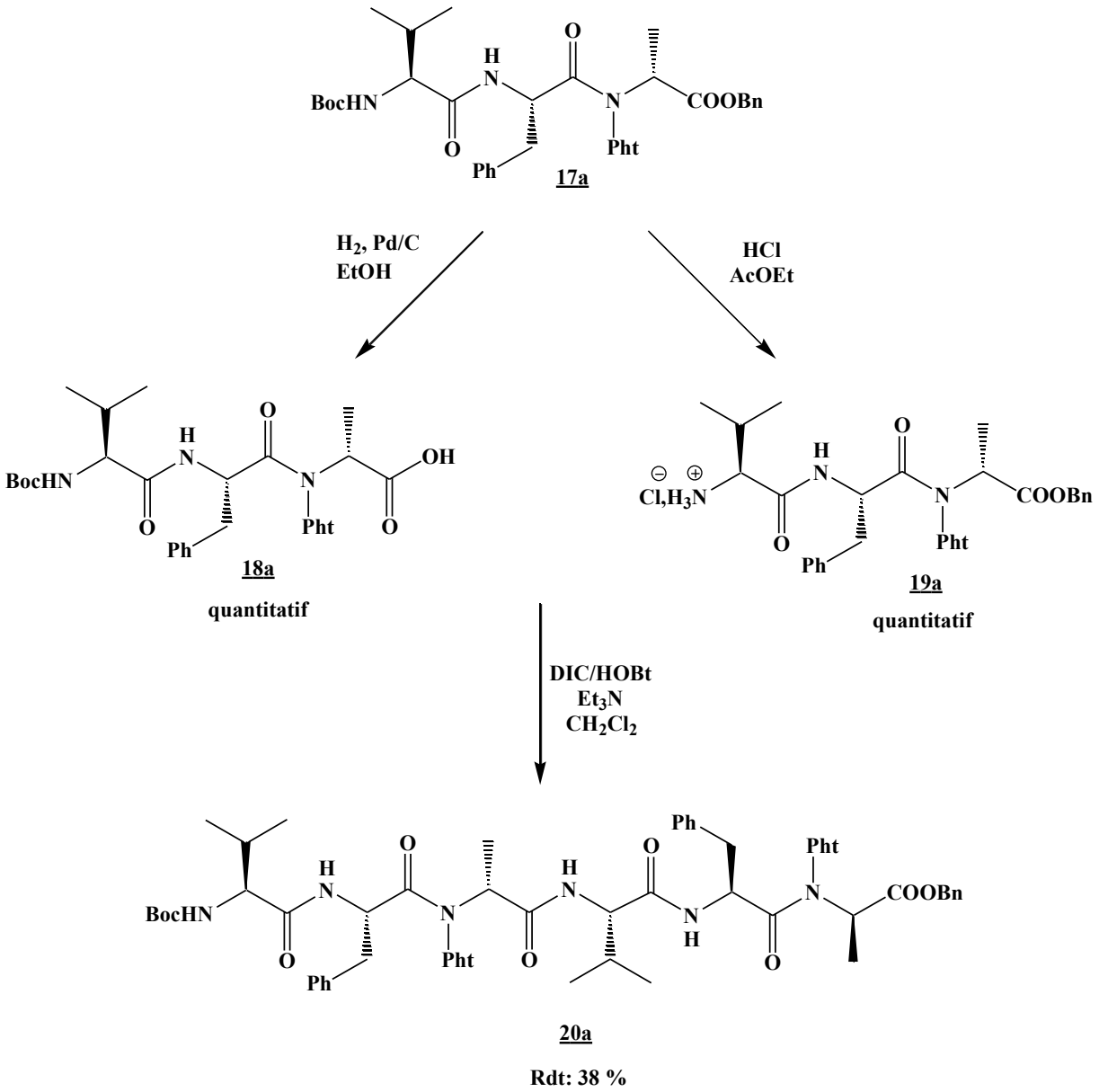


Schéma 37 Synthèse de l'hexa 2:1[α/α-*N*-amino]mères 20a de la série *N*-ter

Tout d'abord les déprotections des extrémités *C*- et *N*-terminales du composé **17a** sont toujours réalisées en utilisant les conditions décrites sur les 1:1[α/α-*N*-amino]mères. Les produits **18a** et **19a** sont obtenus avec des rendements quantitatifs.

L'oligomérisation a été tentée en utilisant DIC/HOBt comme agent de couplage. Le produit est obtenu avec un rendement moyen de 38 % toujours lié à la récupération des produits de départ. L'utilisation d'EDCI à la place du DIC conduit à des rendements inférieurs.

III.2.2 Synthèse de l'hexa 2:1[α/α-*N*-amino]mère 20b de la série *C*-ter

La synthèse de l'hexamère **20b** est réalisée par la méthode aux fluorures d'acide (Schéma 38).

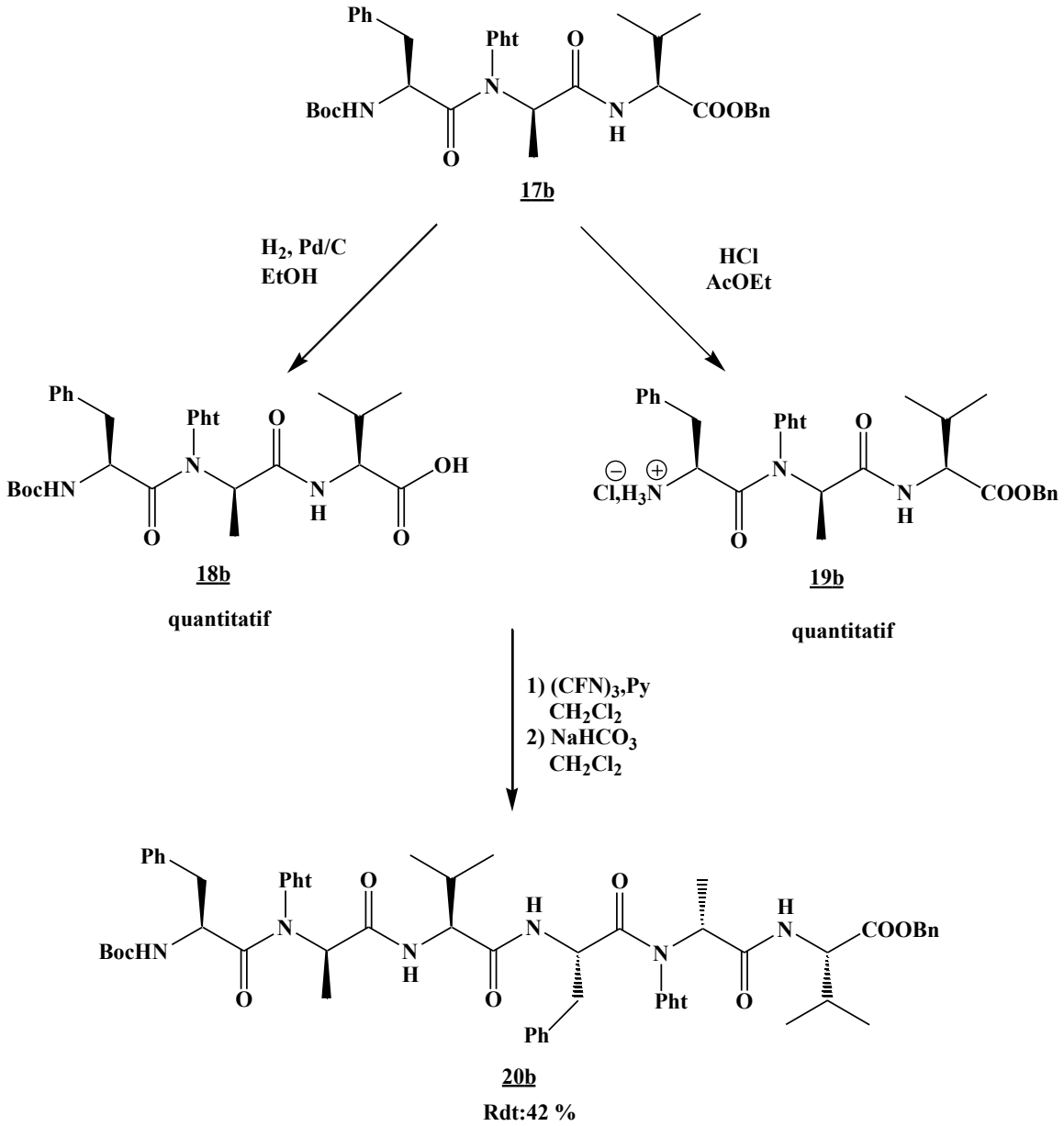


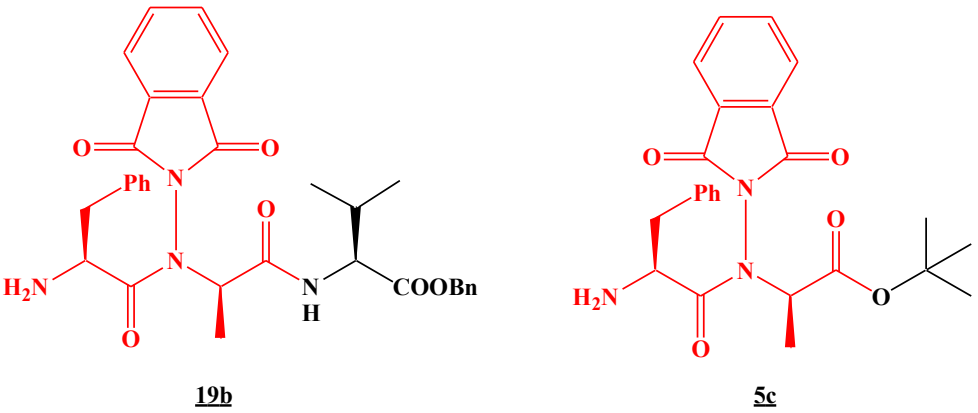
Schéma 38 Synthèse de l'hexa 2:1[α/α-*N*-amino]mère *C*-ter

Les composés **18b** et **19b** sont obtenus avec des rendements quantitatifs respectivement par hydrogénolyse et acidolyse du *N*-aminotripeptide **17b**.

L'utilisation de HOBt/DIC dans la formation de l'hexamère donne dans ce cas des rendements faibles de l'ordre de 15 %. Un essai par couplage au fluorure d'acide a permis d'obtenir le

produit attendu avec un rendement supérieur de 42 %. Ces rendements moyens sont toujours liés à un problème de réactivité.

Comme pour la synthèse des 1:1[α/α-*N*-amino]mères, une différence de réactivité existe entre les deux séries voisines *N*-ter et *C*-ter. Dans ce cas, le faible rendement en oligomérisation pourrait avoir la même explication que pour les 1:1[α/α-*N*-amino]mères. Il existe d'ailleurs une analogie de structure entre les composés **19b** et **5c**, à qui nous avons attribué les problèmes de réactivité (Figure 10).



19b **5c**

Figure 10 Comparaison des structures des composés 19b et 5c

Cette analogie se retrouve au niveau du spectre proton du tripeptide **19b** qui présente comme dans le cas du composé **5c** un seul jeu de signaux pouvant indiquer une conformation uniquement *trans* du lien *N*-aminoamide.

Au contraire, le tripeptide **19a** présente deux jeux de signaux caractérisant toujours les conformations *cis* et *trans* du lien *N*-aminoamide. Il semble, au vu de ces données, que les problèmes de réactivité pourraient avoir des causes identiques.

Pour des raisons pratiques, nous avons finalement poursuivi la synthèse des oligomères uniquement à partir du *N*-aminotripeptide **17b** de la série C-ter.

III.2.3 Formation des 2:1 [α/α-*N*-amino]mères à 9 et 12 résidus

Suivant les protocoles déjà utilisés de déprotection et d'oligomérisation par les fluorures d'acides, nous avons réalisé la synthèse des 2:1 [α/α–*N*-amino]mères à 9 résidus, par couplage du trimère *C*-déprotégé **18b** et de l'hexamère *N*-déprotégé **22b**, puis à 12 résidus par couplage entre les deux hexamères déprotégés **21b** et **22b** (Schéma 39).

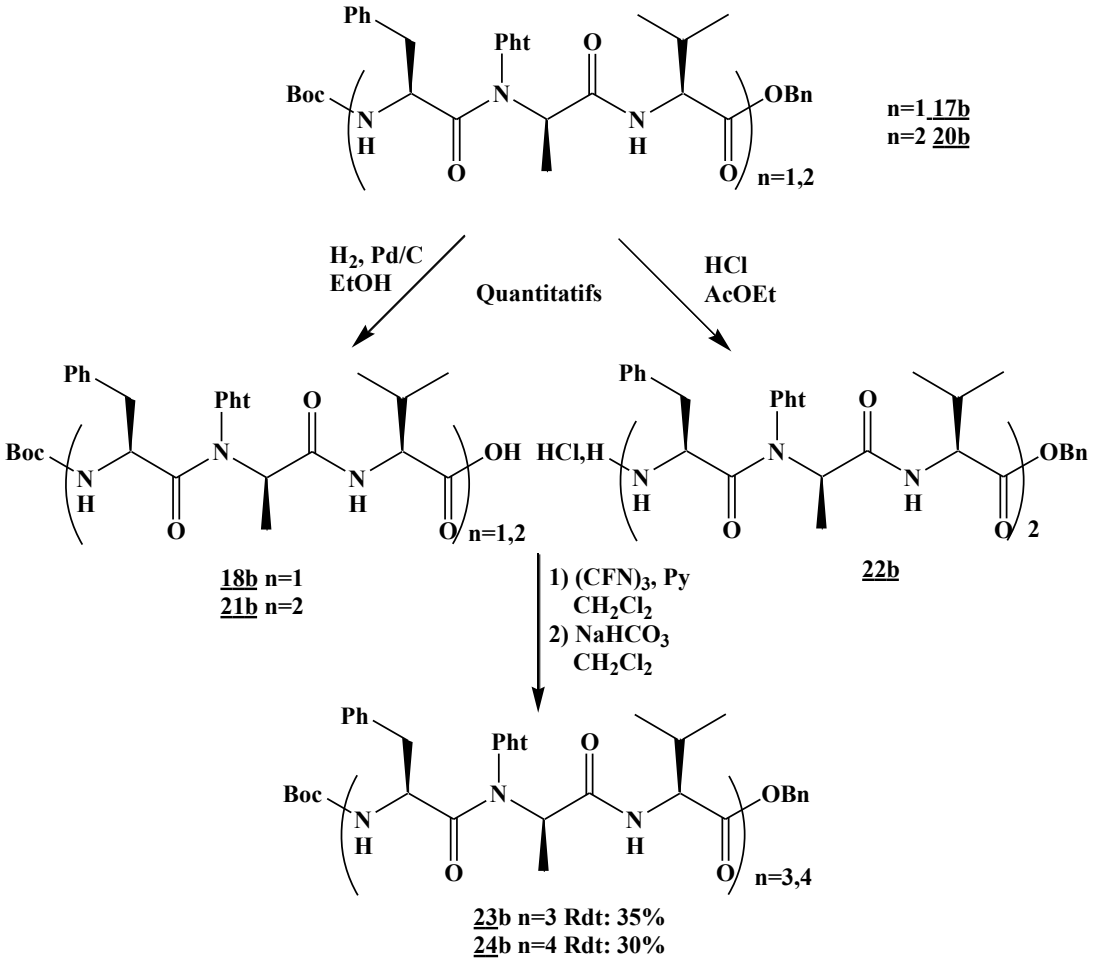


Schéma 39 Synthèse des 2:1 [α/α–*N*-amino]mères à 9 et 12 résidus

La synthèse de ces deux oligomères est réalisée avec des rendements satisfaisants et voisins de ceux obtenus pour la formation de l'hexamère **20b**.

Les méthodes mises au point pour la formation de 1:1 [α/α-*N*-amino]mères sont donc applicables à la synthèse des 2:1 [α/α-*N*-amino]mères totalisant à ce jour 12 résidus.

IV. Conclusion

La mise au point des meilleures conditions de déprotection sélectives des unités de base et d'oligomérisation, afin de réaliser la synthèse d'oligomères mixtes, a pu être menée avec succès.

Nous avons montré au cours de ce chapitre que nous avions réussi à synthétiser des unités de base pouvant être déprotégées sélectivement dans des conditions acides (HCl/AcOEt ou CF_3COOH/CH_2Cl_2) ou par hydrogénolyse (H_2/Pd) avec d'excellents rendements.

La réaction d'oligomérisation a pu être réalisée avec succès dans tous les cas par un couplage aux fluorures d'acide. Elle nous a permis d'obtenir des oligomères mixtes contenant jusqu'à 12 résidus de taille théoriquement suffisante pour visualiser une éventuelle structuration.

Certains problèmes récurrents de réactivité rencontrés peuvent être des éléments indicateurs d'un repliement voire d'une structuration particulière caractérisant les oligomères.

Notre deuxième objectif est donc maintenant de déterminer s'ils sont des foldamères. Pour cela, nous allons essayer, dans le second chapitre, de mettre en évidence une autostructuration éventuelle de ces oligomères par spectroscopies IR et RMN, par dichroïsme circulaire mais également par modélisation moléculaire.

Chapitre II: Etudes conformationnelles d'oligomères mixtes: nouvelles familles de Foldamères

I.Introduction

La chimie des foldamères est un domaine très vaste impliquant des structures diverses et variées. Les foldamères sont classés en trois familles : les peptidomimétiques, les nucléotidomimétiques et les abiotiques constitués d'unités aromatiques.

De ce fait, préalablement à l'étude structurale des différents oligomères synthétisés, nous présenterons des éléments d'analyse nécessaires à la bonne compréhension de nos résultats.

II. Les foldamères

II.1 Organisation structurale des foldamères

II.1.1 Rappel: Notation et types de structure rencontrés dans les peptides naturels

Les oligomères présentés dans le chapitre 1 appartiennent à la famille des peptidomimétiques. Certaines caractéristiques conformationnelles des peptides naturels tels les angles dièdres, les structures secondaires sont des éléments qui peuvent se retrouver également dans nos molécules.

II.1.1.1 Description du squelette peptidique

Le squelette peptidique est un enchaînement de (S)-α-aminoacides reliés entre eux par des liens amides. Il est caractérisé par trois angles de torsions ou dièdres notés ψ, ϖ, ϕ. (Figure 11).

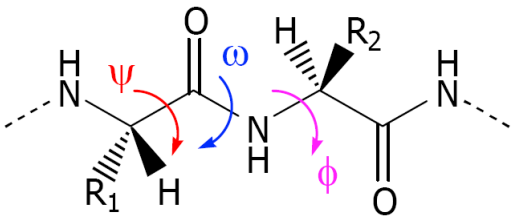


Figure 11 Différents angles de torsions d'un squelette peptidique

ψ est l'angle formé par les quatre atomes consécutifs du squelette NH-Cα-CO-NH

ϖ est l'angle formé par les quatre atomes consécutifs du squelette Cα-CO-NH-Cα.

ϕ est l'angle formé par les quatre atomes consécutifs du squelette CO-NH-Cα-CO

Le signe de chaque angle est positif lorsque l'observateur, situé du coté *N*-terminal voit la partie *C*-terminale tourner dans le sens des aiguilles d'une montre (Figure 12).

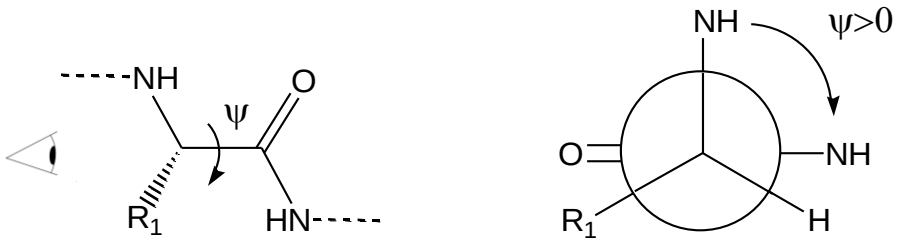


Figure 12 Mesure d'un angle dièdre

La liaison amide est plane du à son caractère partiellement double. La valeur de l'angle ϖ est donc voisine de 0° ou 180° en fonction de la conformation *cis* ou *trans* de la liaison amide. Les angles ϕ et ψ correspondent à des degrés de liberté de la chaîne peptidique. Cependant, toutes les valeurs de ϕ et ψ ne sont pas accessibles soit en raison de contraintes stériques, soit en raison de la formation de liaisons hydrogène limitant les degrés de liberté de la chaîne peptidique. Ramachandran[42] a réalisé une étude systématique des valeurs d'angles dièdres possibles qu'il a représenté sous forme d'un graphique nommé: Diagramme de Ramachandran (Figure 13)

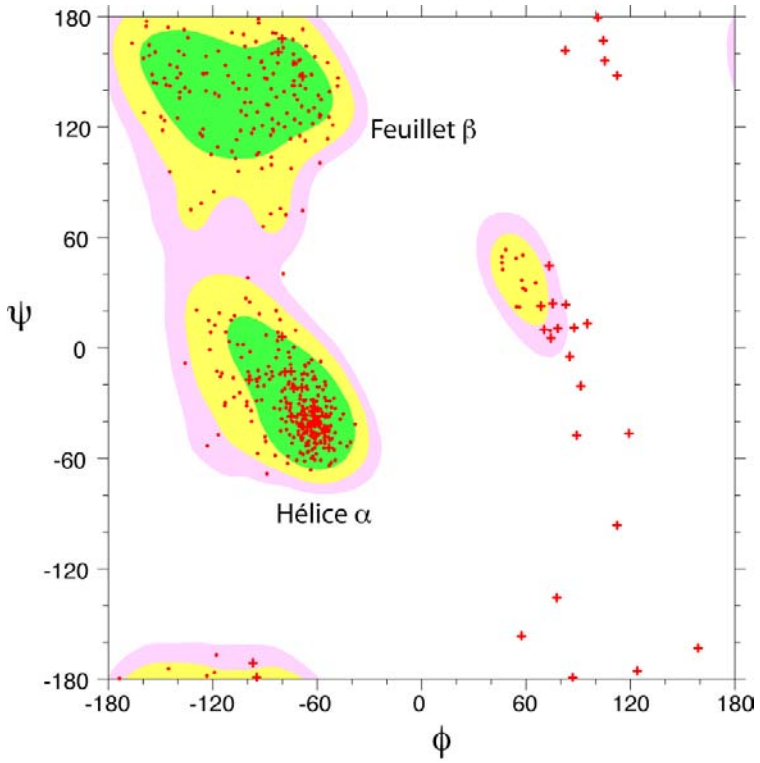


Figure 13 Valeurs des angles ϕ et ψ permises dans les protéines

[42] Ramachandran, G. N.; Ramakrishnan, C.; Sasisekharan, V. *J. Mol. Biol.* **1963,** *7*, 95-99.

Trois zones énergétiquement favorables, dans lesquelles se retrouve la majeure partie des acides aminés, peuvent être visualisées sur le diagramme. Les deux principales zones correspondent aux deux structures secondaires les plus fréquentes que sont les hélices α et les feuillets β. Toutefois deux acides aminés possèdent un caractère particulier: la glycine par l'absence de chaîne latérale présente une plus grande variété d'angles dièdres, la proline, au contraire, par la présence d'un cycle pyrrole se caractérise par sa valeur d'angle dièdre ϕ contraint.

II.1.1.2 La liaison hydrogène

Dans les peptides, la liaison hydrogène s'établit entre un CO (accepteur) d'un résidu i et le NH (donneur) d'un résidu i+x ou i-x et se caractérise par une distance optimale N/O comprise entre 2.8 et 3 Å et un angle optimal NHO proche de 160°. Cette liaison hydrogène conduit à la formation de pseudocycle à n atomes, notés Cn (Figure 14). Les liaisons en C_7, C_{10} et C_{13} sont constitutives des repliements les plus présents à l'état naturel et seront présentées par la suite. Les liaisons de type C_5, C_{11} sont plus rares: elles s'établissent dans le sens inverse entre le NH d'un résidu i et le CO du résidu i ou i-2.[43]

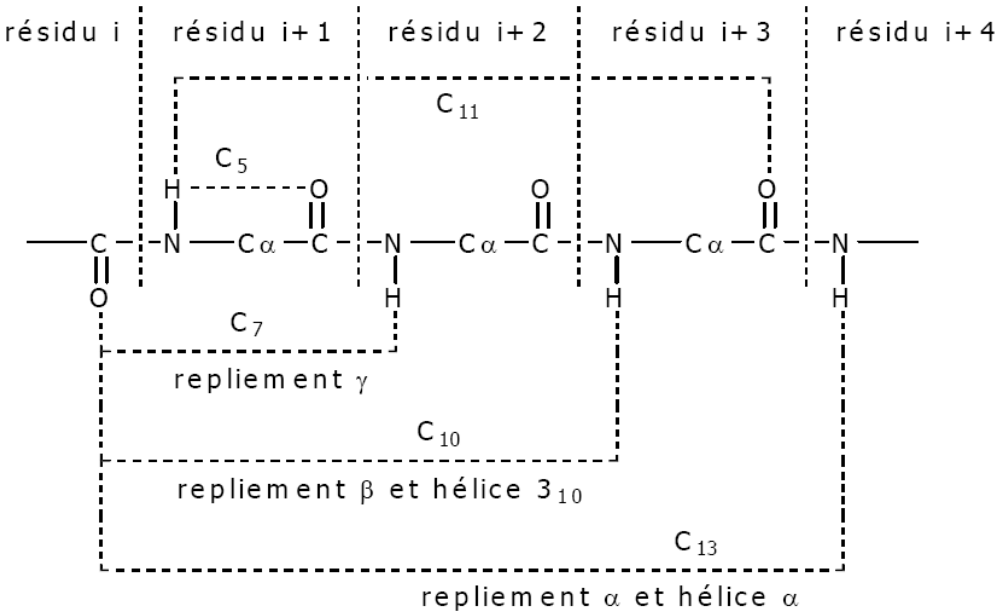


Figure 14 Différentes liaisons hydrogène rencontrées dans les peptides

[43] Cung, M.; Marraud, M.; Neel, J. *Ann.Chim.* **1972,** *7*, 183-209.

II. 1.1.3 Les coudes ou turns

Les coudes sont des éléments de structures localisées constitués en général de 3 ou 4 résidus maximum. Leur formation est principalement due à l„existence d'une liaison hydrogène.

- les coudes γ:

Ils présentent une liaison hydrogène de type C_7, c'est-à-dire une liaison hydrogène entre le résidu i et i+2. Ce coude a été mis en évidence sur des dipeptides en solution[10,44] mais aussi sur des protéines cristallisées.[45] Il existe deux types de liaison C_7 en fonction de la position pseudoéquatoriale (γ-turn inverse) ou pseudoaxiale (γ-turn classique) de la chaîne du résidu i+1. (Figure 15)

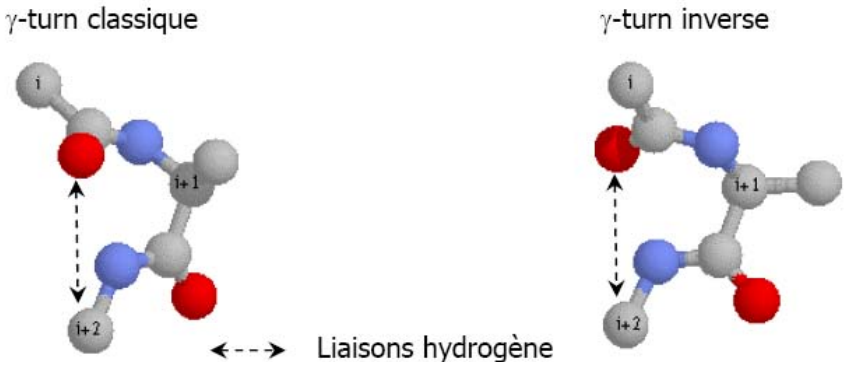


Figure 15 Représentation des γ-turns

Les angles φ et ψ du résidu i+1 sont respectivement de +80.0° et -65.0° dans le γ-turn classique et de -80.0° et +65.0° dans le γ-turn inverse. La position équatoriale du γ-turn inverse est plus stable que la position axiale du γ-turn classique.

- les coudes β:

Ils sont liés à la formation d'un conformère C_{10}, par liaison hydrogène entre le résidu i et i+3. Ils ont été découverts dans des structures cristallines du ferrichrome A[46] et de la soie „„chrysopa ''.[47] Ce motif architectural s'est révélé être un élément majeur dans la conformation spatiale des protéines globulaires. Il en existe un certain nombre classé par types en fonction des

[10] Dupont, V.; Lecoq, A.; Mangeot, J. P.; Aubry, A.; Boussard, G.; Marraud, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993,** *115*, 8898-8906.
[44] Boussard, G.; Marraud, M.; Aubry A. *Biopolymers* **1979,** *18*, 1297-1331.
[45] Milner-White, E. J. *J. Mol. Biol.* **1990,** *216*, 385-397.
[46] Zalkin, A.; Forrester, J. D.; Templeton, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966,** *88*, 1810-1814.
[47] Geddes, A. J.; Parker, K. D.; Atkins, E. D. T.; Beighton, E. *J. Mol. Biol.* **1968,** *32*, 343-344.

caractéristiques des angles dièdres des résidus i+1 et i+2. Les deux principaux sont les types I et II (Figure 16).

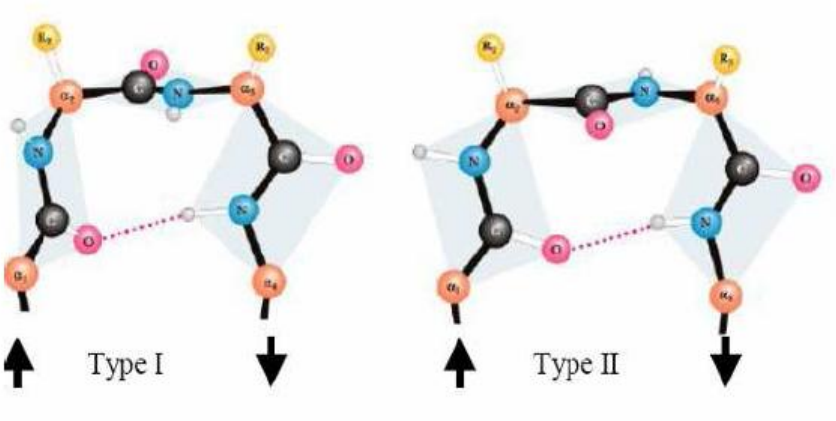


Figure 16 Coudes β de types I et II

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

II.1.1.4 Les hélices

La répétition de pseudocycles ou de coudes conduit à la formation d'hélices. Elles sont notées sous la forme $\mathbf{a_b}$ où **a** correspond aux nombres de résidus par pas d'hélice et **b** au nombre d'atomes dans le pseudocycle formé par la liaison hydrogène. D'autres paramètres sont aussi caractéristiques des hélices comme la longueur du pas exprimée en Å ou le sens d'enroulement: droite (P) ou gauche (M). Il existe, au sein des protéines principalement, 3 types d'hélices droites : les hélices 3_{10}, 3.6_{13} ou α et 4.1_{16} ou π (Figure 17).

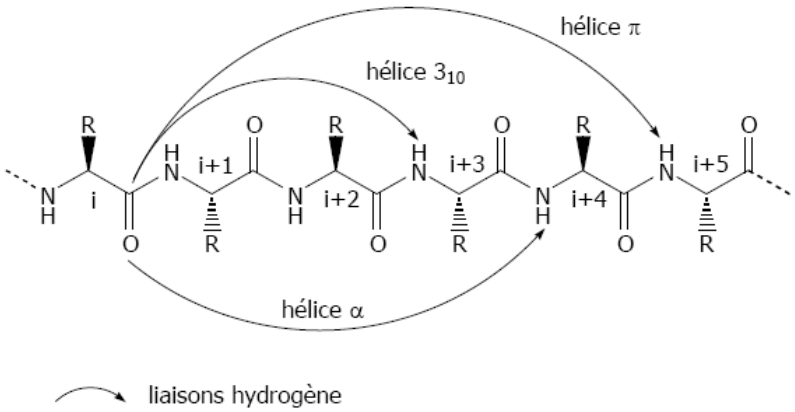


Figure 17 Types de liaisons hydrogène dans les différentes hélices

L'hélice α est la plus fréquente au sein des peptides ou des protéines. Elle se caractérise par un pas d'hélice mesurant 5.4 Å et une orientation des chaînes latérales vers l'extérieur de l'hélice (Figure 18).

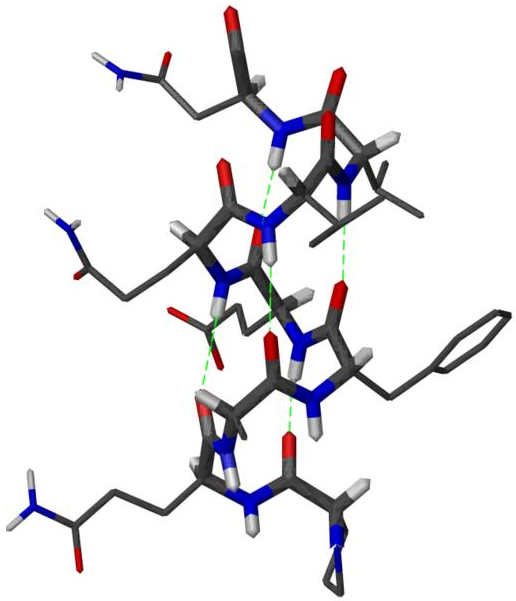


Figure 18 Structure d'une hélice α

Cette structure, prédite par Pauling et Corey [48] en 1951 sur la base de données théoriques et expérimentales, a été finalement validée en 1958 grâce à la structure cristalline de la myoglobine.[49]

[48] Pauling, L.; Corey, R. B.; Branson, H. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1951,** *37*, 205-211.
[49] Kendrew, J. C.; Bodo, G.; Dintzis, H. M.; Parrish, R. G.; Wyckoff, H.; Phillips, D. C. *Nature* **1958,** *181*, 662-666.

II.1.1.5 Brin β (β-hairpin) et feuillets β

Ces structures proviennent d'interactions de type liaison hydrogène longue distance entre plusieurs brins peptidiques.

-brins β ou β-hairpin :

Cette structure simple est constituée de 2 brins antiparallèles séparés par un coude de 2 à 5 acides aminés. Ce coude permet la formation de multiples liaisons hydrogène entre les deux brins (Figure 19).

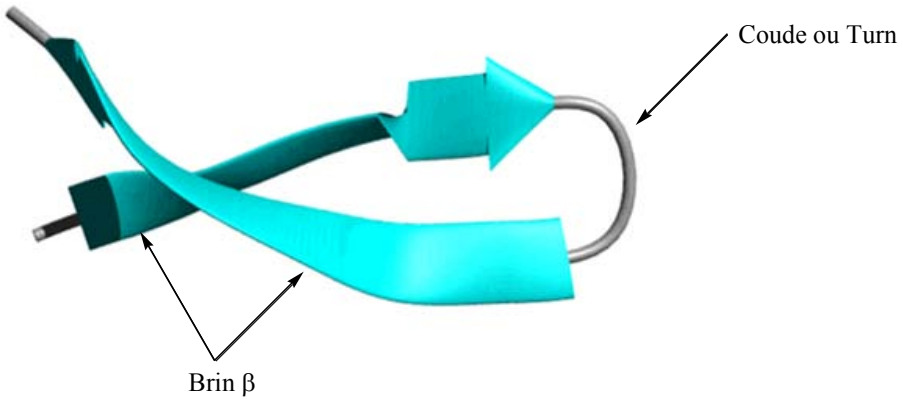


Figure 19 Représentation 3D d'un β-hairpin

Blanco[50] a montré que ces motifs pouvaient se former de façon stable en solution aqueuse sur des petites chaînes peptidiques de l'ordre de 15 à 20 acides aminés.

- Feuillet β

Cette structure plus stable résulte de l'association de plusieurs brins qui peuvent alors s'organiser de deux façons différentes au sein des protéines (Figure 20) :

[50] Blanco, F. J.; Rivas, G.; Serrano, L. *Nat Struct Mol Biol* **1994,** *1*, 584-590.

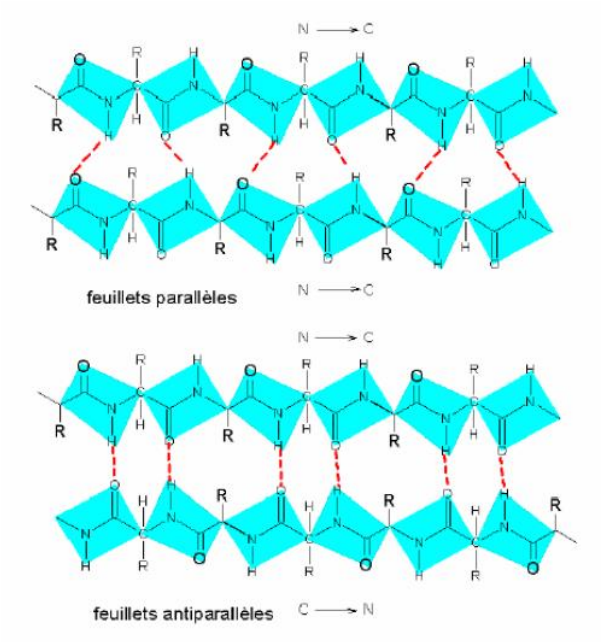


Figure 20 Représentation de feuillets β parallèles et anti-parallèles

- le feuillet β parallèle pour lequel l'orientation de deux brins successifs est la même, avec des angles dièdres ϕ = +139 ° et ψ= +113 °.

- le feuillet β anti-parallèle pour lequel l'orientation de deux brins successifs est inversée, avec des angles dièdres ϕ = -139 ° et ψ= +135 °.

Les principales caractéristiques structurales des peptides étant décrites, nous allons maintenant présenter quelques structures originales qui ont pu être obtenues sur des foldamères.

II.1.2 Structures secondaires dans les foldamères

Les exemples suivants non exhaustifs de foldamères peptidomimétiques ont été choisis soit pour leur importance historique soit pour leur pertinence vis-à-vis de nos structures. Un foldamère abiotique présentant le motif phtalimide sera aussi décrit.

II.1.2.1 Foldamères peptidomimétiques

- Peptoïdes

Les peptoïdes sont des polyglycines *N*-substituées: la chaîne latérale est donc portée par l'atome d'azote (Figure 21).[51]

[51] Simon, R. J.; Kania, R. S.; Zuckermann, R. N.; Huebner, V. D.; Jewell, D. A.; Banville, S.; Ng, S.; Wang, L.; Rosenberg, S.; Marlowe, C. K. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992,** *89*, 9367-9371.

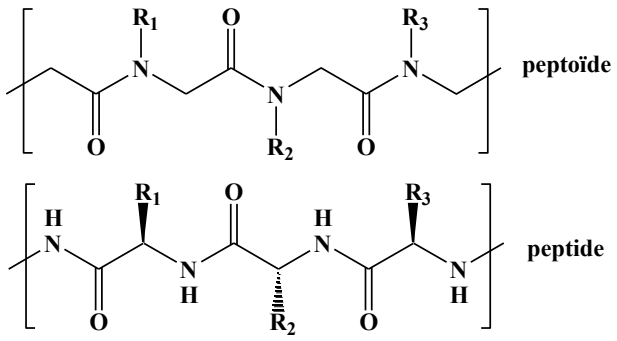


Figure 21 Structures d'un peptide et d'un peptoïde

Cette modification conduit à la fois à une perte de chiralité de l'oligomère et à l'absence des liaisons hydrogène liée à la disparition des NH amidiques. La formation de structure secondaire semblait donc hautement improbable.

Néanmoins, certains pentamères adoptent des structures hélicoïdales[52] dans une grande variété de solvants. Des calculs de modélisation[53] ont prédit une conformation en hélice stable avec tous les liens amides en forme *cis* similaire à une hélice de polyproline. Une étude par RMN[54] a confirmé ces résultats et mis en évidence une hélice avec un pas de 6 Å et contenant trois résidus.

- β-peptides

Cette famille, a l'origine du terme foldamère, a fait l'objet de très nombreux travaux au cours des 50 dernière années[55,56] principalement réalisés entre autre par les équipes de Gellman et de Seebach. Ils sont constitués de l'assemblage de β-aminoacides, contenant un carbone supplémentaire par rapport aux acides α-aminés naturels. Le squelette d'un β-peptide permet donc l'incorporation d'une ou plusieurs chaînes latérales. (Figure 22).

[52] Kirshenbaum, K.; Barron, A. E.; Goldsmith, R. A.; Armand, P.; Bradley, E. K.; Truong, K. T. V.; Dill, K. A.; Cohen, F. E.; Zuckermann, R. N. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998,** *95*, 4303-4308.
[53] Armand, P.; Kirshenbaum, K.; Falicov, A.; Dunbrack, J. R. L.; Dill, K. A.; Zuckermann, R. N.; Cohen, F. E. *Folding and Design* **1997,** *2*, 369-375.
[54] Armand, P.; Kirshenbaum, K.; Goldsmith, R. A.; Farr-Jones, S.; Barron, A. E.; Truong, K. T. V.; Dill, K. A.; Mierke, D. F.; Cohen, F. E.; Zuckermann, R. N.; Bradley, E. K. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998,** *95*, 4309-4314.
[55] Graf, R.; Lohaus, G.; Börner, K.; Schmidt, E.; Bestian, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962,** *1*, 481-488.
[56] Kovacs, J.; Ballina, R.; Rodin, R. L.; Balasubramanian, D.; Applequist, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965,** *87*, 119-120.

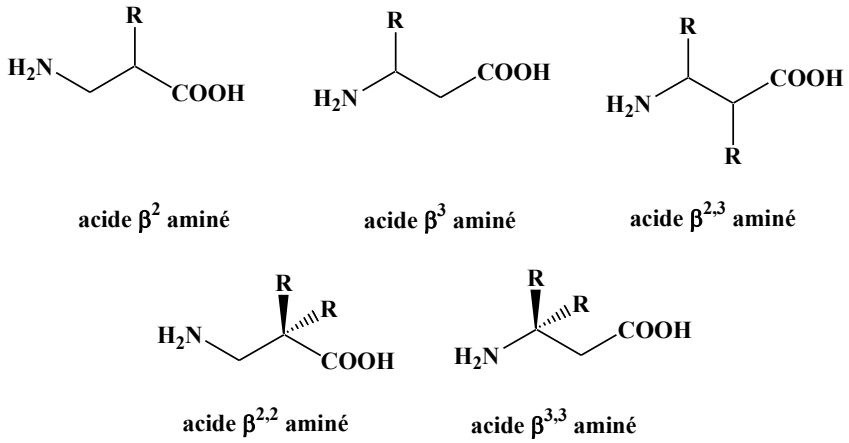


Figure 22 Familles des β-aminoacides

En 1996, l'existence d'une structure secondaire sous la forme d'une hélice 3_{14} a été mis en évidence par Seebach sur un hexamère constitué d'acides β^3-aminés[57] (Figure 23) puis d'acides β^2-aminés.[58]

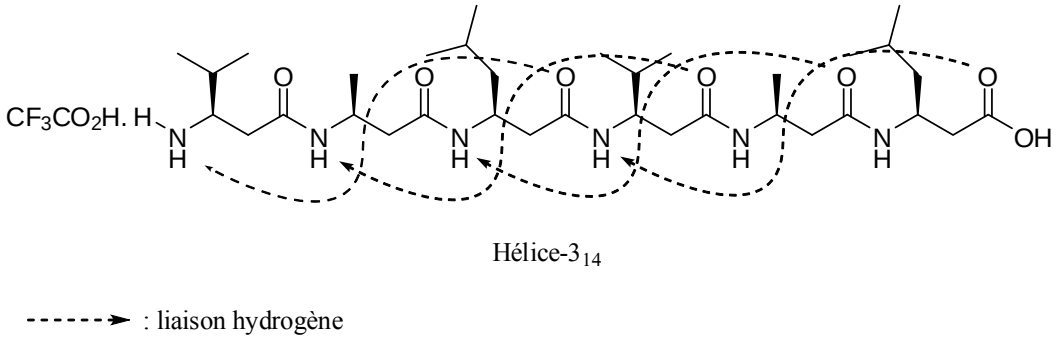


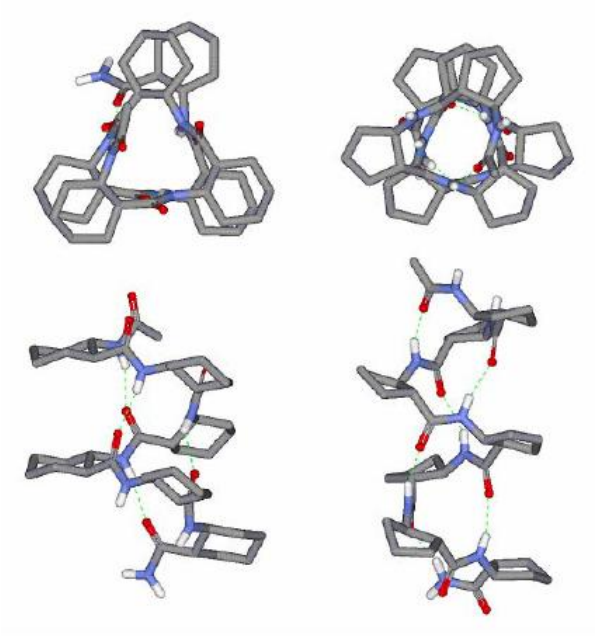
Figure 23 Structure secondaire d'un (L) β^3-peptide

Cette hélice gauche résulte de la formation d'un coude avec un angle dièdre θ (NH-Cα-Cβ-CO) de 60°. Les liaisons hydrogène se forment entre le NH d'un résidu i et le CO du résidu i+2 en sens inversé par rapport aux peptides naturels.

Gellman[59] s'est intéressé à des $\beta^{2,3}$-peptides dans lesquels les deux chaînes latérales forment un cycle. Ce cycle permet d'introduire une contrainte au niveau de l'angle dièdre θ. Par modélisation, il a été montré que dans le cas d'un cycle à 6, l'hélice 3_{14} est la plus stable en accord avec les résultats de Seebach obtenu sur les β^3-peptides. En effet la forme chaise du cycle

[57] Seebach, D.; Overhand, M.; N., F.; Kühnle, M.; Martinoni, B.; Oberer, L.; Hommel, U.; Widmer, H. *Helv.Chim.Acta* **1996,** *79*, 913-941.
[58] Hintermann, T.; Seebach, D. *Synlett* **1997**, 437-438.
[59] Christianson, L. A.; Lucero, M. J.; Appella, D. H.; Klein, D. A.; Gellman, S. H. *J. Comp. Chem.***2000,** *21*, 763-773.

à 6 conduit également a une valeur de l'angle θ de 60°. Dans le cas d'un cycle à 5, l'hélice de type 2.5_{12} est la plus stable (Figure 24).



Hélice 3^{14} **Hélice 2.5^{12}**

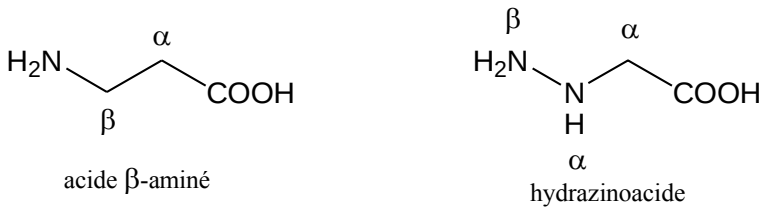
Figure 24 Structures hélicoïdales des $\beta^{2,3}$-peptides

Les travaux de Gellman[60,61,62,63] ont permis d'obtenir les premières structures cristallines d'hélice 3_{14} et 2.5_{12}.

-Les hydrazinopeptides

Les hydrazinopeptides sont des analogues des β-peptides, dans lesquels le carbone β du β-aminoacide est remplacé par un atome d'azote (Figure 25).

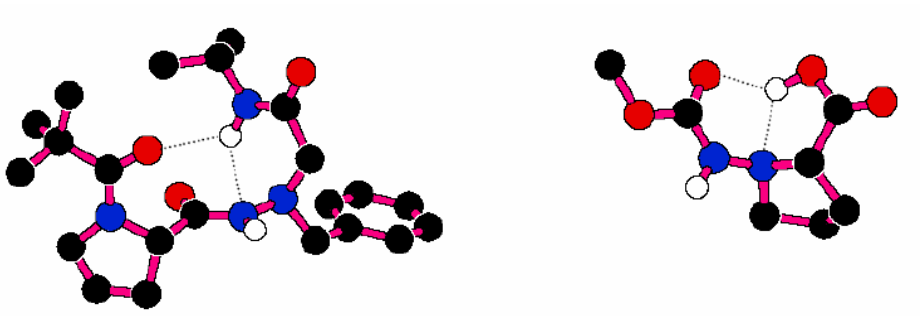
[60] Appela, D.; Christianson, L. A.; Klein, D. A.; Powell, D. R.; Huang, X. L.; Barchi, J. J.; Gellman, S. H. *Nature* **1997,** *3.87*, 381.
[61] Appella, D. H.; Christianson, L. A.; Karle, I. L.; Powell, D. R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999,** *121*, 6206-6212.
[62] Barchi, J. J.; Huang, X.; Appella, D. H.; Christianson, L. A.; Durell, S. R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000,** *122*, 2711-2718.
[63] Appella, D. H.; Christianson, L. A.; Klein, D. A.; Richards, M. R.; Powell, D. R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999,** *121*, 7574-7581.



acide β-aminé hydrazinoacide

Figure 25 Analogie de structure entre hydrazinoacide et acide β-aminé

La présence d'un NH supplémentaire ouvre la voie à la formation de nouvelles liaisons hydrogène et de ce fait à des structures originales. Les premières études structurales[64,65] sur le motif hydrazino ont été réalisées au laboratoire sur des séquences de petite taille (Figure 26).



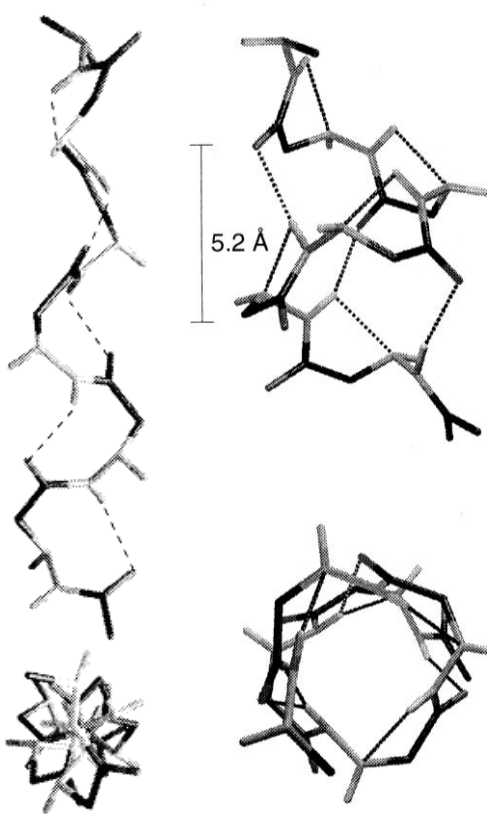
C_{11} C_8

Figure 26 Repliements d'hydrazinopeptides

Une interaction de type C_{11} a été mise en évidence dans le cas de PivProψ[CONH-NBn]-Gly-NHiPr et C_8 dans le cas de Moc-hProOH. Ces deux liaisons hydrogène constituent les premiers repliements décrits sur les hydrazinopeptides.

Par la suite, des travaux théoriques réalisées par Gunther et Hoffman[66] ont mis en évidence la possibilité d'une autostructuration des polyhydrazinopeptides (Figure 27).

[64] Viret, J.; Collet, A.; Pichon-Pesme, V.; Aubry, A. *New J. Chem.* **1988,** *12*, 253-256.
[65] Aubry, A.; Bayeul, D.; Mangeot, J.-P.; Vidal, J.; Sterin, S.; Lecoq, A. C. A.; Marraud, M. *Biopolymers* **1991,** *31*, 793-801.
[66] Gunther, R.; Hofmann, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001,** *123*, 247-255.



1.75_8 **3.3_{14}**

Figure 27 Hélices les plus stables sur un polyhydrazinopeptide

La conformation la plus stable calculée est une hélice de type 3.3_{14} différente de celle rencontrée dans les β-peptides. Gunther et Hoffmann ont décrit aussi comme possible une hélice 1.75_8 formée par un réseau de liaison hydrogène en C_8.

La première synthèse d'un polyhydrazinopeptide contenant 6 résidus a été réalisée par Lelais et Seebach.[67] Le spectre de dichroïsme circulaire montre des similitudes avec l'hélice 3_{14} des β-peptides. Cependant, la mauvaise résolution des spectres RMN dans divers solvants a empêché de déterminer précisément la structure.

Enfin l'équipe de P. Le Grel s'est intéressée à des analogues d'hydrazinopeptides que sont les aza-β^3-peptides[68,69] où la chaîne latérale est portée par l'atome d'azote ce qui a pour conséquence une perte de chiralité de la molécule (Figure 28).

[67] Lelais, G.; Seebach, D. *Helv.Chim. Acta* **2003,** *86*, 4152-4168.
[68] Cheguillaume, A.; Salaun, A.; Sinbandhit, S.; Potel, M.; Gall, P.; Baudy-Flocrh, M.; Le Grel, P. *J. Org. Chem.* **2001,** *66*, 4923-4929.
[69] Salaun, A.; Potel, M.; Roisnel, T.; Gall, P.; LeGrel, P. *J. Org. Chem.* **2005,** *70*, 6499-6502.

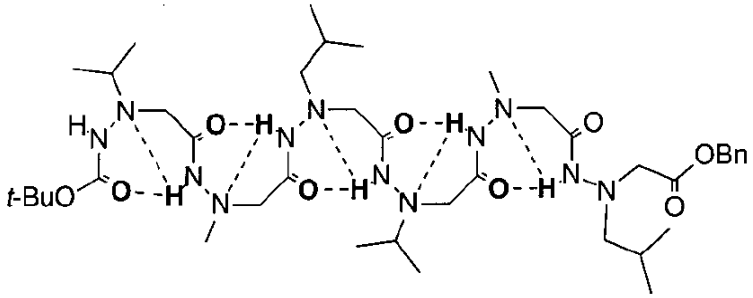


Figure 28 Représentation de l'organisation conformationnelle d'un aza-β^3-peptide

Cette famille présente une auto-structuration par un réseau de liaison hydrogène en C_8 bifide c'est-à-dire possédant deux élément accepteurs : les carbonyles et les azotes β.

II.1.2.2 Foldamère abiotique

Les foldamères abiotiques sont des oligomères non présents dans le vivant et composés d'unités aromatiques.

Sinkeldam[70] a montré que des polyureidophtalimides adoptent une structure hélicoïdale en solution (Figure 29).

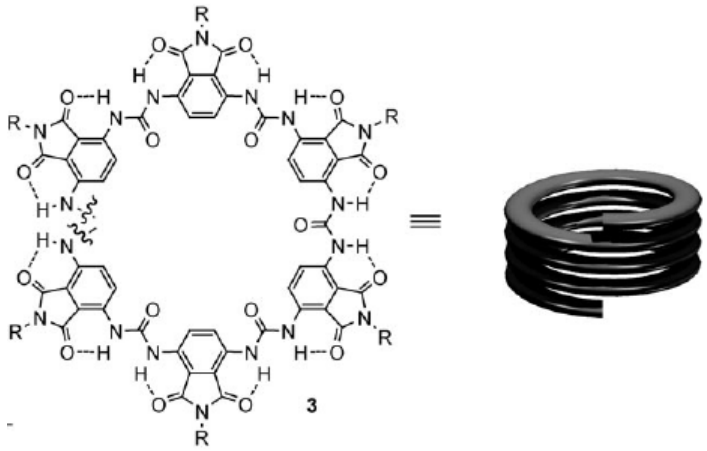


Figure 29 Formation d'une hélice d'un polyuréidophtalimide

L'hélice formée est induite par une conformation cisoïd de tous les motifs uréido formant un coude. L'angle du motif uréido est supérieur au 120° attendue en raison d'une liaison hydrogène intramoléculaire impliquant les motifs phtalimide. Le motif phtalimide de nos molécules peut donc aussi être envisagé comme accepteur possible de liaison hydrogène.

[70] Sinkeldam, R. W.; Van Houtem, M. H. C. J.; Pieterse, K.; Vekemans, J. A. J. M.; Meijer, E. W. *Chemistry - A European Journal* **2006,** *12*, 6129-6137.

II.1.2.3 Foldamères mixtes peptidomimétiques

La chimie des foldamères a permis la découverte de structures originales à partir de l'oligomérisation d'un même motif. Pour permettre d'augmenter de façon exponentielle le nombre de structures accessibles, l'association de deux motifs différents tels des α-et β-acides aminés a alors été envisagée. Ces oligomères ont permis de faire émerger de nouvelles organisations nommés Foldamères mixtes.

-Foldamères mixtes α/β

Gellman[6,71,72,73] s'est particulièrement intéressé à ces oligomères composés de résidus peptidiques α et β (Figure 30).

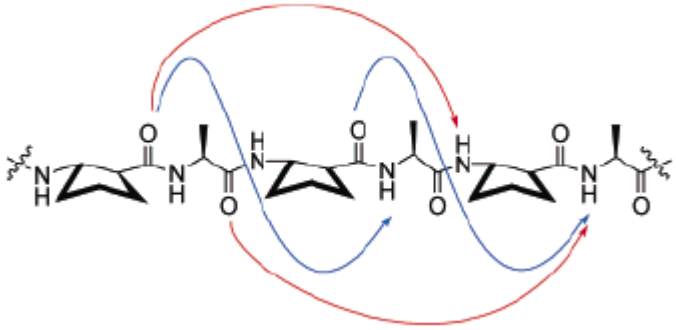


Figure 30 Réseau de liaisons hydrogène possibles dans les α/β peptides

L'existence de structures originales de type hélice 11 et hélice 15/14 a pu être mise en évidence.

-Foldamères mixtes α(L)/α(D)

La gramidicin A[74]est un pentadecapeptide contenant une alternance de résidus R et S et présentant une activité antimicrobienne. Elle présente une structuration particulière responsable de son activité biologique nommée hélice β.[75]

Ce terme, association des termes d'hélice et feuillet β, désigne une organisation en hélice simple ou double formée de feuillet β. Des recherches ont été entreprises afin de réaliser des structures analogues basées sur la répétition de résidus R et S (Figure 31).

[6] Schmitt, M. A.; Choi, S. H.; Guzei, I. A.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006,** *128*, 4538-4539.
[71]Hayen, A.; Schmitt, M. A.; Ngassa, F. N.; Thomasson, K. A.; Gellman, S. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004,** *43*, 505-510.
[72] Schmitt, M. A.; Weisblum, B.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004,** *126*, 6848-6849.
[73] Schmitt, M. A.; Choi, S. H.; Guzei, I. A.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005,** *127*, 13130-13131.
[74] Sarges, R.; Witkop, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1964,** *86*, 1861-1862.
[75] Urry, D. W. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1971,** *68*, 672-676.

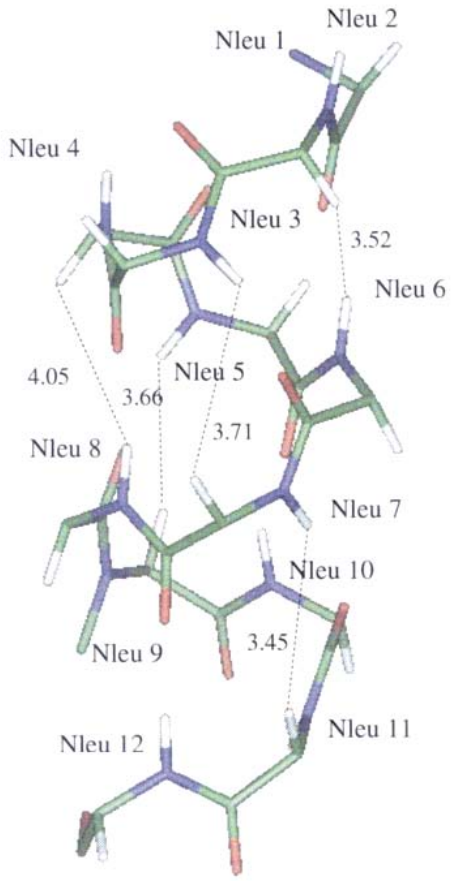


Figure 31 Structure modèle d'une hélice $\beta^{4.4}$

Navaro[76,77] montra qu'un oligomère de norleucine (R,S) adoptait dans le chloroforme une conformation stable en hélice simple $\beta^{4.4}$ ou double $\beta^{5.6}$.

II.2 Application des foldamères

Bien que la chimie des foldamères soit relativement récente, un certain nombre d'activités a déjà pu être détecté comme des propriétés antibiotiques,[78] ou des inhibitions d'interactions protéine-protéine. [79]

[76] Navarro, E.; Fenude, E.; Celda, B. *Biopolymers* **2004,** *73*, 229-241.
[77] Navarro, E.; Tejero, R.; Fenude, E.; Celda, B. *Biopolymers* **2001,** *59*, 110-119.
[78] Hamuro, Y.; Schneider, J. P.; DeGrado, W. F. *J. Am Chem. Soc.* **1999,** *121*, 12200-12201.
[79] Tamilarasu, N.; Huq, I.; Rana, T. M. Bioorg. Med. Chem. Lett. **2001,** *11*, 505-507.

II.2.1 Propriétés anti-microbienne

De nombreux peptides à activité antibiotique ont été décrits aux siècles derniers tels les céphalosporines, la gramidicine etc. Certains révèlent un intérêt particulier puisqu'ils présentent une structuration en hélice. Il a d'ailleurs pu être montré que la conservation de l'hélice était nécessaire à l'activité.[80] En revanche la modification des résidus tout en maintenant l'hélicité permet de conserver l'activité indiquant une reconnaissance non spécifique au niveau des bactéries. Le mécanisme d'action de ces antibiotiques passe donc par la formation de canaux grâce aux hélices à travers la membrane bactérienne, provoquant la lyse de la cellule. La sélectivité de ces antibiotiques vis-à-vis des membranes cellulaires est liée à l'établissement d'interactions électrostatiques entre les charges positives du peptide et les charges négatives de la surface des membranes bactériennes. Ceci explique l'intérêt de certaines équipes de chercheurs pour la synthèse de foldamères hélicoïdaux.

L'équipe de De Grado a proposé un *de novo* design[78] pour des antibactériens à partir d'une hélice de type 3_{14} avec la répétition de la triade leucine, isoleucine, lysine qui conduit à une structure amphipatique (Figure 32)

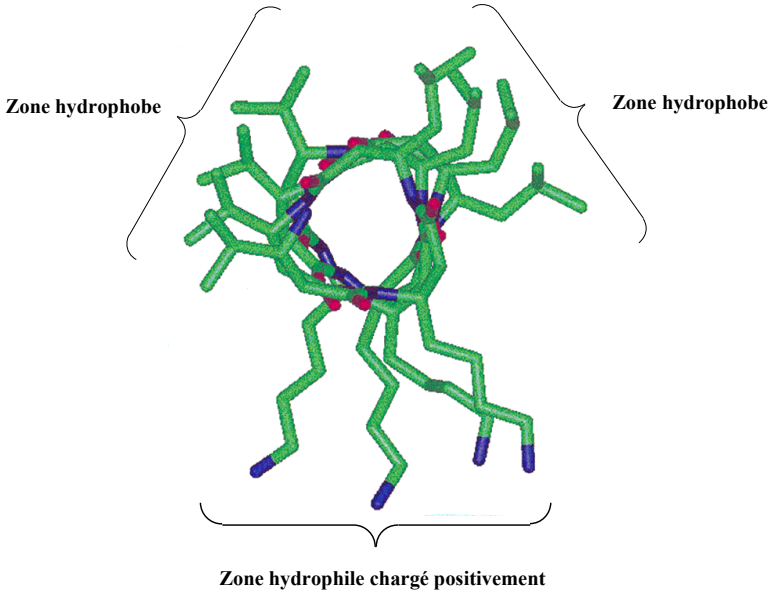


Figure 32 Modèle moléculaire de l'hélice 3_{14} (Leucine, Valine, Lysine)

[78] Hamuro, Y.; Schneider, J. P.; DeGrado, W. F. *J. Am. Chem. Soc.***1999,** *121*, 12200-12201.
[80] Pérez-Payá, E.; Houghten, R. A.; Blondelle, S. E. *J. Biol. Chem.* **1995,** *270*, 1048-1056.

Ces molécules présentent une très bonne activité antibactérienne mais une mauvaise sélectivité lié à une trop grande hydrophobicité de ces chaînes latérales. La modification de la balance hydrophobe/hydrophile par le remplacement de la valine par l'alanine a permis d'augmenter significativement la sélectivité.[81] Sur ce design, plusieurs équipes travaillent à la réalisation de β-peptides (Figure 33) présentant différents types d'hélices 3_{14}[82,83], 2.5_{12}[84,85], hélice 12/10.[86]

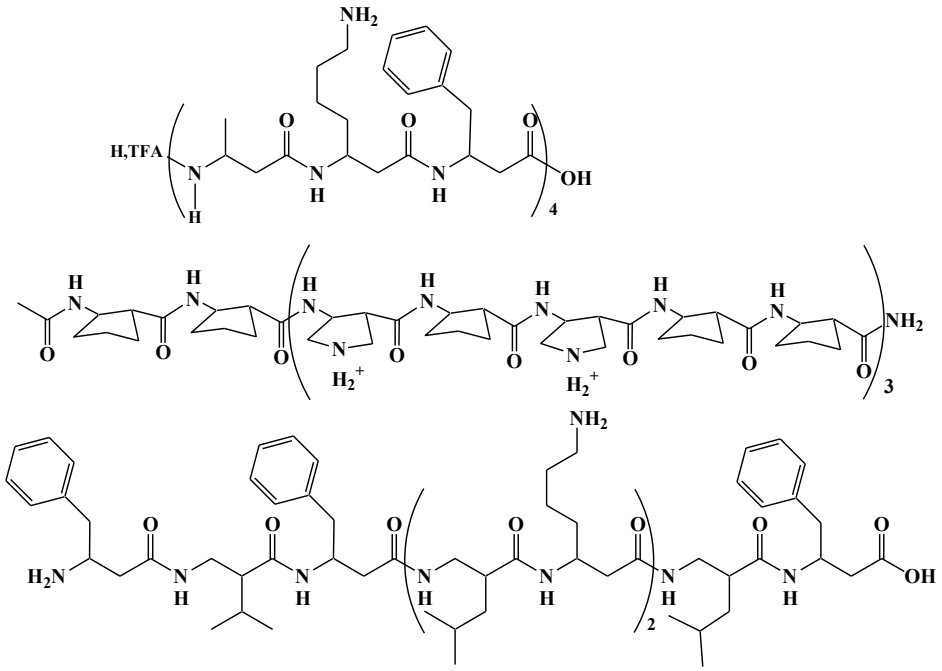


Figure 33 Candidats antibactériens en série β-peptidiques

Ces travaux montrent que les β-peptides sont de bons candidats biologiques comme antibactériens du fait du mécanisme d'action non spécifique. Les recherches se sont élargies à tous foldamères présentant une hélicité amphiphile avec une zone cationique.[87,88]

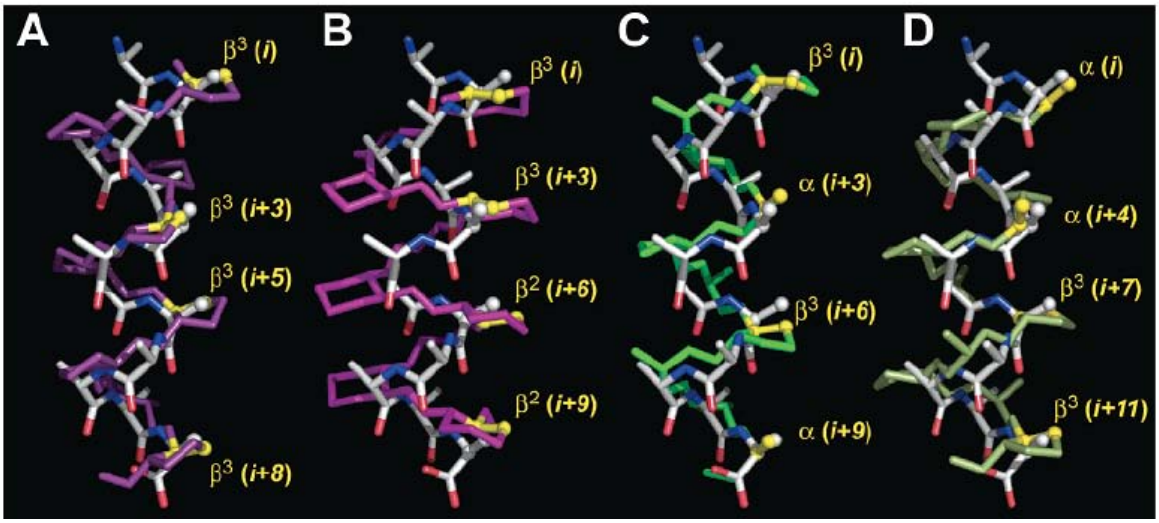
[81] Liu, D.; DeGrado, W. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001,** *123*, 7553-7559.
[82] Arvidsson, P. I.; Frackenpohl, J.; Ryder, N. S.; Liechty, B.; Petersen, F.; Zimmermann, H.; Camenisch, G. P.; Woessner, R.; Seebach, D. *ChemBioChem* **2001,** *2*, 771-773.
[83] Raguse, T. L.; Porter, E. A.; Weisblum, B.; Gellman, S. H. *J. Am.Chem. Soc.* **2002,** *124*, 12774-12785.
[84] Porter, E. A.; Wang, X.; Lee, H.-S.; Weisblum, B.; Gellman, S. H. *Nature* **2000,** *404*, 565-565.
[85]Epand, R. F.; Umezawa, N.; Porter, E. A.; Gellman, S. H.; Epand, R. M. *Eur. J. Biochem.* **2003,** *270*, 1240-1248.
[86]Arvidsson, P. I.; Ryder, N. S.; Weiss, H. M.; Gross, G.; Kretz, O.; Woessner, R.; Seebach, D. *ChemBioChem* **2003,** *4*, 1345-1347.
[87]Violette, A.; Fournel, S.; Lamour, K.; Chaloin, O.; Frisch, B.; Briand, J.-P.; Monteil, H.; Guichard, G. *Chem. Biol.* **2006,** *13*, 531-538.
[88] Tew, G. N.; Liu, D.; Chen, B.; Doerksen, R. J.; Kaplan, J.; Carroll, P. J.; Klein, M. L.; DeGrado, W. F. Proc. Natl. Acad. Sci. USA **2002,** *99*, 5110-5114.

II.2.2 Interaction Foldamère-macromolécule

Dans le vivant, il existe de nombreuses interactions entre molécules liées à des phénomènes entre autres de reconnaissance (interaction protéines/oligosaccharide…), et de régulation (interaction protéine/protéine..).

Les foldamères, par leurs similitudes structurales, sont donc des candidats thérapeutiques intéressants pour la régulation de ces phénomènes.

A cet égard, les travaux réalisés par l'équipe de Gellmann[89,90,91] sur des β et α/β peptides mimant le domaine BH3 sont particulièrement intéressants. Des hélices α telle Bak^{BH3} sont connues comme ligand modulateur de l'activité des protéines de la famille Bcl-x_L. Cette famille intervient dans les phénomènes d'apoptoses cellulaires. Dés lors, la préparation de β ou α/β-peptides (Figure 34), capable de s'autoorganiser en hélice, sont des cibles intéressantes dans la régulation de ces interactions protéines-protéines.



(A) hélice 12, (B) hélice 14, (C) hélice 11, (D) hélice 14/15

Figure 34 Superposition d'une hélice α idéale (coloré par type d'atome) avec différents foldamères β (en magenta) et α/β (en vert ou jaune) peptidiques

Initialement la superposition d'hélices α vis-à-vis de différentes hélices de foldamères β et α/β peptidiques montrait une analogie dans l'arrangement des chaînes latérales et suggérait le bien

[89] Sadowsky, J. D.; Fairlie, W. D.; Hadley, E. B.; Lee, H.-S.; Umezawa, N.; Nikolovska-Coleska, Z.; Wang, S.; Huang, D. C. S.; Tomita, Y.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006,** *129*, 139-154.
[90] Horne, W. S.; Melissa , D. B.; Matthew , A. W.; Samuel , H. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008,** *47*, 2853-2856.
[91] Erinna , F. L.; Jack , D. S.; Brian , J. S.; Peter , E. C.; Kimberly , J. P.-K.; Peter , M. C.; Samuel , H. G.; Fairlie, W. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009,** *48*, 4318-4322.

fondé de cette stratégie. Toutefois les tests biologiques d'affinité de ces différentes hélices révélèrent la limite de cette approche puisque seules les hélices 14/15 présentèrent une certaine affinité vis-à-vis du site de liaison, mais inférieure de l'ordre de 50 fois à l'α-peptide Bak^{BH3}.Dans le cadre d'une amélioration de l'affinité de liaison, des oligomères chimériques constitués d'un fragment α/β à son extrémité *C*-terminale et α à son extrémité *N*-terminale ont été synthétisés. Ces composés ont permis récemment l'obtention d'une structure cristalline[91] montrant l'association de ce foldamère avec la protéine Bcl-x_L (Figure 35).

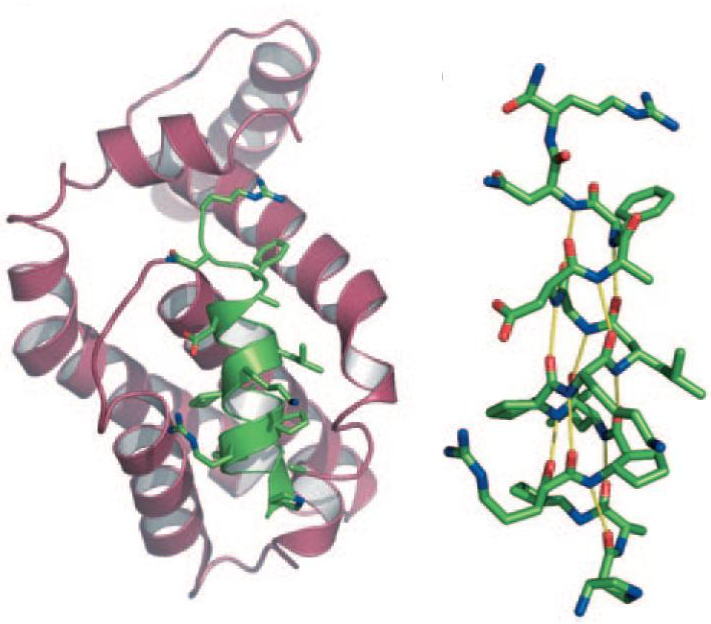


Figure 35 Structure RX du complexe protéine Bcl-x_L –Foldamère et représentation du foldamère α/β impliqué

Cette structure est extrêmement précieuse pour le design de futurs foldamères pour inhiber l'activité de cette famille de protéines. Ces résultats permettent donc d'envisager l'utilisation de foldamère pour inhiber des interactions protéine-protéine.

II.2.3 Autres applications

Dû à la très grande diversité des structures synthétisées, les foldamères ont des champs d'applications potentiellement très vastes:

[91] Erinna , F. L.; Jack , D. S.; Brian , J. S.; Peter , E. C.; Kimberly , J. P.-K.; Peter , M. C.; Samuel , H. G.; Fairlie, W. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009,** *48*, 4318-4322.

- Les aedamères (Aromatic Electron Donor-Acceptor foldamer) ont par exemple des applications potentielles dans le domaine des capteurs moléculaires du fait de leur changement de couleur en fonction de la température.[92]

- Les ligands peptoïdes permettent d'aider à la modulation de la réponse du système immunitaire et constituent donc une voie de traitement pour les maladies auto-immunes.[93]

- Des analogues de la somatostatine (hormone qui régule la sécrétion d'hormones digestives et de croissance) ont été réalisés en série β-peptidique montrant la possibilité d'utiliser des foldamères structurés de petite taille comme agents thérapeutiques.[94]

- Enfin, un peptoïde hélicoïdal[95] mimant la protéines C du surfactant pulmonaire est un agent thérapeutique utilisé dans le domaine médical.

II.3 Outils d'analyses conformationnelles des foldamères

L'analyse conformationnelle des foldamères est réalisée grâce à de nombreux outils physico-chimiques permettant d'obtenir les différentes données nécessaires à la détermination de leur organisation (Tableau 8).

[92] Nguyen, J. Q.; Iverson, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999,** *121*, 2639-2640.
[93] de Haan, E. C.; Wauben, M. H. M.; Grosfeld-Stulemeyer, M. C.; Kruijtzer, J. A. W.; Liskamp, R. M. J.; Moret, E. E. Bioorg. Med. Chem. **2002,** *10*, 1939-1945.
[94] Gademann, K.; Kimmerlin, T.; Hoyer, D.; Seebach, D. *J. Med. Chem.* **2001,** *44*, 2460-2468.
[95] Wu, C. W.; Seurynck, S. L.; Lee, K. Y. C.; Barron, A. E. CHem.Biol **2003,** *10*, 1057-1063.

Technique	Mise en évidence	Information structurale
Dichroïsme circulaire	Interaction entre chromophore, conformation locale d'un chromophore	Existence d'une structure secondaire (hélice, feuillet...)
Fluorescence		
Infrarouge	Agrégation, Liaisons de faible énergie (hydrogène, π-stacking)	Existence d'interactions
RMN (1D)		
RMN (2D)	Arrangement 3D des atomes en solution	Structure du composé en solution
Ultraviolet-visible	Interaction entre chromophore, conformation locale d'un chromophore	Existence d'interactions
Microscopie électronique	Visualisation des espaces réels de la structure et empilement à l'état solide	Structure cristalline du composé
Microcalorimétrie	Energie de structuration	Thermodynamique
Rayon X-cristallographie	Arrangement 3D des atomes à l'état solide	Structure cristalline du composé

Tableau 8 Techniques spectroscopiques et non spectroscopiques d'analyse des foldamères

Ces techniques ne sont toutefois pas toujours suffisantes pour déterminer leurs conformations. L'utilisation d'outils de modélisation peut aider à la résolution de la structure tridimensionnelle. Cet outil nécessite toutefois d'être confronté à des résultats expérimentaux.

Nous allons maintenant détailler certaines de ces techniques dont nous nous servirons pour l'analyse de nos oligomères.

II.3.1 Infrarouge

Chaque atome dans une molécule n'a pas une position fixe mais bouge au cours du temps par des phénomènes d'étirement, de torsion, de basculement des différentes liaisons. Ces mouvements de vibration sont associés à des niveaux d'énergie dont l'absorption se situe dans le domaine de l'infrarouge.

Les peptides présentent deux zones principales d'études :

- les bandes correspondant aux vibrations d'élongation C=O entre 1800 et 1580 cm^{-1}.
- les bandes correspondant aux vibrations d'élongation N-H entre 3520 et 3200 $cm^{-1.}$

L'existence d'une interaction impliquant un vibrateur N-H ou C=O va conduire à une perturbation des phénomènes de vibration caractérisée par un glissement de la bande d'absorption vers les faibles longueurs d'ondes.

Il est par exemple couramment admis dans la littérature[96] qu'un NH amidique lié par liaison hydrogène a une bande d'absorption IR en dessous de 3400 cm^{-1}(Figure 36).

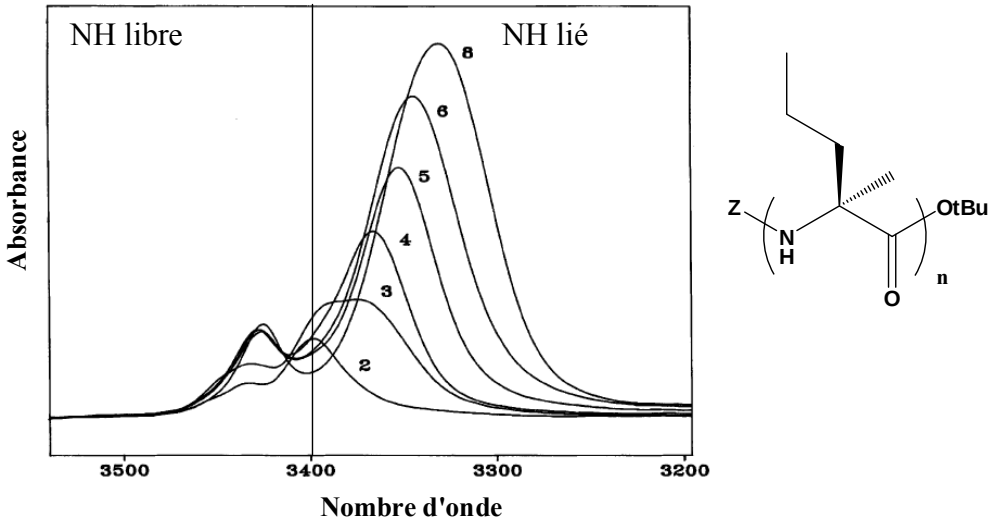


Figure 36 Spectres IR (1mM) d'une famille de foldamère avec n=2-8

Le spectre IR de la Figure 36 montre une bande NH à 3430 cm^{-1} correspondant à une bande de NH libre présente sur l'ensemble des oligomères (n=2-6,8). Des bandes vers 3398 cm^{-1} sont visualisées uniquement dans le dimère et trimère et caractérisent des liaisons hydrogène très faibles généralement visibles sur des oligomères intermédiaires en taille. A partir du trimère, une bande NH liée (3368-3328 cm^{-1}) apparaît et devient de plus en plus intense et avec une longueur d'onde de plus en plus basse. L'augmentation de l'intensité indique que tous les protons amide supplémentaires sont liés, alors que le déplacement vers les faibles longeurs d'onde montre un renforcement des liaisons hydrogène lié à un effet coopératif entre elle. La multiplicité et le chevauchement des bandes NH ou CO rend difficile voire impossible une attribution précise en particulier sur certains oligomères.

[96] Formaggio, F.; Crisma, M.; Toniolo, C.; Broxterman, Q. B.; Kaptein, B.; Corbier, C.; Saviano, M.; Palladino, P.; Benedetti, E. *Macromolecules* **2003,** *36*, 8164-8170.

L'attribution est cependant possible dans certains cas grâce à des méthodes de déconvolution. En outre, l'infrarouge par son temps d'expérience très court peut permettre de visualiser des phénomènes conformationnels intermittents impossible à visualiser en RMN (Figure 37)[97].

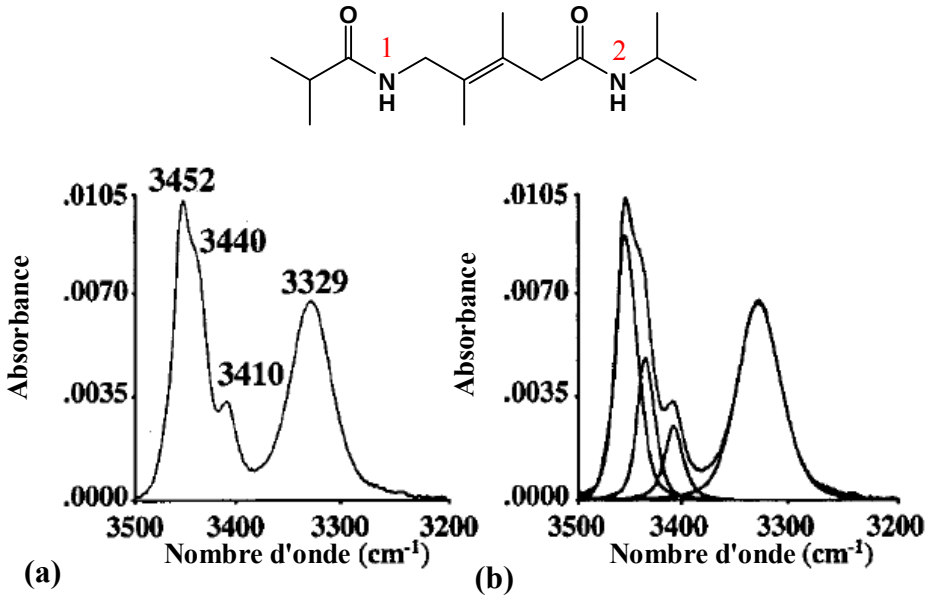


Figure 37 Spectre IR (a) et sa déconvolution (b)

Les spectres de la Figure 37 présentent 4 bandes NH déterminées par déconvolution pour seulement deux groupements NH ce qui montre l'existence d'un équilibre conformationnel au sein de la molécule. La bande à 3452 cm^{-1} a été attribuée au NH^1 et les trois autres bandes au NH^2 indiquant l'existence de trois conformations en solution :

- La bande à 3440 cm^{-1} correspond à une forme libre et donc étendue de la molécule
- La bande à 3329 cm^{-1} correspond à une forme liée et donc à un repliement en C_{10}
- La bande à 3410 cm^{-1} correspond à une forme intermédiaire qui est issue d'une interaction NH-π

L'IR est donc un outil permettant de mettre en évidence des interactions mais aussi de déterminer l'existence ou non d'une conformation unique en solution.

[97] Gardner, R. B.; Liang, G. B.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999,** *121*, 1806-1816.

II.3.2 Résonance magnétique nucléaire

La Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) est basée sur l'interaction entre un champ magnétique extérieur et celui porté par les particules d'un atome. Il n'est cependant pas possible de faire de la RMN sur tous les noyaux. Il faut pour que cela soit possible que le spin nucléaire global soit non nul ce qui est le cas pour les noyaux ^{1}H ,^{15}N, ^{31}P et ^{13}F. En présence de ce champ magnétique extérieur, celui du noyau va s'orienter selon une direction identique puis revenir par un mouvement de précession à son état d'équilibre ce qui va permettre de donner une fréquence de résonance caractéristique du noyau. La RMN est aujourd'hui un outil primordial dans la caractérisation des produits organiques.

D'un point de vue conformationnel, les informations obtenues diffèrent entre la RMN 1D où on s'intéresse à un seul noyau et la RMN 2D où on visualise des interactions spatiales ou covalentes entre deux atomes.

- RMN 1D

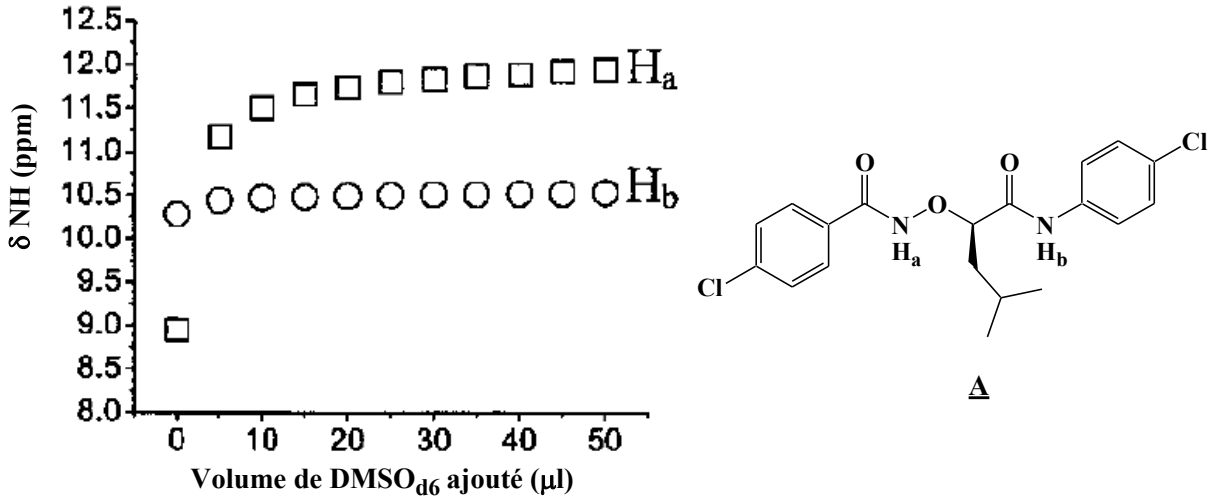
La RMN 1D sert principalement à mettre en évidence des liaisons hydrogène inter ou intramoléculaires.

La dilution permet d'observer l'établissement ou non de liaison hydrogène intermoléculaire. Dans le cas d'une liaison hydrogène intermoléculaire, le signal du proton impliqué se déplacera vers les champs forts alors que les autres seront peu sensibles à la dilution.

Dans le cas de liaisons intramoléculaires, deux paramètres physiques sont utilisés pour déterminer l'existence ou non d'une liaison hydrogène: la température et les mélanges de deux solvants.

Des mélanges $CDCl_3$/DMSO-d_6 ont par exemple été utilisés par Yang et *al*[34] sur leur dérivé aminoxy (Figure 38).

[34] Yang, D.; Li, B.; Ng, F. F.; Yan, Y. L.; Qu, J.; Wu, Y. D. *J. Org. Chem.* **2001,** *66*, 7303-7312.



A

Figure 38 Influence de l'ajout de DMSO-d_6 sur le déplacement chimique des protons H_a et H_b

Le DMSO, par son groupement sulfoxyde, peut établir des liaisons hydrogène intermoléculaires avec tout proton NH ce qui induira un déplacement vers les champs faibles du signal (cas du proton H_a). En revanche un proton NH déjà impliqué dans une liaison hydrogène sera peu ou pas affecté par ce type d'interaction (cas du proton H_b).

Récemment, l'équipe de Philipe le Grel[98] a montré que l'on peut retirer des informations précieuses sur l'existence de liaison hydrogène par la mesure de la différence de déplacement chimique notée Δδ des deux protons d'un même amide primaire. Cette différence résulte d'une interaction de type liaison hydrogène qui va conduire à un déblindage du signal d'un des deux protons (Figure 39).

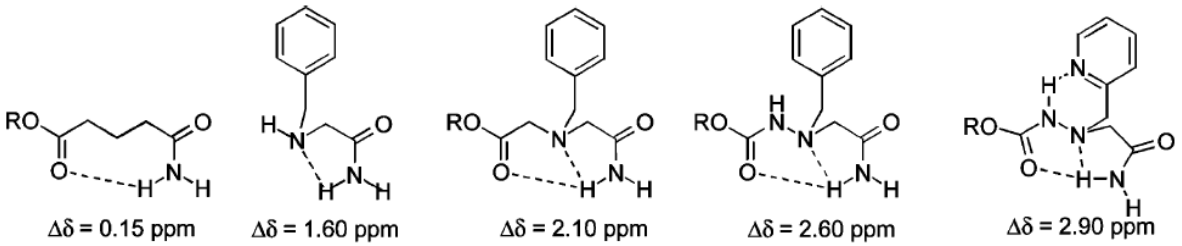


Figure 39 Valeur du Δδ de différents amides primaires

Ces travaux ont été réalisés pour permettre de mieux appréhender la conformation des hydrazinoturns des aza-β^3-peptides. Les valeurs de Δδ montrent qu'elles sont fonction de la force

[98] Salaun, A.; Favre, A.; Le Grel, B.; Potel, M.; Le Grel, P. *J. Org. Chem.* **2006,** *71*, 150-158.

de la liaison hydrogène et ont permis de prouver le caractère bifide des liaisons hydrogène des aza-β^3-peptides.

-RMN 2D

Aujourd'hui, un grand nombre de techniques de RMN 2D sont utilisées pour la résolution de la structure d'un composé. Pour l'analyse conformationnelle, les deux séquences qui nous intéressent sont la ROESY (Rotating frame Overhauser Effect SpectroscopY) et la NOESY (Nuclear Overhauser Effect SpectroscopY).

Ces deux séquences permettent de mettre en évidence l'existence d'un rapprochement spatial entre deux protons éloignés en interaction dipôle-dipôle dans l'espace. Ces interactions sont visibles pour des distances inférieures à 4 Å.

Nous présentons à titre d'exemple le spectre ROESY[34] du composé **A** (Figure 40).

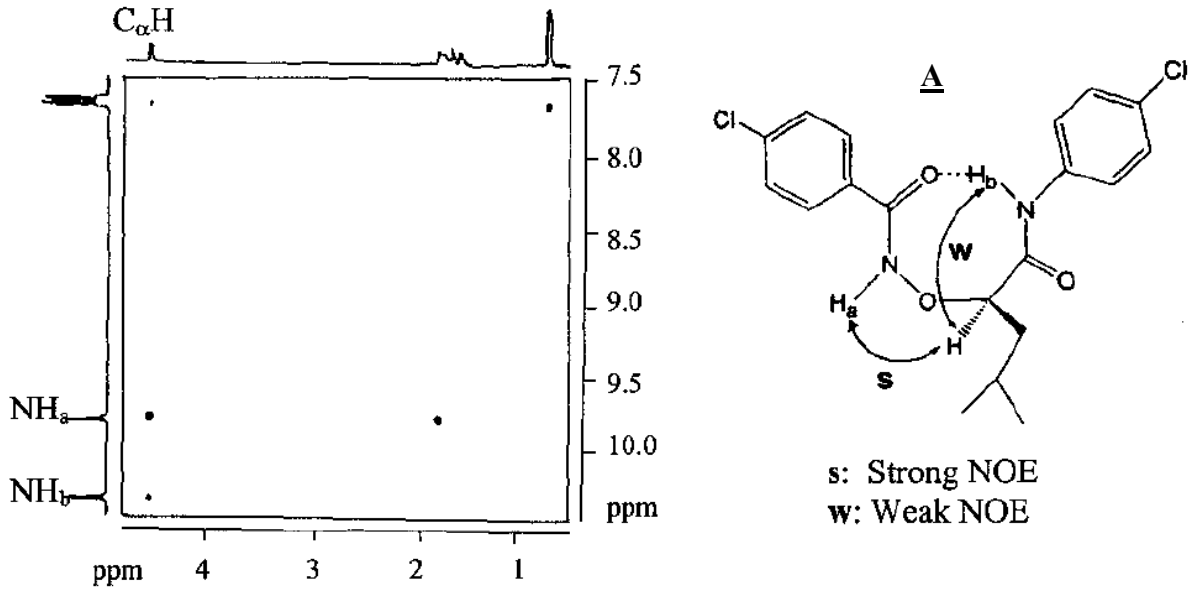


Figure 40 Spectre ROESY du composé A

Ce spectre permet de voir des corrélations NOE entre le proton du carbone α et les deux NH de la molécule. Cependant l'effet ROE est fort pour le proton H_a et faible pour le proton H_b, ce qui permet de déduire que le H_α est plus proche du proton H_a que H_b. Cette expérience permet de suspecter la présence d'une liaison hydrogène en C_8.

[34] Yang, D.; Li, B.; Ng, F. F.; Yan, Y. L.; Qu, J.; Wu, Y. D. *J. Org. Chem.* **2001,** *66*, 7303-7312.

II.3.3 Diffraction des rayons X

La diffraction des rayons X a été très longtemps la seule méthode permettant d'avoir des données conformationnelles très précises sur la structure tridimensionnelle des molécules. Elle présente cependant deux limitations majeures: d'une part cette technique nécessite l'obtention de monocristaux, d'autre part l'énergie de cohésion et d'empilement du cristal ne doit pas s'exercer au détriment des interactions intramoléculaires potentielles. Il faut donc être prudent dans la comparaison entre la forme cristalline et la forme en solution.

L'étude du composé **A** s'est terminée par une structure cristalline.

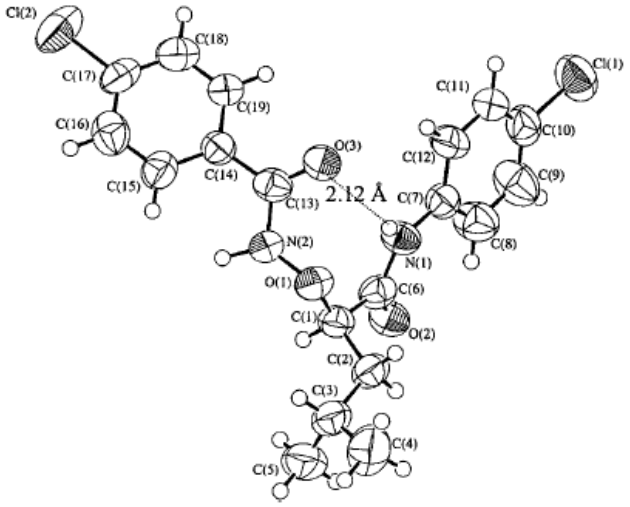


Figure 41 Structure cristalline du composé A

Comme supposé à la suite des expériences réalisées en solution, la structure cristalline confirme l'existence d'une liaison hydrogène en C_8. L'analyse du composé **A** montre l'importance de corréler les résultats des différentes techniques pour permettre d'appréhender précisément l'organisation conformationnelle d'une molécule.

II.3.4 Dichroïsme circulaire

Cette technique repose sur la différence d'absorption entre une lumière polarisée droite et gauche due à une asymétrie structurale. L'absence d'organisation régulière des chromophores de la molécule conduit à un spectre de dichroïsme circulaire avec un signal d'intensité nulle, alors qu'une structuration conduit à un spectre avec des signaux positifs et/ou négatifs nommés effet Cotton.

Le dichroïsme circulaire est une méthode largement utilisée dans l'analyse conformationnelle des peptides et protéines dont les signaux des différentes structures secondaires sont connus. On est donc capable d'associer un signal à une hélice α, un feuillet β ou à une structure désordonnée.
Plus récemment, cette technique a été utilisée dans l'étude des pseudopeptides comme les peptoïdes[52], les β-peptides[99] (Figure 42) ou oligourées.[100]

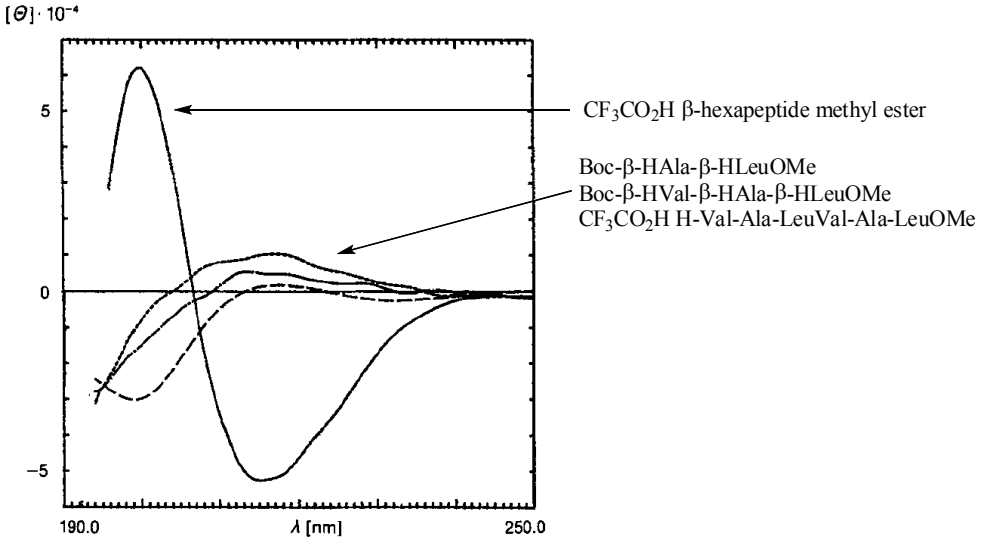


Figure 42 Spectre DC de β-peptides et de l'α-hexapeptide analogue

Grâce à ce spectre, Seebach a montré qu'il n'y avait pas de structure secondaire dans le β-di et tripeptide ainsi que dans l'α-hexapeptide. En revanche le β-hexapeptide présente un signal dichroïque avec un effet cotton négatif à 217 nm, un effet cotton positif à 198 nm et s'annule à 207 nm. Toutefois Seebach[101] a montré que l'allure d'une courbe dichroïque d'un β-peptide n'est pas obligatoirement caractéristique d'un type de structure.

[52] Kirshenbaum, K.; Barron, A. E.; Goldsmith, R. A.; Armand, P.; Bradley, E. K.; Truong, K. T. V.; Dill, K. A.; Cohen, F. E.; Zuckermann, R. N. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998,** *95*, 4303-4308.
[99] Seebach,; Overhand, M.; Florian, N.; Kühnle, M.; Martinoni, B.; Oberer, L.; Hommel, U.; Widmer, H. *Helv. Chim. Acta* **1996,** *79*, 913-941.
[100] Violette, A.; Averlant-Petit, M. C.; Semetey, V.; Hemmerlin, C.; Casimir, R.; Graff, R.; Marraud, M.; Briand, J.-P.; Rognan, D.; Guichard, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005,** *127*, 2156-2164.
[101] Glattli, A.; Daura, X.; Seebach, D.; van Gunsteren, W. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002,** *124*, 12972-12978.

II.3.5 Modélisation moléculaire

La modélisation moléculaire est un outil qui permet au moyen de modèles mathématiques de prévoir la structure de molécules organiques. Il existe différentes méthodes:

- Les méthodes quantiques, basées sur la description complète du comportement électronique des atomes et des molécules, sont utilisées sur des composés de petite taille.

- Les méthodes empiriques ou semi empiriques comme la mécanique moléculaire et la dynamique moléculaire consistent à simuler les lois mécaniques classiques pour déterminer le comportement d'un système. Des champs de force comme AMBER sont utilisés pour permettre d'approcher in silico la conformation réelle en solution. Il est important de bien choisir le champ de force voire de modifier certains paramètres: angle dièdre, de torsion etc … pour correspondre au système étudié. Des données obtenues par RMN, IR ou rayons X peuvent être intégrées aux calculs pour permettre une meilleure adéquation entre les résultats de modélisation et ceux obtenus en solution. La mécanique moléculaire permet de minimiser l'énergie résultant de la somme des énergies de liaison, d'angles, de torsion, et d'interactions (Liaison hydrogène, force de Van der Waals..). La dynamique moléculaire, elle, s'attache à décrire le comportement de la molécule dans le temps.

Dans le cadre des foldamères, la modélisation a par exemple été utilisée sur les β-peptides.

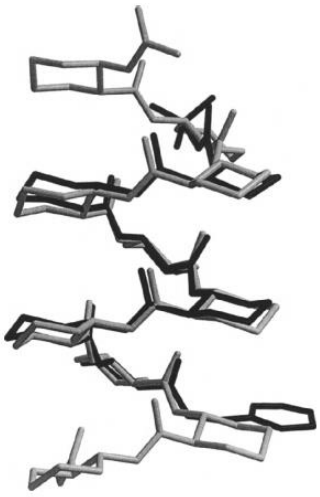


Figure 43 Structure d'un β-peptide obtenue par rayons X (en noir) et calculée par modélisation (en gris)

Cette modélisation[59] a permis d'obtenir à partir d'un champ de force de type AMBER modifié une structure très proche de celle obtenue par rayon X permettant de valider l'utilisation de ce champ pour la modélisation d'autres β-peptides.

III Données conformationnelles sur les *N*-aminopeptides

Comme évoqué dans le premier chapitre, très peu d'équipes se sont intéressées à la synthèse du lien *N*-aminoamide et encore moins aux changements conformationnels induits par cette modification.

III.1 Données spectroscopiques sur des petits *N*-aminopeptides

Les premières études ont été réalisées au laboratoire par Lecoq *et al*[11] sur des dérivés à un ou deux résidus (Figure 44).

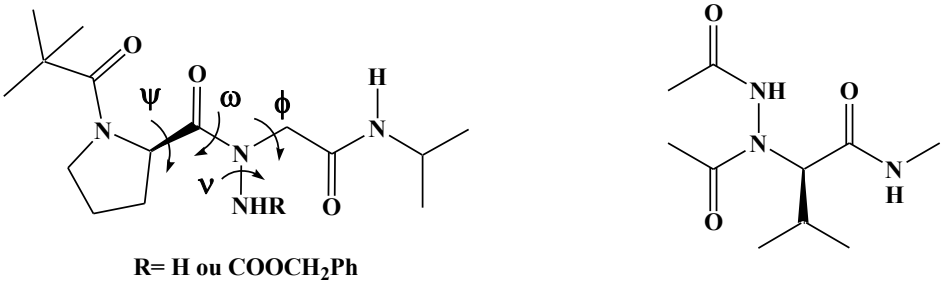


Figure 44 *N*-aminopeptides étudiés par Lecoq et Aubry

Les données obtenues (Figure 45) par diffraction des rayons X[102] ont montré que le lien *N*-aminoamide adopte une conformation *trans*. L'angle dièdre ν formé par les atomes CO-Nα-Nβ-H est proche de 120° dans le cas d'un azote latéral non acylé et de 90° dans le cas d'un azote latéral acylé. D'autre part, les structures cristallines ont montré l'existence d'une liaison hydrogène dans les composés PivProψ[CON(NH_2)]GlyNHiPr (Figure 45) et PivProψ[CON(NHZ)]Gly NHiPr.

[11] Lecoq, A.; Marraud, M.; Aubry, A. *Tetrahedron Lett.* **1991,** *32*, 2765-2768.
[59] Christianson, L. A.; Lucero, M. J.; Appella, D. H.; Klein, D. A.; Gellman, S. H. *J. Comp. Chem.* **2000,** *21*, 763-773.
[102] Aubry, A.; Bayeul, D.; Mangeot, J.-P.; Vidal, J.; Sterin, S.; Collet, A.; Lecoq, A.; Marraud, M. *Biopolymers* **1991,** *31*, 793-801.

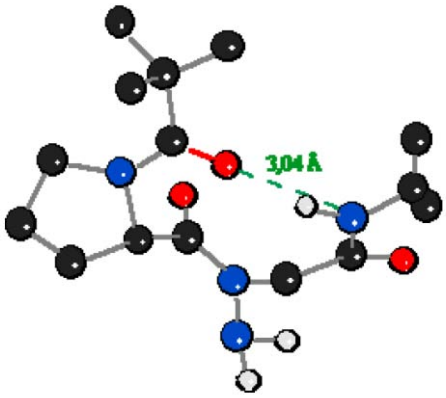


Figure 45 Structure cristalline du *N*-aminodipeptide PivProψ[CON(NH$_2$)]GlyNHiPr

Dans les deux pseudodipeptides, le lien *N*-aminoamide ne participe pas au repliement classique de type β_{II} généré par la liaison hydrogène en C_{10}. Ce résultat montre la faible influence de cet azote supplémentaire sur la géométrie locale. Toutefois il est à noter que, dans le cas de l'azote β acylé, un rapprochement de l'hydrogène porté par l'azote latéral du carbonyle du groupement pivaloyle, similaire à celle d'un repliement γ, existe. La distance entre eux est cependant trop grande pour considérer une interaction dans le réseau cristallin (Figure 46). Les travaux effectués en solution sur ces deux composés ont confirmé que le dipeptide PivProψ[CON(NH$_2$)]GlyNHiPr forme une liaison hydrogène de type C_{10} similaire à celle observé sur le dipeptide parent.[10,103] En revanche dans le cas de PivProψ[CON(NHZ)]GlyNHiPr, les valeurs spectroscopiques montrent que l'hydrogène de l'azote latéral est aussi impliqué dans une liaison hydrogène avec le carbonyle du groupement pivaloyle. Il en résulte un repliement induit par une liaison bifide entre le CO_{piv} et les deux NH (Figure 46).

[10] Dupont, V.; Lecoq, A.; Mangeot, J. P.; Aubry, A.; Boussard, G.; Marraud, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993,** *115*, 8898-8906.
[103] Aubry, A.; Protas, J.; Boussard, G.; Marraud, M. *Acta Crystallogr B* **1980,** *36*, 2822-2824.

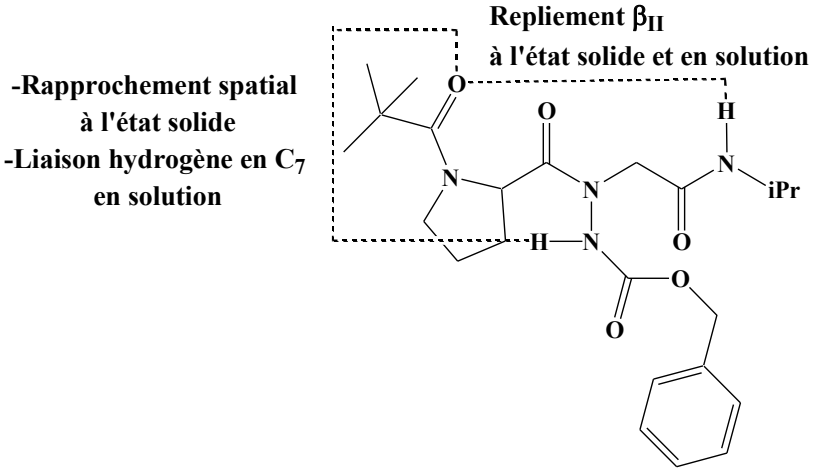


Figure 46 Repliement du lien *N*-acylaminoamide à l'état solide et en solution

Enfin le lien *N*-aminoamide présente une conformation *trans* en solution sur tous ces composés. Les résultats montrent que les liens *N*-aminoamides et ses dérivés conduisent à de faible modification géométrique avec un repliement β. Par contre l'azote latéral peut intervenir dans le réseau de liaison hydrogène lorsqu'il est acylé.

III.2 Etude théorique sur la *N*-amination

En 2002, Aleman[104] a publié une étude sur la modélisation du lien *N*-aminoamide par méthode quantique. Il s'intéressa en particulier à l'isomérie du lien *N*-aminoamide (Figure 47), ainsi qu'aux modifications conformationnelles induites par la *N*-amination de la glycine (Figure 48) ou de la proline.

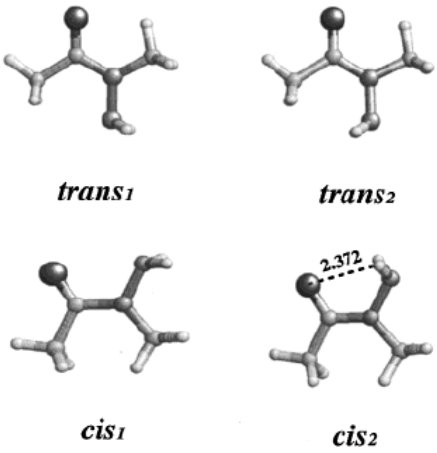


Figure 47 Quatre minima d'énergie du lien *N*-aminoamide

[104] Aleman, C. *J. Phys.Chem. A* **2002,** *106*, 1441-1449.

Du fait du caractère sp^2 de l'azote latéral, Aleman a envisagé 4 conformations possibles (*trans*$_1$, *trans*$_2$, *cis*$_1$ *et cis*$_2$). La forme *trans*$_1$ s'est révélée être la forme la plus basse en énergie et donc la plus stable. Toutefois les conformations *trans*$_2$ et *cis*$_2$ sont très proches d'un point de vue énergétique (~0.2 kcal/mol). Cette faible différence entre *cis*$_2$ et *trans*$_1$ est dûe à une liaison hydrogène en C_5 stabilisant la conformation *cis*$_2$. Ces données indiquent qu'une libre rotation du lien *N*-aminoamide est possible à TA d'autant que la barrière énergétique entre la forme *cis* et *trans* est de l'ordre de 10 kcal/mol.

Les calculs montrent par ailleurs que l'amination de la glycine conduit à des modifications conformationnelles importantes liées à l'intervention de l'amine latérale dans des liaisons hydrogène (Figure 48).

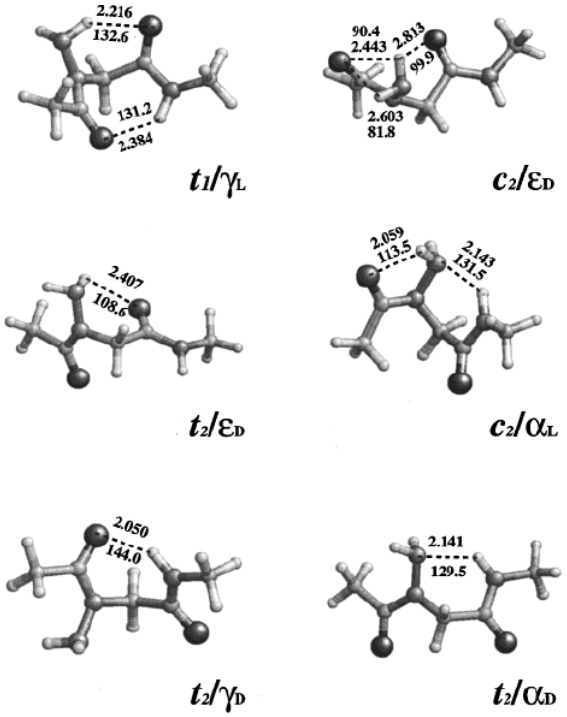


Figure 48 Formes calculées les plus stables sur la *N*-aminoglycine

Les données sont en contradiction avec celles obtenues par Lecoq. Ces différences sont principalement liées à l'intervention de l'amine latérale dans la formation de liaison hydrogène non observé par Lecoq. Toutefois au vu de ces données, l'intervention du motif NH_2 dans la structuration ne doit pas être négligée.

III.3 Etude conformationnelle sur des oligomères contenant un lien *N*-aminoamide

Les premiers 1:1 [α/α-*N*-amino]mères synthétisés en phase solide au laboratoire par Felten[22] ont fait l'objet d'une analyse conformationnelle.

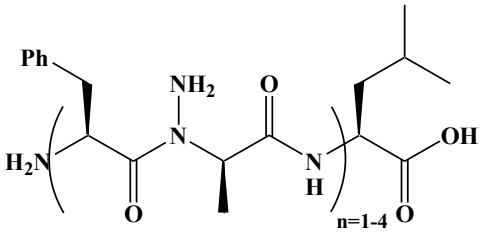


Figure 49 Formule générale des oligomères

Les oligomères ont été étudiés par RMN, IR et modélisation moléculaire. Malheureusement une très mauvaise résolution des spectres RMN ainsi que de la zone des bandes NH en IR a empêché l'obtention de réponses claires sur la structuration. Seules les bandes CO analysables en IR semblent indiquer l'existence de liaison hydrogène. Quant à la modélisation, les calculs font ressortir une conformation privilégiée à partir de 9 résidus avec un réseau de liaison hydrogène en C_{10}. Des phénomènes d'échanges conformationnels liés aux caractères acido-basiques des azotes latéraux pourrait peut-être expliquer cette mauvaise résolution.

En définitive le lien *N*-aminoamide est aujourd'hui toujours assez mal connu et aucune conformation pour nos oligomères ne peut être dégagée à partir de ces données. Toutefois la protection de l'azote latéral par un groupement phtaloyle dans nos oligomères permet d'empêcher les phénomènes d'échange acido-basique ce qui devrait simplifier l'analyse conformationnelle.

IV Etude conformationnelle des 1:1[α/α-*N*-amino]mères

Nous avons utilisé conjointement les spectroscopies IR et RMN 1D et 2D pour déterminer les caractéristiques conformationnelles des oligomères en solution. Cette étude concerne essentiellement les oligomères mixtes *N*- et *C*-protégés.

Les spectres IR ont été réalisés dans le chloroforme et/ou le dichlorométhane à une concentration standardisée à 2 mM en NH susceptible de former une liaison hydrogène. Un échantillon constitué de trois NH et un NH_2 est donc à une concentration en oligomères de 0.5 mM. La

[22] Felten, A. S., thèse, 2007.

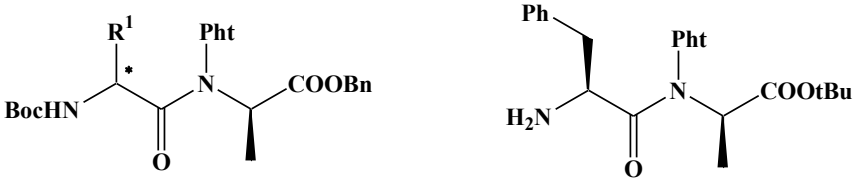
cellule utilisée a des parois en fluorure de calcium et un chemin optique de 50 μm.Quant aux spectres RMN, ils sont réalisés dans le chloroforme deutéré.

D'autres informations seront tirées de la modélisation moléculaire, du dichroïsme circulaire et de radiocristallographie.

Les résultats obtenus sur les oligomères seront présentés par une démarche horizontale en analysant ensemble les oligomères de même taille et en montrant l'évolution de leur comportement lors de l'allongement de la chaîne.

IV.1 Etude conformationnelle des di 1:1[α/α-*N*-amino]mères

Nous nous sommes intéressés à l'étude conformationnelle des *N*-aminodipeptides **4b**, **4d** et **4e** unité de base des trois familles d'oligomères (Figure 50). Le dipeptide **5c**, déprotégé du coté *N*-terminal, a également été étudié en raison de sa faible réactivité dans les conditions d'oligomérisation évoquées dans le chapitre 1.



4b: $R^1=CH_2Ph$ (S)
4d: $R^1=CH(CH_3)_2$ (S)
4e: $R^1=CH(CH_3)_2$ (R)

5b

Figure 50 Di 1:1[α/α-*N*-amino]mères étudiés

Dans ces composés, il faut déterminer les caractéristiques conformationnelles suivantes: la proportion des formes *cis* et *trans* du lien *N*-aminoamide et l'existence de liaisons hydrogène.

IV.1.1 Isomérie *cis*/*trans* du lien *N*-aminoamide

Les spectres RMN des dimères protégés présentent un dédoublement de tous les signaux comme illustré pour le composé **4d** (Figure 51).

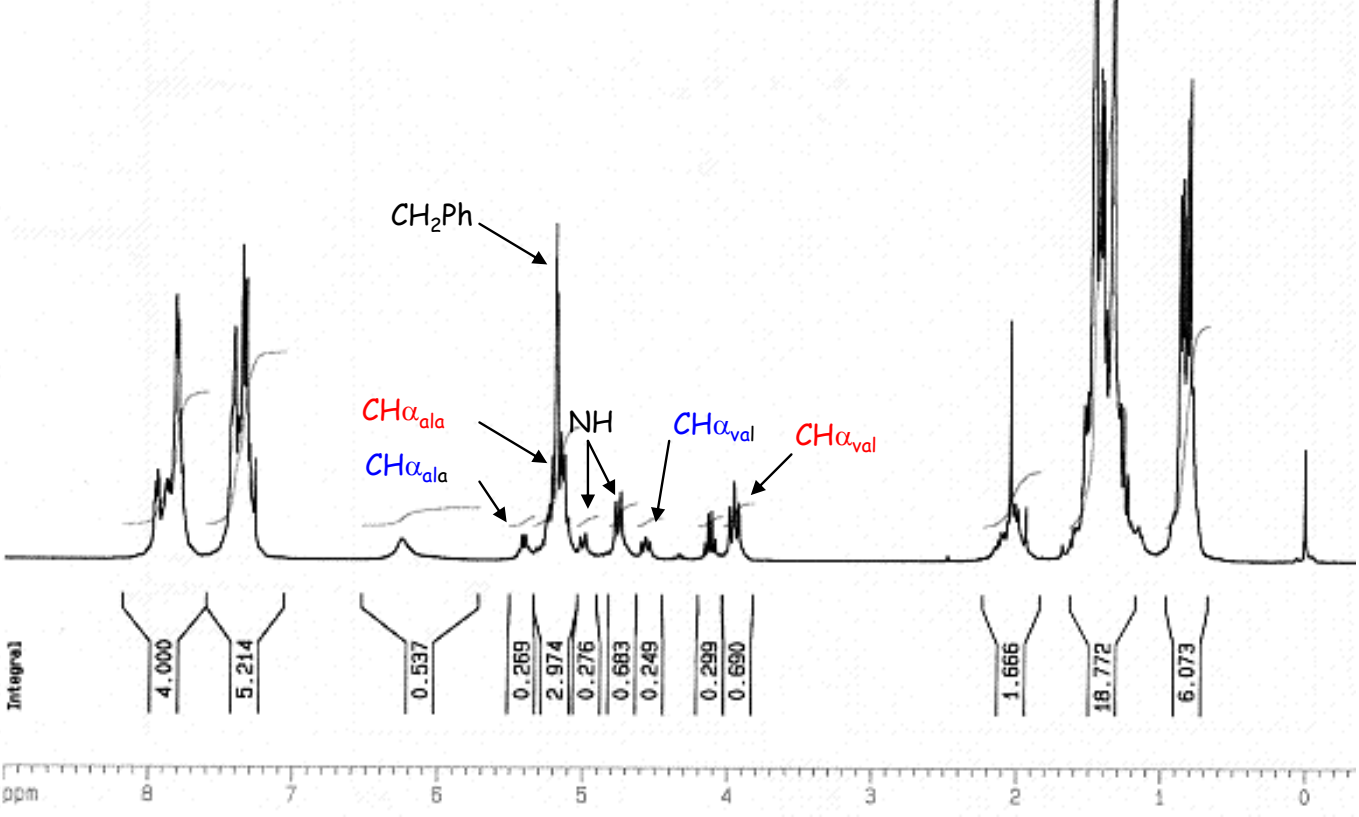
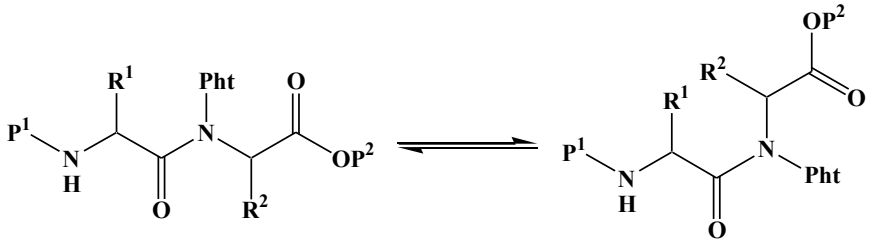


Figure 51 Spectre RMN ^{1}H ($CDCl_3$) de BocValψ[CON(Pht)](R)AlaOBn <u>4d</u>

Ce dédoublement provient de l'isomérie liée à la rotation ralentie du lien *N*-aminoamide. Elle induit la coexistence en solution des deux conformères *cis*/*trans* pouvant être visualisée à l'échelle de temps de la RMN (Figure 52).



Forme *trans* (E) Forme *cis* (Z)

Figure 52 Equilibre *cis*/*trans* du lien *N*-aminoamide

La conformation *cis* induit un rapprochement des chaînes latérales qui peut être visualisé sur les spectres RMN 2D de type ROESY.

L'étude réalisée sur le composé **<u>4d</u>** donne des résultats sans équivoque: les signaux bien différenciés de ce composé permettent d'observer des pics de corrélation ROE (Figure 53).

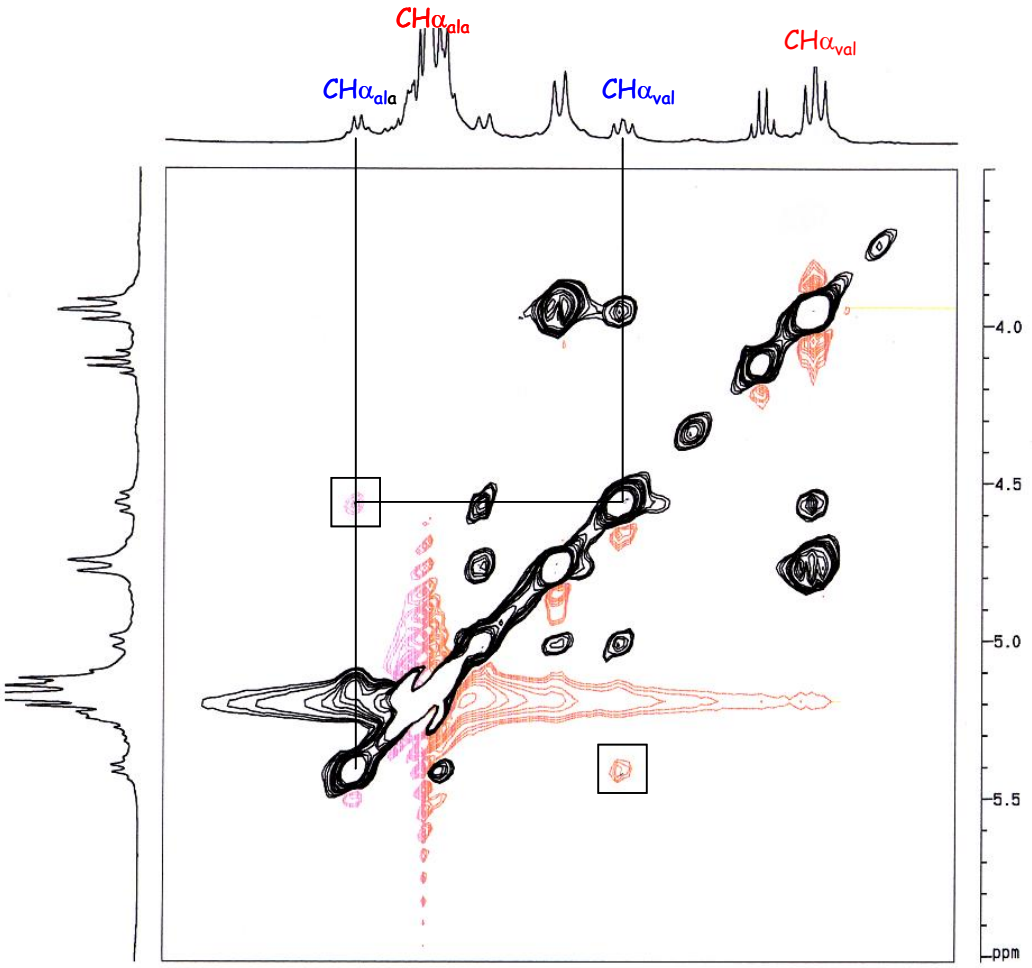


Figure 53 Carte ROESY de BocValψ[CON(Pht)](R)AlaOBn 4d

Le spectre ROESY du composé **4d** présente une tache de corrélation entre les 2 CH_α de la valine et l'alanine de la forme minoritaire caractérisant une conformation *cis* du lien *N*-aminoamide. Ainsi on peut attribuer les déplacements chimiques des CH_α de la valine sous forme *cis* et *trans* respectivement à 4.4 ppm et 3.9 ppm.

Le spectre ROESY du dipeptide **4b** n'a pas permis de mettre en évidence les mêmes taches de corrélation en raison d'une superposition des signaux. Cependant, la comparaison des déplacements chimiques des signaux du CH_α de l'alanine issue des spectres des dipeptides **4b** et **4d** a permis d'attribuer à l'espèce majoritaire du dimère **4b** la conformation *trans*.

Enfin, le spectre de RMN ^1H du dipeptide **4e**, possédant deux carbones α de même configuration (R), présente un seul jeu de signaux visible (Figure 54).

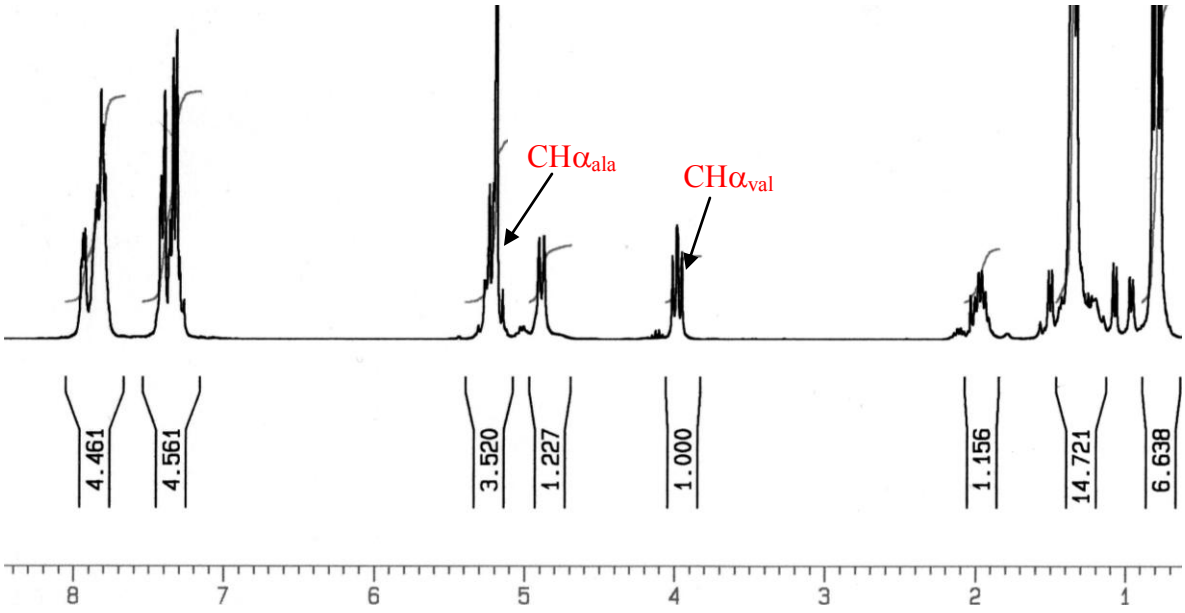


Figure 54 Spectre RMN ^{1}H ($CDCl_3$) de Boc(R)Valψ[CON(Pht)](R)AlaOBn 4e

Au vu du déplacement chimique (~4 ppm) du proton porté par le carbone α du résidu valine, le composé **4e** existe essentiellement sous la forme *trans* (>95 %).

Ainsi on remarque que dans toutes les séries, les signaux des CH_α des formes *cis* sont plus déblindés que ceux de la forme *trans*. Cette information sera utile pour l'étude ultérieure de l'isomérie *cis /trans* des oligomères de plus grande taille.

Les rapports *cis/trans* de plusieurs dimères complètement protégés, mesurés par intégration des signaux RMN, ainsi que le déplacement chimique des CH_α des formes *cis* et *trans* des deux résidus, ont été reportés dans le Tableau 9 à fin de comparaison.

Molécule $R^1HNXaa\psi[CON(NP_2)]XbbOR^2$	% conformation *trans*	δCH_α de Xaa (*trans*/*cis*)	δCH_α de Xbb (*trans*/*cis*)
BocProψ[CON(NHZ)]GlyOEt	100[a]	4,71/-	3,46;4,22/-
BocPheψ[CON(Pht)](R)AlaOBn **4b**	66	4,53/5,05	5,05/5,45
ZPheψ[CON(Pht)](R)AlaOtBu **4c**	40[b]	4,60/5,20	4,81/5,15
BocValψ[CON(Pht)](R)AlaOBn **4d**	66	3,95/4,53	5,10/5,45
Boc(R)Valψ[CON(Pht)](R)AlaOBn **4e**	95	3,99/-	5,21/-

rapport déterminé par [a] Lecoq ou par [b]Felten

Tableau 9 Pourcentage de conformation *trans* dans les différents dipeptides

L'examen de ces différents rapports montre que tous les dipeptides héterochiraux (S,R) **4b-d** présentent un rapport *cis/trans* voisin de 50/50, alors que le dipeptide homochiral (R,R) **4e** est caractérisé par une conformation *trans* très majoritaire. Dans les dipeptides, la présence de deux carbones de configuration inverse augmente la proportion de conformation *cis*.[23] Cela s'est vérifié dans le cas des *N*-aminodipeptides.

Auparavant, au laboratoire, deux observations avaient été faites sur le comportement du lien *N*-aminoamide: les *N*-aminodipeptides homochiraux de Lecoq[102] sont exclusivement de conformation *trans* (voir Tableau 9) ce qui concorde avec notre remarque sur l'importance de la chiralité des deux résidus. Toutefois, Felten[22] a observé aussi un seul jeux de signaux sur des *N*-aminodipeptides de configuration (S,R) sous forme NH_2 ou NHBoc.

Cette donnée semble suggérer l'importance du groupement phtalimide sur l'isomérie *cis /trans* du lien *N*-aminoamide. Deux paramètres complémentaires peuvent expliquer la présence des deux conformères: le caractère électroattracteur du phtalimide, diminuant le caractère double de la liaison *N*-aminoamide et son encombrement qui équilibre les gênes stériques au niveau du lien *N*-aminoamide entre la forme *cis* et *trans*. Ces éléments contribuent à expliquer la présence unique de la forme *trans* sur les composés de Lecoq.

Le pseudodipeptide *N*-déprotégé **5c** existe seulement sous une forme en solution (Figure 55).

[22] Felten, A. S., thèse, 2007.
[23] M. Fischer, P. *J. Pept Sci.* **2003,** *9*, 9-35.
[102] Aubry, A.; Bayeul, D.; Mangeot, J.-P.; Vidal, J.; Sterin, S.; Collet, A.; Lecoq, A.; Marraud, M. *Biopolymers* **1991,** *31*, 793-801.

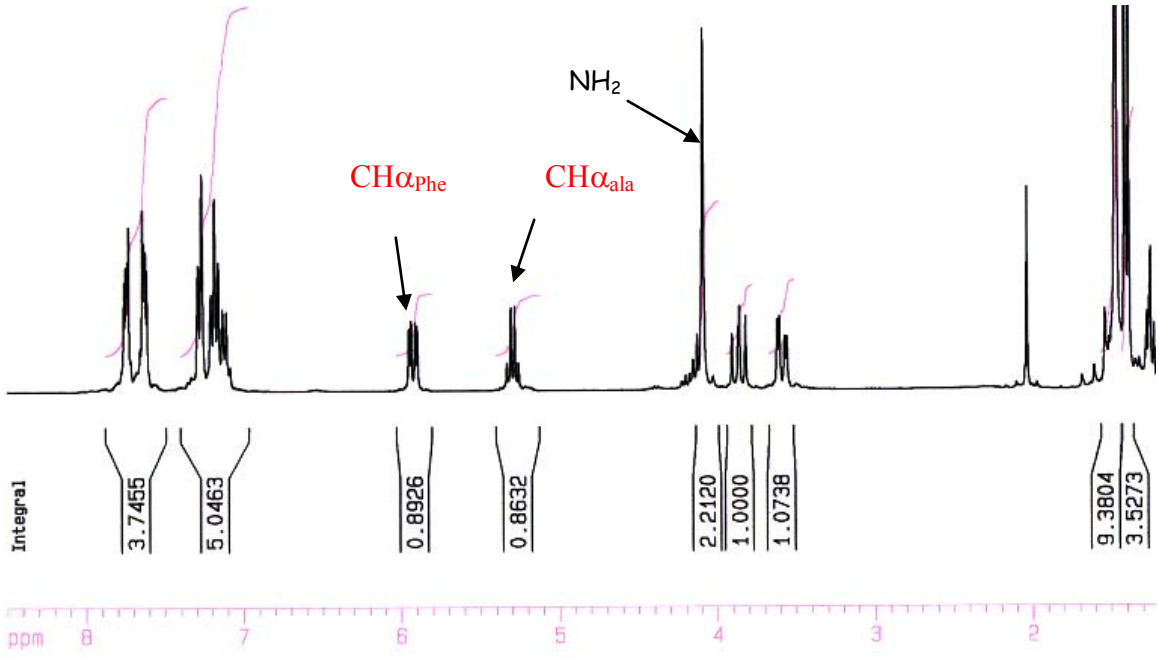


Figure 55 Spectre RMN ^{1}H ($CDCl_3$) de H_2NPheψ[CON(Pht)](R)AlaOtBu 5c

Déjà évoquée dans le chapitre 1, l'observation d'un seul jeu de signaux dans le spectre RMN de la Figure 55 peut s'expliquer soit par l'existence d'une forme moyenne des conformations *cis* et *trans* due à la rotation rapide autour du lien *N*-aminoamide, ou soit par la présence d'une forme unique résultant d'un blocage de ce lien peut être induit par une liaison hydrogène impliquant les protons de l'amine.

Une étude RMN par variation de la température a été réalisée pour tenter de trancher entre ces deux hypothèses. L'augmentation de la température permettrait de rompre des interactions dans le cas d'un blocage du lien *N*-aminoamide alors que sa diminution ralentirait la rotation de ce lien dans l'autre cas. Cependant par augmentation ou diminution de la température, il n'a pas été possible d'observer plus d'une forme sur le composé **5c**. Toutefois il semble plus vraisemblable que nous n'ayons qu'une seule forme *trans* en solution.

IV.1.2 Liaison hydrogène dans les di 1:1[α/α-*N*-amino]mères

IV.1.2.1 Liaison hydrogène dans les di 1:1[α/α-*N*-amino]mères 4b, 4d, et 4e

Les di 1:1[α/α-*N*-amino]mères **4b**, **4d**, et **4e** présentent un NH carbamidique, seul motif susceptible de former une liaison hydrogène avec un carbonyle. Dans les différents dimères analysés, le déplacement chimique de ce proton est voisin de 5 ppm indiquant qu'il n'est pas

impliqué dans une liaison hydrogène. Pour le confirmer, les spectres IR des différents dimères (Figure 56) ont été réalisés à une concentration de 2 mM suffisamment faible pour s'affranchir de liaison hydrogène intermoléculaire.

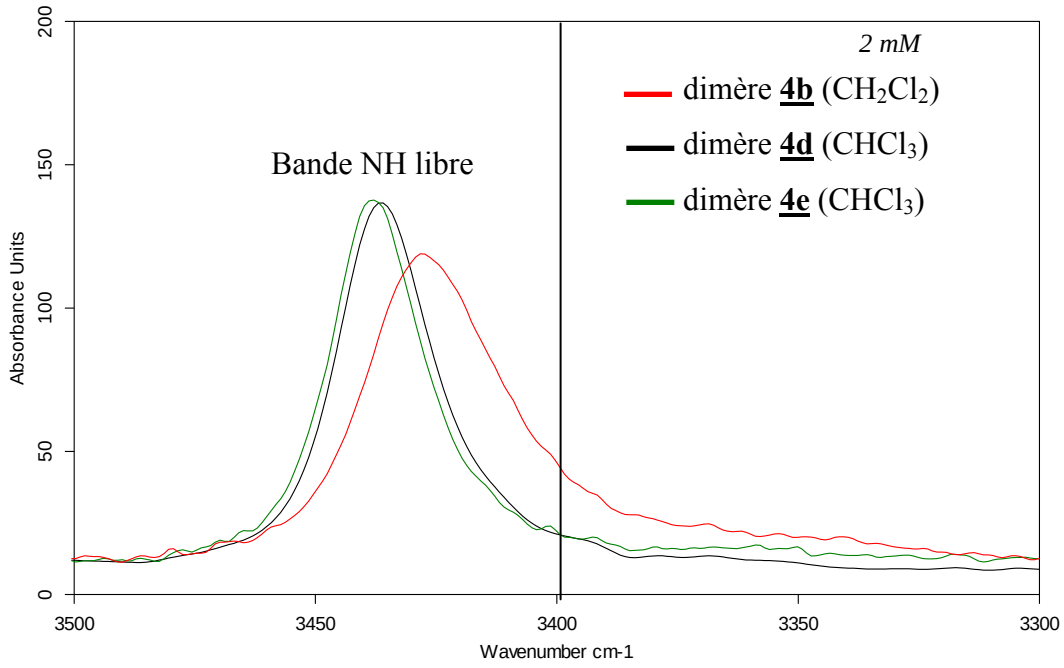


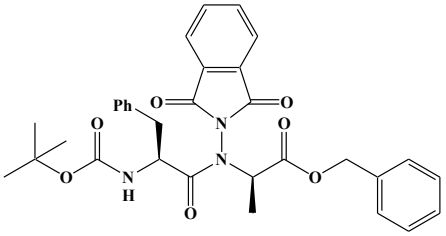
Figure 56 Spectre IR: zone des vibrateurs NH des dimères 4b, 4d, et 4e

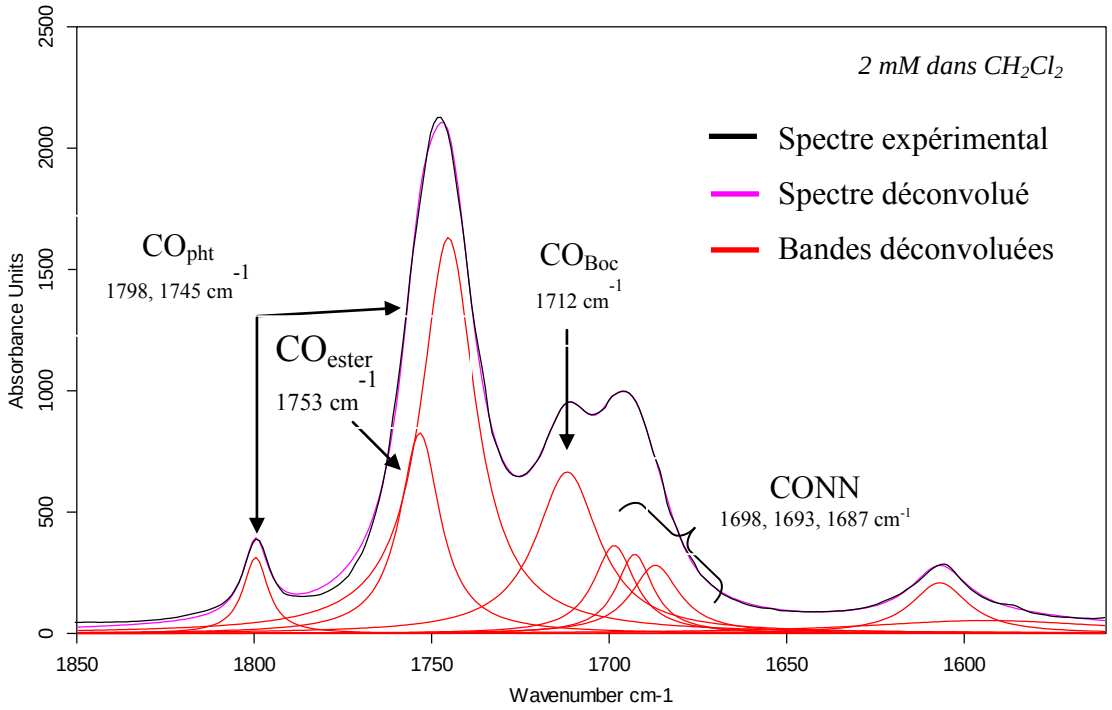
Le vibrateur NH est considéré comme lié en solution lorsque le nombre d'onde est inférieur à 3400 cm^{-1} et libre sinon: ce spectre IR indique l'absence de liaison hydrogène au sein de ces trois dimères avec trois bandes au dessus de 3400 cm^{-1}.

Ce résultat permet donc de définir les caractéristiques des différentes bandes CO libres nécessaires à la détermination ultérieure de CO impliqués dans des liaisons hydrogène. Etant donné la multitude de type de carbonyles différents, il n'existe pas de limite libre/lié pour les vibrateurs CO. En revanche, l'intervention dans une liaison hydrogène conduit à un glissement des bandes libres vers les faibles nombres d'onde de 5 à 20 cm^{-1}.

Un traitement post-acquisition de déconvolution de la zone des bandes CO du spectre dans le programme OPUS de Bruker a été réalisé par la méthode de Levenberg-Maquard. Les bandes d'absorption de la zone des CO ont été extraites par calcul de la dérivée seconde du spectre expérimental. L'ajustement de la somme des pics est effectué suivant un modèle Lorentzien et/ou

Gaussien. L'attribution des différentes bandes a été réalisée à l'aide des données spectroscopiques obtenues par Felten[22] et Lecoq[13] sur les *N*-aminodipeptides (Figure 57).





C:\Documents and Settings\Guillaume PICKAERT\Bureau\Nancy\FTIR\Spectres définitifs pour publication\Sébastien\JAC2\JAC2_Corr1.0 24_04_2007_SD146_CH2Cl2_2mM_F1 solution - Ca

C:\OPUS\WORK\FIT.201 12/12/2007
C:\OPUS\WORK\FIT.202 12/12/2007
C:\OPUS\WORK\FIT.203 12/12/2007
C:\OPUS\WORK\FIT.204 12/12/2007
C:\OPUS\WORK\FIT.205 12/12/2007
C:\OPUS\WORK\FIT.206 12/12/2007
C:\OPUS\WORK\FIT.207 12/12/2007
C:\OPUS\WORK\FIT.208 12/12/2007
C:\OPUS\WORK\FIT.209 12/12/2007

Figure 57 Spectre IR : déconvolution de la zone des vibrateurs CO du composé 4b

Tout d'abord deux bandes caractéristiques des carbonyles du phtalimide sont visibles à 1798 cm^{-1} et 1745 cm^{-1} et celle de l'ester à 1753 cm^{-1}. Le carbonyle du lien carbamidique peut être attribué sans ambiguïté à la bande à 1712 cm^{-1}. Il reste trois contributions à 1698, 1693 et 1687 cm^{-1} caractérisant le lien *N*-aminoamide. Deux de ces bandes sont évidemment attribuables à l'isomérie *cis*/*trans* du lien *N*-aminoamide. La dernière, plus énigmatique, pourrait provenir de la

[13] Lecoq, A. *thèse* **1991**.
[22] Felten, A. S., thèse, **2007**.

formation d'une interaction faible comme une liaison en C_5 non détectée en RMN mais relativement fréquente sur des composés de taille restreinte.[43]

IV.1.2.2 Liaison hydrogène dans le di 1:1[α/α-*N*-amino]mère 5c

Le composé **5c** ne présente pas de proton carbamidique capable de former une liaison hydrogène mais deux protons aminiques bien moins favorables à cette interaction. Un spectre IR de ce composé a néanmoins été réalisé (Figure 58 et Figure 59).

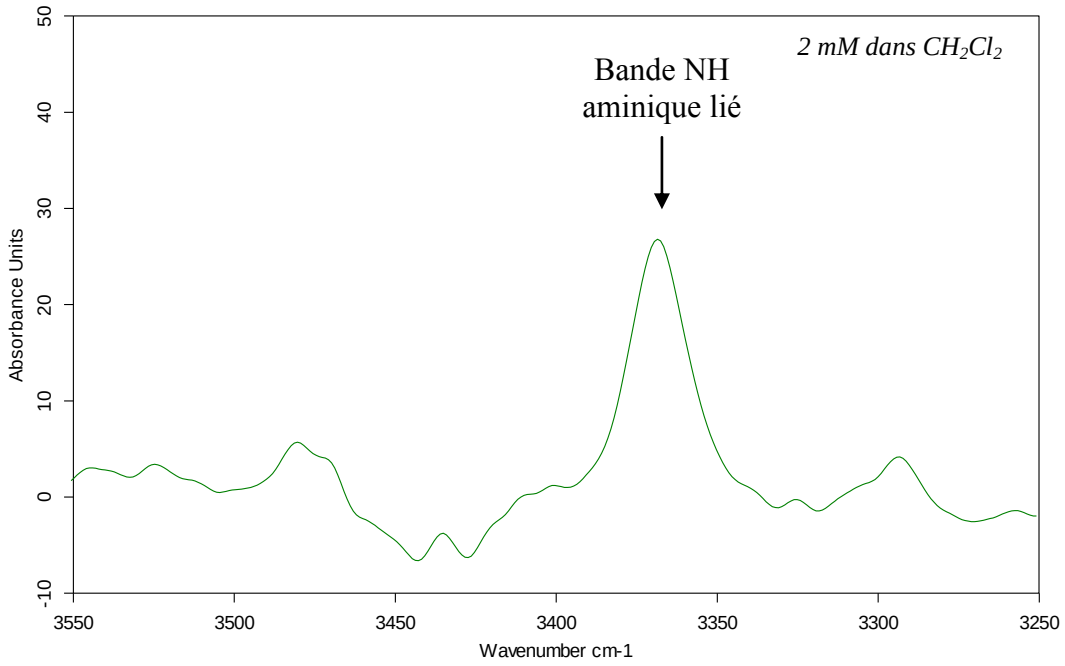


Figure 58 Spectre IR: zone des vibrateurs NH du composé 5c

La zone des NH (Figure 58) montre une bande à 3360 cm^{-1}, partiellement masquée par le bruit de fond, qui peut être attribuée à une élongation d'un NH lié. Les protons aminiques seraient donc impliqués dans la formation de liaison hydrogène. Afin de déterminer la nature du groupement accepteur, la zone du vibrateur CO a été analysée (Figure 59).

[43] Cung, M.; Marraud, M.; Neel, J. *Ann.Chim.* **1972,** *7*, 183-209.

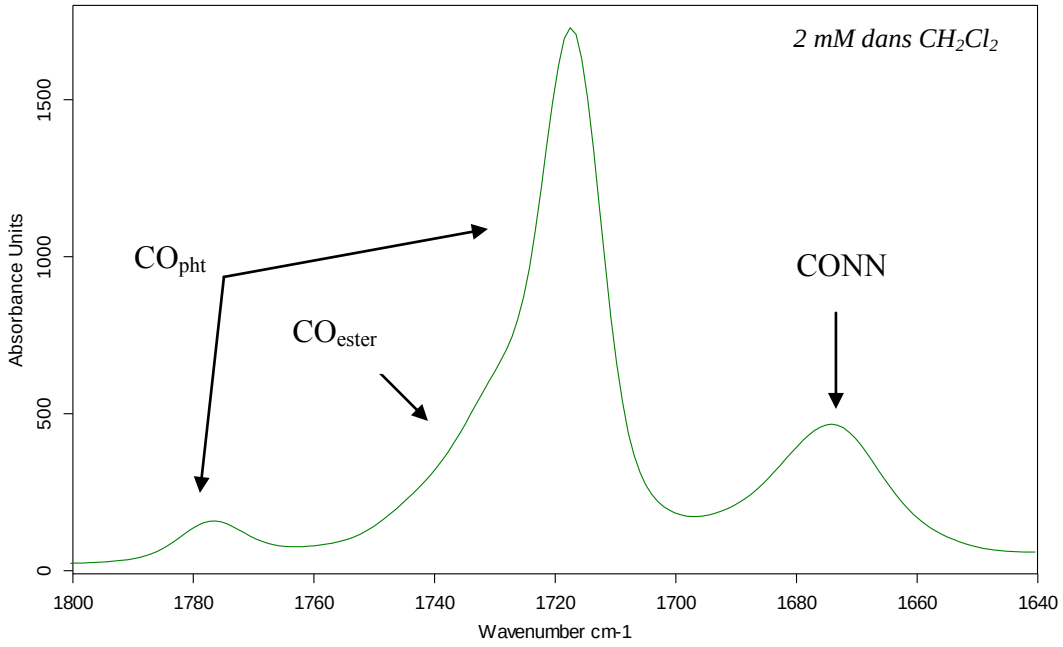


Figure 59 Spectre IR: zone des vibrateurs CO du composé 5c

Comparée à celle obtenue pour le composé **4b**, la zone des CO montre un glissement de toutes les bandes carbonyles vers les faibles nombres d'onde. Il semblerait qu'il existe au sein de ce composé des liaisons hydrogène impliquant tous les carbonyles. Ces données ne permettent pas pour l'instant de déterminer la structure tridimensionnelle de ce composé. En revanche, l'existence de ces interactions pourrait expliquer une conformation *trans* bloquée du lien *N*-aminoamide évoquée dans les problèmes de réactivité décrits dans le chapitre 1 (paragraphe III.2.2.2).

IV.1.3 Structure par diffraction des rayons X de ZPheψ[CON(Pht)](R)AlaOtBu 4c

Des monocristaux du pseudodipeptide **4c** ont été obtenus et résolus par Didierjean au laboratoire CRM[2]. Sa vue ORTEP est donnée dans la Figure 60. (N.B : les caractéristiques du cristal sont reportées dans la partie expérimentale page 188)

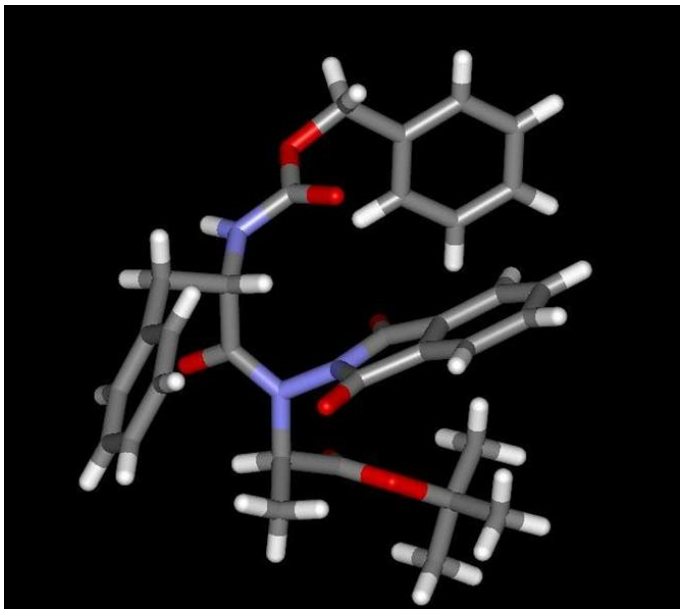


Figure 60 Vue ORTEP de ZPheψ[CON(Pht)](R)AlaOtBu 4c

Tout d'abord la structure cristalline révèle que l'angle dièdre ν (OC-N-N-CO) est de 90°. Cette valeur est identique à celle trouvée par Lecoq[13] sur les *N*-acylaminoamides. Ici, cette disposition minimise les gênes stériques du phtalimide vis-à-vis des chaînes latérales puisqu'il se retrouve dans un plan orthogonal par rapport à celui de la chaîne principale. Il est à noter aussi que la conformation du lien *N*-aminoamide est *trans*. Cette conformation est certainement favorisée à la fois pour des raisons d'encombrement stérique mais aussi d'un point de vue électronique puisque la conformation *cis* montre une répulsion électronique entre l'orbitale sp^2 de l'oxygène du lien *N*-aminoamide et l'orbitale sp^2 de l'atome d'azote β (Figure 61).

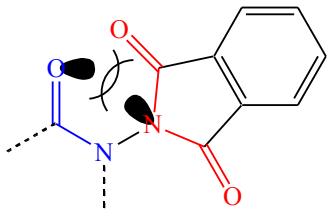


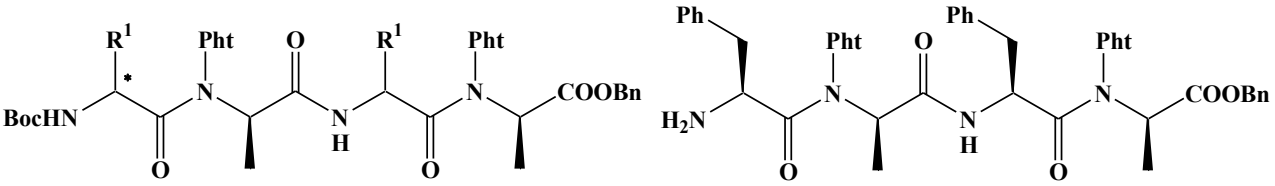
Figure 61 Répulsion électronique au niveau du lien *N*-aminoamide en conformation *cis*

La longueur de la liaison azote-azote est de 1.38 Å ce qui est 0.03 Å inférieur à celle que l'on rencontre dans le cas d'un lien hydrazino ou *N*-aminoamide avec l'atome d'azote latéral sous forme NH_2. Cette diminution découle probablement d'une perturbation électronique réciproque

[13] Lecoq, A. *thèse* **1991**.

des deux systèmes CON (en rouge et bleu sur la Figure 61). Enfin, le proton carbamidique ne participe pas à une liaison hydrogène intramoléculaire comme démontré en solution.

Les données sur les di1:1[α/α-*N*-amino]mères indiquent l'absence de structuration à l'exception du composé **5c**. Toutefois, certains éléments comme l'isomérie *cis/trans* du lien *N*-aminoamide sont des éléments utiles pour la suite.
L'étude a été poursuivie sur les tétramères protégés **9b**, **9d** et **9e**. Le composé **10b** a été également étudié à fin de comparaisons avec le composé **5c** (Figure 62).



9b: $R^1=CH_2Ph$ (S)
9d: $R^1=CH(CH_3)_2$ (S)
9e: $R^1=CH(CH_3)_2$ (R)

10b

Figure 63 Structures des tétra 1:1[α/α-*N*-amino]mères 9b, 9d, 9e et 10b

IV.2 Etude conformationnelle des tétra 1:1[α/α-*N*-amino]mères

L'étude des tétramères commencera par la détermination de la conformation des deux liens *N*-aminoamides puis par l'étude des interactions au sein des oligomères.

IV.2.1 Isomérie *cis/trans* des liens *N*-aminoamides

IV.2.1.1 Etude préliminaire de l'isomérie *cis/trans*

Les résultats obtenus lors de l'étude de l'isomérie du lien *N*-aminoamide des *N*-aminodipeptides laissaient présager des spectres RMN complexes à quatre jeux de signaux. Cependant, les spectres RMN des composés **9b**, **9d** et **10b** montrent uniquement deux jeux de signaux d'intensité relative comparable et le composé **9e** également mais d'intensité différente (85/15) comme observé dans le dimère **4e**. Sur le spectre du composé **9b**, les deux jeux de signaux sont facilement identifiables au niveau du NH amidique (Figure 64). Il semble donc qu'un seul des deux liens *N*-aminoamides présente une isomérie *cis/trans*.

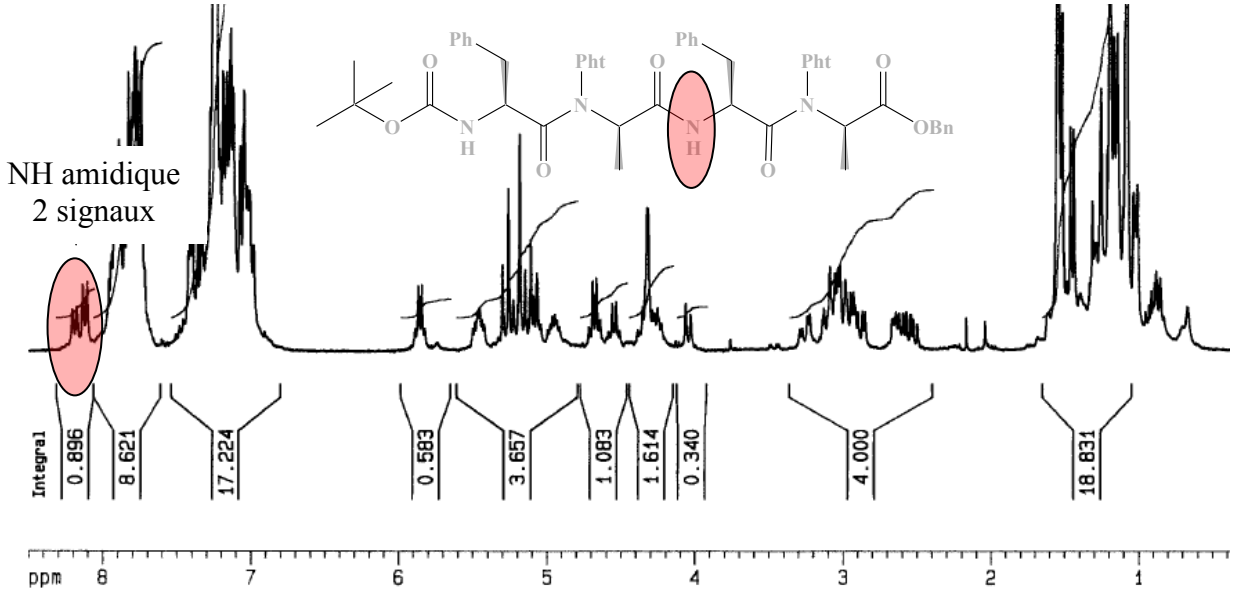


Figure 64 Spectre RMN ^{1}H ($CDCl_3$) de Boc(Pheψ[CON(Pht)](R)Ala)$_2$OBn 9b

Un spectre ROESY du composé **9b** a permis de mettre en évidence des interactions entre les protons des chaînes latérales (Figure 65).

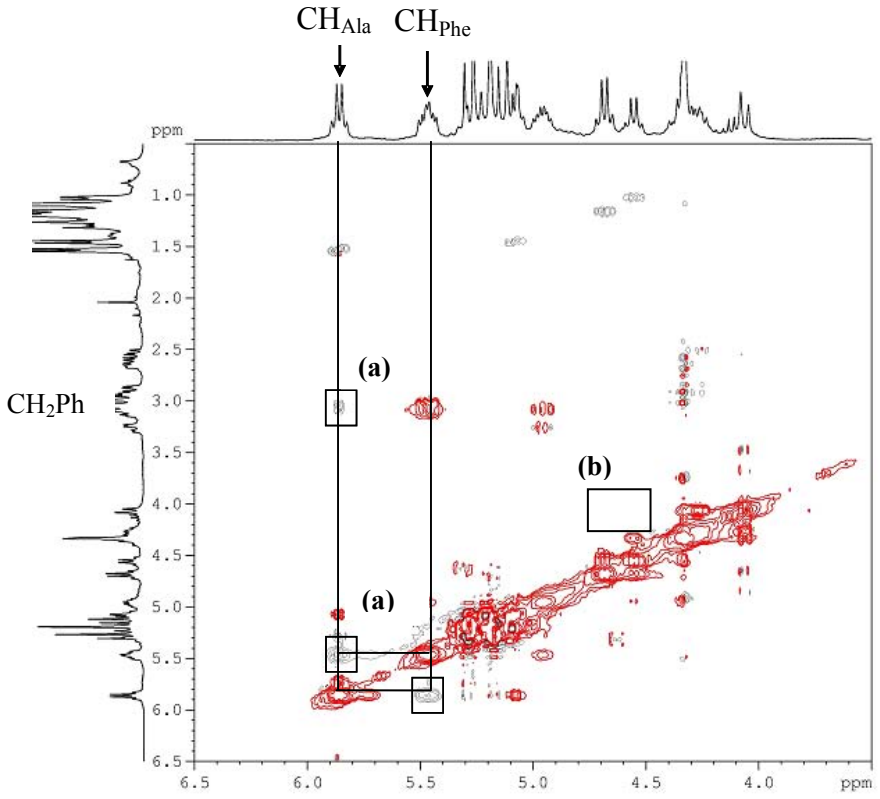


Figure 65 Carte ROESY de Boc(Pheψ[CON(Pht)](R)Ala)$_2$OBn 9b

Des corrélations ROE existent dans l'une des deux formes entre le CH_α et le CH_2 de la phénylalanine en position 3 et le CH_α de l'alanine en position 4 (**a**) indiquant un rapprochement spatial. La même corrélation a été mise en évidence entre les deux CH_α des résidus 3 et 4 dans le composé **9d**. En revanche, aucune corrélation n'a pu être mise en évidence entre les CH_α des résidus 1 et 2 dans ces deux tétramères (**b**).

L'isomérie *cis/trans* visualisée au sein des tétramères semble donc à mettre à l'actif du second lien *N*-aminoamide. L'absence de corrélation entre les CH_α des résidus 1 et 2, ainsi que la valeur du déplacement chimique du CH_α du résidu 1 ($\delta\ CH\alpha_{Phe}$=4.5 ppm), semble indiquer que le premier lien *N*-aminoamide est exclusivement en conformation *trans* (Figure 66).

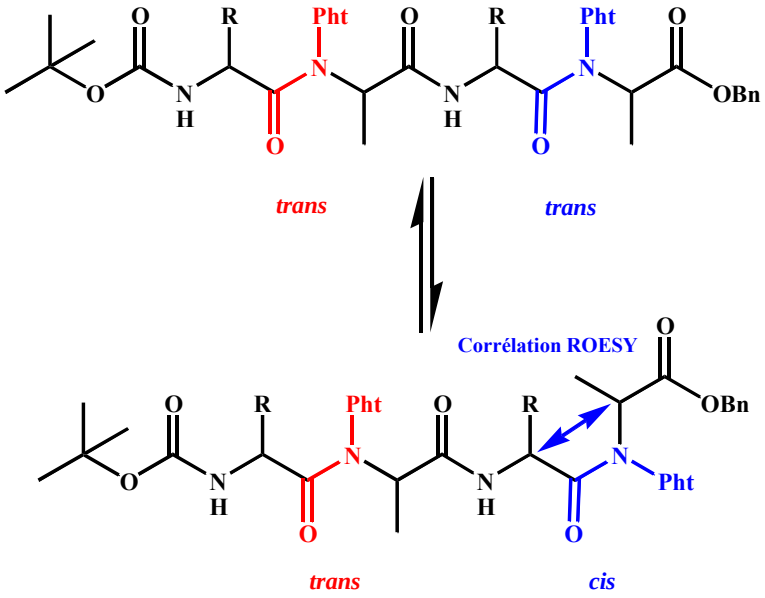


Figure 66 Isomérie *cis/trans* dans un tétrapeptide

La disparition de l'isomérie du premier lien *N*-aminoamide des composés **9b**, **9d**, et **9e** peut se justifier par:

- l'encombrement induit par l'allongement de la chaîne qui privilégie la forme *trans* en minimisant les gênes stériques

- la présence d'une liaison hydrogène qui bloque ce lien dans cette même conformation.

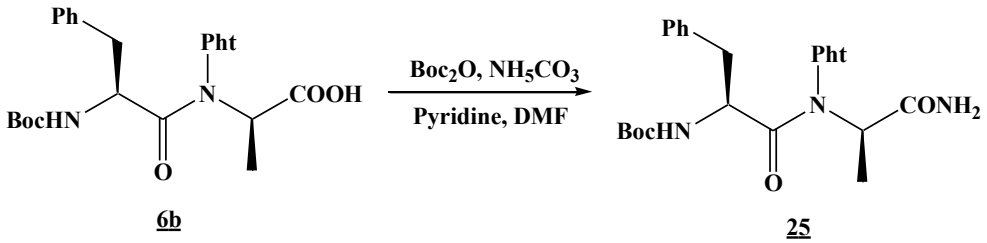
Afin d'étudier l'origine de la disparition de l'isomérie du premier lien *N*-aminoamide, l'amide primaire **25** dérivé du *N*-aminodipeptide **4b** a été synthétisé: il présente un encombrement stérique similaire au *N*-aminodipeptide parent **4b**. L'encombrement ne pourra donc pas expliquer une éventuelle modification du rapport *cis*/*trans* entre le dipeptide **4b** et l'amide **25**. En revanche,

l'établissement d'une liaison hydrogène dans l'amide primaire pourrait être responsable d'une modification du rapport *cis*/*trans*.

IV.2.1.2 Etude de l'amide primaire BocPheψ[CON(Pht)](R)AlaNH$_2$ 25

IV.2.1.2.1 Synthèse du composé BocPheψ[CON(Pht)](R)AlaNH$_2$ 25

La formation d'amide primaire est couramment réalisée par simple agitation d'un ester dans une solution méthanolique d'ammoniac,[98] méthode simple et efficace mais non applicable à ces composés du fait de la présence d'un groupement phtalimide sensible aux bases azotées. Toutefois, une autre voie[105] impliquant l'acide **6b** et l'hydrogénocarbonate d'ammonium, a permis son obtention avec un rendement de 40% en mélange avec le produit d'ouverture du phtalimide. Possédant suffisamment d'amide **25**, cette réaction n'a pas été optimisée. (Schéma 40).



6b **25**

Schéma 40 Synthèse de l'amide primaire 25

IV.2.1.2.2 Détermination du Δδ de l'amide 25: Etude de l'isomérie *cis* /*trans*

Comme décrit par Salaun et *al*,[98] l'amide primaire permet de mettre en évidence une liaison hydrogène par la mesure de la différence de déplacement chimique entre les deux protons amidiques notée Δδ. Le Δδ de 2.2 ppm à une concentration de 10^{-2} M relatif au composé **25** implique l'existence d'une liaison hydrogène. Comparé au composé **4b**, la liaison hydrogène, présente dans l'amide, provoque un déplacement de l'équilibre *cis/trans* vers une forme très majoritaire (~95 %) (Figure 67).

[98] Salaun, A.; Favre, A.; Le Grel, B.; Potel, M.; Le Grel, P. *J. Org. Chem.* **2006,** *71*, 150-158
[105] Macdonald, S. J. F.; Clarke, G. D. E.; Dowle, M. D.; Harrison, L. A.; Hodgson, S. T.; Inglis, G. G. A.; Johnson, M. R.; Shah, P.; Upton, R. J.; Walls, S. B. *J. Org. Chem.* **1999,** *64*, 5166-5175.

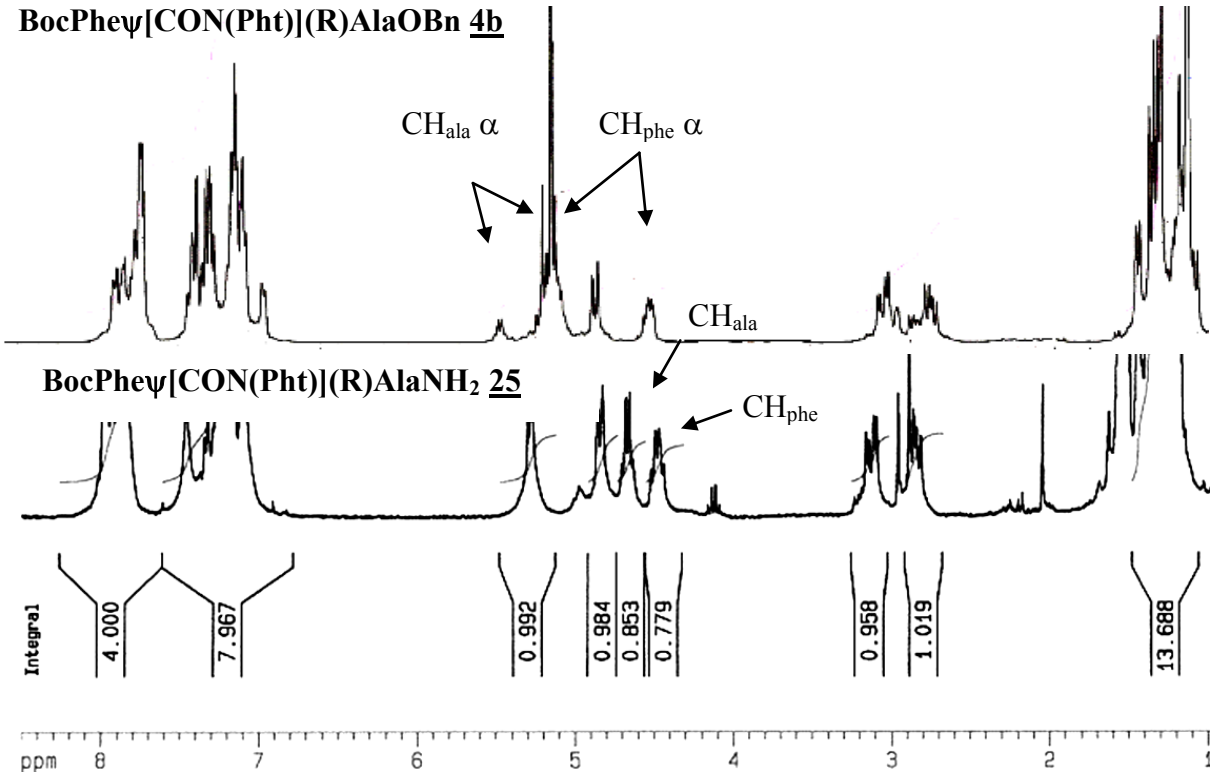


Figure 67 Spectre RMN ^{1}H ($CDCl_3$) des composés 4b et 25

Ce résultat nous conduit à considérer que la formation d'une liaison hydrogène est le principal facteur modifiant le rapport *cis*/*trans* du lien *N*-aminoamide. Par comparaison des spectres, la conformation *trans* de **25** a été attribuée au lien *N*-aminoamide de cette forme majoritaire. Il est alors probable qu'il existe une liaison hydrogène dans les tétramères **9b**, **9d**, **9e** et **10b** incluant le proton amidique qui bloquerait le premier lien *N*-aminoamide dans sa conformation *trans*.

IV.2.1.3 Proportion *cis/trans* du deuxième lien *N*-aminoamide

La proportion de conformation *trans* du 2ème lien *N*-aminoamide dans les différents tétramères a pu être déterminée par intégration des signaux des spectres de RMN ^{1}H (Tableau 10).

Tétramères	Conformation *trans* (%)
Boc(Pheψ[CON(Pht)](R)Ala)$_2$OBn **9b**	40
H_2N(Pheψ[CON(Pht)](R)Ala)$_2$OBn **10b**	70
Boc(Valψ[CON(Pht)](R)Ala)$_2$OBn **9d**	60
Boc((R)Valψ[CON(Pht)](R)Ala)$_2$OBn **9e**	85

Tableau 10 Proportion de conformation *trans* du deuxième lien *N*-aminoamide

Les rapports trouvés sur les tétramères **9d** et **9e** sont assez proches de ceux observés sur les dimères **4b**, **4d**, et **4e** (Tableau 9). Quant au composé **9d**, il présente une conformation légèrement en faveur de la forme *cis* contrairement au dipeptide correspondant **4b**. Le composé **10b**, possédant une extrémité *N*-terminale libre, existe préférentiellement sous une forme *trans* au niveau du 2ème lien *N*-aminoamide.

IV.2.2 Liaison hydrogène dans les téta 1:1[α/α-*N*-amino]mères

La mise en évidence de liaison hydrogène a été réalisée par IR mais aussi par RMN en étudiant l'influence de l'ajout de DMSO-d_6 sur le déplacement chimique des protons amidiques.

IV.2.2.1 Etude RMN en mélange de solvants

Les oligomères ont été étudiés dans des mélanges $CDCl_3$/DMSO-d_6 et les déplacements chimiques des différents NH ont été mesurés en fonction de la concentration de DMSO-d_6. Les gammes ont été réalisées de 0 à 100 % de DMSO-d_6, à une concentration faible de 5.10^{-3} M afin de s'affranchir des liaisons hydrogène intermoléculaires.

IV.2.2.1.1 Etude RMN en mélange de solvants des tétramères protégés 9b, 9d, et 9e

L'étude de ces trois tétramères a mis en évidence le même type de comportement des protons amidiques et carbamidique. A titre exemple, la gamme de solvant du composé **9b** est présentée dans la Figure 68.

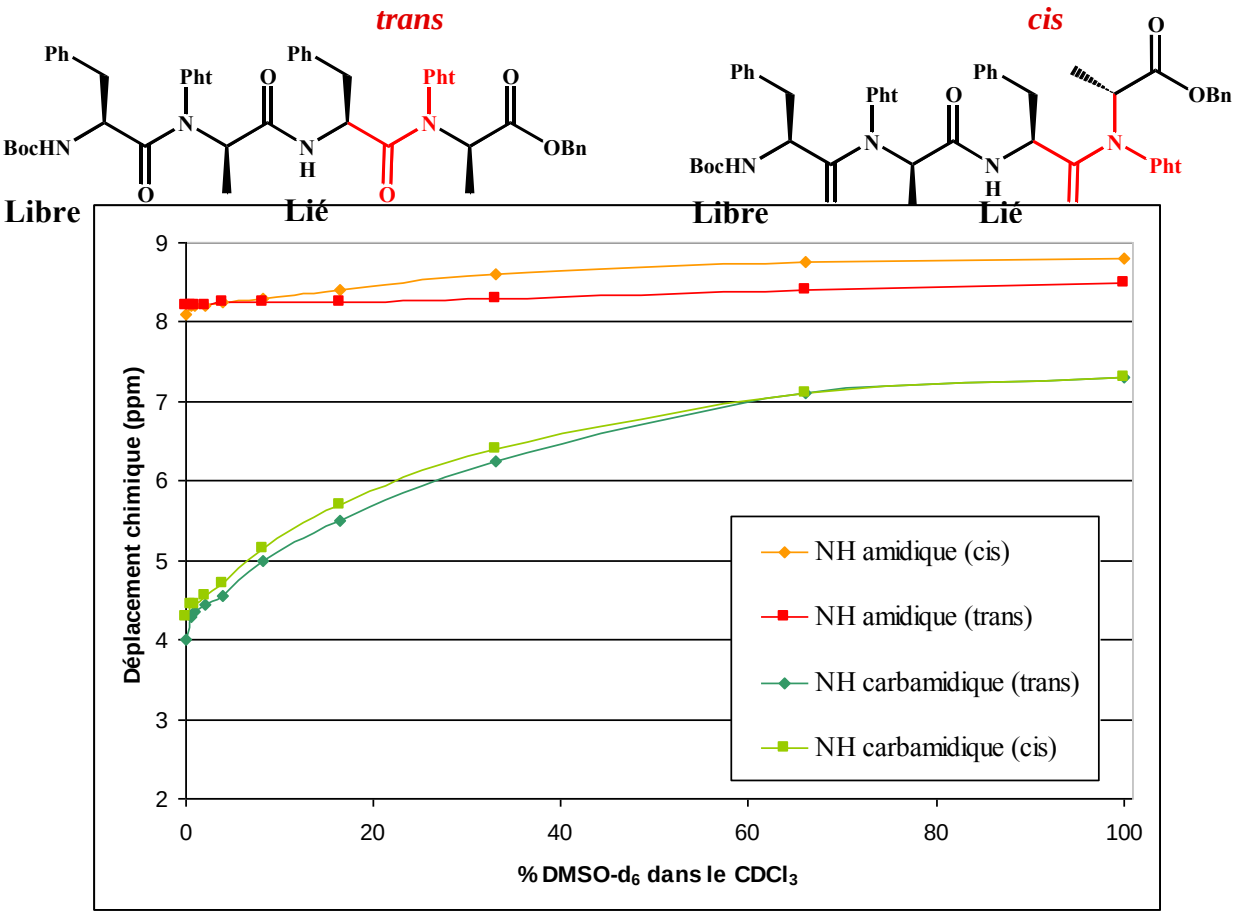


Figure 68 Déplacements chimiques des NH du composé 9b en fonction du pourcentage de DMSO-d_6

La variation du déplacement chimique du proton carbamidique du compose **9b** (Figure 68) est d'environ 3 ppm ce qui indique clairement un proton libre.

Quant au proton amidique caractérisé par une variation de 0.30 ppm pour la forme *trans* et 0.70 ppm pour la forme *cis*, ces valeurs peuvent être considérées comme celles d'un proton lié. Dans le cas d'un même type de liaison hydrogène, la différence de variation observée suggère que la forme *cis* du deuxième lien *N*-aminoamide permet à l'oligomère **9b** d'adopter une structure globale rendant le proton amidique plus accessible au DMSO. Des liaisons hydrogène dissemblables dans chaque forme peuvent également expliquer cette différence.

Les résultats obtenus sur le composé **9d** montrent aussi un NH carbamidique libre alors que le proton amidique est lié par liaison hydrogène; le proton amidique est moins sensible au DMSO donnant des variations plus faibles que pour le composé **9b** de -0.25 ppm pour la forme *trans* et 0.15 ppm pour la forme *cis*.

Enfin, le tétramère **9e** présente des résultats similaires à ceux obtenus pour le composé **9d** avec le proton carbamidique libre et le proton amidique lié. Comparativement au composé **9d**, le proton amidique est légèrement plus sensible vis-à-vis du DMSO avec des variations de 0.05 ppm pour la forme *trans* et 0.23 ppm pour la forme *cis*.

Malgré des légères variations de comportement entre les protons amidiques des composés **9b**, **9d** et **9e** lors de l'augmentation du pourcentage de DMSO, ils peuvent être considérés dans chacun de ces tétramères comme liés au contraire des NH carbamidiques. Des modifications conformationnelles, lors d'un changement d'un résidu ou de la configuration d'un résidu, peuvent expliquer ces légères différences.

IV.2.2.1.2 Etude RMN en mélange de solvants du tétramère 10b

Le déplacement chimique du proton amidique du composé **10b** est plus faible (~6.8 ppm) que celui observé pour les oligomères protégés **9b**, **9d** et **9e** (~8 ppm**)**.

Une étude en mélange de solvants a été réalisée afin d'étudier le comportement du proton amidique (Figure 69).

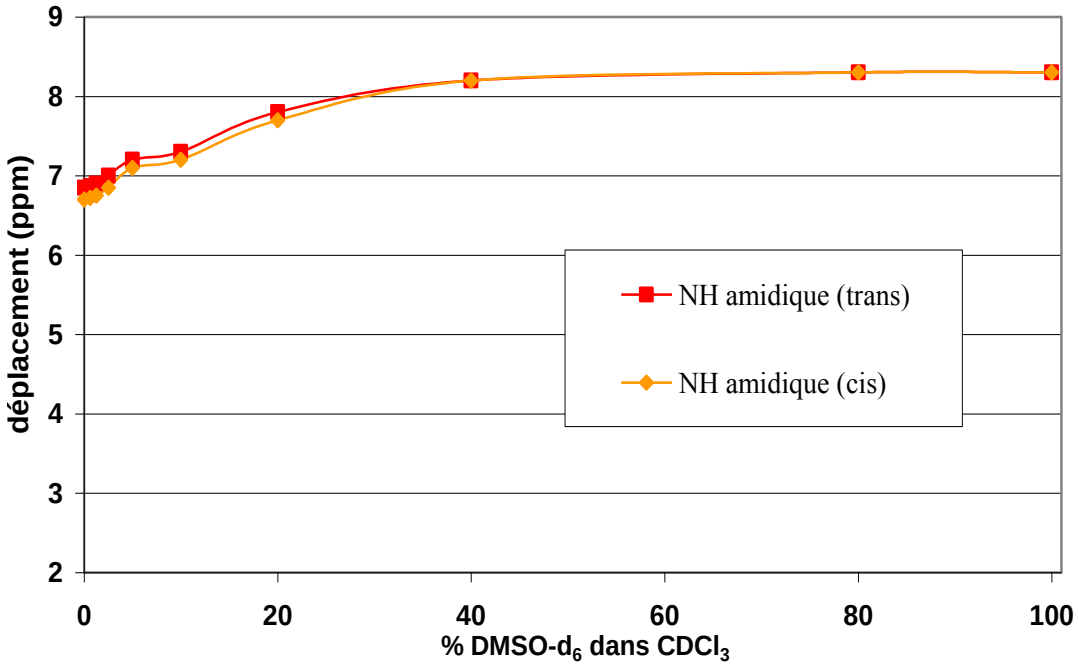


Figure 69 Déplacements chimiques des NH du composé 10b en fonction du pourcentage de DMSO-d_6

La variation du déplacement chimique du proton amidique du composé **10b** (1.6-1.8 ppm) indique soit un proton libre, soit son implication dans une liaison hydrogène faible différente de celle observée pour les tétramères **9b**, **9d** et **9e**. L'apparition de deux jeux de signaux supplémentaires pour le proton amidique (non représenté sur la Figure 69) en présence de fort pourcentage de DMSO-d_6 (80-100%) suggère plutôt l'existence d'une liaison faible dans le $CDCl_3$ et caractérise les isomères *cis* et *trans* du premier lien *N*-aminoamide. La rupture de la liaison hydrogène responsable du blocage du premier lien *N*-aminoamide dans sa forme *trans* (cf partie IV.2.1 du chapitre 2) est alors cohérente. Enfin l'extrémité *N*-terminale du composé **10b** est déprotégée alors que celle des tétramères **9b**, **9d**, et **9e** présente un groupement Boc: ce groupement pourrait donc être impliqué dans la liaison hydrogène présente dans les tétramères **9b**, **9d**, et **9e**.

IV.2.2.2 Etude par spectroscopie IR

La concentration en NH de chaque échantillon a été normalisée à 2 mM. La concentration d'un échantillon de tétramère est donc de 1 mM.

La détermination de l'existence de liaison hydrogène dans un oligomère par spectroscopie IR n'est pas superflue après l'étude RMN. En effet elle présente l'avantage de pouvoir observer des formes transitoires en solution de durée de vie trop courte pour être visualisées en RMN comme le montre le spectre IR du composé **9b** qui sera présenté en dernier.

IV.2.2.2.1 Spectres IR des tétramères 9d et 9e

La zone des bandes NH du spectre IR des composés **9d** et **9e** a été étudiée et s'avère être similaire (Figure 72).

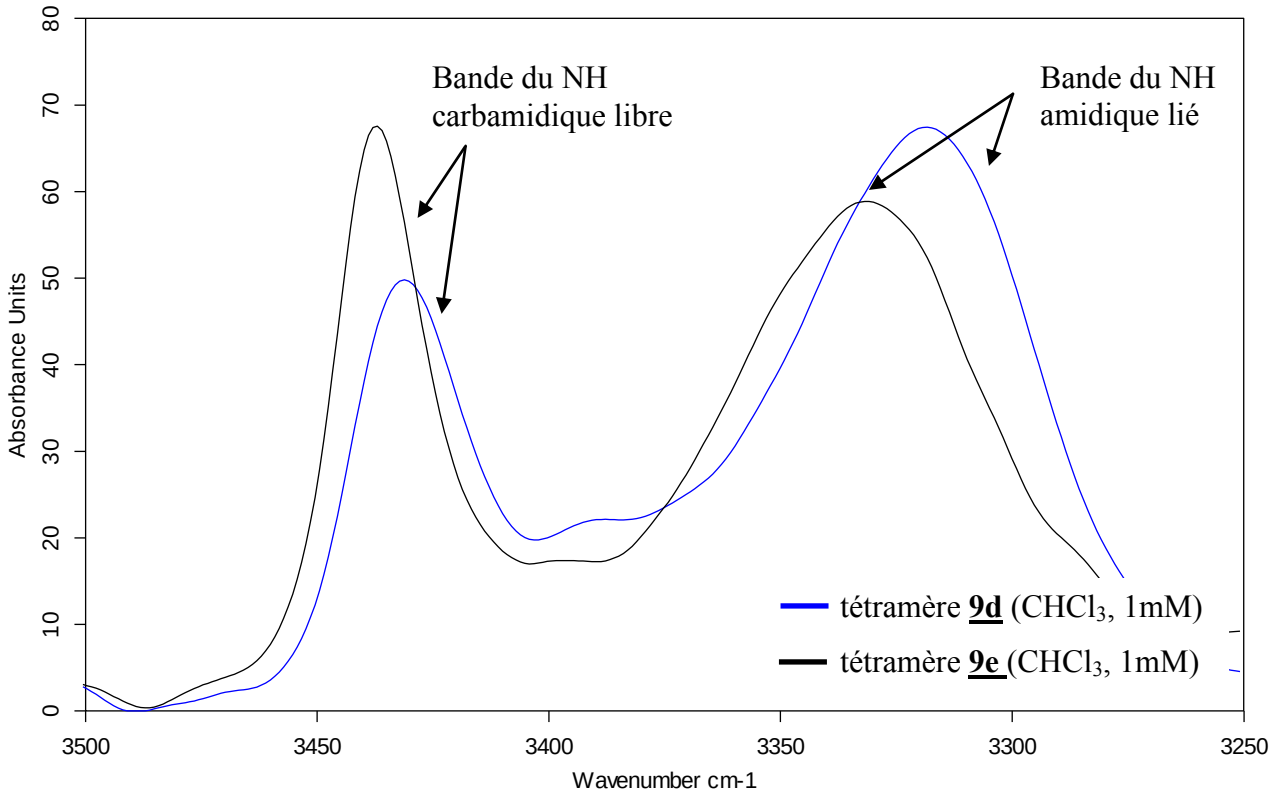


Figure 70 Spectres IR: zone des vibrateurs NH des tétramères 9d et 9e

La bande correspondant à un NH libre à 3423 cm^{-1} pour le composé **9d** se retrouve à 3440 cm^{-1} pour le composé **9e** et celle caractéristique d'un NH lié à 3315 cm^{-1} pour le tétramère **9d** à 3330 cm^{-1} pour le tétramère **9e**. Ces résultats, en adéquation avec la RMN, confirment l'existence d'un NH carbamidique libre et d'un NH amidique lié.

IV.2.2.2.2 Spectre IR du tétramère 10b

La zone des NH du spectre IR (Figure 71) du tétramère déprotégé **10b** montre une bande NH amidique faiblement liée caractérisée par un nombre d'onde (3360 cm^{-1}) supérieur à celui des bandes NH des tétramères **9d** et **9e** (~3320 cm^{-1}).

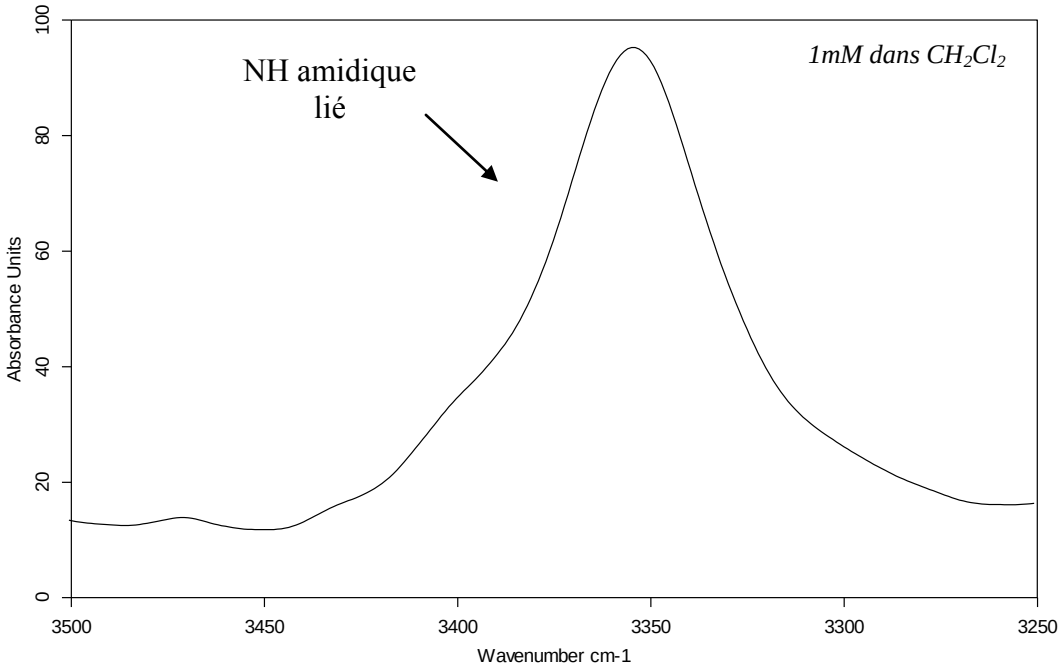


Figure 71 Spectre IR: Zone des vibrateurs NH du tétramère <u>10b</u>

Au vu de ses caractéristiques spectroscopiques (RMN et IR), le tetramère **<u>10b</u>** adopte une conformation induite par une liaison hydrogène, impliquant le proton amidique, différente de celle observée dans les tétramères **<u>9b</u>**, **<u>9d</u>**, et **<u>9e</u>**.

IV.2.2.2.3 Spectres IR du tétramère <u>9b</u>

a) Analyse du spectre

Le spectre IR du composé **<u>9b</u>** présente logiquement des similitudes avec les spectres IR des tétramères **<u>9d</u>** et **<u>9e</u>** avec une bande large à 3315 cm^{-1} caractéristique d'un NH lié et une bande correspondant à un NH libre à 3425 cm^{-1} attribuées respectivement au NH amidique et au NH carbamidique.

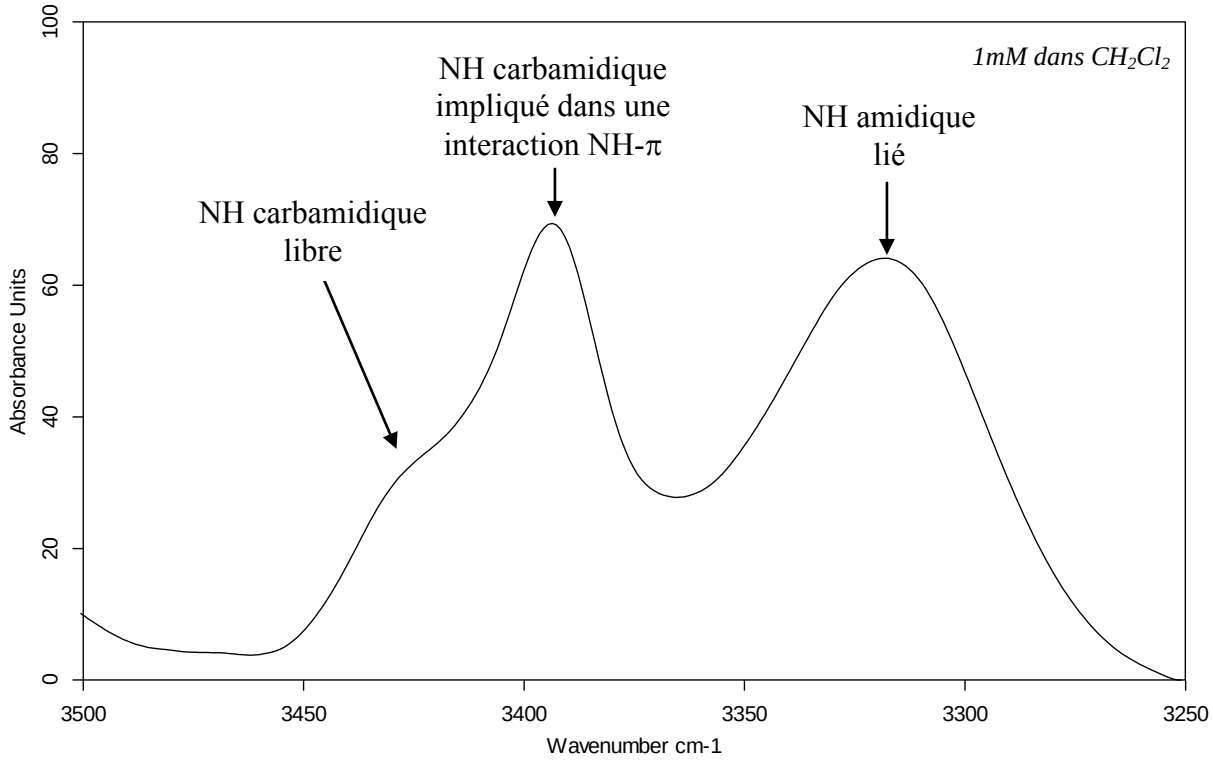


Figure 72 Spectre IR: zone des vibrateurs NH du tétramère 9b

C:\DATA IrFt\Guillaume\3_Avril_2007\24-04-2007\24_04_07_SD185_CH2Cl2_2mM_corr1.0 24_04_2007_SD185_CH2Cl2_2mM_F1 solution 24/04/2007 l=480um - C=2mL

Au contraire des composés **9d** et **9e**, une bande supplémentaire à 3395 cm^{-1} est présente. Elle correspond au NH carbamidique impliqué dans une interaction faible au vu de la valeur du nombre d'onde abaissé de 30 cm^{-1} par rapport à la bande du NH carbamidique libre.

b) Attribution de la bande à 3395 cm^{-1}

L'attribution de cette bande IR a pu être réalisée grâce aux spectres RMN. En effet la comparaison des spectres RMN ^1H du dipeptide **4b** et du tétrapeptide **9b** montre une différence au niveau du déplacement chimique des NH carbamidiques. Le proton du composé **9b** subit un blindage de l'ordre de 0.8 ppm par rapport à celui du dimère **4b** (Figure 73). Ce blindage peut être attribué à une interaction de type NH-π du à la présence de noyau aromatique dans la molécule.

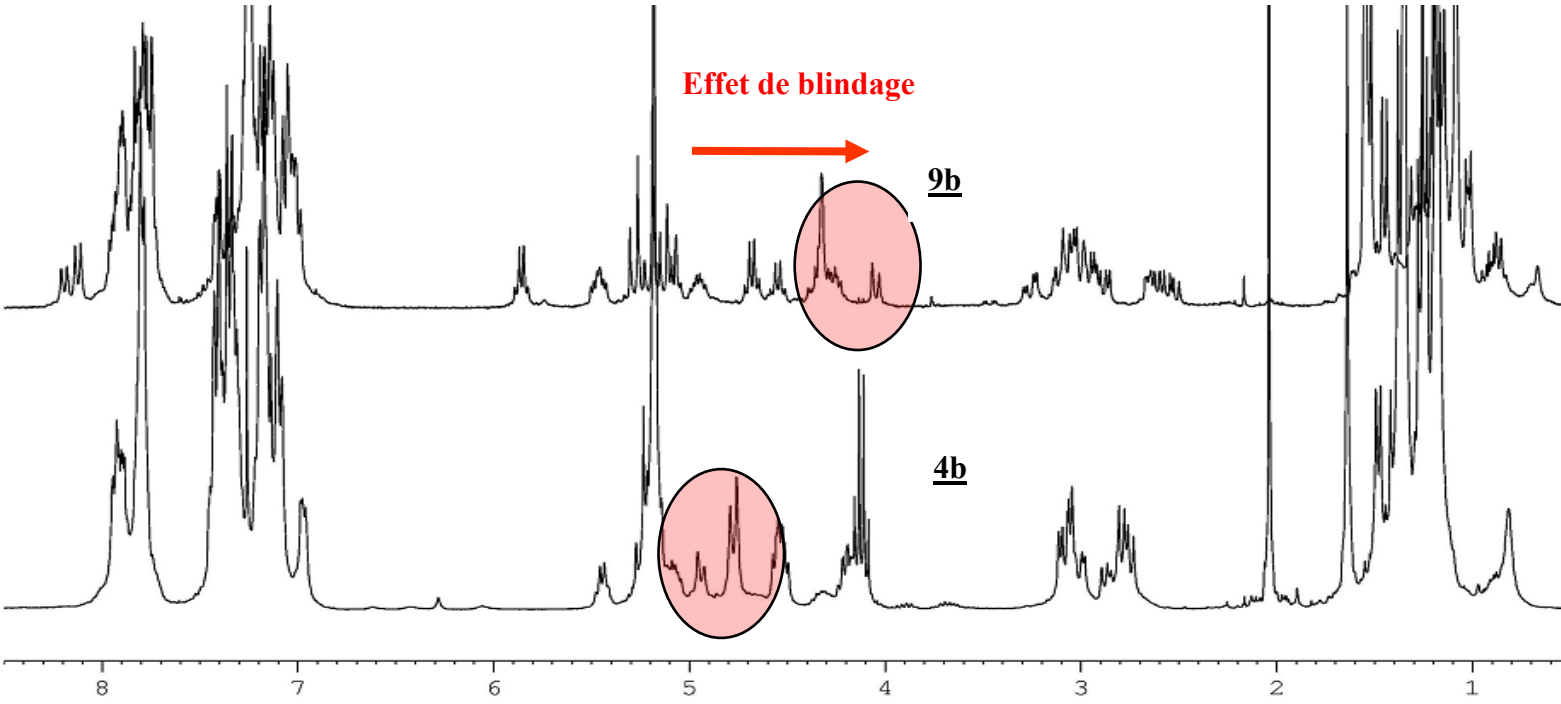


Figure 73 Déplacement chimique des protons carbamidiques (tétramère 9b et dimère 4b

En effet il est connu qu'un blindage est observé lors d'interaction, symbolisée NH-π, entre un proton porté par un atome d'azote et un système d'électrons π.[106] L'existence de cette interaction entre un groupe aromatique et le NH carbamidique est donc très vraisemblable. De plus, il est connu que par spectroscopie IR,[107,108,109,110] le NH impliqué dans une telle interaction subit un abaissement du nombre d'onde de l'ordre de 30 cm^{-1} par rapport à un NH libre de toute interaction.

Avant de caractériser le type de liaison hydrogène présent dans les tétramères, la détermination du noyau aromatique impliqué dans cette interaction va être présenté.

IV.2.3 Caractérisation de l'interaction NH-π

Afin de conforter notre hypothèse et de connaître le noyau aromatique impliqué dans cette interaction, deux tétramères **9f** et **9g** ont été synthétisés en remplaçant un seul résidu

[106] Emmanuel A. Meyer; Castellano, R. K.; Diederich, F. *Angew. Chem.Int. Ed.* **2003,** *42*, 1210-1250.
[107] Muñoz, M. A.; Sama, O.; Galán, M.; Guardado, P.; Carmona, C.; Balón, M. Spectrochim. Acta, Part A*:* **2001,** *57*, 1049-1056.
[108] Muñoz, M. A.; Ferrero, R.; Carmona, C.; Balón, M. *Spectrochim. Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2004,** *60*, 193-200.
[109] Toth, G.; Murphy, R. F.; Lovas, S. *J. Am.Chem. Soc.* **2001,** *123*, 11782-11790.
[110] Jimenez, A. I.; Cativiela, C.; Gomez-Catalan, J.; Perez, J. J.; Aubry, A.; Paris, M.; Marraud, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000,** *122*, 5811-5821.

phénylalanine du composé **9b** par une valine respectivement sur les résidus en position 1 et 3. (Figure 74)

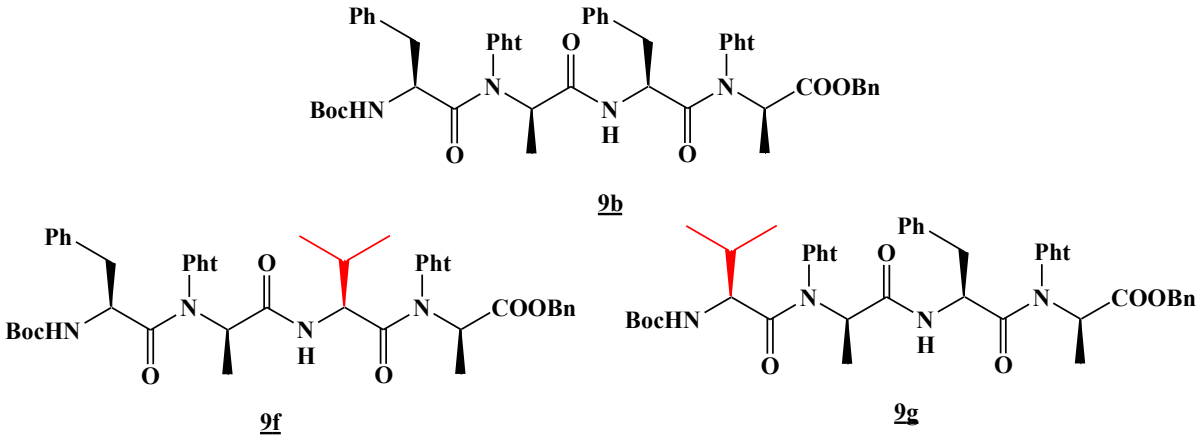


Figure 74 Structure des tétramère 9b, 9f et 9g

Les spectres RMN et IR de ces nouveaux tétramères ont été comparés à ceux des oligomères **9b** et **9d**.

IV.2.3.1 Etude par RMN ^{1}H des tétramères 9b, 9d, 9f, et 9g

Les spectres RMN ^{1}H ont permis de déterminer le déplacement chimique des protons carbamidiques (Tableau 11).

Composé	Déplacement chimique du NH carbamidique (ppm)
9b	4.0 et 4.2
9d	4.8 et 5.0
9f	4.8 et 5.0
9g	4.2

Tableau 11 Valeurs des déplacements chimiques des NH carbamidiques

On remarque que le blindage du signal du proton carbamidique apparaît lorsqu'une phénylalanine se trouve en position 3 de la chaîne pseudopeptidique, cas des composés **9b** et **9g** et preuve d'une interaction entre le NH du résidu i et la phénylalanine du résidu i+2.

IV.2.3.2 Etude par IR des tétramères 9b, 9d, 9f, et 9g

Pour corroborer les résultats obtenus par RMN, l'analyse des spectres IR a été réalisée dans la zone du vibrateur NH (Figure 75).

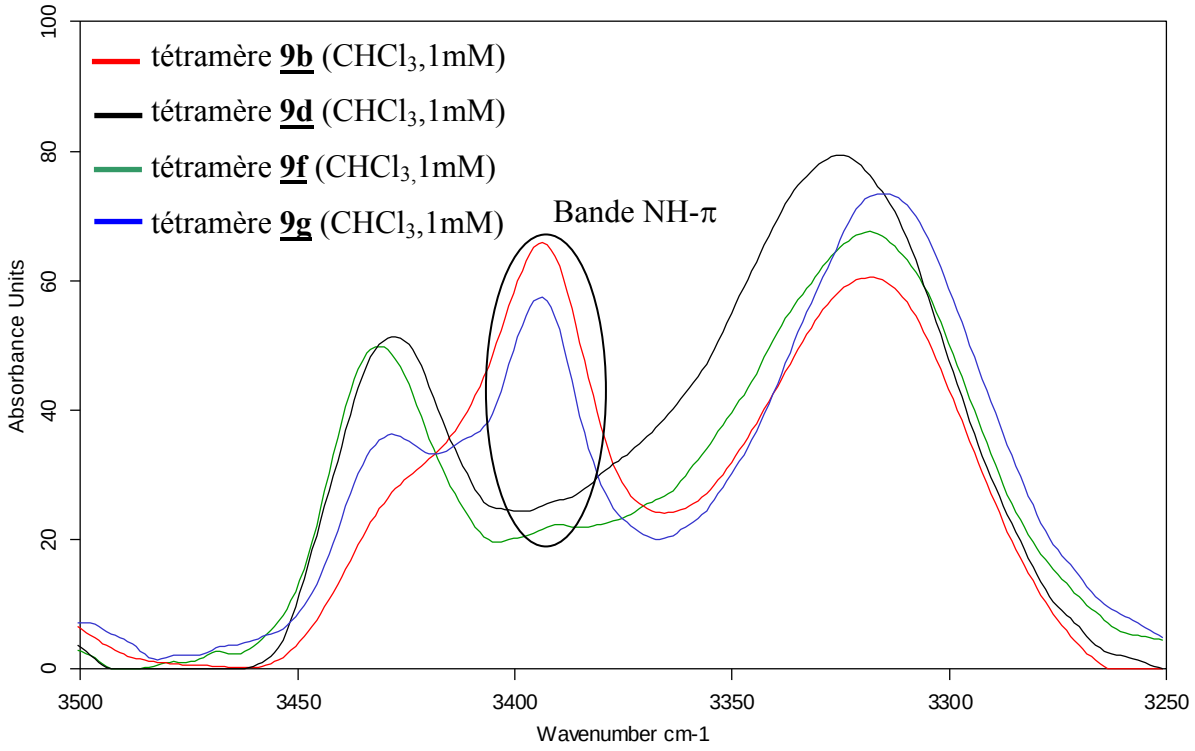


Figure 75 Spectres IR: zone des vibrateurs NH des tétramères 9b, 9d, 9f et 9g

Le spectre IR du tétramère 9g présente une bande à 3395 cm^{-1} caractéristique de l'interaction entre le NH carbamidique et le noyau benzénique du résidu phénylalanine en position 3. Cette interaction est donc le fruit d'un repliement de la molécule rapprochant le résidu i et le résidu i+2 (Figure 76).

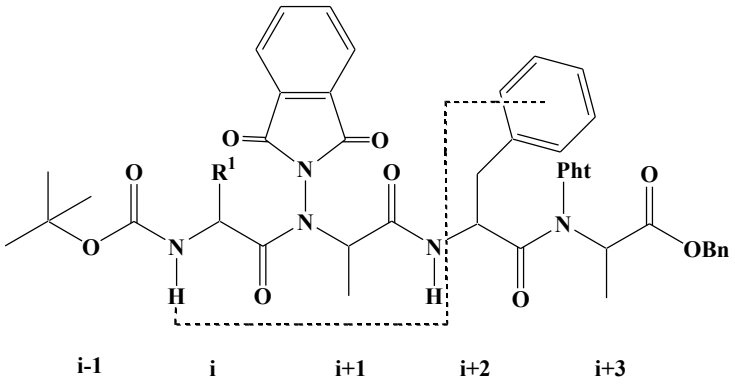


Figure 76 Interaction NH-π entre le NH du résidu i et le phényle du résidu i+2

Cette interaction est particulière à nos molécules: dans la Protein Data Bank,[111] ce type d'interaction entre un aromatique en position i et un NH en position i-2 est présente dans moins de 0.1% des structures répertoriées alors qu'elle existe dans 2.08% des cas entre un aromatique en position i et un NH en position i+2.

Cette interaction originale NH-π est un premier élément conformationnel nous permettant d'appréhender la structure tridimensionnelle des oligomères. L'analyse des liaisons hydrogène constitue la suite de notre étude.

IV.2.4 Détermination de la nature de la liaison hydrogène

Les spectroscopies RMN et IR ont permis de montrer l'existence d'une liaison hydrogène dans chacun des tétramères étudiés (**9b**, **9d**, **9e** et **10b**), dont le type reste encore à déterminer. Considérant le fait que chaque NH carbamidique est libre, la liaison hydrogène doit s'établir dans le même sens que celles rencontrées dans les peptides (CO←NH) impliquant trois possibilités dans ces oligomères (Figure 77).

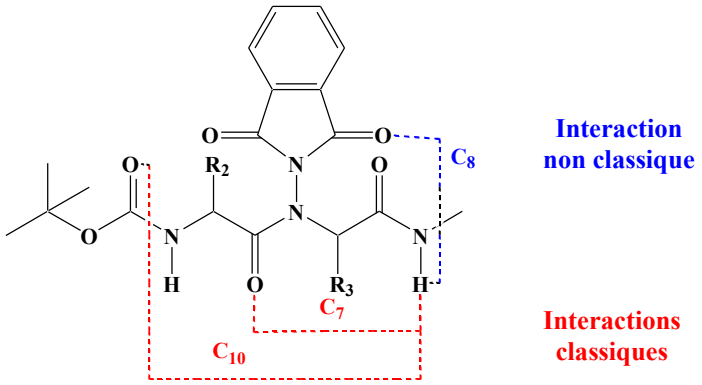


Figure 77 Types de liaisons hydrogène possibles dans les 1:1[α/α-*N*-amino]mères

Tout d'abord, des interactions en C_7 et C_{10} classiques pour les peptides sont possibles. Une liaison en C_8, faisant intervenir le groupement protecteur de l'azote latéral, est aussi envisageable (Figure 78).

[111] Toth, G.; Murphy, R. F.; Lovas, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001,** *123*, 11782-11790.

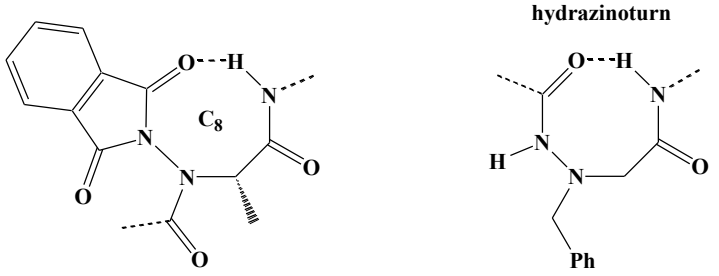


Figure 78 Pseudocycle en C_8 d'un 1:1[α/α-*N*-amino]mère et hydrazinoturn d'un aza-β_3-peptide

Cette interaction présente des similarités avec les hydrazinoturns décrits par l'équipe de Marraud sur les hydrazinopeptides[102] et par l'équipe de Le Grel sur les aza-β^3-peptides.[68]

Dans la littérature, les exemples de pseudocycle en C_7 ou γ-turn[44] sont présentés comme une liaison faible sensible à la solvatation. D'après les études en mélange de solvants sur les différents tétramères **9b**, **9d**, **9e** et **10b**. Le composé **10b**, très sensible à l'effet du DMSO pourrait donc adopter une conformation impliquant une liaison hydrogène de type C_7.

En revanche, la liaison de type C_8, décrite antérieurement par Lecoq et *al* ainsi que dans différents pseudopeptides tels les aza-β^3-peptides, est présentée comme une liaison relativement forte. Les tétramères **9b**, **9d**, et **9e** sont caractérisés non seulement par un déplacement chimique des protons carbamidiques supérieur à celui du composé **10b** mais également par une bande NH lié de nombre d'onde plus faible. Ainsi, les tétramères **9b**, **9d**, et **9e** pourraient être quant à eux le siège d'une liaison en C_8.

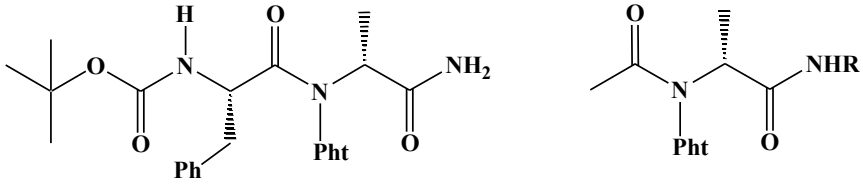
La liaison en C_{10}[11], de force comparable à la C_8, est à priori envisageable dans les oligomères **9b**, **9d**, et **9e**, mais ne semble pas compatible avec une conformation dans laquelle existe l'interaction NH-π entre le NH amidique du résidu i et le noyau benzénique du résidu phénylalanine i+2. La construction d'un modèle moléculaire de l'oligomère **9b** montre une coexistence impossible de ces deux interactions.

[11] Lecoq, A.; Marraud, M.; Aubry, A. *Tetrahedron Lett.* **1991,** *32*, 2765-2768.
[44] Boussard, G.; Marraud, M.; Aubry A. *Biopolymers* **1979,** *18*, 1297-1331.
[68] Cheguillaume, A.; Salaun, A.; Sinbandhit, S.; Potel, M.; Gall, P.; Baudy-Flocrh, M.; Le Grel, P. *J. Org. Chem.* **2001,** *66*, 4923-4929.
[102] Aubry, A.; Bayeul, D.; Mangeot, J.-P.; Vidal, J.; Sterin, S.; Collet, A.; Lecoq, A.; Marraud, M. *Biopolymers* **1991,** *31*, 793-801.

Afin de déterminer de manière univoque la nature des liaisons hydrogène présente dans les tétramères, la synthèse et l'analyse par spectroscopies IR et RMN de composés modèles simplifiés représentatifs des tétramères ont été réalisées

IV.2.4.1 Composés modèles simplifiés représentatifs des tétramères

L'analyse de la structure des tétramères nous a conduit à synthétiser trois molécules modèles **25**, **26** et **26'** (Figure 79) plus simples à étudier particulièrement en spectroscopie IR.



25 **R=H 26** **R=iPr 26'**

Figure 79 Composés modèles des 1:1[α/α-*N*-amino]mères

L'amide primaire **25** peut former les mêmes liaisons hydrogène (C_7, C_8 ou C_{10}) que dans les tétramères mais plus facilement analysables en IR et RMN puisque les deux derniers résidus du coté *C*-terminal présents dans **9b** n'existent plus.

Les composés **26** et **26'** possèdent une structure plus simple puisque le premier résidu du coté *N*-terminal présent dans **9b** est aussi supprimé: dans ce cas, seules les liaisons de type C_7 et C_8 sont encore possibles.

Les composés **25** et **26** ont été synthétisés sous la forme d'un amide primaire pour permettre d'évaluer de façon précise la force de la liaison par la mesure du Δδ.[98] Le composé **26'** a été synthétisé sous la forme d'un amide isopropylique secondaire pour vérifier que les caractéristiques spectroscopiques entre un amide primaire et secondaire sont comparables pour pouvoir les confronter aux données obtenues sur les tétramères.

IV.2.4.1.1 Synthèse des composés modèles

La synthèse du composé **25** a été décrite précédemment dans la partie IV.2.1.2.1

Les composés **26** et **26'** ont été synthétisées en 4 étapes à partir du *N*-aminophtalimide (Schéma 41).

[98] Salaun, A.; Favre, A.; Le Grel, B.; Potel, M.; Le Grel, P. *J. Org. Chem.* **2006,** *71*, 150-158.

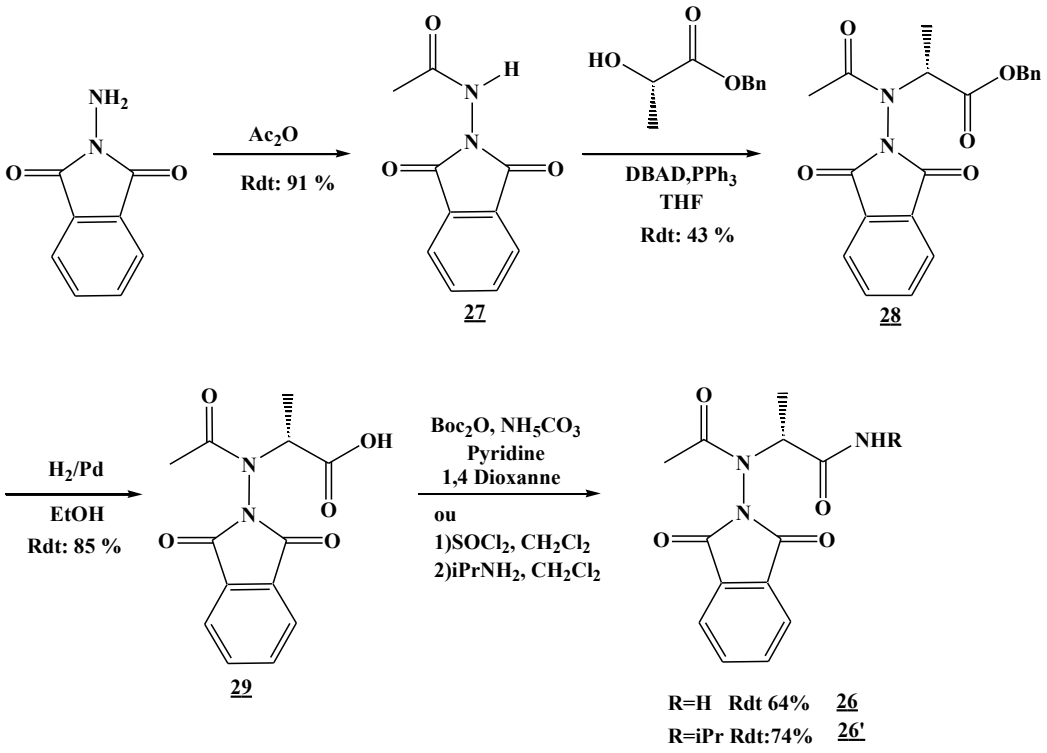


Schéma 41 Synthèse des amides 26 et 26'

La première étape consiste en l'acétylation du *N*-aminophtalimide par l'anhydride acétique pour donner l'hydrazide **27**. Le composé **28** est synthétisé dans les conditions de Mitsunobu mettant en jeu le partenaire acide **27**, le lactate de benzyle, le DBAD et la PPh_3. L'acide **29** est ensuite obtenu par hydrogénolyse de l'ester **28**. Enfin, un mélange d'hydrogénocarbonate d'ammonium, Boc_2O et de pyridine a été utilisé pour obtenir le composé **26** alors que le composé **26'** a été obtenu *via* la formation d'un chlorure d'acide issu de l'acide **29** puis action de l'isopropylamine.

IV.2.4.1.2 Analyse des composés 26 et 26'

Seuls des pseudocycles en C_7 et C_8 peuvent être observés dans les molécules **26** et **26'**. L'intérêt est de déterminer les caractéristiques spectrales de l'une ou l'autre de ces deux liaisons hydrogène.

L'analyse du spectre RMN ^1H de **26** (Figure 80) met en évidence deux jeux de signaux résultant de la formation de deux liaisons hydrogène différentes caractérisées par leur valeur de $\Delta\delta$ et non de l'isomérie *cis/trans* préalablement décrite.

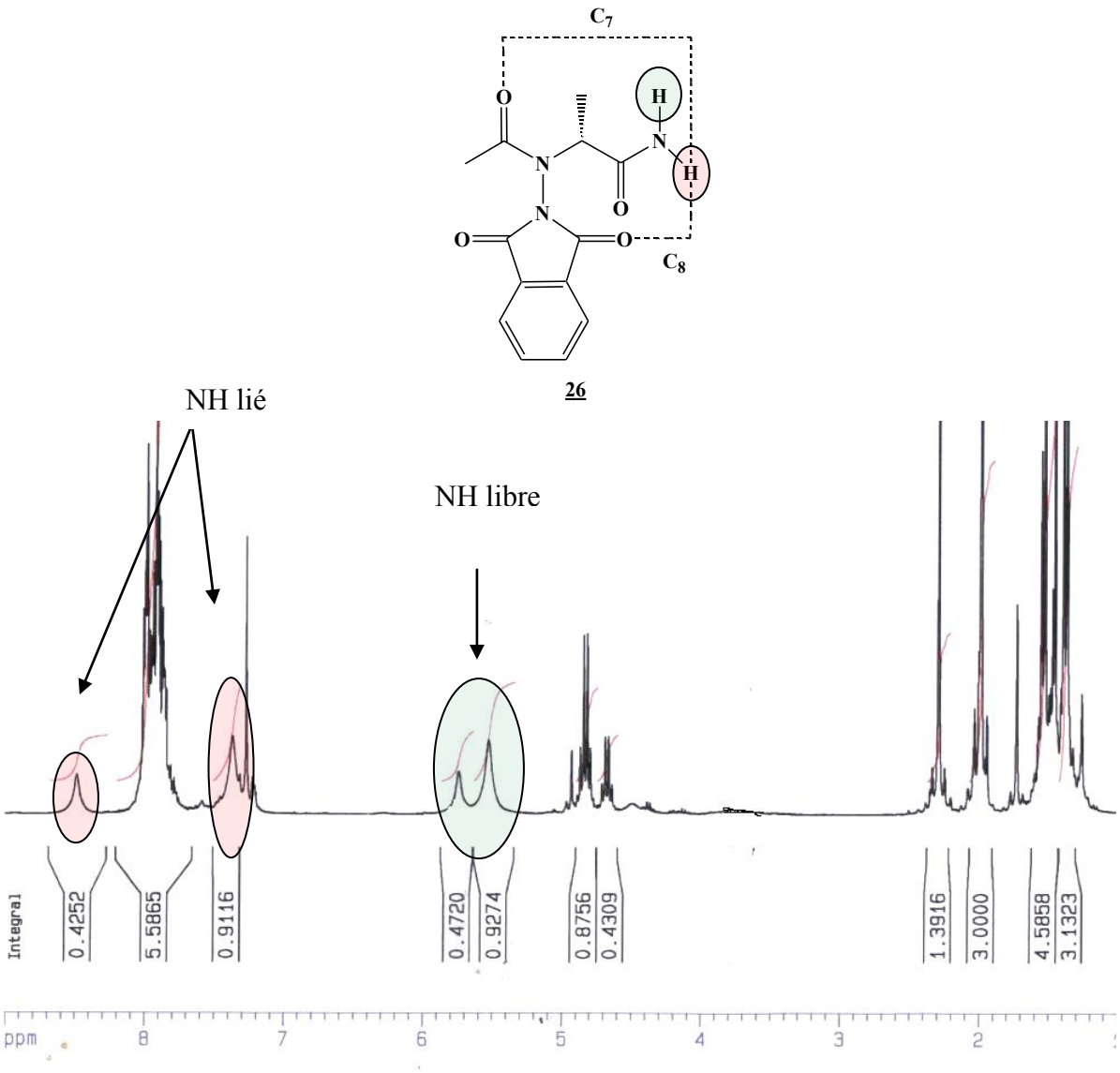


Figure 80 Spectre RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 10 mM) du composé <u>26</u>

La Figure 80 montre une forme majoritaire présentant un Δδ de 2.0 ppm avec un déplacement chimique du NH lié de 7.4 ppm et une forme minoritaire présentant un Δδ de 3.2 ppm avec un déplacement chimique du NH lié de 8.5 ppm. Du fait des caractéristiques très différentes, il s'agit certainement des formes en C_7 et en C_8 en équilibre issues de l'amide **<u>26</u>** en solution. En outre, la conformation du lien *N*-aminoamide de chaque population est *trans* comme le suggère les déplacements chimiques du proton porté par le carbone asymétrique (4.85 et 4.67 ppm) et l'absence de corrélation ROE entre le CH_α et CH_3 de l'acétyle. Le spectre RMN ^{1}H du composé

26' présente les deux mêmes jeux de signaux avec des déplacements chimiques du NH amidique de 7.1 ppm et 8.35 ppm.

La zone des vibrateurs NH du spectre IR des amides **26** et **26'** (Figure 81) montre également deux bandes NH liés: une majoritaire vers 3360 cm^{-1} et l'autre minoritaire vers 3330 cm^{-1} en adéquation avec les résultats RMN.

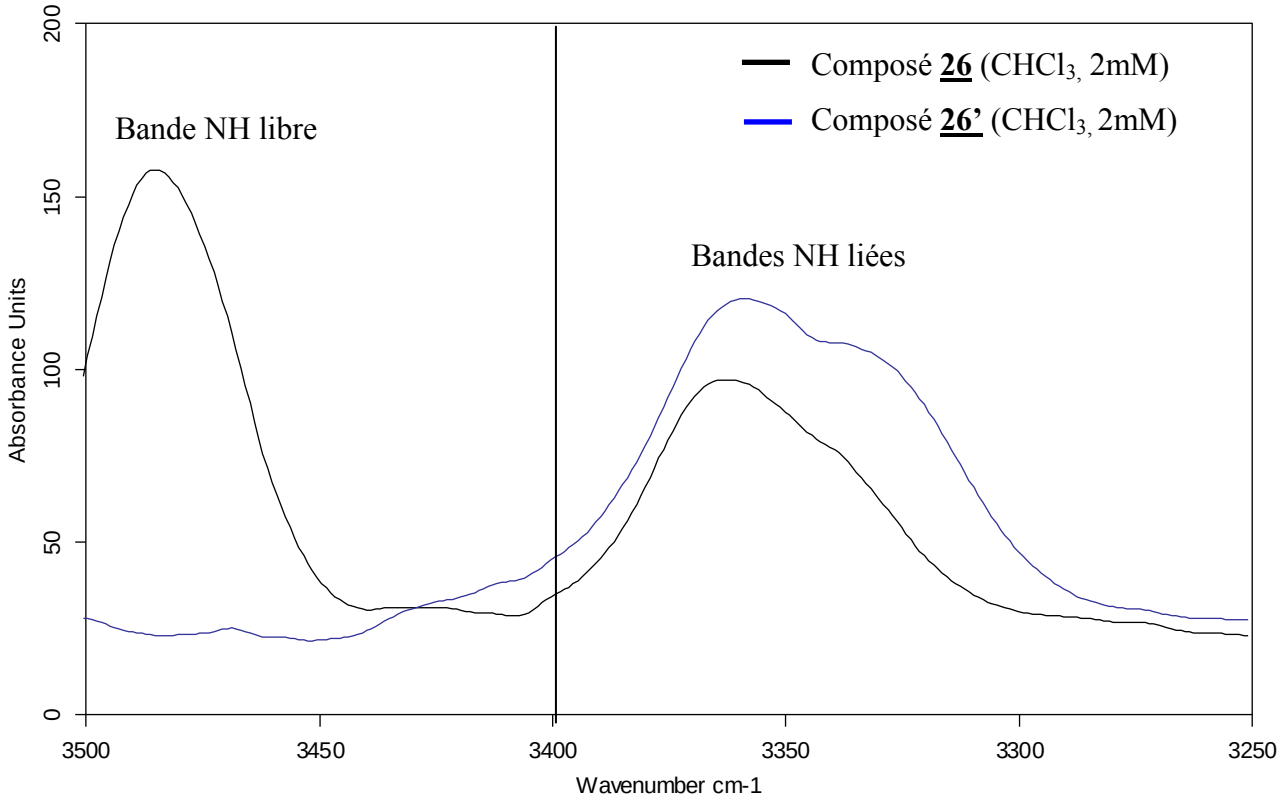


Figure 81 Spectre IR: zone des vibrateurs NH des composés modèles 26 et 26'

Ces données spectroscopiques ressemblent à celle décrites pour les tétramères **9b**, **9d**, **9e** et **10b**.

La déconvolution de la zone des carbonyles du spectre IR de **26** (Figure 82) montre une troisième bande pour le phtalimide à 1736 cm^{-1}, en plus de celle caractéristique du CO phtalimide libre à 1798 cm^{-1} et 1745 cm^{-1}, correspondant à la bande CO d'un phtalimide lié démontrant une structuration en C_8 de la molécule.

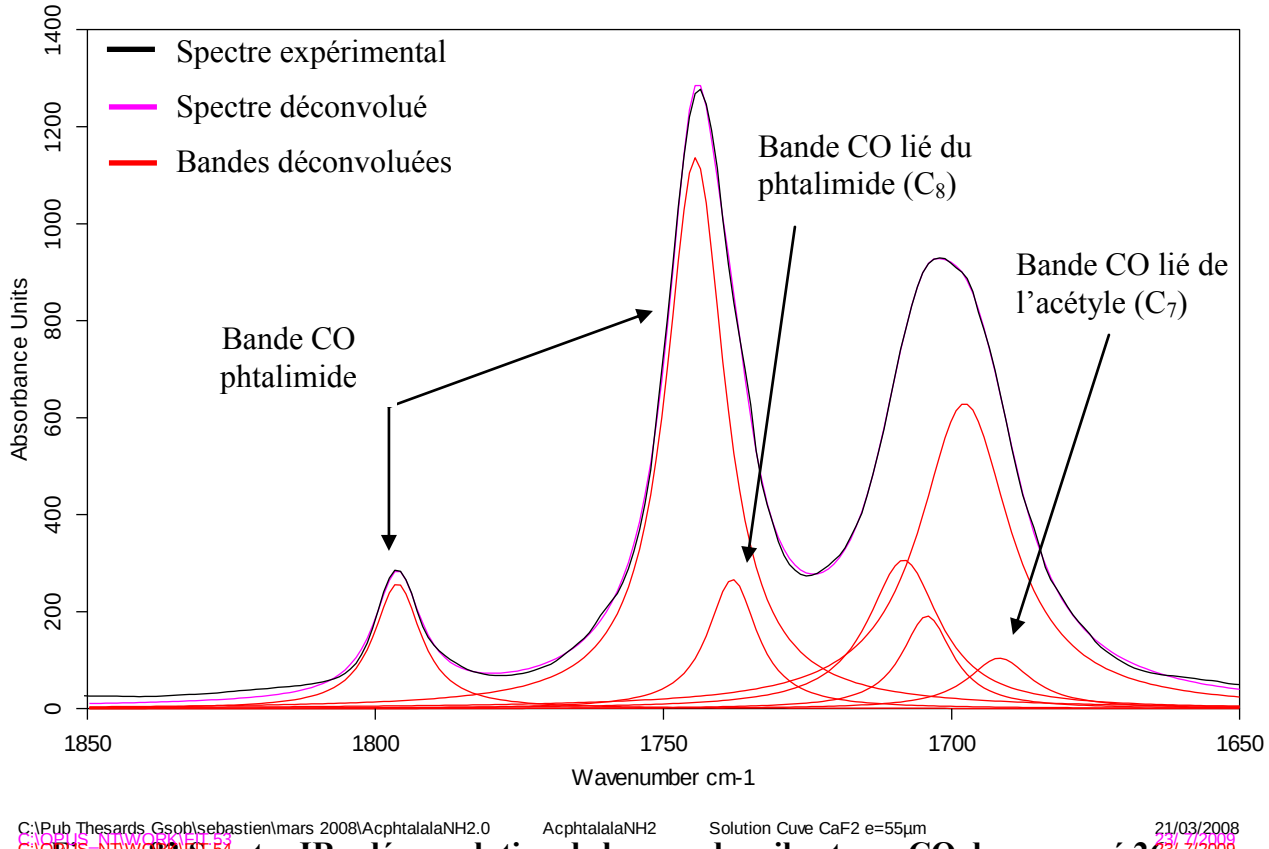


Figure 82. Spectre IR : déconvolution de la zone des vibrateurs CO du composé 26a

En revanche, il est plus difficile d'attribuer la bande du carbonyle impliqué dans une liaison de type C_7. Toutefois par comparaison avec le spectre IR du composé **28**, il est vraisemblable que la bande à 1690 cm^{-1} correspond à la vibration d'une bande acétyle lié.

Pour conclure, des monocristaux du composé **26** ont permis l'obtention d'une structure par diffraction des rayons X (Figure 83). (les caractéristiques du cristal sont reportées dans la partie expérimentale page 212)

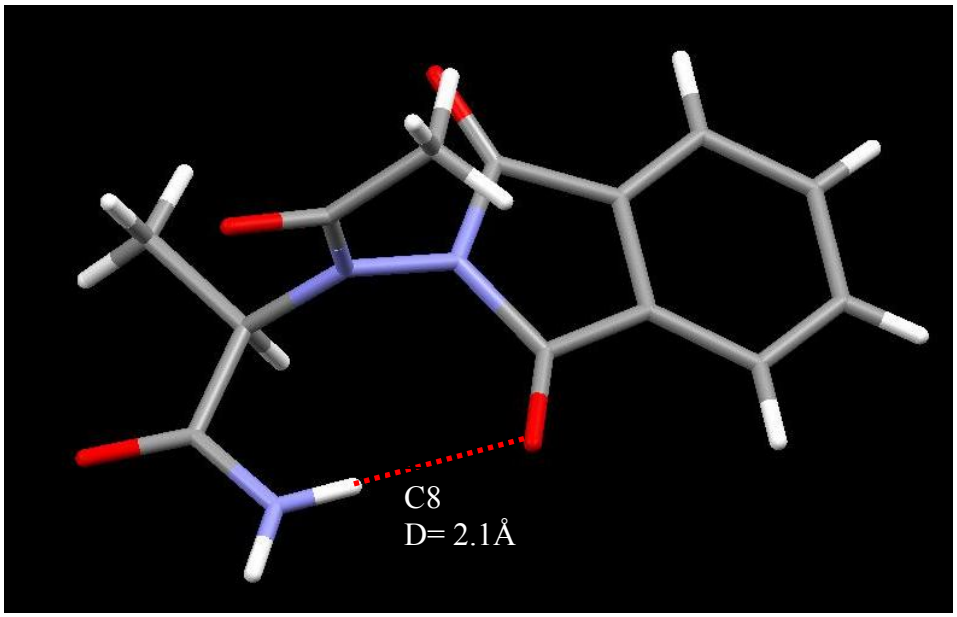


Figure 83 Représentation de la structure cristalline du composé 26

La structure cristalline met en évidence la formation d'une seule liaison hydrogène de type C_8 avec une distance NH--O de 2.1 **Å** et un angle O--H-N de 167°. Ces données sont caractéristiques d'une liaison hydrogène forte[112]. Malgré la présence de cette liaison hydrogène, l'angle dièdre caractéristique ν (OC-N-N-CO) est toujours égal à 90°. Ceci montre l'importance du positionnement orthogonal du phtalimide vis-à-vis du lien *N*-aminoamide pour minimiser les répulsions électroniques. Enfin, ce lien se trouve exclusivement dans une conformation *trans*.

Le composé **26'** réalisé à fin de comparaison montre des caractéristiques spectroscopiques quasiment identiques puisqu'il présente toujours deux formes sur les spectres RMN. Quant au spectre IR, outre une différence de nombre d'onde entre le carbonyle de l'amide primaire (1702 cm^{-1}) et de l'amide secondaire (1672 cm^{-1}), seule une faible différence de l'ordre de 5 cm^{-1} existe au niveau des bandes NH.

Les spectres RMN et IR des composés **26** et **26'** ont permis d'obtenir les caractéristiques spectroscopiques des liaisons C_7 et C_8 sans pouvoir cependant les attribuer. L'existence des deux types de liaisons hydrogène visibles en RMN implique que le passage d'une forme à l'autre est relativement lent malgré le faible encombrement de la molécule. La visualisation d'un seul type

[112] Thomas, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002,** *41*, 48-76.

de liaison hydrogène en RMN dans les tétramères n'est donc probablement pas due à une forme moyenne entre une conformation en C_7 et une autre en C_8 mais probablement à une préférence pour l'une des deux.

IV.2.4.1.3 Analyse spectroscopique du composé 25

Le composé **25**, comme précisé précédemment, présente d'aprés les spectres RMN un lien *N*-aminoamide sous une forme *trans* très majoritaire caractérisée par un déplacement chimique du CH_α de la phénylalanine de 4.48 ppm.

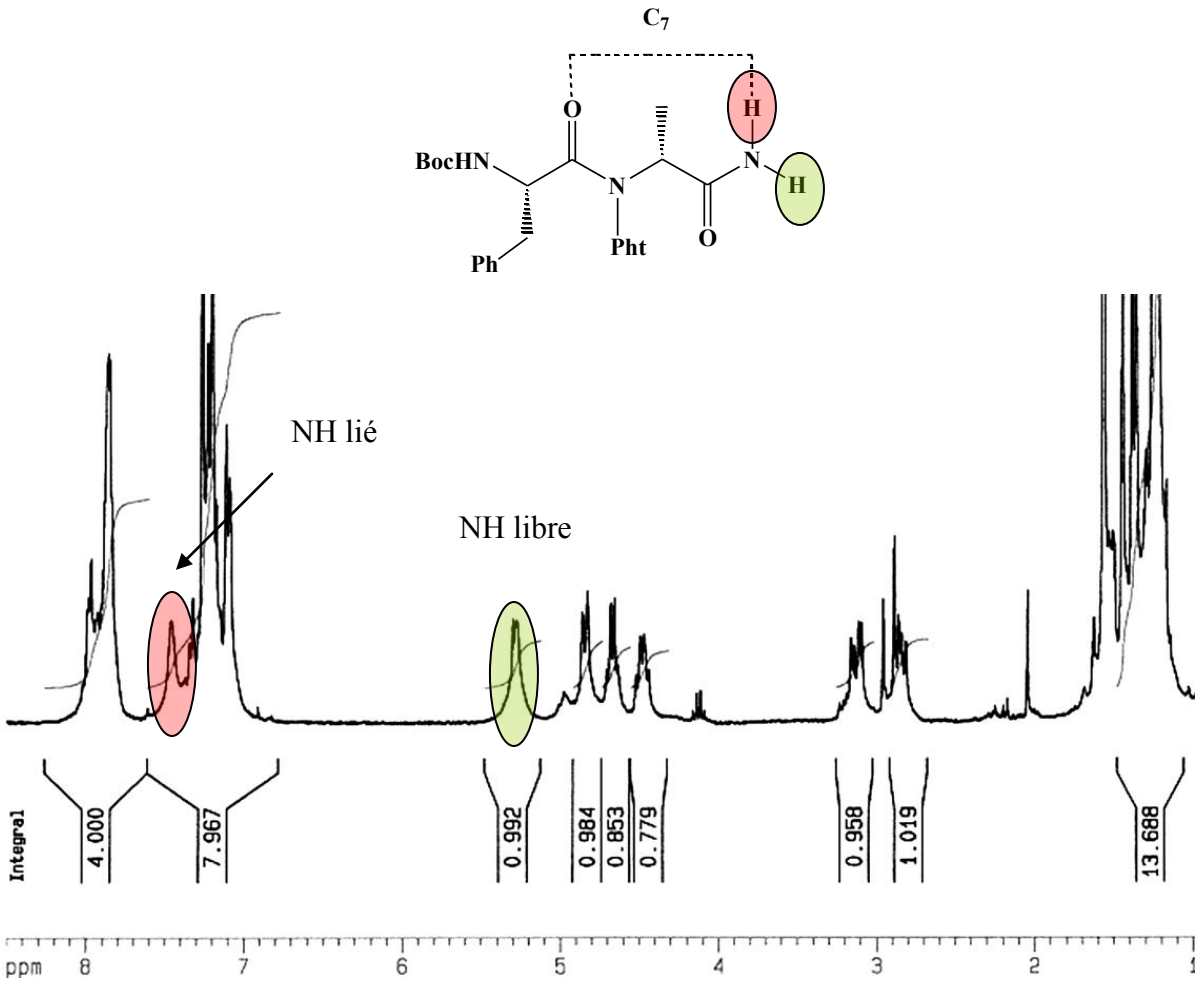


Figure 84 Spectre RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 10 mM) du composé 25

Le $\Delta\delta$ mesuré est de 2.2 ppm avec un déplacement chimique du NH lié de 7.5 ppm. Ces caractéristiques spectroscopiques semblent correspondre à la forme majoritaire du composé **26** ($\Delta\delta$=2.0 ppm, δ_{NH}= 7.2 ppm). Le spectre IR de la zone des NH montre une seule bande large aux environs de 3360 cm^{-1} confirmant l'interprétation découlant du spectre RMN.

La déconvolution des bandes carbonyle du composé **25** a été réalisée pour permettre de déterminer le type de liaison hydrogène.

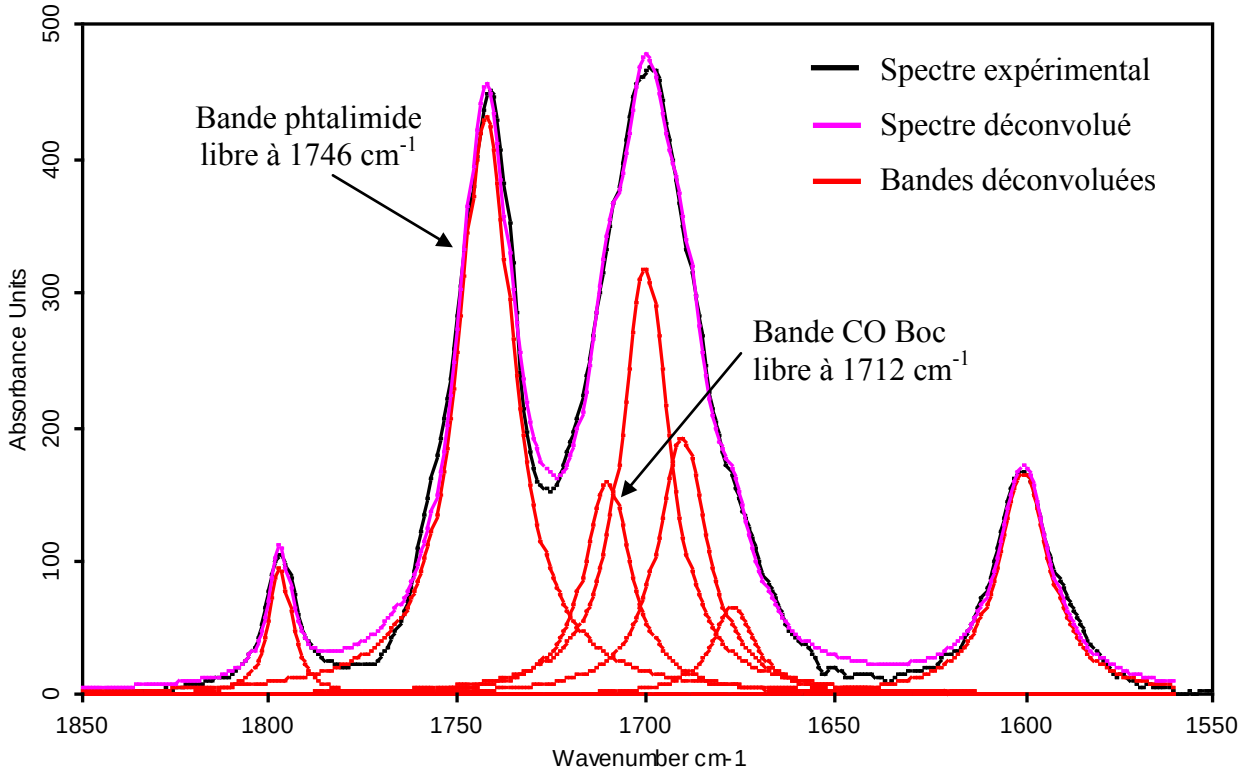


Figure 85: Spectre IR: déconvolution de la zone des vibrateurs CO du composé 25

Le spectre de la Figure 85 montre une seule bande CO du phtalimide à 1746 cm^{-1} impliquant l'absence de liaison en C_8. La bande CO libre du groupement Boc à 1712 cm^{-1} confirme aussi l'absence d'une liaison hydrogène en C_{10}. Il est possible d'en déduire que le composé **25** se replie sous la forme d'une liaison en C_7 caractérisée par une bande NH amidique vers 3360 cm^{-1} sur le spectre IR et un déplacement chimique du NH amidique de l'ordre de 7-7.5 ppm et un $\Delta\delta$ voisin de 2 ppm sur le spectre RMN. Ainsi, le repliement en C_8 visualisé pour les composés **26** et **26'** se caractérise par une bande NH amidique vers 3330 cm^{-1} sur le spectre IR et un déplacement chimique du proton amidique de l'ordre de 8.5 ppm et un $\Delta\delta$ voisin de 3 ppm sur le spectre RMN.

L'analyse de ces composés modèles a permis l'obtention des caractéristiques spectroscopiques des pseudocycles en C_7 et en C_8 (Figure 86).

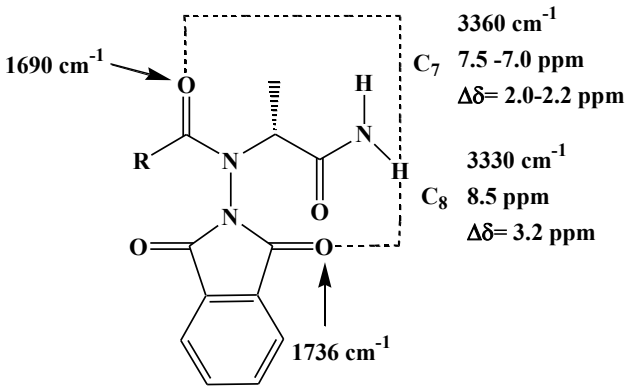


Figure 86 Données spectroscopiques des pseudocycles C_7 et C_8 dans les composés modèles

IV.2.4.2 Analyse spectroscopique des tétramères

IV.2.4.2.1 Analyse des tétramères 9b, 9d et 9e

Les tétramères protégés **9b**, **9d** et **9e** présentent une grande similarité au niveau de leurs caractéristiques spectroscopiques. En IR, la bande du NH amidique lié (Figure 87) à 3315 cm^{-1} est à cet égard très similaire et même superposable pour les composés **9b** et **9d**. Le tétramère **9e**, dû au changement de configuration d'un acide aminé, présente une bande NH lié légèrement décalée vers les forts nombres d'onde (3330 cm^{-1}).

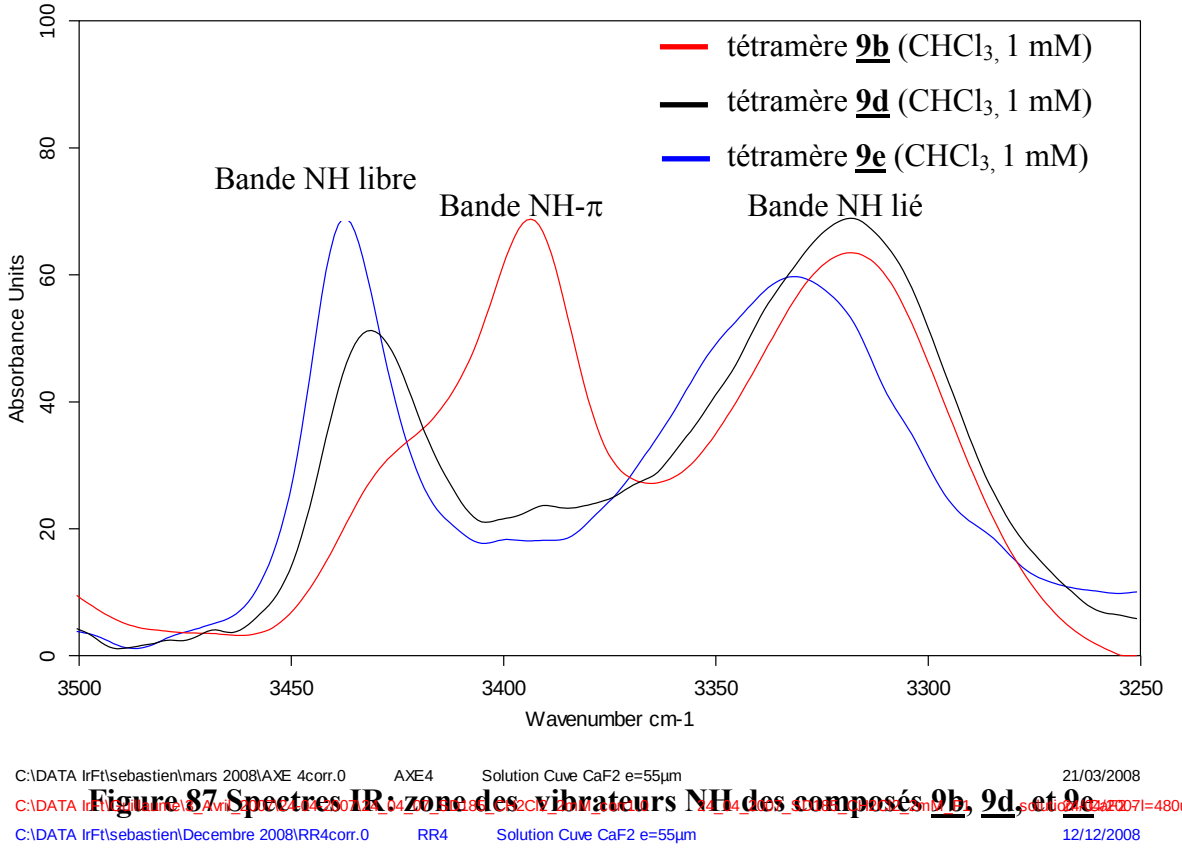


Figure 87 Spectres IR: zone des vibrateurs NH des composés 9b, 9d, et 9e

Les spectres RMN ^{1}H montrent que tous les protons amides résonnent aux alentours de 8-8.5 ppm. Au vu des données des composés modèles **25** et **26** par rapport à celles obtenues pour les tétramères **9b**, **9d**, et **9e**, une liaison hydrogène en C_8 est probable.

Pour le confirmer, la déconvolution de la zone des CO du spectre IR du tétramère **9b** a été réalisée afin de mettre en évidence une bande CO lié du phtalimide (Figure 88).

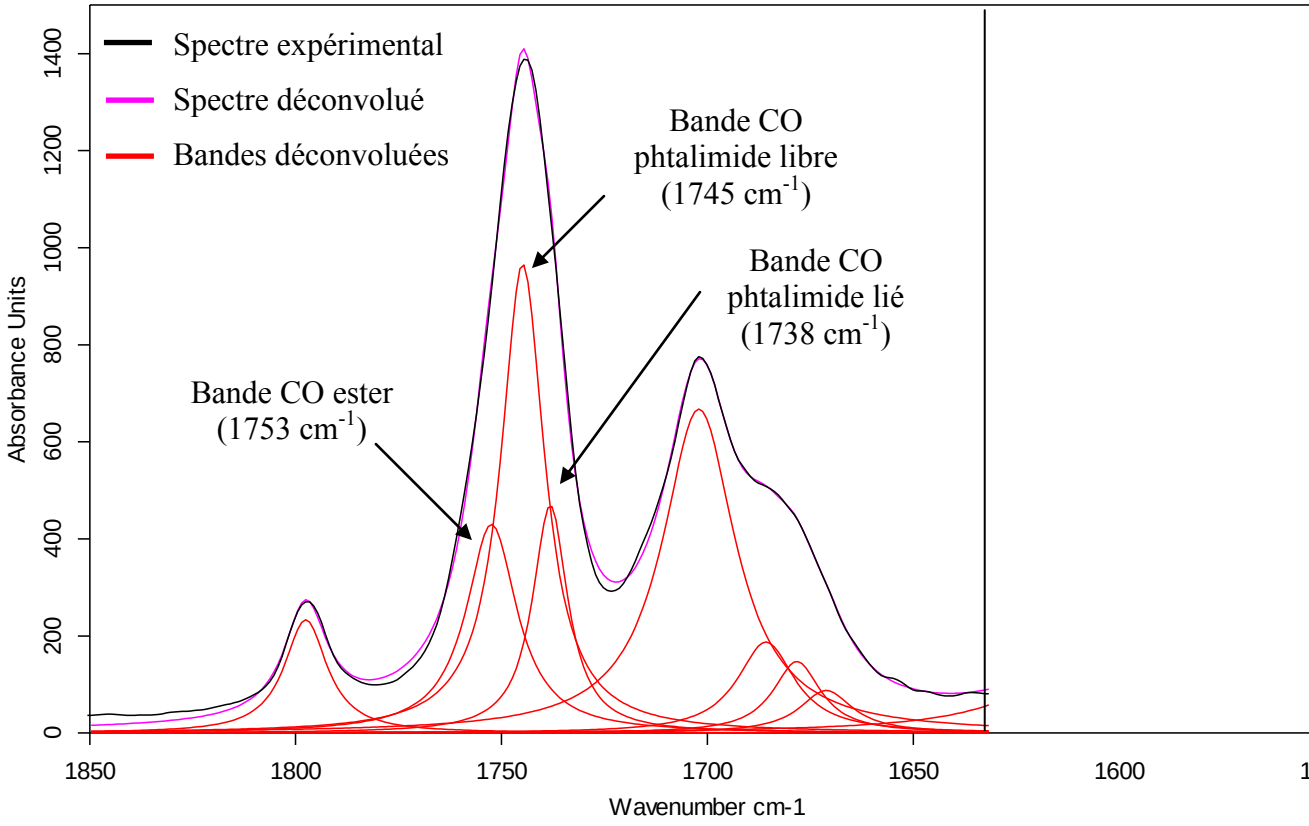


Figure 88 Déconvolution de la zone des vibrateurs CO du composé 9b

Outre la bande de l'ester à 1753 cm^{-1}, deux bandes se distinguent pour le phtalimide: une à 1745 cm^{-1} correspondant au CO libre et une autre à 1738 cm^{-1} relative au CO lié.

Les tétramères **9b**, **9d**, et **9e** forment donc un coude provoqué par une liaison hydrogène en C_8 (Figure 89).

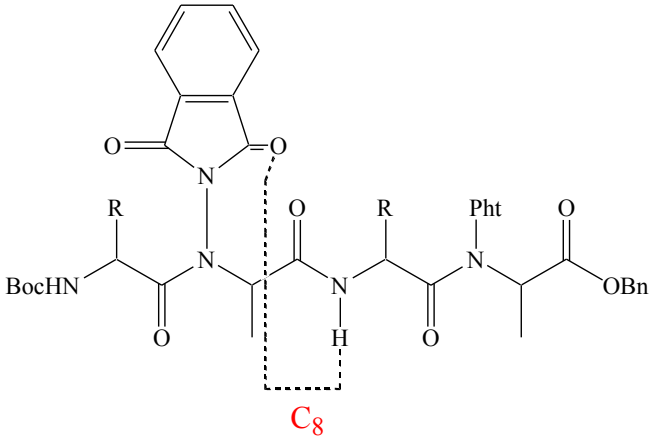


Figure 89 Liaison hydrogène présente dans les tétramères 9b, 9d, et 9e

IV.2.4.2.2 Analyse du tétramère H_2N(PheValψ[CON(Pht)](R)Ala)$_2$OBn 10b

Par comparaison avec les oligomères protégés décrits précédemment, la suppression du groupement Boc conduit en RMN à des signaux du proton amidique moins déblindé (~7 ppm) et une bande NH lié caractérisée par un nombre d'onde plus faible en IR (3360 cm^{-1}) (Figure 90).

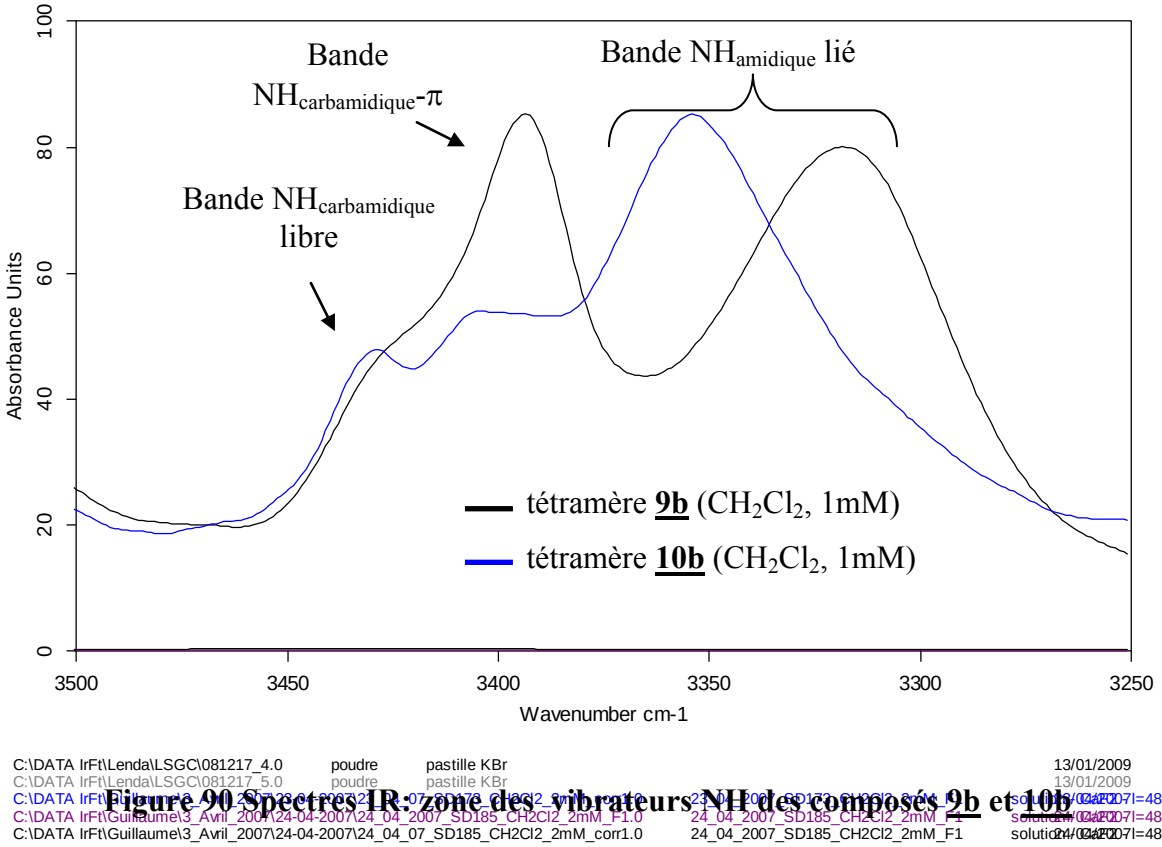


Figure 90 Spectres IR: zone des vibrateurs NH des composés 9b et 10b

Ces données, comparées à celles obtenues pour les composés modèles **25** et **26**, viennent confirmer l'hypothèse d'une liaison de type C_7 dans cet oligomère.

En revanche, dans le spectre IR, la zone du vibrateur CO de l'oligomère **10b** révèle une bande à 1710 cm^{-1} absente dans celui du composé **9b** (Figure 91). Elle est probablement caractéristique d'un carbonyle de phtalimide lié. En effet, comme dans le cas du dimère **5c**, le groupement NH_2 interagirait avec le phtalimide le plus proche. Cette hypothèse conduirait à une différenciation des deux motifs phtalimides: l'un serait caractérisé par les bandes à 1800 cm^{-1} et 1745 cm^{-1} (résidu 4) et l'autre par l'épaulement à 1780 cm^{-1} et la nouvelle bande à 1710 cm^{-1} (résidu 2). La baisse d'intensité de la bande à 1745 cm^{-1} observée entre le tétramère **9b** et l'oligomère déprotégé **10b** à la même concentration conforte cette interprétation.

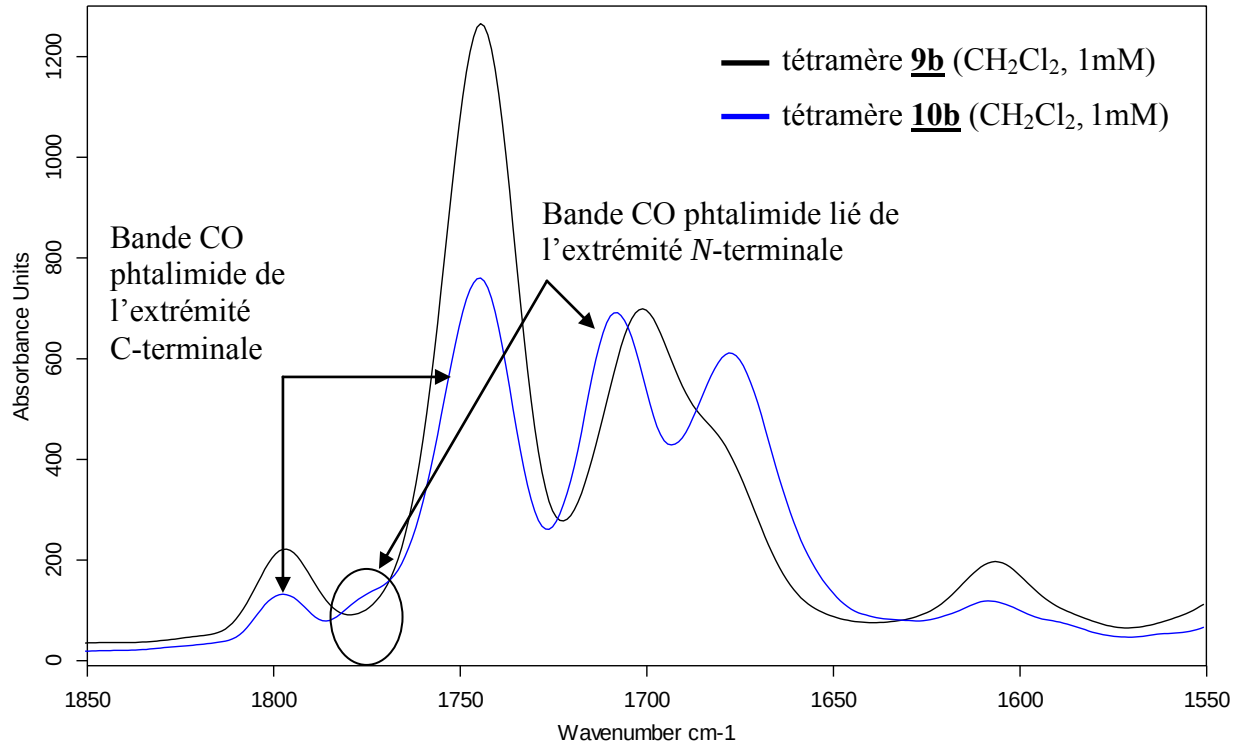


Figure 91 Spectres IR: zone des vibrateurs CO des composés 9b et 10b

C:\DATA IrFt\Guillaume\3_Avril_2007\24-04-2007\24_04_07_SD185_CH2Cl2_2mM_corr1.0 24_04_2007_SD185_CH2Cl2_2mM_F1 solution 24/04/2007 I=480um - C=2mL

C:\DATA IrFt\Guillaume\3_Avril_2007\24-04-2007\24_04_07_SD185_CH2Cl2_2mM_corr1.0 24_04_2007_SD185_CH2Cl2_2mM_F1 solution 24/04/2007 I=480um - C=2mL

Il a été montré dans cette partie que les tétramères étaient le siège de deux interactions distinctes de faible énergie: l'une, attendue, met en jeu une liaison hydrogène impliquant le NH amidique et l'autre concerne une interaction NH-π impliquant le NH carbamidique et le cycle benzénique porté par la chaîne latérale du troisième résidu.

Les différentes études ont montré que les oligomères protégées **9b**, **9d**, **9e** conduisent en solution à un repliement en C_8 (Figure 92).

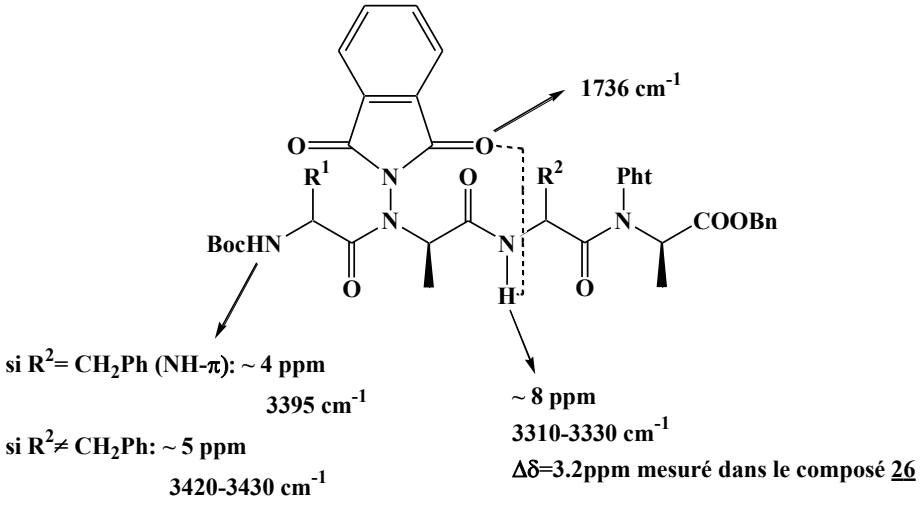


Figure 92 Caractéristiques spectroscopiques de la liaison en C_8 sur les composés 9b, 9d et 9e

Cependant, une liaison en C_7 est possible dans le cas de composés moins encombrés (molécules modèles **25**, **26** et **26'** et composé **10b**) (Figure 93). Toutefois, les tétramères présentent exclusivement en solution une seule de ces deux liaisons.

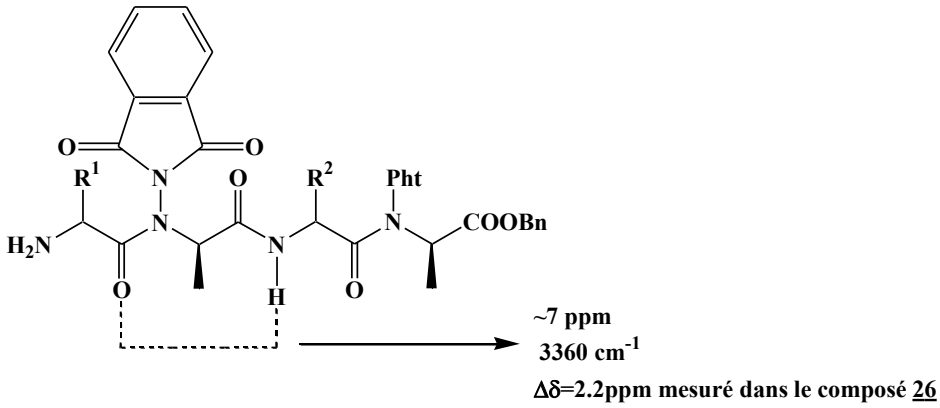


Figure 93 Caractéristiques spectroscopiques de la liaison en C_7 sur le tétramère 10b

Enfin, l'interaction NH-π ne semble pas renforcer la liaison hydrogène de type C_8 : elle se retrouve avec les mêmes caractéristiques dans le tétramère **9b** (interaction NH-π) que dans les oligomères **9d** et **9e** (pas interaction NH-π). Il paraît donc plus vraisemblable que le coude formé par la liaison hydrogène en C_8 induise cette interaction NH-π.

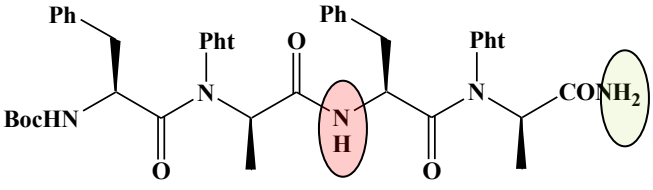
Il est intéressant maintenant de se demander si les caractéristiques conformationnelles décrites sur les tétramères vont se retrouver dans les oligomères de plus grandes tailles.

IV.3 Etudes conformationnelles des 1:1[α/α-*N*-amino]mères à 6, 8 et 12 résidus

IV.3.1 Analyse des 1:1[α/α-*N*-amino]mères de la famille hétérochirale Phe/(R)Ala

IV.3.1.1 Analyse conformationnelle d'un composé modèle simplifié représentatif de l'hexamère 12b

Suivant la voie décrite pour le composé **25**, la synthèse de l'amide primaire du tétramère **9b** a été réalisée. Son spectre RMN ^{1}H est représenté dans la Figure 94.



30

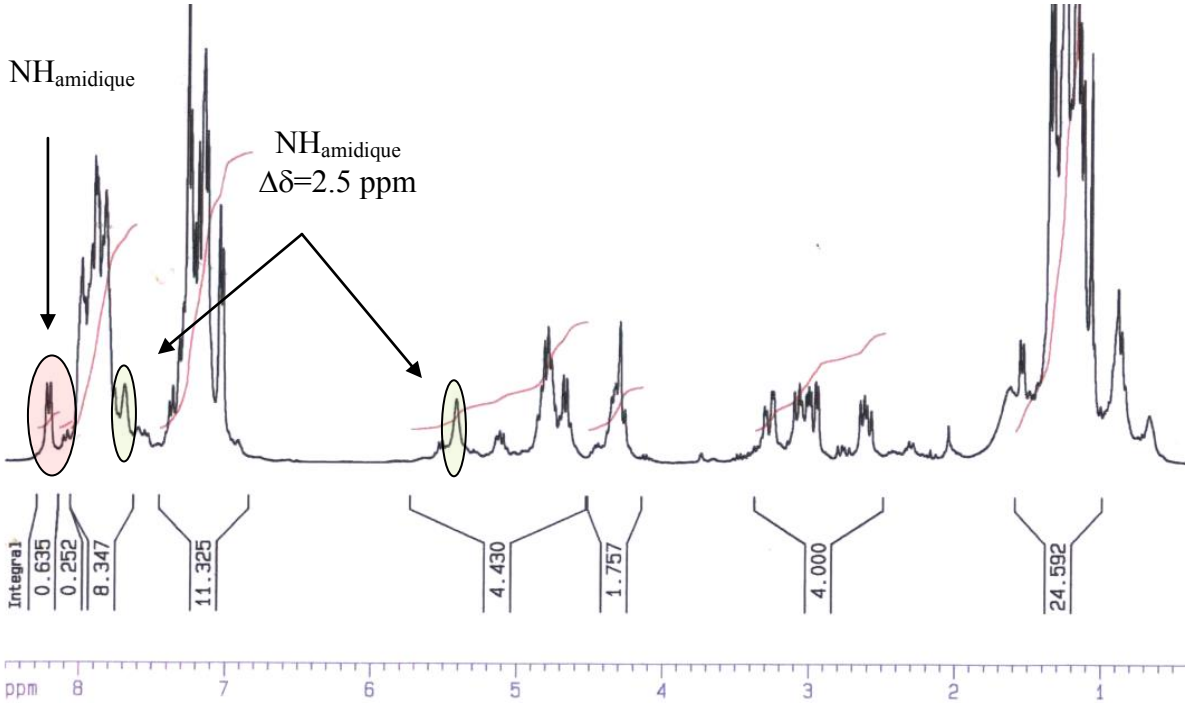


Figure 94 Spectre RMN ^{1}H ($CDCl_3$,10 mM) du composé 30

Comme pour le tétramère **9b**, le spectre de l'amide **30** dévoile deux jeux de signaux caractéristiques de l'isomérie *cis/trans* du deuxième lien *N*-aminoamide. Comparé au rapport

cis/trans du tétramère **9b** (60/40), celui de l'amide **30** varie logiquement de façon importante en faveur de la forme *trans* (10/90). Cette variation est à corréler, encore une fois, à l'existence d'une liaison hydrogène impliquant le groupement amide (en vert) du composé **30**. Comme dans le tétramère **9b**, le premier lien *N*-aminoamide du composé **30** est toujours bloqué dans la conformation *trans* par la liaison hydrogène de type C_8 entre le premier phtalimide et le NH amidique (en rouge). Par la valeur du $\Delta\delta$ en RMN (2.5 ppm) et l'analyse de la zone des NH par IR (bande NH lié de l'amide primaire à 3365 cm^{-1}), la liaison hydrogène formée présente les caractéristiques d'une liaison de type C_7. Cependant, du fait d'un $\Delta\delta$ plus important que celui obtenu pour le composé **25**, la liaison en C_7 semble plus forte.

Toutes ces données indiquent que ces oligomères semblent être le siège de liaisons hydrogène complètement indépendantes (Figure 95).

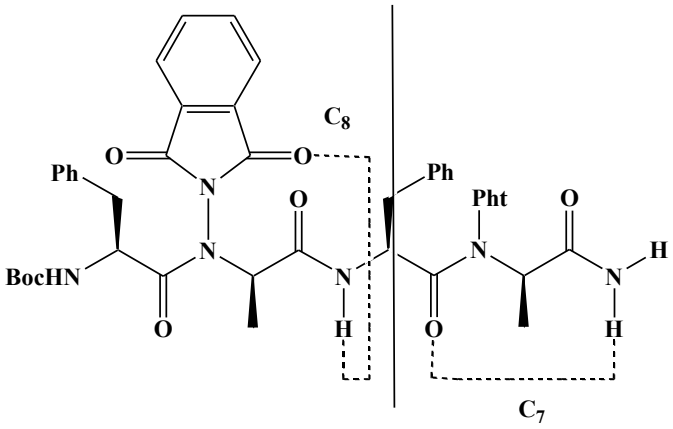
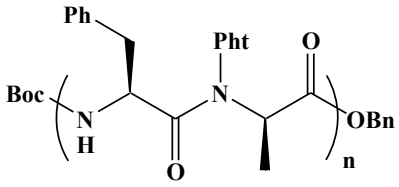


Figure 95 Liaison hydrogène dans le composé 30

En effet, des interactions à courte distance (C_8 et C_7) ainsi que la présence des liens *N*-aminoamides, caractérisant nos oligomères, conduisent à l'absence de chevauchement des liaisons hydrogènes.

IV.3.1.2 Analyses préliminaires des oligomères à 6 et 8 résidus 12b et 13b

Les spectres RMN ^1H réalisés sur les composés **12b** et **13b** (Figure 96) montrent des déplacements chimiques similaires pour les différents protons amidiques et carbamidiques. Seul le spectre du composé **13b** sera présenté (Figure 97).



12b n=3 hexamère
13b n=4 octamère

Figure 96 Structure des oligomères 12b et 13b de la famille Phe/(R)Ala

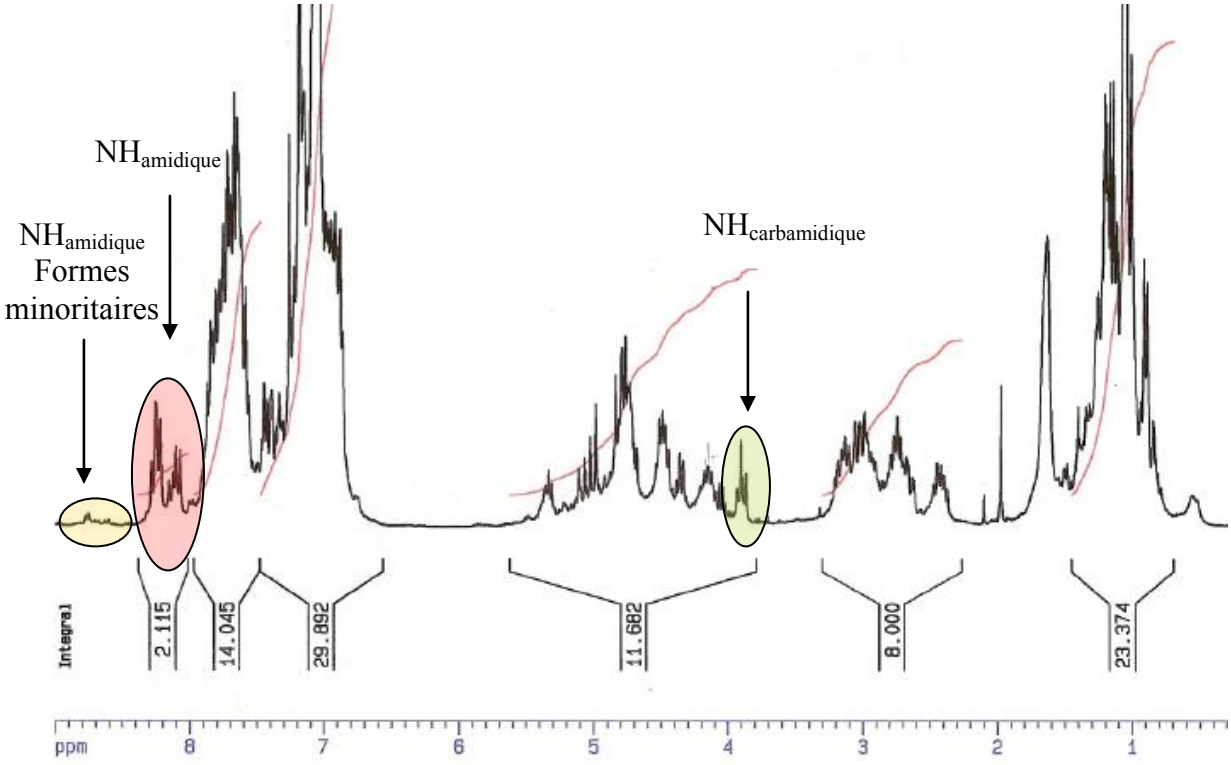


Figure 97 Spectre RMN ^{1}H ($CDCl_3$) de l'octamère 13b

L'octamère **13b** présente un proton carbamidique blindé voisin de 4 ppm et trois protons amidiques liés vers 8.2 ppm. Des forme(s) très minoritaire(s), probablement liées à une conformation partiellement *cis* de liens *N*-aminoamide, sont aussi visibles. Tous les protons amidiques apparaissent liés et le proton carbamidique impliqué dans l'interaction NH-π. Au vu du comportement de ces différents protons, l'organisation des oligomères **12b** et **13b** semble identique au tétramère **9b**. De plus, les spectres ROESY et NOESY, réalisés pour mettre en évidence des relations à longue distance, ne présentent pas de corrélation ROE confortant l'idée de liaisons hydrogène à courte distance. La conformation semble donc induite par un réseau de liaison hydrogène en C_8 et une interaction NH-π.

IV.3.1.3 Interaction NH-π dans les oligomères à 6 et 8 résidus 12b et 13b

Sur le spectre RMN, l'interaction NH-π des composés **12b** et **13b** est détectable en RMN (blindage du signal du proton carbamidique) et en IR (bande à 3395 cm^{-1}): elle est due à la nature phénylalanine du résidu 3 comme dans les tétramères **9b** et **9g**. Pour les composés **12b** et **13b**, il faut se demander si cette interaction résulte du même cycle ou d'un autre cycle aromatique. L'analyse des autres familles d'oligomères (Val/(R)Ala et (R)Val/(R)Ala, comme les octamères **13d** et **13e** montre l'absence du blindage du signal prouvant que la phénylalanine est toujours impliquée dans l'interaction NH-π. Afin de le confirmer, l'octamère **13h** présentant une seule phénylalanine (résidu 3) a été synthétisé (Figure 98)

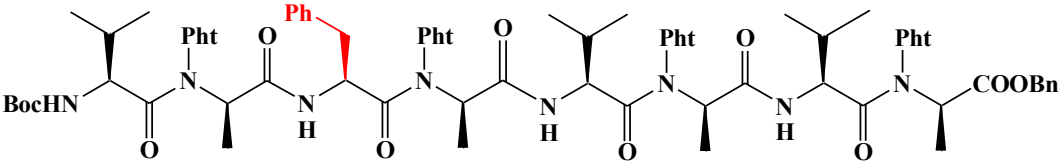


Figure 98 Structure de l'octamère 13h

Les spectres RMN et IR (Figure 99) prouvent l'existence de cette interaction.

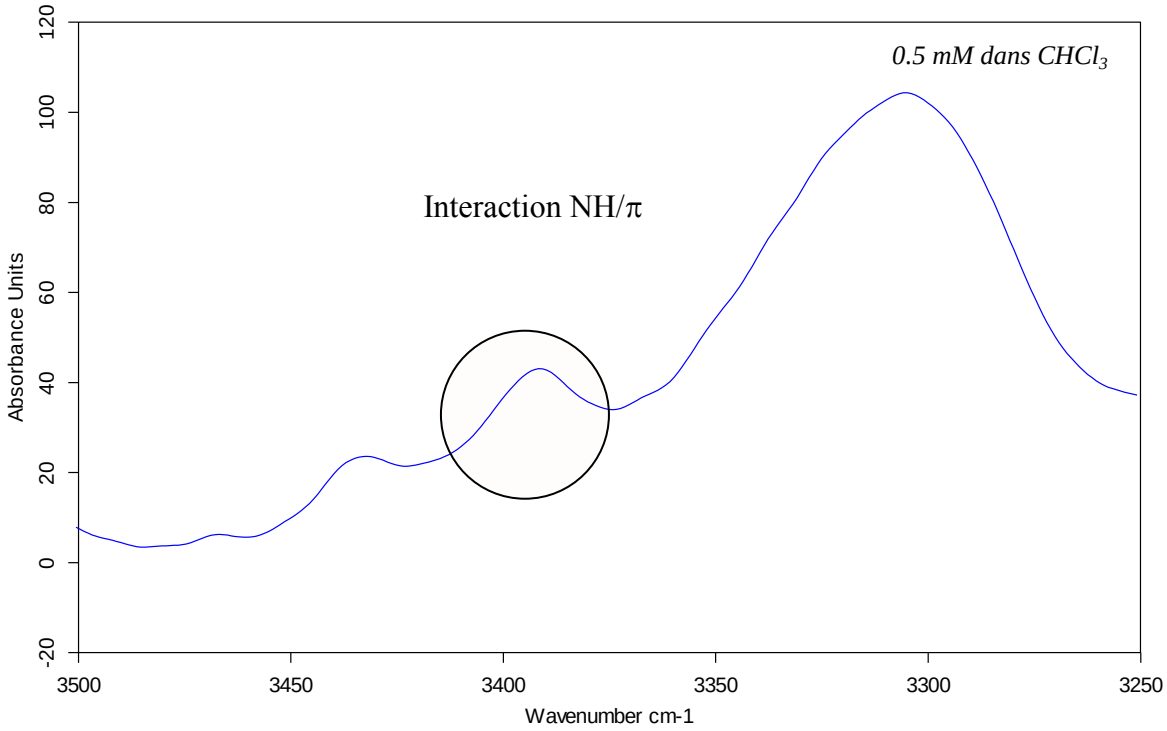


Figure 99 Spectre IR: zone des vibrateurs NH de l'octamère 13h

Il est légitime d'en conclure que l'interaction NH-π observée sur le tétramère **9b** se retrouve dans les oligomères **12b** et **13b** par implication des mêmes acteurs.

IV.3.1.4 Détermination du type de liaisons hydrogène dans les composés 12b et 13b

Les caractéristiques spectroscopiques des oligomères **12b** et **13b** sont similaires à celles du tétramère **9b** comme le montre par exemple le spectre IR (Figure 100).

Les spectres sont toujours normalisés à 2 mM en NH pour tous les oligomères. La concentration de l'octamère **13b** est donc de 0.5 mM et de 0.67mM pour l'hexamère **12b**.

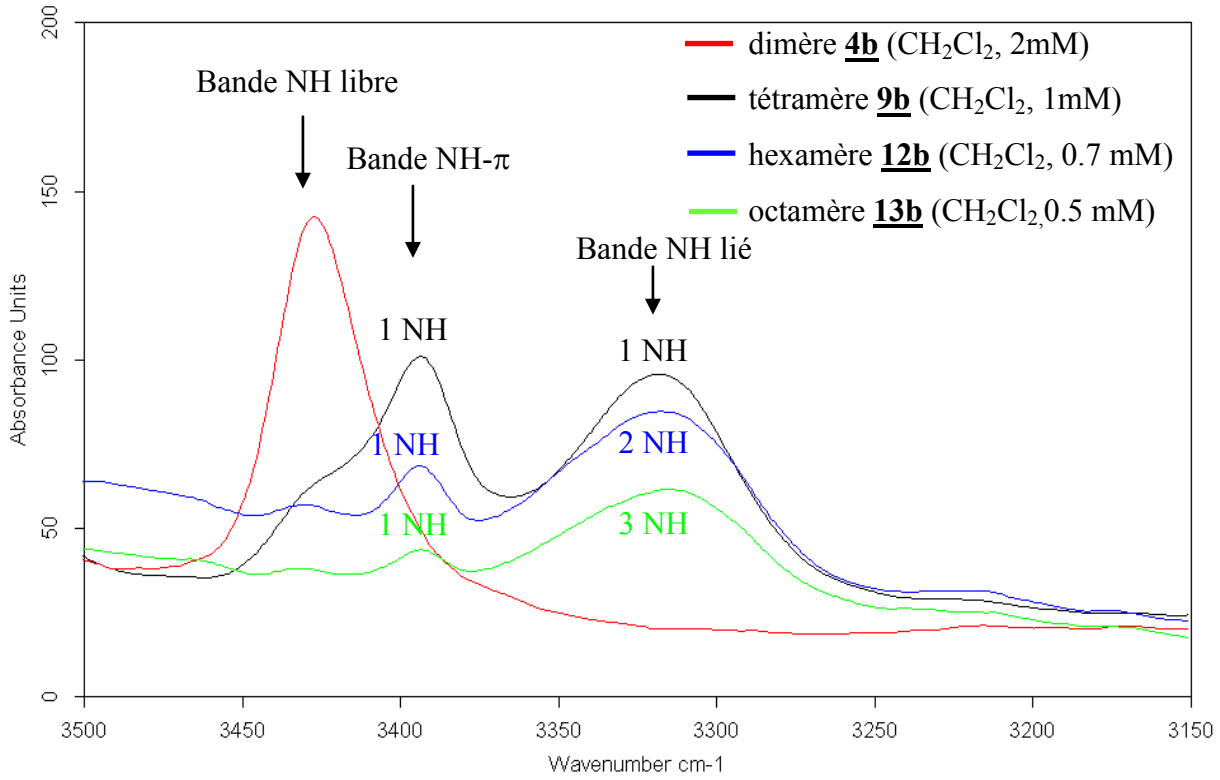


Figure 100 Spectre IR: zone des vibrateurs NH des oligomères 4b, 9b, 12b et 13b

Lorsque la taille de l'oligomère croît, la zone des bandes NH du spectre IR des différents oligomères montre une augmentation relative de l'intensité de la bande NH lié à 3320 cm^{-1} par rapport à la bande à 3395 cm^{-1}. Ceci implique que tous les NH amidiques sont bien engagés dans une liaison hydrogène. Le même nombre d'onde de toutes ces bandes NH liés suggère un même type de liaison hydrogène pour tous les protons amidiques et complètement indépendantes.

Le spectre de la zone des carbonyles (Figure 101) montre seulement un léger déplacement des bandes des carbonyles du phtalimide à 1800 cm^{-1} et 1750 cm^{-1} vers les faibles nombres d'onde lorsque la taille de l'oligomère augmente.

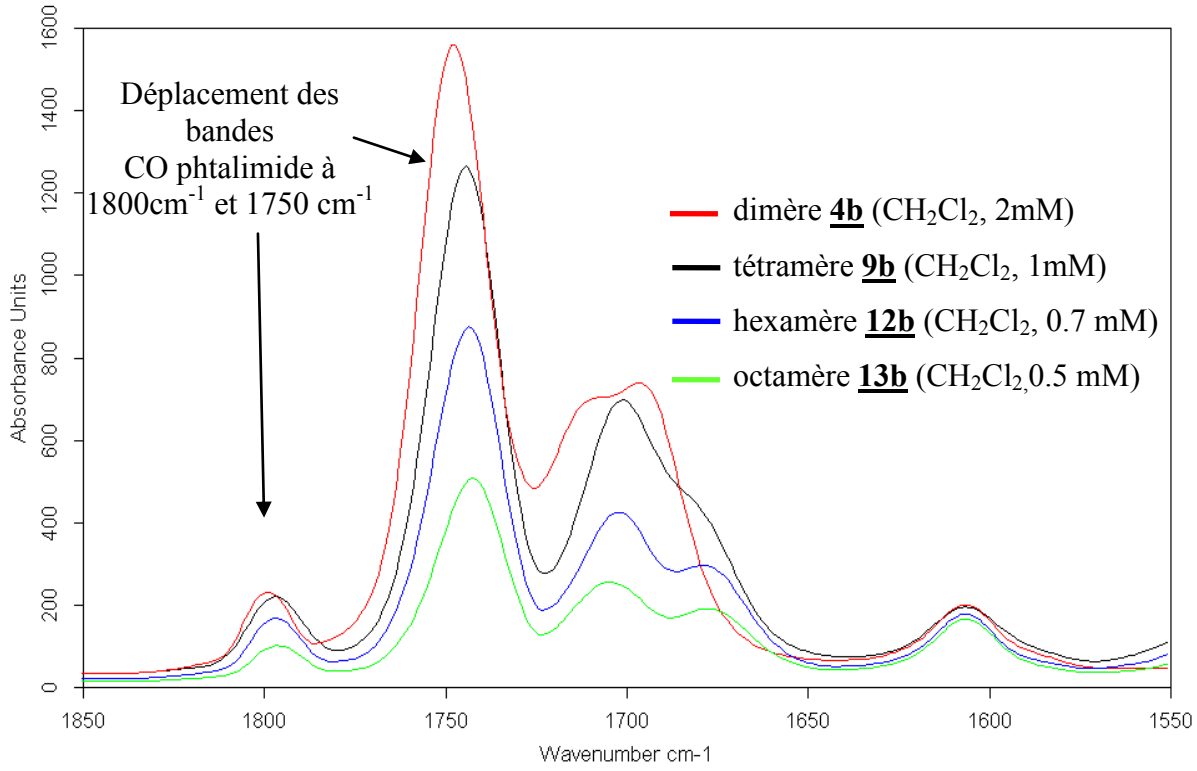


Figure 101 Spectre IR: zone des vibrateurs CO des oligomères 4b, 9b, 12b et 13b

La variation des proportions des vibrateurs CO liés et libres des phtalimides peut expliquer ce déplacement. Un réseau de liaison hydrogène en C_8 dans les composés **12b** et **13b** est donc probable d'autant que les caractéristiques IR et RMN des protons amidiques sont similaires à celui du tétramère **9b**.

Afin de conclure, la déconvolution de la zone CO des spectres de ces deux oligomères a été réalisée sur l'hexamère **12b** et l'octamère **13b** (Figure 102).

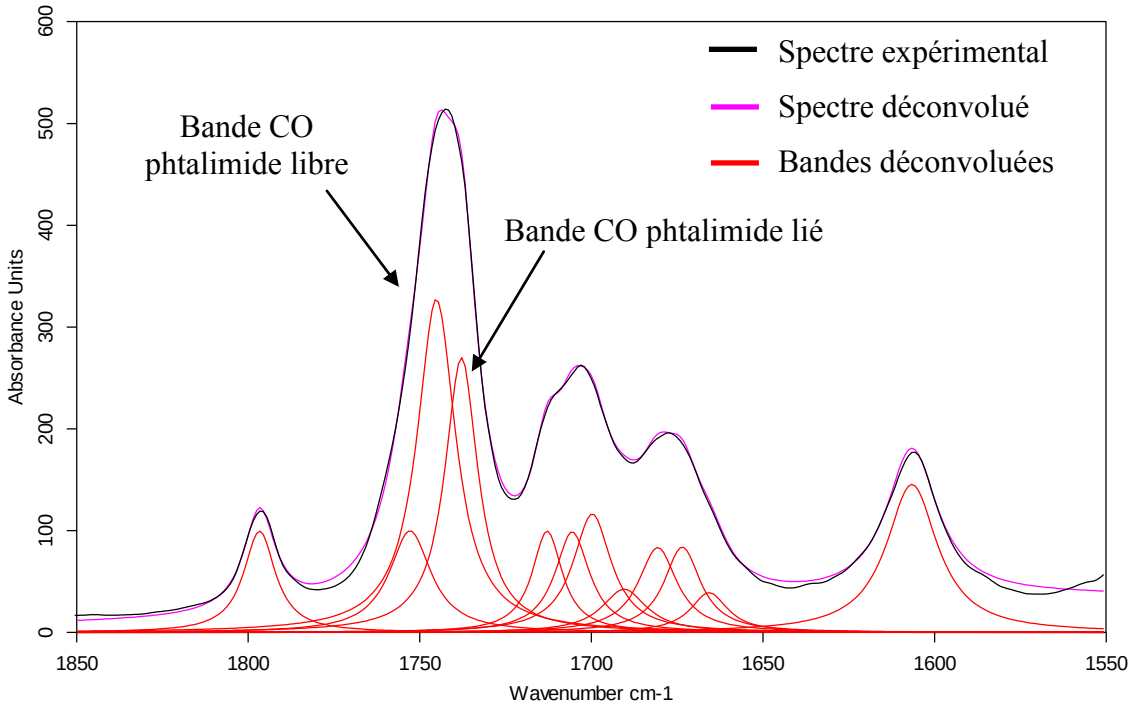


Figure 102 Spectre IR: déconvolution de la zone des vibrateurs CO du composé 13b

Comme attendu, la déconvolution met en évidence une bande CO lié du phtalimide d'intensité relative plus importante que celle observée pour le tétramère **9b** (Figure 103).

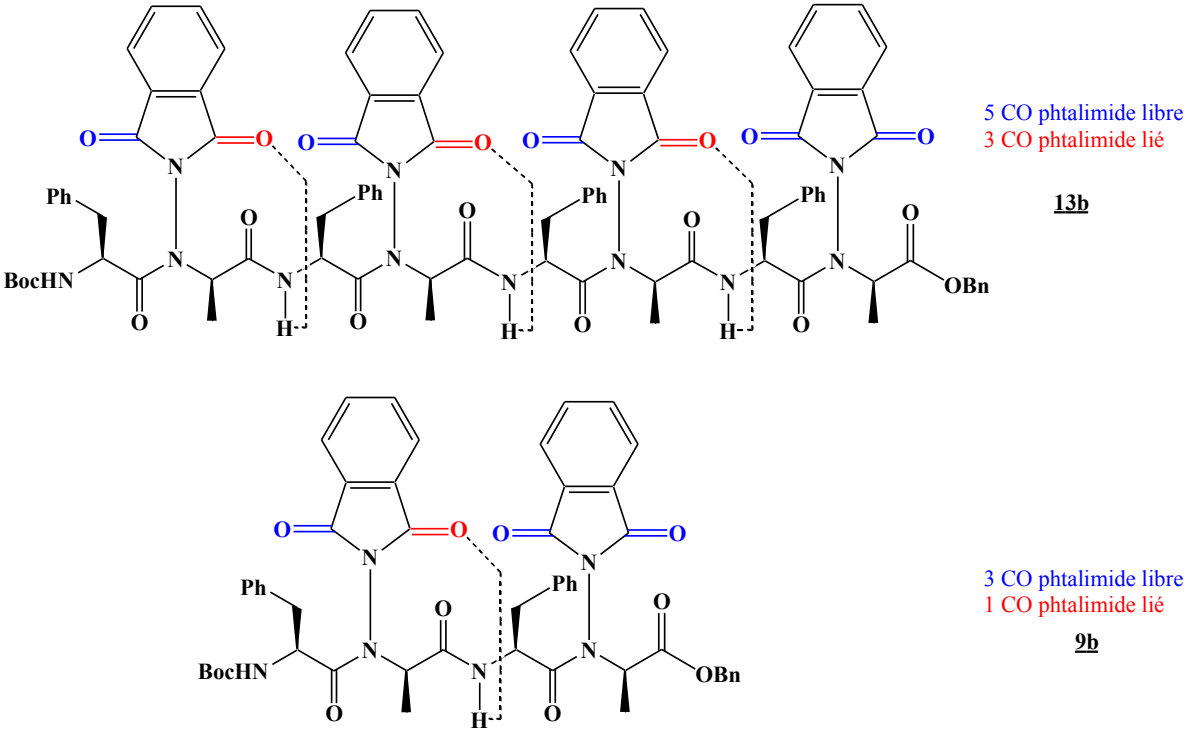


Figure 103 Proportion CO lié/libre du phtalimide pour le tétramère 9b et l'octamère 13b

En effet, dans le cas d'un réseau de liaisons hydrogène en C_8, il existe un CO lié de phtalimide à 1736cm^{-1} pour trois libres à 1745cm^{-1} dans le tétramère, alors que ce rapport est de trois CO liés pour seulement cinq libres dans l'octamère. L'augmentation du pourcentage de CO lié par rapport à libre peut expliquer le glissement de la bande vers les faibles nombres d'ondes observé dans la Figure 101.

IV.3.2 Analyse de l'octamères 13d de la famille hétérochirale Val/(R)Ala

L'octamère **13d** présente des caractéristiques spectroscopiques relatives aux protons amidiques similaires à celles déjà décrites pour l'octamère **13b** (Figure 104).

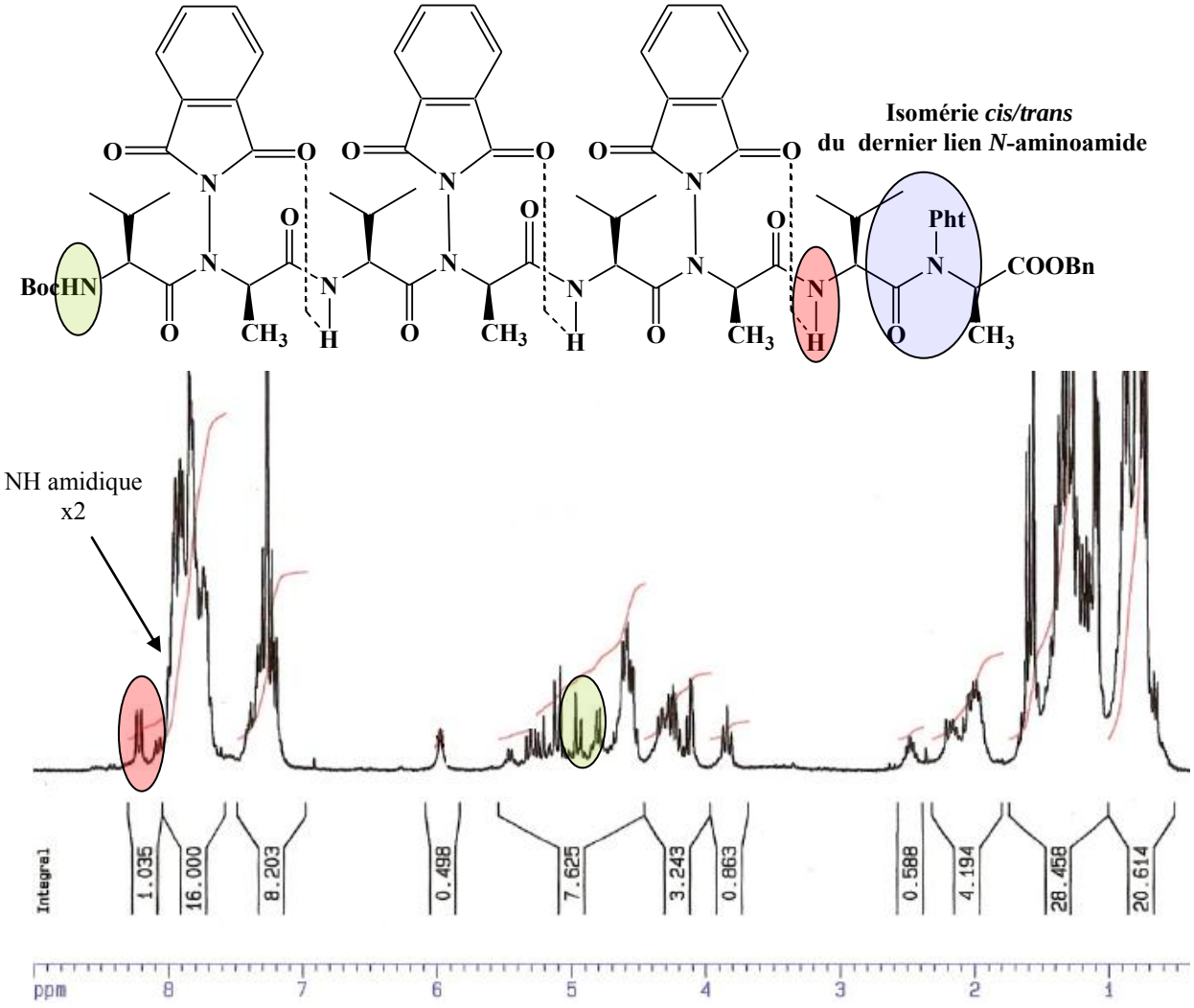


Figure 104 Spectre RMN ^{1}H ($CDCl_3$) de l'octamère 13d

En effet, le spectre RMN ^{1}H du composé **13d** montre que tous les protons amides résonnent vers 8 ppm. Un des protons amides (en rouge) se caractérise sur le spectre par deux formes avec des

déplacements chimiques de 8.2 et 8.1 ppm qui correspond au dernier proton de la chaîne pseudopeptidique puisqu'il apparaît sous la forme de deux signaux bien visibles caractérisant l'isomérie *cis*/*trans* du dernier lien *N*-aminoamide (en bleu). Les deux autres protons amide se retrouvent vers 7.9 ppm sous le signal des protons aromatiques des phtalimides. Tous les protons amidiques sont donc liés et le proton carbamidique (en vert), non impliqué dans une interaction NH-π, est libre.

La zone du vibrateur NH du spectre IR du composé **13d** révèle une bande NH lié vers 3320 cm^{-1}, similaire à celle précédemment présentée pour les oligomères **12b** et **13b** correspondant aux NH amidiques et une faible bande à 3440 cm^{-1} correspondant au NH carbamidique.

Enfin, la zone des CO des spectres IR des oligomères **4d**, **9d** et **13d** (Figure 105) indique clairement un déplacement des bandes du phtalimide vers les faibles nombres d'onde caractéristique de la modification du rapport entre CO liés et libres des phtalimides évoquée dans le paragraphe IV.3.1.4.

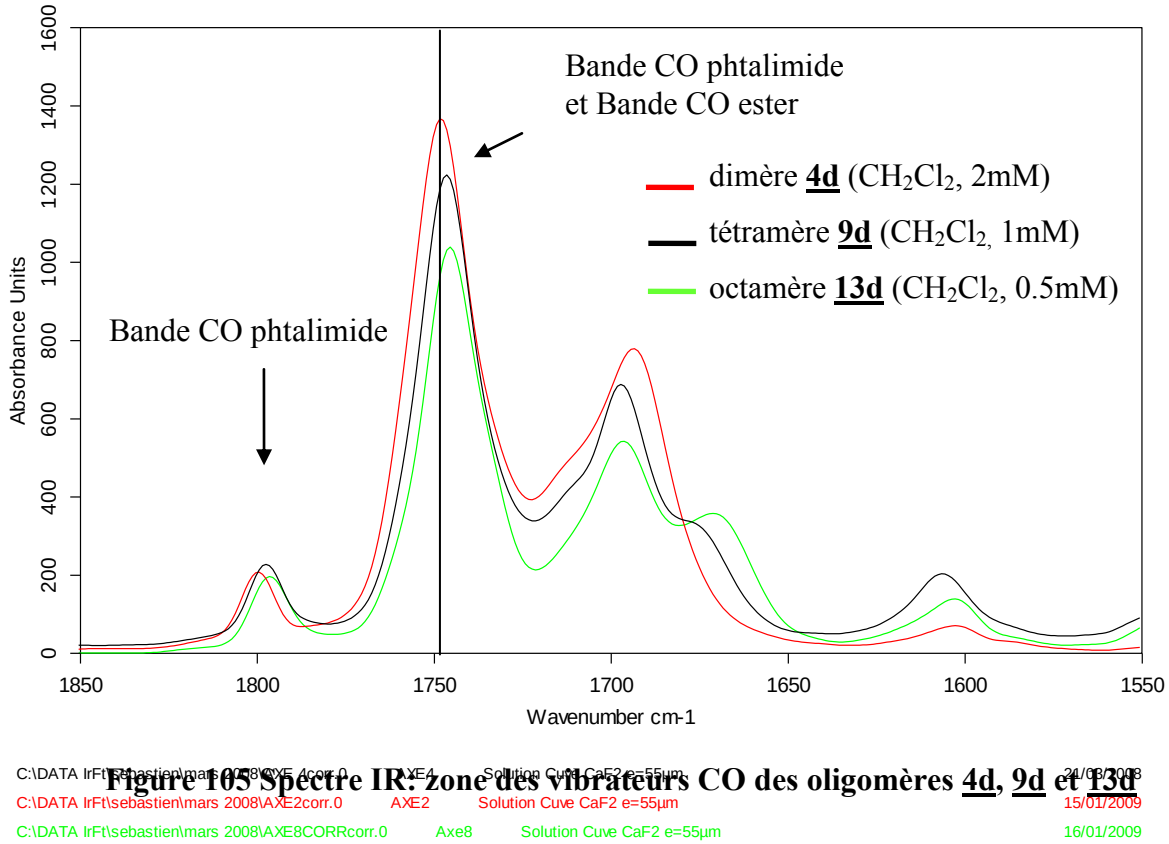
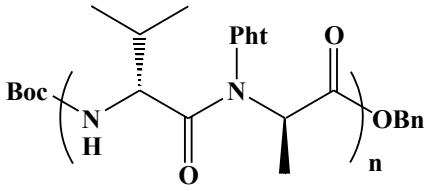


Figure 105 Spectre IR: zone des vibrateurs CO des oligomères 4d, 9d et 13d

Tous ces résultats sont en faveur d'une autostructuration par un réseau de liaisons hydrogène de type C_8 indépendantes impliquant tous les protons amidiques de cette famille d'oligomères.

IV.3.3 Analyse des 1:1[α/α-*N*-amino]mères de la famille homochirale (R)Val/(R)Ala

Les oligomères **12e**, **13e** et **16e** de la famille (R)Val/(R)Ala (Figure 106) ont aussi fait l'objet d'une analyse conformationnelle.



12e n=3 hexamère
13e n=4 octamère
16e n=6 dodécamère

Figure 106 Structure des oligomères 12e, 13e, 16e de la famille (R)Val/Ala

L'hexamère **12e** et l'octamère **13e** ont été étudiés dans le chloroforme ; en revanche, le dodécamère **16e** a été analysé séparément dans l'acétonitrile pour des raisons de solubilité.

IV.3.3.1 Analyse spectroscopique de l'hexamère 12e et l'octamère 13e

Ces deux oligomères présentent des caractéristiques similaires:

- un proton carbamidique à 4.7 ppm indiquant un proton libre
- des protons amidiques liés résonnant à des déplacements chimiques plus faibles (7.6-8.0 ppm) que ceux des oligomères hétérochiraux (7.9-8.4 ppm) indiquant des liaisons hydrogène plus faibles.

Ces données sont confirmées en IR par une bande NH amidique lié à 3330 cm^{-1}, nombre d'onde plus élevé que celui rencontré dans les oligomères des deux familles Phe/(R)Ala et Val/(R)Ala (3320 cm^{-1}) (Figure 107).

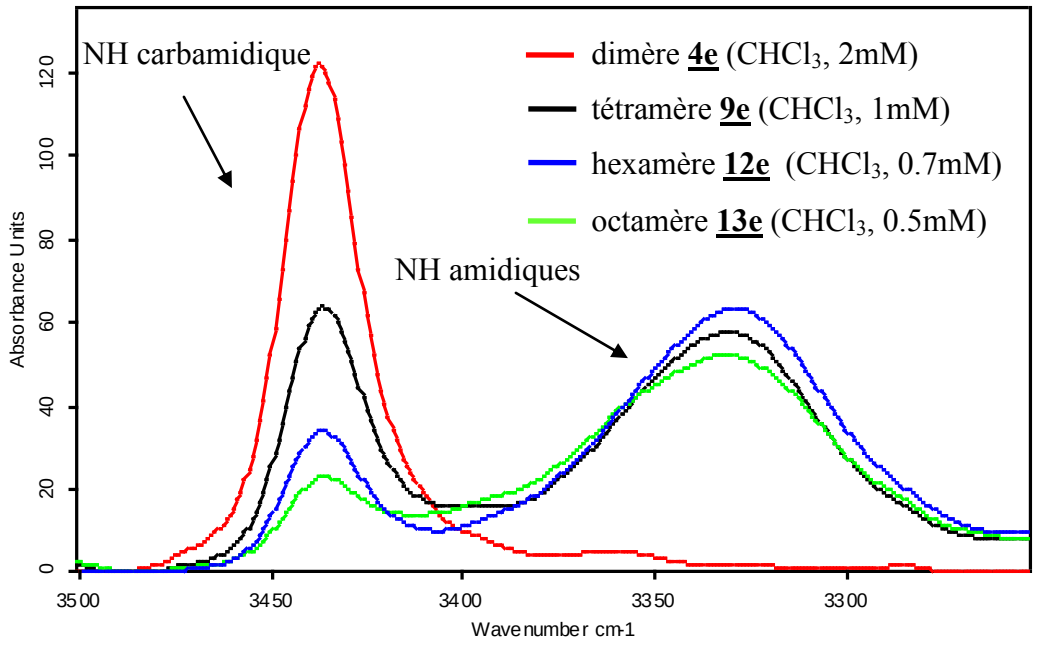


Figure 107 Spectre IR: zone des vibrateurs NH des oligomères 4e, 9e, 12e et 13e

Comme dans les familles hétérochirales, la bande NH lié présente le même nombre d'onde suggérant un seul type de liaisons hydrogène.

La zone des bandes CO des spectres IR de ces oligomères (Figure 108) met toujours en évidence un déplacement vers les faibles nombres d'onde des bandes CO du phtalimide, lors de l'allongement de la taille de l'oligomère, de manière identique aux autres familles précédemment décrites.

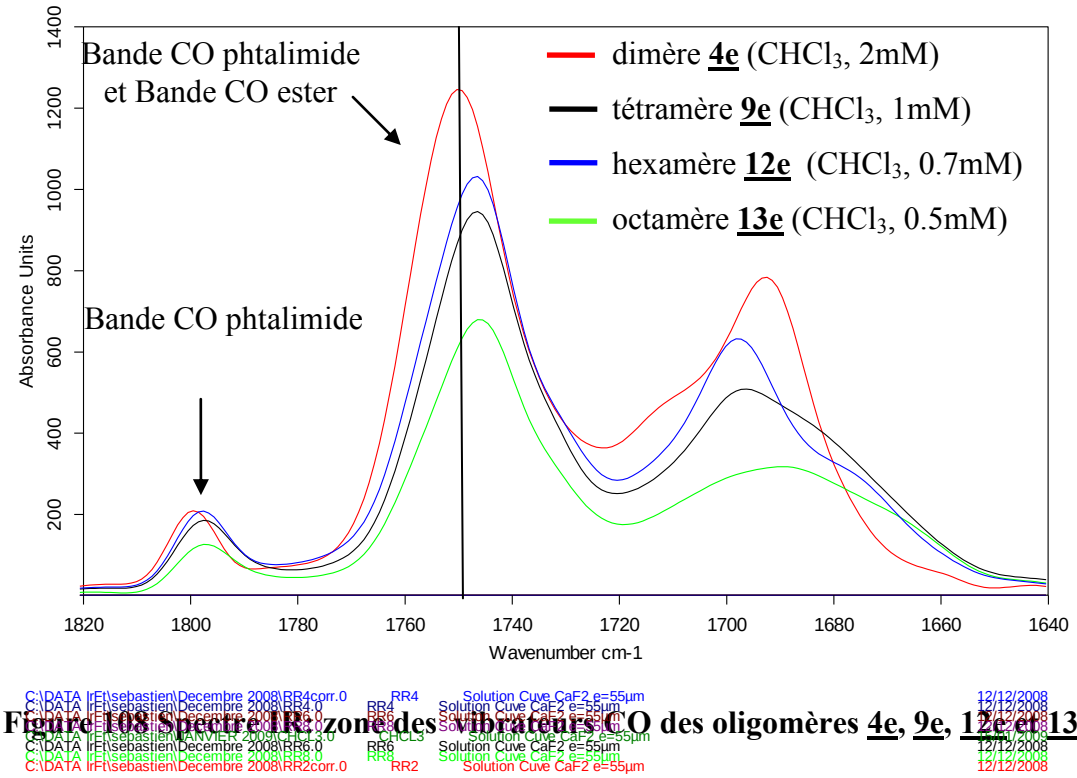


Figure 108: Spectre IR zone des vibrateurs CO des oligomères 4e, 9e, 12e et 13e

Ces résultats accréditent toujours l'hypothèse d'un réseau de liaison hydrogène en C_8. Les légères différences observées sur cette famille (R)Val/(R)Ala comparée à la précédente Val/(R)Ala doivent être liées aux changements de configuration d'un des deux résidus sur l'unité de base.

IV.3.3.1 Analyse spectroscopique du dodécamère 16e

Les premiers problèmes de solubilité dans le chloroforme ont été rencontrés pour le dodécamère **16e** rendant la réalisation d'un spectre très difficile dans ce solvant. En revanche, il présente une bonne solubilité dans l'acétonitrile plus polaire que le chloroforme ou le dichlorométhane, solvant dans lequel ont été réalisés les spectres IR et RMN.

Toutefois, l'utilisation de ce solvant ne devrait pas sensiblement modifier la structuration par rapport au dichlorométhane ou au chloroforme puisqu'il est parfois utilisé dans les études en mélange de solvant à la place du DMSO afin de conserver les interactions intramoléculaires.[113] Par contre, l'analyse des bandes NH est impossible dans ce solvant non transparent en IR mais reste possible pour les bandes du vibrateur CO (Figure 109).

[113] Vitoux, B. *Thèse* **1983**.

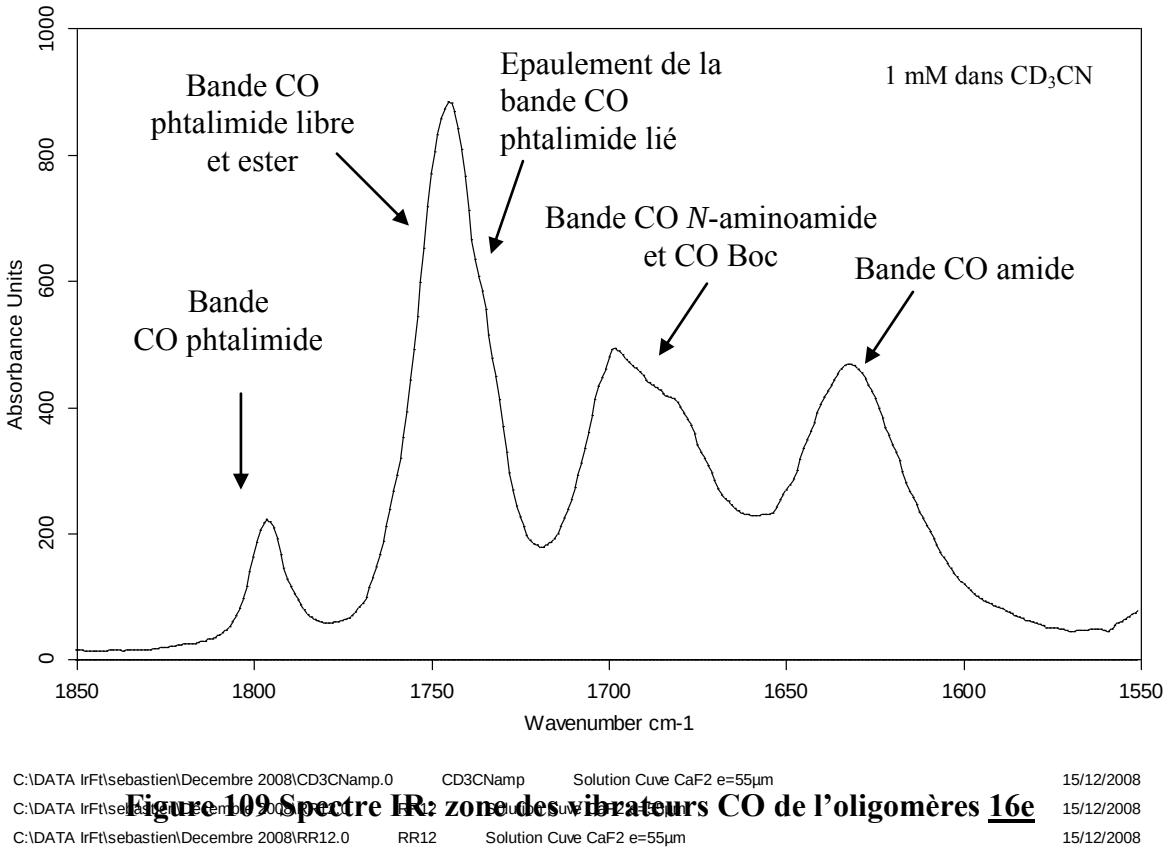


Figure 109 Spectre IR: zone des vibrateurs CO de l'oligomères 16e

La présence d'une bande à 1736 cm^{-1}, correspondant à une bande CO lié du phtalimide, confirme l'existence d'un réseau de liaison hydrogène en C_8.

Cette famille d'oligomères (**12e, 13e**, **16e**) présente aussi un réseau de liaisons hydrogène en C_8 mais de force plus faible que celles observées dans les autres oligomères. Il est aussi à noter que l'acétonitrile ne modifie pas la structuration de cette molécule comparée à celle observée sur les oligomères **12e** et **13e** dans le chloroforme.

IV.4 Etude des oligomères par dichroïsme circulaire

L'utilisation du dichroïsme circulaire permet de mettre en évidence une organisation globale des molécules : toutes les mesures des oligomères de la famille Phe/(R)Ala ont été réalisés dans le dichlorométhane à une concentration de 0.5 mM sur un dichrographe Jobin-Yvon CD6.

Les spectres des oligomères **4b**, **9b**, **12b** et **13b** établis en fonction de l'ellipticité molaire θ présentent un signal dichroïque (Figure 110).

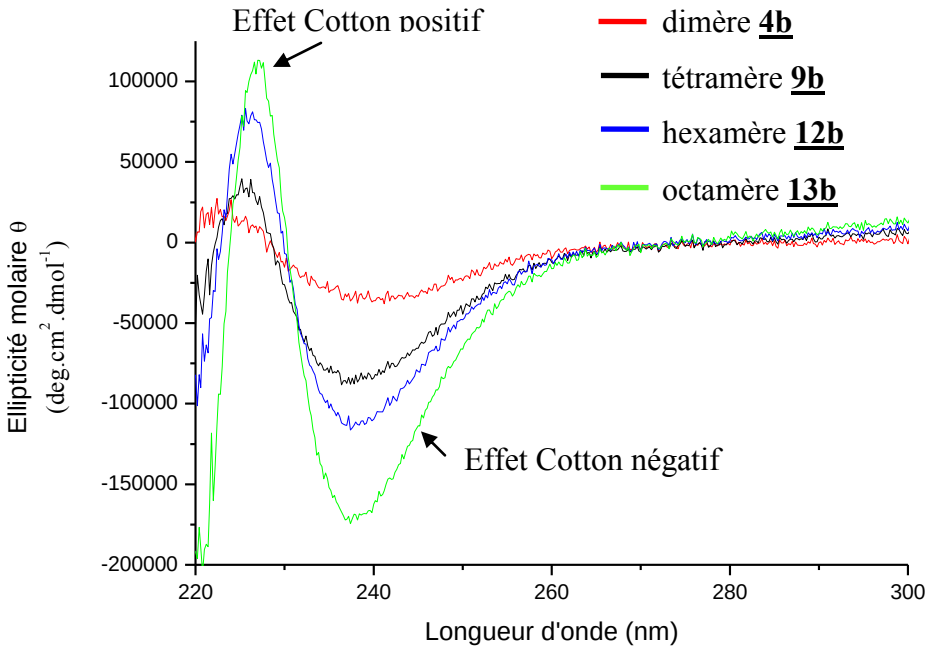


Figure 110 Spectres CD en fonction de l'ellipticité molaire des oligomères de la série Phe/(R)Ala

La courbe présente un effet Cotton positif à 225 nm et un négatif à 237 nm. Cependant, un signal dichroïque pour le dimère **4b** similaire aux autres oligomères nous a interpellé puisqu'il n'est le siège d'aucune liaison hydrogène et donc d'aucune structuration.

Les courbes dichroïques ont été reconsidérées non plus au regard de l'ellipticité molaire mais en fonction de l'ellipticité molaire par résidu qui correspond simplement à l'ellipticité molaire divisée par le nombre de résidu présent dans un oligomère (Figure 111).

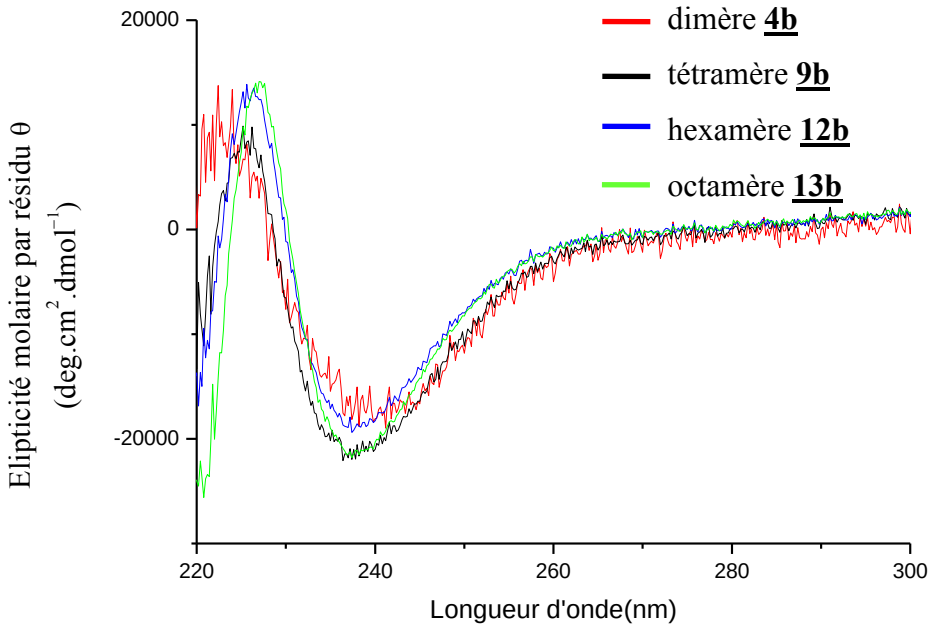


Figure 111 Spectres CD en fonction de l'ellipticité molaire par résidu de la série Phe/(R)Ala

Les courbes ainsi obtenues montrent que le signal observé n'est pas lié à une structure secondaire puisque l'ellipticité molaire par résidu est identique pour tous les oligomères.

Le motif phtalimide, présent dans chaque oligomère, est certainement à l'origine du signal dichroïque obtenu.

En effet, Gawronski[114] a mis en évidence l'existence d'un signal dichroïque sur des petites molécules contenant deux aromatiques dont un groupement phtalimide (Figure 113).

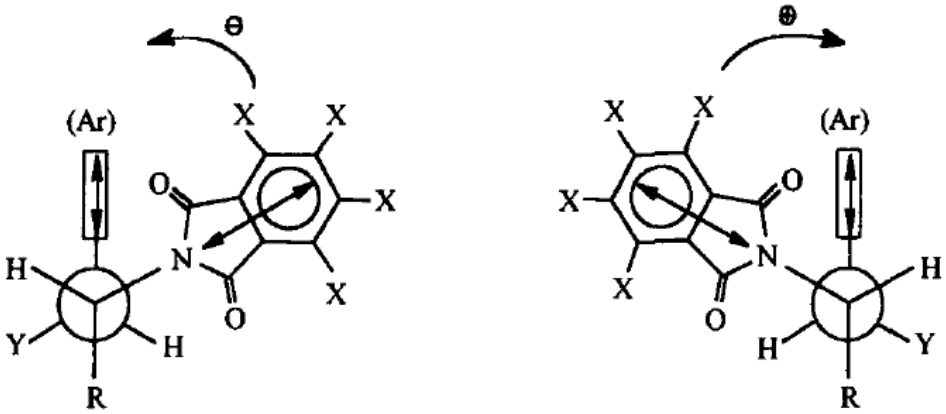


Figure 112 Effets Cotton liés à un système de deux chromophores

[114] Gawronski, J.; Kazmierczak, F.; Gawronska, K.; Skowronek, P.; Waluk, J.; Marczyk, J. *Tetrahedron* **1996,** *52*, 13201-13214.

L'effet Cotton observé résulte des moments de transition des dipôles électriques formés d'une part par la transition π–π* du groupement phtalimide à 220 nm et d'autre part par la transition π–π* du phényle à 207 nm. Le signe de l'effet Cotton reflète la configuration du carbone portant le groupement phtalimide.

Par analogie, avec nos molécules, un signal dichroïque lié à une interaction similaire est envisageable par la présence d'une phénylalanine.

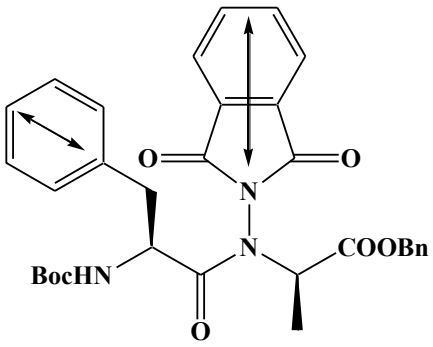


Figure 113 Interaction possible de deux chromophores dans la famille Phe/(R)Ala

Pour vérifier cette hypothèse, le spectre dichroïque du tétramère **9e** sans résidu phénylalanine a été réalisé et comparé à celui du tétramère **9b**.

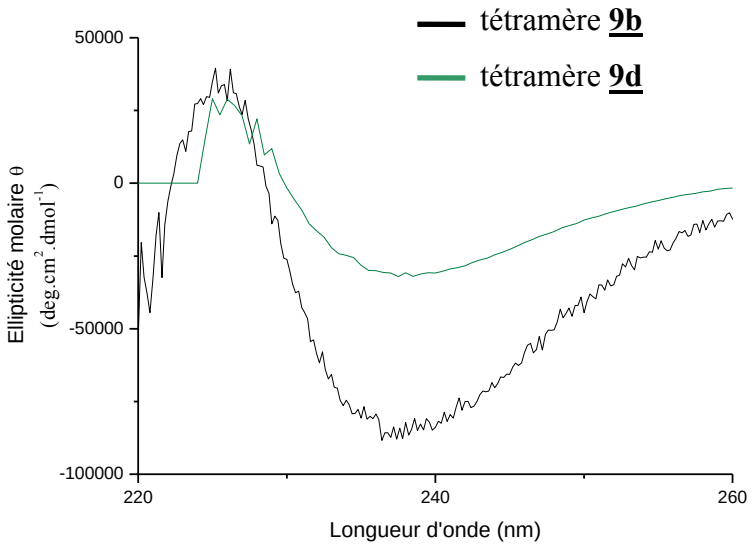


Figure 114 Spectres CD en fonction de l'ellipticité molaire du tétramère 9b et 9d

Une diminution de l'intensité du signal est observée entre les composés **9b** et **9d**. Toutefois, l'allure des signaux dichroïques similaire suggère la participation d'autres phénomènes impliquant le motif phtalimide.

Plus récemment, la même équipe[115] a montré que la protection d'aminoamide par le phtaloyle (Figure 115) permet de déterminer la configuration absolue du carbone asymétrique.

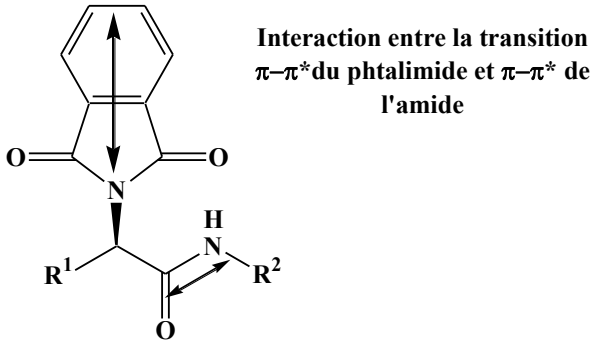


Figure 115 Chromophores impliqués dans les effets Cotton des *N*-phtaloylaminoamides

L'effet Cotton de cette molécule est toujours lié à l'interaction entre la transition π–π* du phtalimide et la transition π–π* du lien amide. Le signal dichroïque de ces molécules se caractérise plus particulièrement par un effet Cotton positif à 240 nm et négatif à 220 nm pour une configuration S du carbone asymétrique.

Ici, il est possible d'imaginer un effet Cotton lié au phtalimide et au lien *N*-aminoamide ou carbamidique (Figure 116).

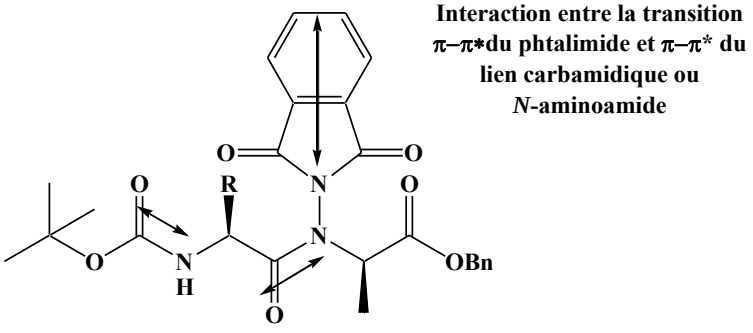


Figure 116 Chromophores potentiellement impliqués dans les effets Cotton

[115] Skowronek, P.; Katrusiak, A.; Gawronski, J. *Tetrahedron* **2002,** *58*, 10463-10468.

De plus, l'allure des courbes dichroïques relatives aux oligomères **4b**, **9b**, **12b** et **13b** (Figure 112) est similaire à celle obtenue par Gawronski mais avec des signes d'effets Cotton inversés.

En conclusion, les spectres dichroïques obtenus ne donnent pas d'informations structurales probablement à cause du motif phtalimide qui semble interagir avec les groupements aromatiques et les différents motifs CON présents dans les oligomères. Ce phénomène induirait un signal intense pouvant cacher celui relatif à leur structuration.

IV.5 Etude des oligomères par dynamique moléculaire

Une étude par dynamique moléculaire a été réalisée sur les oligomères **4b**, **9b**, **12b** et **13b** de la famille Phe/(R)Ala afin de visualiser la conformation des oligomères en solution.

Il existe différents champs de forces en fonction du domaine d'application. Dans une étude réalisée préalablement par Felten,[22] le dipeptide Piv-Proψ[CON(NH_2)]Gly-NHiPr a été modélisé en utilisant AMBER8 pour vérifier la pertinence du champ de force choisi par rapport à la structure cristalline décrite dans la littérature[116]. Les résultats obtenus, en accord avec les données de la littérature, valident l'utilisation de ce champ de force.

Les calculs de dynamique moléculaire ont été effectués dans l'ensemble NTP pour lequel le nombre de particules (N), la température (T) et la pression (P) restent constants au cours de la simulation, réalisée dans un solvant explicite (chloroforme).

Le protocole se décompose essentiellement en quatre étapes :

1ère étape : construction de la molécule.

La structure cristalline du *N*-aminodipeptide de formule Z-Alaψ[CON(Pht)](R)Ala-OMe a servi de point de départ dans la construction de nos oligomères dans le logiciel INSIGHT II (38). Cette molécule a ensuite été modifiée et dupliquée afin d'obtenir la structure des différents oligomères **4b**, **9b**, **12b** et **13b**

2ème étape : introduction de la molécule dans une boite de solvant.

La molécule obtenue à l'aide du logiciel INSIGHT II est ensuite placée dans une boite de solvant afin de modéliser le comportement de l'oligomère en solution. Compte tenu de la solubilité réelle des oligomères, le modèle boîte de chloroforme a été utilisé.

[22] Felten, A. S., thèse, 2007.
[116] Aubry, A.; Del Duca, V.; Pedone, C.; Zerkout, S.; Marraud, M. *Acta Crystallogr. C* **1999,** *55*, 439-441.

3ème étape : minimisation.

La minimisation des composés placés dans la boite de solvants se déroule en trois étapes :

- minimiser la position du solvant tout en conservant la molécule fixe (cette étape a pour but de supprimer les recouvrements stériques entre le soluté et le solvant)
- minimiser la structure de la molécule en conservant le solvant fixe
- et enfin, minimiser l'ensemble du système.

La structure finale obtenue correspondant à un point minimum d'énergie, il faut porter le système à une température choisie de 300K, afin de lui fournir l'énergie nécessaire pour lui permettre de quitter le minimum local atteint lors de cette étape.

4ème étape : dynamique.

La dynamique moléculaire des composés issus de la minimisation se déroule en deux étapes :

- une première étape, dite « de chauffe » au cours de laquelle l'énergie cinétique fournie au système lui permet de passer de 0K à 300K. L'apport d'énergie se fait de manière constante sur une période de 2ns.
- lorsque la température de simulation est atteinte, la deuxième étape consiste à équilibrer le système et produire la dynamique. Dans le but d'obtenir les résultats les plus proches possibles de la réalité, cette dynamique a été réalisée sur une période de 10 ns (la température, le volume et la pression, gages de l'établissement de l'équilibre, doivent rester constants).

Les études réalisées sur les différents oligomères montrent des caractéristiques conformationnelles similaires, comme par exemple, la dynamique moléculaire de l'octamère **13b** (Figure 117).

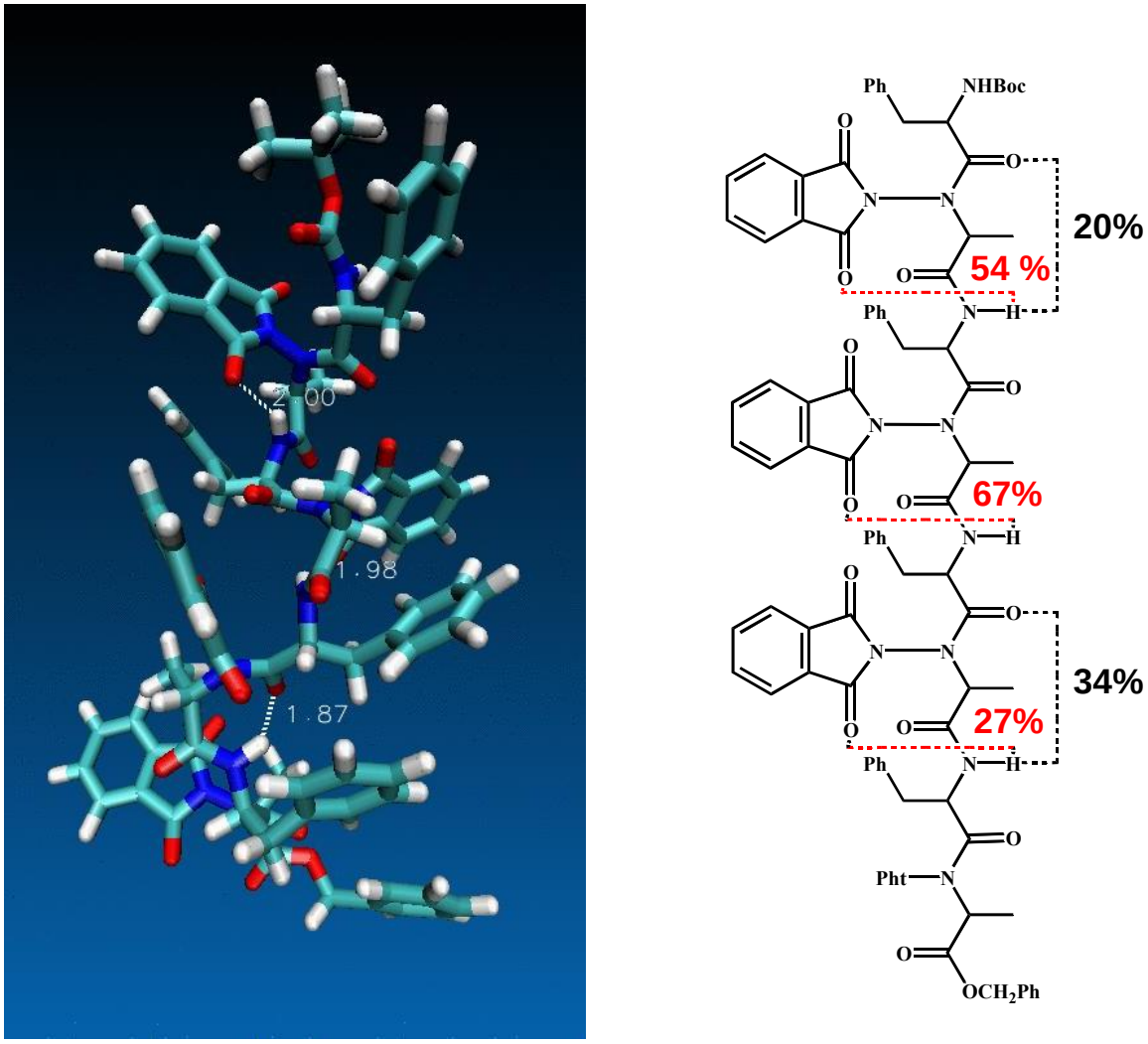


Figure 117 Une structure 3D de l'octamère 13b obtenue par dynamique moléculaire avec la distance O-H et pourcentage de probabilité de présence des liaisons hydrogène

Les calculs mettent en évidence une bonne probabilité de présence d'une liaison hydrogène en C_8 pour chaque proton amide. La probabilité de présence d'une liaison en C_7 est cependant non négligeable aux extrémités de la molécule (20 et 34%). Ce pseudocycle en C_7 présente même une probabilité de présence plus importante que celui en C_8 à l'extrémité *C*-terminale (34% pour 27%). Même si elle n'a pas été mise en évidence sur le composé **13b** en solution, cette liaison en C_7 n'est pas aberrante car elle a pu être observée sur un certain nombre de composés (**10b**, **25**, **26**, **26'**, **30**). Sa présence, décelée par ces calculs, s'explique par la diminution des contraintes stériques aux extrémités d'un oligomère ce qui favorise la formation de différentes liaisons, résultat cohérent car la liaison en C_7 est favorisée dans le cas d'encombrement stérique faible. La

base des calculs semble correcte sur ces molécules et retranscrit assez bien le comportement de ces oligomères. Des ajustements sont toutefois nécessaires pour permettre une meilleure adéquation avec les résultats expérimentaux. L'absence de l'interaction NH-π est d'ailleurs à remarquer à l'issue de ces calculs.

IV.6 Conclusion

Les différents travaux réalisés sur les 1:1[α/α-*N*-amino]mères ont mis en évidence:

- l'apparition d'un réseau de liaisons hydrogène en C_8, indépendantes les unes des autres, faisant intervenir tous les liens amides et un carbonyle du motif phtalimide.
- l'existence d'une liaison hydrogène en C_7 dans les molécules moins encombrées (oligomère *N*-déprotégé **10b** et molécules modèles **25** et **30** présentant un amide primaire comme extrémité *C*-terminale
- l'existence d'une isomérie *cis/trans* des liens *N*-aminoamides, qui donne un équilibre dans le cas des oligomères avec deux résidus de configurations inverses et une nette majorité de la forme *trans* lorsque la séquence est homochirale ou quand le motif phtalimide fait partie d'un pseudocycle formé par une liaison hydrogène en C_8 ou C_7.
- la présence d'une interaction NH-π entre le NH carbamidique et le cycle aromatique de la phénylalanine du résidu 3, sans doute liée à la liaison hydrogène en C_8 des oligomères.

Toutes ces données permettent de conclure que les 1:1[α/α-*N*-amino]mères s'autostructurent grâce à un réseau de liaison hydrogène en C_8 impliquant les CO du phtalimide et les NH amidique en solution et peuvent donc être considérés comme des foldamères.

V Etude conformationnelle des 2:1[α/α-*N*-amino]mères

Cette famille présente un résidu α □de plus par rapport aux 1:1[α/α-*N*-amino]mères. L'influence de ce lien amide supplémentaire sur les différentes caractéristiques conformationnelles qui ont été mises en évidence sur les 1:1[α/α-*N*-amino]mères est le principal intérêt de cette série. Ayant observé des liaisons indépendantes dans les 1:1[α/α-*N*-amino]mères, la succession de deux liens amides dans cette nouvelle famille devrait conduire à des liaisons hydrogène non isolées.

V.1 Etude conformationnelle des 2:1 tri[α/α-*N*-amino]mères

Comme déjà énoncé dans le chapitre 1, le résidu α peut être ajouté à l'extrémité *C*- ou *N*-terminale d'un *N*-aminodipeptide. En ce qui concerne la structuration des oligomères, l'ajout à l'une ou l'autre des extrémités devrait avoir peu d'influence sur les oligomères de grande taille car la majorité de la structure demeure identique (Figure 118)

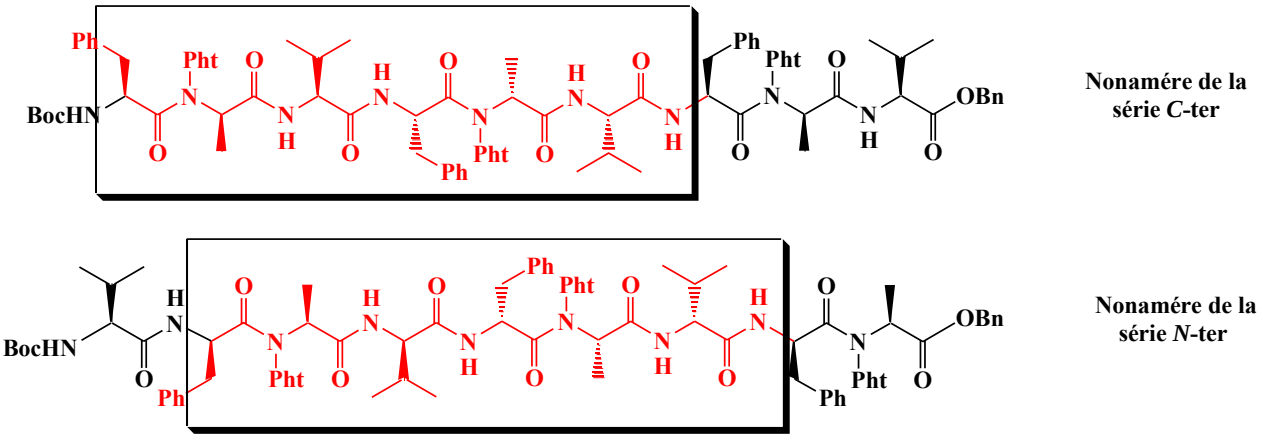
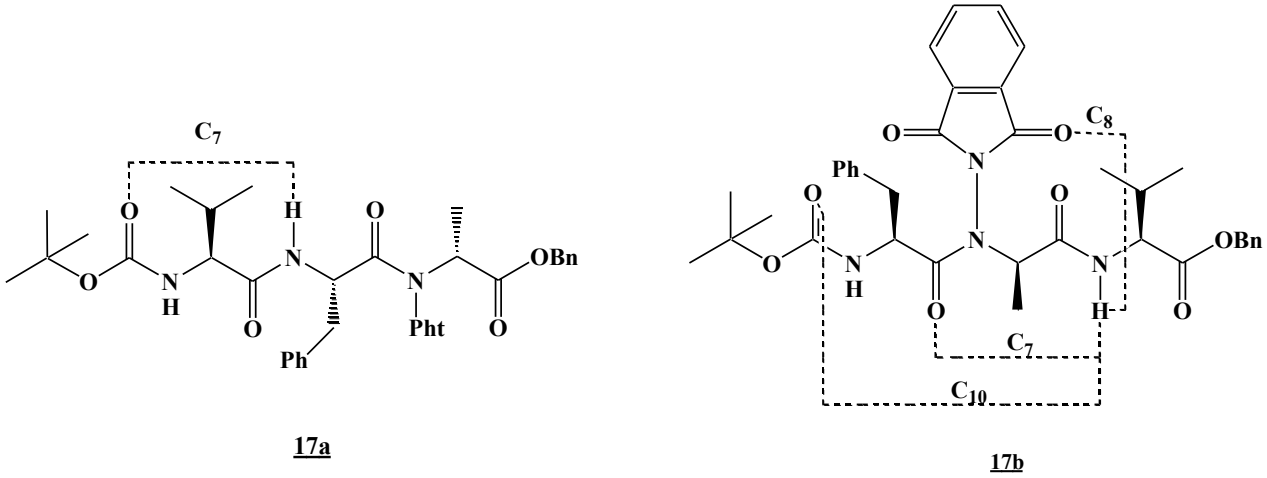


Figure 118 Zone commune entre les deux nonamères des familles *C*-ter et *N*-ter

Les différences doivent ainsi se retrouver principalement aux extrémités. En revanche, les deux trimères **17a** et **17b** devraient présenter des caractéristiques spectroscopiques très différentes (Figure 119).



17a **17b**

Figure 119 Structures des trimères 17a et 17b

L'isomérie *cis/trans* du lien *N*-aminoamide et la position du NH amidique, donneur de liaison, peuvent être à l'origine de différences.

En effet, le NH amidique du composé **17a** ne peut former qu'une liaison en C_7 dans le sens classique des peptides. En revanche, celui du composé **17b** peut donner les trois liaisons de type C_7, C_8 et C_{10} envisagées dans les 1:1 [α/α-*N*-amino]mères.

V.1.1 Etude conformationnelle du 2:1 tri[α/α-*N*-amino]mère 17a

Le spectre RMN ^{1}H du trimère **17a** comporte deux jeux de signaux indiquant la présence d'une isomérie du lien *N*-aminoamide (Figure 120). Le déplacement chimique du proton amidique (6.3 ppm) se situe entre celui d'un NH libre (~5ppm) et celui d'un NH lié par une C_7 (~7 ppm), d'après les valeurs obtenues pour les composés modèles **26** et **26'**.

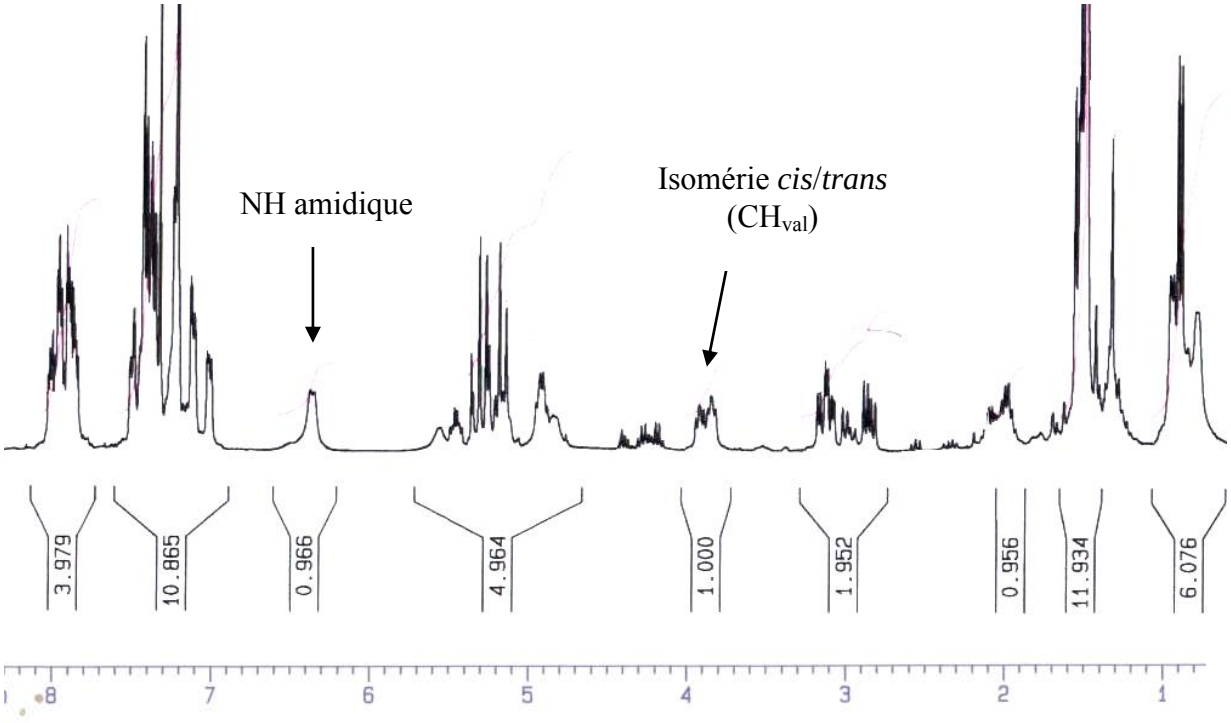


Figure 120 Spectre RMN ^{1}H ($CDCl_3$) du trimère 17a

La possibilité d'une forme moyenne en RMN semble donc envisageable. Pour vérifier cette hypothèse, l'analyse du spectre IR du trimère **17a** a été réalisée (Figure 121).

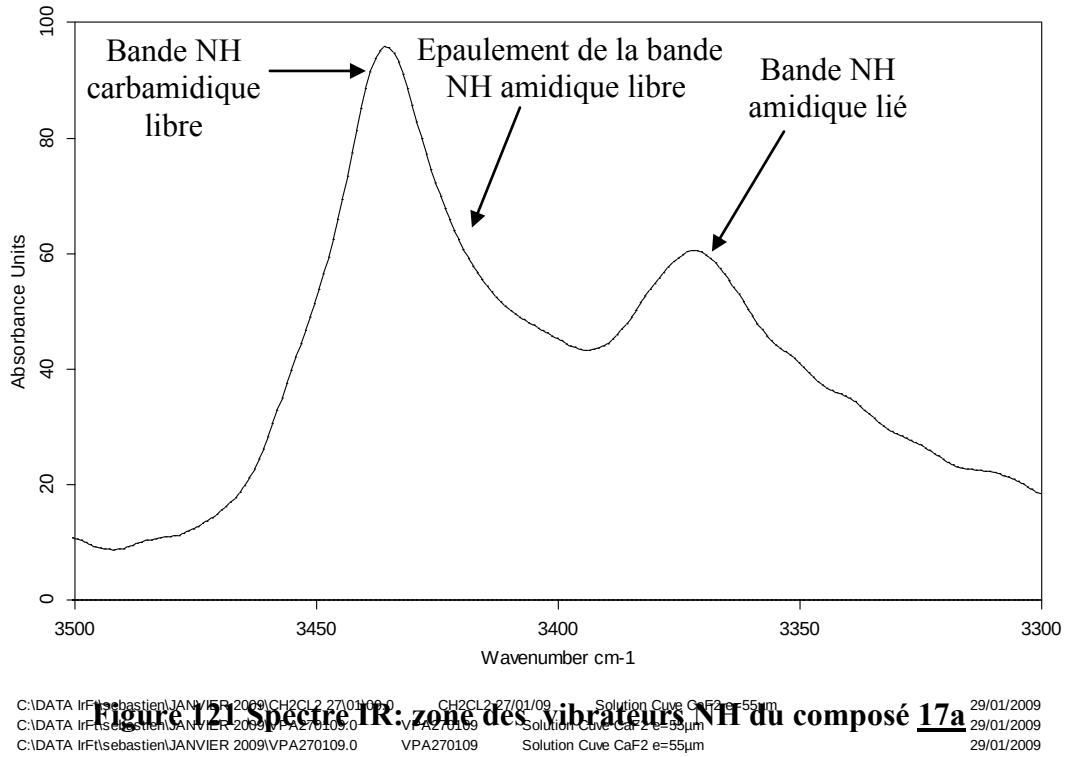


Figure 121 Spectre IR: zone des vibrateurs NH du composé 17a

Une bande à 3440 cm^{-1} caractéristique d'un NH libre est attribuable à la vibration du NH carbamidique. L'épaulement vers 3420 cm^{-1} et la bande à 3372 cm^{-1} correspondent au NH amidique. Le trimère **17a** est donc bien en équilibre rapide entre les formes libre/liée de type C_7 impliquant le NH amidique et le CO du groupement Boc (

Schéma **42**).

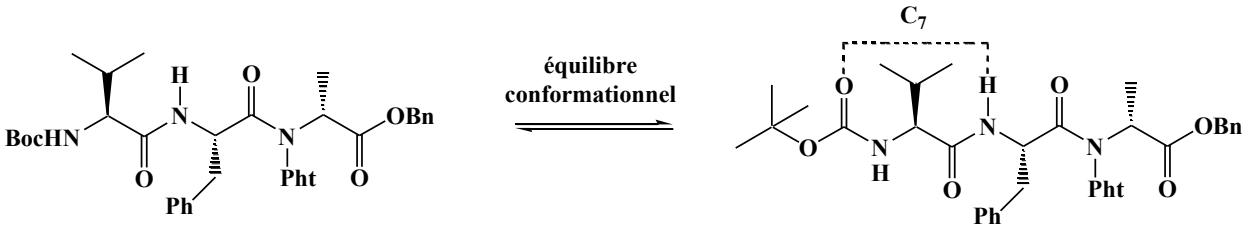


Schéma 42 Equilibre conformationnel du composé 17a

Enfin, cette liaison hydrogène n'intégrant pas le lien *N*-aminoamide dans le pseudocycle, il est donc logique de retrouver les forme *cis* et *trans* induites par ce lien.

V.1.1 Etude conformationnelle du 2:1 tri[α/α-*N*-amino]mère 17b

Le spectre RMN ^1H du trimère **17b** au contraire de **17a** présente un seul jeu de signaux avec un déplacement chimique du NH amidique de 8 ppm (Figure 122).

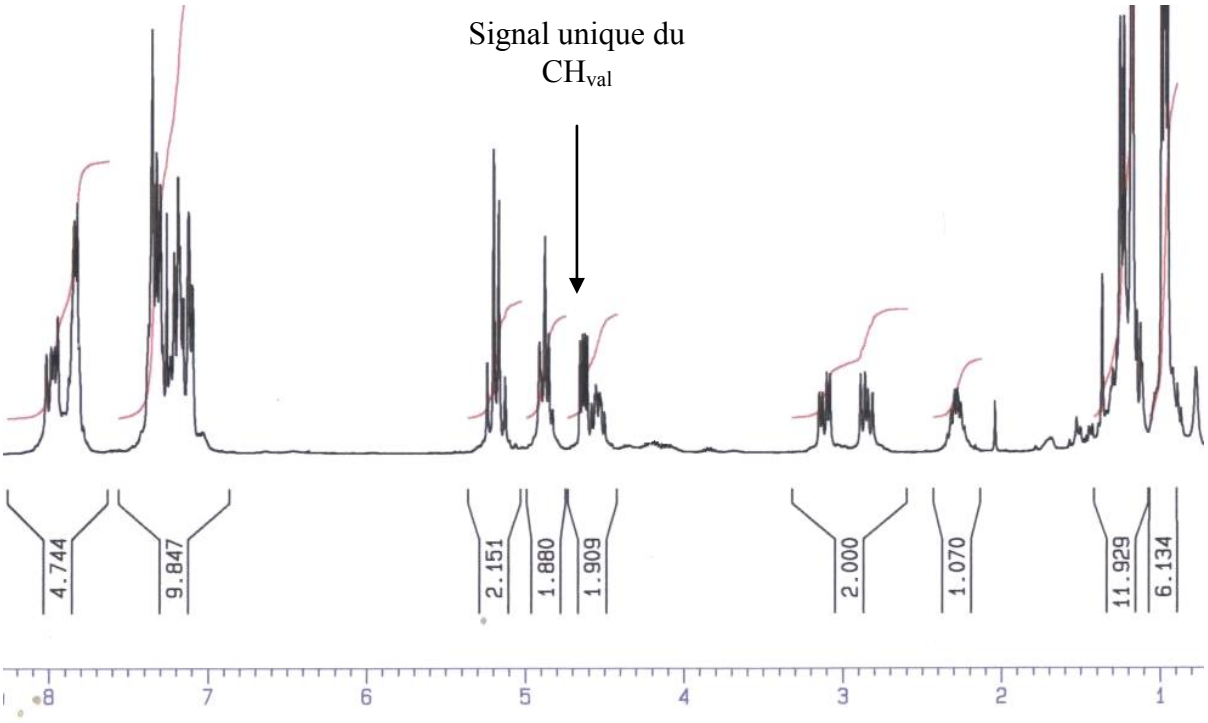


Figure 122 Spectre RMN ^{1}H ($CDCl_3$) de l'octamère <u>17b</u>

Ce spectre semble suggérer un proton amidique lié à un CO du phtalimide. L'étude de ce composé en mélange de solvants ($CDCl_3$/DMSO-d_6) induit une variation du déplacement chimique du proton carbamidique de l'ordre de 2.4 ppm caractéristique d'un proton libre. Quant au proton amidique, il subit une variation de 0.3 ppm du $CDCl_3$ au DMSO-d_6 indiquant un proton lié. Ce résultat est confirmé par l'analyse des bandes NH du spectre IR (Figure 123).

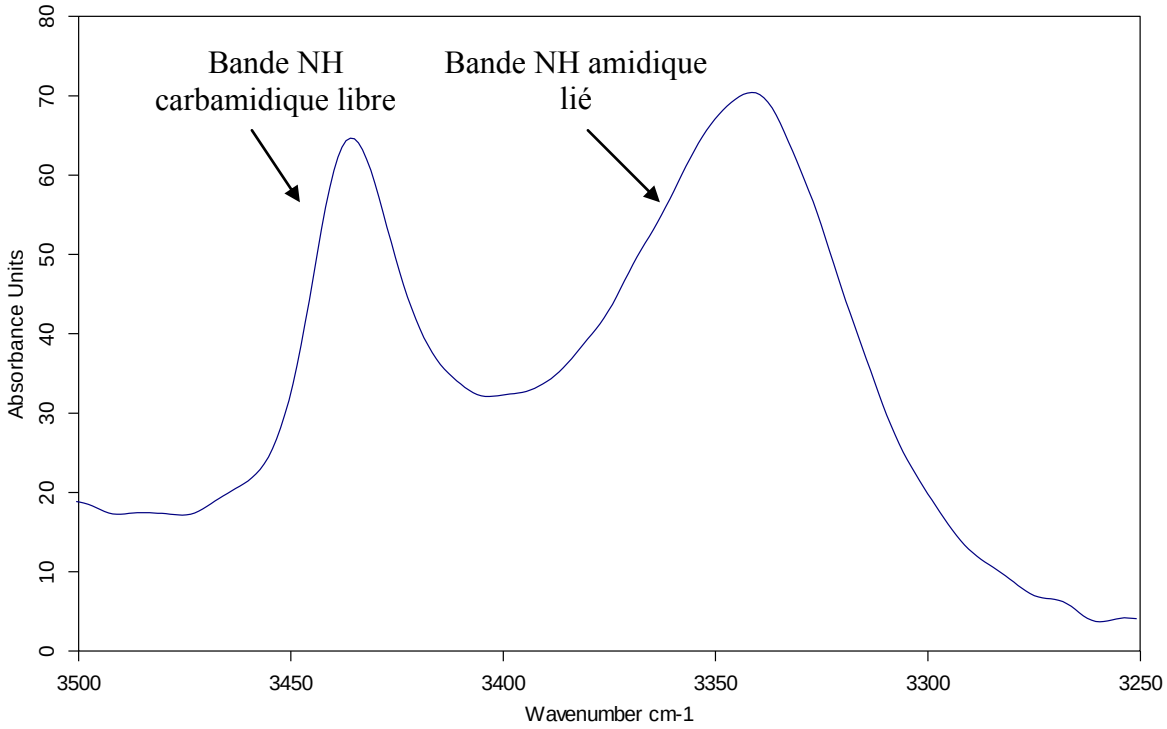


Figure 123 Spectre IR: zone des vibrateurs NH du composé <u>17b</u>

Le spectre IR montre une bande à 3340 cm^{-1} correspondant au proton amidique lié et une bande libre à 3440 cm^{-1} pour le proton carbamidique libre.

Les caractéristiques spectroscopiques du composé **<u>17b</u>** prouvent l'existence d'une liaison hydrogène en C_8, qui a été retrouvée à l'état cristallin (Figure 124). (les caractéristiques du cristal sont reportées dans la partie expérimentale page 214)

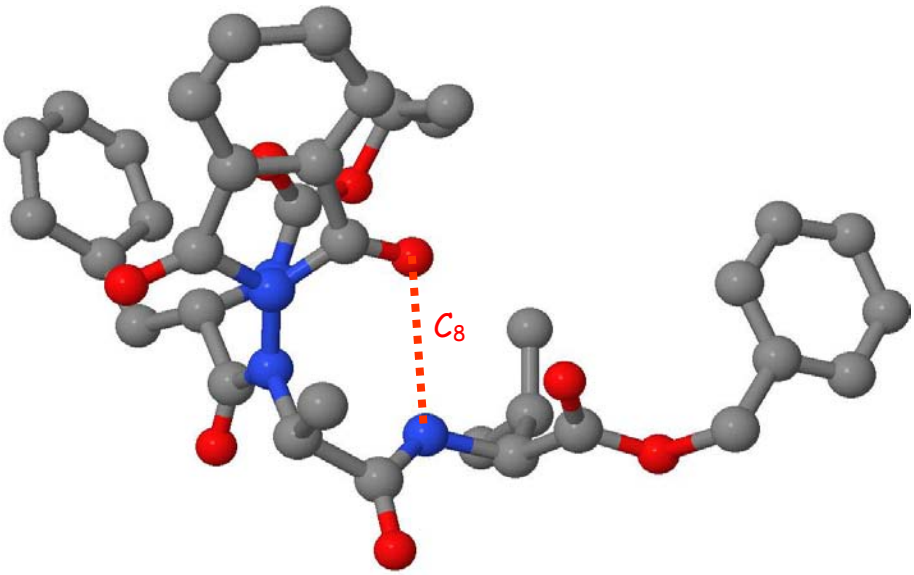


Figure 124 Vue ORTEP simplifiée d'un conformère du composé 17b

La structure cristalline révèle quatre conformères différents présentant tous une liaison hydrogène en C_8 différente au regard des valeurs de la distance O--HN et de l'angle O--H-N (Tableau 12).

	Distances en Å		Angle en °	
	O---HN	N---HN	O--H-N	N--H-N
Liaisons hydrogène intramoléculaire	2.27	2.35	138.9	109.6
	2.33	2.36	132.2	109.4
	2.29	2.37	133.9	108.5
	2.26	2.39	138.3	107.1

Tableau 12 Distances O--HN et d'angles O--H-N des différents conformères du trimère 17b

Les paramètres indiquent dans tous les cas une liaison moyennement forte au regard de l'angle O--H-N éloigné des 160° optimaux. Néanmoins, cette liaison est similaire aux hydrazinoturns rencontrés dans les hydrazino et aza-β^3-peptides.

A fin de comparaison, la structure cristalline du tripeptide **17b** a été superposée avec celle du dimère Boc(aza-β^3-Phe)$_2$NH$_2$ étudié par Salaün[98] (Figure 125).

[98] Salaun, A.; Favre, A.; Le Grel, B.; Potel, M.; Le Grel, P. *J. Org. Chem.* **2006,** *71*, 150-158.

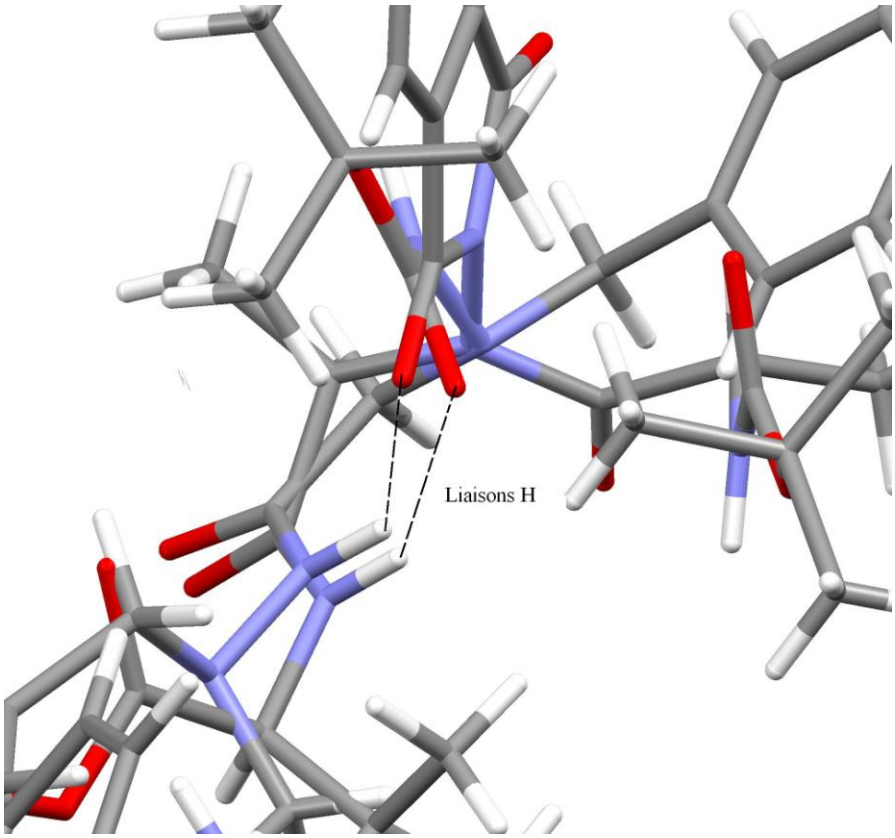


Figure 125 Superposition des structures cristallines de 17b et Boc(aza-β³-Phe)₂NH₂

Les distances O-HN de ces deux composés sont similaires: 2.28 Å en moyenne pour les conformères de **17b** contre 2.23 Å pour l'azapeptide. Les valeurs des angles O--H-N sont plus éloignées: 135° dans le trimère contre 147° dans l'azapeptide suggérant une liaison en C_8 moins forte dans le trimère **17b**. Cette différence se traduit par des orientations différentes des groupes carbonyles impliqués dans le pseudocycle en C_8 (Figure 125).

Ensuite une autre particularité de cette liaison hydrogène est son caractère bifide (Figure 126).

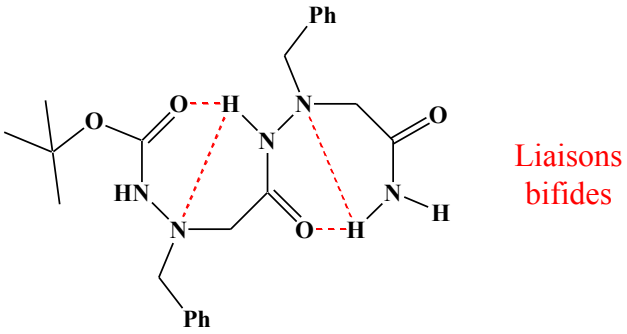


Figure 126 Liaisons bifides du composé Boc(aza-β³-Phe)₂NH₂

En effet, le donneur NH est en interaction non seulement avec l'accepteur CO du groupement carbonyle ou carbamoyle mais également avec l'azote β qui concourt à la stabilisation du pseudocycle en C_8. Les valeurs moyennes des distances et des angles N--H-N connues sur les aza-β^3-peptides sont respectivement de 2.3 Å et de 108° très voisines de celles obtenues pour le trimère **17b**. Il parait donc raisonnable de considérer dans ce trimère un système bifide à l'état cristallin caractérisé par le NH amidique en interaction avec un groupement carbonyle du phtalimide et l'atome d'azote de la chaîne peptidique du lien *N*-aminoamide (Figure 127).

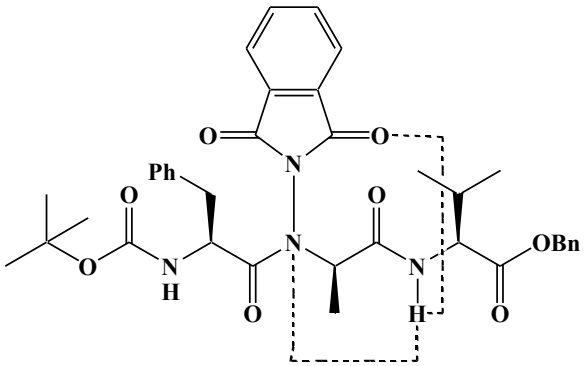


Figure 127 Liaison bifide à l'état cristallin dans le composé 17b

En conclusion, les liaisons hydrogènes observées dans le trimère **17b** sont comparativement moins fortes que celles caractérisant les aza-β^3-peptides. Elles présentent toutefois un caractère bifide. Deux éléments peuvent expliquer cette différence de force de liaison caractérisée par la valeur de l'angle O--H-N: le caractère plan du phtalimide (Figure 128) qui induit un angle dièdre O-C_{Pht}-N-N de 180° et le caractère sp^2 des deux azotes du lien *N*-aminoamide donnant un angle dièdre ν (OC-N-N-CO) de 90°.

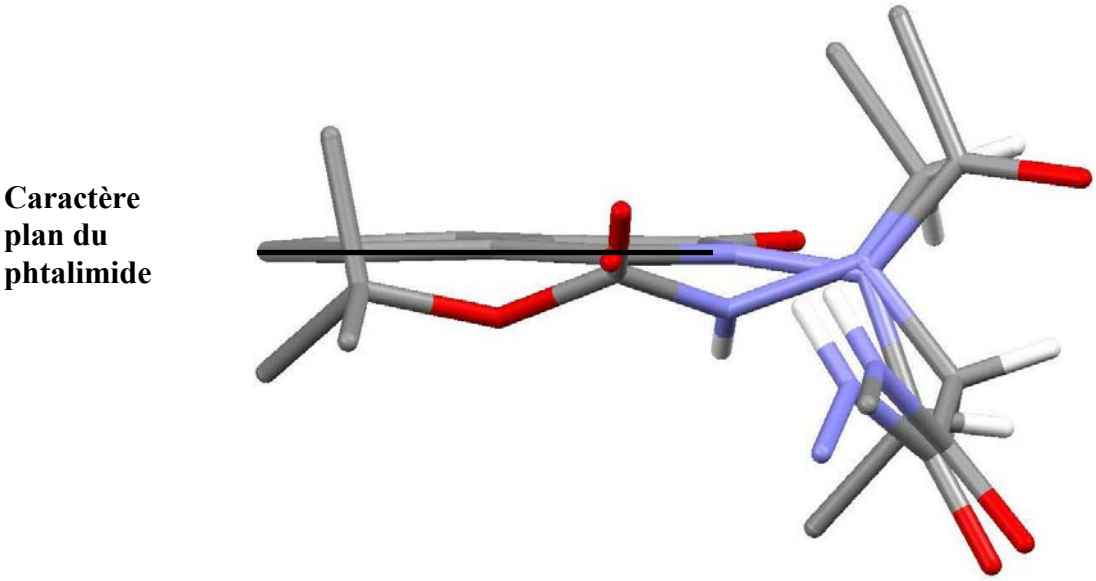


Figure 128 Superposition simplifiée des deux liaisons hydrogène en C_8 de 17b et de l'azapeptide Boc(aza-β^3-Phe)$_2$NH$_2$

L'encombrement des chaînes latérales intervient également fortement dans la force de la liaison en C_8 puisque la structure cristalline issue du composé **26** présente un angle O--H-N plus favorable de 167°.

Enfin, le NH amidique se retrouve à proximité des deux CO impliqués dans les liaisons hydrogènes en C_8 et C_7 observées dans les 1:1[α/α-*N*-amino]mères et ceci probablement à cause de l'interaction avec l'azote de la chaîne pseudopetidique du motif *N*-amino. Cet atome d'azote, par son caractère accepteur de liaison hydrogène, concourt peut être à la formation des pseudocycles en C_7 et C_8 (Figure 129).

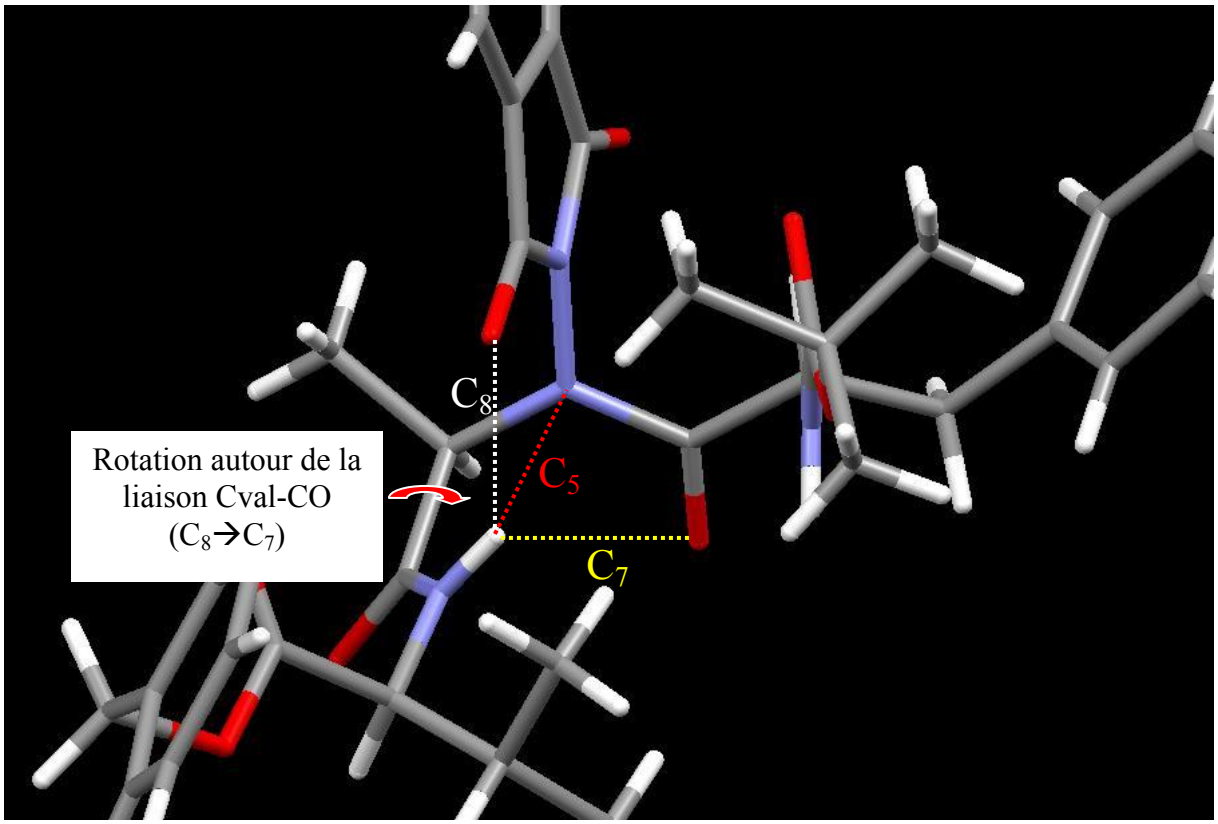


Figure 129 Liaisons de type C_8 et C_7 potentiellement induites par l'interaction en C_5

De plus, une simple rotation autour de la liaison C_α(val)–CO permettrait de passer de l'une à l'autre de ces deux liaisons. Cet élément pourrait expliquer l'existence des deux liaisons observées en solution dans les 1:1 [α/α-*N*-amino]mères.

Le trimère **17b** présente donc une structuration identique aux 1:1[α/α-*N*-amino]mères avec une liaison en C_8. Le composé **17a** présente un équilibre conformationnel en solution entre une forme étendue et une forme repliée caractérisée par un pseudocycle en C_7, avec conservation de l'isomérie *cis*/*trans* du lien *N*-aminoamide. Pour les oligomères de plus grande taille, la série *C*-ter sera plus simple à étudier puisqu'elle ne présente qu'un seul jeu de signaux. Toutefois, la structuration au sein de la chaîne des oligomères de taille supérieure à **17a** ou **17b** devrait être identique pour les deux séries.

Enfin, le trimère *C*-ter **17b** se structure comme les 1:1[α/α-*N*-amino]mères. Les caractéristiques propres aux 2:1[α/α-*N*-amino]mères devraient apparaître à partir de l'hexamère **20b** qui comporte deux liens amides consécutifs.

V.2 Etudes conformationnelles des 2:1[α/α-*N*-amino]mères (C-ter) à 6, 9 et 12 résidus

La structure des 2:1[α/α-*N*-amino]mères (Figure 130) montre globalement trois types différents de NH amidiques (a, b et c).

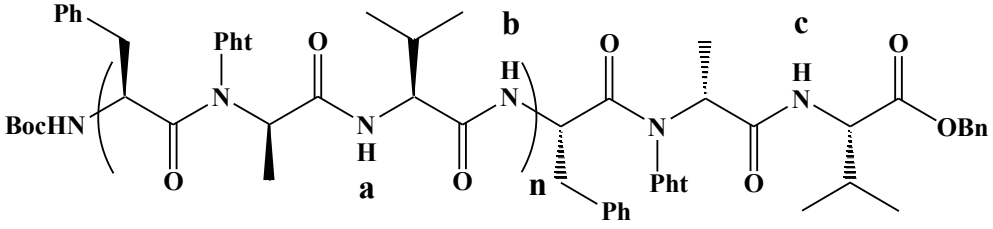


Figure 130 Structures générale des 2:1[α/α-*N*-amino]mères (n=1-3)

L'analyse des spectres RMN de l'hexamère **20b**, du nonamère **23b** et du dodecamère **24b** montre effectivement trois populations de NH amidique (Figure 131). Le NH carbamidique présente un déplacement chimique de 4.8 ppm indiquant un caractère libre.

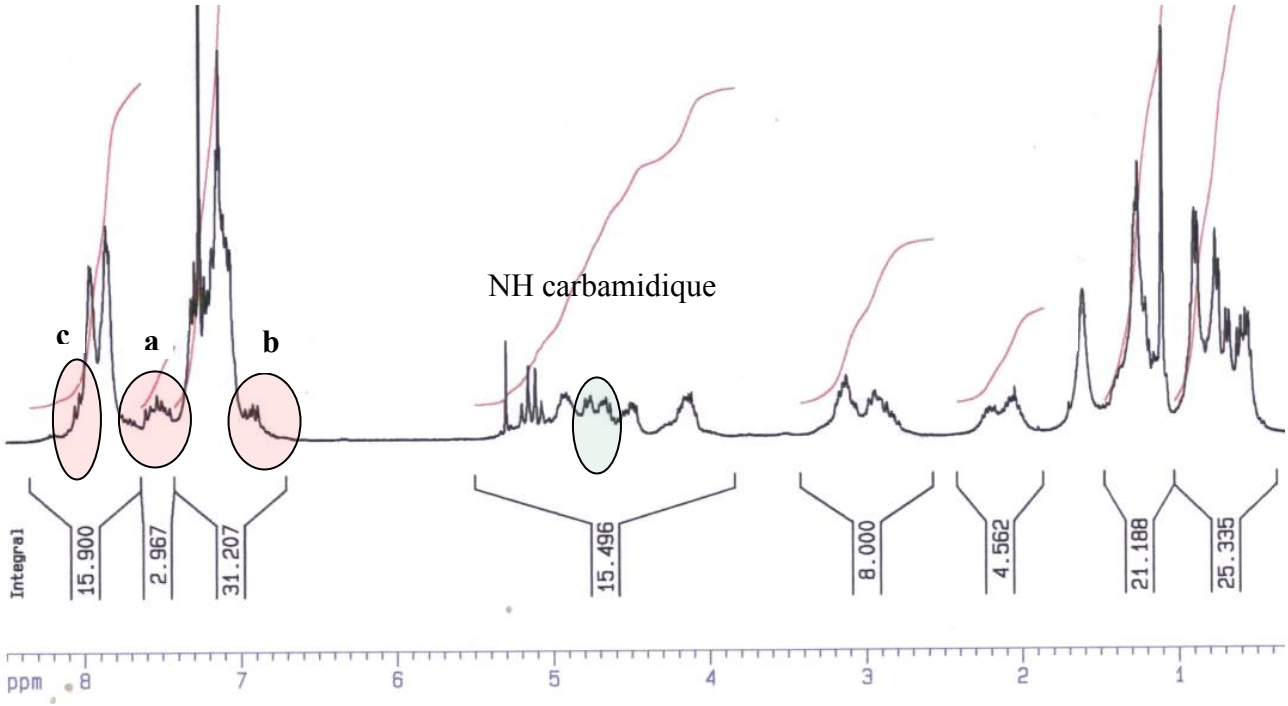


Figure 131 Spectre RMN ^{1}H ($CDCl_3$)du dodécamère 24b

La détermination des caractéristiques conformationnelles de l'hexamère permettra donc de déterminer le type de structure des oligomères de la famille des 2:1[α/α-*N*-amino]mères . Une étude en mélange de solvants a été, dans un premier temps, réalisée (Figure 132).

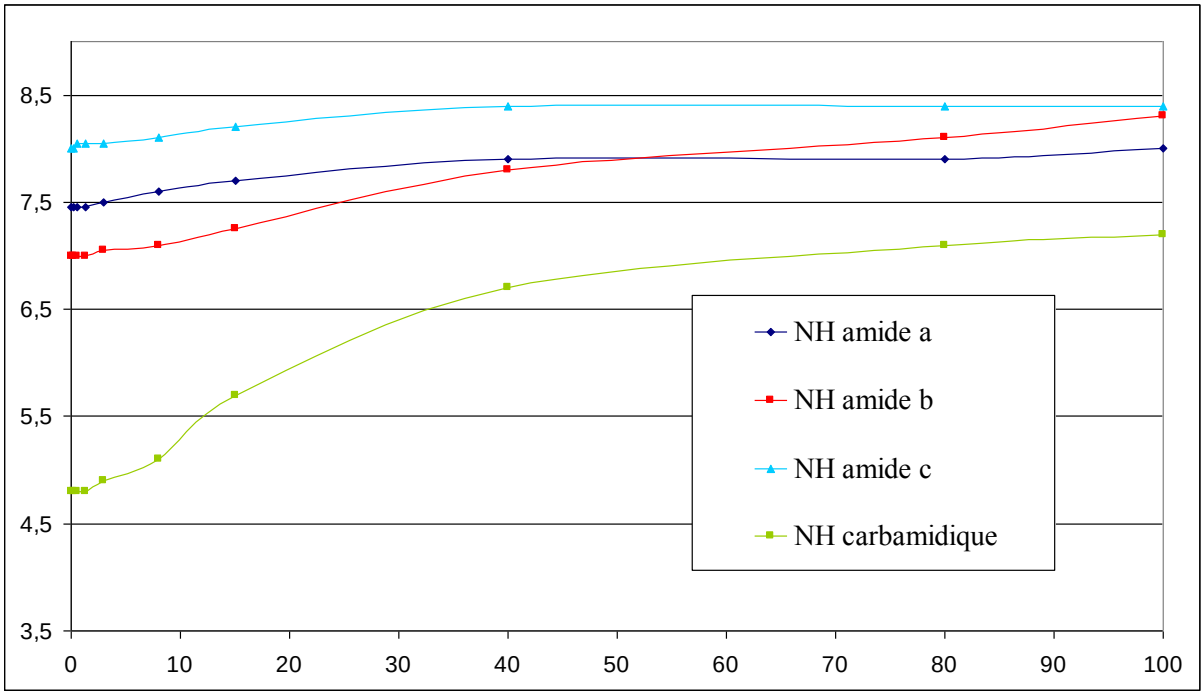


Figure 132 Evolution du déplacement chimique des NH en fonction du pourcentage de DMSO-d_6 du composé <u>20b</u>

Le NH carbamidique subit un déblindage de 2.5 ppm significatif d'un proton libre.

Le NH amidique **c** subit un déblindage de 0.4 ppm rappelant une liaison hydrogène en C_8. Son environnement est similaire à celui des 1:1[α/α-*N*-amino]mères, il paraît donc raisonnable d'avoir le même type d'interaction.

La variation de déplacement chimique du NH amidique **b** de 1.6 ppm, similaire au déplacement observé sur le composé **<u>10b</u>**, indique un proton très faiblement lié, qui doit disparaître dans le DMSO: il s'agit très probablement d'une liaison hydrogène de type C_7. L'analyse des spectres IR du composé **<u>20b</u>** corrobore l'hypothèse d'une liaison faible avec une bande IR vers 3380 cm^{-1}

L'étude du NH amidique **a** conduit à des résultats plus difficiles à interpréter. Si on se réfère aux composés modèles **<u>26</u>** et **<u>26'</u>** étudiés dans la partie IV.2.4.1.2 de ce chapitre, le NH amidique présente un déplacement chimique qui laisse l'ambiguïté entre une liaison en C_7 et en C_8. Le déblindage faible de 0.4 ppm, observé dans l'étude en mélange de solvants, serait plutôt en faveur d'une liaison en C_8.

Deux explications peuvent justifier les caractéristiques du proton amidique **a** (Schéma 43).

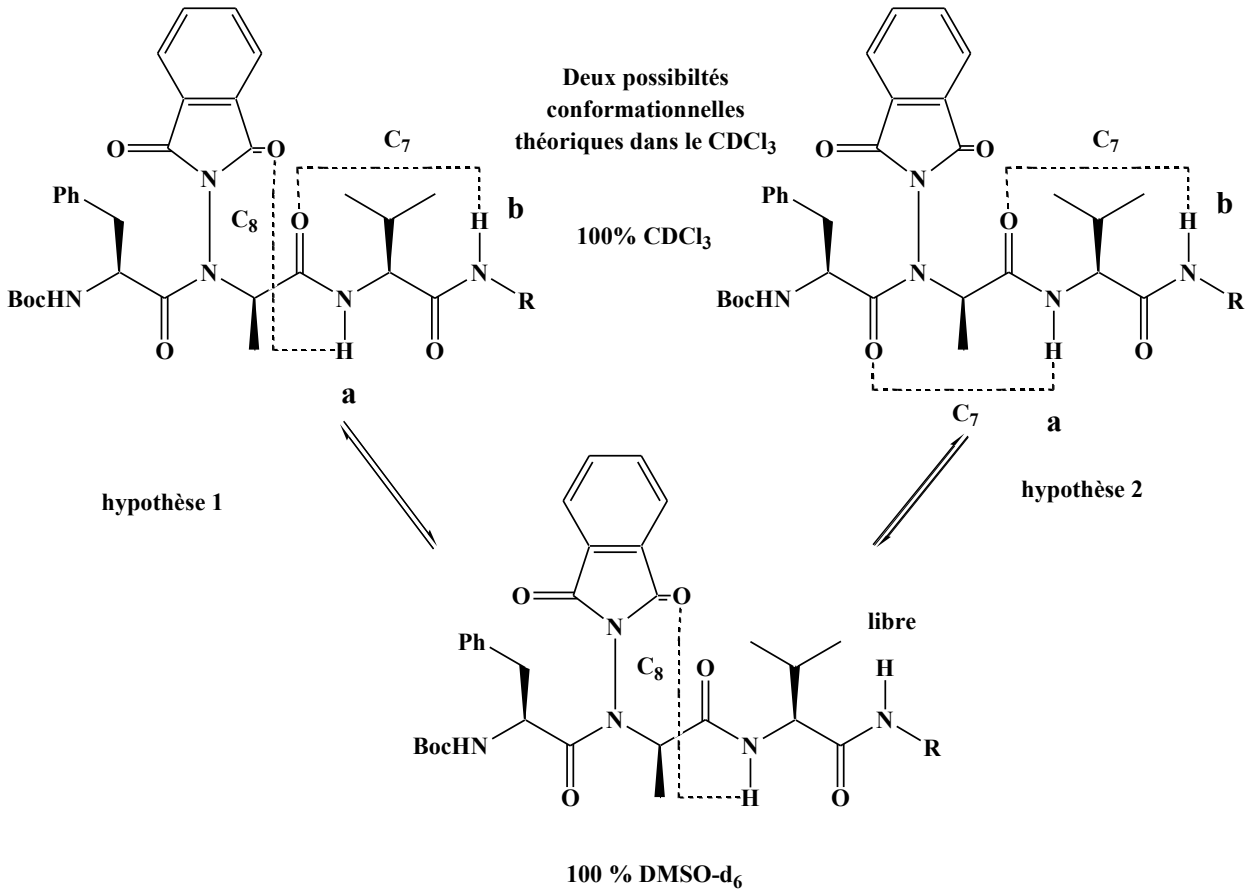


Schéma 43 Equilibre conformationnel possible de l'hexamère <u>20b</u> entre le $CDCl_3$ et le DMSO-d_6

La première hypothèse, la plus simple, consisterait en un enchaînement $C_8(a)C_7(b)$ avec disparition de la liaison en C_7 dans le DMSO-d_6.

La deuxième hypothèse concernerait un système $C_7(a)C_7(b)$ dans $CDCl_3$ qui évoluerait en faveur d'une seule liaison hydrogène en $C_8(a)$ dans le DMSO-d_6. Ainsi, lors du passage de $CDCl_3$ au DMSO-d_6, la liaison hydrogène en C_7 induite par le NH^a changerait en faveur d'une C_8 par rupture du contact impliquant NH^b.

Dans tous les cas, la formation d'une liaison en C_7 au niveau du NH^b semble avoir une influence sur la liaison hydrogène précédente (NH^a) puisque la valeur du déplacement chimique du NH^b est plus basse que dans le cas d'une C_8 classique.

Pour lever cette ambiguïté, l'amide primaire **<u>31</u>** a été synthétisé à partir du trimère **<u>17b</u>**, dépourvu de NH de type **c**. Le spectre proton du composé **<u>31</u>** (Figure 131) montre un déplacement chimique

du NH amidique secondaire (~7.5 ppm) similaire à celui du proton NH^a de l'hexamère **20b** et plus faible que dans le trimère **17b**.

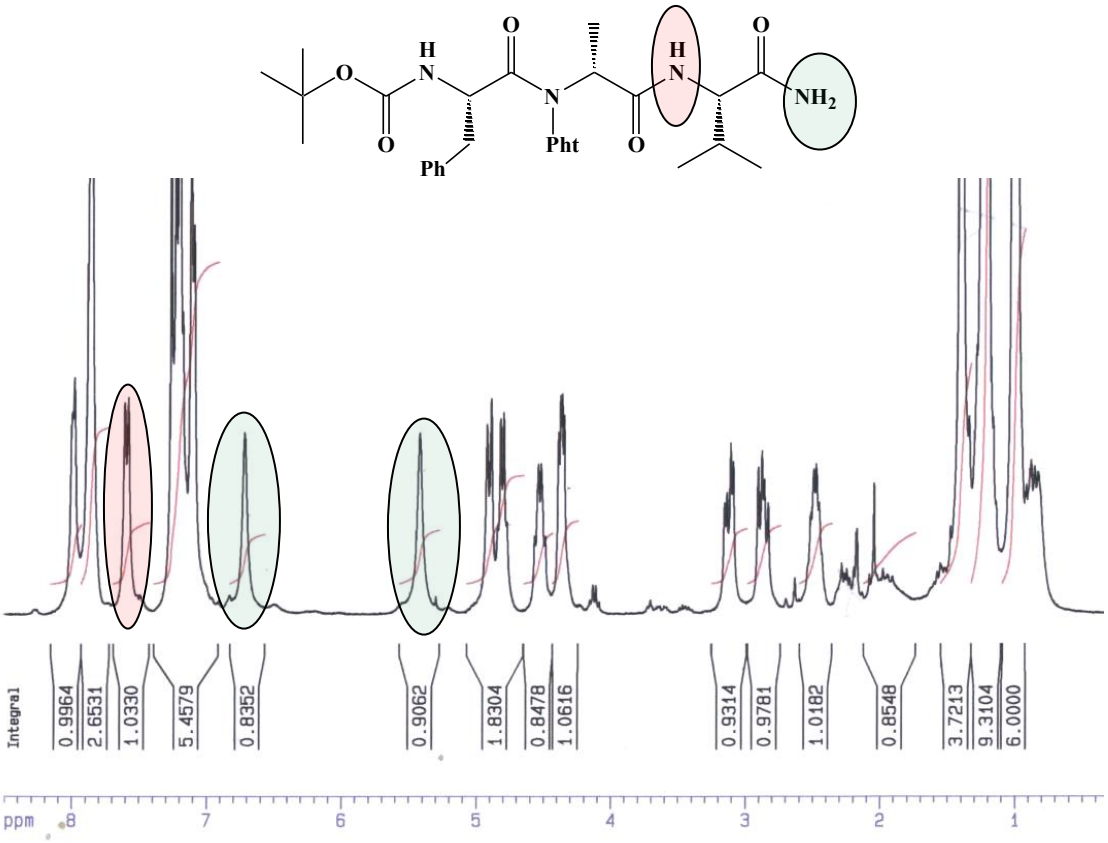


Figure 133 Spectre RMN ^1H ($CDCl_3$) du composé 31

Le $\Delta\delta$ entre les deux protons de l'amide primaire est de 1.3 ppm signe d'une liaison hydrogène faible de type C_7. Ces résultats confirment l'influence de la deuxième liaison hydrogène faible sur la première liaison hydrogène. La zone des vibrateurs NH du spectre IR de ce composé révèle deux bandes NH libre à 3495 cm^{-1} et 3434 cm^{-1}, correspondant respectivement à un NH de l'amide primaire et au NH carbamidique, et une bande NH lié large avec un maximum d'absorption à 3380 cm^{-1} comprenant le NH amidique secondaire et un NH amidique primaire. Cette valeur révèle encore une fois le caractère faible de la liaison observée à l'extrémité *C*-terminale.

Afin de déterminer la nature exacte de la liaison hydrogène impliquant le NH^a, la déconvolution de la zone des carbonyles du spectre IR a été réalisée sur ce composé modèle **31** (Figure 134)

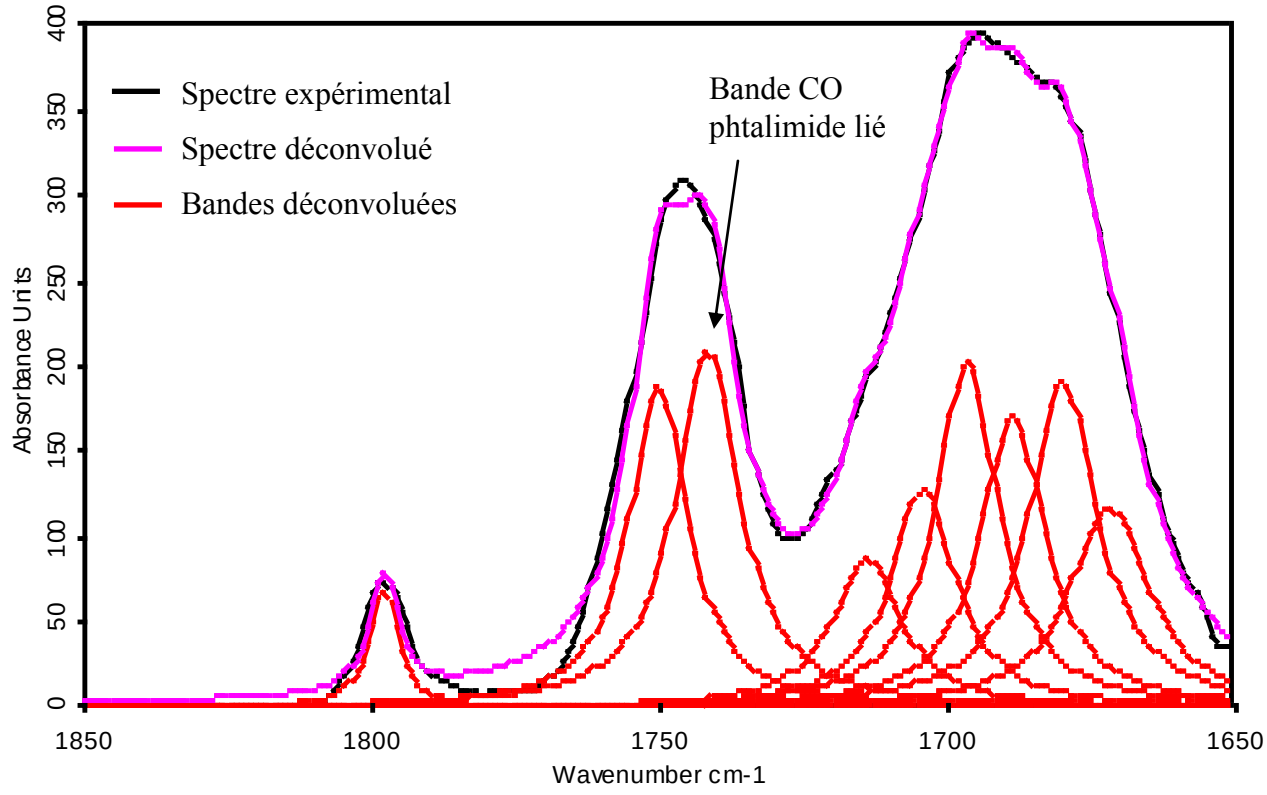


Figure 134 Spectre IR déconvolué de la zone CO du composé <u>31</u>

La déconvolution du spectre IR du composé **<u>31</u>** met en évidence une bande CO lié du phtalimide permettant de conclure à une liaison hydrogène en C_8 impliquant le NH^a (Figure 135).

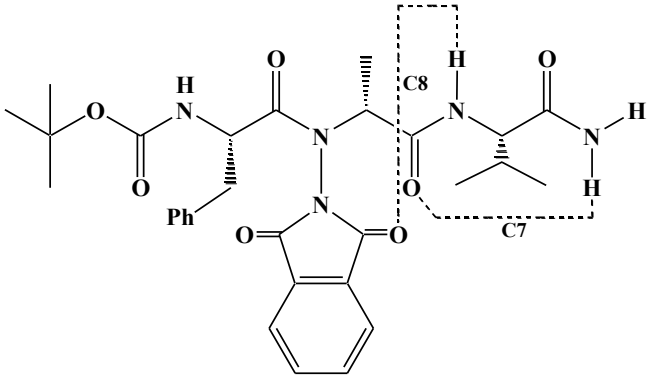


Figure 135 Liaison hydrogène dans le composé <u>31</u>

De ce fait, il est probable que le trimère **<u>31</u>** se structure par deux liaisons hydrogène en C_7 et C_8 interagissant entre elles, ce qui permet de déduire la structuration des 2:1[α/α-*N*-amino]mères (Figure 136).

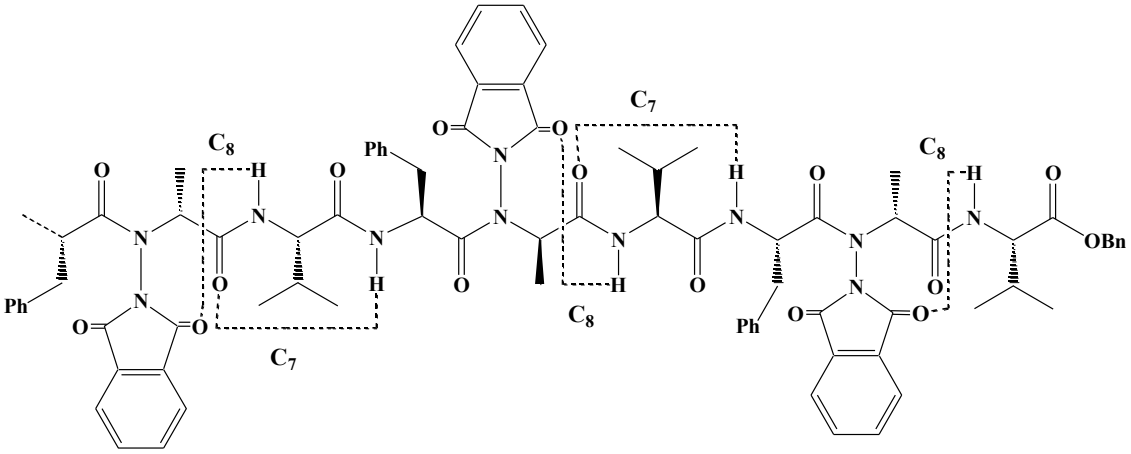


Figure 136 Réseau de liaisons hydrogène au sein des 2:1[α/α-*N*-amino]mères

Comme dans le cas des 1:1[α/α-*N*-amino]mères, les liaisons se forment à courte distance ($<C_{10}$) dans les 2:1[α/α-*N*-amino]mères. Leur structuration s'établit par répétition d'un système de deux liaisons hydrogènes C_8 et C_7 se chevauchant et complètement dépendantes, et se termine par une liaison en C_8 isolée localisée à l'extrémité *C*-terminale.

VI Conclusion

Les études des premiers oligomères de type *N*-aminoamide déprotégés sur l'azote latéral n'avaient pas permis de déterminer l'existence d'une autostructuration principalement du à une très mauvaise résolution des différents spectres.

Le choix de conserver l'azote latéral sous forme d'un groupement phtalimide s'est révélé à double titre judicieux puisque d'une part il a permis d'une part d'obtenir des spectres RMN bien résolus et d'autre part il participe à la structuration observée.

Les 1:1[α/α-*N*-amino]mères forment des coudes en C_8 isolés et sans aucune influence entre eux. Cette liaison hydrogène peut aussi être associée à une interaction NH-π entre le NH carbamidique et la phénylalanine du troisième résidu.

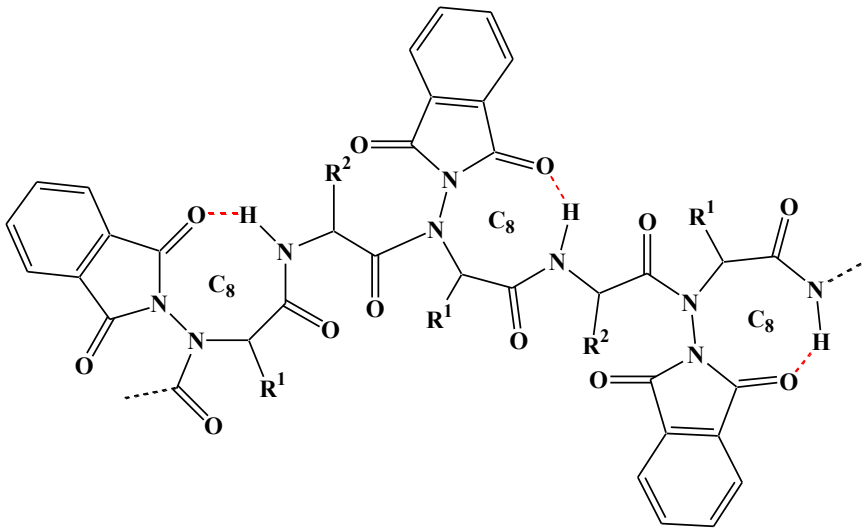


Figure 137 Réseau de liaison hydrogène dans les 1:1[α/α-*N*-amino]mères

Dans les oligomères 2:1[α/α-*N*-amino]mères de la série *C*-ter, la présence de deux motifs amides consécutifs dans la chaîne induit un système répétitif de liaisons dépendantes en C_8 et C_7 qui se termine par une liaison de type C_8 isolée à l'extrémité *C*-terminale.

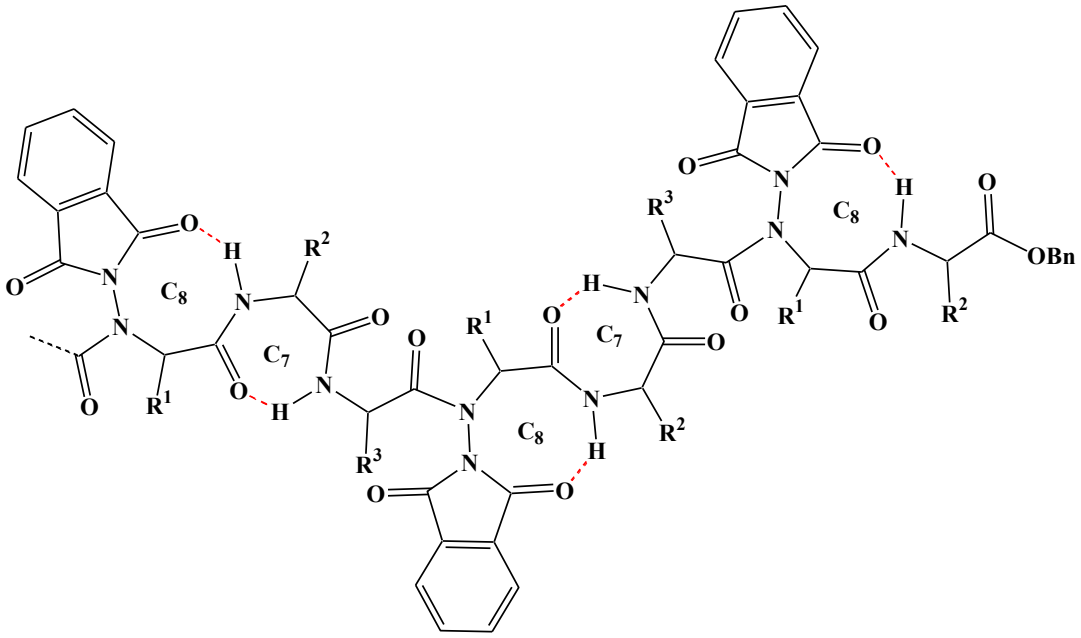


Figure 138 Réseau de liaison hydrogène dans les 2:1[α/α-*N*-amino]mères

En ce qui concerne le comportement du lien *N*-aminoamide protégé par un motif phtaloyle, les études ont montré une rotation lente de ce lien permettant souvent de visualiser une isomérie *cis*/*trans*.

En conséquence, le motif *N*-aminoamide des différents oligomères s'organise grâce à la présence du groupement phtalimide. Les oligomères obtenus s'autostructurent et font, de ce fait, partie de la famille des foldamères.

Conclusion générale et perspectives

Les travaux réalisés au cours de ces trois années ont permis la réalisation de nouveaux foldamères mixtes peptidomimétiques comportant le motif *N*-aminoamide phtaloylé. Les travaux antérieurs sur ce motif n'avaient jusqu'alors pas permis l'obtention d'oligomères autostructurés.

Le chapitre 1 a dévoilé la synthèse de deux familles d'oligomères que sont les 1:1[α/α-*N*-amino]mères et les 2:1[α/α-*N*-amino]mères et obtenus à partir de *N*-aminodipeptides. La mise au point préalable des conditions de déprotections de ces *N*-aminodipeptides a révélé que la conservation du motif phtalimide du lien *N*-aminoamide nécessitait l'absence de conditions basiques pour déprotéger les extrémités *C*-et *N*-terminales. La synthèse des oligomères dans les conditions d'un couplage peptidique a été ensuite réalisée par la création d'un lien amide. Lors de l'oligomérisation, il est apparu une difficulté inattendue, liée à une faible réactivité des unités déprotégées nécessitant l'utilisation de fluorure d'acide en tant qu'agent de couplage. Ces problèmes de réactivité probablement liés à des repliements laissaient présager, avant même l'étude structurale, l'existence d'une autostructuration des 1:1[α/α-*N*-amino]mères et des 2:1[α/α-*N*-amino]mères.

Les travaux présentés dans le chapitre 2 ont consisté en l'étude conformationnelle des oligomères dont la synthèse est décrite du chapitre 1. Ces analyses réalisées principalement par spectroscopies RMN et IR mais aussi par diffraction des rayons X, dichroïsme circulaire et modélisation moléculaire ont permis de mettre en évidence l'influence importante du motif phtalimide du lien *N*-aminoamide dans la structuration des oligomères par sa participation à la création d'une liaison hydrogène de type C_8. Cette liaison hydrogène originale présente toutefois des similitudes avec les hydrazinoturns préalablement décrits. Cette liaison est isolée dans le cas des 1:1[α/α-*N*-amino]mères et engendre un repliement localisé de nos molécules. En ce qui concerne les 2:1[α/α-*N*-amino]mères, l'incorporation d'un lien amide supplémentaire empêche partiellement les liaisons isolées de type C_8 décrites dans les 1:1[α/α-*N*-amino]mères mais semble en faveur d'un système isolé de deux liaisons hydrogène de type C_8 et C_7.

Il reste encore à déterminer précisément le comportement de l'extrémité *N*-terminale déprotégée des différents oligomères car il semble s'établir des interactions entre le motif phtalimide et l'amine. Afin de poursuivre cette étude et celle réalisée par Felten, il faudrait s'intéresser à des systèmes intermédiaires tels des liens *N*-aminoamides protégés sur l'atome d'azote latéral par un groupement acétyle afin de déterminer si le proton amidique résultant va perturber le réseau de liaison hydrogène de type C_8 mis en évidence sur nos molécules. Ce nouveau système, s,,il se structure, pourrait permettre de fonctionnaliser de différentes manières l'atome d'azote latéral pour former par exemple des nucléotidomimétiques (PNA).

L'étude des oligomères en milieu plus polaire voire aqueux est bien sûr aussi une perspective intéressante. Enfin il semble intéressant à nouveaux d'étudier les *N*-aminodicétopipérazines du fait de l'activité biologique détectée sur les dicétopipérazines analogues.

EXPERIMENTAL PART

General methods

Starting materials were purchased from Aldrich, Acros Organics, Merck, Fluka, Senn Chemicals, Novabiochem, etc… and used without any purification. THF was dried and distilled over sodium and benzophenone, methanol over sodium, dichloromethane over P_2O_5 or $LiAlH_4$.

Reactions were monitored by Thin Layer Chromatography (TLC) using Kieselgel 60 with fluorescent indicator UV_{254} (purchased from Merck or Macherey-Nagel). Detection was performed by UV or phosphomolybdic acid.

Columns chromatography were performed using silica gel 60 (70-200µm). Flash chromatography were performed on columns of silica gel 60 (40-63µm). All yields have been calculated from pure isolated products.

NMR spectra were recorded on a BRUKER AVANCE spectrometer operating at 300 MHz, in deuterated chloroform ($CDCl_3$) or deuterated dimethylsulfoxide (DMSO d-6). Chemicals shifts are given using tetramethylsilane (TMS) as internal standard (δ=0 ppm for TMS). Some NMR ^{1}H and ^{13}C spectra show peak splitting due to the slow rotation around *N*-aminoamid bond.

Infrared spectra were recorded on a BRUKER TENSOR 27 spectrometer.

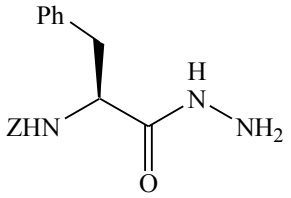
Electron spray ionization mass spectra (ESI-MS) were recorded on a BRUKER MicroTof-Q HR spectrometer in the "Service commun de Spectrométrie de Masse", Faculté des Sciences et Techniques, Vandoeuvre-lès-Nancy, France.

I Synthesis of phthaloylated *N*-aminodipeptides derivatives P-Xaaψ[CON(Pht)]Xbb-OR.

I.1 General Procedure for hydrazide derivatives synthesis

To a solution of P-Xaa-OMe (50mmol) in methanol (50ml), hydrazine monohydrate (3 eq.) was added at 0-5°C. The resulting solution was vigorously stirred during the night and until a precipitate appeared. The Colorless solid was filtered, washed with the minimum volume of anhydrous diethylether and dried at reduced pressure.

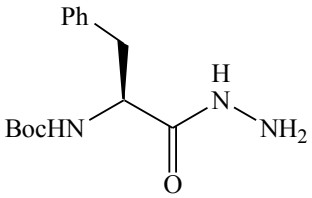
1a: ZPheNHNH$_2$



Formula: $C_{17}H_{19}N_3O_3$, Molecular weight: 313 g.mol^{-1}, Colorless solid, 95%.

^{1}H NMR (CDCl$_3$): δ (ppm) 7.36-7.10 (m, 11H, **H**$_{arom}$ and N**H**NH$_2$), 5.50 (d, 1H, J=8.2 Hz, N**H**COOCH$_2$Ph), 5.09-5.00 (m, 2H, COOC**H$_2$**Ph), 4.38 (dd, 1H, J=7.3 Hz, J=7.8Hz, C**H**CH$_2$), 3.71 (br, 2H, N**H$_2$**), 3.01 (m, 2H, C**H$_2$**Ph).

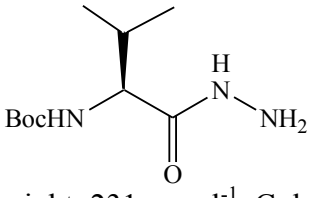
1b: BocPheNHNH$_2$



Formula: $C_{14}H_{21}N_3O_3$, Molecular weight: 279 g.mol^{-1}, Colorless solid, 86%.

^{1}H NMR (CDCl$_3$): δ (ppm) 7.52 (s, 1H, N**H**NH$_2$), 7.32-7.16 (m, 5H, **H**$_{arom}$), 5.19 (d, 1H, J=8.1 Hz, N**H**COOC(CH$_3$)$_3$), 4.32 (dd, 1H, J=7.3 Hz, J=7.8Hz, C**H**CH$_2$), 3.65 (br, 2H, N**H$_2$**), 3.10-2.97 (m, 2H, C**H$_2$**Ph), 1,93 (s, 9H, C(C**H$_3$)$_3$**).

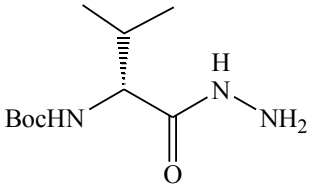
1c: Boc-Val-NHNH$_2$



Formula: $C_{10}H_{21}N_3O_3$, Molecular weight: 231 g.mol^{-1}, Colorless solid, 99%.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.29 (s, 1H, N**H**NH_2), 5.34 (d, 1H, J=7.5Hz, N**H**$COOC(CH_3)_3$), 3.94-3.69 (m, 3H, C**H**$CH(CH_3)_2$ and N$\mathbf{H_2}$), 2.08-2.05 (m, 1H, C**H**$(CH_3)_2$), 1.36 (s, 9H, $COOC(C\mathbf{H_3})_3$), 0.96-0.94 (m, 6H, $CH(C\mathbf{H_3})_2$).

1d: Boc-(R)Val-$NHNH_2$



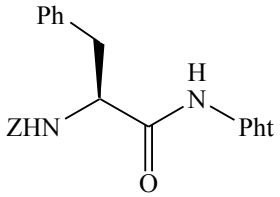
Formula: $C_{10}H_{21}N_3O_3$, Molecular weight: 231 $g.mol^{-1}$, Colorless solid, 74%.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ (ppm) 9.01-8.90 (br, 1H, N**H**NH_2), 6.59 (d, 1H, J=8.7Hz, N**H**COO $C(CH_3)_3$), 4.26 (br, 2H, N$\mathbf{H_2}$), 3.68 (dd, 1H, J=7.9Hz, J=8.0Hz, C**H**$CH(CH_3)_2$), 1.88 (m, 1H, C**H**$(CH_3)_2$), 1.36 (s, 9H, $COOC(C\mathbf{H_3})_3$), 0.96-0.94 (m, 6H, $CH(C\mathbf{H_3})_2$).

I.2 General procedure for the phthaloylation reaction.

In a one necked round bottom flask equipped with a Dean-Stark, hydrazide **1** and phthalic anhydride (1eq.) were added in toluene under stirring and the resulting suspension was heated to reflux for 8H. A Colorless solid or organogelator (**1a** and **1b**) was obtained by cooling the solution with an ice-water bath. After filtration, the crude product was dried under vacuum pump, dissolved in a small volume of chloroform and purified by precipitation with petroleum ether and filtration. In some case, product was purified by column chromatography with EtOAc/petroleum ether (20/80) as eluent.

2a: Z-Phe-NHPht



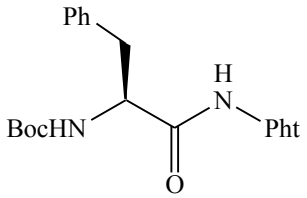
Formula: $C_{25}H_{21}N_3O_5$, Molecular weight: 443 $g.mol^{-1}$, Colorless solid, 88%.

IR(KBr) ν_{max} (cm^{-1}) 3280 (NH), 1749, 1736, 1674 (C=O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.72 (s, 1H, N**H**Pht), 7.86-7.83 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Pht}$), 7.77-7.72 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Pht}$), 7.27-7.25 (m, 10H, $\mathbf{H}_{arom}$), 5.57 (s, 1H, N**H**$COOCH_2Ph$), 5.06-4.99 (m, 2H, NHCOOC$\mathbf{H_2}$Ph), 4.76-4.54 (m, 1H, C**H**CH_2Ph), 3.24 (dd, 1H, J=6.0Hz, J=8.1Hz, CHC$\mathbf{H_2}$Ph), 3.11 (dd, 1H, J=6.0Hz, J=8.1Hz, CHC$\mathbf{H_2}$Ph).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 171.1 (**C**ONH(Pht)), 165.4 (**C**O_{Pht}), 157.1 (NH**C**$OOCH_2Ph$), 136.4 (**C**$_{arom}$), 135.3 (**C**H_{Pht}), 130.2 (**C**$_{Pht}$), 129.6, 129.1, 128.8, 128.5, 127.8 (**C**H_{arom}), 124.6 (**C**H_{Pht}), 68.0 ($\mathbf{C}H_2COOPh$), 55.1 (**C**HCH_2), 38.6 ($CH\mathbf{C}H_2$).

2b: Boc-Phe-NHPht



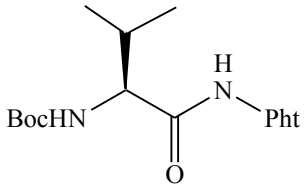
Formula: $C_{22}H_{23}N_3O_5$, Molecular weight: 409 g.mol^{-1}, Colorless solid, 90%.

IR(KBr) ν_{max} (cm^{-1}) 3339, 3238 (NH), 1796, 1736, 1674 (C=O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.95 (s, 1H, N**H**Pht), 8.88-7-84 (m, 2H, **H**$_{Pht}$), 7.78-7.74 (m, 2H, **H**$_{Pht}$), 7.30-7.22 (m, 5H, **H**$_{arom}$), 5.28 (s, 1H, N**H**$COOC(CH_3)_3$), 4.69-4.55 (m, 1H, C**H**CH_2), 3.29-3.22 (m, 1H, CHC**H$_2$**), 3.13-3.05 (m, 1H, CHC**H$_2$**), 1.39 (s, 9H, $COOC(C\mathbf{H_3})_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 171.5 (**C**ONHPht), 160.9 (**C**O_{Pht}), 156.8 (NH**C**OOtBu), 136.7 (**C**$_{Pht}$), 135.3 (**C**H_{Pht}), 131.0 (**C**$_{arom}$), 130.1, 129.7, 129.4, 128.9, 127.8 (**C**H_{arom}), 123.9 (**C**H_{Pht}), 81.6 (O**C**$(CH_3)_3$), 55.0 (**C**HCH_2), 38.4 ($CH\mathbf{C}H_2$), 28.9 ($OC(\mathbf{C}H_3)_3$).

2c : Boc-Val-NHPht



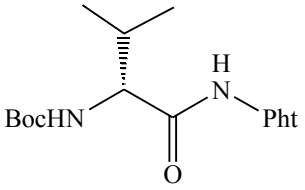
Formula: $C_{18}H_{23}N_3O_5$, Molecular weight: 361 g.mol^{-1}, Colorless solid, 88%.

IR(KBr) ν_{max} (cm^{-1}) 3321, 3263 (NH), 1797, 1739, 1691 (C=O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 9.26 (s, 1H, N**H**Pht), 7.88-7.74 (m, 4H, **H**$_{Pht}$), 5.30 (d, 1H, J=5.7Hz, N**H**$COOC(CH_3)_3$), 4.53-4.25 (m, 1H, C**H**$CH(CH_3)_2$), 2.20-2.05 (m, 1H, C**H**$CH(CH_3)_2$), 1.44 (s, 9H, $COOC(C\mathbf{H_3})_3$), 1.10-1.03 (m, 6H, $CHCH(C\mathbf{H_3})_2$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 171.6 (**C**ON(Pht)), 165.6 (**C**O_{Pht}), 156.9 (NH**C**OOtBu), 135.2 (**C**H_{Pht}), 130.8 (**C**$_{Pht}$), 124.5 (**C**H_{Pht}), 81.2 (O**C**$(CH_3)_3$), 58.8 (**C**$HCH(CH_3)_2$), 31.6 ($\mathit{C}H\mathbf{C}H(CH_3)_2$), 28.9 ($OC(\mathbf{C}H_3)_3$), 19.7, 18.6 (**C**$HCH(\mathit{C}H_3)_2$).

2d : Boc-(R)Val-NHPht



Formula: $C_{18}H_{23}N_3O_5$, Molecular weight: 361 $g.mol^{-1}$, Colorless solid, 88%.

IR ν_{max} (cm^{-1}) 3321, 3263 (NH), 1797, 1739, 1691 (C=O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 9.26 (s, 1H, N**H**Pht), 7.88-7.74 (m, 4H, $\mathbf{H}_{Pht}$), 5.30 (d, 1H, J=5.7Hz, N**H**COOC$(CH_3)_3$), 4.53-4.25 (m, 1H, C**H**CH$(CH_3)_2$), 2.20-2.05 (m, 1H, C**H**CH $(CH_3)_2$), 1.44 (s, 9H, COOC(C$\mathbf{H_3})_3$), 1.10-1.03 (m, 6H, CHCH(C$\mathbf{H_3})_2$).

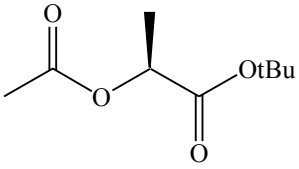
^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 171.6 (**C**ON(Pht)), 165.6 (**C**O_{Pht}), 156.9 (NH**C**OOtBu), 135.2 (**C**H_{Pht}), 130.8 (**C**$_{Pht}$), 124.5 (**C**H_{Pht}), 81.2 (O**C**$(CH_3)_3$), 58.8 (**C**HCH$(CH_3)_2$), 31.6 (CH**C**H$(CH_3)_2$), 28.9 (OC(**C**H_3)), 19.7, 18.6 (CHCH(**C**$H_3)_2$).

I.3 Experimental procedure for the Synthesis of the tButyl-(S)lactate

I.3.1 Synthesis of (S)-*tert*-Butyl 2-Acetyloxy-3-methylpropanoate.

acetyl chloride (70mL) was added to 3-methylpropanoic acid (80%) (25g, 14mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 4 h at 0 °C. Excess acetyl chloride was removed at reduced pressure. The crude product (26.7g, 14mmol) was used in the next step without further purification. To a solution of this product, *tert*-butyl alcohol (27.4ml, 28mmol, 2eq.) and DMAP (5.3g, 4.2mmol, 3eq.) in CH_2Cl_2 (230mL), was added DCC (29.0g, 14 mmol,1eq.) in CH_2Cl_2 (50mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at RT for 18h. The precipitate was filtered and the filtrate was washed with water (2x50mL). The organic layer was dried and evaporated at reduced pressure. The crude oil was purified by flash column chromatography (2% EtOAc in petroleum ether) to give compound **8** as a Colorless solid (19.43g, 52%)

8: $CH_3COOCH(CH_3)COOtBu$



Formula: $C_9H_{16}O_4$, Molecular weight: 188 $g.mol^{-1}$, Colorless solid, 52%.

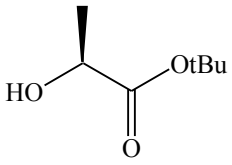
Eluent for column chromatography: EtOAc/petroleum ether (2/98).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 4.94 (q, 1H, J=7.0 Hz, C**H**CH_3), 2.12 (s, 3H, C**H$_3$**COO), 1.49 (m, 12H, CHC**H$_3$** and OC(C**H$_3$**)).

I.3.2 Saponification of (S)-*tert*-Butyl 2-Acetyloxy-3-methylpropanoate.

To a solution of potassium carbonate (18.6g, 13.2mmol, 3eq) in methanol (30 mL) and water (50mL) was added compound **8** (8.4g, 4.4mmol). The resulting solution was stirred vigorously at RT for 12h and methanol was removed at reduced pressure, and the resulting aqueous solution was extracted with CH_2Cl_2 (2x30ml). The organic layer was then dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated at reduced pressure at 0°C.

3b: tButyl-(S)lactate



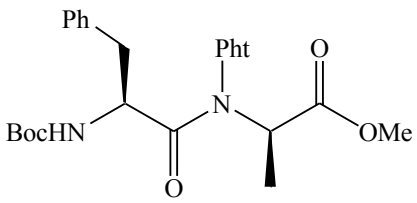
Formula: $C_7H_{14}O_3$, Molecular weight: 145 g.mol^{-1}, Colorless solid, 51%

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 4.16 (q, 1H, J=6.8Hz, C**H**CH_3), 2.80 (br, 1H, O**H**), 1.49 (s, 9H, OC(C**H$_3$**)), 1.36 (d, 3H, J=6.8Hz, CHC**H$_3$**).

I.4 General Procedure for the Mitsunobu protocol

Under nitrogen atmosphere and to a stirred solution of aminohydrazide **1** (3mmol), PPh_3 (4.5 mmol) and α-hydroxyester **3** (3.6mmol) in anhydrous THF (50mL), diethyl azodicarboxylate (4.5mmol) was added portionwise at 0-5°C. The resulting solution was stirred at RT until completion (monitored by TLC) and concentrated under vacuo. The residue was purified by column chromatography using mixture EtOAc/petroleum ether as eluent for column chromatography.

4a: Boc-Pheψ[CON(Pht)](R)Ala-OMe



Formula: $C_{26}H_{29}N_3O_7$, Molecular weight: 495 g.mol^{-1}, oil, 89%.

Eluent for column chromatography: EtOAc/petroleum ether (25/75).

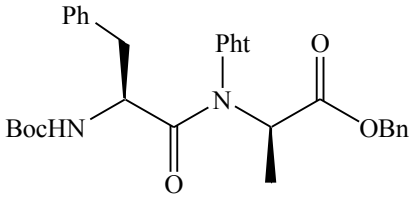
IR (ATR) ν_{max}/cm^{-1} 3351 (NH), 1799, 1744, 1693 (C=O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.93-7.79 (m, 4H, $\mathbf{H}_{Pht}$), 7.29-7.14 (m, 5H, $\mathbf{H}_{arom}$), 5.49-5.11 (m, 1H, C**H**CH_3), 5.00 (d, 0.3H, J=7.8 Hz, N**H**), 4.89 (d, 0.7H, J=7.8 Hz, N**H**), 4.86-4.72 (m, 1H, C**H**CH_2Ph), 3.79 (s, 0.9H, OC$\mathbf{H_3}$), 3.75 (s, 2.1H, OC$\mathbf{H_3}$), 3.21-2.81 (m, 2H, CHC$\mathbf{H_2}$Ph), 1.49-1.22 (m, 12H, NHCOOC(C$\mathbf{H_3}$)$_3$ and CHC$\mathbf{H_3}$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 172.9 (**C**ON(Pht)), 170.8, 170.4 (**C**OOMe), 166.1, 165.1 (**C**O_{Pht}), 155.8, 155.2 (NH**C**OOtBu), 136.9 (**C**$_{arom}$), 135.6, 135.5 (**C**H_{Pht}), 130.7 (**C**$_{arom}$), 130.3 (**C**H_{arom}), 130.2 (**C**$_{Pht}$), 130.1, 129.1, 128.9, 127.5, 127.3 (**C**H_{arom}), 125.0, 124.9, 124.8 (**C**H_{Pht}), 81.1, 80.4 (NHCOO**C**$(CH_3)_3$), 57.2, 56.0 (**C**HCH_3), 53.4, 53.2 (**C**HCH_2Ph), 52.1 (O**C**H_3), 39.1, 38.9 (CH**C**H_2Ph), 28.9, 28.7 (NHCOOC(**C**$H_3)_3$), 14.9 (CH**C**H_3).

HRMS (ESI) calculated for $C_{26}H_{29}N_3NaO_7$ $[M+Na]^+$ m/z 518.1898 found 518.1883.

4b: Boc-Pheψ[CON(Pht)](R)Ala-OBn



Formula: $C_{32}H_{33}N_3O_7$, Molecular weight: 571 g.mol^{-1}, gum, 80%.

Eluent for column chromatography: EtOAc/petroleum ether (20/80).

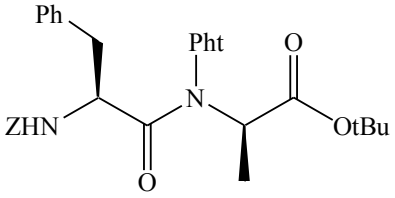
IR (KBr) ν_{max}/cm^{-1} 3430 (NH), 1799, 1750, 1702 (C=O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.98-7.62 (m, 4H, $\mathbf{H}_{Pht}$), 7.30-6.90 (m, 10H, $\mathbf{H}_{arom}$), 5.40 (q, 0.3H, J=6.9 Hz, C**H**CH_3), 5.12-5.00 (m, 3H, OC$\mathbf{H_2}$Ph, C**H**CH_2Ph and C**H**CH_3), 4.85 (d, 0.3H, J=9.4 Hz, N**H**), 4.76 (d, 0.7H, J=9.8 Hz, N**H**), 4.53 (q, 0.7H, J=5.9 Hz, C**H**CH_2Ph), 3.06-2.77 (m, 2H, CHC$\mathbf{H_2}$Ph), 1.26-1.03 (m, 12H, NHCOOC(C$\mathbf{H_3}$)$_3$ and CHC$\mathbf{H_3}$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 172.7 (**C**ON(Pht)), 170.0 (**C**OOCH_2Ph), 166.0, 164.8 (**C**O_{Pht}), 155.0 (NH**C**OOtBu), 136.9 (**C**$_{arom}$), 136.1, 135.3 (**C**H_{Pht}), 130.2 (**C**$_{Pht}$), 129.8, 129.7, 129.5, 129.0, 128.7, 127.0 (**C**H_{arom}), 124.8, 124.6, 124.5 (**C**H_{Pht}), 80.0 (NHCOO**C**$(CH_3)_3$), 68.6, 67.8 (O**C**H_2Ph), 57.0, 56.0 (**C**HCH_3), 51.8 (**C**HCH_2Ph), 38.8, 38.2 (CH**C**H_2Ph), 28.5 (NHCOO C(**C**$H_3)_3$), 14.6, 14.4 (CH**C**H_3).

HRMS (ESI) calculated for $C_{32}H_{33}N_3NaO_7$ $[M+Na]^+$ m/z 594.2211 found 594.2219.

4c: Z-Pheψ[CON(Pht)](R)Ala-OtBu



Formula: $C_{32}H_{33}N_3O_7$, Molecular weight: 571 g.mol^{-1}, Colorless solid, 88%.

Eluent for column chromatography: EtOAc/petroleum ether (20/80).

IR (KBr) ν_{max}/cm^{-1} 3295 (NH), 1798, 1753, 1679 (C=O).

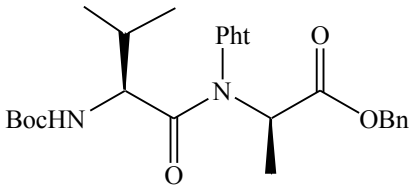
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.95-7.80 (m, 4H, **H**$_{Pht}$), 7.31-7.09 (m, 10H, **H**$_{arom}$), 5.24-4.60 (m, 5H, COOC**H$_2$**Ph, C**H**CH$_3$, C**H**CH$_2$Ph and N**H**), 3.13-2.82 (m, 2H, CHC**H$_2$**Ph), 1.50-1.44 (m, 12 H, CHC**H$_3$** and NHCOOC(C**H$_3$**)$_3$) .

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 172.6 (**C**ON(Pht)), 170.5 (**C**OOtBu), 166.1, 165.1, 165.0 (**C**O$_{Pht}$), 156.0 (NH**C**OOCH$_2$Ph), 137.0, 136.5, 136.2 (**C**$_{arom}$), 135.8, 135.6, 135.4, 134.7, 134.6, 135.4 (**C**H$_{Pht}$), 130.4 (**C**$_{Pht}$), 130.1, 129.9, 128.7, 128.6, 128.4, 127.6, 127.4 (**C**H$_{arom}$), 124.9, 124.7 (**C**H$_{Pht}$), 82.7 (COO**C**(CH$_3$)$_3$), 67.6 (NHCOO**C**H$_2$Ph), 58.7 (**C**HCH$_3$), 58.1, 52.6 (**C**HCH$_2$Ph), 38.9 (CH**C**H$_2$Ph), 28.5 (COOC(**C**H$_3$)$_3$), 14.8 (CH**C**H$_3$).

HRMS (ESI) calculated for $C_{32}H_{33}N_3NaO_7$ $[M+Na]^+$ m/z 594.2211 found 594.2195.

Crystal data: $C_{32}H_{33}O_7N_3$, M_w = 571.61, colourless prism, monoclinic, $P2_1$ (#4), a = 12.7193(19) Å, b = 9.3861(12) Å, c = 12.7193(19) Å, β = 99.097(5)°, V = 1499.4(4) Å^3, Z = 2, D_{calcd} = 1.266 g/cm3, μ(Cu Kα) = 0.09 cm^{-1}, 12814 reflections measured, 3113 unique, R_1 [$I > 2\sigma(I)$] = 0.036, wR_2 (all data) = 0.083 for 379 parameters, GooF = 0.835, residual density (max./min.) = 0. 199/-0.126 e.A^{-3}.

4d: Boc-Valψ[CON(Pht)](R)Ala-OBn



Formula: $C_{28}H_{33}N_3O_7$, Molecular weight: 523 g.mol^{-1}, Colorless solid, 55%.

Eluent for column chromatography: EtOAc/petroleum ether (20/80).

IR (2mM in $CHCl_3$) ν_{max}/cm^{-1} 3436 (NH), 1799, 1748, 1715, 1694 (C=O).

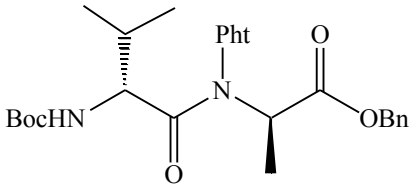
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.94-7.77 (m, 4H, **H**$_{Pht}$), 7.40-7.30 (m, 5H, **H**$_{arom}$), 5.45 (q, 0.25H, J=6.9 Hz, C**H**CH$_3$), 5.30-5.12 (m, 2.75H, OC**H$_2$**Ph, C**H**CH$_3$), 5.00 (d, 0.25H, J=10.2Hz, N**H**),

4.76 (d, 0.75H, J=10.4 Hz, N**H**), 4.53 (t, 0.25H, J=8.7 Hz, C**H**CH$(CH_3)_2$), 3.95 (t, 0.75H, J=9.0 Hz, C**H**CH$(CH_3)_2$), 2.20-1.89 (m, 1H, CHC**H**$(CH_3)_2$), 1.50-1.23 (m, 12H, NHCOO C(C**H$_3$)$_3$** and CHC**H$_3$**), 0.90-0.73 (m, 6H, CHCH(C**H$_3$)$_2$**).

^{13}C NMR (CDCl$_3$) δ (ppm) 173.2 (**C**ON(Pht)), 170.2 (**C**OOCH$_2$Ph), 166.0, 164.8 (**C**O$_{Pht}$), 156.4, 155.8 (NH**C**OOtBu), 136.2 (**C**$_{arom}$), 135.5, 135.4 (**C**H$_{Pht}$), 130.8 (**C**$_{Pht}$), 130.7 (**C**H$_{arom}$), 130.0 (**C**$_{Pht}$), 129.7, 129.1, 128.9, 128.8 (**C**H$_{arom}$), 125.0, 124.7 (**C**H$_{Pht}$), 80.9, 80.4 (NHCOO**C**(CH$_3$)$_3$), 68.7, 68.0 (O**C**H$_2$Ph), 57.5 (**C**HCH$_3$), 56.0 (**C**HCH$_3$ and **C**HCH$(CH_3)_2$), 31.4, 31.2 (CH**C**H$(CH_3)_2$), 28.8, 28.6 (NHCOOC(**C**H$_3$)$_3$), 20.7, 18.1 (**C**HCH$(CH_3)_2$), 15.5, 14.7 (CH**C**H$_3$).

HRMS (ESI) calculated for $C_{28}H_{33}N_3NaO_7$ $[M+Na]^+$ m/z 546.2211 found 546.2215.

4e: Boc-(R)Valψ[CON(Pht)](R)Ala-OBn



Formula: $C_{28}H_{33}N_3O_7$, Molecular weight: 523 g.mol^{-1}, Colorless solid, 48 %.

Eluent for column chromatography: EtOAc/petroleum ether (20/80).

IR (2mM in CHCl$_3$) ν_{max}/cm^{-1} 3436 (NH), 1799, 1749, 1715, 1693 (C=O).

^{1}H NMR (CDCl$_3$): δ (ppm) 7.94-7.77 (m, 4H, **H**$_{Pht}$), 7.42-7.26 (m, 5H, **H**$_{arom}$), 5.30-5.12 (m, 3H, OC**H$_2$**Ph and C**H**CH$_3$), 4.90 (d, 1H, J=10.2 Hz, N**H**), 3.98 (t, 1H, J=8.7 Hz, C**H** CH$(CH_3)_2$), 2.07-1.90 (m, 1H, CHC**H**$(CH_3)_2$), 1.50-1.32 (m, 12H, NHCOOC(C**H$_3$)$_3$** and CHC**H$_3$**), 0.90-0.73 (m, 6H, CHCH(C**H$_3$)$_2$**).

^{13}C NMR (CDCl$_3$): δ (ppm) 174.0 (**C**ON(Pht)), 170.4 (**C**OOCH$_2$Ph), 165.5, 165.4 (**C**O$_{Pht}$), 155.8 (NH**C**OOtBu), 136.0 (**C**$_{arom}$), 135.5 (**C**H$_{Pht}$), 130.3, 129.9 (**C**$_{Pht}$), 129.1, 128.8 (**C**H$_{arom}$), 125.0, 124.8 (**C**H$_{Pht}$), 80.2 (NHCOO**C**(CH$_3$)$_3$), 68.6, 68.0 (O**C**H$_2$Ph), 57.4 (**C**HCH$_3$), 56.0, 55.6 (**C**HCH$_3$ and **C**HCH$(CH_3)_2$), 31.8 (CH**C**H$(CH_3)_2$), 28.8 (NHCOOC(**C**H$_3$)$_3$), 19.8, 18.0 (**C**HCH$(CH_3)_2$), 14.7, 14.3 (CH**C**H$_3$).

HRMS (ESI) calculated for $C_{28}H_{32}N_3NaO_7$ $[M+Na]^+$ m/z 546.2211 found 546.2207.

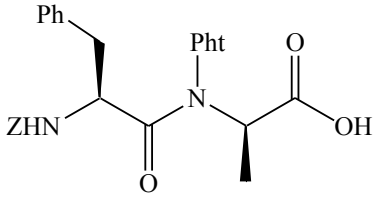
II Protecting group deprotection of 1:1[α/α-*N*-amino]mer

II.1 Experimental procedure for tBu ester deprotection

To a stirred solution of compound **4c** (0.51g, 0.9mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (10mL), trifluroroacetic acid (1mL, 6.4mmol, 7eq) was added. The resulting solution was stirred at RT

until completion (monitored by TLC) and concentrated under vacuum. The residue was used directly in oligomerization.

6c: Z-Pheψ[CON(Pht)](R)Ala-OH



Formula: $C_{28}H_{25}N_3O_7$, Molecular weight: 515 g.mol^{-1}, Colorless solid, ~ 100%.

IR (KBr) ν_{max}/cm^{-1} 3356 (NH, COOH), 1798, 1745, 1692 (C=O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.95-7.80 (m, 4H, **H**$_{Pht}$), 7.31-7.06 (m, 10H, **H**$_{arom}$), 5.60 (d, 1H, J=9.3 Hz, N**H**), 5.40 (q, 0.1H, J=8.8 Hz, C**H**CH_3), 5.10-5.00 (m, 1.1H, COOC**H$_2$**Ph and C**H**CH_2Ph), 5.00-4.80 (m, 1.9H, COOC**H$_2$**Ph and C**H**CH_3), 4.65 (dd, 0.9H, J=5.8 Hz, J=8.5 Hz, C**H**CH_2Ph), 3.20-2.82 (m, 2H, CHC**H$_2$**Ph), 1.49-1.43 (d, 3H, J=7.9 Hz, CHC**H$_3$**).

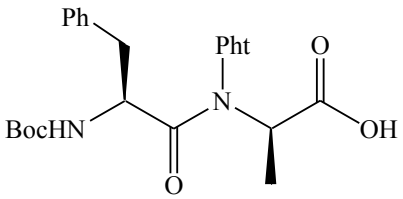
^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 173.5 (**C**OOH), 172.6 (**C**ON(Pht)), 165.9 (**C**O$_{Pht}$), 156.4 (NH**C**OOCH$_2$Ph), 136.6, 136.3 (**C**$_{arom}$), 136.2, 136.0, 135.7 (**C**H$_{Pht}$), 130.3, 130.0 (**C**H$_{arom}$), 129.7 (**C**$_{Pht}$), 129.0, 128.7, 128.6, 128.4, 127.5 (**C**H$_{arom}$), 125.2, 125.0 (**C**H$_{Pht}$), 67.8 (NHCOO **C**H$_2$Ph), 58.0 (**C**HCH$_3$), 52.8 (**C**HCH$_2$Ph), 38.6 (CH**C**H$_2$Ph), 14.3 (CH**C**H$_3$).

HRMS (ESI) calculated for $C_{28}H_{25}N_3NaO_7$ $[M+Na]^+$ m/z 538.1585 found 538.1572.

II.2 General Procedure for benzyl ester deprotection

To a stirred solution of oligomer (0.9 mmol) in ethanol (20 mL), a catalytic amount of 10% Pd-C was added. The resulting mixture was flushed with H_2 and vigorously stirred until completion (monitored by TLC). The reaction was filtered on celite and the filtrate was evaporated at reduced pressure. The product was used without further purification.

6b:Boc-[Pheψ[CON(Pht)](R)Ala-OH



Formula: $C_{25}H_{27}N_3O_7$, Molecular weight: 481 g.mol^{-1}, Colorless solid, ~ 100%.

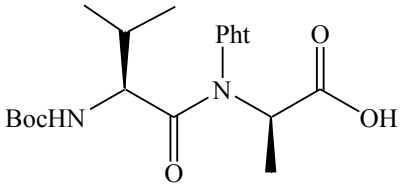
IR (KBr) ν_{max}/cm^{-1} 3340 (NH and COOH), 1798, 1745 (C=O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.8 (br, 1H, COO**H**), 8.00-7.82 (m, 4H, **H**$_{Pht}$), 7.26-7.11 (m, 5H, **H**$_{arom}$), 5.10 (d, 1H, J=9.9 Hz, N**H**), 4.90 (q, 1H, J=7.1 Hz, C**H**CH_3), 4.54-4.52 (dd, 1H, J=8.9

Hz, J=6.1 Hz, C**H**CH_2Ph), 3.17-3.11 (dd, 1H, J=8.5 Hz, J=5.6 Hz, CHC**H_2**Ph), 2.91-2.83 (dd, 1H, J=8.3 Hz, J=5.6 Hz, CHC**H_2**Ph), 1.50-1.18 (m, 12H, NHCOOC(C**H_3**)**$_3$** and CHC**H_3**).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ ppm 173.7 (**C**OOH), 172.2 (**C**ON(Pht)), 166.0, 165.9 (**C**O_{Pht}), 155.5 (NH**C**OOtBu), 136.7 (**C**$_{arom}$), 135.9, 135.6 (**C**H_{Pht}), 130.3, 130.2 (**C**H_{arom}), 129.8 (**C**$_{Pht}$), 129.0, 127.5, 127.3 (**C**H_{arom}), 125.3, 125.2, 124.9 (**C**H_{Pht}), 80.7 (NHCOO**C**$(CH_3)_3$), 58.0 (**C**HCH_3), 52.2 (**C**HCH_2Ph), 38.7 (CH**C**H_2Ph), 28.8 (NHCOOC(**C**$H_3)_3$), 15.0, 14.2 (CH**C**H_3).

6d:Boc-Valψ[CON(Pht)](R)Ala-OH



Formula: $C_{21}H_{27}N_3O_7$, Molecular weight: 433 g.mol^{-1}, Colorless solid, ~ 100%.

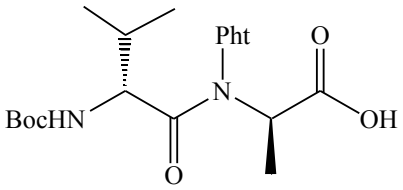
IR (KBr) ν_{max}/cm^{-1} 3340 (NH), 1799, 1750, 1685 (C=O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.00-7.86 (m, 4H, **H**$_{Pht}$), 5.10 (d, 0.25H, J=10.2 Hz, N**H**), 4.85-4.80 (m, 1.5H, 0.75xN**H** and 0.75xC**H**CH_3), 4.41-4.34 (m, 0.5H, 0.25xC**H**$CH(CH_3)_2$ and 0.25xC**H**CH_3), 3.95 (t, 0.75H, J=10 Hz, C**H**$CH(CH_3)_2$), 2.25-1.98 (m, 1H, CHC**H**$(CH_3)_2$), 1.60-1.33 (m, 12H, NHCOOC(C**H_3**)**$_3$** and CHC**H_3**), 1.03-085 (m, 6H, CHCH(C**H_3**)**$_2$**).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 174.4 (**C**OOH), 171.2 (**C**ON(Pht)), 166.7, 165.8 (**C**O_{Pht}), 156.5, 156.0 (NH**C**OOtBu), 136.0 (**C**H_{Pht}), 134.8 (**C**$_{arom}$), 132.9, 131.7, 131.0 (**C**H_{Pht}), 130.3, 129.7 (**C**$_{Pht}$), 125.5, 125.1 (**C**H_{Pht}), 80.9 (NHCOO**C**$(CH_3)_3$), 60.7 (**C**HCH_3), 58.6 (**C**HCH_3), 56.2 (**C**HCH_3 and **C**$HCH(CH_3)_2$), 31.8, 31.0 (CH**C**$H(CH_3)_2$), 28.9 (NHCOOC(**C**$H_3)_3$), 20.6, 18.2 (**C**$HCH(CH_3)_2$), 14.4, 14.0 (CH**C**H_3).

HRMS (ESI) calculated for $C_{21}H_{27}N_3NaO_7$ $[M+Na]^+$ m/z 456.1741 found 456.1714.

6e: Boc-(R)Valψ[CON(Pht)](R)Ala-OH



Formula: $C_{23}H_{27}N_3O_7$, Molecular weight: 433 g.mol^{-1}, Colorless solid, ~ 100%.

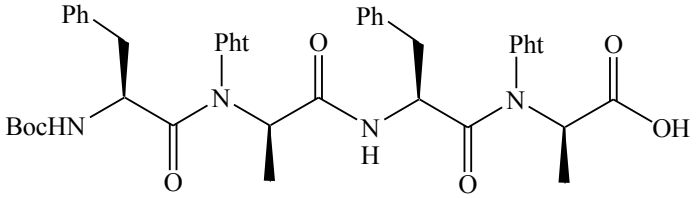
Eluent for column chromatography: EtOAc/petroleum ether (20/80).

IR (ATR) ν_{max}/cm^{-1} 3342, 2980 (NH and COOH), 1800, 1747, 1689 (C=O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.95-7.60 (m, 4H, $\mathbf{H}_{Pht}$), 6.00-3.68 (m, 3H, C**H**CH_3, N**H** and C**H**$CH(CH_3)_2$), 2.02 (m, 1H, CHC**H**$(CH_3)_2$), 1.60-1.25 (m, 12H, NHCOOC(C$\mathbf{H_3})_3$ and CHC$\mathbf{H_3}$), 1.00-0.89 (m, 6H, CHCH(C$\mathbf{H_3})_2$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 174.4 (**C**OOH), 172.0 (**C**ON(Pht)), 165.9 ($\mathbf{C}O_{Pht}$), 155.9 (NH **C**OOtBu), 136.0 135.9, 135.7 ($\mathbf{C}H_{Pht}$), 130.9, 130.3, 129.8 ($\mathbf{C}_{arom}$), 125.5, 125.0, 124.8 ($\mathbf{C}H_{Pht}$), 80.7 (NHCOO**C**$(CH_3)_3$), 58.4 (**C**HCH_3), 56.0 (**C**H$CH(CH_3)_2$), 32.2 , 31.6 (CH**C**H $(CH_3)_2$), 28.8 (NHCOOC(**C**$H_3)_3$), 19.8, 19.0, 18.2 (**C**H$CH(CH_3)_2$), 14.8, 14.5 (CH**C**H_3).

11b: Boc-[Pheψ[CON(Pht)](R)Ala]$_2$-OH



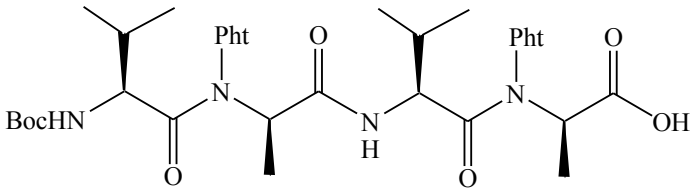
Formula: $C_{45}H_{44}N_6O_{11,}$ Molecular weight: 844g.mol^{-1}, Colorless solid, ~100%.

IR (KBr) ν_{max}/cm^{-1} 3325 (NH and COOH), 1799, 1741, 1695 (CO).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.35 (d, 0.7H, J=8.1 Hz, N**H**COCH), 8.25 (d, 0.3H, J=8.0 Hz, N**H**COCH), 8.10-7.80 (m, 8H, $\mathbf{H}_{Pht}$), 7.33-7.00 (m, 10H, $\mathbf{H}_{arom}$), 5.00-4.26 (m, 5H, 2xC**H**CH_3, 2xC**H**CH_2Ph and N**H**COOC$(CH_3)_3$), 3.40-2.50 (m, 4H, 2xCHC$\mathbf{H_2}$Ph), 1.40-1.09 (m, 15 H, COOC(C$\mathbf{H_3})_3$ and 2xCHC$\mathbf{H_3}$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 174.0, 173.0 (**C**OOH), 172.0, 171.5 (**C**ON(Pht) and **C**ONH), 167.2, 166.7, 166.0 ($\mathbf{C}O_{Pht}$), 155.3 (NH**C**OOtBu), 137.4, 137.1, 137.0, 136.3, 136.1, 135.9, 135.7, 135.5, 130.2, 130.0, 129.9, 129.6, 127.4, 127.3, 125.6, 125.3, 124.7 ($\mathbf{C}_{arom}$ and $\mathbf{C}H_{arom}$), 80.8, 80.3 (COO**C**$(CH_3)_3$), 59.4, 58.4 (**C**H**C**H_3), 52.1, 51.9, 50.5, 50.2 (**C**HCH_2Ph), 38.3, 37.5 (CH**C**H_2Ph), 28.8 (COOC(**C**$H_3)_3$), 15.2, 14.8, 14.3, 13.9 (CH**C**H_3).

11d: Boc-[Valψ[CON(Pht)](R)Ala]$_2$-OH



Formula: $C_{37}H_{44}N_6O_{11,}$ Molecular weight: 748g.mol-1, Colorless solid, ~100%.

IR (ATR) ν_{max}/cm^{-1} 3309, 2990 (NH and COOH), 1800, 1742, 1695 (CO).

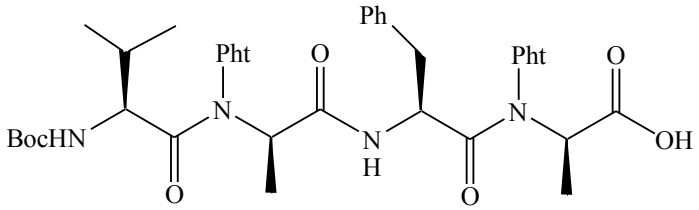
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.50-8.30 (m, 1H, N**H**COCH), 8.10-7.51 (m, 8H, $\mathbf{H_{Pht}}$), 5.05-4.26 (m, 4H, C**H**CH_3, C**H**$CH(CH_3)_2$ and N**H**COOC$(CH_3)_3$), 3.94-3.86 (m, 1H, C**H**$CH(CH_3)_2$),

2.52-1.91 (m, 2H, CHC**H**$(CH_3)_2$), 1.61-0.72 (m, 27 H, CHCH(C**H$_3$)$_2$**, COOC(C**H$_3$)$_3$** and CHC**H$_3$**).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 174.1, 173.0 (**C**OOH), 172.6, 171.4, 171.2, 171.0 (**C**O), 168.9, 167.4, 167.1, 166.4, 166.0, 165.9 (**C**O_{Pht}), 155.6 (NH**C**OOtBu), 135.7, 134.8, 133.0, 131.6, 131.0 (**C**H_{arom}), 130.7, 130.2, 129.6, 129.4 (**C**$_{arom}$), 125.7, 125.1, 124.8 (**C**$_{arom}$ and **C**H_{arom}), 81.0 (COO**C**$(CH_3)_3$), 62.6, 61.0, 59.6, 59.3, 58.9, 58.4 (**C**HCH_3 and **C**$HCH(CH_3)_2$), 55.7, 55.3, 54.4 (**C**$HCH(CH_3)_2$), 33.8, 32.0, 31.5(CH**C**$H(CH_3)_2$), 29.7 (COOC(**C**$H_3)_3$), 18.9, 17.7, 16.8, 16.0 (CHCH(**C**$H_3)_2$), 14.8, 14.5, 14.1, 13.8 (CH**C**H_3).

HRMS (ESI) calculated for $C_{37}H_{44}N_6NaO_{11}$ $[M+Na]^+$ m/z 771.2960 found 771.2941.

11g: BocValψ[CON(Pht)Ala Pheψ[CON(Pht)AlaOH



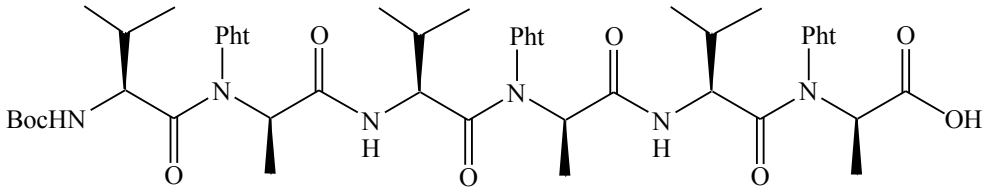
Formula: $C_{41}H_{44}N_6O_{11}$, Molecular weight: 796g.mol^{-1}, Colorless solid, ~100%.

IR (ATR) νmax/cm^{-1} 3308, 2990 (NH and COOH), 1800, 1742, 1695 (C=O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.47-8.27 (m, 1H, N**H**COCH), 8.06-7.63 (m, 8H, **H$_{Pht}$**), 7.63-6.96 (m, 5H, **H**$_{arom}$), 5.35-4.02 (m, 4 H, C**H**CH_3, C**H**CH_2Ph, and N**H**$COOC(CH_3)_3$), 3.84-3.77 (m, 1H, C**H**$CH(CH_3)_2$), 3.56-3.00 (m, 2H, CHC**H$_2$**Ph), 2.09-1.72 (m, 1H, CHC**H**$(CH_3)_2$), 1.67-1.01 (m, 15 H, CHC**H$_3$** and COOC(C**H$_3$)$_3$**), 1.01-0.60 (6H, m, CHCH(C**H$_3$)$_2$**).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 174.1, 173.1, 172.8, 172.0, 171.5, 170.4, 170.2 (**C**O), 167.1, 166.8, 166.4, 166.0, 165.9, 164.9 (**C**O_{Pht}), 155.8 (NH**C**$OOC(CH_3)_3$), 136.7, 136.3 (**C**$_{arom}$), 136.2, 136.9, 135.8, 132.0, 131.5 (**C**H_{arom}), 131.0 (**C**$_{arom}$), 129.9, 129.8, 129.5, 129.2, 129.1, 128.6, 127.4, 125.4, 125.3 (**C**H_{arom}), 80.9 (COO**C**$(CH_3)_3$), 59.1, 58.6 (**C**HCH_3), 56.0 (**C**$HCH(CH_3)_2$), 50.2 (**C**HCH_2Ph), 37.6, 36.5 (CH**C**H_2Ph), 30.4 (CH**C**$H(CH_3)_2$), 28.8 (COOC(**C**$H_3)_3$), 20.0, 18.1 (**C**$HCH(CH_3)_2$), 14.8, 14.2, 14.0, 13.7 (CH**C**H_3).

15e: Boc-[(R)Valψ[CON(Pht)](R)Ala]$_3$OH



Formula: $C_{53}H_{61}N_9O_{15,}$ Molecular weight: 1063 g.mol^{-1}, Colorless solid, ~100%.

IR (ATR) ν_{max}/cm^{-1} 3347, 2980 (NH and COOH), 1800, 1733, 1680 (C=O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 9.10-8.06 (m, 2H, 2xN**H**COCH), 8.06-7.51 (m, 12H, **H**$_{Pht}$), 5.44-3.61 (m, 7H, N**H**COOtBu, C**H**CH$_3$ and C**H**CH(CH$_3$)$_2$), 2.48-1.85 (m, 3H, CHC**H**(CH$_3$)$_2$), 1.74-1.18 (m, 18 H, COOC(C**H$_3$**)$_3$ and CHC**H$_3$**), 1.18-0.68 (m, 18H, CHCH (C**H$_3$**)$_2$).

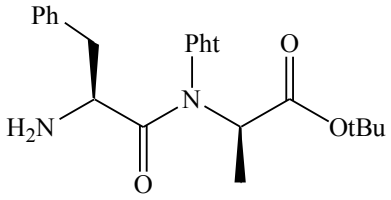
^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 173.4, 173.2(**C**OOH), 171.8, 170.0, 169.4 (**C**O), 166.2, 165.9 (**C**O$_{Pht}$), 155.7 (NH**C**OOtBu), 136.0, 135.9, 135.8 (**C**H$_{arom}$), 130.5, 130.3, 129.8, 129.0 (**C**$_{arom}$), 125.2, 124.9 (**C**H$_{arom}$), 80.7 (COO**C**(CH$_3$)$_3$), 61.2, 60.8, 60.5, 59.7, 58.3 (**C**HCH$_3$), 55.8, 54.5 (**C**HCH(CH$_3$)$_2$), 33.7, 31.6, 31.4, 31.2 (CH**C**H(CH$_3$)$_2$), 28.9 (COOC(**C**H$_3$)$_3$), 20.2, 19.4, 19.0, 18.5, 17.2(CH**C**H(*C*H$_3$)$_2$), 14.8, 14.7, 14.5, 14.3 (CH**C**H$_3$).

HRMS (ESI) calculated for $C_{53}H_{61}N_9NaO_{15}$ $[M+Na]^+$ m/z 1086.4195 found 1086.4635.

II.3 Experimental procedure for Z deprotection

To a stirred solution of compound **4c** (0.91 g, 1.6 mmol) in glacial acetic acid (50 mL), a catalytic amount of 10% Pd-C (0.09 g) was added. The resulting mixture was flushed with H_2 and vigorously stirred until completion (monitored by TLC). The reaction was filtered on celite and evaporated to dryness. The residue was dissolved in EtOAc (10mL) and washed with a solution of sodium bicarbonate (4%) (20mL) and dried over $MgSO_4$. After evaporation at reduced pressure, the product was purified by column chromatography with EtOAc/petroleum ether (20/80).

5c: H-Pheψ[CON(Pht)](R)Ala-O^{t}Bu



Formula: $C_{24}H_{27}N_3O_5$, Molecular weight: 437 g.mol^{-1}, Colorless solid, 55 %.

IR (2mM in CH_2Cl_2) ν_{max}/cm^{-1} 3360 (NH_2), 1777, 1717, 1673 (C=O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.76-7.73 (m, 4H, **H**$_{Pht}$), 7.28-7.14 (m, 5H, **H**$_{arom}$), 5.92 (dd, 1H, J=5.6 Hz, J=5.2 Hz, C**H**CH_2Ph), 5.20 (q, 1H, J=7.3 Hz, C**H**CH_3), 3.74 (br, 2H, N**H$_2$**), 3.58 (dd, 2H, J=8.7 Hz, J=5.2 Hz, CHC**H$_2$**Ph), 1.45-1.43 (m, 12H, NHCOOC(C**H$_3$)$_3$** and CHC**H$_3$**)

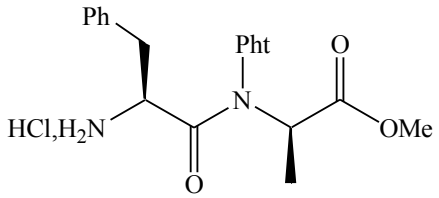
^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 172.2 (**C**ON(Pht)), 171.4 (**C**OOtBu), 168.7 (**C**O$_{Pht}$), 138.4 (**C**$_{arom}$), 134.4 (**C**H$_{Pht}$), 132.5 (**C**$_{arom}$), 129.6, 129.0, 127.2 (**C**H$_{arom}$), 123.8 (**C**H$_{Pht}$), 82.9 (NH COOC(**C**$H_3)_3$), 54.4 (**C**HCH_2Ph), 54.3 (**C**HCH_3), 34.9 (CH**C**H_2Ph), 28.6 (COOC(**C**$H_3)_3$), 14.5 (CH**C**H_3).

HRMS (ESI) calculated for $C_{24}H_{27}N_3NaO_5$ [M+Na$^+$] m/z 460.1843 found 460.1812.

II.4 General procedure for Boc deprotection

A solution of dry hydrogen chloride 3M in EtOAc (10 mL) was added to the carbamate (1 mmol). The resulting solution was stirred 1H and co-evaporated several times with CH_2Cl_2 until dryness at reduced pressure. The crude product was used directly in oligomerisation reaction

5a: HCl, H-Pheψ[CON(Pht)](R)Ala-OMe



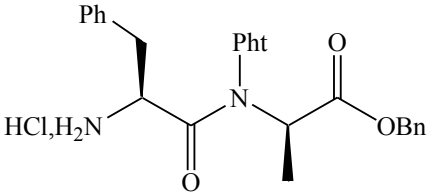
Formula: $C_{21}H_{22}N_3O_5Cl$, Molecular weight: 431.5 g.mol^{-1}, Colorless solid, ~ 100%.

IR (KBR) ν_{max}/cm^{-1} 2928 (NH), 1798, 1738, 1694 (C=O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.46 (br, 3H, N**H$_3^+$**), 7.93-7.74 (m, 4H, **H**$_{Pht}$), 7.51-7.23 (m, 5H, **H**$_{arom}$), 5.40 (br, 0.45H, C**H**CH_2Ph), 5.29 (q, 0.45H, J=6.5Hz, C**H**CH_3), 4.90 (q, 0.55H, J=7.1Hz, C**H**CH_3), 4.63 (br, 0.55H, C**H**CH_2Ph), 3.70-3.00 (m, 5H, CHC**H$_2$**Ph and OC**H$_3$**), 1.45-1.28 (m, 3H, CHC**H$_3$**).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 174.0, 169.7, 169.5, 169.0, 167.2 (**C**O), 165.2, 165.0, 164.9, 164.6 (**C**O$_{Pht}$), 135.5, 135.2, 134.7 (**C**H$_{Pht}$), 132.6 (**C**$_{arom}$), 130.5, 130.0, 129.6 (**C**H$_{arom}$), 129.6, 129.1, 128.8 (**C**$_{arom}$), 128.6, 128.5, 127.5 (**C**H$_{arom}$), 125.2, 124.2, 123.8 (**C**H$_{Pht}$), 57.5, 56.6 (**C**HCH_3), 52.7 (O**C**H_3) 52.3, 51.8 (**C**HCH_2Ph), 35.4, 35.3 (CH**C**H_2Ph), 15.2, 14.2 (CH**C**H_3).

5b: HCl, H-Pheψ[CON(Pht)](R)Ala-OBn



Formula: $C_{27}H_{26}N_3O_5Cl$, Molecular weight: 507.5 g.mol^{-1}, Colorless solid, ~ 100%.

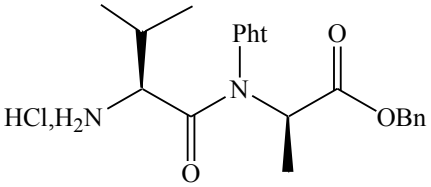
IR (KBR) ν_{max}/cm^{-1} 2928 (NH), 1798, 1738, 1694 (C=O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.60 (br, 1.5H, N**H**$_3^+$), 8.38 (br, 1.5H, N**H**$_3^+$), 7.80-7.60 (m, 4H, **H**$_{Pht}$), 7.25-7.10 (m, 10H, **H**$_{arom}$), 5.23-4.90 (m, 4H, C**H**CH_3, C**H**CH_2Ph and OC**H**$_2$Ph), 4.12 - 3.14 (m, 2H, CHC**H**$_2$Ph), 1.53-1.43 (m, 3H, CHC**H**$_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 170.4, 169.5, 169.1, 167.9 (**C**O), 165.8, 165.6, 165.4 (**C**O$_{Pht}$), 136.1, 135.4 (**C**H$_{Pht}$), 133.4, 133.0 (**C**$_{arom}$), 131.3, 130.7, 130.3 (**C**H$_{arom}$), 129.9, 129.4, 129.3 (**C**$_{arom}$), 129.2, 128.8, 128.1, 128.0 (**C**H$_{arom}$), 126.0, 124.8, 124.5 (**C**H$_{Pht}$), 68.1, 67.7 (O**C**H_2Ph), 58.6, 57.9 (**C**HCH_2Ph), 52.6, 52.3 (**C**HCH_3), 36.0 (CH**C**H_2Ph), 16.2, 15.4 (CH**C**H_3).

HRMS (ESI) calculated for $C_{27}H_{26}N_3O_5$ $[M+H]^+$ m/z 472.1867 found 472.1847.

5d: HCl, H-Valψ[CON(Pht)](R)Ala-OBn



Formula: $C_{23}H_{26}N_3O_5Cl$, Molecular weight: 459.5 g.mol^{-1}, Colorless solid ~ 100%.

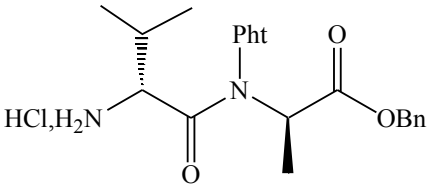
IR (ATR) ν_{max}/cm^{-1} 2922 (NH), 1802, 1740, 1689 (C=O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.65 (br, 1.5H, N**H**$_3^+$), 8.50 (br, 1.5H, N**H**$_3^+$), 7.94-7.68 (m, 4H, **H**$_{Pht}$), 7.40-7.26 (m, 5H, **H**$_{arom}$), 5.30-5.12 (m, 3H, OC**H**$_2$Ph, C**H**CH_3), 4.88-4.70 (m, 1H, C**H**$CH(CH_3)_2$), 2.65-2.51 (m, 0.6H, CHC**H**$(CH_3)_2$), 2.25-2.07 (m, 0.4H, CHC**H**$(CH_3)_2$), 1.58-1.07 (m, 3H, CHC**H**$_3$), 1.07-0.90 (m, 6H, CHCH(C**H**$_3)_2$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 170.9, 169.4, 169.0, 168.5 (**C**ON(Pht) and **C**OOCH_2Ph), 166.3, 165.9, 165.3 (**C**O$_{Pht}$), 136.1 (**C**$_{arom}$), 135.8, 135.5 (**C**H$_{Pht}$), 130.7 (**C**$_{arom}$), 129.7 (**C**H$_{arom}$), 129.3, 129.2, 129.1, 129.0 (**C**H$_{arom}$), 126.1, 125.0, 124.8, 124.7 (**C**H$_{Pht}$), 68.9, 68.4 (O**C**H_2Ph), 60.6, 59.0 (**C**H$CH(CH_3)_2$), 58.7, 56.9 (**C**HCH_3), 33.8, 30.2 (CH**C**H$(CH_3)_2$), 20.0, 19.3 (CH CH(**C**$H_3)_2$), 16.8, 16.6, 15.5 (CH**C**H_3).

HRMS (ESI) calculated for $C_{23}H_{26}N_3NaO_5$ $[M+Na]^+$ m/z 424.187 found 424.184.

5e: HCl, H-(R)Valψ[CON(Pht)](R)Ala-OBn



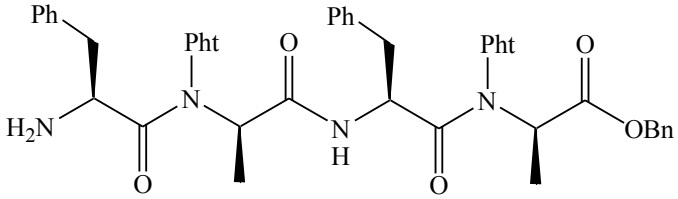
Formula: $C_{23}H_{26}N_3O_5$, Molecular weight: 459.5 g.mol^{-1}, Colorless solid, ~ 100%.

IR (ATR) ν_{max}/cm^{-1} 2922 (NH), 1802, 1740, 1689 (C=O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.65 (br, 0.5H, N**H$_3^+$**), 8.53 (br, 2.5H, N**H$_3^+$**), 8.00-7.66 (m, 4H, **H**$_{Pht}$), 7.50-7.26 (m, 5H, **H**$_{arom}$), 5.30-5.17 (m, 3H, COOC**H$_2$**Ph and C**H**CH$_3$), 4.22-4.05 (m, 1H, C**H**CH(CH$_3$)$_2$), 2.55-2.15 (m, 1H, CHC**H**(CH$_3$)$_2$), 1.58-1.07 (m, 3H, CHC**H$_3$**), 1.07-0.90 (m, 6H, CHCH(C**H$_3$**)$_2$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 171.2, 170.0, 168.8 (**C**OOCH$_2$Ph and **C**ON(Pht)), 166.0, 165.8, 165.1, 164.2 (**C**O$_{Pht}$), 136.4, 136.3, 135.7 (**C**H$_{Pht}$), 130.5 (**C**$_{arom}$), 129.9 (**C**H$_{arom}$), 129.6 (**C**$_{arom}$), 129.5, 129.3, 129.2, 129.0, 128.3, 127.7 (**C**H$_{arom}$), 126.1, 125.2, 125.0, 124.9 (**C**H$_{Pht}$), 68.4, 65.9 (O**C**H$_2$Ph), 60.8, 60.0 (**C**HCH(CH$_3$)$_2$), 56.9, 56.1 (**C**HCH$_3$), 33.7, 30.4 (CH**C**H(CH$_3$)$_2$), 21.3, 20.0, 19.4, 19.0 (*C*HCH(**C**H$_3$)$_2$), 14.2, 13.7 (CH**C**H$_3$).

10b :H-[Pheψ[CON(Pht)](R)Ala]$_2$-OBn



Formula: $C_{47}H_{42}N_6O_9$, Molecular weight: 834g.mol^{-1}, Colorless solid, ~ 100%.

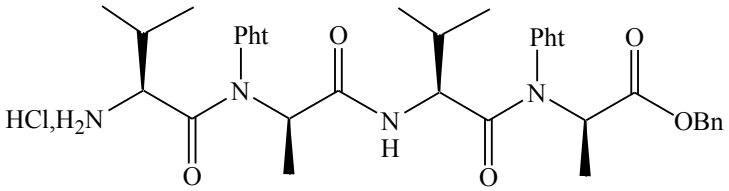
IR (1mM in CH_2Cl_2) ν_{max}/cm^{-1} 3429, 3400, 3353(NH) 1798, 1745, 1708, 1677(C=O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.98-7.50 (m, 8H, **H**$_{Pht}$), 7.43-7.06 (m, 15H, **H**$_{arom}$), 6.82 (d, 0.7H, J=9.8 Hz, N**H**), 6.68 (d, 0.3H, J=9.8 Hz, N**H**), 5.59-4.58 (6H, 2xC**H**CH$_3$, 2xC**H**CH$_2$Ph and COOC**H$_2$**Ph), 3.6-3.00 (m, 6H, 2xCHC**H$_2$**Ph and N**H$_2$**), 1.34-1.05 (m, 6H, 2xCHC**H$_3$**).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 172.6, 171.4, 169.9, 169.6, 169.0, 168.8 (**C**O), 166.3, 165.7 (**C**O$_{Pht}$), 138.2, 137.2, 136.0, 135.8, 135.5, 135.3, 134.0, 132.5, 132.3, 130.8, 129.8, 129.7, 127.5, 125.0, 124.9, 123.9 (**C**$_{arom}$ and **C**H$_{arom}$), 68.9, 67.5 (O**C**H$_2$Ph), 57.2, 55.8, 54.0 (**C**HCH$_3$), 53.5, 51.8, 51.0 (**C**HCH$_2$Ph), 37.4, 37.0, 36.7 (CH**C**H$_2$Ph), 14.8, 14.8, 14.3 , 12.3 (CH**C**H$_3$).

HRMS (ESI) calculated for $C_{47}H_{42}N_6NaO_9$ $[M+Na]^+$ m/z 857.3430 found 857.2918.

10d: HCl,H_2NValψ[CON(Pht)](R)Ala)$_2$-OBn



Formula: $C_{39}H_{43}N_6O_9Cl$, Molecular weight: 774.5g.mol^{-1}, Colorless solid, ~ 100%.

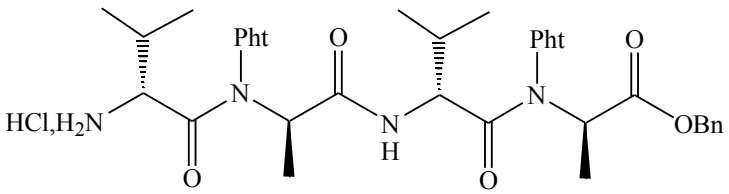
IR (ATR) νmax/cm-1 3294, 2963 (NH), 1800, 1747, 1683 (C=O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.61-7.61 (m, 12H, **H**$_{Pht}$, N**H** and N**H**$_3^+$), 7.50-7.08 (m, 5H, **H**$_{arom}$), 5.42-3.96 (m, 6H, OC**H**$_2$Ph, 2xC**H**CH$_3$ and 2xC**H**CH(CH$_3$)$_2$), 2.54-1.94 (m, 2H, 2x CHC**H** (CH$_3$)$_2$), 1.68-1.18 (m, 6 H, 2xCHC**H**$_3$), 1.18-0.63 (m, 12H, 2xCHCH(C**H**$_3$)$_2$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 175.3, 173.7, 172.0, 171.6, 170.9, 169.6, 169.0 (**C**O), 167.2, 166.8, 166.4, 165.4 (**C**O$_{Pht}$), 136.2, 135.8, 135.6, 135.5, 135.3 (**C**H$_{arom}$), 130.4 (**C**$_{arom}$), 129.6, 129.2, 129.1, 128.8, 125.0, 124.5 (**C**H$_{arom}$), 68.6, 68.1 (O**C**H$_2$Ph), 62.3, 60.5, 58.9, 57.9, 55.2, 55.0 (**C**HCH$_3$ and **C**HCH(CH$_3$)$_2$), 33.8, 31.3, 30.9, 29.8 (CH**C**H(CH$_3$)$_2$), 21.2, 20.0, 19.3, 18.3 (**C**HCH(CH$_3$)$_2$), 17.7, 16.8, 15.4, 14.8 (CH**C**H$_3$).

HRMS (ESI) calculated for $C_{39}H_{42}N_6NaO_9$ $[M+Na]^+$ m/z 761.2905 found 761.2894.

10e: HCl,H_2N((R)Valψ[CON(Pht)](R)Ala)$_2$-OBn



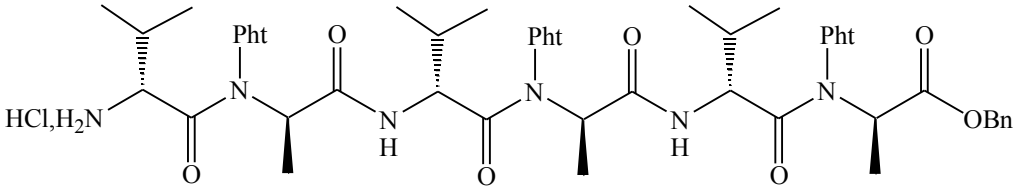
Formula: $C_{39}H_{43}N_6O_9Cl$, Molecular weight: 774.5g.mol^{-1}, Colorless solid, ~100%.

IR (ATR) νmax/cm^{-1} 3294, 2963 (NH), 1800, 1747, 1683 (C=O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 9.15 (d, 0.1H, N**H**), 8.88 (d, 0.9H, N**H**), 8.5-8.3 (br, 3H, N**H**$_3^+$), 8.11-7.67 (m, 8H, **H**$_{Pht}$), 7.50-7.16 (m, 5H, **H**$_{arom}$), 5.30-5.13 (m, 3H, C**H**CH$_3$ and COOC**H**$_2$Ph), 4.87-4.05 (m, 3H, 2xC**H**CH(CH$_3$)$_2$ and C**H**CH$_3$), 2.70-2.00 (m, 2H, CHC**H**(CH$_3$)$_2$), 1.70-0.80 (m, 18 H, 2xCHC**H**$_3$ and 2xCHCH(C**H**$_3$)$_2$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 173.4, 173.1, 171.9, 170.5, 170.4, 170.2, 170.0, 168.8, 168.2 (**C**O), 166.7, 166.0, 165.8, 165.5 (**C**O$_{Pht}$), 136.6, 136.2 (**C**H$_{arom}$), 136.0 (**C**$_{arom}$) 135.7 (**C**H$_{arom}$), 130.5, 130.2, 129.9, 129.7 (**C**$_{arom}$),129.2, 128.8, 128.0, 127.6, 125.6, 125.2, 124.9 (**C**H$_{arom}$), 68.7, 68.1 (O**C**H$_2$Ph), 60.7, 603, 60.2, 59.8, 59.1, 57.0, 56.9, 55.5, 54.8, 54.5 (**C**HCH$_3$ and **C**HCH(CH$_3$)$_2$), 33.8, 32.1, 31.3, 31.1 (CH**C**H(CH$_3$)$_2$), 19.9, 19.2, 19.0, 18.7, 18.2 (CHCH(**C**H$_3$)$_2$), 15.0, 14.8, 14.2 (CH**C**H$_3$).

13e: HCl,H_2N-[(R)Valψ[CON(Pht)](R)Ala]$_3$OBn



Formula: $C_{55}H_{60}N_9O_{13}Cl$, Molecular weight: 1089.5 g.mol^{-1}, Colorless solid, ~ 100%.

IR (ATR) ν_{max}/cm^{-1} 2972, 2925 (NH), 1797,1744,1713, 1672 (C=O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.84-8.13 (m, 5H, 2xN**H**COCH and N**H$_3^+$**), 8.07-7.70 (m, 12H, **H**$_{Pht}$), 7.46-7.13 (m, 5H, **H**$_{arom}$), 5.38-5.07 (m, 3H, COOC**H$_2$**Ph and C**H**CH$_3$), 4.80-4.00 (m, 5H, 2xC**H**CH$_3$ and 3xC**H**CH(CH$_3$)$_2$), 2.49-1.84 (m, 3H, 3xCHC**H**(CH$_3$)$_2$), 1.70-1.18 (m, 9 H, 3xCHC**H$_3$**), 1.18-0.68 (m, 18H, 3xCHCH(C**H$_3$**)$_2$).

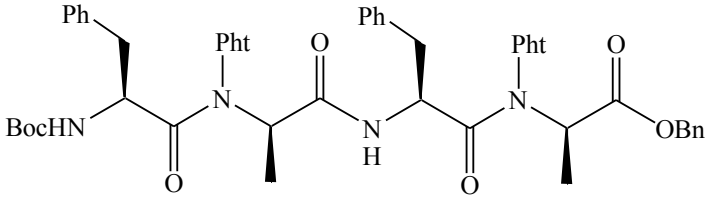
^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 175.6, 173.7, 173.4, 171.4, 171.1, 170.5, 170.1 ,169.8 (**C**O), 166.4, 165.9, 165.6, 165.4 (**C**O$_{Pht}$), 136.7, 136.6, 136.3, 136.2, 135.8, 135.7, 135.5 (**C**H$_{arom}$), 130.6, 130.5, 130.3, 130.2, 130.1, 129.9, 129.7, 129.6, 129.5, 129.4 (**C**$_{arom}$), 129.1, 129.1, 129.0, 128.7, 128.6 (**C**H$_{arom}$), 68.2 (COO**C**H$_2$Ph), 61.6, 60.6, 59.7 (**C**HCH$_3$), 57.2, 56.8, 56.2, 56.0, 55.3 (**C**HCH(CH$_3$)$_2$), 33.7, 32.3, 31.7, 31.5, 31.3, 30.8 (CH**C**H(CH$_3$)$_2$), 19.3, 19.0, 17.9, 17.5, 17.2, 17.0, 16.6 (CH**C**H(*C*H$_3$)$_2$), 14.8, 14.6, 14.3(CH**C**H$_3$).

III General procedure for the oligomerization reaction of 1:1[α/α-*N*-amino]mer

To a stirred solution of the 1:1[α/α-*N*-amino]mer acid form (2 mmol) and pyridine (2 mmol) in dry CH_2Cl_2 (10 mL) and under nitrogen atmosphere was added cyanuric fluoride (0.4 mL, 5 mmol, 2.5eq.) at -20°C. After stirring at -10°C for 3H, crushed ice and CH_2Cl_2 (10mL) were added. The organic layer was separated and the aqueous layer extracted once with CH_2Cl_2 (5mL). The combined organic layers were washed with ice-cold water (10mL) and dried ($MgSO_4$). The solvent was removed under vacuum at room temperature to give the pure acid fluoride. A solution of acid fluoride in CH_2Cl_2 (2.5mL) was added dropwise to a cold stirred solution (-10°C) of amine (2 mmol) and $NaHCO_3$ (4 mmol, 2eq) in dry CH_2Cl_2 (6.3mL). The mixture was allowed to warm to RT and stirred for 10H. NaF salt was filtered and the solvent was evaporated.

For the tetramers, the amine (2mmol) was added to a mixture of acid fluoride (2 mmol) and $NaHCO_3$ (4mmol, 2eq) in CH_2Cl_2 (2.5mL) in order to minimize the formation of diketopiperazine.

9b :Boc(Pheψ[CON(Pht)]Ala)$_2$OBn :



Formula: $C_{52}H_{50}N_6O_{11}$, Molecular weight: 934g.mol^{-1}, Colorless solid, 55%.

Eluent for column chromatography: EtOAc/petroleum ether (20/80 then 30/70).

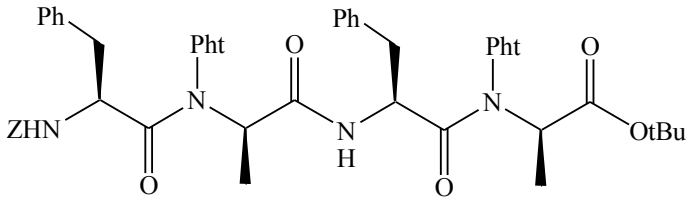
IR (1mM in CH_2Cl_2) νmax/cm^{-1} 3430, 3396, 3310 (NH), 1790, 1745, 1701, 1682 (C=O)

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.19 (d, 0.3H, J=8.8 Hz, N**H**COCH), 8.12 (d, 0.7H, J=8.6 Hz, N**H**COCH), 7.98-7.68 (m, 8H, $\mathbf{H}_{Pht}$), 7.50-6.93 (m, 15H, $\mathbf{H}_{arom}$), 5.85 (q, 0.3H, J=6.8 Hz, C**H**CH_3), 5.51-4.90 (m, 3.7H, 0.7xC**H**CH_3, C**H**CH_2Ph and COOC**H_2**Ph), 4.68 (q, 0.7H, J=7.3 Hz, C**H**CH_3), 4.52 (q, 0.3H, J=7.3 Hz, C**H**CH_3), 4.30-4.20 (m, 1.7H, 0.7xN**H**COOC$(CH_3)_3$ and C*H*CH_2Ph), 4.02 (d, 0.3H, J=10.6 Hz, N**H**), 3.36-2.42 (m, 4H, 2xCHC**H_2**Ph), 1.54 (d, 2H, J=6.9 Hz, CHC**H_3**), 1.45 (d, 1H, J=6.8 Hz, CHC**H_3**), 1.26-1.08 (m, 12 H, CHC**H_3** and COO C(C**H_3**)$_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 172.9, 172.5, 171,8, 171.1, 170.5, 170.2(**C**O), 166.5, 166.0 (**C**O_{Pht}), 155.3 (NH**C**OOtBu), 137.3, 135.8, 135.7, 135.5, 130.9, 130.8, 129.9, 129.7, 129.2, 128.7, 128.5, 125.3, 125.1, 124.9, 124.7 ($\mathbf{C}_{arom}$ and **C**H_{arom}), 80.6, 80.3 (COO**C**$(CH_3)_3$), 68.9, 67.8 (O**C**H_2Ph), 60.0, 59.3, 57.3, 56.9 (**C**HCH_3), 51.9, 49.8, 49.1 (**C**HCH_2Ph), 38.4, 37.8, 37.2 (CH**C**H_2Ph), 28.8 (COOC(**C**$H_3)_3$), 15.0, 14.8, 14.0, 13.8 (CH**C**H_3).

HRMS (ESI) calculated for $C_{52}H_{50}N_6NaO_{11}$ $[M+Na]^+$ m/z 957.3430 found 957.3422.

9c: Z(Pheψ[CON(Pht)]Ala)$_2$tBu :



Formula: $C_{52}H_{50}N_6O_{11}$, Molecular weight: 934g.mol^{-1}, Colorless solid, 14%.

IR (ATR) νmax/cm^{-1} 3328, 2925 (NH), 1797, 1775, 1714 (C=O).

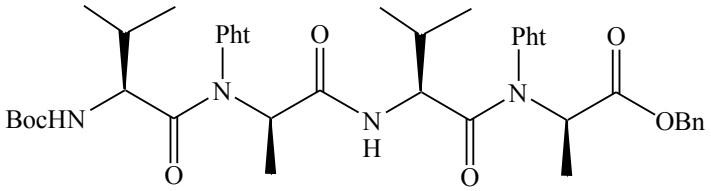
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 9.60 (s, 0.5H, N**H**COCH), 7.85-7.60 (m, 8H, $\mathbf{H}_{Pht}$), 7.31-7.01 (m, 15H, $\mathbf{H}_{arom}$), 6.10 (d, 0.5H, J=9.5Hz, N**H**COCH), 5.34-5.30 (m, 2H, C**H**CH_3 and N**H**COOC$(CH_3)_3$), 4.90-4.70 (m, 3H, COOC**H_2**Ph and C**H**CH_3), 4.58-4.54 (m, 2H,

C**H**CH_2Ph), 3.90-2.70 (dd, 4H, 2xCHC**H₂**Ph), 1.50-1.23 (15 H, 2xCHC**H₃** and COOC(C**H₃**)₃).

NMR 13C (CDCl₃): δ (ppm) 173.5, 173.4, 171.5, 171.3, 171.0 (**C**O), 168.5, 166.1 (**C**ON(Pht), 156.0 (NH**C**OOCH_2Ph), 137.6, 136.8, 136.3, 136.2, 136.0, 135.8, 132,8, 132.2, 129.8, 128.6, 128.5, 128.2, 127.7, 127.3, 127.2, 125.4, 124.8 (**C**$_{arom}$ and **C**H$_{arom}$), 82.8 (COOC(**C**H_3)$_3$), 67.6 (O**C**H_2Ph), 60.0, 58.5, 55.8 (**C**HCH_3), 53.0 , 52.9, 52.6 (**C**HCH_2Ph), 38.5, 35.9 (CH**C**H_2Ph), 28.5 (COOC(**C**H_3)$_3$), 14.3 (CH**C**H_3).

HRMS(ESI) : Calculated for $C_{52}H_{50}N_6O_{11}$ $[M+Na]^+$ m/z 957.3430 found 957.3402.

9d: Boc(Valψ[CON(Pht)]Ala)$_2$OBn



Formula: $C_{44}H_{50}N_6O_{11}$, Molecular weight: 838g.mol^{-1}, Colorless solid, 61%.

Eluent for column chromatography: EtOAc/petroleum ether (30/70).

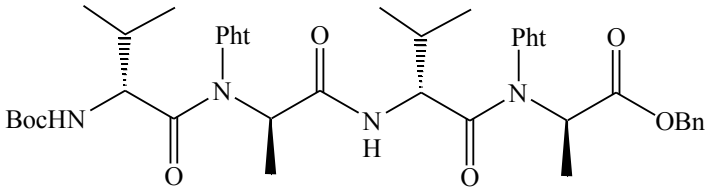
IR (1mM in CH_2Cl_2) νmax/cm^{-1} 3433, 3318 (NH), 1798, 1746, 1697, 1677 (C=O).

^{1}H NMR (CDCl₃): δ (ppm) 8.15 (m, 1H, N**H**$COCH_2$), 8.05-7.64 (m, 8H, **H$_{Pht}$**), 7.53-7.05 (m, 5H, **H**$_{arom}$), 5.86 (q, 0.3H, J=6.8 Hz, C**H**CH_3), 5.33-4.48 (m, 5H, N**H**COOC$(CH_3)_3$, C**H**CH_3, C**H**$CH(CH_3)_2$ and COOC**H₂**Ph), 4.40 (q, 0.7H, J=8.1 Hz, C**H**$CH(CH_3)_2$), 4.00-3.80 (m, 1H, C**H**$CH(CH_3)_2$), 2.56-1.91 (m, 2H, 2xCHC**H**$(CH_3)_2$), 1.72-1.03 (m, 15 H, 2xCHC**H₃** and COO C(C**H₃**)₃), 1.03-0.70 (12H, m, 2xCHCH(C**H₃**)₂).

^{13}C NMR (CDCl₃): δ (ppm) 173.9, 173.8, 172.7, 171.7, 170.9, 170.5, 170.2 (**C**O), 167.2, 166.4, 166.0, 165.1 (**C**O$_{Pht}$), 155.8 (NH**C**OOtBu), 136.0, 135.9 (**C**H$_{arom}$), 131.0, 130.4, (**C**$_{arom}$), 130.0, 129.7, 129.6, 125.3, 124.9, 124.6 (**C**H$_{arom}$), 80.9, 80.6 (COO**C**$(CH_3)_{3)}$, 68.6, 67.6 (O**C**H_2Ph), 60.6, 60.3, 57.5, 56.7 (**C**HCH_3), 56.0, 54.8, 53.9 (**C**H$CH(CH_3)_2$), 33.7, 33.5 (CH**C**$H(CH_3)_2$), 28.8 (COOC(**C**H_3)$_3$), 19.4, 18.6, 18.3, 17.8 (**C**H$CH(CH_3)_2$), 15.6, 15.3, 14.4, 14.3 (CH**C**H_3).

HRMS (ESI) calculated for $C_{44}H_{50}N_6NaO_{11}$ $[M+Na]^+$ m/z 861.3430 found 861.3408.

9e: Boc((R)Valψ[CON(Pht)](R)Ala)$_2$OBn



Formula: $C_{44}H_{50}N_6O_{11}$, Molecular weight: 838g.mol^{-1}, Colorless solid, 48%.

Eluent for column chromatography: EtOAc/petroleum ether (30/70 then 35/75).

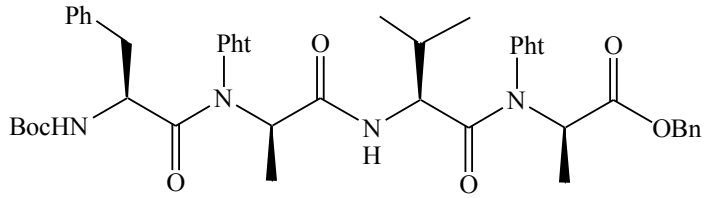
IR (1mM in CH_2Cl_2) νmax/cm^{-1} 3438, 3336 (NH), 1798, 1746, 1698, 1680 (C=O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.15 (d, 0.15H, J=9.3Hz, N**H**COCH), 8.07-7.70 (m, 8.85H, **H**$_{Pht}$ and N**H**COCH), 7.51-6.96 (m, 5H, **H**$_{arom}$), 5.37-5.21 (m, 3.15H, C**H**CH$_3$, 0.15xC**H**CH(CH$_3$)$_2$ and COOC**H$_2$**Ph), 4.82 (d, 1H, J=10.4Hz, N**H**COOC(CH$_3$)$_3$), 4.72-4.61 (m, 0.15H, C**H**CH$_3$), 4.53-4.34 (m, 1.7H, 0.85xC**H**CH(CH$_3$)$_2$ and 0.85xC**H**CH$_3$), 4.03-3.84 (m, 1H, C**H**CH(CH$_3$)$_2$), 2.32-2.00 (m, 2H, CHC**H**(CH$_3$)$_2$), 1.62-0.99 (m, 15 H, 2xCHC**H$_3$** and COO C(C**H$_3$**)$_3$), 0.94-0.68 (m, 12H, 2xCHCH(C**H$_3$**)$_2$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 173.5, 170.6, 169.6, (**C**O), 166.2, 165.9, 165.6 (**C**O$_{Pht}$), 155.8 (NH**C**OOtBu), 136.0, 135.8, 135.5 (**C**H$_{arom}$), 130.3, 130.0, 129.8 (**C**$_{arom}$), 129.0, 128.8, 128.6, 125.4, 125.2, 125.0, 124.7 (**C**H$_{arom}$), 80.6 (COO**C**(CH$_3$)$_3$), 68.7, 68.0 (O**C**H$_2$Ph), 61.0 (**C**HCH$_3$), 55.8 (**C**HCH(CH$_3$)$_2$), 54.7 (**C**HCH$_3$), 54.4 (**C**HCH(CH$_3$)$_2$), 31.8, 31.5 (CH**C**H(CH$_3$)$_2$), 28.9 (COOC(**C**H$_3$)$_3$), 20.0, 18.0 (CHCH(**C**H$_3$)$_2$), 14.9, 14.6, 14.3 (CH**C**H$_3$).

HRMS (ESI) calculated for $C_{44}H_{50}N_6NaO_{11}$ $[M+Na]^+$ m/z 861.3430 found 861.3408.

9f: BocPheψ[CON(Pht)](R)Ala Valψ[CON(Pht)](R)AlaOBn



Formula: $C_{48}H_{50}N_6O_{11}$, Molecular weight: 886g.mol^{-1}, Colorless solid, 51%.

Eluent for column chromatography: EtOAc/petroleum ether (30/70 then 35/75).

IR (1mM in CH_2Cl_2) νmax/cm^{-1} 3428, 3325 (NH), 1798, 1747, 1713, 1699, 1679 (C=O).

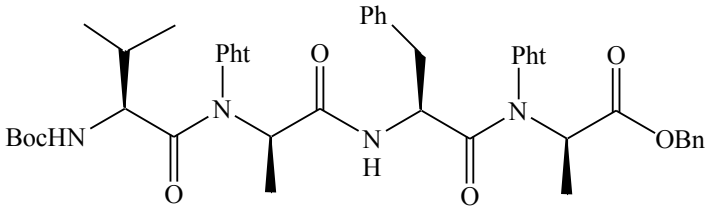
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.16 (d, 0.5H, J=11.8Hz, N**H**COCH$_2$), 8.07 (d, 0.5H, J=10.6Hz, N**H**COCH$_2$), 8.03-7.69 (m, 8H, **H**$_{Pht}$), 7.53-6.86 (m, 10H, **H**$_{arom}$), 5.50 (q, 0.5H, J=6.8 Hz, C**H**C*H*$_3$), 5.35-4.86 (m, 3.5 H, 0.5xC**H**CH$_3$, 0.5xC**H**CH(CH$_3$)$_2$, 0.5x N**H**COOC(CH$_3$)$_3$ and 2xCOOC**H$_2$**Ph), 4.85-4.59 (m, 1.5H, C**H**CH$_3$ and 0.5xN**H**COOC(CH$_3$)$_3$), 4.59-4.27 (m, 1.5H, C**H**CH$_2$Ph and 0.5xC**H**CH$_3$), 3.22-2.68 (m, 2H, CHC**H$_2$**Ph), 2.37-2.10 (m, 1H,

CHC**H**$(CH_3)_2$), 1.77-1.03 (m, 15 H, 2xCHC**H$_3$** and COOC(C**H$_3$)$_3$**), 1.03-0.68 (6H, m, 2xCHCH(C**H$_3$)$_2$**).

^{13}C NMR (CDCl$_3$): δ (ppm) 173.7, 173.5, 172.7, 171.2, 170.8, 170.5, 170.1 (**C**O), 166.3, 166.0 (**C**O$_{Pht}$), 155.3 (NH**C**OOtBu), 137.0, 136.7 (**C**$_{arom}$) 136.0, 135.9, 135.8, 135.7, 135.3 (**C**H$_{arom}$), 130.9, 130.8, 130.7 (**C**$_{arom}$), 130.1, 129.7, 129.2, 125.5, 125.4, 124.7, 124.6 (**C**H$_{arom}$), 80.7, 80.4 (COO**C**$(CH_3)_3$), 68.6, 67.6 (O**C**H$_2$Ph), 60.4, 59.7, 57.5, 56.9 (**C**H*C*H$_3$), 54.8, 54.0 (**C**HCH$(CH_3)_2$), 54.7 (**C**HCH$_3$), 54.4 (**C**HCH$_2$Ph), 38.8 (CH**C**H$_2$Ph), 31.2, 31.0 (CH**C**H $(CH_3)_2$), 28.0 (COOC(**C**H$_3$)$_3$), 20.2, 20.0, 18.6, 18.3 (CHCH(**C**H$_3$)$_2$), 15.5, 15.3, 14.8, 14.2, 14.0 (CH***C***H$_3$).

HRMS (ESI) calculated for $C_{48}H_{50}N_6NaO_{11}$ $[M+Na]^+$ m/z 909.3430 found 909.3415.

9g: BocValψ[CON(Pht)](R)AlaPheψ[CON(Pht)](R)AlaOBn



Formula: $C_{48}H_{50}N_6O_{11}$, Molecular weight: 886g.mol^{-1}, Colorless solid, 51%.

Eluent for column chromatography: EtOAc/petroleum ether (30/70 then 35/75).

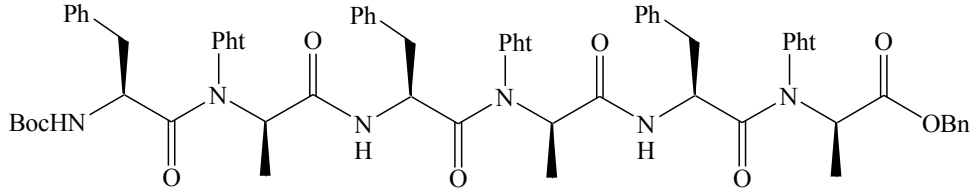
IR (1mM in CH$_2$Cl$_2$) νmax/cm^{-1} 3428, 3394, 3315 (NH), 1797, 1744, 1700, 1680 (C=O).

^{1}H NMR (CDCl$_3$): δ (ppm) 8.25 (m, 1H, N**H**COCH), 8.05-7.68 (m, 8H, **H**$_{Pht}$), 7.53-6.93 (m, 10H, **H**$_{arom}$), 5.90 (q, 0.5H, J=6.8Hz, C**H**CH$_3$), 5.50 (m, 0.5H, C**H**CH$_2$Ph), 5.30-4.90 (m, 2H, 0.5xC**H**CH$_3$, 0.5xC**H**CH$_2$Ph, and COOC**H$_2$**Ph), 4.69 (q, 0.6H, J=7.1Hz C**H**CH$_3$), 4.50 (q, 0.4H, J=7.5Hz, C**H**CH$_3$), 4.20 (d, 0.6H, J=10.6Hz, N**H**COOC$(CH_3)_3$), 4.05 (d, 0.4H, J=10.6Hz, N**H**COOC$(CH_3)_3$), 3.85-3.62 (m, 1H, C**H**CH$(CH_3)_2$), 3.33-2.90 (m, 2H, CHC**H$_2$** Ph), 1.96-1.72 (m, 1H, CHC**H** $(CH_3)_2$), 1.72-1.01 (m, 15 H, 2xCHC**H$_3$** and COOC(C**H$_3$)$_3$**), 1.01-0.57 (m, 6H, 2xCHCH(C**H$_3$)$_2$**).

^{13}C NMR (CDCl$_3$): δ (ppm) 173.1, 172.8, 172.0, 171.0, 170.4, 170.2 (**C**O), 167.1, 166.8, 166.4, 166.0, 165.9, 164.9 (**C**O$_{Pht}$), 155.8 (NH**C**OOtBu), 137.2, 137.0 (**C**$_{arom}$), 135.8, 135.6 135.3 (**C**H$_{arom}$), 130.9, 130.7, 130.4 (**C**$_{arom}$), 129.8, 129.6, 129.3, 129.0, 128.9, 128.6 (**C**H$_{arom}$), 80.7, 80.4 (COO**C**$(CH_3)_3$), 68.6, 67.7 (O**C**H$_2$Ph), 59.9, 59.1, 57.3, 56.7 (**C**HCH$_3$), 56.0, 55.8 (**C**HCH$(CH_3)_2$), 49.7, 49.2 (**C**HCH$_2$Ph), 37.9, 37.1 (CH**C**H$_2$Ph), 30.4 (CH**C**H$(CH_3)_2$), 28.8 (COOC(**C**H$_3$)$_3$), 20.0, 18.1 (CHCH(**C**H$_3$)$_2$), 15.0, 14.8, 14.1 (CH**C**H$_3$).

HRMS (ESI) calculated for $C_{48}H_{50}N_6NaO_{11}$ [M+Na]+ m/z 909.3430 found 909.3420.

12b : Boc-[Pheψ[CON(Pht)](R)Ala]$_3$OBn



Formula: $C_{72}H_{67}N_9O_{15,}$ Molecular weight: 1296 g.mol^{-1}, Colorless solid, 55%.

Eluent for column chromatography: EtOAc/petroleum ether (40/60 then 50/50).

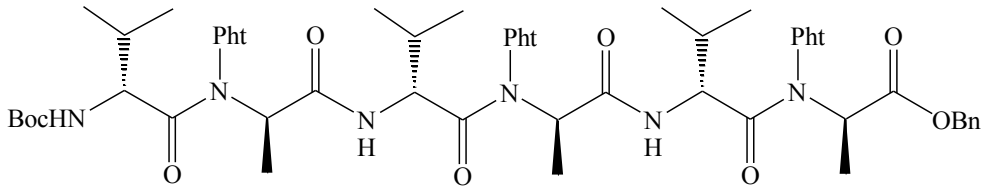
IR (0.7mM in CH_2Cl_2) ν_{max}/cm^{-1} 3396, 3313 (NH), 1797, 1743, 1702, 1677 (C=O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.32-8.17 (m, 2H, N**H**COCH), 8.00-7.62 (m, 12H, $\mathbf{H}_{Pht}$), 7.50-6.86 (m, 20H, $\mathbf{H}_{arom}$), 5.53-4.00 (m, 9H, COOC$\mathbf{H_2}$Ph, 3xC**H**CH_3, 3xC**H**CH_2Ph and N**H**COOC$(CH_3)_3$), 3.38-2.47 (m, 6H, 2xCHC$\mathbf{H_2}$Ph), 1.40-1.00 (m, 18 H, COOC(C$\mathbf{H_3}$)$_3$ and CHC$\mathbf{H_3}$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 173.3, 172.6, 171.8, 171.5, 170.8, 170.2 (**C**O), 165.9, 165.3 ($\mathbf{C}O_{Pht}$), 155.2 (NH**C**OOtBu), 137.3, 136.9 ($\mathbf{C}_{arom}$), 131.1, 135.5, 135.2 ($\mathbf{C}H_{arom}$), 130.7 ($\mathbf{C}_{arom}$), 128.5, 127.2, 127.1, 125.0, 124.8, 124.6, 124.4 ($\mathbf{C}H_{arom}$), 80.7, 80.6 (COO**C**$(CH_3)_3$), 68.4, 67.5 (O**C**H_2Ph), 60.7, 60.1, 59.9, 57.0, 56.7 (**C**HCH_3), 51.8, 51.0, 50.5, 49.7, 49.4 (**C**HCH_2Ph), 39.1, 38.3, 37.8, 37.2 (CH**C**H_2Ph), 30.0 (COOC(**C**$H_3)_3$), 15.1, 14.9, 14.2 (CH**C**H_3).

HRMS (ESI) calculated for $C_{72}H_{67}N_9Na_2O_{15}$ $[M+2Na]^{2+}$ m/z 671.7271 found 671.7258.

12e: Boc-[(R)Valψ[CON(Pht)](R)Ala]$_3$OBn



Formula: $C_{60}H_{67}N_9O_{15,}$ Molecular weight: 1153 g.mol^{-1}, Colorless solid, 44%.

Eluent for column chromatography: EtOAc/petroleum ether (40/60 then 50/50).

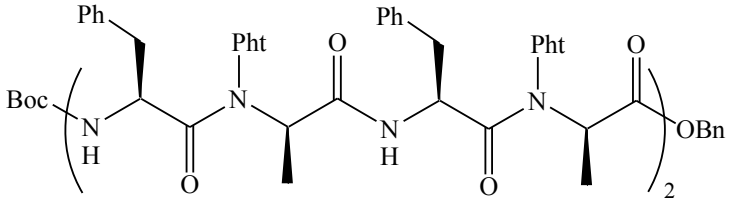
IR (0.7 mM in CH_2Cl_2) νmax/cm^{-1} 3438, 3336 (NH), 1798, 1746, 1698, 1680 (C=O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.34-7.61 (m, 14H, $\mathbf{H}_{Pht}$ and N**H**COCH), 7.49-6.88 (m, 5H, $\mathbf{H}_{arom}$), 5.41-5.10 (m, 4.15H, COOC$\mathbf{H_2}$Ph, 0.15xC**H**CH_3 and 2xC**H**$CH(CH_3)_2$), 4.76 (d, 1H, J=10.4Hz, N**H**COOC$(CH_3)_3$), 4.63-4.02 (m, 3.85H, 2.85xC**H**CH_3 and C**H**$CH(CH_3)_2$), 2.47-1.86 (m, 3H, 3xCHC**H**$(CH_3)_2$), 1.70-1.00 (m, 18H, COOC(C$\mathbf{H_3}$)$_3$ and 3xCHC$\mathbf{H_3}$), 1.00-0.68 (m, 18H, 3xCHCH (C$\mathbf{H_3}$)$_2$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 173.4, 173.1, 170.5, 169.7, 169.3 (**C**O), 166.2, 165.9, 165.6 (**C**O_{Pht}), 155.7 (NH**C**OOtBu), 135.9, 135.7, 135.6, 135.5 (**C**H_{arom}), 130.5, 130.0, 129.8(**C**$_{arom}$), 129.0, 128.8, 125.3, 125.0 (**C**H_{arom}), 80.7 (COO*C*$(CH_3)_3$), 68.0 (O**C**H_2Ph), 60.8, 60.2, 59.8 (**C**HCH_3), 55.8 (**C**HCH$(CH_3)_2$), 55.6 (**C**H*C*H_3), 54.5 (**C**HCH$(CH_3)_2$), 31.4, 31.3, 28.9 (CH**C**H$(CH_3)_2$), 28.9 (COOC(**C**$H_3)_3$), 20.2, 20.0, 19.4, 19.0, 18.4, 18.2, 18.0 (CHCH(**C**$H_3)_2$), 14.7, 14.3 (CH**C**H_3).

HRMS (ESI) calculated for $C_{60}H_{67}N_9NaO_{15}$ $[M+Na]^+$ m/z 1176.4649 found 1176.4666.

13b: Boc-[Pheψ[CON(Pht)](R)Ala]$_4$OBn



Formula: $C_{92}H_{84}N_{12}O_{19,}$ Molecular weight: 1660 g.mol^{-1}, Colorless solid, 35%.

Eluent for column chromatography: EtOAc/petroleum ether (50/50 then 70/30).

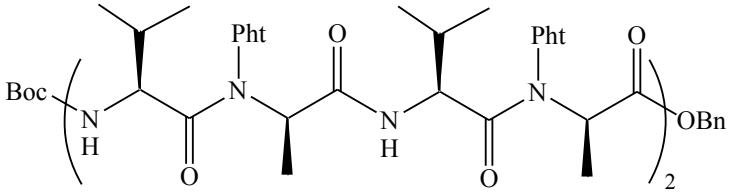
IR (0.5mM in CH_2Cl_2) ν_{max}/cm^{-1} 3396, 3313 (NH), 1795, 1741, 1704, 1677 (C=O),

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ(ppm) 8.30-8.04 (m, 3H, N**H**COCH), 7.90-7.26 (m, 16H, **H**$_{Pht}$), 7.26-6.70 (m, 25H, **H**$_{arom}$), 5.42-4.00 (m, 10H, COOC**H$_2$**Ph, 4xC**H**CH_3 and 4xC**H**CH_2Ph), 3.95-3.84 (m, 1H, N**H**COOC$(CH_3)_3$), 3.29-2.33 (m, 8H, 4xCHC**H$_2$**Ph), 1.40-0.72 (m, 21H, COOC(C**H$_3$**)$_3$ and 4xCHC**H$_3$**).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 173.3, 172.6, 171.8, 171.5, 170.9, 170.2, 170.0 (**C**O), 167.6, 167.3, 166.2, 165.8, 165.6, 165.0 (**C**O_{Pht}), 155.1 (NH**C**OOtBu), 137.3, 137.1, 136.9 (**C**$_{arom}$), 136.2, 135.8, 135.5, 135.2, 130.7 (**C**H_{arom}), 130.7 (**C**$_{arom}$), 130.4, 130.2, 130.0, 129.9, 129.2, 128.9, 128.5, 128.4, 127.2, 125.7, 125.3, 125.0, 124.8, 124.4 (**C**H_{arom}), 80.7 (COO**C**$(CH_3)_3$), 67.4, 68.2 (O**C**H_2Ph), 60.7, 60.5, 60.4, 60.1, 60.0 , 56.6, 55.5 (**C**HCH_3), 52.3, 51.7, 50.6, 50.5, 49.4 (**C**HCH_2Ph), 39.2, 38.2, 37.7, 36.7 (CH**C**H_2Ph), 28.7 (COOC(**C**$H_3)_3$), 15.0, 14.8, 14.5, 14.2 (CH**C**H_3).

HRMS (ESI) calculated for $C_{92}H_{84}N_{12}Na_2O_{19}$ $[M+2Na]^{2+}$ m/z 853.2880 found 853.2853.

13d:Boc-[Valψ[CON(Pht)](R)Ala]$_4$OBn



Formula: $C_{76}H_{84}N_{12}O_{19,}$ Molecular weight: 1468g.mol^{-1}, 31%, Colorless solid.

Eluent for column chromatography: EtOAc/petroleum ether (50/50 then 70/30).

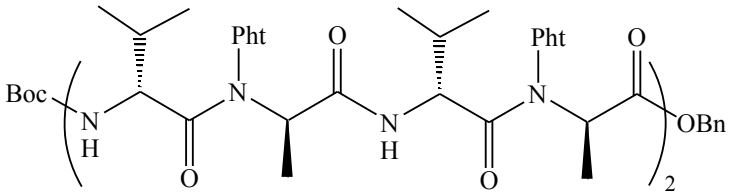
IR (0.5mM in CH_2Cl_2) νmax/cm^{-1} 3437, 3312 (NH), 1797, 1745, 1696, 1671 (C=O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ(ppm) 8.23 (d, 0.65H, J=9.7 Hz, N**H**COCH), 8.11-7.63 (m, 18.35H, $\mathbf{H}_{Pht}$ and 2.35xN**H**COCH), 7.43-7.12 (m, 5H, $\mathbf{H}_{arom}$), 5.51-5.39 (m, 0.35H, C**H**CH_3), 5.35-4.87 (m, 2H, COOC$\mathbf{H_2}$Ph), 4.87-4.45 (m, 5H, N**H**COOC$(CH_3)_3$, 0.65xC**H**CH_3 and 0.35xC**H**$CH(CH_3)_2$), 4.45-4.03 (m, 2.65H, 2.65xC**H**$CH(CH_3)_2$), 3.85 (t, 1H, J=9.7Hz, C**H**CH $(CH_3)_2$), 2.25-1.85 (m, 4H, 4xCHC**H**$(CH_3)_2$), 1.71-0.99 (m, 21H, COOC(C$\mathbf{H_3})_3$ and 4xCHC$\mathbf{H_3}$), 0.99-0.51 (m, 24H, 4xCHCH(C$\mathbf{H_3})_2$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 173.8, 173.5, 172.0, 171.5, 170.6, 169.9,168.3,167.6(**C**O), 167.0, 166.2, 165.9, 165.3, 165.0 (**C**O_{Pht}), 155.6 (NH**C**OOtBu), 136.2, 135.9, 135.8, 135.7,135.4 135.2 (**C**H_{arom}), 130.8, 130.7, 130.4, 130.2(**C**$_{arom}$),130.0, 129.7, 129.2, 129.0, 128.6,128.4 125.5, 124.5 (**C**H_{arom}), 80.8 (COO**C**$(CH_3)_3$), 68.5, 67.5 (O**C**H_2Ph), 60.7, 60.0, 59.0, 57.2 (**C**H*C*H_3), 55.9, 54.9, 54.5, 54.3 (**C**H$CH(CH_3)_2$), 33.8 (CH**C**H$(CH_3)_2$), 28.7 (COOC(**C**$H_3)_3$), 19.4, 19.0, 18.7, 16.7 (CHCH(**C**$H_3)_2$), 15.4, 15.3, 14.6, 14.5 (CH**C**H_3).

HRMS (ESI) calculated for $C_{76}H_{84}N_{12}NaO_{19}$ $[M+Na]^+$ m/z 1491.5868 found 1491.5897.

13e: Boc-[(R)Valψ[CON(Pht)](R)Ala]$_4$OBn



Formula: $C_{76}H_{84}N_{12}O_{19,}$ Molecular weight: 1468g.mol^{-1}, 8%, Colorless solid.

Eluent for column chromatography: EtOAc/petroleum ether (50/50 then 70/30).

IR (0.5mM in CH_2Cl_2) νmax/cm^{-1} 3438, 3336 (NH), 1798, 1746, 1689 (C=O).

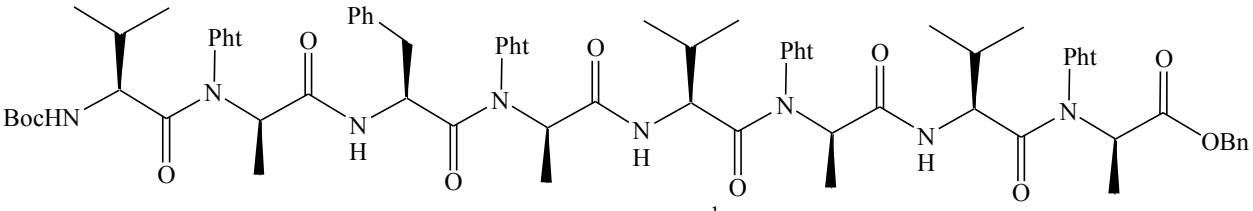
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ(ppm) 8.15-7.08 (m, 24H, $\mathbf{H}_{Pht}$, $\mathbf{H}_{arom}$ and N**H**COCH), 5.48-5.00 (m, 4H, COOC$\mathbf{H_2}$Ph and 2xC**H**CH_3), 4.93-3.82 (m, 7H, N**H**COOC$(CH_3)_3$, 2xC**H**CH_3 and

4xC**H**CH(CH_3)$_2$), 2.45-1.87 (m, 4H, 4xCHC**H**(CH_3)$_2$), 1.66-0.70 (m, 45H, COOC(C**H$_3$**)$_3$, 4xCHCH(C**H$_3$**)$_2$ and 4xCHC**H$_3$**).

^{13}C NMR (CDCl$_3$): δ (ppm) 173.4, 173.2, 170.6, 169.8, 169.5 (**C**O), 166.1, 165.6 (**C**O$_{Pht}$), 155.6 (NH**C**OOtBu), 135.8 (**C**H$_{arom}$), 130.5, 130.0, 129.8 (**C**$_{arom}$), 129.1, 128.9, 125.3, 125.0 (**C**H$_{arom}$), 80.7 (COO**C**(CH_3)$_3$), 68.0 (O**C**H$_2$Ph), 61.4, 61.3, 60.2, 59.9 (**C**HCH$_3$), 55.8, 55.3, 54.5 (**C**HCH(CH_3)$_2$), 32.0, 31.4 (CH**C**H(CH_3)$_2$), 28.9 (COOC(**C**H$_3$)$_3$), 20.2, 20.0, 18.4, 18.2 (CHCH(**C**H$_3$)$_2$), 14.8, 14.3 (CH**C**H$_3$).

HRMS (ESI) calculated for $C_{76}H_{84}N_{12}NaO_{19}$ $[M+Na]^+$ m/z 1491.5868 found 1491.5897.

13h:Boc-Valψ[CON(Pht)](R)Ala Pheψ[CON(Pht)](R)Ala [Valψ[CON(Pht)](R)Ala]$_2$OBn



Formula: $C_{80}H_{84}N_{12}O_{19}$, Molecular weight: 1513 g.mol^{-1}, 15%, Colorless solid.

Eluent for column chromatography: EtOAc/petroleum ether (50/50 then 70/30).

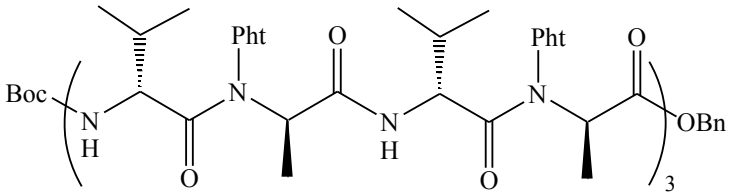
IR (0.5mM in CH$_2$Cl$_2$) ν_{max}/cm^{-1} 3432, 3391, 3305 (NH), 1796, 1743, 1697, 1671 (C=O).

^{1}H NMR (CDCl$_3$): δ(ppm) 8.20 (d, 1H,J=8.9 Hz, N**H**COCH), 8.11-7.59 (m, 18H, **H**$_{Pht}$ and N**H**COCH), 7.46-6.98 (m, 10H, **H**$_{arom}$), 5.56-4.44 (m, 7H, COOC**H$_2$**Ph, 4xC**H**CH$_3$ and C**H**CH$_2$Ph), 4.44-4.03 (m, 2H, 2xC**H**CH(CH_3)$_2$), 3.95 (d, 1H, J=10.8Hz N**H**COOC(CH_3)$_3$), 3.76-3.57 (m, 1H, C**H**CH(CH_3)$_2$), 3.29-2.91 (m, 2H, CHC**H$_2$**Ph), 2.27-1.90 (m, 3H, 3xCHC**H**(CH_3)$_2$), 1.56-1.02 (m, 21H, COOC(C**H$_3$**)$_3$ and 4xCHC**H$_3$**), 0.97-0.57 (m, 18H, 4xCHCH(C**H$_3$**)$_2$).

^{13}C NMR (CDCl$_3$): δ (ppm) 173.5, 173.3, 172.8, 172.1, 171.5, 170.6, 170.0 (**C**O), 167.5, 166.9, 166.3 (**C**O$_{Pht}$), 155.8 (NH**C**OOtBu), 136.7 (**C**$_{arom}$), 135.4, 135.2 (**C**H$_{arom}$), 130.8(**C**$_{arom}$), 130.0, 129.6, 127.2, 125.5, 125.3, 124.5 (**C**H$_{arom}$), 80.8 (COO**C**(CH_3)$_3$), 68.5, 67.5 (O**C**H$_2$Ph), 60.9, 59.9, 57.3, 55.8 (**C**HCH$_3$), 54.9, 54.5, 54.4 (**C**HCH(CH_3)$_2$), 49.2 (**C**HCH$_2$Ph), 37.8 (CH**C**H$_2$Ph), 31.0, 30.2 (CH**C**H(CH_3)$_2$), 28.7 (COOC(**C**H$_3$)$_3$), 24.5, 20.1, 20.0, 19.1, 18.8, 18.1 (**C**HCH(CH_3)$_2$), 15.3, 14.6, 14.3 (CH**C**H$_3$).

HRMS (ESI) calculated for $C_{80}H_{84}N_{12}NaO_{19}$ $[M+Na]^+$ m/z 1539.5868 found 1539.5877.

16f: Boc-[(R)Valψ[CON(Pht)](R)Ala]$_6$OBn



Formula: $C_{108}H_{118}N_{18}O_{27,}$ Molecular weight: 2099g.mol^{-1}, 27%, Colorless solid.

Eluent for column chromatography: EtOAc/petroleum ether (70/30).

IR (ATR) νmax/cm^{-1} 3347, 2975 (NH), 1800, 1747, 1663 (C=O).

^{1}H NMR (CD_3CN): δ(ppm) 8.00-7.50 (m, 29H, **H**$_{Pht}$ and N**H**COCH), 7.42-7.06 (m, 5H, **H**$_{arom}$), 5.41-4.80 (m, 5H, COOC**H$_2$**Ph, N**H**COOC$(CH_3)_3$ and 2xC**H**CH_3), 4.40-3.64 (m, 10H, 4xC**H**CH_3 and 6xC**H**$CH(CH_3)_2$), 2.32-1.78 (m, 6H, 6xCHC**H**$(CH_3)_2$), 1.51-0.94 (m, 27H, COOC(C**H$_3$**)$_3$ and 6xCHC**H$_3$**), 0.94-0.58 (m, 36H, 6xCHCH(C**H$_3$**)$_2$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 173.2, 170.0, 169.3, (**C**O), 167.2, 166.2 (**C**O$_{Pht}$), 155.6 (NH**C**OOtBu), 136.5 (**C**H$_{arom}$), 130.8 (**C**$_{arom}$), 129.5, 129.2, 125.2 (**C**H$_{arom}$), 80.0 (COO**C**$(CH_3)_3$), 67.8 (O**C**H_2Ph), 62.3, 62.0, 61.6 (**C**H*C*H_3), 56.8, 56.3, 54.9 (**C**HCH$(CH_3)_2$), 31.9, 31.2, 31.0, 30.8 (CH**C**H$(CH_3)_2$), 28.9 (COOC(**C**$H_3)_3$), 20.0, 19.8, 18.1, 17.8, (CHCH(**C**$H_3)_2$), 14.6, 14.4 (CH**C**H_3).

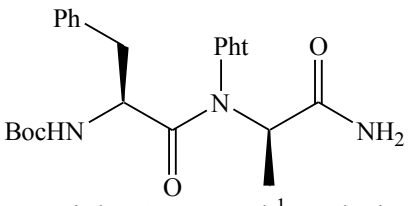
HRMS (ESI) calculated for $C_{108}H_{118}N_{18}NaO_{27}$ $[M+Na]^+$ m/z 2122.8337 found 2122.8275.

IV.Modification and structural mimetic synthesis of 1:1[α/α-*N*-amino]mer

IV.1 General Procedure for amid preparation

To a solution of acid compound (1mmol) in dioxanne (10mL) was added ammonium bicarbonate (1.1mmol, 1.1eq), pyridine (1.1mmol, 1.1eq) and di-*ter*-butylcarbonate (1.1eq). The reaction was stirred overnight. After dilution with water (20 mL) and brine (10mL), extraction with EtOAc (3x10mL) followed. The organic phase was washed with water(2x10mL), HCl 1N(2x10mL), water(2x10mL) and finally with brine(2x10mL). Solvent removal gives a solid which was purified by column chromatography.

25: Boc-Pheψ[CON(Pht)](R)Ala-NH_2



Formula: $C_{25}H_{28}N_4O_6$, Molecular weight: 480 g.mol^{-1}, Colorless solid, 40%.

Eluent for column chromatography: EtOAc/petroleum ether (30/70).

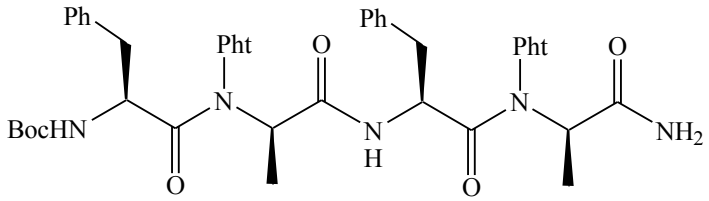
IR (1mM in $CHCl_3$) ν_{max}/cm^{-1} 3485, 3428, 3363, (NH), 1797, 1742, 1702 (C=O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 8.10-7.82 (m, 4H, $\mathbf{H}_{Pht}$), 7.45 (s, 1H, N$\mathbf{H_2}$), 7.30-6.98 (m, 5H, $\mathbf{H}_{arom}$), 5.35 (s, 1H, N$\mathbf{H_2}$), 4.90 (d, 1H, J=9.5 Hz, N**H**), 4.68 (q, 1H, J=7.3 Hz, C**H**CH_2Ph), 4.46 (q, 1H, J= 6.3 Hz, C**H**CH_3), 3.15-2.80 (m, 2H, *C*HC$\mathbf{H_2}$Ph), 1.54-1.10 (m, 12H, NHCOOC(C$\mathbf{H_3}$)$_3$ and CHC$\mathbf{H_3}$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 173.2, 173.6 (**C**ON(Pht) and **C**ONH_2) 166.2 (**C**O_{Pht}), 155.5 (NH**C**OOtBu), 136.8 (**C**$_{arom}$), 135.9 (**C**H_{Pht}), 130.5, 130.1 (**C**H_{arom}), 129.7 (**C**$_{arom}$), 129.4, 129.0, 127.8, 127.3 (**C**H_{arom}), 125.3, 125.0 (**C**H_{Pht}), 80.7 (NHCOO**C**$(CH_3)_3$), 59.8 (**C**HCH_3), 52.3 (**C**HCH_2Ph), 38.6 (CH**C**H_2Ph), 28.7 (NHCOOC(**C**$H_3)_3$), 14.3 (CH**C**H_3).

HRMS (ESI) calculated for $C_{25}H_{28}N_4NaO_6$ $[M+Na]^+$ m/z 503.1978 found 503.1902.

30: Boc(Pheψ[CON(Pht)Ala)$_2$$NH_2$:



Formula: $C_{45}H_{45}N_7O_{10}$, Molecular weight: 843g.mol-1, Colorless solid, 25%.

Eluent for column chromatography: EtOAc/petroleum ether (40/60).

IR (0.7mM in $CHCl_3$) νmax/cm^{-1} 3485, 3425, 3392, 3346 (NH), 1797, 1742, 1702, 1677 (C=O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 8.28-8.00 (m, 1H, N**H**COCH), 7.99-7.68 (m, 8H, $\mathbf{H}_{Pht}$), 7.70 (br, 1H, N$\mathbf{H_2}$), 7.49-6.90 (m, 10H, $\mathbf{H}_{arom}$), 5.30 (br, 1H, N$\mathbf{H_2}$), 5.19-5.05 (m, 0.2H, C**H**CH_2Ph), 4.91-4.60 (m, 2.8H, C**H**CH_3, C**H**CH_2Ph), 4.50-4.12 (m, 2H, N**H**COOC$(CH_3)_3$ and C**H** CH_2Ph), 3.32-2.50 (m, 4H, CHC$\mathbf{H_2}$Ph), 1.68-1.00 (m, 15 H, 2xCHC$\mathbf{H_3}$ and COOC (C$\mathbf{H_3})_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 173.8, 173.5, 173.0, 171.6 (**C**O), 166.9, 166.5, 166.1 (**C**O_{Pht}), 155.5 (NH**C**OOtBu), 137.2, 136.9, 136.3, 136.0, 135.9, 135.8, 130.5, 130.0, 129.9, 129.8, 129.5, 129.0, 127.4, 127.3, 125.6, 125.4, 125.2 (**C**$_{arom}$ and **C**H_{arom}), 80.8 (COO**C**$(CH_3)_3$), 59.6, 59.4 (**C**HCH_3), 52.2, 50.8 (**C**HCH_2Ph), 38.4, 37.5 (CH**C**H_2Ph), 28.8 (COOC(**C**$H_3)_3$), 14.3, 14.0(CH**C**H_3).

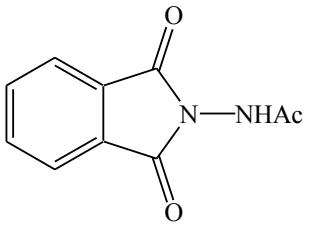
HRMS (ESI) calculated $C_{45}H_{45}N_7NaO_{12}$ $[M+Na]^+$ m/z 866.3166 found 866.3120.

IV.2 Synthesis of an structural mimetic of 1:1[α/α-*N*-amino]mer.

IV.2.1 Experimental Procedure for the preparation of PhtNHAc

Aminophtalimid (1g, 6.1 mmol) was added to acetic anhydride (5mL). The suspension was stirred at RT for 1H and then the solid was filtered and washed with a small portion of diethylether (10mL).

27: PhtNHAc



Formula: $C_{10}H_8N_2O_3$, Molecular weight : 204 g.mol^{-1} , Colorless solid, 90%.

IR (ATR) νmax/cm^{-1} 3266, 3195 (NH), 1800, 1747, 1689 (C=O).

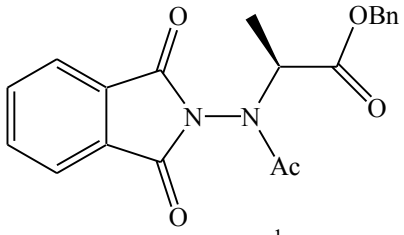
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 10.70 (s, 1H, N**H**), 7.95 (m, 4H, **H**$_{Pht}$), 2.05 (s, 3H, COC**H$_3$**).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 169.1(**C**OCH_3), 165.9 (**C**O_{Pht}), 135.9, 135.5 (**C**H_{Pht}), 130.7 (**C**$_{Pht}$), 124.8 (**C**H_{Pht}), 21.3 (CO**C**H_3).

IV.2.2 Experimental Procedure for the preparation of PhtN(Ac)AlaOBn

The compound **27** was synthesised by Mitsunobu reaction using same protocol as previously described (Part I.4).

28: PhtN(Ac)AlaOBn



Formula: $C_{20}H_{18}N_2O_5$, Molecular weight: 366 g.mol^{-1}, Colorless solid, 43%.

IR (CH_2Cl_2) νmax/cm^{-1} 1799, 1749, 1697 (C=O).

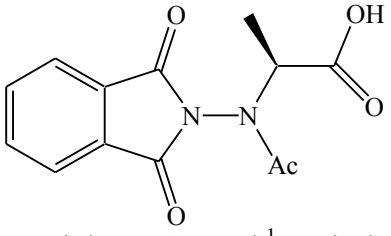
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.00-7.70 (m, 4H, **H**$_{Pht}$), 7.50-7.15 (m, 5H, **H**$_{arom}$), 5.40-5.10 (m, 2.8H, OC**H$_2$**Ph and C**H**CH_3), 4.87 (q, 0.2H, J=7.0Hz, C**H**CH_3), 2.36 (s, 0.6H, COC**H$_3$**), 2.00 (s, 2.4H, COC**H$_3$**), 1.50 (d, 0.6H, J=7.0 Hz, CHC**H$_3$**), 1.37(d, 2.4H, J=7.2 Hz, CHC**H$_3$**).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 171.5, 170.5, 169.8, 168.8 (CH_3**C**O and **C**OOCH_2Ph), 165.9, 165.2 (**C**O_{Pht}), 136.2 (**C**$_{arom}$), 135.9, 135.8, 135.6, 135.4 (**C**H_{arom}), 130.7, 130.2, 129.9, 129.8 (**C**$_{arom}$), 129.2, 129.0, 128.7, 128.7, 125.0, 124.9, 124.6 (**C**H_{arom}), 68.6, 67.8 (O**C**H_2Ph), 57.9, 55.0 (**C**HCH_3), 21.6, 20.9 (**C**H_3CO), 14.9 (CH**C**H_3).

IV.2.3 Experimental Procedure for the preparation of PhtN(Ac)AlaOH

Acid compound was obtained using the same protocol as previously described on benzyl ester (part II.2).

29: PhtN(Ac)AlaOH



Formula: $C_{13}H_{12}N_2O_5$, Molecular weight: 276 g.mol^{-1}, Colorless solid, 85%.

IR (ATR) νmax/cm^{-1} 2933 (COOH), 1800, 1747, 1714, 1638 (C=O).

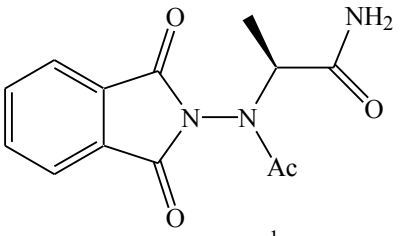
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.10-7.70 (m, 4H, **H**$_{Pht}$), 5.05-4.80 (m, 1H, C**H**CH_3), 2.35 (s, 0.6H, COC**H$_3$**), 2.00 (s, 2.4H, COC**H$_3$**), 1.54 (d, 0.6H, J=7.3 Hz, CHC**H$_3$**), 1.40 (d, 2.4H, J=7.3 Hz, CHC**H$_3$**).

^{13}C NMR ($CDCl_3$+DMSO d-6): δ (ppm) 172.0, 171.7, 171.4 (CH_3**C**O and **C**OOH), 165.8, 165.0 (**C**O_{Pht}), 135.8, 135.8, 135.3 (**C**H_{arom}), 130.4, 129.7, 129.6, 129.5 (**C**$_{Pht}$), 124.7, 124.4, 124.3 (**C**H_{arom}), 57.9, 55.5 (**C**HCH_3), 21.6, 20.9 (**C**H_3CO), 14.9 (CH**C**H_3).

IV.2.4 Synthesis of PhtN(Ac)AlaNHR

Compound **26** was synthesised by amid preparation described in part IV.4.

26: PhtN(Ac)AlaNH_2



Formula: $C_{13}H_{13}N_3O_4$, Molecular weight: 275 g.mol^{-1}, Colorless solid, 64%.

IR (2 mM in CH_2Cl_2) νmax/cm^{-1} 3486, 3363, 3341 (NH), 1796, 1743, 1702 (C=O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.50 (s, 0.3H, N**H$_2$**), 8.10-7.80 (m, 4H, **H**$_{Pht}$), 7.35 (s, 0.7H, N**H$_2$**), 5.74 (s, 0.3H, N**H$_2$**) 5.50 (s, 0.7H, N**H$_2$**), 4.86 (q, 0.7H, J=7.3Hz, C**H**CH_3), 4.67 (q, 0.3H,

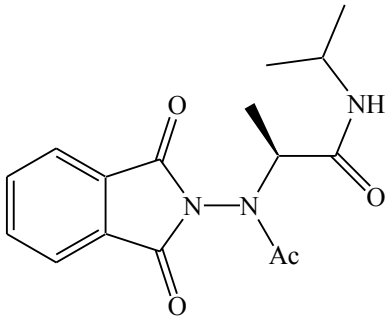
J=7.3Hz, C**H**CH_3), 2.28 (s, 1H, COC**H$_3$**), 2.00 (s, 2H, COC**H$_3$**), 1.58 (d, 0.6H, J=7.3 Hz, CHC**H$_3$**), 1.40 (d, 2.4H, J=7.3 Hz, CHC**H$_3$**).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 174.6, 173.2, 172.2, 169.5 (CH_3**C**O and **C**OONH_2), 166.6, 165.9 (**C**O$_{Pht}$), 136.4, 136.3, 136.1, 136.0 (**C**H$_{Pht}$), 129.7 (**C**$_{Pht}$), 125.4, 125.2, 125.1, 124.7 (**C**H$_{Pht}$), 61.4, 58.4 (**C**HCH_3), 21.5, 21.1 (**C**H_3CO), 16.7, 14.4 (CH**C**H_3).

Cristal data : $C_{13}H_{13}O_4N_3$, M_w = 275.26, colourless prism, monoclinic, $P2_1$ (#4), a = 6.3171(1) Å, b = 17.2675(4) Å, c = 11.6410(4) Å, β = 95.892(1)°, V = 1263.10(6) Å^3, Z = 2, D_{calcd} = 1.448 g/cm3, μ(Mo Kα) = 0.110 cm^{-1}, 2991 réflections measured, R_1 [$I > 2\sigma(I)$] = 0.033, wR_2 (all data) = 0.080 pour 365 parameters, GooF = 1.095, residual density (max./min.) = 0.214/-0.177 e.A^{-3}.

In a solution of compound **29** (200mg, 0.7mmol) in CH_2Cl_2 (20mL) was added 72 mg of $SOCl_2$ (72mg, 1.4mmol, 2 eq). After 2H of stirring, $SOCl_2$ and CH_2Cl_2 were removed under vacuum. The crude acid chlorid was dissolved in CH_2Cl_2 (20mL) and iPrNH_2 (300 µl, 3.5 mmol, 5eq) was added. The solution was stirred during 3H and iPrNH_2 and CH_2Cl_2 were removed under vacuum for obtain compound **26'**.

26': PhtN(Ac)AlaNHiPr



Formula: $C_{16}H_{19}N_3O_4$, Molecular weight: 275 g.mol^{-1}, Colorless solid, 74%.

IR (2 mM in CH_2Cl_2) νmax/cm^{-1} 3486, 3363, 3341 (NH), 1796, 1743, 1702 (C=O)

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.35 (s, 0.4H, N**H**), 8.00-7.80 (m, 4H, **H**$_{Pht}$), 7.05 (s, 0.6H, N**H**), 4.90 (q, 0.6H, J=7.3Hz, C**H**CH_3), 4.62 (q, 0.4H, J=7.3Hz, C**H**CH_3), 4.12-4.02 (m, 1H, NHC**H**), 2.23 (s, 1H, COC**H$_3$**), 2.00 (s, 2H, COC**H$_3$**), 1.50 (d, 0.6H, J=7.3 Hz, CHC**H$_3$**), 1.34 (d, 2.4H, J=7.3 Hz, CHC**H$_3$**),1.27-1.16 (m, 6H, CH(C**H$_3$)$_2$**).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 172.2, 171.0, 169.7, 169.2 (CH_3**C**O and **C**OONHiPr), 166.5, 165.9 (**C**O$_{Pht}$), 136.2, 136.2, 136.1, 135.8, 135.7 (**C**H$_{arom}$), 130.4, 129.8, 129.0 (**C**$_{arom}$), 125.3,

125.2, 125.0 (**C**H_{arom}), 61.2, 58.2 (**C**HCH_3), 42.4, 42.2 (NHCO**C**H), 23.3, 23.2, 23.0, 22.9 (NHCH(**C**H_3)$_2$), 21.4, 21.2 (**C**H_3CO), 16.8, 14.5 (CH**C**H_3).

V Synthesis of 2:1[α/α-*N*-amino]mers

V.1 Synthesis of tri 2:1[α/α-*N*-amino]mer

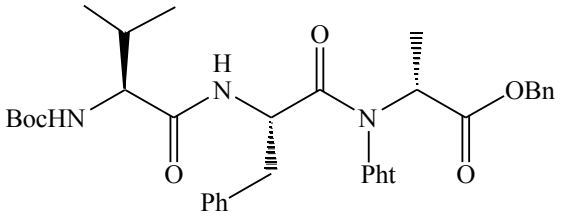
General procedure used for the synthesis of oligomer with acid fluorid was similar than we described in part III

Classical coupling reaction conditions were also used with HOBt and carbodiimide (See chap 1)

General procedure for peptid coupling with HOBt

Under nitrogen and at 0°C, carbodiimid (0.5mmol) was added to a stirred solution of acid compound (0.33mmol), oligomer amine form (0.33mmol) and BtOH (0.5mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (20mL). The resulting mixture was stirred at 0-5°C for one night. The reaction was concentrated to dryness and purified by column chromatography.

17a:BocValPheψ[CON(Pht)](R)AlaOBn



Formula: $C_{37}H_{42}N_4O_8$, Molecular weight: 670 g.mol^{-1}, Colorless solid, 65%.

Eluent for column chromatography: EtOAc/petroleum ether (30/70).

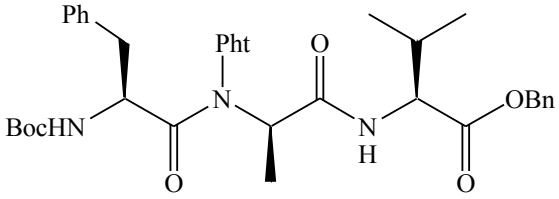
IR (1 mM in CH_2Cl_2) ν_{max}/cm^{-1} 3436, 3422, 3372 (NH), 1798, 17450, 1700, 1667 (C=O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.90-7.82 (m, 4H, **H**$_{Pht}$), 7.36-6.90 (m, 10H, **H**$_{arom}$), 6.30 (br, 1H, N**H**COCH), 5.50-5.00 (m, 3.2H, OC**H$_2$**Ph, C**H**CH_2Ph and C**H**CH_3), 5.00-4.90 (m, 1.8H, N**H**COO$C(CH_3)_3$ and C**H**CH_2Ph), 3.90-3.70 (m, 1H, C**H**$CH(CH_3)_2$), 3.10-2.70 (m, 2H, **C**HC**H$_2$**Ph), 2.06-1.82 (m, 1H, CHC**H**$(CH_3)_2$), 1.48-1.42 (m, 12H, NHCOOC(C**H$_3$**)$_3$ and CHC**H$_3$**), 0.89-0.68 (m, 6H, CHCH(C**H$_3$**)$_2$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 172.7, 172.2, 171.4, 170.5 (**C**ONH, **C**ON(Pht) and **C**OO CH_2Ph), 166.2, 165.9 (**C**O$_{Pht}$), 156.2 (NH**C**OOtBu), 136.3 (**C**$_{arom}$), 136.0, 135.8, 135.5 (**C**H$_{Pht}$), 130.8 (**C**$_{Pht}$), 130.8, 130.1, 129.8, 129.3, 129.2, 129.0, 128.8, 127.5 (**C**H$_{arom}$), 125.3, 125.0, 124.8 (**C**H$_{Pht}$), 80.4 (NHCOO**C**$(CH_3)_3$), 69.0, 68.0 (O**C**H_2Ph), 60.2 (**C**H$CH(CH_3)_2$),

57.4, 56.7 (**C**HCH$_3$), 50.3 (**C**HCH$_2$Ph), 38.9 ,38.2 (CH**C**H$_2$Ph), 32.9 (CH**C**H(CH$_3$)$_2$), 28.9 (NHCOOC(**C**H$_3$)$_3$), 19.8, 18.0 (CHCH(**C**H$_3$)$_2$), 15.2, 15.1 (CH**C**H$_3$).

17b: BocPheψ[CON(Pht)](R)AlaValOBn



Formula: $C_{37}H_{42}N_4O_8$, Molecular weight: 670 g.mol^{-1}, Colorless solid, 74%.

Eluent for column chromatography: EtOAc/petroleum ether (30/70).

IR (1 mM in$CHCl_3$) ν_{max}/cm^{-1} 3429, 3341 (NH), 1796, 1741, 1700, 1680 (C=O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.10-7.80 (m, 5H, **H**$_{Pht}$ and N**H**COCH), 7.50-7.00 (m, 10H, **H**$_{arom}$), 5.10-5.31 (m, 2H, OC**H$_2$**Ph), 4.99-4.78 (m, 2H, N**H**COOC(CH$_3$)$_3$ and C**H**CH$_3$), 4.70-4.40 (m, 2H, C**H**CH(CH$_3$)$_2$ and C**H**CH$_2$Ph), 3.10 (q, 1H, J=6.0 Hz, J=8.3 Hz, CHC**H$_2$**Ph), 2.88 (q, 1H, J=6.0 Hz, J=8.3 Hz, CHC**H$_2$**Ph), 2.35-2.15 (m,1H,CHC**H**(CH$_3$)$_2$), 1.40-1.10 (m, 12H, NH COOC(C**H$_3$**)$_3$ and CHC**H$_3$**), 1.05-0.78 (m, 6H, CHCH(C**H$_3$**)$_2$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 173.7 (**C**ONH), 172.5 (**C**ON(Pht)), 171.4 (**C**OOCH$_2$Ph), 166.4, 165.9 (**C**O$_{Pht}$), 155.1 (NH**C**OOtBu), 136.7 (**C**$_{arom}$), 136.3, 135.8 (**C**H$_{Pht}$), 130.0 (**C**H$_{arom}$), 129.7 (**C**$_{Pht}$), 129.1, 129.0, 128.9, 127.3 (**C**H$_{arom}$), 125.3, 125.2 (**C**H$_{Pht}$), 80.5 (NHCOO**C**(CH$_3$)$_3$), 67.5 (O*C*H$_2$Ph), 59.4 (**C**HCH(CH$_3$)$_2$), 58.0 (**C**HCH$_3$), 51.9 (**C**HCH$_2$Ph), 38.9 (CH**C**H$_2$Ph), 31.4 (CH**C**H(CH$_3$)$_2$), 28.7 (NHCOOC(**C**H$_3$)$_3$), 19.9, 18.2 (CHCH(**C**H$_3$)$_2$), 13.9 (CH**C**H$_3$).

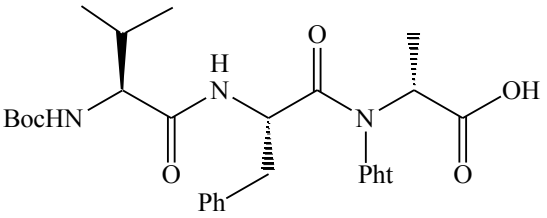
HRMS (ESI) calculated for $C_{37}H_{42}N_4NaO_8$ $[M+Na]^+$ m/z 693.2895 found 693.2980.

Cristal data : $C_{37}H_{42}O_8N_4$, M_w = 670.75, colourless prism, trigonal, $P3_2$ (#145), a = 29.322(1) Å, c = 14.650(1) Å, V = 10908.3(9) Å^3, Z = 12, D_{calcd} = 1.225 g/cm^3, μ(Mo Kα) = 0.087 cm^{-1}, 14299 réflexions, R_1 [$I > 2\sigma(I)$] = 0.1396, wR_2 (all data) = 0.2939 for 1754 parameters, GooF = 1.120, residual density (max./min.) = 0.972/-0.688 e.A^{-3}.

V.2 Experimental Procedure for benzyl ester déprotection

Procedure for benzyl ester deprotection was similar than described in part II.2

18a :BocValPheψ[CON(Pht)](R)AlaOH



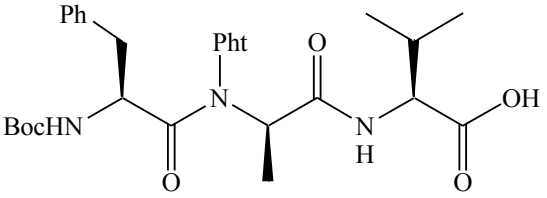
Formula: $C_{30}H_{36}N_4O_8$, Molecular weight: 580 g.mol^{-1}, Colorless solid, ~ 100%.

IR (ATR) ν_{max}/cm^{-1} 2930 (NH), 1800, 1745, 1714, 1660 (C=O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.10-7.70 (m, 5H, $\mathbf{H}_{Pht}$), 7.35-7.00 (m, 6H, $\mathbf{H}_{arom}$ and N**H**COCH), 5.10-4.80 (m, 2H, C**H**CH_2Ph and N**H**COO$C(CH_3)_3$), 4.33 (q, 1H, J=7.0Hz, C**H**CH_3), 3.95-3.60 (m, 1H, C**H**$CH(CH_3)_2$), 3.50-2.90 (m, 2H, *C*HC**H$_2$**Ph), 2.01-1.85 (m, 1H, CHC**H**$(CH_3)_2$), 1.60-1.20 (m, 12H, NHCOOC(C**H$_3$**)$_3$ and CHC**H$_3$**), 1.08-0.85 (m, 6H, CHCH (C**H$_3$**)$_2$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 173.8, 172.5, 171.9, 171.4 (**C**OOH, **C**OOCH_2Ph and **C**ONH), 166.1, 165.0 (**C**O$_{Pht}$), 156.7 (NH**C**OOtBu), 136.7 (**C**$_{arom}$), 136.0, 135.8, 135.6 (**C**H$_{Pht}$), 130.1 (**C**H$_{arom}$), 129.6 (**C**$_{Pht}$), 129.0, 127.5, 127.3 (**C**H$_{arom}$), 125.3, 125.0, 124.8 (**C**H$_{Pht}$), 80.8 (NHCOO**C**$(CH_3)_3$), 67.5 (O**C**H_2Ph), 59.7 (**C**H$CH(CH_3)_2$), 57.9 (**C**HCH_3), 50.4 (**C**HCH_2Ph), 38.4 (CH**C**H_2Ph), 31.9 (CH**C**H$(CH_3)_2$), 28.9 (NHCOOC(**C**$H_3)_3$), 19.7, 18.1 (CHCH(**C**$H_3)_2$), 14.9, 14.4 (CH**C**H_3).

18b:BocPheψ[CON(Pht)](R)AlaValOH



Formula: $C_{30}H_{36}N_4O_8$, Molecular weight: 580 g.mol^{-1}, Colorless solid, ~ 100%.

IR (ATR) ν_{max}/cm^{-1} 3328, 2976 (NH and COOH), 1800, 1738, 1700 (C=O).

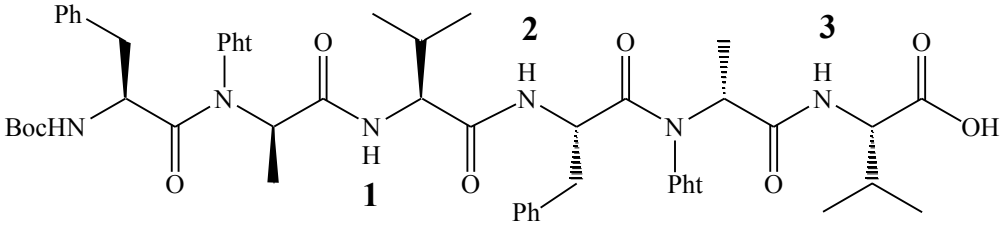
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.10 (d,1H, J=8.2 Hz, N**H**COCH), 8.05-7.80 (m, 4H, $\mathbf{H}_{Pht}$), 7.40-7.00 (m, 5H, $\mathbf{H}_{arom}$), 4.96 (m, 1H, J=9.9Hz, N**H**COO$(CH_3)_3$), 4.78 (q, 1H, J=7.3Hz, C**H**CH_3), 4.56-4.46 (m, 2H, C**H**$CH(CH_3)_2$ and C**H**CH_2Ph), 3.10 (dd, 1H, J=5.6 Hz, J=8.4 Hz, CHC**H$_2$**Ph), 2.88 (q, 1H, J=5.6 Hz, J=8.4 Hz, CHC**H$_2$**Ph), 2.41-2.20 (m, 1H, CHC**H**$(CH_3)_2$), 1.40-1.25 (m, 12H, NHCOOC(C**H$_3$**)$_3$ and CHC**H$_3$**), 1.08-0.85 (m, 6H, CHCH(C**H$_3$**)$_2$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 175.5 (**C**OOH), 173.8 (**C**ONH), 172.0 (**C**ON(Pht)), 166.7, 166.0 (**C**O$_{Pht}$), 155.2 (NH**C**OOtBu), 136.7 (**C**$_{arom}$), 136.1, 136.9 (**C**H$_{Pht}$), 130.1 (**C**H$_{arom}$), 129.6

(**C**$_{Pht}$), 129.0, 127.3 (**C**H$_{arom}$), 125.4 (**C**H$_{Pht}$), 80.7 (NHCOO**C**(CH$_3$)$_3$), 60.3 (**C**HCH(CH$_3$)$_2$), 58.4 (**C**HCH$_3$), 51.8 (**C**HCH$_2$Ph), 38.7 , (CH**C**H$_2$Ph), 30.8 (CH**C**H(CH$_3$)$_2$), 28.7 (NHCOOC(**C**H$_3$)$_3$), 20.0, 18.2 (CHCH(**C**H$_3$)$_2$), 14.2 (CH**C**H$_3$).

HRMS (ESI) calculated for $C_{30}H_{36}N_4NaO_8$ $[M+Na]^+$ m/z 603.2425 found 603.2424.

21b: Boc(Pheψ[CON(Pht)](R)AlaVal)$_2$OH



Formula: $C_{55}H_{62}N_6O_{13}$, Molecular weight: 1043 g.mol^{-1}, Colorless solid, ~ 100%.

IR (ATR) ν_{max}/cm^{-1} 2993, 2946 (NH and COOH), 1689 (C=O).

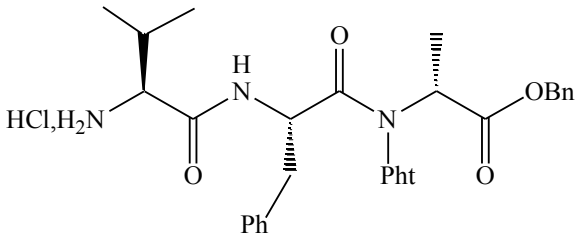
^{1}H NMR (CDCl$_3$): δ (ppm) 8.12-7.67 (m, 9H, **H**$_{Pht}$ and N**H** [3]), 7.43-6.78 (m, 12H, **H**$_{arom,}$ N**H**[1] and N**H** [2]), 5.18-4.00 (m, 7H, N**H**COOtBu, C**H**CH$_3$, C**H**CH(CH$_3$)$_2$ and C**H**CH$_2$Ph), 3.49-2.75 (m, 4H, 2x*C*HC**H$_2$**Ph), 2.42-1.85 (m, 2H, 2xCHC**H**(CH$_3$)$_2$), 1.60-1.02 (m, 15H, NHCOO C(C**H$_3$**)$_3$ and 2xCHC**H$_3$**), 0.78 (d, 10H, J=6.8Hz, CHCH(C**H$_3$**)$_2$), 0.45 (d, 2H, J=6.8Hz, CHCH(C**H$_3$**)$_2$).

^{13}C NMR (CDCl$_3$): δ (ppm) 175.3, 174.6, 174.0, 171.2, 169.6 (**C**ONH, **C**ON(Pht) and **C**OOH), 167.0, 166.5, 166.3, 166.0 (**C**O$_{Pht}$), 155.0 (NH**C**OOtBu), 137.3, 136.4 (**C**$_{arom}$), 136.2, 135.7, 135.3 (**C**H$_{arom}$), 130.7 (**C**$_{Pht}$), 130.2 (**C**H$_{arom}$),130.0(**C**$_{arom}$), 129.8, 129.2, 127.5, 127.3, 125.5, 124.9 (**C**H$_{Pht}$), 80.9 (NHCOO**C**(CH$_3$)$_3$), 59.9, 59.2 (**C**HCH(CH$_3$)$_2$), 58.8, 58.4 (**C**HCH$_3$), 52.0, 50.1 (**C**HCH$_2$Ph), 38.9 (CH**C**H$_2$Ph), 31.7, 30.0 (CH**C**H(CH$_3$)$_2$), 28.7 (NHCOOC(**C**H$_3$)$_3$), 19.8, 19.1, 18.3, 16.8 (CHCH(**C**H$_3$)$_2$), 14.4 (CH**C**H$_3$).

V.3 Experimental procedure for Boc déprotection

Procedure for Boc déprotection was similar than described in part II.4

19a: HCl,H$_2$NValPheψ[CON(Pht)](R)AlaOCH$_2$Ph



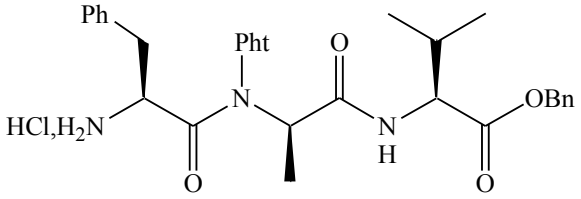
Formula: $C_{32}H_{35}N_4O_6Cl$, Molecular weight: 606.5 g.mol^{-1}, yellow solid, ~ 100%.

IR (ATR) ν_{max}/cm^{-1} 2961 (NH), 1797, 1741, 1697, 1655 (C=O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.37 (br, 3H, N**H**$_3^+$), 8.04-7.70 (m, 5H, **H**$_{Pht}$ and N**H**COCH), 7.35-7.00 (m, 10H, **H**$_{arom}$), 5.70-4.70 (m, 4H, COOC**H**$_2$Ph, C**H**CH$_3$ and C**H**CH$_2$Ph), 3.92-3.78 (m, 1H, C**H**CH(CH$_3$)$_2$), 3.30-2.85 (m, 2H, CHC**H**$_2$Ph), 2.40-2.11 (m, 1H, CHC**H**(CH$_3$)$_2$), 1.45-1.38 (m, 3H, CHC**H**$_3$), 1.00-0.68 (m, 6H, CHCH(C**H**$_3$)$_2$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 175.7, 172.8, 170.5, 170.1, 169.8, 168.4, 167.9 (**C**OOCH$_2$Ph, **C**ON(Pht) and **C**ONH), 166.3, 166.0, 165.7, 165.2 (**C**OPht), 136.3, 136.1 (**C**$_{arom}$), 136.0, 135.8, 135.7, 135.5 (**C**H$_{Pht}$), 130.6 (**C**$_{arom}$), 130.0 (**C**H$_{arom}$) 129. 7 (**C**$_{Pht}$), 127.5 (**C**H$_{arom}$), 125.6, 124.9, 124.7 (**C**H$_{Pht}$), 68.8, 68.1 (O**C**H$_2$Ph), 60.0 (**C**HCH(CH$_3$)$_2$), 57.6, 57.4 (**C**HCH$_3$), 51.4, 51.3 (**C**HCH$_2$Ph), 38.1, 37.6 (CH**C**H$_2$Ph), 30.8, 30.4 (CH**C**H(CH$_3$)$_2$), 19.2, 18.6, 18.5 (CHCH(**C**H$_3$)$_2$), 15.2 (CH**C**H$_3$).

19b: H_2NPheψ[CON(Pht)](R)AlaValOBn



Formula: $C_{32}H_{35}N_4O_6Cl$, Molecular weight: 606.5 g.mol^{-1}, Colorless solid, ~ 100%.

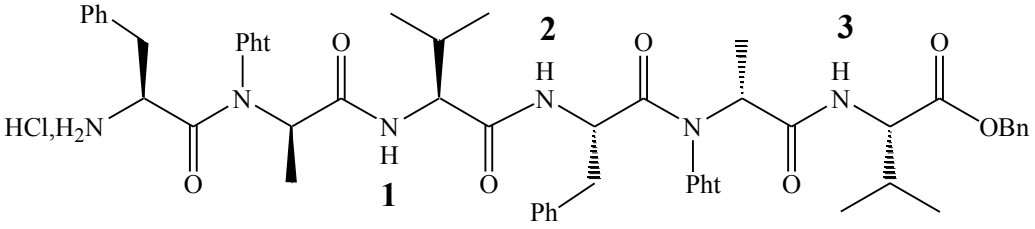
IR (1 mM in $CHCl_3$) ν_{max}/cm^{-1} 3384, 3360 (NH), 1775, 1734, 1713, 1689, 1675 (C=O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.60-8.20 (m, 3H, N**H**$_3^+$), 7.90-7.70 (m, 4H, **H**$_{Pht}$), 7.40-6.97 (m, 11H, **H**$_{arom}$ and N**H**COCH), 5.50-4.85 (m, 3H, OC**H**$_2$Ph and C**H**CH$_2$Ph), 4.72-4.22 (m, 2H, C**H**CH(CH$_3$)$_2$ and C**H**CH$_3$), 3.50-3.10 (m, 2H, CHC**H**$_2$Ph), 2.28-2.05 (m, 1H, CHC**H**(CH$_3$)$_2$), 1.62-1.18 (m, 3H, NHCOOC(C**H**$_3$)$_3$ and CHC**H**$_3$), 0.96-0.68 (m, 6H, CHCH(C**H**$_3$)$_2$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 172.7 (**C**ONH), 171.1 (**C**ON(Pht)), 169.5 (***C***OOCH$_2$Ph) 166.5, 165.3 (**C**OPht), 135.9 (**C**$_{arom}$), 135.8 (**C**H$_{Pht}$), 133.8 (**C**$_{Pht}$), 129.5, 129.3(**C**$_{arom}$), 129.1 (**C**H$_{arom}$), 129.0, 128.9, 128.3 (**C**H$_{arom}$), 125.7, 125.0 (**C**H$_{Pht}$), 69.2(COO**C**H$_2$Ph) 58.3 (**C**HCH(CH$_3$)$_2$), 57.3 (**C**HCH$_3$), 53.4 (**C**HCH$_2$Ph), 36.2 (CH**C**H$_2$Ph), 31.9, 31.4, 30.4 (CH**C**H(CH$_3$)$_2$), 18.9, 18.2 (CHCH(**C**H$_3$)$_2$), 16.6 (CH**C**H$_3$).

HRMS (ESI) calculated for $C_{32}H_{35}N_4NaO_7$ $[M+Na]^+$ m/z 593.2371 found 593.2367.

22b: HCl,H_2N(Pheψ[CON(Pht)](R)AlaVal)$_2$OBn



Formula: $C_{57}H_{61}N_8O_{11}Cl$, Molecular weight : 1066.5 g.mol^{-1}, Colorless solid , ~ 100%.

IR (ATR) ν_{max}/cm^{-1} 3355, 2967, 2936 (NH), 1793, 1741, 1678 (C=O).

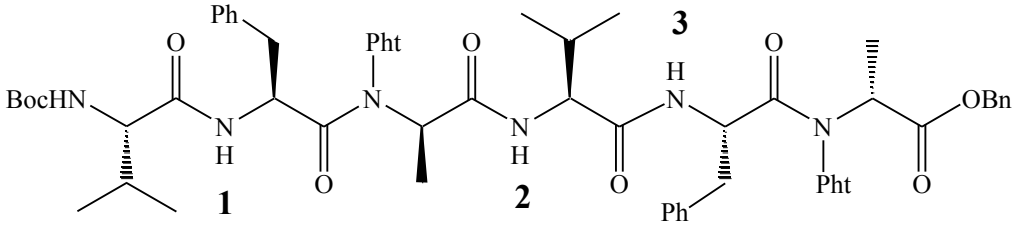
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.73-7.61 (m, 12H, **H**$_{Pht}$, N**H**^{3} and N**H**$_3^+$), 7.50-6.74 (m, 17H, **H**$_{arom}$, N**H**^{1} and N**H**^{2}), 5.30-4.00 (m, 8H, OC**H**$_2$Ph, 2xC**H**CH$(CH_3)_2$, 2xC**H**CH_3 and 2xC**H**CH_2Ph), 3.60-2.73 (m, 4H, 2xCHC**H**$_2$Ph), 2.38-2.05 (m, 2H, 2xCHC**H**$(CH_3)_2$), 1.50-1.10 (m, 6H, 2xCHC**H**$_3$), 1.05-0.78 (m, 12H, 2xCHCH(C**H**$_3)_2$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 173.9, 172.8, 171.4, 170.7 (**C**ONH and **C**ON(Pht)), 169.5 (**C**OOCH_2Ph), 166.6, 165.8, 165.6 (**C**O$_{Pht}$), 136.5 (**C**$_{arom}$), 136.0, 135.9 (**C**H$_{Pht}$), 133.3 (**C**$_{Pht}$), 130.7, 129.8, 129.5 (**C**$_{arom}$), 129.0 (**C**H$_{arom}$), 128.7, 127.6, 126.6, 126.3, 125.1 (**C**H$_{arom}$ and **C**H$_{Pht}$), 67.6 (COO**C**H_2Ph), 59.5, 59.2 (**C**HCH$(CH_3)_2$), 58.1, 56.9 (**C**HCH_3), 52.9, 52.0 (**C**HCH_2Ph), 37.8, 36.2 (CH**C**H_2Ph), 31.8, 31.1 30.4 (CH**C**H$(CH_3)_2$), 21.1, 20.1, 19.8, 18.9, 18.1, 17.5 (CHCH(**C**$H_3)_2$), 15.8, 14.2 (CH**C**H_3).

V.4 General procedure for the oligomerization reaction of 2:1[α/α-*N*-amino]mer

The procedure use was the same than previously described in the part V.1

20a:Boc(ValPheψ[CON(Pht)](R)Ala)$_2$OBn



Formula: $C_{62}H_{68}N_6O_{13}$, Molecular weight: 1133 g.mol^{-1}, Colorless solid, 38%.

Eluent for column chromatography: EtOAc/petroleum ether (40/60).

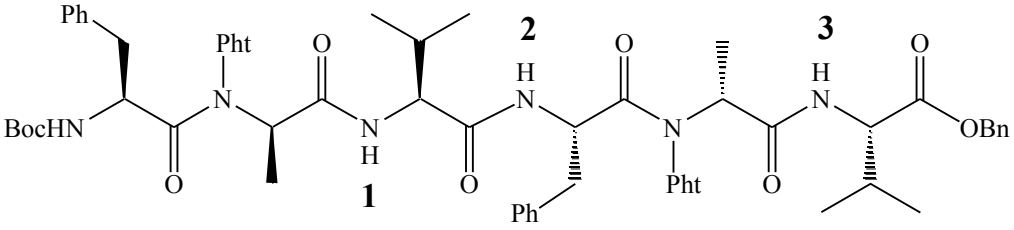
IR (0.5 mM in $CHCl_3$) ν_{max}/cm^{-1} 3413, 3360 (NH), 1799, 1746, 1700, 1680 (C=O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.04-6.96 (m, 25H, **H**$_{Pht}$, **H**$_{arom}$, N**H** ^{2} and N**H** ^{3}), 6.75-6.40 (m, 1H, N**H** ^{1}), 5.68-4.61 (m, 6H, OC**H**$_2$Ph, N**H**COOC$(CH_3)_3$, 2xC**H**CH_3 and C**H**CH_2Ph), 4.28-4.01 (m, 1H, C**H**CH$(CH_3)_2$), 4.25-3.80 (m, 2H, C**H**CH$(CH_3)_2$), 3.22-2.76 (m, 4H, CHC**H**$_2$Ph),

2.05-1.60 (m, 2H, CHC**H**$(CH_3)_2$), 1.60-1.05 (m, 15H, NHCOOC(C**H$_3$)$_3$** and CHC**H$_3$**), 1.05-0.56 (m, 12H, CHCH (C**H$_3$**)$_2$).

^{13}C NMR (CDCl$_3$): δ (ppm) 172.8, 172.2, 171.6, 170.7, 169.9 (**C**ONH, **C**ON(Pht) and **C**OOCH$_2$Ph), 165.9, 164.9 (**C**OPht), 155.0 (NH**C**OOtBu), 136.2 (**C**$_{arom}$), 135.8, 135.5 (**C**H$_{Pht}$), 130.0, 129.8, 129.3, 129.0, 127.6 (**C**H$_{arom}$), 125.4, 125., 124.8 (**C**H$_{Pht}$), 80.5 (NHCOO**C**$(CH_3)_3$), 69.0, 68.0 (O**C**H$_2$Ph), 60.9, 58.7 (**C**HCH$(CH_3)_2$), 57.3, 56.7 (**C**HCH$_3$), 50.4 (**C**HCH$_2$Ph), 38.8, 38.0 (CH**C**H$_2$Ph), 31.9, 31.3 (CH**C**H$(CH_3)_2$), 28.9 (NH COOC(**C**H$_3$)$_3$), 20.0, 19.7 18.5 (CHCH(**C**H$_3$)$_2$), 15.3, 14.9 (CH**C**H$_3$).

20b: Boc(Pheψ[CON(Pht)](R)AlaVal)$_2$OBn



Formula: $C_{62}H_{68}N_6O_{13}$, Molecular weight: 1133 g.mol^{-1}, Colorless solid, 42%.

Eluent for column chromatography: EtOAc/petroleum ether (40/60).

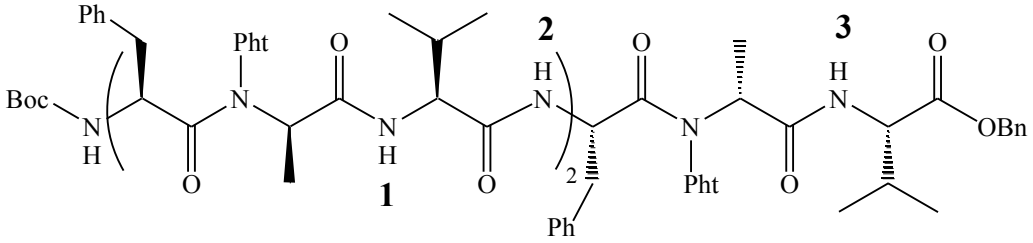
IR (0.5mM in CHCl$_3$) ν_{max}/cm^{-1} 3429, 3369 (NH), 1796, 1743, 1698, 1678 (C=O).

^{1}H NMR (CDCl$_3$): δ (ppm) 8.08-7.80 (m, 9H, **H**$_{Pht}$ and N**H^3**), 7.66-7.41 (2d, 1H, J=7.6Hz, J=7.5Hz, N**H^1**), 7.41-7.03 (m, 16H, **H**$_{arom}$ and N**H^2**), 5.34-4.46 (m, 8H, OC**H$_2$**Ph, N**H**COOC$(CH_3)_3$, 2xC**H**CH$_3$, C**H**CH$(CH_3)_2$ and 2xC**H**CH$_2$Ph), 4.26-4.17 (m, 1H, C**H**CH $(CH_3)_2$), 3.20-2.70 (m, 4H, 2xCHC**H$_2$**Ph), 2.35-2.00 (m, 2H, 2xCHC**H**$(CH_3)_2$), 1.63-1.10 (m, 15H, NHCOOC(C**H$_3$)$_3$** and 2xCHC**H$_3$**), 1.00-0.80 (m, 10H, CHCH(C**H$_3$)$_2$**), 0.80-0.52 (m, 2H, CHCH (C**H$_3$)$_2$**).

^{13}C NMR (CDCl$_3$): δ (ppm) 174.3, 173.2, 172.2, 171.2, 171.0, 171.0 (**C**ONH, **C**ON(Pht) and **C**OOCH$_2$Ph), 167.0, 166.5, 166.3, 166.0 (**C**OPht), 155.0 (NH**C**OOtBu), 136.9, 136.6 (**C**$_{arom}$), 136.1 (**C**H$_{Pht}$), 130.1 (**C**H$_{arom}$), 129.7 (**C**Pht), 129.0, 127.5, 127.3 (**C**H$_{arom}$), 125.7, 125.4, 125.2 (**C**H$_{Pht}$), 80.8 (NHCOO**C**$(CH_3)_3$), 67.4 (O**C**H$_2$Ph), 60.7, 59.4 (**C**HCH$(CH_3)_2$), 58.9, 58.3 (**C**HCH$_3$), 52.0, 50.5 (**C**HCH$_2$Ph), 38.9, 38.6 (CH**C**H$_2$Ph), 31.5, 30.2 (CH**C**H$(CH_3)_2$), 28.7 (NHCOOC(**C**H$_3$)$_3$), 20.3, 19.7, 19.0, 18.5, 17.6 (CHCH(**C**H$_3$)$_2$), 14.6, 14.4 (CH**C**H$_3$).

HRMS (ESI) calculated for $C_{62}H_{69}N_6O_{13}$ $[M+H]^+$ m/z 1133.4979 found 1133.5026.

23b : Boc(Pheψ[CON(Pht)](R)AlaVal)$_3$OBn



Formula: $C_{87}H_{94}N_{12}O_8$, Molecular weight: 1596 g.mol^{-1}, Colorless solid, 35%.

Eluent for column chromatography: EtOAc/petroleum ether (50/50).

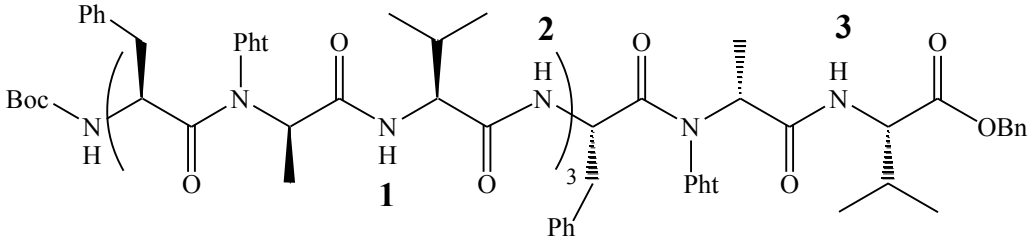
IR (0.25mM in $CHCl_3$) ν_{max}/cm^{-1} 3429, 3354 (NH), 1796, 1741, 1697,1679 (C=O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.07-7.70 (m, 13H, **H**$_{Pht}$ and N**H**^{3}), 7.61-7.40 (m, 2H, 2xN**H**^{1}), 7.40-6.84 (m, 22H, **H**$_{arom}$ and 2xN**H**^{2}), 5.27-4.42 (m, 11H, OC**H$_2$**Ph, N**H**COOC(CH$_3$)$_3$, 3xC**H**CH$_3$, 2xC**H**CH(CH$_3$)$_2$ and 3xC**H**CH$_2$Ph), 4.25-4.05 (m, 1H, C**H**CH(CH$_3$)$_2$), 3.33-2.70 (m, 6H, 3xCHC**H$_2$**Ph), 2.29-1.96 (m, 3H, 3xCHC**H**(CH$_3$)$_2$), 1.70-1.10 (m, 18H, NHCOO C(C**H$_3$)$_3$** and 3xCHC**H$_3$**), 1.00-0.56 (m, 18H, 3xCHCH(C**H$_3$)$_2$**).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 174.2, 173.6, 173.3, 172.2, 171.0, 170.8 (**C**ONH, **C**ON(Pht) and **C**OOCH$_2$Ph), 167.0, 166.6, 166.3 (**C**O$_{Pht}$), 155.2 (NH**C**OOtBu), 136.8, 136.5 (**C**$_{arom}$), 136.2, 136.0 (**C**H$_{Pht}$), 130.1 (**C**H$_{arom}$), 129.6 (**C**$_{Pht}$), 129.0, 127.5, 127.5 (**C**H$_{arom}$), 125.8, 125.7, 125.4, 125.2 (**C**H$_{Pht}$), 80.8 (NHCOO**C**(CH$_3$)$_3$), 67.4 (O**C**H$_2$Ph), 60.7, 60.3, 59.6 (**C**HCH(CH$_3$)$_2$), 59.2, 58.9, 58.3 (**C**HCH$_3$), 52.0, 50.5 (**C**HCH$_2$Ph), 38.9, 38.7, 38.5 (CH**C**H$_2$Ph), 31.4, 30.4, 30.3 (CH**C**H(CH$_3$)$_2$), 28.7 (NHCOOC(**C**H$_3$)$_3$), 19.7, 18.5, 17.9, 17.4 (CHCH(**C**H$_3$)$_2$), 14.9, 14.7, 14.5 (CH**C**H$_3$).

HRMS (ESI) calculated for: $C_{87}H_{94}N_{12}NaO_8$ $[M+Na]^+$ m/z 1617.6732 found 1617.6701.

24b: Boc(Pheψ[CON(Pht)](R)AlaVal)$_4$OBn



Formula: $C_{112}H_{120}N_{16}O_{23}$, Molecular weight: 2058 g.mol^{-1}, Colorless solid, 30%.

Eluent for column chromatography: EtOAc/petroleum ether (70/30).

IR (0.25mM in $CHCl_3$) ν_{max}/cm^{-1} 3429,3358 (NH), 1797, 1742, 1701,1680 (C=O)

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.07-7.70 (m, 17H, **H**$_{Pht}$ and N**H**^{3}), 7.61-7.40 (m, 3H, 3xN**H**^{1}), 7.40-6.84 (m, 28H, **H**$_{arom}$ and 3xN**H** ^{2}), 5.27-4.38 (m, 14H, OC**H$_2$**Ph, N**H**COOC(CH$_3$)$_3$,

4xC**H**CH_3, 3xC**H**$CH(CH_3)_2$ and 4xC**H**CH_2Ph), 4.38-4.00 (m, 1H, C**H**$CH(CH_3)_2$), 3.33-2.70 (m, 8H, 4xCHC**H$_2$**Ph), 2.29-1.96 (m, 4H, 4xCHC**H**$(CH_3)_2$), 1.70-1.10 (m, 21H, NHCOOC(C**H$_3$)$_3$** and 4xCHC**H$_3$**), 1.00-0.56 (m, 24H, 4xCHCH(C**H$_3$)$_2$**).

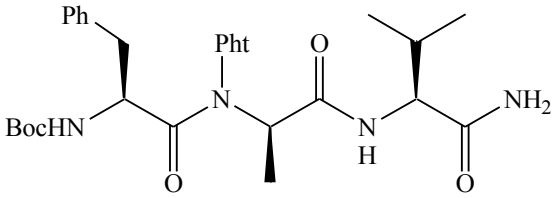
^{13}C NMR (CDCl$_3$): δ (ppm) 174.2, 173.6, 173.2, 172.2, 170.9 (**C**ONH, **C**ON(Pht) and **C**OOCH_2Ph), 166.3 (**C**O$_{Pht}$), 155.2 (NH**C**OOtBu), 136.8 (**C**$_{arom}$), 136.2 (**C**H$_{Pht}$), 130.1 (**C**H$_{arom}$), 129.6 (**C**$_{Pht}$), 129.0, 127.5, 127.5 (**C**H$_{arom}$), 125.8, 125.7, 125.4, 125.2 (**C**H$_{Pht}$), 80.8 (NHCOO**C**$(CH_3)_3$), 67.4 (O**C**H_2Ph), 60.7, 60.3, 59.1 (**C**H$CH(CH_3)_2$), 58.3 (**C**HCH_3), 52.0, 50.5 (**C**HCH_2Ph), 38.9, 38.7, 38.5 (CH**C**H_2Ph), 31.4, 30.4, 30.3 (CH**C**H$(CH_3)_2$), 28.7 (NHCOOC(**C**$H_3)_3$), 19.7, 18.5, 17.9, 17.4 (CHCH(**C**$H_3)_2$), 14.9, 14.7, 14.5 (CH**C**H_3).

HRMS (ESI) calculated for $C_{112}H_{120}N_{16}NaO_{23}$ $[M+Na]^+$ m/z 2079.8635 found 2079.8604.

VII.Modification of tri 2:1[α/α-N-amino]mer

The procedure for amid preparation was the same than the part IV.1

31: BocPheψ[CON(Pht)](R)AlaValNH$_2$



Formula: $C_{30}H_{37}N_5O_7$, Molecular weight: 579g.mol^{-1}, Colorless solid, 62%

IR (KBr) ν_{max}/cm^{-1} 3498, 3432, 3383 (NH), 1798, 1746, 1716, 1681 (C=O).

^{1}H NMR (CDCl$_3$): δ (ppm) 8.05-7.80 (m, 4H, **H**$_{Pht}$), 7.61 (d, 1H, J=8.0Hz, N**H**CHCH$(CH_3)_2$) 7.26-7.00 (m, 5H, **H**$_{arom}$), 6.71 (s, 1H, N**H$_2$**), 5.41(s, 1H, N**H$_2$**), 4.90 (d, 1H, J=9.4Hz, N**H**COOC$(CH_3)_3$), 4.78 (q, 1H, J=7.0Hz, C**H**CH_3), 4.55-4.39 (m, 1H, C**H**$CH(CH_3)_2$), 4.39-4.33 (m,1H, C**H**CH_2Ph), 3.10 (q, 1H, J=5.6 Hz, J=8.4 Hz, CHC**H$_2$**Ph), 2.88 (q, 1H, J=5.6 Hz, J=8.4 Hz, CHC**H$_2$**Ph), 2.53-2.44 (m, 1H, CHC**H**$(CH_3)_2$), 1.45-1.20 (m, 12H, NHCOOC(C**H$_3$)$_3$** and CHC**H$_3$**), 1.00 (m, 6H, CHCH(C**H$_3$)$_2$**).

^{13}C NMR (CDCl$_3$): δ (ppm) 174.7, 174.5 (**C**ONH_2), 172.0 (**C**ON(Pht)), 170.8 (**C**ONH), 166.2, 166.7 (**C**OPht), 155.3 (NH**C**OOtBu), 136.5 (**C**$_{arom}$), 136.1, 136.0 (**C**H$_{Pht}$), 130.2 (CPht), 130.0 (**C**H$_{arom}$), 129.7 (**C**$_{Pht}$), 129.2 (**C**H$_{arom}$), 127.6, 125.4 (**C**H$_{Pht}$), 125.4, 125.3 (**C**H$_{arom}$), 80.9 (NHCOO**C**$(CH_3)_3$), 59.4, 59.3 (**C**HCH_3 and **C**H$CH(CH_3)_2$), 52.1 (CHCH_2Ph), 38.8 (CH**C**H_2Ph), 30.0 (CH**C**H$(CH_3)_2$), 28.8 (NHCOOC(**C**$H_3)_3$), 20.2, 17.7 (CHCH$(CH_3)_2$), 13.7 (CH**C**H_3).

HRMS (ESI) calculated for $C_{30}H_{37}N_5NaO_7$ $[M+Na]^+$ m/z 602.2585 found 602.2573.

INSTITUT NATIONAL
POLYTECHNIQUE
DE LORRAINE

AUTORISATION DE SOUTENANCE DE THESE
DU DOCTORAT DE L'INSTITUT NATIONAL
POLYTECHNIQUE DE LORRAINE

o0o

VU LES RAPPORTS ETABLIS PAR :
Monsieur Gilles GUICHARD, Directeur de Recherche, IECB, CBMN, Pessac

Monsieur Jean-Alain FEHRENTZ, Directeur de Recherche, Faculté de Pharmacie, IBMM, Montpellier

Le Président de l'Institut National Polytechnique de Lorraine, autorise :

Monsieur DAUTREY Sébastien

à soutenir devant un jury de l'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE, une thèse intitulée :

"Synthèse et étude conformationnelle de nouveaux oligomères mixtes : les [α/α-N-amino]mères"

NANCY BRABOIS
2, AVENUE DE LA
FORET-DE-HAYE
BOITE POSTALE 3
F - 54501
VANDŒUVRE CEDEX

en vue de l'obtention du titre de :

DOCTEUR DE L'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE

Spécialité : **« Génie des Procédés et des Produits »**

Fait à Vandoeuvre, le 21 septembre 2009
Le Président de l'I.N.P.L.,
F. LAURENT

Synthèse et étude conformationnelle de nouveaux oligomères mixtes: les [α/α-*N*-amino]mères

Ce travail décrit la synthèse et l'étude conformationnelle de nouveaux oligomères mixtes. Dans le premier chapitre, en exploitant des travaux antérieurs concernant la synthèse des *N*-aminodipeptides, nous avons obtenu des oligomères mixtes, alternant des liens amides et *N*-aminoamides nommés [α/α-*N*-amino]mères. L'oligomérisation des *N*-aminopeptides en phase liquide est réalisable grâce à un couplage au fluorure d'acide à partir d'une unité de base possédant les protections Boc (extrémité *N*-terminale), Bn (extrémité *C*-terminale) et phtaloyle (azote latéral). Le deuxième chapitre présente les résultats obtenus par différentes méthodes spectroscopiques (RMN, IR et DC) et modélisation moléculaire sur les différents oligomères synthétisés dans le chapitre 1. Ces travaux ont permis de mettre en évidence un repliement répétitif original par une liaison hydrogène de type C_8 impliquant un groupement carbonyle du phtalimide et un proton amidique.

Mots-clés: *N*-aminopeptide, protection, déprotection, oligomérisation, fluorures d'acide, [α/α-*N*-amino]mères, foldamères, liaison hydrogène, pseudocycle en C_8

Synthesis and conformational study of new mixed oligomers: the [α/α-*N*-amino]mers

This work describes the synthesis and the conformational study of new mixed oligomers. In the first chapter, using previous work on the synthesis of *N*-aminodipeptids, we were obtained mixed oligomers alternating amid and *N*-aminoamid bond named [α/α-*N*-amino]mers. The oligomerization of *N*-aminopeptids in liquid phase was achieved through an acid fluorid coupling from a building block with the protections Boc (*N*-terminus), Bn (*C*-terminus) and phtaloyl (*N*-side). The second chapter presents the results obtained by different conformational spectroscopic methods (NMR, IR and DC) and molecular modeling on the various oligomers synthesized in Chapter 1. This work has allowed to highlight a original repetitive folding by a C_8 hydrogen bond involving the carbonyl group of phthalimid and a amid proton.

Keywords: *N*-aminopeptid, protection, deprotection, oligomerisation, acid fluorid, [α/α-*N*-amino]mers, foldamers, Hydrogen bond, C_8 pseudocycle.