

Université de Montréal

**Développement de nouvelles technologies en flux continu pour les réactions de
macrocyclisation photochimique**

Par

William NEIDERER

Département de chimie, Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Maitrise

En chimie

Avril, 2023

© William NEIDERER, 2022

Université de Montréal

Unité académique : Département de chimie / Faculté des arts et des sciences

Ce mémoire intitulé

**Développement de nouvelles technologies en flux continu pour la macrocyclisation
photochimique de macromolécules organiques**

Présenté par

William NEIDERER

A été évalué(e) par un jury composé des personnes suivantes

Samy Cecioni

Président-rapporteur

Shawn Collins

Directeur de recherche

Hélène Lebel

Samy Cecioni

Membre du jury

Résumé

Les macrocycles peptidiques sont des molécules ayant une importance pharmaceutique grandissante. Le cycle restreint le nombre de conformations accessibles et peut potentiellement améliorer un certain nombre de paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, en comparaison avec un analogue linéaire. La synthèse de macrocycles exige de favoriser la réaction intramoléculaire par rapport à la réaction intermoléculaire, ce qui est souvent réalisé par dilution du milieu dans l'ordre du mM. Les contraintes de concentration rendent certaines réactions de macrocyclisation peu pratiques. Par exemple, les processus photochimiques sont intrinsèquement sensibles à la concentration et à la pénétration de la lumière. Leur efficacité peut être améliorée en réduisant la longueur du trajet optique de la lumière dans une solution, mais cette solution est difficilement transposable aux procédés de macrocyclisation. Le chapitre 1 de ce mémoire introduit les concepts de macrocyclisation et de réaction photochimique. Le chapitre 2 introduit, d'une part, les réactions de macrocyclisation photochimique et, d'une autre, le travail de conception réalisé par Émilie Morin d'un réacteur hybride en flux continu favorisant ce type de réaction. Le chapitre 3 explicite les démarches effectuées pour réaliser les objectifs de ce mémoire. Plus précisément, l'oxydation aérobie photocatalytique de thiols en disulfure dans le réacteur hybride permet l'isolation de cinq macrocycles avec de meilleurs rendements qu'en montage en batch. Le couplage de Glaser-Hay est utilisé pour dériver un des macrocycles synthétisés dans le réacteur hybride. Enfin, l'investigation préliminaire de deux autres systèmes photocatalytique/photochimique est abordée pour leur application future dans le réacteur nouvellement développé.

Mots clés: Macrocyclisation, photochimie, chimie en flux continu, peptides, thiols

Abstract

Peptide macrocycles are molecules of increasing pharmaceutical importance. Their restricted conformations can potentially improve a number of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters, compared to their linear analogs. The synthesis of macrocycles requires favoring the intramolecular reaction over the intermolecular reaction, which is often achieved by dilution in the order of mM. The constraints of concentration make certain macrocyclization reactions unpractical. For example, photochemical processes are inherently sensitive to concentration and light penetration. Their efficiency can be improved by reducing the length of the optical path of the light in a solution, but the solution is difficult to transfer to macrocyclization processes. Chapter 1 of the thesis introduces the concepts of macrocyclization and photochemical reactions. Chapter 2 introduces photochemical macrocyclization reactions and the design work carried out by Émilie Morin of a continuous flow hybrid reactor. Chapter 3 explains the steps taken to achieve the objectives of the thesis. More specifically, the photocatalytic aerobic oxidation of thiols to disulfide in the hybrid reactor allows the isolation of five macrocycles with better yields than in batch. The Glaser-Hay coupling is used to derivatize one of the macrocycles synthesized in the hybrid reactor. Finally, the preliminary investigation of two other photocatalytic/photochemical systems is discussed for their future application in the newly developed reactor.

Keywords: Macrocyclisation, photochemistry, continuous flow chemistry, peptides, thiols

Table des matières

CHAPITRE 1 INTRODUCTION	17
1.1 LES MACROCYCLES	17
1.1.1 Définition et importance	17
1.1.2 Défis et stratégies de synthèse	18
1.1.3 Les acides aminés comme blocs de construction pour la synthèse des précurseurs macrocycliques ...	21
1.2 LA PHOTOCHEMIE	24
1.2.1 Introduction à la photochimie	24
1.2.2 Photochimie dans le domaine du visible	26
1.2.3 La photocatalyse	26
1.2.4 Oxydation photocatalytique de thiols en disulfure	28
1.2.5 Montée en échelle des processus photochimiques	32
CHAPITRE 2 MACROCYCLISATION PHOTOCHEMIQUE	33
2.1 MACROCYCLISATION PHOTOCHEMIQUE EN BATCH	33
2.2 MACROCYCLISATION PHOTOCHEMIQUE EN FLUX CONTINU	35
2.2.1 Principe de la chimie en flux continu	35
2.2.2 Exemple de macrocyclisation photochimique en flux continue	37
2.2.3 Montage de type CSTR	38
2.3 OBJECTIFS	39
2.4 TRAVAUX PRÉLIMINAIRES EFFECTUÉS PAR ÉMILIE MORIN	41
2.4.1 Conception d'un réacteur maison	41
2.4.2 Première investigation de l'étendue de la méthode	46
CHAPITRE 3 SYNTHÈSE PHOTOCATALYTIQUE DE MACROCYCLES PAR OXYDATION AÉROBIQUE DE THIOLS	47
3.1 SECONDE INVESTIGATION DE L'ÉTENDUE DE LA MÉTHODE	47
3.1.1 Synthèse d'un précurseur contenant deux fonctions alcynes terminales	47
3.1.2 Synthèse de deux précurseurs cyclophanes tétrapeptidiques	49
3.1.3 Synthèse d'un précurseur contenant deux cystéines à l'intérieur de la chaîne	52
3.1.4 Synthèse d'un précurseur ayant le Captopril comme source de thiols	53
3.1.5 Optimisation du mélange de solvant	54
3.1.6 Résultat de la macrocyclisation	55
3.2 DÉRIVATISATION D'UN MACROCYCLE	58
3.3 CONCLUSION	61
CHAPITRE 4 INVESTIGATION D'AUTRES SYSTÈMES PHOTOCATALYTIQUES/ PHOTOCHEMQUES POUR DE FUTURS TRAVAUX	62
4.1 Photodéprotection de N-acyl-7-nitroindoline pour la macrocyclisation	62
4.2 Réaction Thiol-ène photoinduite pour la macrocyclisation	66
CHAPITRE 5 RÉFÉRENCES	69
ANNEXE INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES	75
GENERAL:	75
SYNTHESIS OF MACROCYCLIC PRECURSORS	76
General procedure for esterification (A):	76
General procedure for esterification (A2):	76

General procedure for esterification (A3):	76
General procedure (B) for deprotection: trityl:	76
General procedure (B2) for deprotection: methyl ester:	76
SYNTHESIS OF MACROCYCLES	84
SPECTRAL DATA	89

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 2.1 APPLICATION DE LA RÉACTION MODÈLE DANS DIFFÉRENTS MONTAGES RÉACTIONNELS.....	45
TABLEAU 3.1 OPTIMISATION DES CONDITIONS DE COUPLAGE DE GLASER-HAY.....	60
TABLEAU 4.1 MACROLACTAMISATION PAR PHOTOCIVAGE DE <i>N</i> -ACYL-5-BROMO-7-NITROINDOLINE.....	65

Liste des figures

FIGURE 1.1 MÉDICAMENTS MACROCYCLIQUES RÉCEMMENT APPROUVÉS PAR LA FDA AUX ÉTATS-UNIS	17
FIGURE 1.2 RÉACTION A) INTRAMOLÉCULAIRE ET B) INTERMOLÉCULAIRE POSSIBLE POUR UN PRÉCURSEUR MACROCYCLIQUE LINÉAIRE.	18
FIGURE 1.4 DIAGRAMME DE JABLONSKI ²⁰	25
FIGURE 1.5 ILLUSTRATION DES PROCESSUS DE DÉSACTIVATION D'UN PHOTOCATALYSEUR EXCITÉ PAR A) TRANSFERT D'ÉNERGIE, B) PAR TRANSFERT D'ÉLECTRON. ²⁰	27
FIGURE 1.6 PROFILS CINÉTIQUES DES ÉVÈNEMENTS LIÉS À UN PCET. ³⁰	29
FIGURE 1.7 MÉCANISME PCET DE TYPE A) RÉDUCTEUR B) OXYDANT. ^{29,30}	30
FIGURE 1.8 COMPARAISON DES DIFFÉRENTES STRUCTURES DE L'ÉOSINE Y ³²	31
FIGURE 2.1 MONTAGE SCHÉMATIQUE D'UNE EXPÉRIENCE EN FLUX CONTINU	35
FIGURE 2.2 DIFFÉRENCE ENTRE UN MONTAGE A) À ADDITION LENTE ET B) CSTR	38
FIGURE 2.3 SUPPORT EN TÉFLON DÉLIMITANT LE CŒUR DU RÉACTEUR.	41
SOURCE : THÈSE ORIGINALE D'ÉMILIE MORIN. ⁴⁰	41
FIGURE 2.4 CADRES D'ALUMINIUM QUI MAINTIENNENT LE RÉACTEUR ÉTANCHE.	42
SOURCE : THÈSE ORIGINALE D'ÉMILIE MORIN. ⁴⁰	42
FIGURE 2.5 PANNEAUX DE DEL QUI COUVRENT LE RÉACTEUR.....	42
SOURCE : THÈSE ORIGINALE D'ÉMILIE MORIN. ⁴⁰	42
FIGURE 2.6 MONTAGE RÉACTIONNEL (GAUCHE) INCLUANT LE RÉACTEUR MAISON (DROITE)	43
SOURCE : THÈSE ORIGINALE D'ÉMILIE MORIN. ⁴⁰	43
SOURCE DES IMAGES ET RÉSULTATS : THÈSE ORIGINALE D'ÉMILIE MORIN. ⁴⁰	45
FIGURE 2.7 ÉTENDUE DE LA RÉACTION TELLE QUE DÉMONTRÉE PAR ÉMILIE MORIN ET CHARLOTTE CAVE. ⁴⁰	46
FIGURE 3.1 SCHÉMATISATION PAR BLOCS D'UN PRÉCURSEUR MACROCYCLIQUE.....	47
IMAGE EXTRAITE DE LA PUBLICATION ORIGINALE DE GONG ET COLLABORATEURS ⁴⁵	59
FIGURE 3.2 MÉTHODE DE SYNTHÈSE DE MACROMULTICYCLES DÉVELOPPÉE PAR GONG ET COLLABORATEURS. ⁴⁵	59

Liste des schémas

SCHÉMA 1.1 MACROCYCLISATION PAR COUPLAGE DE GLASER-HAY SELON UNE STRATÉGIE DE SÉPARATION DE PHASES. ⁹	20
SCHÉMA 1.2 SYNTHÈSE D'ÉTHÉR COURONNE PAR PEDERSON. ¹¹	20
SCHÉMA 1.3 MACROCYCLISATION DE LA CYCLOSPORINE A FAVORISÉE PAR 3 LIAISONS HYDROGÈNES INTRAMOLÉCULAIRES ¹²	21
SCHÉMA 1.4 CYCLISATION DE L'OCYTOCINE PAR OXYDATION AÉROBIQUE DE THIOLS DE RÉSIDUS CYSTÉINE ¹⁷	22
SCHÉMA 1.5 SYNTHÈSE D'UN MACROCYCLE PEPTIDIQUE PAR MÉTATHÈSE D'ALCÈNES DU GROUPE WHITE. ¹⁸	23
SCHÉMA 1.6 APPLICATION DE LA PHOTOCATALYSE PAR A) MACMILLAN ²⁶ , B) YOON ²⁷ ET C) STEPHENSON ²⁸ AVEC LE CATALYSEUR RU(BPY) ₃ Cl ₂	28
SCHÉMA 1.7 OXYDATION AÉROBIQUE DE THIOLS EN DISULFURE TELLE QUE RAPPORTÉE PAR LE GROUPE NOËL ET LE CYCLE CATALYTIQUE PROPOSÉ PAR CE GROUPE. ³¹	30
SCHÉMA 2.1 MACROCYCLISATION PHOTOCATALYTIQUE PAR DÉCARBOXYLATION DU GROUPE DE MACMILLAN ³⁵	33
SCHÉMA 2.2 MACROCYCLISATION PHOTOCATALYTIQUE PAR DIMÉRISATION D'ALCYNES DU GROUPE COLLINS ³⁶	34
SCHÉMA 2.3 MACROCYCLISATION PHOTOCHEMIE EN FLUX CONTINU FORMANT DES ACÉTYLURES DE SOUFRE ³⁶	37
SCHÉMA 2.5 SYNTHÈSE DU PRÉCURSEUR MODÈLE POUR L'OPTIMISATION DE LA MÉTHODE.	44
SCHÉMA 3.2 SYNTHÈSE D'UN PRÉCURSEUR CYCLOPHANE AVEC UNE FONCTION ALCYNE TERMINALE	50
SCHÉMA 3.3 SYNTHÈSE D'UN PRÉCURSEUR CYCLOPHANE TÉTRAPEPTIDIQUE	51
SCHÉMA 3.4 SYNTHÈSE D'UN PRÉCURSEUR CONTENANT DEUX CYSTÉINES À L'INTÉRIEUR DE LA CHAÎNE	53
SCHÉMA 3.5 SYNTHÈSE D'UN PRÉCURSEUR ALIPHATIQUE AYANT LE CAPTOPRIL COMME SOURCE DE THIOLS	54
SCHÉMA 3.6 COMPARAISON DES RENDEMENTS DE LA MACROCYCLISATION PHOTOCATALYTIQUE DE DITHIOL EN DISULFURE DANS LE RÉACTEUR HYBRIDE ET EN MONTAGE BATCH.	56
SCHÉMA 4.1 PHOTODÉPROTECTION D'ACIDE CARBOXYLIQUE PAR PATCHORNIK. ⁴⁵	62
SCHÉMA 4.2 MACROCYCLISATION INDUITE PAR PHOTODÉPROTECTION DE LA 5-BROMO-7-NITROINDOLINE	63
SCHÉMA 4.3 SYNTHÈSE D'UN PRÉCURSEUR PROTÉGÉ PAR LA 5-BROMO-7-NITROINDOLINE	64
SCHÉMA 4.4 MACROCYCLISATION D'UN PEPTIDE SUR SUPPORT SOLIDE PAR RÉACTION CLIQUE THIOL-ÈNE PAR ANSETH ET COLLABORATEURS. ⁴⁸	66
SCHÉMA 4.5 SYNTHÈSE D'UN PRÉCURSEUR MACROCYCLIQUE POUR UNE RÉACTION THIOL-ÈNE PHOTOCATALYTIQUE.	67
SCHÉMA 4.6 MACROCYCLISATION PAR RÉACTION THIOL-ÈNE PHOTOCATALYTIQUE	68

Liste des sigles et abréviations

4CzIPN	2,4,5,6-Tétra(9 <i>H</i> -carbazol-9-yl)isophthalonitrile
Δ	Chauffé à reflux
ΔG	Énergie libre de Gibbs
ΔH	Enthalpie
ΔS	Entropie
δ	Déplacement chimique
ϵ	Coefficient d'absorption molaire
λ_{\max}	Longueur d'onde d'absorbance maximale
μg	Microgramme
μL	Microlitre
ν	Fréquence
π	Pi
ω	Omega
Å	Angström
A	Absorption/Absorbance
Ac	Acétyle
aq	Aqueux
atm	Atmosphère (pression)
BPR	Régulateur de pression (<i>Back pressure regulator</i>)
bpy	2,2'-Bipyridine
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyle
br	large
Bu	Butyle
<i>c</i>	concentration
°C	Degré celsius
cat.	Quantité catalytique
CCM	Chromatographie sur couche mince
CI	Conversion interne
CIS	Croisement intersystème
cm	Centimètre
CSTR	Réacteur à agitation continue (<i>Continuous stirred tank reactor</i>)
Cz	Carbazole
d	Doublet
dr	Ratio diastéréoisomérique

dba	Dibenzylidèneacétone
DCC	N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide
DCM	Dichlorométhane
DEL/LED	Diode Électroluminescente
DI	Diamètre interne
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropyléthylamine
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMS	Diméthylsulfate
DMSO	Diméthylsulfoxyde
ee	Excès énantiomérique
EDC	1-Éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
ET	Transfert d'électron
Et	Éthyle
Éq	Équivalents
ESI	Spectrométrie de masse par électronébulisation
F	Fluorescence
Fmoc	Fluorénylméthoxycarbone
g	Gramme
GC-MS	Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
G1	Catalyseur de Grubbs 1 ^{ère} génération
h	Heure
<i>h</i>	Constante de Planck
HATU	Hexafluorophosphate de (diméthylamino)- <i>N,N</i> -diméthyl(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yloxy)méthaninium
HBTU	Hexafluorophosphate de <i>N,N,N',N'</i> -Tétraméthyl-O-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-yl)uronium
HCTU	Hexafluorophosphate de <i>N,N,N',N'</i> -Tétraméthyl-O-(6-chloro-1 <i>H</i> -benzotriazol-1-yl)uronium
HOBt	Hydroxybenzotriazole
HOMO	Plus haute orbitale moléculaire occupée
HPLC	Chromatographie liquide à haute pression
HRMS	Spectrométrie de masse haute résolution
Hz	Hertz
Inter	Intermoléculaire
Intra	Intramoléculaire
IR	Spectroscopie infrarouge
<i>i</i> -Pr	Isopropyle
<i>J</i>	Constante de couplage

j	jours
k	Constante de vitesse
kg	Kilogramme
L	Litre
l	Longueur du chemin optique
LUMO	Plus basse orbitale moléculaire vacante
m/z	Masse sur charge
m	Multiplet
M	Molaire
Me	Méthyl
mg	Milligramme
MHz	Mégahertz
min	Minute
mL	Millilitre
mm	Milimètre
mM	Millimolaire
mmol	Millimole
mol	Mole
MS	Spectrométrie de masse
MS	Tamis moléculaire
ng	Nanogramme
nm	Nanomètre
nM	Nanomolaire
<i>o</i>	ortho
<i>p</i>	para
P	Phosphorescence
PCC	Pyridinium chlorochromate
PCat	Photocatalyseur
PCET	Transfert couplé électron-proton
PEG	Poly(éthylène) glycol
PFA	Polymère polyfluoroalkoxy
PFR	Réacteur standard en flux continu (<i>plug-flow reactor</i>)
Ph	Phényle
pKa	Constante de dissociation d'acide sur échelle logarithmique
ppm	Partie par million
psi	Livre-force par pouce carré
PT	Transfert de proton
q	Quadruplet

réf.	Référence
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
r. t.	Température ambiante (<i>room temperature</i>)
s	Singulet
s	Seconde
S ₀	État fondamental singulet
SET	Transfert d'électron
S _N 2	Substitution Nucléophile bimoléculaire
t	<i>tert</i>
t	Triplet
T	Transmittance
T ₁	État triplet
t.a.	Température ambiante
t-Bu	<i>tert</i> -Butyle
TBTU	Tétrafluoroborate de <i>N,N,N',N'</i> -Tétraméthyl-O-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-yl)uronium
temp	Température
TES-H	Triéthylsilyle
Teflon	Tétrafluoroéthylène
TFA	Acide Trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TLC	Chromatographie sur couche mince
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tétraméthyléthylènediamine
TMS	Triméthylsilyle
t _{res}	Temps de résidence
Trt	Triphénylméthyle
TTET	Transfert d'énergie triplet-triplet
UICPA	Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée
UV	Ultraviolet
v	Vitesse
Vis	Visible
W	Watt
Y	Rendement

À la science

Remerciements

Je souhaite exprimer ma reconnaissance à mon directeur de recherche, le distingué professeur Shawn Collins pour son encadrement et son engagement indéfectible tout au long de la réalisation de ce travail de recherche. Son expertise, sa disponibilité, sa rigueur scientifique et sa vision novatrice ont été des atouts précieux pour l'avancement de nos recherches. Je suis particulièrement reconnaissant envers le professeur Collins pour son soutien inconditionnel en m'offrant l'opportunité d'une part, de participer activement à la mise en place du site web du groupe et d'une autre, à m'impliquer comme auxiliaire d'enseignement pour l'adaptation du cours de chimie verte au format numérique asynchrone. Ces opportunités ont grandement contribué à l'enrichissement de mon parcours académique.

Je tiens également à exprimer ma gratitude à l'illustre jury composé des éminents professeurs Hélène Lebel et Samy Cecioni pour leur temps et leurs expertises en évaluant ce travail de recherche.

Je remercie le département de chimie et la faculté des arts et des sciences de l'Université de Montréal pour leur soutien logistique.

Je souhaite bien sûr remercier chaleureusement les membres du groupe Collins pour leur collaboration et leur amitié tout au long de cette aventure scientifique.

Enfin je tiens à exprimer toute ma gratitude envers ma famille pour leur amour et leur soutien constant. Leur présence à mes côtés tout au long de cette expérience a été une source de réconfort et de motivation. Je leur suis reconnaissant pour leur patience, leur compréhension et leur encouragement infaillibles sans lesquels je n'aurais pas pu mener à bien ce projet d'étude.

Chapitre 1 | Introduction

1.1 | Les Macrocycles

1.1.1 | Définition et importance

Il est possible de définir les macrocycles comme des composés chimiques ayant une structure qui contient ou qui forme un cycle ayant au moins 12 atomes.¹ Les structures macrocycliques se distinguent de leur analogue linéaire par un nombre plus restreint de degrés de liberté. La cyclisation d'une molécule linéaire réduit le nombre de conformations accessibles par celle-ci. Cette propriété peut expliquer l'intérêt dans la recherche et le développement des macrocycles à des fins médicales. Citons par exemple le Vyleesi (1.1) pour le traitement du désordre du désir sexuel hypoactif, l'Incivree (1.2) pour le traitement de l'obésité, ainsi que le Lupkynis (1.3), un immunosuppresseur.²

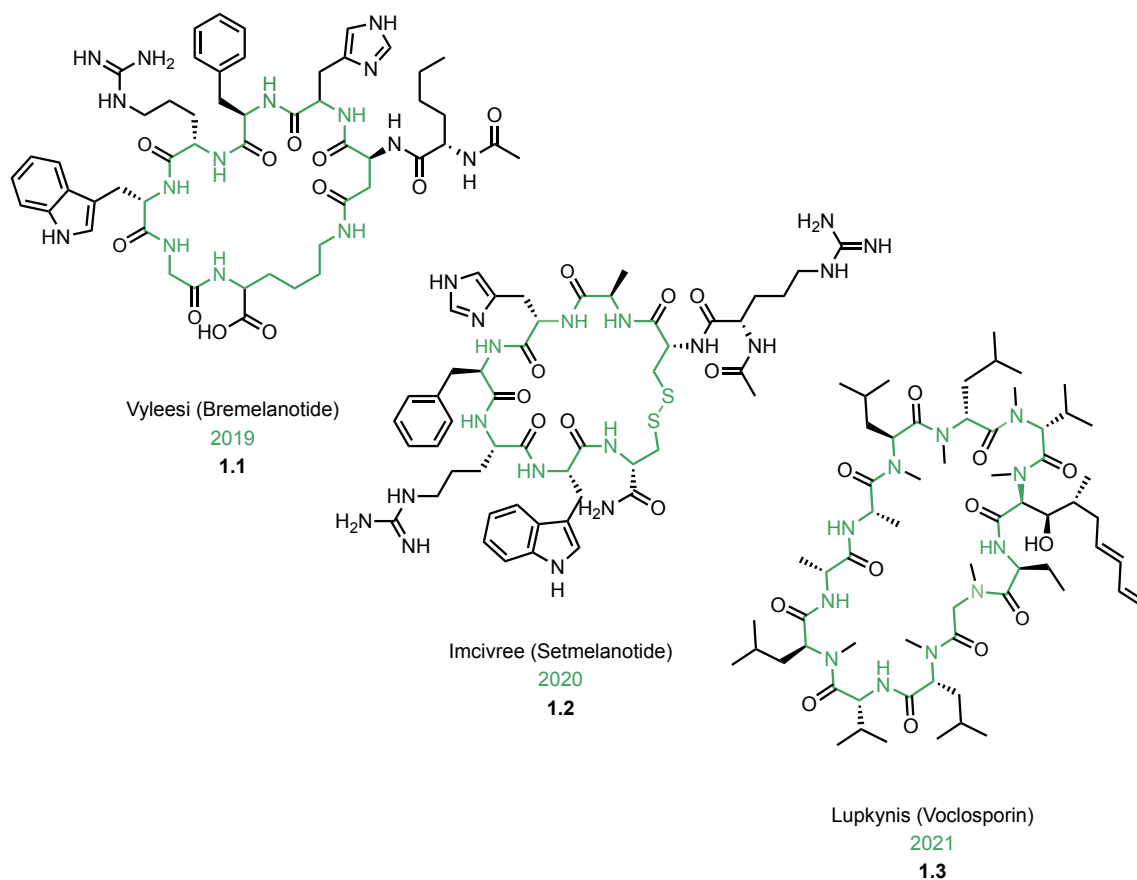


Figure 1.1 | Médicaments macrocycliques récemment approuvés par la FDA aux États-Unis

La cyclisation de molécules biologiquement actives est une stratégie pour améliorer la sélectivité vis-à-vis une cible thérapeutique.³ De récents travaux sur l'étude de la relation structure-activité des macrocycles ont montré qu'il est possible d'améliorer, pour certains médicaments, la biodisponibilité orale, le passage membranaire, la stabilité métabolique, l'affinité de liaison cible-substrat, ainsi que certains autres paramètres de pharmacocinétique et de pharmacodynamique.^{2,4}

1.1.2 | Défis et stratégies de synthèse

Un précurseur macrocyclique linéaire fait face à deux options réactionnelles compétitives (figure 1.2). Il peut, d'une part, emprunter la voie intramoléculaire et former le macrocycle correspondant. D'autre part, il peut réagir de façon intermoléculaire et former des oligomères, puis des polymères. La première option est un processus unimoléculaire dont la vitesse réactionnelle est influencée par l'adoption d'une configuration qui oriente les fonctions réactives de la molécule pour la cyclisation. Cette conformation est caractérisée par une énergie d'activation qui dépend de l'entropie de torsion du précurseur. La déformation des angles de liaison (tension de Baeyer), les répulsions stéréoélectroniques contenues dans la chaîne (tension transannulaire) ainsi que l'adoption de conformation éclipsée (tension de Pitzer) représentent les principales demandes entropiques de la cyclisation.⁵ La deuxième option est une réaction bimoléculaire dont la vitesse réactionnelle dépend de la concentration au carré du substrat en solution.

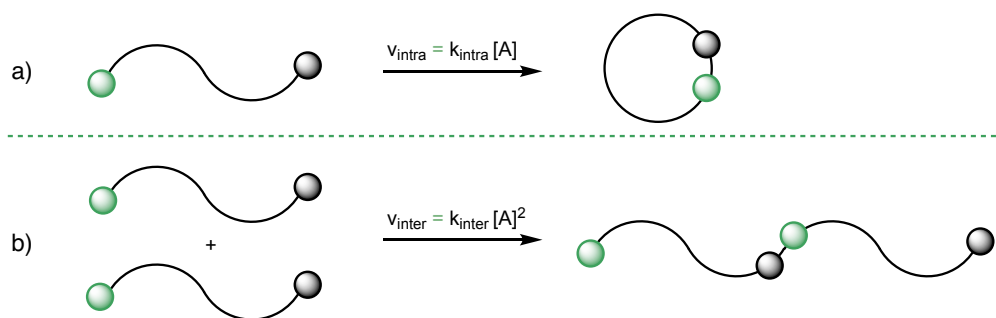


Figure 1.2 | Réaction a) intramoléculaire et b) intermoléculaire possible pour un précurseur macrocyclique linéaire.

Pour favoriser la formation d'un macrocycle par réaction intramoléculaire, il est possible de diluer le milieu réactionnel. En réduisant la concentration du substrat en solution, la vitesse réactionnelle de la voie bimoléculaire diminue de façon plus prononcée que la vitesse réactionnelle de la voie unimoléculaire.

Des concentrations de l'ordre du millimolaire (mM) sont généralement utilisées pour réduire la vitesse de la réaction bimoléculaire.⁶ Cependant, ces faibles concentrations peuvent gêner la montée en échelle des réactions de macrocyclisation. La synthèse à l'échelle du gramme implique d'importantes quantités de solvant réactionnel pour obtenir des concentrations de cet ordre. Il est cependant possible de diminuer la concentration effective en solution du précurseur macrocyclique par l'addition lente du substrat au milieu réactionnel.⁷ L'utilisation d'une ampoule à addition lente ou d'un pousse-seringue automatisé permet d'introduire le substrat à un rythme qui réduit l'accumulation de ce dernier au sein de la réaction. À chaque addition de substrat, ce dernier réagit dans un milieu dilué défavorable à la réaction intermoléculaire et peu permettent de maintenir une basse concentration effective en solution.

Dans le même ordre d'idées, la pseudo-dilution par transfert de phase est une technique qui utilise la diffusion du substrat entre deux phases pour limiter la vitesse de la réaction bimoléculaire.⁸ Cette stratégie repose sur la solubilité plus importante du substrat dans une des phases du mélange réactionnel. C'est à l'interface du mélange biphasique que la réaction chimique peut s'effectuer. Les travaux du Prof. Collins lors de la macrocyclisation par couplage de Glaser-Hay (schéma 1.1) montrent l'efficacité de la pseudo-dilution pour diminuer la vitesse réactionnelle de la voie bimoléculaire.⁹ Dans cet exemple, il utilise l'agrégation du polyéthylène glycol (PEG) dans le méthanol (MeOH) afin de créer des micelles. La plus haute solubilité du substrat dialcyne 1.4 dans les micelles de PEG permet une diffusion graduelle du substrat vers l'interface MeOH/PEG. À l'interface, le substrat rencontre les catalyseurs inorganiques solubles dans le MeOH, pour effectuer la dimérisation d'alcynes terminales par couplage de Glaser-Hay. Après 48 heures, la macrolactone 1.5 est isolé avec 73 % de rendement.

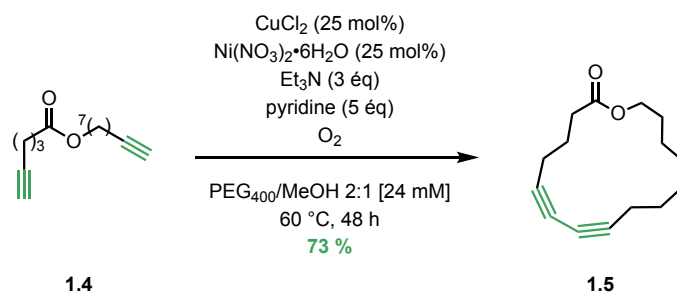


Schéma 1.1 | Macrocyclisation par couplage de Glaser-Hay selon une stratégie de séparation de phases.⁹

Il est aussi possible de favoriser la macrocyclisation d'un substrat linéaire sans se préoccuper de la concentration de ce dernier. En effet, il est possible de pré-organiser un substrat dans une conformation qui diminue le coût entropique de la torsion menant à la cyclisation.¹⁰ Citons par exemple les travaux de Pederson sur la synthèse d'éther couronne par complexation du sodium cationique. L'interaction électrostatique entre le cation sodium Na^+ et les oxygènes du substrat permet le rapprochement spatial du phénolate et l'halogénure primaire. La réaction d'éthérisation de Williamson intramoléculaire peut ensuite avoir lieu plus rapidement que celle intermoléculaire. L'éther couronne 1.6 est isolé avec 48 % de rendement, à une concentration de 1.5 M (schéma 1.2).¹¹

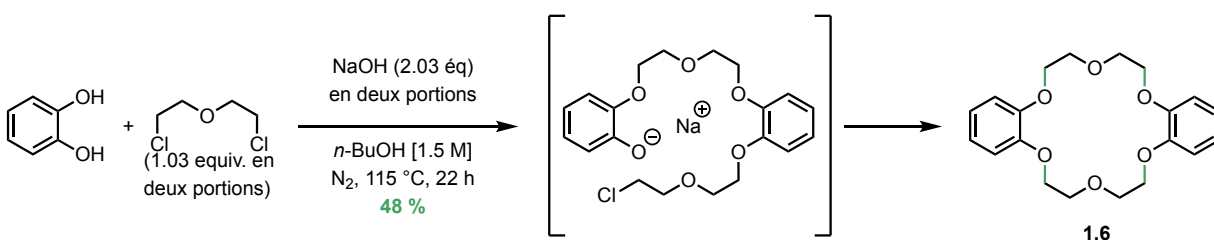


Schéma 1.2 | Synthèse d'éther couronne par Pederson.¹¹

La pré-organisation du substrat peut être observée sur des substrats peptidiques. Par exemple, les travaux de Wenger sur la synthèse de la cyclosporine A ont montré la pré-organisation par formation de ponts-hydrogène intramoléculaires (schéma 1.3).¹² Cette stratégie a permis d'isoler le macrocycle peptidique 1.7b avec 62 % de rendement par macrolactamisation du précurseur linéaire replié 1.7a.

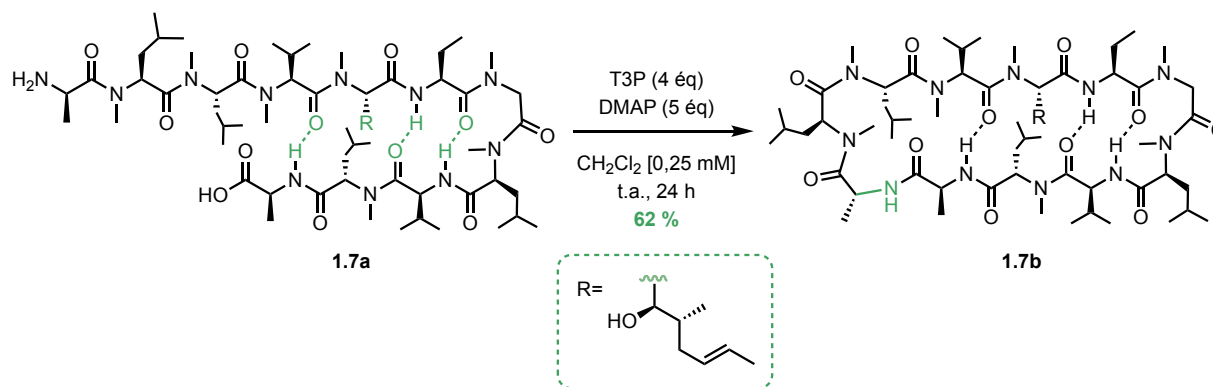


Schéma 1.3 | Macrocyclisation de la Cyclosporine A favorisée par 3 liaisons hydrogènes intramoléculaires¹²

1.1.3 | Les acides aminés comme blocs de construction pour la synthèse des précurseurs macrocycliques

Les produits naturels sont souvent une source d'inspiration pour la conception de nouveaux substrats pharmaceutiques. Plusieurs médicaments macrocycliques isolés de sources naturelles ont été commercialisés au cours des dernières années tels que la cyclosporine A (1.7b) (schéma 1.3), un immunosuppresseur. La cyclosporine A est un substrat peptidique caractérisé par l'enchaînement d'acides aminés. Les précurseurs macrocycliques peptidiques naturels peuvent cycliser par le biais d'une liaison amide lors de la synthèse protéique (macrolactamisation). La liaison amide entre un résidu acide carboxylique et un résidu amine est relativement forte et résistante à l'hydrolyse sans catalyse en raison d'un profil de résonance dans la fonction amide.¹³ Les processus biologiques en mesure de dégrader les peptides utilisent des enzymes, des peptidases, qui catalysent l'hydrolyse des liaisons amides. Le mécanisme de dégradation de ces enzymes implique généralement la coordination de l'enzyme sur l'extrémité N-terminale du peptide.¹⁴ Pour que cette étape soit efficace, le peptide doit parvenir à insérer

l'extrémité *N*-terminale dans le site actif de l'enzyme pour subir la transformation.^{14, 15} Ainsi, les peptides cycliques peuvent avoir un avantage structural sur les peptides linéaires lors de l'administration *in vivo*, puisque le cycle rend indisponible la fonction *N*-terminale à la peptidase.¹⁶ La conception de macrocycles à base d'acides aminés pour la recherche de nouveaux médicaments est donc une stratégie intéressante puisqu'elle bénéficie de la richesse des groupements fonctionnels des acides aminés ainsi que la tolérance à la dégradation peptidique qu'offre le cycle.

D'un point de vue synthétique, les acides aminés sont commercialement disponibles et abordables dans le cadre d'un projet de recherche. De plus, ils offrent la possibilité d'incorporer des fonctions permettant la post-fonctionnalisation de la molécule pour créer des bibliothèques de composés. Pour effectuer la cyclisation d'un peptide en laboratoire, il est possible d'utiliser la réactivité des extrémités *N*-terminale et *C*-terminale lors d'une réaction de lactamisation. Un agent de couplage peptidique tel que l'Hexafluorophosphate de (diméthylamino)-*N,N*-diméthyl(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)méthaniminium (HATU) en présence d'une base comme la *N,N*-Diisopropyléthylamine (DIPEA) permet cette lactamisation. Parmi les vingt acides aminés naturels, la cystéine est intéressante puisqu'elle possède une chaîne latérale ayant un thiol. Cette fonction réactive forme des dimères par pont disulfure en conditions oxydantes. Vigneau et collaborateurs ont montré en 1954 la formation d'un pont disulfure en conditions oxydantes pour former l'Ocytocine, un neuropeptide macrocyclique (schéma 1.4).¹⁷

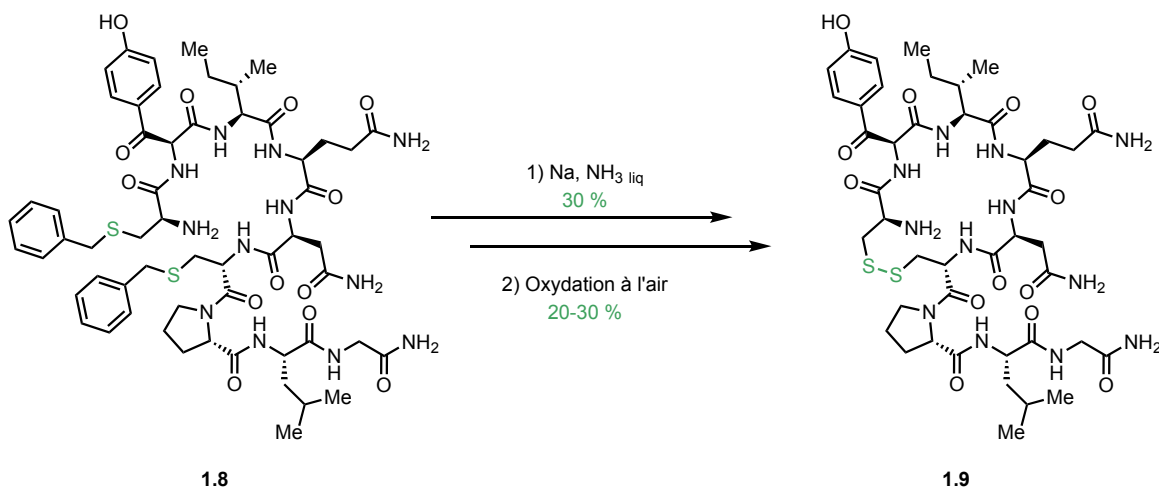


Schéma 1.4 | Cyclisation de l'Ocytocine par oxydation aérobie de thiols de résidus cystéine¹⁷

En plus des 20 acides aminés naturels, des acides aminés non naturels peuvent être synthétisés. Ceux-ci peuvent être utilisés en synthèse organique afin d'incorporer de nouveaux motifs sur des peptides. Par exemple, White et collaborateurs ont utilisé un acide aminé non naturel portant une chaîne latérale allyl afin d'effectuer une fermeture de cycle par métathèse d'alcène catalytique (schéma 1.5).¹⁸

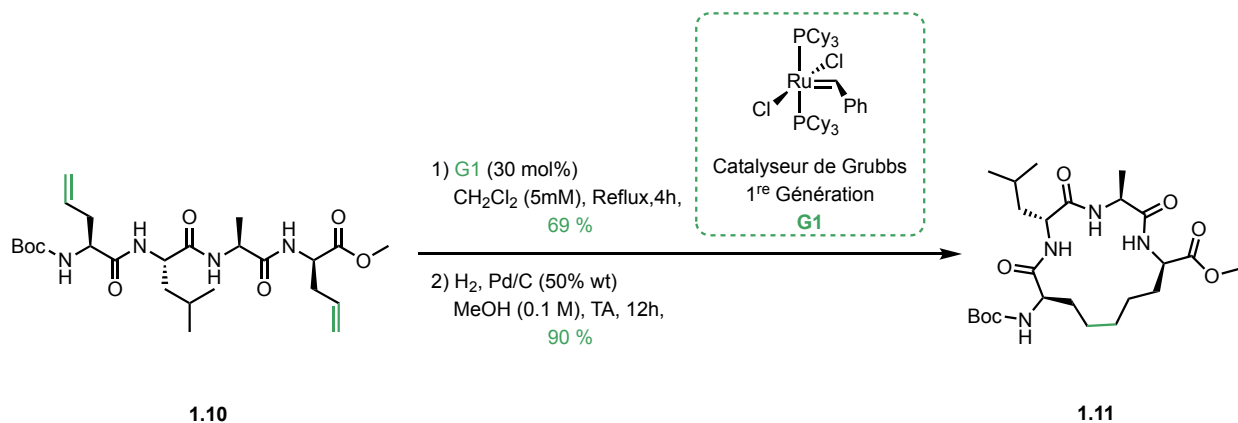


Schéma 1.5 | Synthèse d'un macrocycle peptidique par métathèse d'alcènes du groupe White.¹⁸

1.2 | La photochimie

1.2.1 | Introduction à la photochimie

Selon l'UICPA, la photochimie est la branche de la chimie qui se concentre sur les effets chimiques de la lumière, de l'ultraviolet lointain à l'infrarouge.¹⁹ La lumière est décrite par la mécanique quantique comme un objet quantique appelé photon. Un photon lumineux est une perturbation du champ électromagnétique. Le photon voyage à la vitesse de la lumière c et est caractérisé par sa longueur d'onde λ (lambda) et sa fréquence ν (nu). La composante électrique d'un photon peut interagir avec les électrons d'une molécule. Cette interaction peut démarrer des réactions chimiques ou encore activer une catalyse par transfert d'énergie, d'électron ou de groupement chimique tel qu'un hydrogène.²⁰

L'importance de la photochimie en synthèse organique réside dans le comportement des molécules lorsqu'elles absorbent une radiation lumineuse. Un substrat excité (Sub^*) peut contourner la barrière énergétique normalement rencontrée dans un processus thermique. De cette façon, les réactions thermiques exergoniques et endergoniques possèdent une cinétique réactionnelle plus rapide en photochimie. Plus encore, les réactions thermiques inaccessibles peuvent maintenant avoir lieu (figure 1.3).²⁰

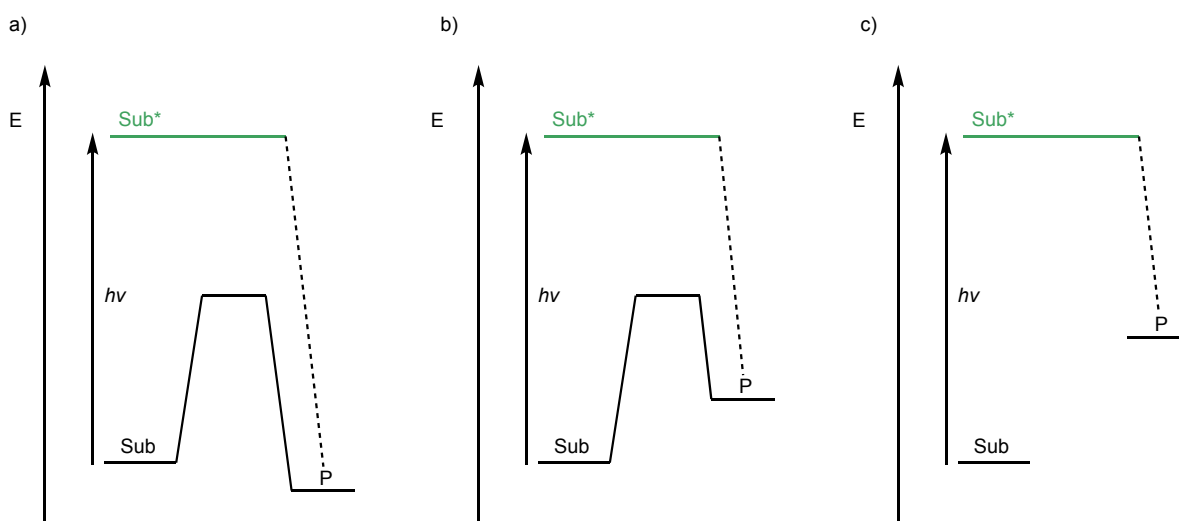


Figure 1.3 | (a) Réaction thermique exergonique accélérée par l'absorption d'un photon; (b) réaction thermique endergonique accélérée par l'absorption d'un photon; (c) réaction thermique inaccessible rendue possible par l'absorption d'un photon.²⁰

Les transitions électroniques ayant lieu dans des processus photochimiques peuvent s'illustrer dans le diagramme de Jablonski (figure 1.4). Dans ce type de diagramme, on remarque des transitions radiatives et des transitions non radiatives. Les transitions radiatives représentent un gain ou une perte d'énergie sous forme de radiations électromagnétiques. Les transitions non radiatives représentent le gain ou la perte d'énergie sous forme d'agitation vibrationnelle thermique. L'absorption (A) décrit une transition radiative où le substrat absorbe une radiation. Le substrat se retrouve dans un état excité sur un niveau énergétique plus élevé tout en conservant son spin. Le nouvel état électronique est appelé état singulet (S_n). De ce niveau, le substrat effectuera une relaxation vers le niveau excité de plus faible énergie (S_1). Cette transition non radiative est nommée conversion interne (CI). De ce niveau S_1 , le substrat excité peut relaxer de façon radiative jusqu'à l'état fondamental (S_0), c'est la fluorescence (F). Si les conditions sont favorables, le substrat excité dans l'état S_1 peut relaxer par une conversion intersystème (CIS). Cette transition est non-radiative et se produit en inversant le spin de l'électron excité. Il se trouve maintenant dans un état triplet (T_n) et peut relaxer vers le niveau d'énergie le plus stable T_1 , moins énergétique que S_1 , par conversion interne. Afin de relaxer au niveau fondamental, le système doit inverser son spin afin de respecter la symétrie électronique. Le temps nécessaire à cette inversion fait en sorte que la relaxation, appelée phosphorescence (P), est plus lente que la fluorescence.²⁰

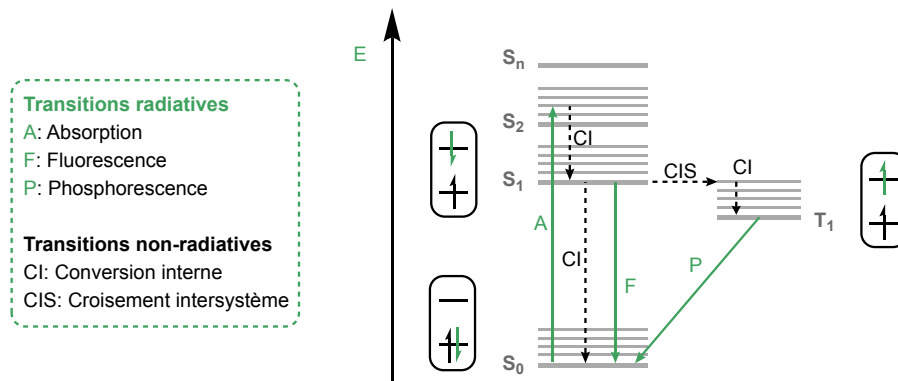


Figure 1.4 | Diagramme de Jablonski²⁰

1.2.2 | Photochimie dans le domaine du visible

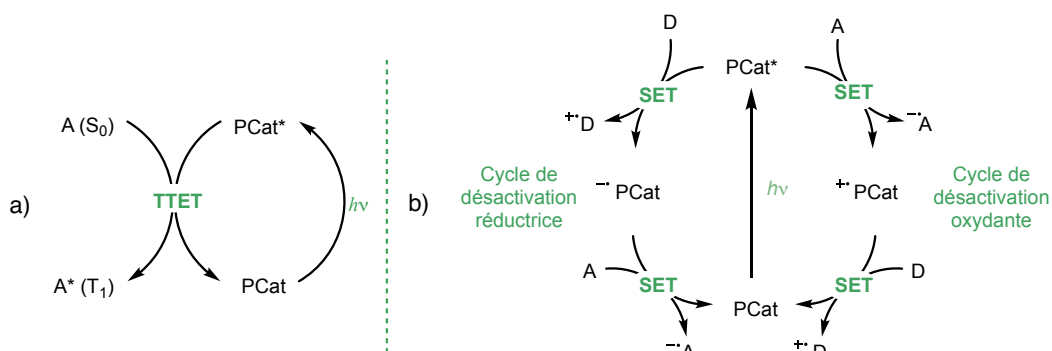
Une molécule excitée par une source lumineuse investit l'énergie des photons absorbée dans sa configuration électronique. Généralement, quelques électronvolts (environ 100 kJ/mol) sont nécessaires pour effectuer des modifications.²⁰ Le domaine de longueur d'onde du spectre électromagnétique ayant des énergies de radiation de cet ordre correspond à la région de l'ultraviolet et du visible (180 à 800 nm).

Selon L'UICPA, un groupement d'atomes sur une entité moléculaire dont la transition électronique est approximativement localisée sur le spectre d'absorption de cette molécule est appelé un chromophore.²¹ En d'autres termes, il s'agit d'un groupement fonctionnel qui peut absorber l'énergie d'un photon lumineux donné. Une molécule peut contenir plusieurs chromophores dans sa structure. Ainsi, en fonction de la transformation chimique, il est important de sélectionner la longueur d'onde d'irradiation qui excitera sélectivement le ou les chromophores désirés. L'utilisation de la lumière UV peut s'avérer trop énergétique et peu sélective sur des molécules complexes comportant dans leur structure plusieurs chromophores. La lumière visible est moins énergétique que l'UV.²⁰ Elle peut donc exciter plus sélectivement certains chromophores. Cependant, les chromophores excitables par la lumière visible sont peu nombreux et nécessitent parfois la conjugaison de plusieurs systèmes π afin de diminuer le coût d'une transition électronique.²²

1.2.3 | La photocatalyse

Selon l'UICPA, La photocatalyse décrit l'étude des changements dans la vitesse réactionnelle ou dans l'initiation d'une réaction à la suite de l'absorption d'une radiation ultraviolette, visible ou infrarouge par une substance (un photocatalyseur) impliqué dans la transformation chimique entre des réactifs.¹⁹

L'utilisation de photocatalyseurs pour la synthèse organique permet d'incorporer un chromophore excitable à la lumière visible dans un système réactionnel sans qu'il ne fasse partie intégrante des réactifs. Ce photocatalyseur peut, une fois excité et dans un état triplet (T_1), se désactiver par collision bimoléculaire en raison du plus long temps de vie dans cet état.²⁰ Cette collision permet la désactivation du photocatalyseur soit par transfert d'énergie triplet-triplet (TTET), soit par transfert d'électron (SET) (figure 1.5).²³ Le premier permet la promotion d'un électron du substrat vers un état triplet T_1 . Le substrat excité peut relaxer de différentes façons pour donner un ou des produits stables. Les chimistes de synthèse profitent de cette excitation pour, par exemple, effectuer une réaction chimique telle que la rupture homolytique d'un lien, l'isomérisation d'une double liaison ou encore une cycloaddition.²⁴ Dans son état excité, le photocatalyseur est à la fois un meilleur réducteur et un meilleur oxydant.²⁵ En effet, selon la théorie des orbitales moléculaires frontières, l'excitation d'un photocatalyseur permet à l'un de ses électrons de l'orbitale moléculaire occupée de plus haute énergie de passer à l'orbitale moléculaire non occupée la plus faible en énergie.²⁰ Ainsi, dans un état excité, le photocatalyseur peut accepter un électron dans l'orbitale moléculaire simplement occupée de plus faible énergie, et ce, avec plus de facilité que dans son état fondamental. De plus, il peut aussi donner l'électron promu avec plus de facilité que dans son état fondamental. C'est pourquoi le photocatalyseur peut relaxer par SET et effectuer une réaction d'oxydoréduction par don ou abstraction d'un électron sur un substrat.



MacMillan²⁶, Yoon²⁷ et Stephenson²⁸ ont montré l'efficacité d'un photocatalyseur de type $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ pour promouvoir des transformations photochimiques (schéma 1.6). Ce photocatalyseur métallique possède des ligands de type bipyridyle permettant plusieurs transitions électroniques dans le domaine visible du spectre électromagnétique.

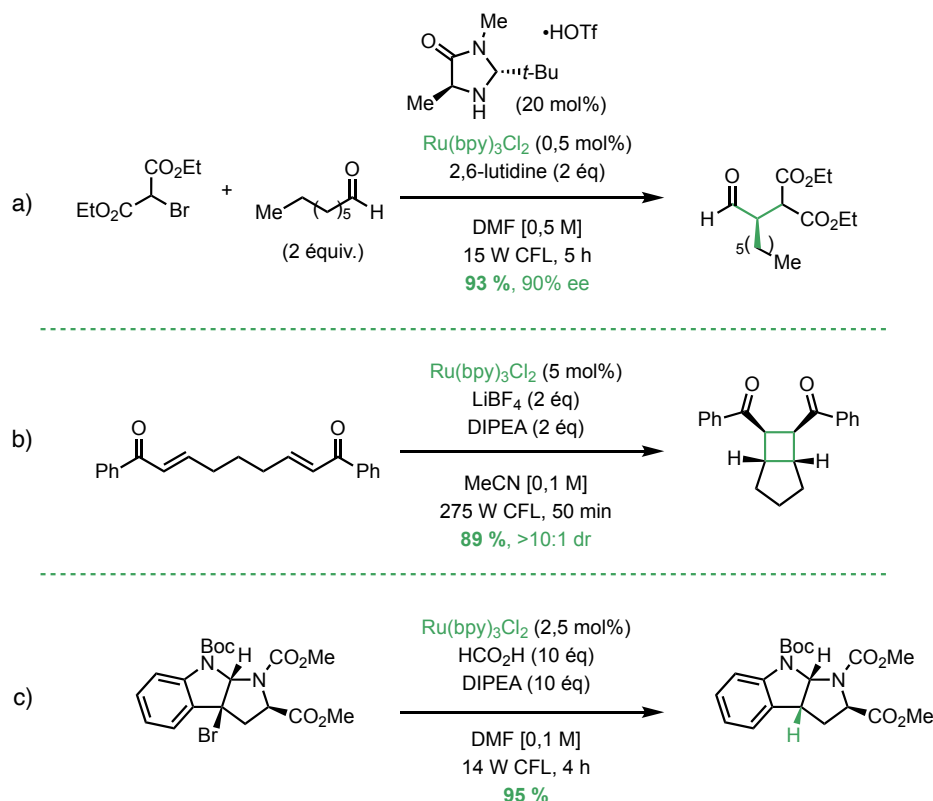


Schéma 1.6 | Application de la photocatalyse par a) MacMillan²⁶, b) Yoon²⁷ et c) Stephenson²⁸ avec le catalyseur $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$.

1.2.4 | Oxydation photocatalytique de thiols en disulfure

Le transfert couplé électron-proton (PCET) est un mécanisme photorédox qui permet de réaliser en une seule étape le transfert d'un proton (PT) en simultané avec celui d'un électron (ET). Ce mécanisme concerté bénéficie d'un profil thermodynamique qui implique de franchir une seule barrière énergétique pour offrir des espèces radicalaires.²⁹ Classiquement, pour obtenir de telles espèces radicalaires, un premier évènement comme le transfert d'un proton implique la formation d'un intermédiaire réactionnel haut en énergie, suivi du deuxième évènement, soit le transfert d'un électron afin de former un radical. L'avantage thermodynamique d'effectuer ces deux étapes de façon concertée est illustré en figure 1.6.³⁰

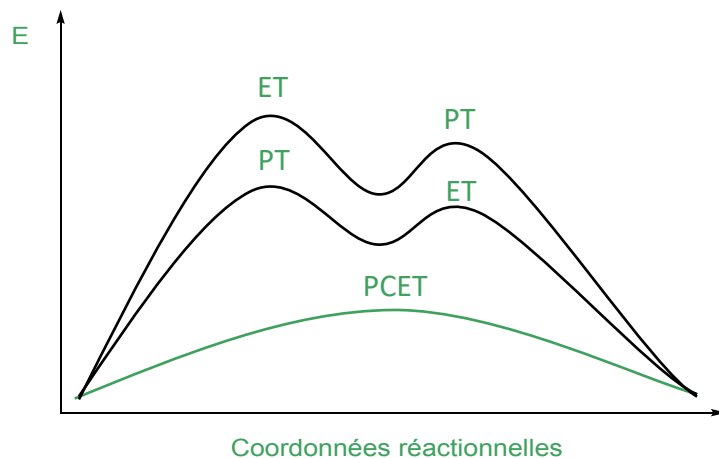


Figure 1.6 | Profils cinétiques des évènements liés à un PCET.³⁰

Ce type de mécanisme peut être multisite, signifiant que plusieurs composants peuvent intervenir pour effectuer les deux types de transfert.³⁰ Puisque dans l'état excité le photocatalyseur peut à la fois servir d'oxydant ou de réducteur, le mécanisme PCET peut être lui aussi oxydant ou réducteur.²⁹ Dans un mécanisme réducteur, un acide de Brønsted est généralement utilisé pour donner un proton au substrat, alors que le photocatalyseur excité lui donne un électron. Dans le cas d'un mécanisme oxydant, une base de Brønsted permet d'arracher un proton du substrat, alors que le photocatalyseur excité peut accepter un électron du substrat. Au final, une espèce radicalaire est générée et peut servir pour initier une réaction chimique secondaire.²⁹ Ces deux mécanismes sont illustrés en figure 1.7. La sélectivité de cette catalyse est attribuée à la formation préalable de la liaison hydrogène qui rapproche dans l'espace les éléments donneur et accepteur.²⁹

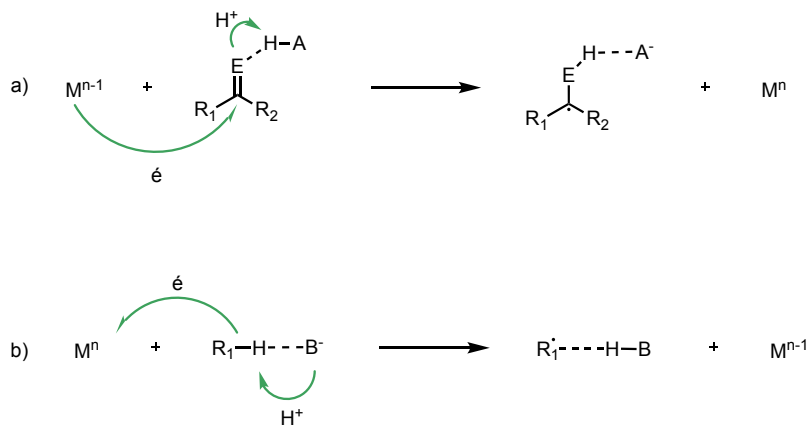


Figure 1.7 | Mécanisme PCET de type a) réducteur b) oxydant.^{29, 30}

Dans le contexte de ce document, il semble pertinent de citer les travaux du groupe Noël pour illustrer une application du mécanisme PCET oxydant. Ce groupe a montré l'oxydation aérobie de thiophénols en disulfures (schéma 1.7), catalysé par l'éosine Y (1.15) (figure 1.8), un photocatalyseur organique.³¹

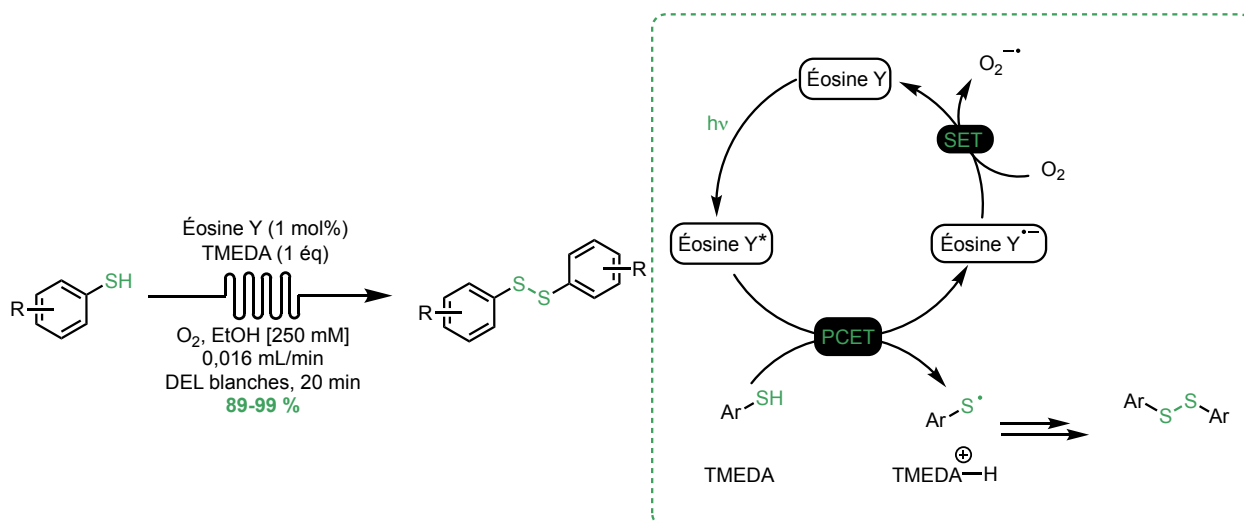


Schéma 1.7 | Oxydation aérobie de thiols en disulfure telle que rapportée par le groupe Noël et le cycle catalytique proposé par ce groupe.³¹

Dans cette réaction, un PCET oxydant permet la formation du radical thiyl. La base TMEDA arrache un proton aux substrats thiophénols et l'éosine Y excitée agit comme oxydant. Le radical thiyl ainsi formé peut ensuite réagir avec l'ion thiolate afin de former le produit disulfure correspondant. L'éosine Y est régénérée par un événement SET avec l'oxygène.

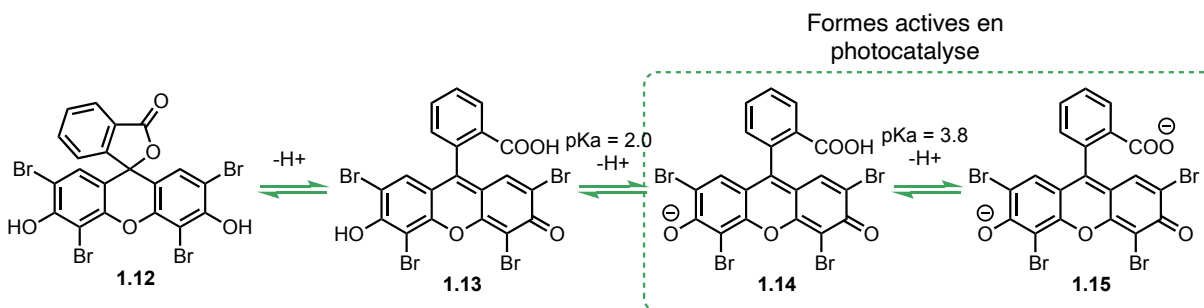


Figure 1.8 | Comparaison des différentes structures de l'éosine Y³²

Le photocatalyseur éosine Y possède un système π -conjugué activable par réaction acide-base. En effet, la forme complètement protonnée (1.13), est en équilibre avec la forme spiro (1.12). Sous cette forme, la molécule possède un caractère hélicoïdal.³² Cette conformation brise l'aromaticité étendue de la molécule et atténue ses propriétés photochimiques. Sous sa forme neutre (1.13), la molécule possède deux protons acides ayant des pKa de 2.0 et 3.8 et montre une faible fluorescence ayant un temps de vie incompatible avec la photocatalyse. Sous ses formes monoanionique (1.14) et dianionique (1.15), accessibles en ajoutant une base au système réactionnel ou avec l'emploi de solvants basiques comme l'acétonitrile ou le DMSO, l'éosine Y montre une absorption à 535 nm et peut être utilisée en photocatalyse.^{32, 33}

1.2.5 | Montée en échelle des processus photochimiques

Puisque dans un processus photochimique la lumière est un réactif, l'efficacité d'un tel processus dépend du profil d'absorption de la lumière dans la réaction. Ce dernier peut être visualisé de façon mathématique par l'équation de Beer-Lambert (eq 1.1).

$$A = -\log T = \epsilon c l \quad (1.1)$$

Cette équation met en relation l'absorbance d'une solution diluée (A) en fonction de la concentration (C), du coefficient d'absorptivité molaire (ϵ) et de la longueur du trajet optique (l). Plus la longueur du trajet optique augmente, plus la transmission des photons dans la solution est entravée par l'absorption d'un plus grand nombre de molécules.³⁴ Il en résulte une faible efficacité d'irradiation dans les montages de type batch comportant un ballon à fond rond irradié par une source lumineuse externe. À l'échelle du gramme, ces ballons à fond rond ont généralement un diamètre interne de l'ordre de quelques centimètres et on y observe une irradiation non uniforme de la solution. Les parois du récipient sont fortement irradiées alors que le centre du récipient l'est moins. La montée en échelle de réactions photochimiques en batch accentue cet effet par l'augmentation des volumes réactionnel. Ainsi, il est nécessaire d'irradier le montage sur de plus longues durées afin d'obtenir les mêmes rendements réactionnels.

Chapitre 2 | Macrocyclisation photochimique

2.1 | Macrocyclisation photochimique en batch

L'idée d'effectuer des réactions de macrocyclisation par la photochimie représente un défi en synthèse organique. En effet, les réactions de macrocyclisation et les réactions photochimiques possèdent des contraintes d'efficacité qui limitent l'efficacité de l'autre réaction. D'un côté, les réactions de macrocyclisation doivent avoir lieu dans des milieux dilués pour ralentir la vitesse de la réaction bimoléculaire et impliquent donc de grands volumes réactionnels. De l'autre côté, les réactions photochimiques sur de gros volumes sont irradiées de façon non uniforme et prennent plus de temps à se réaliser.

En raison de ce défi, peu d'exemples de macrocyclisation photochimique dans le visible ont été recensés dans la littérature. Par exemple, le groupe de MacMillan a utilisé une stratégie de décarboxylation photocatalysée par un complexe d'Iridium sur le pentapeptide **2.1** afin d'effectuer une macrocyclisation photocatalytique.³⁵ Le mécanisme de cette réaction implique la génération d'un radical sur le carbone en bêta d'un acide carboxylique afin d'initier une macrocyclisation. Pour ce faire, ils ont irradié une solution concentrée à 2,5 mM dans un ballon à fond rond pendant 12 heures. Le composé **2.2** a été obtenu avec 25 % de rendement et un ratio diastéréotopique (dr) de 2 :1 (schéma 2.1).³⁵

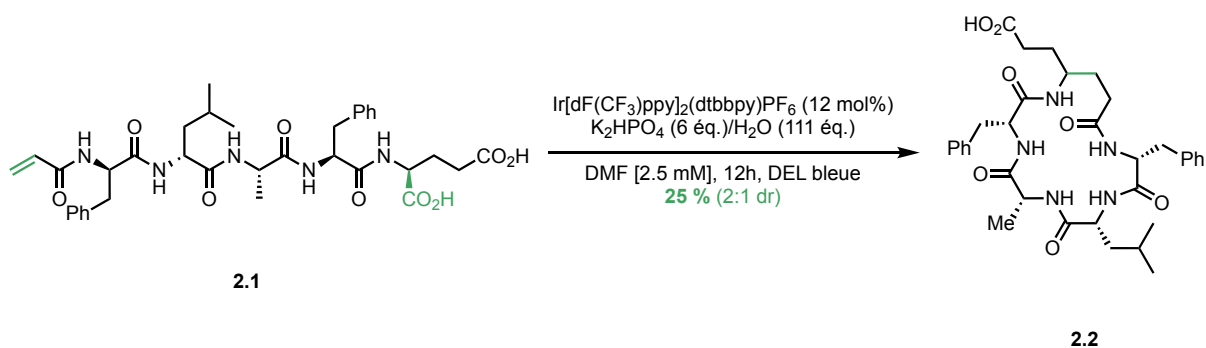


Schéma 2.1 | Macrocyclisation photocatalytique par décarboxylation du groupe de MacMillan³⁵

Plus récemment, le groupe du Prof. Collins a développé une méthodologie de macrocyclisation photochimique par dimérisation d'alcynes formant des motifs 1,3-ènynes.³⁶ Pour ce faire, une stratégie de pré-organisation du substrat diyne **2.3** avec des cycles aromatiques oriente les fonctions alcynes pour améliorer la cyclisation. Un complexe de cobalt ainsi que le photocatalyseur organique 4CzIPN sont utilisés pour catalyser la réaction (schéma **2.2**).³⁶ La réaction est effectuée à une concentration de 10 mM et est irradiée pendant 18 heures par des DEL bleues. Le macrocycle ayant un motif 1,3-ènynes **2.4** est isolé avec 93 % de rendement.

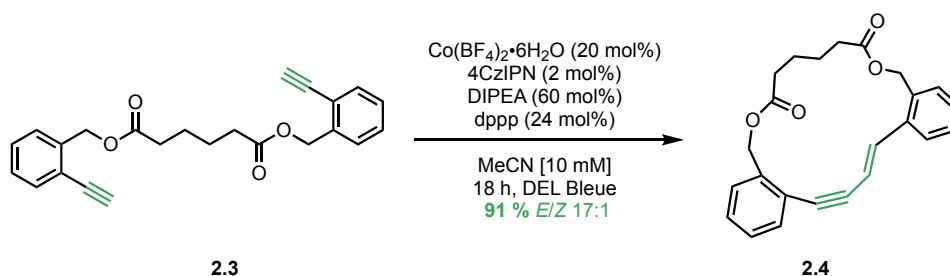


Schéma **2.2** | Macrocyclisation photocatalytique par dimérisation d'alcynes du groupe Collins³⁶

2.2 | Macrocyclisation photochimique en flux continu

2.2.1 | Principe de la chimie en flux continu

Alors que la chimie traditionnelle en batch est caractérisée par un gradient de concentration en fonction du temps, la chimie en flux continu est caractérisée par un gradient de concentration qui évolue avec la distance parcourue.³⁷ Un montage en flux continu est généralement constitué de plusieurs unités fonctionnelles (figure 2.1) : une unité de pompage pompe les différents réactifs et solvants dans le système, une unité de mixage assure le mélange des réactifs, une unité de type réacteur où s'effectue la réaction et une unité de collecte où le produit de la réaction est recueilli. En fonction de la réaction et de ses caractéristiques intrinsèques, plusieurs autres unités peuvent être introduites entre l'unité réactionnelle et l'unité de collecte. Par exemple, il est possible d'introduire une unité de purification, une unité d'analyse en ligne, une unité de régularisation de la pression au sein du système et plusieurs autres.³⁷

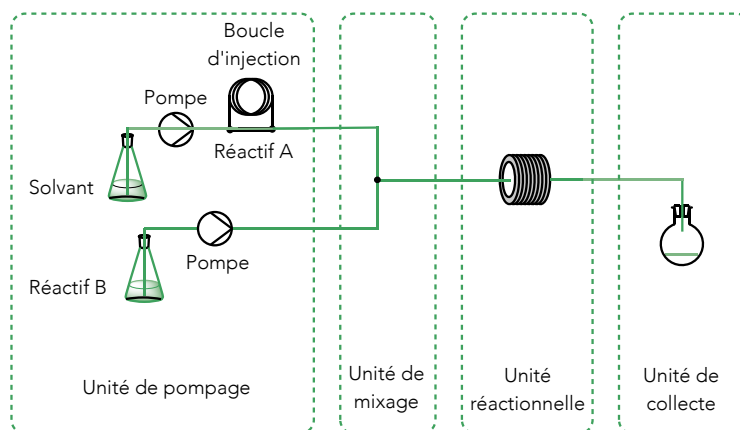


Figure 2.1 | Montage schématique d'une expérience en flux continu

Le montage en flux continu le plus simple est un tube de faible diamètre interne enroulé autour d'un support afin de minimiser l'espace occupé. Le flux de liquide parcourt le tube du début jusqu'à la fin. Les parois du tube causent généralement un ralentissement du flux et lui donnent une forme parabolique, c'est le flux laminaire.³⁷ Ce flux détermine un paramètre important du système, le temps de résidence (t_{res}). Le temps de résidence représente le temps moyen qu'une molécule passe à l'intérieur du réacteur.³⁷ Le flux de liquide est caractérisé par le débit (mL/min) du pompage des réactifs et le volume du réacteur.

Dans une expérience impliquant deux liquides miscibles, les deux liquides sont mélangés par une jonction en T. À la sortie de la jonction, un flux laminaire est observé et le transfert de masse se fait par diffusion, tout comme dans un montage batch. Cependant, le transfert de masse est amélioré dans un système en flux continu en raison du faible diamètre des tubes utilisés.³⁷ En effet, la surface de rencontre dans la jonction en T est très petite et le mélange est plus efficace que dans un simple ballon à fond rond muni d'un agitateur magnétique.³⁷

L'utilisation de tubes de faible diamètre interne améliore aussi la conductivité thermique et lumineuse au sein d'un système en flux continu en comparaison avec le montage en batch. La surface d'exposition d'un système en flux continu est plus grande et permet de diminuer le temps de chauffage et le temps d'irradiation d'une réaction chimique ou photochimique.^{37, 38}

Les montages en flux continu permettent de diminuer le temps d'irradiation d'une réaction photochimique en raison de la grande surface d'irradiation qu'offrent les tubes utilisés. Cependant, pour effectuer des réactions de macrocyclisation, les volumes réactionnels restent relativement importants pour assurer des conditions de haute dilution. Dans un montage en flux continu, ces grandes quantités de solvant doivent être pompées dans le réacteur et cela contribue à l'élongation du temps de procédé. Le temps de procédé est le temps requis pour effectuer l'ensemble des manipulations d'une expérience.

2.2.2 | Exemple de macrocyclisation photochimique en flux continu

Les montages en flux continu améliorent l'efficacité d'irradiation des réactions photochimiques. Ayant identifié les problématiques liées aux macrocyclisations photochimiques, notre groupe de recherche a tenté d'exploiter les montages en flux continu afin de réaliser des réactions de macrocyclisation photocatalytique. Pour ce faire, le groupe Collins a synthétisé le macrocycle **1.23** portant un motif acétylure de soufre en utilisant un couplage croisé au Nickel ainsi que le 4CzIPN, un photocatalyseur organique (schéma 2.3). Après deux heures d'irradiation par des DEL bleues, le produit de macrocyclisation est isolé avec 28 % de rendement. Dans un montage en batch traditionnel, la même réaction a permis d'isoler le macrocycle avec 17 % de rendement pour 20 heures d'irradiation.³⁹ Dans cet exemple, l'efficacité d'irradiation dans un montage en flux continu est évidente. Cependant, le temps de procédé excède toujours les 12 heures en raison de l'important volume de solvant à pomper pour maintenir une faible concentration.

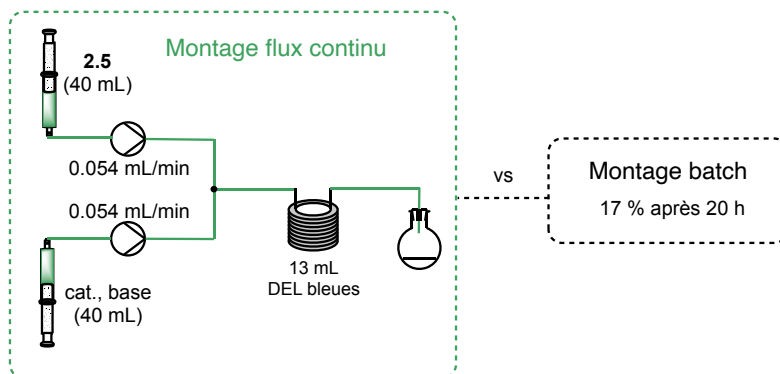
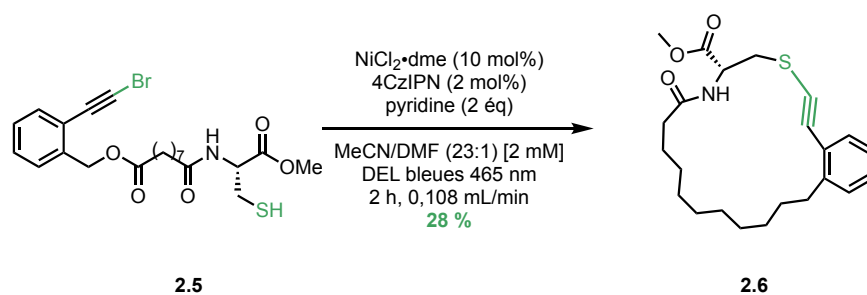


Schéma 2.3 | Macrocyclisation photochimique en flux continu formant des acétylures de soufre³⁹

2.2.3 | Montage de type CSTR

Pour diminuer le temps de procédé d'une réaction de macrocyclisation photochimique en flux continu, il est possible d'adapter un montage à addition lente pour en faire un montage en continu. Pour ce faire, on doit pomper l'excès de volume de façon continue hors du récipient réactionnel. Ce type de montage, appelé réacteur à cuve agitée en continu (CSTR) (figure 2.2 b)), a l'avantage de pouvoir pomper un substrat hautement concentré comme dans un montage à addition lente classique (figure 2.2 a)). Le récipient réactionnel contient le reste des réactifs nécessaires à la réaction. Le volume en surplus est sorti par une seconde pompe. De cette façon, le volume reste constant tout au long de la réaction. N'étant plus limité par le pompage de grands volumes de réaction, le temps de procédé diminue et la montée en échelle se fait plus efficacement.

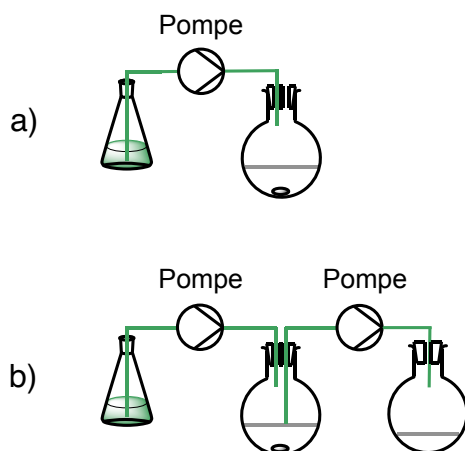


Figure 2.2 | Différence entre un montage a) à addition lente et b) CSTR

L'utilisation de ce type de montage n'est pourtant pas l'idéal pour effectuer des réactions photochimiques puisqu'il nécessite l'utilisation d'un ballon à fond rond comme récipient réactionnel. Ce type de récipient possède généralement un large diamètre interne et la pénétration de la lumière au sein de la réaction se fait de façon non uniforme.

2.3 | Objectifs

Voyant les défis que comporte la synthèse photochimique de macrocycles, le groupe de recherche du professeur Collins tente d'investiguer le développement de nouvelles technologies pour les effectuer. C'est en collaboration avec Émilie Morin, ancienne membre du groupe Collins, qu'un prototype d'un réacteur hybride incorporant des aspects des systèmes en flux continu et des systèmes CSTR est construit. L'objectif associé avec la conception de ce prototype est de combiner les avantages d'un montage de type CSTR pour les réactions de macrocyclisation avec l'efficacité des systèmes en flux continu à irradier une réaction photochimique.

Lors de ses études doctorales, ma collègue Émilie Morin souhaitait concevoir et montrer l'efficacité du prototype en mettant en évidence l'étendue de la méthode en synthétisant plusieurs exemples de macrocycles. Aussi, elle souhaitait effectuer la montée à l'échelle du gramme de la synthèse d'un macrocycle dans le prototype développé.

Au terme de ses études, Émilie Morin est parvenue à réaliser un tel prototype qui est décrit dans les prochaines pages. De plus, elle est aussi parvenue à synthétiser cinq exemples de macrocycles, en utilisant l'oxydation aérobie photocatalytique de thiols en disulfure développée par le groupe du professeur Noël. Elle est aussi parvenue à effectuer la montée à l'échelle du gramme pour l'un de ses exemples.⁴⁰

À la suite du départ de ma collègue Émilie Morin du groupe Collins vers sa vie professionnelle, j'ai repris son projet de réacteur hybride pour la macrocyclisation photochimique.

Mon premier objectif est de compléter l'étendue de la méthodologie qu'elle avait développée. Pour ce faire, nous avons identifié différents éléments structuraux que nous souhaitons modifier sur les exemples déjà montrés par Émilie. Nous souhaitons augmenter la composition en acides aminés de certains macrocycles et nous souhaitons varier les noyaux des précurseurs macrocycliques.

En second objectif, nous souhaitons dériver un macrocycle synthétisé avec le réacteur hybride. Plus précisément, nous souhaitons effectuer une seconde cyclisation sur un macrocycle synthétisé dans le réacteur hybride afin de former un multimacrocycle.

En troisième objectif, nous souhaitons montrer la possibilité d'introduire d'autres types de systèmes photochimiques dans le réacteur hybride. En effet, jusqu'à présent, seule l'oxydation aérobie photocatalytique de thiols est démontrée.

2.4 | Travaux préliminaires effectués par Émilie Morin

2.4.1 | Conception d'un réacteur maison

Le réacteur hybride conçu par le groupe Collins est constitué de plusieurs étages. Une description intégrale de la conception et de la fabrication du réacteur hybride est décrite dans la thèse d'Émilie Morin.⁴⁰ Cependant, un résumé de son anatomie est explicité afin de comprendre le montage réactionnel. Premièrement, le récipient réactionnel est constitué d'un support en téflon solide d'une épaisseur de 7.5 mm maintenu de part et d'autre par deux vitres de 3 mm d'épaisseur (figure 2.3). Les vitres ainsi que le cadre de téflon sont immobilisés par deux cadres en aluminium perforés et filetés afin de visser le réacteur et de le maintenir étanche (figure 2.4). Le volume total du réacteur est de 40 mL. Des trous ont été perforés sur les faces latérales du cadre de téflon : un sur le dessus à gauche servant à l'entrée des réactifs, un sur le dessus à droite servant à l'évacuation de l'excès de gaz, un sur le côté droit en haut afin de récolter la réaction et cinq en dessous du cadre afin d'introduire un gaz dans le réacteur (figure 2.3). Ce prototype permet l'installation de deux panneaux de diodes électroluminescentes (DEL) achetés chez *Creatives Lighting Solution*, de part et d'autre du réacteur, assurant une irradiation du volume (figure 2.5).

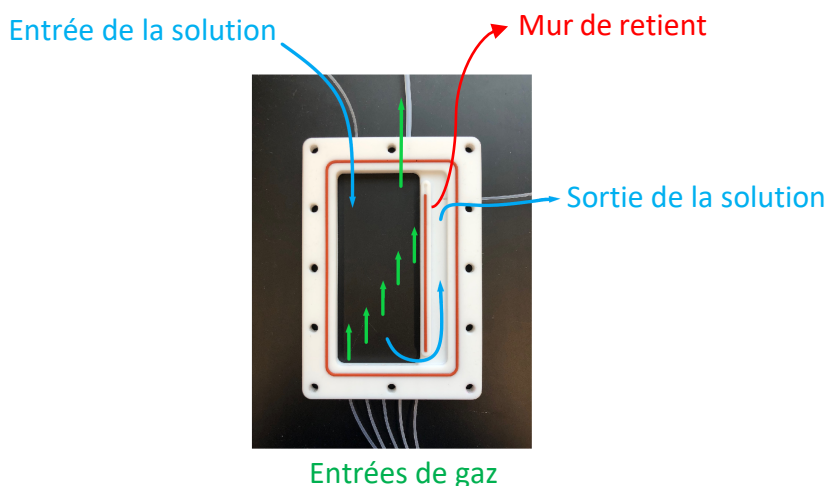


Figure 2.3 | Support en téflon délimitant le cœur du réacteur.

Source : thèse originale d'Émilie Morin.⁴⁰

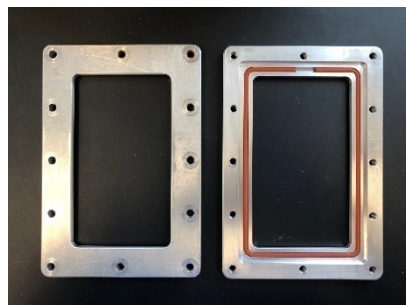


Figure 2.4 | Cadres d'aluminium qui maintiennent le réacteur étanche.

Source : thèse originale d'Émilie Morin.⁴⁰

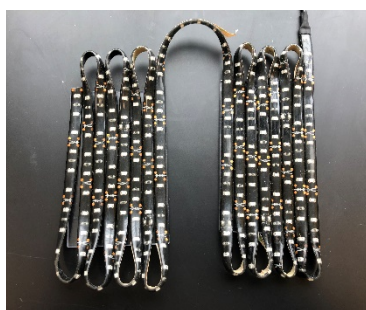


Figure 2.5 | Panneaux de DEL qui couvrent le réacteur.

Source : thèse originale d'Émilie Morin.⁴⁰

Afin d'augmenter le temps de résidence des molécules dans le réacteur, un mur est construit à même le support en téflon, près de la sortie du réacteur hybride (figure 2.3 en rouge). Ce dernier force le contenu du réacteur à descendre et à remonter de l'autre côté afin de sortir du réacteur. Les cinq perforations en dessous du réacteur servent à introduire un gaz au sein du réacteur sous forme de bulles. Ces dernières agissent à titre d'agitateur au sein du montage. Le gaz bullé peut être inerte pour n'effectuer que la fonction de mélange, ou bien il peut participer à la réaction. L'étanchéité du réacteur est assurée par une série de joints en silicone, insérés dans des engravures directement dans le support en téflon et dans les cadres d'aluminium du réacteur.

Le montage réactionnel utilisé pour effectuer une réaction de macrocyclisation photochimique dans le réacteur hybride est illustré en figure 2.6. En partant de la gauche vers la droite de cette figure, on observe un pousse-seringue de marque *KD Scientific* pompant le mélange réactionnel dans le cas d'une grande échelle ou du solvant vers une boucle d'injection dans le cas d'une petite échelle. Le mélange réactionnel entre par le dessus du réacteur, maintenu en place verticalement à l'aide de pinces au treillis de la hotte. Le gaz mélangeur entre par le bas du réacteur et s'échappe par la sortie en haut à droite. Le mélange réactionnel sort du réacteur par la sortie latérale située à droite en haut, derrière le mur en téflon. Un panneau de DEL se trouve derrière le réacteur et un devant est relevé sur l'image pour voir le contenu du réacteur. Une pompe de marque *Asia Syrris* permet l'évacuation du réacteur vers un ballon à fond rond de collecte. Le débit de collecte est maintenu à 1.25 mL/min, plus haut que le débit d'entrée, afin de ne jamais occasionner un débordement du réacteur.

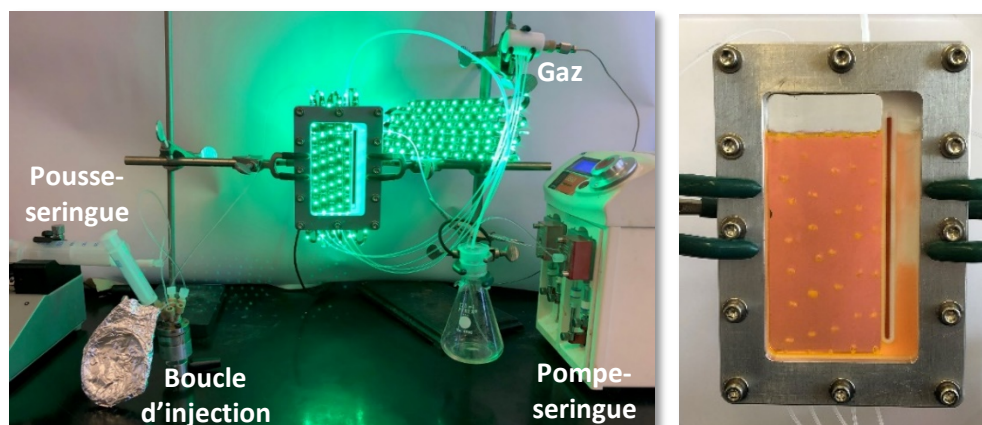


Figure 2.6 | Montage réactionnel (gauche) incluant le réacteur maison (droite)

Source : thèse originale d'Émilie Morin.⁴⁰

Pour démontrer l'efficacité de ce montage à effectuer une réaction de macrocyclisation photochimique, Émilie Morin s'est inspirée des travaux du groupe Noël sur le couplage oxydatif de thiols en disulfure (schéma 1.7)(section 1).³¹ Cette réaction est sélectionnée pour plusieurs raisons pratiques. Premièrement, la synthèse des substrats peut se faire de façon symétrique, puisque la réaction chimique implique la dimérisation de thiols. Ceci permettait, à l'époque de la conception de la méthode, une économie de temps en synthèse permettant de l'investir dans le

développement de la méthodologie. Un autre facteur motivant le choix de cette réaction modèle est l'inclusion de ponts disulfure dans le macrocycle final. Ce motif étant présent naturellement dans les peptides et les protéines, ils augmentent la rigidité des molécules.

Le substrat modèle (2.9) pour l'optimisation de la méthode est synthétisé en faisant la double estérification de Fisher de l'octanediol (2.7) par l'acide 3-mercaptopropionique (2.8) et catalysée par l'acide *p*-toluènesulfonique (schéma 2.5).

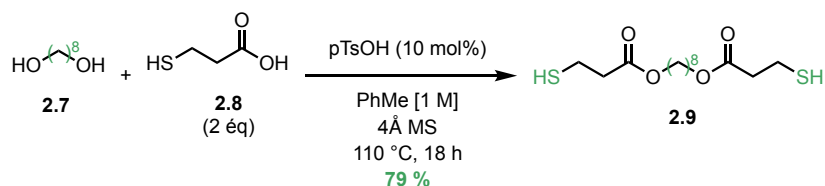


Schéma 2.5 | Synthèse du précurseur modèle pour l'optimisation de la méthode.

À la suite d'une optimisation de la méthode, ma collègue Émilie Morin a réalisé une série de comparaisons avec d'autres types de montages pour valider l'efficacité de la méthode proposée (tableau 2.1).⁴⁰

Lorsque la réaction est réalisée dans un montage de type batch, le macrocycle disulfure (2.4) est isolé avec 11 % de rendement. Une légère amélioration est obtenue en passant au montage en flux continu de type PFR avec 17 % de rendement. Le montage de type CSTR a permis l'isolation du macrocycle avec moins de 5 % de rendement. L'ensemble de ces résultats montre de toute évidence l'efficacité de la méthode, puisque l'utilisation du réacteur maison hybride a permis l'isolation du macrocycle avec 47 % de rendement.

2.4.2 | Première investigation de l'étendue de la méthode

En collaboration avec une stagiaire du groupe Collins, Charlotte Cave, Émilie Morin a synthétisé six exemples de macrocycles en utilisant le réacteur hybride (figure 2.7). Les rendements obtenus pour ces premiers exemples varient entre 33 et 38 % pour les macrocycles ayant un noyau aliphatique ou PEG. Notons que lorsqu'un précurseur macrocyclique contient un cœur *p*-dihalogénodobenzène, les macrocycles sont isolés avec plus de 50 % de rendement.

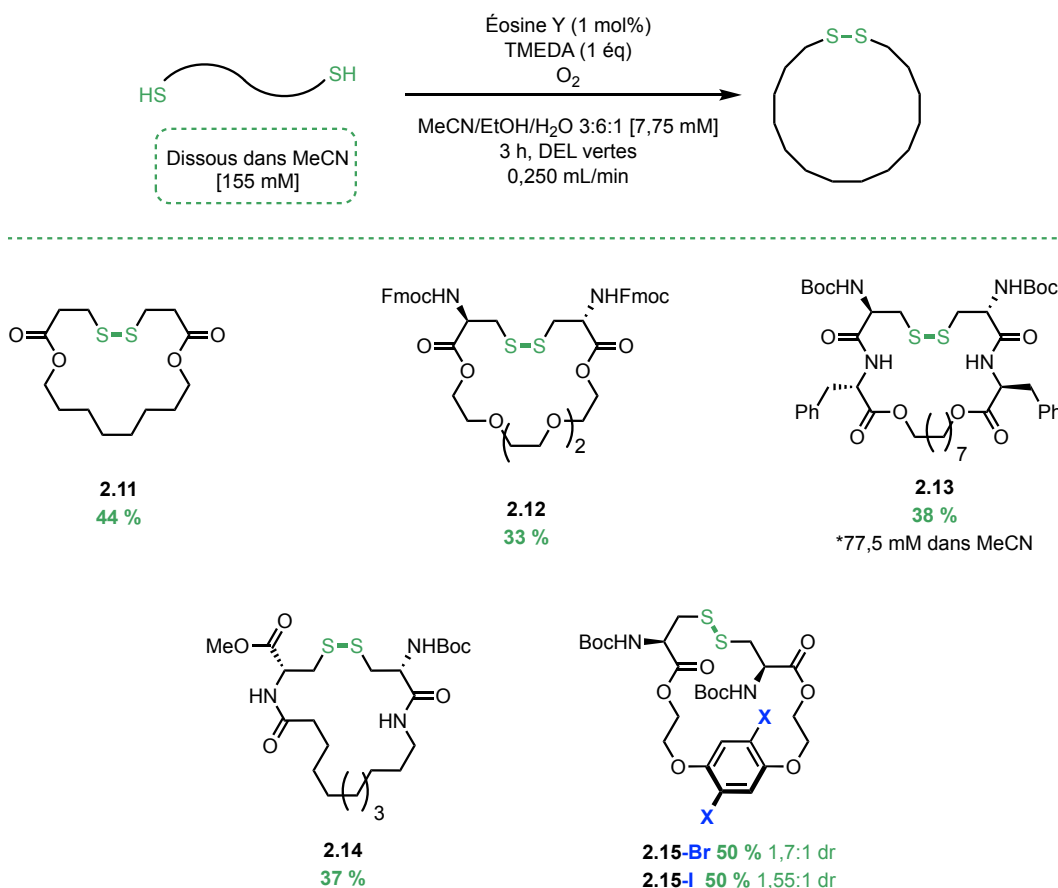


Figure 2.7 | Étendue de la réaction comme démontré par Émilie Morin et Charlotte Cave.⁴⁰

Chapitre 3 | Synthèse photocatalytique de macrocycles par oxydation aérobie de thiols

3.1 | Seconde investigation de l'étendue de la méthode

Mon premier objectif est de poursuivre l'étendue de la méthode en synthétisant plus d'exemples de macrocycles dans le réacteur hybride. Pour ce faire, nous avons identifié une structure de base pour les précurseurs macrocycliques. Cette structure représentée en figure 3.1 montre que chaque précurseur macrocyclique synthétisé peut être décortiqué en blocs. Le bloc central est un noyau de type diol pouvant être doublement fonctionnalisé par ses fonctions alcools. Sur ce noyau sont ajoutés de façon symétrique des acides aminés ayant sur leur chaîne latérale diverses fonctions. En ajoutant successivement des acides aminés, de longues molécules peuvent être construites rapidement.

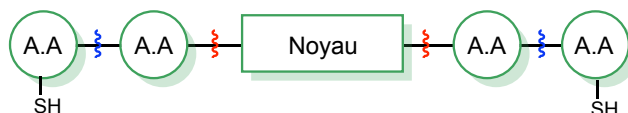


Figure 3.1 | Schématisation par blocs d'un précurseur macrocyclique

3.1.1 | Synthèse d'un précurseur contenant deux fonctions alcynes terminales

Le second objectif des présents travaux est la post-fonctionnalisation d'un des macrocycles synthétisés dans le réacteur hybride. Les détails entourant cet objectif sont développés davantage dans la section 3.2. Cependant, il est important de le rappeler, car les précurseurs macrocycliques décrits dans la présente section seront le reflet de cet objectif. Nous avons préétabli que l'incorporation de fonctions alcynes terminales permettrait d'effectuer un couplage de Glaser-Hay à la suite d'une première macrocyclisation dans le réacteur hybride (tableau 3.1 de la section 3.2). La molécule résultante contient alors deux cycles au sein de sa structure.

L'amidation de la cystéine **3.1** avec l'acide 5-hexynoïque **3.2** pour former l'acide aminé **3.3** avec 73 % de rendement permet d'inclure la fonction alcyne terminale désirée directement sur la cystéine (schéma **3.1**). Cette réaction est effectuée en présence de l'agent de couplage peptidique hexafluorophosphate de *N,N*-diméthylméthaniminium (HATU) et de l'hydroxybenzotriazole (HOBT) à titre d'additif pour favoriser la réaction. En condition basique dans un mélange 9 :1 DCM/MeOH, la saponification du méthylester **3.3** permet d'isoler l'acide carboxylique correspondant **3.4** avec 92 % de rendement. La double estérification de l'octanediol **2.7** avec l'acide **3.4** permet d'isoler le précurseur tritylé **3.5** avec 39 % de rendement. Le retrait des trityl avec l'acide trifluoroacétique (TFA) ainsi que le triéthylsilane (TES-H) permet d'isoler le précurseur macrocyclique contenant deux alcynes terminales **3.6** avec 71 % de rendement.

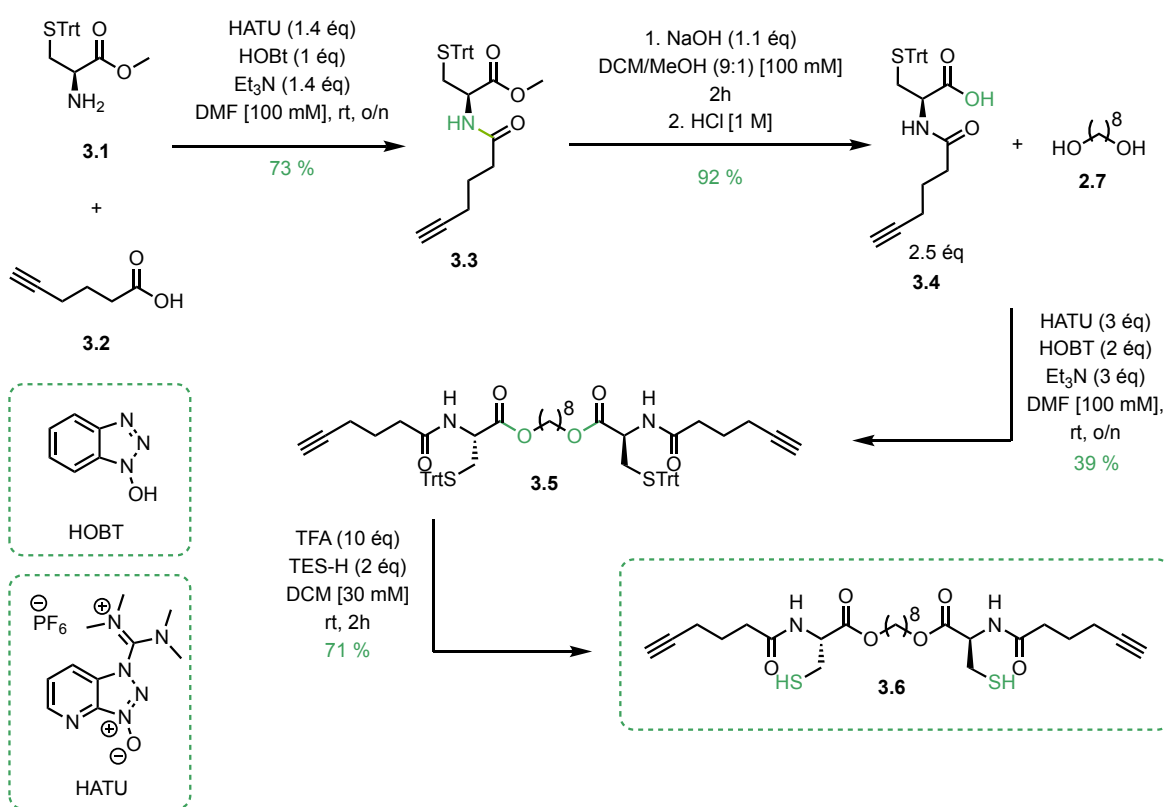


Schéma **3.1** | Synthèse d'un précurseur contenant deux fonctions alcynes terminales

3.1.2 | Synthèse de deux précurseurs cyclophanes térapeptidiques

Les noyaux dihalogénobenzènes avaient donné de meilleurs rendements de cyclisation dans la première investigation de l'étendue de la méthode faite par Émilie Morin et Charlotte Cave.⁴⁰ La deuxième cible synthétique établie est donc un macrocycle térapeptidique ayant un noyau dihalogénobenzène. La synthèse débute avec la double estérification du diol 3.8 avec l'acide aminé 3.7 en combinant le 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDC) et HOBT. Cette étape permet d'isoler le diester 3.9 avec 26 % de rendement. Le retrait du groupement protecteur boc des amines secondaires en condition acide DCM/TFA (5 :1) permet l'isolation de la diamine 3.10 avec 71 % de rendement. La double amidation de cette diamine avec la cystéine 3.11 en présence de HOBT/EDC permet d'isoler le précurseur tritylé 3.12 avec 62 % de rendement. Le retrait des groupements protecteurs trityl avec l'acide trifluoroacétique (TFA) ainsi que le triéthylsilane (TES-H) permet d'isoler le précurseur macrocyclique contenant un noyau diiodobenzène 3.13 avec 75 % de rendement. Les réactifs permettant de retirer les groupements boc et trityls sont la TFA dans le DCM en présence de TES-H. La sélectivité de cette réaction dans l'étape du retrait des groupements trityls sans affecter les groupements boc est attribuable au fait que seulement trois équivalents d'acide sont utilisés par trityl pour cette étape. Lors du retrait des groupements boc, un excès de TFA est utilisé en raison de sa plus grande tolérance. De plus, lors du retrait sélectif des trityls, la réaction est rapidement neutralisée après environ 20 minutes, ou lorsqu'on observe la disparition du substrat initial par chromatographie sur couche mince de silice (CCM). En effet, même avec seulement trois équivalents de TFA par trityl, si la réaction n'est pas neutralisée rapidement, la proportion de produit complètement déprotégé augmente et le rendement du produit désiré diminue.

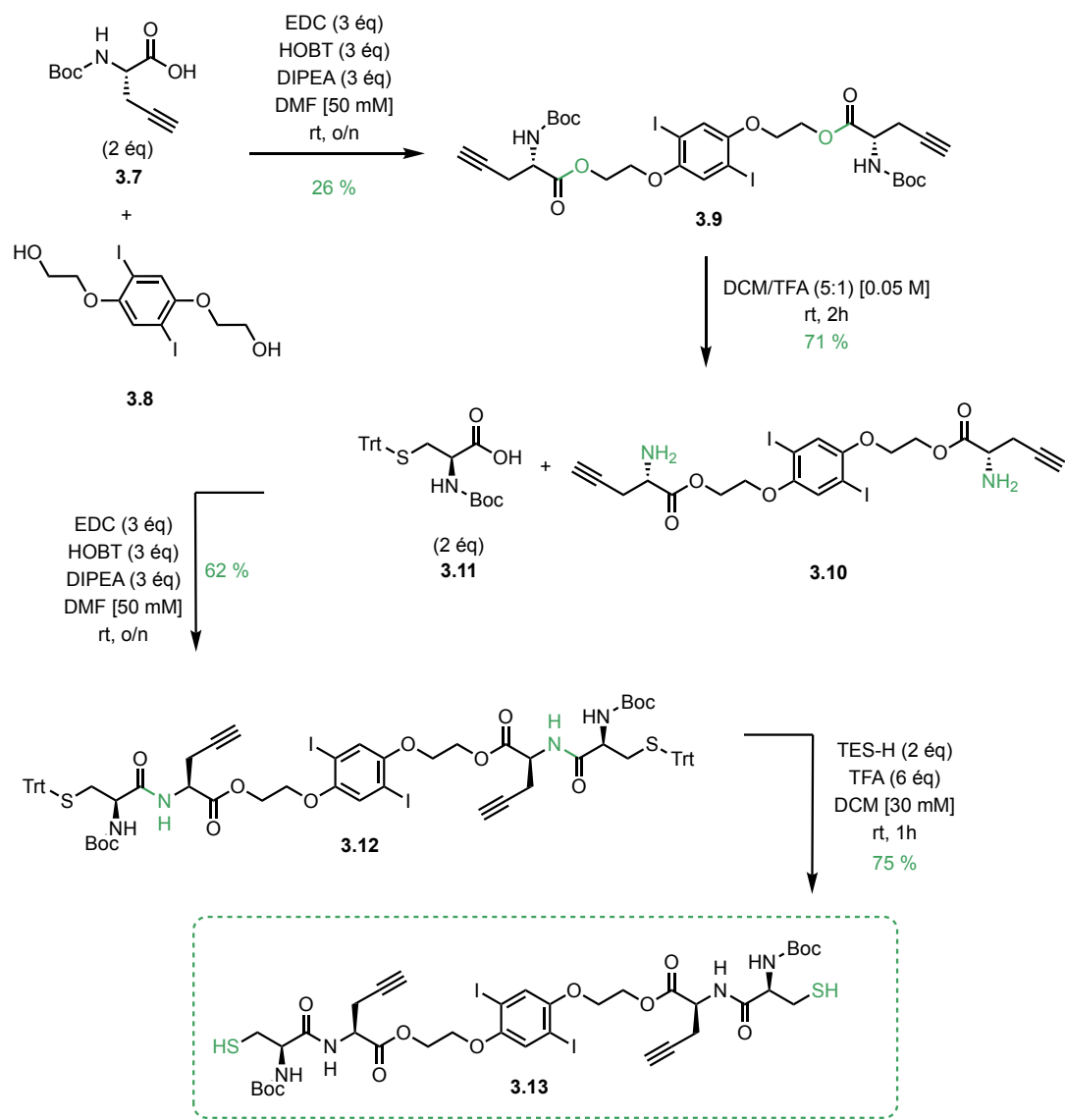


Schéma 3.2 | Synthèse d'un précurseur cyclophane avec une fonction alcyne terminale

Le schéma 3.3 montre la synthèse d'un second précurseur dithiol ayant un noyau diiodobenzène. Cette synthèse débute par l'estérification de la *N*-Bocglycine 3.14 au noyau diiodobenzène 3.8 et la diamine Boc protégée 3.15 est isolée avec 72 % de rendement. La déprotection des amines dans DCM/TFA (5 :1) permet d'isoler le composé diamine correspondant 3.16 avec 79 % de rendement. Le couplage peptidique du composé diamine 3.16 avec la cystéine 3.11 permet d'isoler le précurseur dithiol trityl protégé 3.17 avec 53 % de rendement. Le retrait des groupements trityl avec TFA permet d'isoler le précurseur dithiol 3.18 avec 85 % rendement.

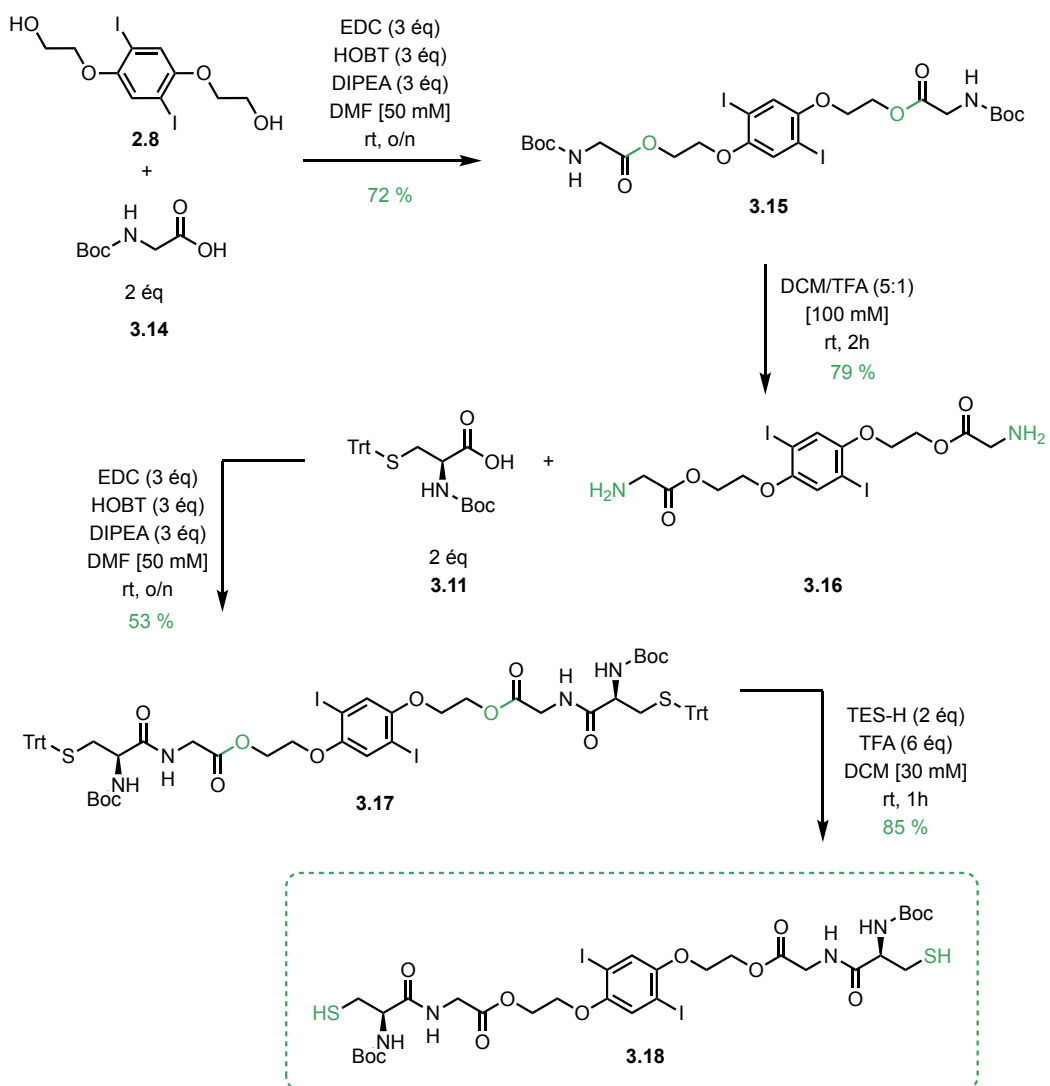


Schéma 3.3 | Synthèse d'un précurseur cyclophane térapeptidique

3.1.3 | Synthèse d'un précurseur contenant deux cystéines à l'intérieur de la chaîne

Pour diversifier les exemples de macrocycles synthétisés dans le réacteur hybride, nous voulons construire un nouveau précurseur ayant un noyau aliphatique, dont les cystéines incluant la fonction thiol sont comprises dans la chaîne du précurseur au lieu d'être en bout de chaîne.

C'est donc avec l'aide d'un collègue du groupe Collins, Corentin Cruché, que nous synthétisons le précurseur dithiol **3.24** du schéma **3.4**. Corentin synthétise la diamine Fmoc protégée **3.20** avec 76 % de rendement en faisant la double estérification de l'octanediol **2.7** avec la Fmoc-cystéine **3.19** en utilisant 2,20 équivalents de 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylaminium tetrafluoroborate (TBTU) comme agent de couplage peptidique. Corentin effectue la déprotection de la diamine protégée **3.20** avec de la pipéridine dans le DCM, ce qui permet d'isoler la diamine **3.21** avec 92 % de rendement en une heure. Corentin effectue, par la suite, l'amidation de la diamine **3.21** avec l'alanine Fmoc protégée **3.22** en présence de 3 équivalents de benzotriazol-1-yloxytrityrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (Py(BOP)), ce qui permet d'isoler le précurseur trityl protégé **3.23** avec 70 % de rendement. J'effectue ensuite le retrait des groupements trityls de cette molécule et isole le précurseur dithiol **3.24** avec 48 % de rendement.

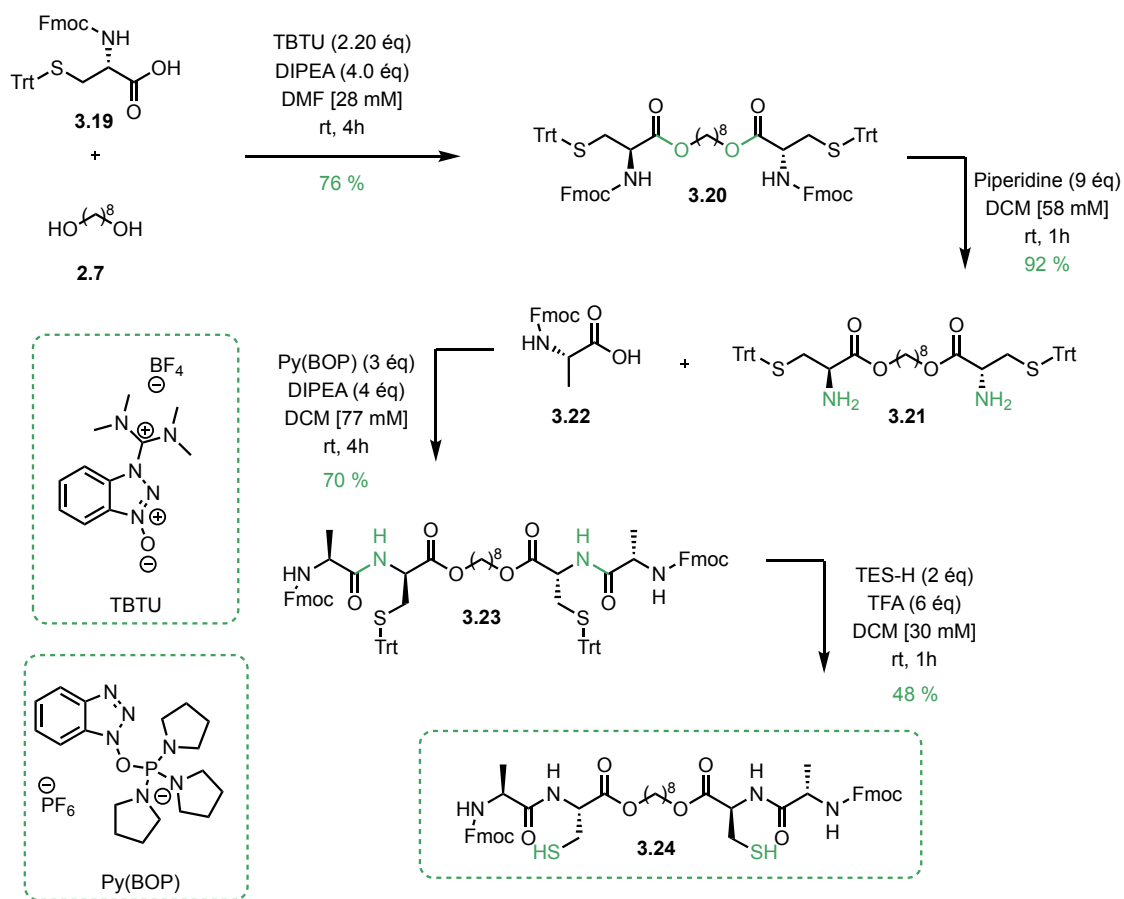


Schéma 3.4 | Synthèse d'un précurseur contenant deux cystéines à l'intérieur de la chaîne

3.1.4 | Synthèse d'un précurseur ayant le Captopril comme source de thiols

D'un point de vue synthétique, il nous semble pertinent de varier la source de thiols des précurseurs macrocycliques. C'est pourquoi nous décidons d'utiliser une source de thiols différente de la cystéine et ayant des propriétés thérapeutiques connues. C'est Corentin Cruché qui a l'idée d'incorporer le motif captopril à un précurseur macrocyclique. Le Captopril est un agent thérapeutique utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle comme source de thiols.⁴¹ Corentin commence la synthèse (schéma 3.5) de ce précurseur par la double estérification de l'octanediol 2.7 avec le Captopril 3.25 en utilisant 2.2 équivalents de TBTU. Cette étape permet l'isolation du précurseur tritylé 3.26 avec 74 % de rendement en 24 heures. J'effectue ensuite le retrait des groupements trityl avec le TFA et TES-H, ce qui permet d'isoler le produit dithiol 3.27 avec 95 % de rendement.

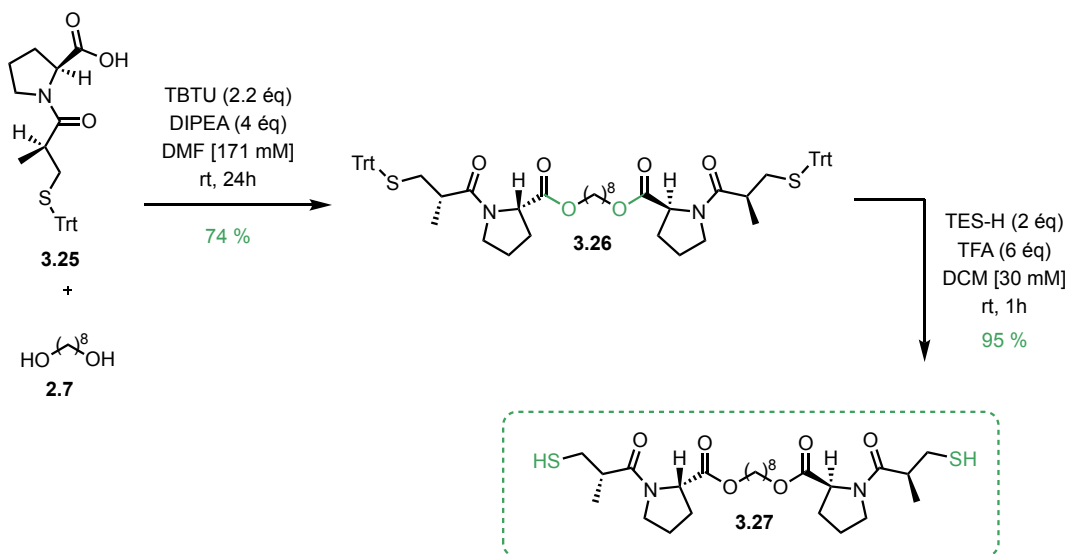


Schéma 3.5 | Synthèse d'un précurseur aliphatique ayant le Captopril comme source de thiols

3.1.5 | Optimisation du mélange de solvant

C'est en préparant les réactions de macrocyclisation que des problèmes de solubilité avec les précurseurs macrocycliques synthétisés sont rencontrés. En effet, dans le mélange EtOH/MeCN/H₂O 6 :3 :1 qu'utilisait Émilie Morin dans ses tentatives de macrocyclisation, les substrats synthétisés dans le présent chapitre étaient insolubles. Ayant émis l'hypothèse que l'ajout d'acides aminés augmente la polarité totale des précurseurs par l'ajout de fonctions amides, les quantités d'éthanol, d'acétonitrile et d'eau sont modifiées pour inclure une plus grande proportion d'éthanol. Le nouveau mélange de solvants EtOH/MeCN/H₂O (9 :3 :1) permet de solubiliser totalement l'ensemble des nouveaux précurseurs dithiol synthétisés.

3.1.6 | Résultat de la macrocyclisation

Les réactions de macrocyclisation sont effectuées une première fois dans un montage de type batch. Ce montage consiste en un tube réactionnel en pyrex de 50 mL contenant un agitateur magnétique. Ce tube est maintenu au treillis de la hotte par une pince et la portion inférieure du tube est irradiée par une bande de DEL vertes, et ce, pour 24 heures. Le substrat est d'abord solubilisé dans une portion du mélange de solvants EtOH/MeCN/H₂O (9 :3 :1), puis sont ajoutées respectivement l'éosine Y et la base TMEDA.

Ensuite, les macrocyclisations sont effectuées dans le réacteur hybride. Le deuxième montage est celui présenté à la figure 2.6 de la section 2.4.1. Tout d'abord, le substrat est solubilisé dans une portion du mélange EtOH/MeCN/H₂O (9 :3 :1). Ensuite sont ajoutées respectivement l'éosine Y et la TMEDA. Le tout est placé dans une seringue de 60 mL, puis le niveau de solvant est ajusté pour avoir un volume final de 45 mL. Cette seringue est placée sur un pousse-seringue et pompée dans le réacteur maison à un débit de 0.250 mL/min. Ce débit représente une addition lente du substrat sur 3 heures dans le réacteur. Ce dernier est irradié par deux panneaux de DEL vertes émettant à 512 nm et de l'oxygène est bullé pour la durée de l'expérience. Une fois l'addition terminée, le réacteur est irradié une heure supplémentaire pour maintenir un temps de résidence minimal. Pendant cette heure d'irradiation, 50 mL de solvant sont pompés afin de garder le système continu. Une pompe *Asia Syrris* sort le contenu du réacteur à un débit de 1.25 mL/min et collecte le tout dans un ballon à fond rond couvert de papier d'aluminium.

Pour l'ensemble des macrocycles isolés et décrits dans le prochain paragraphe, l'analyse des CCM révèle la disparition des substrats initiaux. Aussi, un point plus haut que le substrat de départ était visible lorsque la CCM était traitée avec une teinture oxydante au KMnO₄. Ce point correspond aux macrocycles isolés par colonne chromatographique flash sur gel de silice et les spectres RMN¹H et RMN¹³C de ces substances sont inclus en annexe à titre de preuves analytiques. Les cyclisations en batch montrent toutes des résidus insolubles sur les parois du récipient réactionnel. Il est mis en hypothèse que ces résidus sont des polymères, mais aucune

analyse RMN¹H n'a permis de le valider clairement en raison de l'insolubilité de ces composés dans les solvants deutérés.

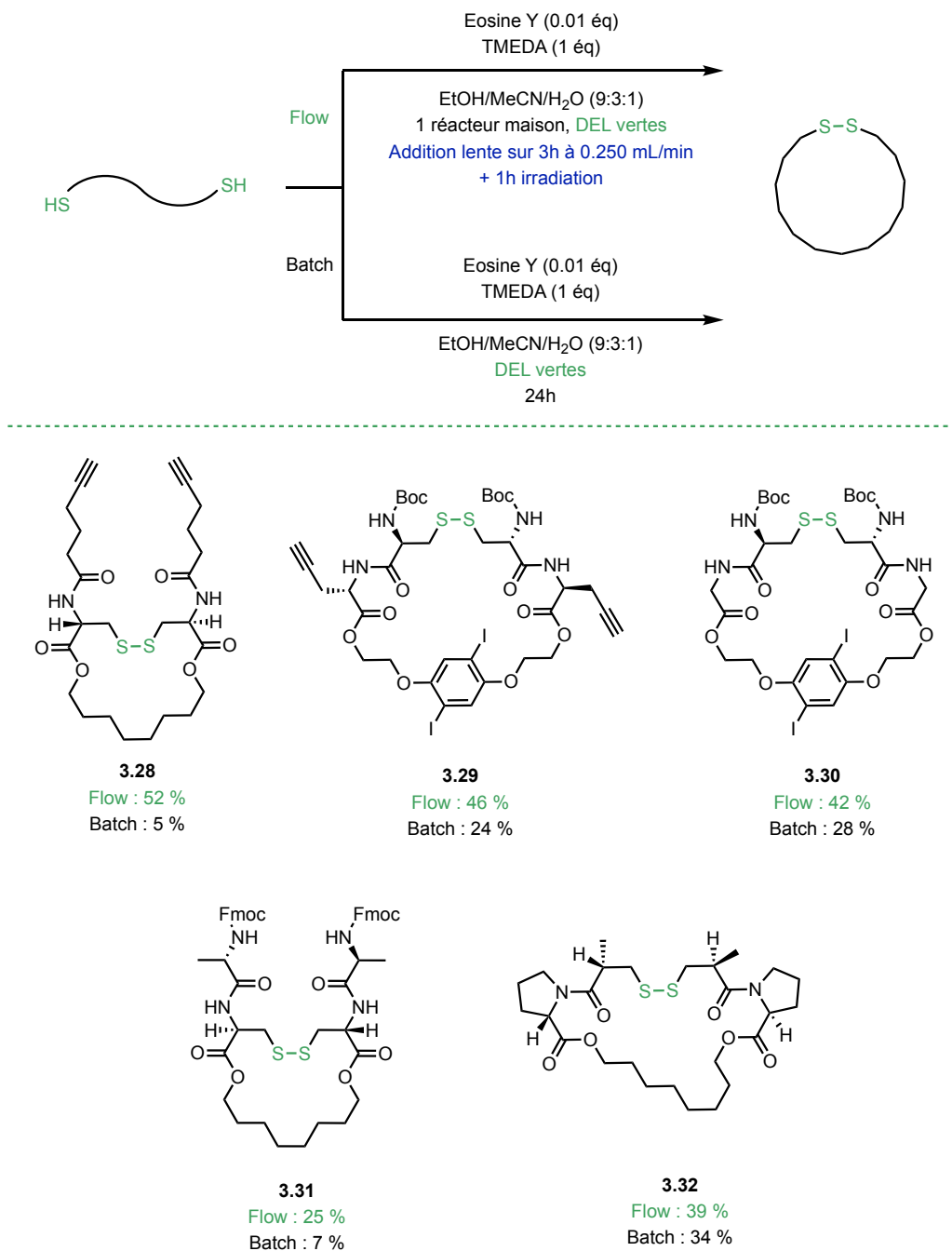


Schéma 3.6 | Comparaison des rendements de la macrocyclisation photocatalytique de dithiol en disulfure dans le réacteur hybride et en montage batch.

La cyclisation du précurseur contenant deux fonctions alcynes terminales [3.6](#) dans un montage en batch permet d'isoler le macrocycle à 18 chaînons [3.28](#) avec 5 % de rendement. L'analyse d'une CCM avant l'isolation du produit par chromatographie flash sur colonne de silice montre la disparition du substrat initial ainsi qu'un produit très polaire au bas de la plaque. Dans le réacteur hybride, le même macrocycle est isolé avec 52 % de rendement. Le précurseur contenant un noyau diiodobenzène ainsi que deux fonctions alcynes terminales cyclisé dans un montage de type batch permet l'isolation du macrocycle à 26 chaînons [3.29](#) avec 24 % de rendement. Lorsque la cyclisation est effectuée dans le réacteur hybride, le même macrocycle est isolé avec 46 % de rendement. Il est à noter que le macrocycle [3.29](#) est isolé sans atropoisomère, signifiant que la rotation du noyau cyclophane est permise. Le substrat [3.18](#) cyclise dans un montage batch et permet d'isoler le macrocycle [3.30](#) avec 28 % de rendement. Dans le réacteur hybride, ce même macrocycle est isolé avec 42 % de rendement. Le substrat contenant une cystéine dans la chaîne ([3.24](#)) dans un montage de type batch cyclise et permet d'isoler le macrocycle térapeptidique [3.31](#) avec 7 % de rendement. Le même macrocycle dans le réacteur hybride est isolé avec 25 % de rendement. Ce dernier résultat montre que la position de la cystéine dans la chaîne du macrocycle exerce une influence sur la cyclisation. En effet, en comparaison au macrocycle térapeptidique [2.7](#) de la figure [2.7](#) étant isolé avec 38 % de rendement, il est hypothétiquement possible que cette baisse de rendement soit attribuable à l'encombrement stérique occasionné par les deux alanines en bouts de chaîne. Ces groupements volumineux viendraient gêner la réaction entre les deux thiols et augmenteraient l'entropie de torsion de la cyclisation. Pour confirmer cette hypothèse, le macrocycle térapeptidique [2.7](#) devrait être resynthétisé, de façon à inverser le positionnement de la cystéine et de la phénylalanine pour pouvoir éliminer l'influence sur la cyclisation de l'acide aminé présent. La cyclisation dans un montage de type batch du précurseur [3.27](#) permet d'isoler le macrocycle ayant deux unités Captopril [3.32](#) avec 34 % de rendement. Dans le réacteur hybride, ce macrocycle est isolé avec 39 % de rendement.

L'analyse RMN¹H des réactions de macrocyclisation des précurseurs 3.6 et 3.13 portant des fonctions alcynes terminales ne semble pas montrer la formation de produits monomériques de réaction thiol-yne. Cette réaction implique la formation de thioéther et peut-être photoinduite lorsqu'irradiée dans l'ultraviolet.^{42, 43} Cependant, aucune preuve analytique ne permet de confirmer qu'aucun polymère ayant des motifs thioéther ne soit formé. Les réactions de macrocyclisation sont irradiées avec des DEL vertes ayant une émission à 512 nm et suggèrent que cette lumière ne correspond pas à la transition électronique permettant l'initiation de la réaction thiol-yne.⁴³

3.2 | Dérivatisation d'un macrocycle

Comme énoncé précédemment, la formation d'un cycle au sein d'une molécule linéaire réduit le nombre de conformations possibles que cette molécule peut adopter. Si la conformation cyclique de la molécule le permet, le coût entropique d'une interaction biologique avec une cible peut être significativement diminué.^{2, 4} Dans le même ordre d'idées, une seconde cyclisation aurait pour effet de diminuer davantage ce coût entropique si la nouvelle conformation bicyclique le permet. Les cyclotides, des peptides cycliques contenant plusieurs ponts disulfure dans leur structure tertiaire, sont un exemple de produits naturels bénéficiant de cette perte de flexibilité.⁴⁴

Plus récemment, Gong et collaborateurs ont publié une méthode de synthèse de multimacrocyces selon une condensation à trois composantes, réalisable en solvants organiques (figure 3.2).⁴⁵ Ces travaux montrent l'intérêt dans le développement de composés multicycliques peptidiques.

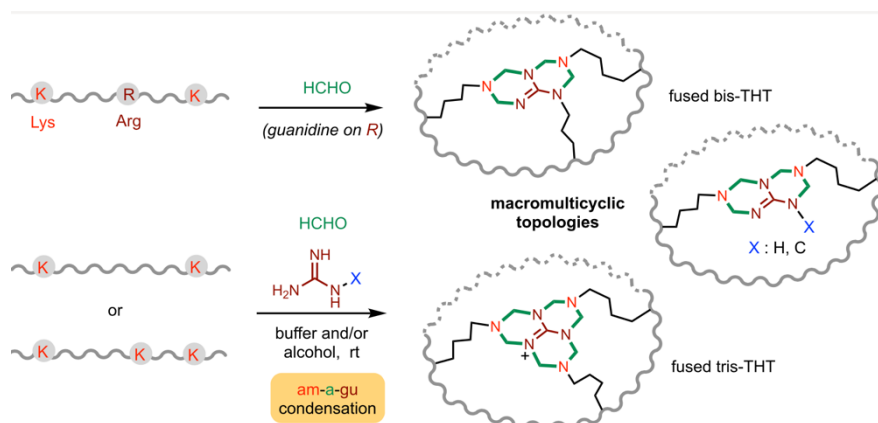


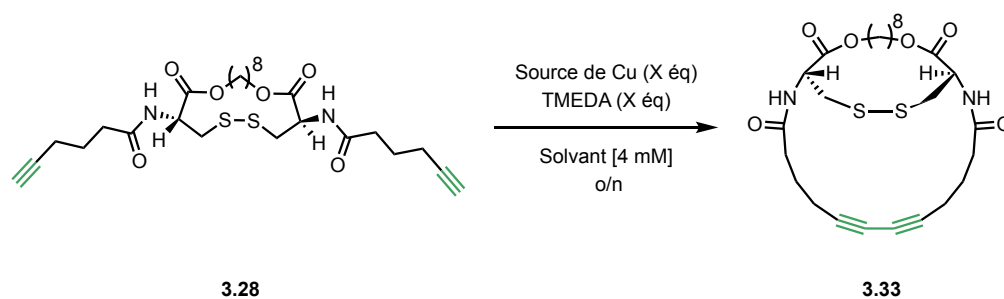
Image extraite de la publication originale de Gong et collaborateurs⁴⁵

Figure 3.2 | Méthode de synthèse de macromulticycles développée par Gong et collaborateurs.⁴⁵

Notre groupe a décidé d'investiguer la post-fonctionnalisation des macrocycles formés dans le réacteur hybride en cyclisant une deuxième fois un de ces composés. Pour ce faire, la réaction de couplage de Glaser-Hay est sélectionnée et des fonctions alcynes terminales sont incorporées au macrocycle 3.28 par la *N*-alkylation d'une cystéine avec l'acide 5-pentynoïque. Une optimisation des conditions réactionnelles de ce couplage de Glaser-Hay est montrée dans le tableau 3.1. Une première tentative de cyclisation du substrat ayant un noyau octanediol et une cystéine *N*-alkylé 3.28 est réalisée dans un montage en batch avec 1 équivalent de chlorure de cuivre (CuCl) en présence d'un équivalent de la base *N-N-N-N*-tétraméthyléthylènediamine (TMEDA) dans le même mélange de solvants utilisé pour la cyclisation précédente, soit un mélange EtOH/MeCN/H₂O (9 :3 :1), à température ambiante (tableau 3.1 entrée 1). Cet essai permet l'isolation du multimacrocycle 3.33 avec 6% de rendement. Lorsque la source de cuivre est changée pour de l'iodure de cuivre (CuI) en 5 équivalents avec un incrément de la température à 50°C avec 5 équivalents de TMEDA, le multimacrocycle 3.33 est isolé avec 15 % de rendement (entrée 2). Lorsque le mélange de solvants est substitué par 100 % dichlorométhane (DCM), le multimacrocycle 3.33 est isolé avec 15 % de rendement (entrée 3). L'augmentation de la température à 60°C permet d'isoler le multimacrocycle avec 22 % de rendement (entrée 4). À ce stade, notre hypothèse est qu'un excès de cuivre en solution mène à la polymérisation du précurseur. Une surexposition du substrat au catalyseur peut augmenter la vitesse de la réaction intermoléculaire et mener à la polymérisation du substrat. Des résidus insolubles observés sur les

parois du récipient réactionnel suggèrent la formation de polymères portant des motifs diyne, mais aucune preuve analytique ne permet de le confirmer. Lorsque l'équivalence en CuI est ajustée au ratio 1 :1 avec le substrat, le multimacrocycle **3.33** est isolé avec 53 % de rendement (entrée 5). Lors de cette expérience, aucun résidu n'était visible sur les parois du récipient réactionnel et le substrat de départ n'était plus visible par CCM.

Tableau 3.1 | Optimisation des conditions de couplage de Glaser-Hay



Entrée	Solvant	Température (°C)	Source de Cuivre	TMEDA (éq)	Rendement 3.33 (%)
1	EtOH/MeCN/H ₂ O (9:3:1)	25	1 éq CuCl	1	6
2	EtOH/MeCN/H ₂ O (9:3:1)	50	5 éq CuI	5	15
3	DCM	50	5 éq CuI	5	15
4	DCM	60	5 éq CuI	5	22
5	EtOH/MeCN/H ₂ O (9:3:1)	60	1 éq CuI	5	53

3.3 | Conclusion

En somme, l'étendue structurale des macrocycles formés lors de l'oxydation aérobie photocatalytique de thiols en disulfure dans le réacteur hybride a été développée. En effet, cinq précurseurs macrocycliques ont été synthétisés et cyclisés dans le réacteur hybride imaginé et construit par le groupe Collins. Parmi ces cinq précurseurs synthétisés, 2 ont été synthétisés par un collègue, Corentin Cruché, jusqu'à leurs étapes de déprotection et de cyclisation qui ont été réalisées par moi-même. Un précurseur contenant 2 fonctions alcynes terminales cyclise et permet d'isoler le macrocycle correspondant avec 52 % de rendement. Un précurseur tétrapeptidique à noyau diiodobenzène cyclise et permet son isolation avec 46 % de rendement. Un second précurseur tétrapeptidique ayant un noyau diiodobenzène cyclise et permet son isolation avec 48 % de rendement. Un précurseur ayant une cystéine dans la chaîne cyclise et permet son isolation avec 25 % de rendement. Enfin, un précurseur ayant le motif Captopril comme source de thiols cyclise et permet son isolation avec 25 % de rendement. Chacun des macrocycles synthétisés dans le réacteur maison possède un rendement plus important que lorsqu'effectué en montage batch. De plus, la dérivation d'un macrocycle ayant deux fonctions alcynes terminales est effectuée avec la chimie du couplage de Glaser-Hay pour former un macromulticycle isolé avec 52 % de rendement.

Chapitre 4 | Investigation d'autres systèmes photocatalytiques/ photochimiques pour de futurs travaux

Ayant montré l'efficacité du réacteur hybride pour la synthèse photochimique de macrocycles comportant un pont disulfure, nous souhaitons maintenant investiguer l'application de cette nouvelle technologie à d'autres systèmes photochimiques afin d'inclure de nouveaux motifs aux macrocycles formés.

4.1 | Photodéprotection de *N*-acyl-7-nitroindoline pour la macrocyclisation

Nous avons premièrement sélectionné la chimie développée par le groupe Patchornik sur la photodéprotection de *N*-acyl-7-nitroindoline pour initier une réaction de macrocyclisation. Cette chimie implique l'irradiation à 350 nm de la *N*-acyl-5-bromo-7-nitroindoline afin de photoinduire un clivage de la liaison amide (schéma 4.1).⁴⁶

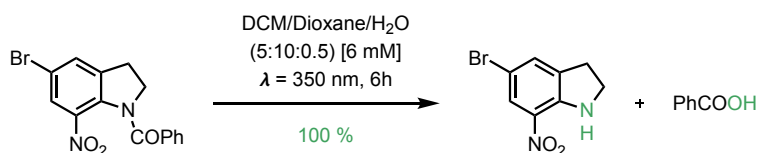


Schéma 4.1 | Photodéprotection d'acide carboxylique par Patchornik.⁴⁶

Subséquentement, Patchornik et collaborateurs publient sur la photoaminolyse de substrats liés à la 5-bromo-7-nitroindoline en remplaçant l'eau du mélange de solvants par de l'ammoniaque concentrée (DCM/Dioxane/NH₃ conc, (10 :20 :1)). Ils isolent la benzamide avec 70 % de rendement.⁴⁶

Inspirés des travaux de Patchornik, nous souhaitons activer l'extrémité acide carboxylique d'un précurseur macrocyclique peptidique en excitant la 5-bromo-7-nitroindoline. Sur la seconde extrémité du précurseur macrocyclique peptidique, une fonction amine assez nucléophile pour déplacer l'unité 5-bromo-7-nitroindoline permet d'effectuer une macrolactamisation (schéma 4.2).

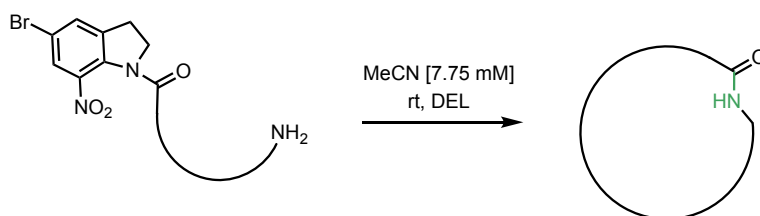


Schéma 4.2 | Macrocyclisation induite par photodéprotection de la 5-bromo-7-nitroindoline.

La synthèse du précurseur activé par la 5-bromo-7-nitroindoline 4.9 débute avec la *N*-acétylation de l'indoline 4.1 par le chlorure d'acétyle (schéma 4.3). La bromation en position 5 est effectuée avec 1.1 équivalent de *N*-bromosuccinimide (NBS) et la *N*-acétyl-5-bromoindoline 4.2 est isolée avec 91 % de rendement. Cette dernière est traitée avec du nitrate de sodium pour installer en position 7 la fonction nitro. Successivement, l'hydrolyse de l'acétyle est effectuée avec 1.7 éq d'hydroxyde de sodium (NaOH) et la 5-bromo-7-nitroindoline 4.3 est isolée avec 81 % de rendement. Le couplage peptidique avec la Fmoc-phénylalanine 4.4 est réalisé en activant l'acide carboxylique avec le chlorure de thionyle en 5 équivalents à 70°C. L'amide correspondant 4.5 est isolé avec 84 % de rendement. Le retrait du groupement protecteur Fmoc est réalisé avec la diéthylamine (Et₂NH) dans le DCM et l'amine primaire 4.6 est isolée avec 76 % de rendement. Le couplage de cette amine avec l'acide carboxylique 4.7 en présence de EDC, HOBT et DIPEA permet d'isoler le précurseur protégé *N*-Boc 4.8 avec 66 % de rendement. La déprotection de l'amine avec TFA permet d'isoler le précurseur macrocyclique ayant une amine primaire libre et un acide carboxylique activé par la 5-bromo-7-nitroindoline 4.9 avec 88 % de rendement.

La (L)-phénylalanine est sélectionnée pour acyler la 5-bromo-7-nitroindoline en raison de son groupement phényle. Ce groupement est visible sous irradiation ultraviolette et permet de détecter le produit sur une CCM.

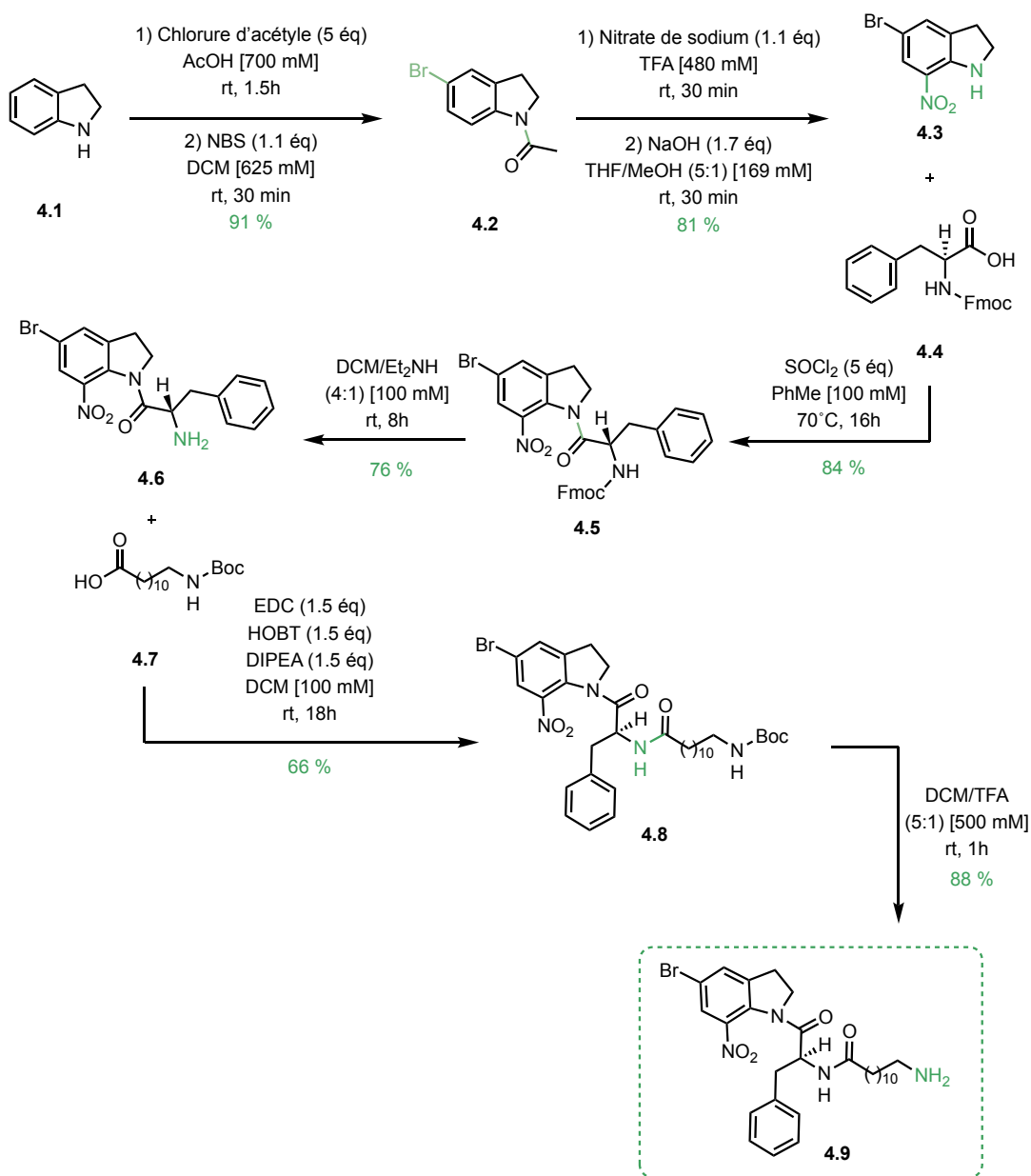
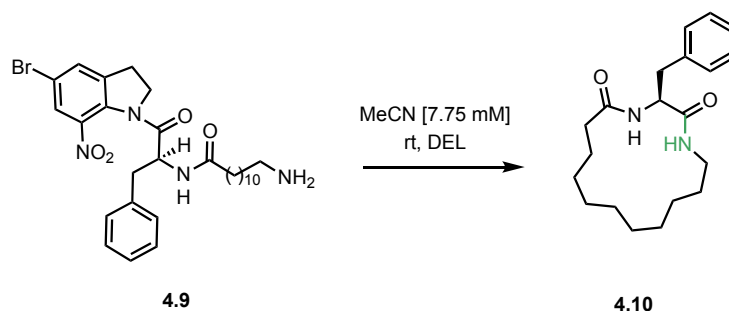


Schéma 4.3 | Synthèse d'un précurseur protégé par la 5-bromo-7-nitroindoline

Le tableau 4.1 montre les tests préliminaires effectués avec le précurseur photocyclable 4.9. Les tests de cyclisation en montage batch sont réalisés dans un tube en Pyrex de 50 mL contenant un agitateur magnétique et sont irradiés avec un ruban de DEL bleues ou mauves. Le premier essai en batch irradié par des DEL mauves sur 18 heures permet d'observer le clivage de la 5-bromo-7-nitroindoline caractérisé par l'apparition d'une couleur orange foncé dans la solution (tableau 4.1 entrée 1). L'analyse RMN¹H du contenu réactionnel non purifié révèle que

la macrolactame **4.10** n'est pas formée. L'irradiation avec des DEL bleues ne permet pas l'apparition de la couleur orange foncé caractéristique du clivage de la 5-bromo-7-nitroindoline (tableau **4.1** entrée 2). Enfin, un test dans le réacteur hybride en additionnant le substrat sur 1 heure et en irradiant la réaction sur 3 heures supplémentaires est réalisé. L'analyse RMN¹H du contenu réactionnel non purifié révèle que la macrolactame **4.10** n'est pas formée.

Tableau **4.1** | Macrolactamisation par photoclivage de *N*-acyl-5-bromo-7-nitroindoline



Entrée	Montage	DEL	Temps (h)	Rendement 4.10 (%)
1	Batch	Mauve	18	0
2	Batch	Bleue	18	0
3	Flux continu	Mauve	3	Traces

En raison du manque de résultats significatifs dans ce projet, il est suspendu. À titre de perspective, il serait intéressant d'effectuer des tests de photodéprotection sur l'intermédiaire **4.6** afin de voir si le groupement phénylinterfère avec l'absorption de la 5-bromo-7-nitroindoline. Pour le confirmer, il serait aussi possible de tester la photodéprotection en utilisant un alkylamide au lieu d'un arylamide.

4.2 | Réaction Thiol-ène photoinduite pour la macrocyclisation

Nous souhaitons maintenant appliquer la chimie thiol-ène photoinduite pour initier des réactions de macrocyclisation dans le réacteur hybride. Les premiers travaux sur l'addition de radical thiyl sur une insaturation sont réalisés par Posner en 1905 et ouvrent la voie vers la synthèse radicalaire de thioéther.⁴⁷ Qu'elle soit utilisée de façon intermoléculaire lors de la désoxygénation des nucléotides lors de la synthèse d'ADN ou de façon intramoléculaire pour la formation d'hétérocycles, la réaction thiols-ène est utile en synthèse bio-organique.⁴⁸ Récemment, elle est utilisée par Anseth et collaborateurs lors de la macrocyclisation d'un peptide sur support solide avec de la lumière ultraviolette (schéma 4.4).⁴⁹

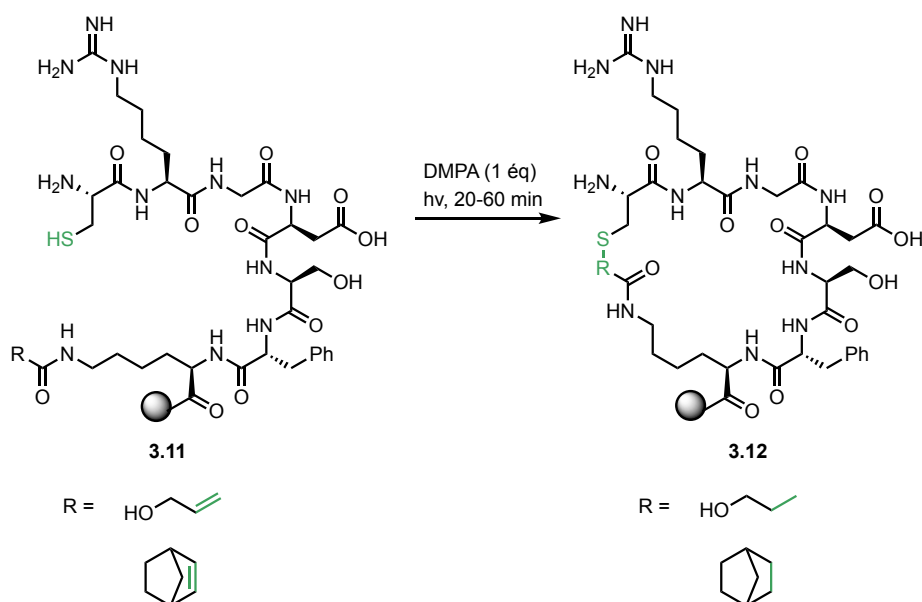


Schéma 4.4 | Macrocyclisation d'un peptide sur support solide par réaction clique thiol-ène par Anseth et collaborateurs.⁴⁹

Ces réactions sur support solide permettent d'isoler les thioéthers correspondants avec 37 % de rendement pour un accepteur allylester et avec 24 % de rendement pour un accepteur norbornène.⁴⁸

Afin d'introduire cette chimie dans le réacteur hybride, nous sélectionnons un système photocatalytique afin de pouvoir utiliser de la lumière visible plutôt qu'ultraviolette pour exciter un photocatalyseur. Ce dernier initie la rupture homolytique du lien π d'un alcène par transfert d'énergie triplet-triplet. Un complexe de ruthénium $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ irradié avec des DEL bleues est sélectionné pour effectuer l'activation de l'alcène et promouvoir la réaction thiol-ène photocatalytique.⁵⁰

La synthèse du précurseur thiol-ène **4.18** débute avec le couplage de la cystéine **3.11** et de la méthylesterglycine **4.13** en présence de EDC, HOBT et DIPEA et le dipeptide **4.14** est isolé avec 72 % de rendement (schéma **4.5**). L'hydrolyse du méthylester dans un mélange MeOH/DCM/NaOH_{aq} (1 : 1 : 1) permet d'isoler l'acide carboxylique correspondant **4.15** avec 75 % de rendement. L'acide carboxylique **4.15** est estérifié avec l'alcool **4.16** en présence de EDC, HOBT et DIPEA et l'ester **4.17** est isolé avec 30 % de rendement. Le retrait du trityl sur l'ester **4.17** avec le TFA permet d'isoler le précurseur macrocyclique thiol-ène **4.18** avec 96 % de rendement.

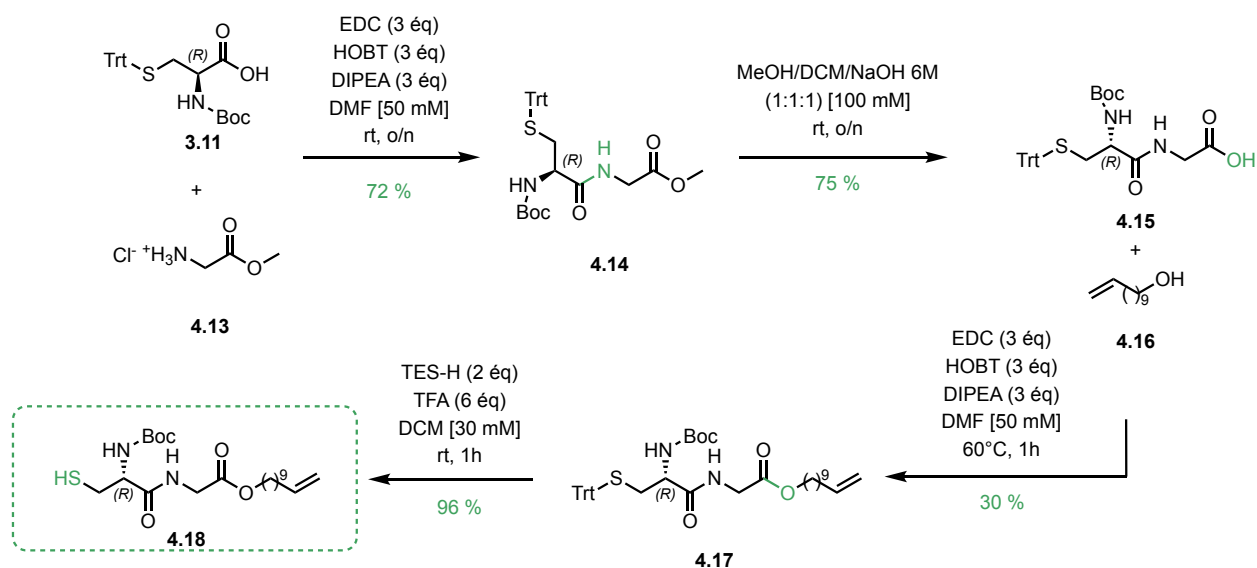


Schéma **4.5** | Synthèse d'un précurseur macrocyclique pour une réaction thiol-ène photocatalytique.

Un premier test de macrocyclisation dans le réacteur hybride avec 1 mol% de $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$, 0.5 équivalent de p-toluidine et une addition lente sur 3 heures permet d'isoler le dimère linéaire avec 41 % de rendement. Des traces du produit macrocyclique sont identifiées dans le spectre RMN¹H du substrat initial isolé à la suite d'une purification par colonne chromatographique flash. Pour réduire la formation de dimère, le débit d'injection vers le réacteur est diminué pour réaliser une addition lente sur 6 heures. Malgré cette modification, aucun produit de macrocyclisation n'est isolé lors de la purification.

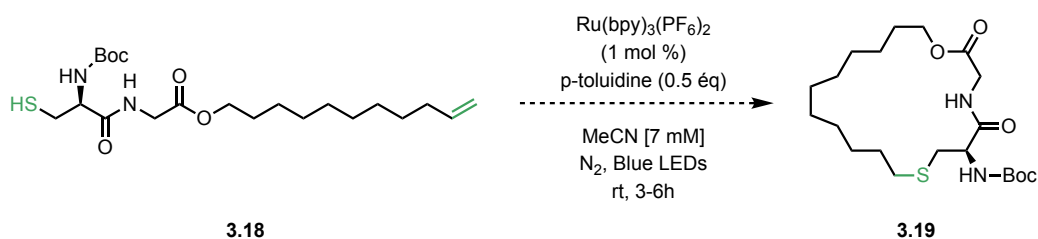


Schéma 4.6 | Macrocyclisation par réaction thiol-ène photocatalytique

Ce projet étant effectué en fin de parcours académique, il est relayé à un collègue qui tentera de développer davantage l'application de cette chimie dans le réacteur hybride. Comme perspective, la littérature met en évidence l'utilisation fréquente d'alcènes plus tendus ou électroniquement activés par un groupement ester permettant un meilleur transfert d'énergie entre les espèces chimiques en jeu.⁴⁸

Chapitre 5 | Références

- (1) Marsault, E.; Peterson, M. L. Macrocycles Are Great Cycles: Applications, Opportunities, and Challenges of Synthetic Macrocycles in Drug Discovery. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (7), 1961-2004. DOI: 10.1021/jm1012374.
- (2) Sun, D. Recent Advances in Macrocyclic Drugs and Microwave-Assisted and/or Solid-Supported Synthesis of Macrocycles. *Molecules* **2022**, *27* (3). DOI: 10.3390/molecules27031012 From NLM.
- (3) Mallinson, J.; Collins, I. Macrocycles in new drug discovery. *Future Med. Chem.* **2012**, *4* (11), 1409-1438. DOI: 10.4155/fmc.12.93 (accessed 2022/05/04).
- (4) Yu, X.; Sun, D. Macrocyclic Drugs and Synthetic Methodologies toward Macrocycles. *Molecules* **2013**, *18* (6), 6230-6268.
- (5) Galli, C.; Mandolini, L. The Role of Ring Strain on the Ease of Ring Closure of Bifunctional Chain Molecules. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *2000* (18), 3117-3125. DOI: [https://doi.org/10.1002/1099-0690\(200009\)2000:18<3117::AID-EJOC3117>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1099-0690(200009)2000:18<3117::AID-EJOC3117>3.0.CO;2-5).
- (6) Rossa, L.; Vögtle, F. Synthesis of medio- and macrocyclic compounds by high dilution principle techniques. In *Cyclophanes I*, Springer, 1983; pp 1-86. Malesevic, M.; Strijowski, U.; Bächle, D.; Sewald, N. An improved method for the solution cyclization of peptides under pseudo-high dilution conditions. *J. Biotechnol.* **2004**, *112* (1-2), 73-77.
- (7) Osvath, P. A Simple and Inexpensive Device for Slow, Controlled Addition of a Solution to a Reaction Mixture. *J. Chem. Educ.* **1995**, *72* (7), 658.
- (8) Holmberg, K. Organic reactions in microemulsions. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2003**, *8* (2), 187-196. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1359-0294\(03\)00017-7](https://doi.org/10.1016/S1359-0294(03)00017-7).
- (9) Bédard, A.-C.; Collins, S. K. Phase Separation As a Strategy Toward Controlling Dilution Effects in Macrocyclic Glaser-Hay Couplings. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (49), 19976-19981. DOI: 10.1021/ja208902t.
- (10) Martí-Centelles, V.; Pandey, M. D.; Burguete, M. I.; Luis, S. V. Macrocyclization Reactions: The Importance of Conformational, Configurational, and Template-Induced Preorganization. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (16), 8736-8834. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00056.

- (11) Pedersen, C. J. The Discovery of Crown Ethers. *Science* **1988**, *241* (4865), 536-540. (accessed 2022/07/22/).JSTOR.
- (12) Wenger, R. M. Synthesis of cyclosporine. Total syntheses of 'cyclosporin A' and 'cyclosporin H', two fungal metabolites isolated from the species *Tolypocladium inflatum* GAMS. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67* (2), 502-525, <https://doi.org/10.1002/hlca.19840670220>. DOI: <https://doi.org/10.1002/hlca.19840670220> (accessed 2022/07/22).
- (13) Kemnitz, C. R.; Loewen, M. J. "Amide resonance" correlates with a breadth of C– N rotation barriers. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (9), 2521-2528.
- (14) Teixeira, P. F.; Masuyer, G.; Pinho, C. M.; Branca, R. M.; Kmiec, B.; Wallin, C.; Wärmländer, S. K.; Berntsson, R. P.-A.; Ankarcrona, M.; Gräslund, A. Mechanism of peptide binding and cleavage by the human mitochondrial peptidase neurolysin. *J. Mol. Biol.* **2018**, *430* (3), 348-362.
- (15) Buller, A. R.; Townsend, C. A. Intrinsic evolutionary constraints on protease structure, enzyme acylation, and the identity of the catalytic triad. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2013**, *110* (8), E653-E661. DOI: 10.1073/pnas.1221050110 (accessed 2022/08/02).
- (16) Guo, Y.; Ji, S.; Wang, W.; Wong, S.; Yen, C.-W.; Hu, C.; Leung, D. H.; Plise, E.; Zhang, S.; Zhang, C.; et al. An Integrated Strategy for Assessing the Metabolic Stability and Biotransformation of Macrocyclic Peptides in Drug Discovery toward Oral Delivery. *Anal. Chem.* **2022**, *94* (4), 2032-2041. DOI: 10.1021/acs.analchem.1c04008.
- (17) du Vigneaud, V.; Ressler, C.; Swan, J. M.; Roberts, C. W.; Katsoyannis, P. G. The Synthesis of Oxytocin. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76* (12), 3115-3121. DOI: 10.1021/ja01641a004.
- (18) Osberger, T. J.; Rogness, D. C.; Kohrt, J. T.; Stepan, A. F.; White, M. C. Oxidative diversification of amino acids and peptides by small-molecule iron catalysis. *Nature* **2016**, *537* (7619), 214-219. DOI: 10.1038/nature18941.
- (19) Braslavsky, S. E. Glossary of terms used in photochemistry, 3rd edition (IUPAC Recommendations 2006). *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79* (3), 293-465. DOI: 10.1351/pac200779030293.
- (20) Gaida, F.; Griesbeck, A. G.; Vollmer, M. 2 Photocatalysis: The Principles. In *Photocatalysis in Organic Synthesis*, 1st edition ed.; Science of Synthesis, Vol. 2018/6; Georg Thieme Verlag KG, 2019; DOI: 10.1055/sos-SD-229-00002.

- (21) McNaught, A. D.; Wilkinson, A. Compendium of chemical terminology. IUPAC recommendations. **1997**.
- (22) Philip, A. M.; Mallia, A. R.; Hariharan, M. Prolonged Charge Separated States in Twisted Stacks of All-Carbon Donor and Acceptor Chromophores. *J. Phys. Chem. Lett.* **2016**, *7* (22), 4751-4756. DOI: 10.1021/acs.jpcllett.6b02310.
- (23) Strieth-Kalthoff, F.; James, M. J.; Teders, M.; Pitzer, L.; Glorius, F. Energy transfer catalysis mediated by visible light: principles, applications, directions. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47* (19), 7190-7202, 10.1039/C8CS00054A. DOI: 10.1039/C8CS00054A.
- (24) Peter Atkins, J. D. P. *Chimie physique*; Oxford University Press, 2008.
- (25) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2013**, *113* (7), 5322-5363. DOI: 10.1021/cr300503r.
- (26) Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. Merging photoredox catalysis with organocatalysis: the direct asymmetric alkylation of aldehydes. *Science* **2008**, *322* (5898), 77-80. DOI: 10.1126/science.1161976 From NLM.
- (27) Ischay, M. A.; Anzovino, M. E.; Du, J.; Yoon, T. P. Efficient visible light photocatalysis of [2+2] enone cycloadditions. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (39), 12886-12887. DOI: 10.1021/ja805387f From NLM.
- (28) Narayanam, J. M. R.; Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. Electron-Transfer Photoredox Catalysis: Development of a Tin-Free Reductive Dehalogenation Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (25), 8756-8757. DOI: 10.1021/ja9033582.
- (29) Thullen, S. M.; Ashley, M. A.; Rovis, T. 6 Proton-Coupled Electron Transfer. In *Photocatalysis in Organic Synthesis*, 1st edition ed.; Science of Synthesis, Vol. 2018/6; Georg Thieme Verlag KG, 2019; DOI: 10.1055/sos-SD-229-00118.
- (30) Gentry, E. C.; Knowles, R. R. Synthetic Applications of Proton-Coupled Electron Transfer. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49* (8), 1546-1556. DOI: 10.1021/acs.accounts.6b00272.
- (31) Talla, A.; Driessen, B.; Straathof, N. J. W.; Milroy, L.-G.; Brunsveld, L.; Hessel, V.; Noël, T. Metal-Free Photocatalytic Aerobic Oxidation of Thiols to Disulfides in Batch and Continuous-Flow.

Adv. Synth. Catal. **2015**, 357 (10), 2180-2186, <https://doi.org/10.1002/adsc.201401010>. DOI: <https://doi.org/10.1002/adsc.201401010> (accessed 2022/07/25).

(32) Majek, M.; Filace, F.; von Wangelin, A. J. On the mechanism of photocatalytic reactions with eosin Y. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10 (1), 981-989.

(33) Srivastava, V.; Singh, P. P. Eosin Y catalysed photoredox synthesis: a review. *SC Adv.* **2017**, 7 (50), 31377-31392, 10.1039/C7RA05444K. DOI: 10.1039/C7RA05444K.

(34) Swinehart, D. F. The Beer-Lambert Law. *J. Chem. Educ.* **1962**, 39 (7), 333. DOI: 10.1021/ed039p333.

(35) McCarver, S. J.; Qiao, J. X.; Carpenter, J.; Borzilleri, R. M.; Poss, M. A.; Eastgate, M. D.; Miller, M. M.; MacMillan, D. W. C. Decarboxylative Peptide Macrocyclization through Photoredox Catalysis. *Angew. Chem.* **2017**, 56 (3), 728-732, <https://doi.org/10.1002/anie.201608207>. DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.201608207> (accessed 2022/07/26).

(36) Grenier-Petel, J.-C.; Collins, S. K. Photochemical Cobalt-Catalyzed Hydroalkynylation To Form 1,3-Enynes. *ACS Catal.* **2019**, 9 (4), 3213-3218. DOI: 10.1021/acscatal.9b00248.

(37) Coley, C. W.; Imbrogno, J.; Mo, Y.; Thomas, D. A.; Jensen, K. F. 2 Flow Chemistry System Design and Automation. In *Flow Chemistry in Organic Synthesis*, 1st edition ed.; Science of Synthesis, Vol. 2018/5; Georg Thieme Verlag KG, 2018; DOI: 10.1055/sos-SD-228-00002.

(38) Plutschack, M. B.; Pieber, B.; Gilmore, K.; Seeberger, P. H. The Hitchhiker's Guide to Flow Chemistry. *Chem. Rev.* **2017**, 117 (18), 11796-11893. DOI: 10.1021/acs.chemrev.7b00183.

(39) Santandrea, J.; Minozzi, C.; Cruché, C.; Collins, S. K. Photochemical Dual-Catalytic Synthesis of Alkynyl Sulfides. *Angew. Chem.* **2017**, 56 (40), 12255-12259, <https://doi.org/10.1002/anie.201705903>. DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.201705903> (accessed 2022/07/26).

(40) Morin, É. Applications de la macrocyclisation par métathèse d'alcènes en flux continu et développement d'un réacteur facilitant la macrocyclisation photochimique. Ph. D. Thesis, University of Montreal, Montreal, CA, 2022. <https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/handle/1866/26806?show=full> (accessed 07/15/2022).

(41) Gavras, H.; Brunner, H. R.; Turini, G. A.; Kershaw, G. R.; Tiffit, C. P.; Cuttelod, S.; Gavras, I.; Vukovich, R. A.; McKinstry, D. N. Antihypertensive Effect of the Oral Angiotensin Converting-

Enzyme Inhibitor SQ 14225 in *Man. N. Engl. J. Med.* **1978**, *298* (18), 991-995. DOI: 10.1056/NEJM197805042981803 (accessed 2022/08/03).

(42) Cramer, N. B.; Reddy, S. K.; Cole, M.; Hoyle, C.; Bowman, C. N. Initiation and kinetics of thiol-ene photopolymerizations without photoinitiators. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2004**, *42* (22), 5817-5826. DOI: <https://doi.org/10.1002/pola.20419>.

(43) Tian, Y.; Li, J.; Zhao, H.; Zeng, X.; Wang, D.; Liu, Q.; Niu, X.; Huang, X.; Xu, N.; Li, Z. Stapling of unprotected helical peptides via photo-induced intramolecular thiol-yne hydrothiolation. *Chem. Sci.* **2016**, *7* (5), 3325-3330, 10.1039/C6SC00106H. DOI: 10.1039/C6SC00106H.

(44) De Veer, S. J.; Kan, M.-W.; Craik, D. J. Cyclotides: from structure to function. *Chem. Rev.* **2019**, *119* (24), 12375-12421.

(45) Li, B.; Wan, Z.; Zheng, H.; Cai, S.; Tian, H.-W.; Tang, H.; Chu, X.; He, G.; Guo, D.-S.; Xue, X.-S.; et al. Construction of Complex Macromulticyclic Peptides via Stitching with Formaldehyde and Guanidine. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144* (22), 10080-10090. DOI: 10.1021/jacs.2c04620.

(46) Amit, B.; Ben-Efraim, D. A.; Patchornik, A. Light-sensitive amides. The photosolvolysis of substituted 1-acyl-7-nitroindolines. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98* (3), 843-844. DOI: 10.1021/ja00419a038.

(47) Posner, T. Beiträge zur Kenntniss der ungesättigten Verbindungen. II. Ueber die Addition von Mercaptanen an ungesättigte Kohlenwasserstoffe. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, *38* (1), 646-657.

(48) Scanlan, E. M.; Corcé, V.; Malone, A. Synthetic Applications of Intramolecular Thiol-Ene "Click" Reactions. *Molecules* **2014**, *19* (11), 19137-19151. DOI: 10.3390/molecules191119137.

(49) Aimetti, A. A.; Feaver, K. R.; Anseth, K. S. Synthesis of cyclic, multivalent Arg-Gly-Asp using sequential thiol-ene/thiol-yne photoreactions. *Chem. Comm.* **2010**, *46* (31), 5781-5783, 10.1039/C0CC01292K. DOI: 10.1039/C0CC01292K.

(50) Xu, J.; Boyer, C. Visible Light Photocatalytic Thiol-Ene Reaction: An Elegant Approach for Fast Polymer Postfunctionalization and Step-Growth Polymerization. *Macromolecules* **2015**, *48* (3), 520-529. DOI: 10.1021/ma502460t.

(51) Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution. *J. Org. Chem.* **1978**, *43* (14), 2923-2925. DOI: 10.1021/jo00408a041.

(52) Godin, É.; Nguyen Thanh, S.; Guerrero-Morales, J.; Santandrea, J.; Caron, A.; Minozzi, C.; Beaucage, N.; Rey, B.; Morency, M.; Abel-Snape, X.; et al. Synthesis and Diversification of Macrocyclic Alkynediyl Sulfide Peptides. *Chem. - Eur. J.* **2020**, *26* (64), 14575-14579. DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.202003655>.

Annexe | Informations supplémentaires

GENERAL:

All reactions that were carried out under anhydrous conditions were performed under an inert argon or nitrogen atmosphere in glassware that had previously been dried overnight at 120 °C or had been flame dried and cooled under a stream of argon or nitrogen. All chemical products were obtained from Sigma-Aldrich Chemical Company or Alfa Aesar and were reagent quality. Technical solvents were obtained from VWR International Co. Anhydrous solvents (CH₂Cl₂, Et₂O, THF, DMF, toluene, and *n*-hexane) were dried and deoxygenated using a GlassContour system (Irvine, CA). Methyl *S*-trityl-L-cysteinate, 2,2'-((2,5-dibromo-1,4-phenylene)bis(oxy)) bis(ethan-1-ol)² and 2,2'-((2,5-diiodo-1,4-phenylene)bis(oxy))bis(ethan-1-ol) were prepared according to their respective literature procedures. Isolated yields reflect the mass obtained following flash column silica gel chromatography. Organic compounds were purified using the method reported by W. C. Still⁵¹ and using silica gel obtained from Silicycle Chemical division (40-63 nm; 230-240 mesh). Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on glass-backed silica gel 60 coated with a fluorescence indicator (Silicycle Chemical division, 0.25 mm, F₂₅₄). Visualization of TLC plate was performed by UV (254 nm), KMnO₄ or *p*-anisaldehyde stains. All mixed solvent eluents are reported as v/v solutions. Concentration refers to removal of volatiles at low pressure on a rotary evaporator. All reported compounds were homogeneous by thin layer chromatography (TLC) and by ¹H NMR. NMR spectra were taken in deuterated CDCl₃ using Bruker AV-300 and AV-400 instruments unless otherwise noted. Signals due to the solvent served as the internal standard (CHCl₃: δ 7.27 for ¹H, δ 77.0 for ¹³C). The acquisition parameters are shown on all spectra. The ¹H NMR chemical shifts and coupling constants were determined assuming first-order behavior. Multiplicity is indicated by one or more of the following: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet), br (broad); the list of couplings constants (*J*) corresponds to the order of the multiplicity assignment. High resolution mass spectroscopy (HRMS) was done by the Centre régional de spectrométrie de masse at the Département de Chimie, Université de Montréal from an Agilent LC-MSD TOF system using ESI mode of ionization unless otherwise noted.

Synthesis of Macrocyclic Precursors

General procedure for esterification (A):

To a solution of diol (1.0 equiv.) and amino acid (2.0 equiv.) dissolved in dry CH_2Cl_2 (100 mM), were added *N,N'*-diisopropylethylamine (3.0 equiv.), hydroxybenzotriazole (3.0 equiv.) and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminepropyl)carbodiimide (3.0 equiv.). The reaction was stirred under nitrogen at room temperature overnight. Then, 1 M HCl was added until pH 5 was reached and the reaction mixture was extracted three times with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo*. Following purification by column chromatography, the desired product was obtained.

General procedure for esterification (A2):

To a solution of amino acid (2.0 equiv.) dissolved in dry DMF (100 mM), were added triethylamine (3.0 equiv.), hydroxybenzotriazole (1.0 equiv.), HATU (3.0 equiv.) and diol (1.0 equiv.). The reaction was stirred under nitrogen at room temperature overnight. Then, 1 M HCl was added until pH 5 was reached and the reaction mixture was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo*. Following purification by column chromatography, the desired product was obtained.

General procedure for esterification (A3):

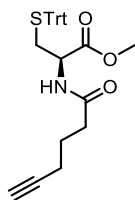
To a solution of amino acid (2.2 equiv.) and 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylammonium tetrafluoroborate (2.2 equiv.) in dry DMF (150 mM) was added *N,N'*-diisopropylethylamine (2.0 equiv.). The mixture was stirred for 30 min and a solution of diol (1 equiv.) and *N,N'*-diisopropylethylamine (2.0 equiv.) in DMF (300 mM) was added. The mixture was stirred for 4 hours. Then the mixture was diluted in DCM, and the organic phase was washed two times with 1 M HCl, two times with saturated NaHCO_3 , two times with 20% saturated LiCl in water, and brine. The organic phase was then dried over magnesium sulfate, and concentrated *in vacuo*. Following purification by column chromatography, the desired product was obtained.

General procedure (B) for deprotection: trityl:

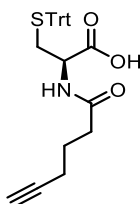
A solution of trityl-protected dithiol (1 equiv.) in dry CH_2Cl_2 (100 mM) was bubbled with nitrogen. Triethylsilane (6-10 equiv.), then trifluoroacetic acid (6-10 equiv.) were added under nitrogen. The reaction was stirred at room temperature for 2h. Triethylamine (6-10 equiv.) was slowly added to quench the reaction and the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. Following purification by column chromatography, the desired product was obtained.

General procedure (B2) for deprotection: methyl ester:

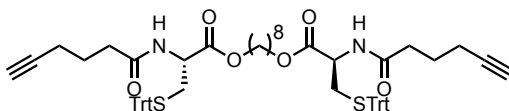
To a solution of CH_2Cl_2 , MeOH and NaOH [1M] (1:1:1)[0.5M], methyl ester amino acid (1 equiv.) is added. The reaction was stirred at room temperature for 1h. Then, 1 M HCl was added until pH 1 was reached and the reaction mixture was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo*. Following purification by column chromatography, the desired product was obtained.



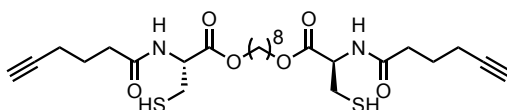
Methyl N-(hex-5-ynoyl)-S-trityl-L-cysteinate (3.3): Following general procedure A2 and purification by column chromatography (30 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white powder (73 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 – 7.36 (m, 6H), 7.36 – 7.28 (m, 6H), 7.26 – 7.20 (m, 3H), 5.92 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.61 (ddd, $J = 7.8, 5.7, 4.7$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.76 – 2.58 (m, 2H), 2.34 – 2.23 (m, 4H), 2.00 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 1.85 (tt, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 2H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.8, 171.0, 144.3, 129.5, 128.0, 126.9, 83.5, 77.2, 69.3, 66.9, 52.6, 51.0, 34.8, 33.8, 24.0, 17.8 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 494.1760; found: 494.1764.



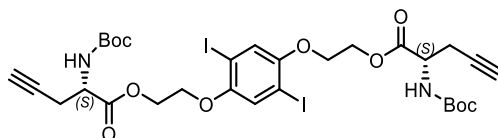
N-(Hex-5-ynoyl)-S-trityl-L-cysteine (3.4): Following general procedure B2 and purification by column chromatography (80 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white solid (92%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 – 7.36 (m, 6H), 7.33 – 7.25 (m, 7H), 7.25 – 7.17 (m, 3H), 6.10 (dd, $J = 7.4, 3.3$ Hz, 1H), 4.47 (ddd, $J = 7.6, 6.1, 4.6$ Hz, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.78 – 2.62 (m, 2H), 2.33 – 2.27 (m, 2H), 2.25 (td, $J = 6.9, 2.6$ Hz, 2H), 1.98 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 1.83 (tt, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 2H), 1.24 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 173.4, 172.7, 144.4, 129.5, 128.0, 126.9, 83.5, 77.3, 69.3, 66.9, 51.6, 45.6, 34.8, 33.6, 24.1, 17.9, 8.5 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 480.1604; found: 480.1607.



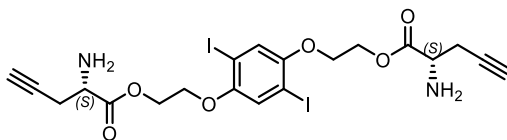
8-((N-(Hex-5-ynoyl)-S-trityl-D-cysteinyl)oxy)octyl N-(hex-5-ynoyl)-S-trityl-L-cysteinate (3.5): Following general procedure A2 and purification by column chromatography (30% ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a yellow oil (39 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (dd, $J = 9.6, 7.6$ Hz, 11H), 7.30 (dt, $J = 8.1, 4.2$ Hz, 13H), 7.23 (dd, $J = 8.1, 6.2$ Hz, 6H), 6.04 – 5.87 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 4.48 – 4.38 (m, 1H), 4.11 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H), 2.81 – 2.54 (m, 4H), 2.28 (m, 8H), 1.99 (t, $J = 2.6$ Hz, 2H), 1.83 (td, $J = 7.1, 4.4$ Hz, 4H), 1.60 (q, $J = 6.7$ Hz, 4H), 1.30 (s, 8H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 172.1, 170.5, 144.3, 144.3, 129.5, 128.1, 128.0, 127.9, 127.0, 126.9, 83.4, 69.4, 69.3, 66.9, 65.9, 51.1, 34.8, 33.9, 29.7, 29.1, 28.5, 25.8, 24.1, 23.9, 17.8 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{64}\text{H}_{68}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1047.4411; found: 1047.4341.



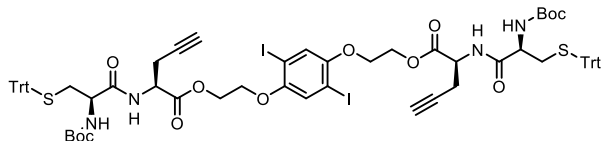
8-((Hex-5-ynoyl-D-cysteinyl)oxy)octyl hex-5-ynoyl-L-cysteinate (3.6): Following general procedure B and purification by column chromatography (30 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a clear oil (71 %). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.46 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.85 (dt, $J = 7.8, 4.1$ Hz, 2H), 4.28 – 4.00 (m, 5H), 3.09 – 2.93 (m, 4H), 2.41 (t, $J = 7.3$ Hz, 4H), 2.26 (td, $J = 6.8, 2.8$ Hz, 5H), 1.99 (t, $J = 2.7$ Hz, 2H), 1.86 (tt, $J = 6.8, 6.8$ Hz, 4H), 1.65 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.38 – 1.27 (m, 12H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 172.1, 170.2, 83.3, 77.3, 69.4, 66.0, 53.5, 34.8, 29.0, 28.5, 26.9, 25.7, 24.0, 17.9, 17.8 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 541.2400; found: 541.2413.



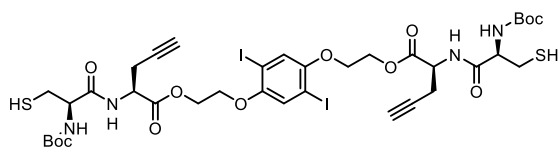
((2,5-Diiodo-1,4-phenylene)bis(oxy))bis(ethane-2,1-diyl) (2S,2'S)-bis(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)pent-4-ynoate) (3.9): Following general procedure A and purification by column chromatography (30 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white powder (26 %). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22 (s, 2H), 5.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.63 – 4.49 (m, 6H), 4.18 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 2.89 – 2.69 (m, 4H), 2.00 (t, $J = 2.6$ Hz, 2H), 1.46 (s, 18H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 170.6, 155.1, 152.9, 123.6, 86.6, 80.3, 78.5, 71.8, 68.2, 63.6, 52.0, 28.3, 23.0 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_{10}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 863.0508; found: 863.0505.



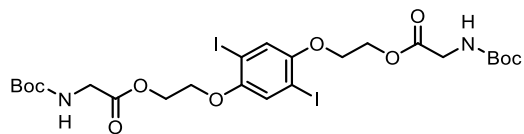
((2,5-Diiodo-1,4-phenylene)bis(oxy))bis(ethane-2,1-diyl) (2S,2'S)-bis(2-aminopent-4-ynoate) (3.10): To a solution of DCM/TFA (5:1) (12 mL) was added the diester 3.9 (511 mg, 608 μmol , 1 equiv.) dropwise. The reaction was stirred at room temperature for 2 hours. The solvent was evaporated and the crude product purified by column chromatography (100% dichloromethane to 5 % methanol in dichloromethane) to afford the desired product as a yellow oil (278 mg, 71 %). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22 (s, 2H), 4.59 – 4.44 (m, 4H), 4.19 (dd, $J = 5.3, 4.0$ Hz, 4H), 3.71 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.68 (dd, $J = 5.7, 2.6$ Hz, 4H), 2.04 (t, $J = 2.6$ Hz, 2H), 1.83 (bs, 4H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 173.7, 152.9, 123.5, 123.4, 86.5, 79.4, 72.0, 71.5, 68.2, 63.2, 61.2, 53.2, 24.9 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 640.9640; found: 640.9647



((2,5-Diiodo-1,4-phenylene)bis(oxy))bis(ethane-2,1-diyl) bis(2-((R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(tritylthio)propanamido)pent-4-ynoate) (3.12): Following general procedure A1 and purification by column chromatography (25 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white powder (62 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (dt, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 12H), 7.35 – 7.30 (m, 12H), 7.28 – 7.22 (m, 6H), 7.20 (s, 2H), 6.89 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.78 – 4.69 (m, 2H), 4.59 – 4.50 (m, 4H), 4.16 (dd, $J = 5.3, 3.6$ Hz, 4H), 3.90 (s, 2H), 2.78 (ddd, $J = 11.5, 4.9, 2.5$ Hz, 6H), 2.59 (dd, $J = 13.1, 5.0$ Hz, 2H), 1.90 (dt, $J = 18.6, 2.6$ Hz, 2H), 1.45 (s, 18H). ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.3, 169.7, 152.8, 144.4, 129.6, 128.1, 127.9, 126.9, 123.5, 86.6, 78.2, 78.1, 72.0, 68.0, 67.2, 67.2, 63.6, 50.9, 50.7, 28.3, 22.4 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{74}\text{H}_{76}\text{I}_2\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1531.3063; found: 1531.3066.

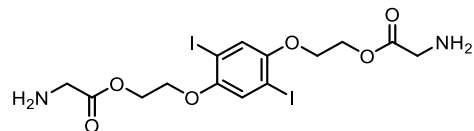


((2,5-Diiodo-1,4-phenylene)bis(oxy))bis(ethane-2,1-diyl) bis(2-((R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-mercaptopropanamido)pent-4-ynoate) (3.13): Following general procedure B and purification by column chromatography (30% to 35 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white powder (75 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (s, 2H), 7.15 – 7.07 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 4.79 (m, 2H), 4.56 (m, 4H), 4.42 (s, 2H), 4.18 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 3.12 (tdd, $J = 13.7, 7.5, 4.3$ Hz, 2H), 2.91 – 2.64 (m, 7H), 2.01 (dt, $J = 4.2, 2.6$ Hz, 2H), 1.66 (td, $J = 10.4, 7.4$ Hz, 2H), 1.47 (s, 18H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.0, 169.9, 169.8, 155.3, 152.8, 123.5, 123.5, 86.6, 80.7, 78.2, 78.1, 72.3, 72.2, 68.1, 63.8, 55.5, 51.0, 50.8, 29.7, 28.3, 27.1, 22.3 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{I}_2\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1069.0692; found: 1069.0698.



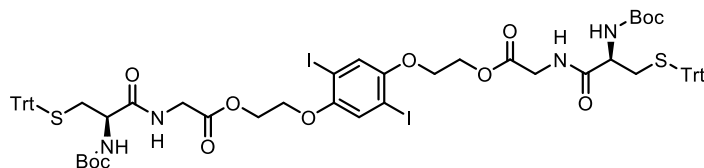
((2,5-diiodo-1,4-phenylene)bis(oxy))bis(ethane-2,1-diyl) bis(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)acetate) (3.15):

Following general procedure A and purification by column chromatography (30 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white powder (232 mg, 72 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.53 (dd, $J = 5.5, 4.0$ Hz, 4H), 4.23 – 4.13 (m, 4H), 3.99 (d, $J = 5.6$ Hz, 4H), 1.46 (s, 18H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.3, 153.0, 123.8, 86.6, 80.1, 68.3, 63.1, 42.5, 28.4, 28.3 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_{10}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 765.0376; found: 765.03633.



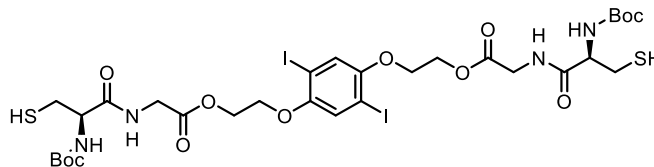
((2,5-diiodo-1,4-phenylene)bis(oxy))bis(ethane-2,1-diyl) bis(2-aminoacetate) (3.16):

To a solution of DCM/TFA (5:1) (12 mL) was added the diester 3.15 (232 mg, 304 μmol , 1 equiv.) dropwise. The reaction was stirred at room temperature for 2 hours. The product precipitated as a TFA salt and was filtered. The recovered white powder was added to 10 mL of EtOAc and 10 mL of NaOH (1 M). The product was extracted two times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The desired product was obtained as a white powder (136 mg, 79 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.21 (s, 2H), 4.56 – 4.46 (m, 4H), 4.24 – 4.14 (m, 4H), 3.50 (s, 4H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 174.2, 152.9, 123.7, 123.5, 86.6, 77.3, 68.4, 62.8, 61.1, 44.1, 29.7, 28.3 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 564.9327; found: 564.9346.

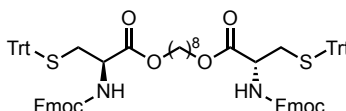


((2,5-Diiodo-1,4-phenylene)bis(oxy))bis(ethane-2,1-diyl)bis(2-((R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(tritylthio)propanamido)acetate) (3.17):

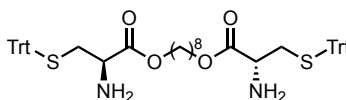
Following general procedure A1 and purification by column chromatography (30 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white powder (53 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 – 7.40 (m, 12H), 7.34 – 7.28 (m, 12H), 7.26 – 7.20 (m, 6H), 7.19 (s, 2H), 6.59 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.50 (dd, J = 5.6, 3.9 Hz, 4H), 4.13 (m, 4H), 4.04 (dd, J = 11.7, 5.2 Hz, 4H), 4.01 – 3.83 (m, 2H), 2.82 – 2.51 (m, 4H), 1.43 (s, 18H) ppm ; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.7, 169.3, 152.9, 144.4, 129.6, 128.1, 127.9, 126.9, 123.7, 86.7, 80.4, 68.2, 67.3, 63.2, 53.4, 41.4, 33.7, 28.3 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{68}\text{H}_{72}\text{I}_2\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1477.25697; found: 1477.25717.



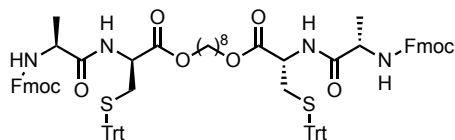
((2,5-Diiodo-1,4-phenylene)bis(oxy))bis(ethane-2,1-diyl)bis(2-((R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-mercaptopropanamido)acetate) (3.18): Following general procedure B and purification by column chromatography (40% to 60 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white solid (52 mg, 85 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.21 (s, 2H), 6.94 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 5.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.53 (dd, J = 5.7, 3.8 Hz, 4H), 4.42 (s, 2H), 4.21 – 4.09 (m, 8H), 3.20 – 3.08 (m, 2H), 2.73 (ddd, J = 13.9, 10.5, 5.9 Hz, 2H), 1.69 (dd, J = 10.5, 7.4 Hz, 2H), 1.46 (s, 18H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.5, 169.4, 155.5, 152.9, 123.8, 86.7, 80.8, 77.2, 68.2, 63.4, 60.4, 55.4, 41.4, 29.7, 28.3, 27.0, 21.1, 14.2, 8.5, 1.0 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{I}_2\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 988.0825; found: 988.0838.



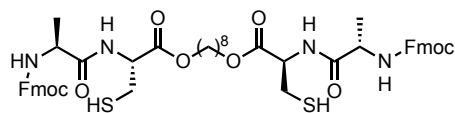
Octane-1,8-diyl (2R,2'R)-bis(2-(((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-3-(tritylthio)propanoate) (3.20): Following general procedure A3 and purification by column chromatography (10% to 40 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white powder oil (85%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (dd, J = 7.7, 4.5 Hz, 4H), 7.62 (dd, J = 7.5, 4.7 Hz, 4H), 7.43 – 7.38 (m, 16H), 7.34 – 7.26 (m, 16H), 7.24 – 7.18 (m, 6H), 5.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.43 – 4.30 (m, 6H), 4.24 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 6.7 Hz, 4H), 2.72 – 2.58 (m, 4H), 1.59 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 1.33 – 1.23 (m, 8H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 170.7, 155.7, 144.4, 144.0, 143.8, 141.4, 141.4, 129.6, 128.1, 127.8, 127.2, 127.0, 125.3, 125.2, 120.1, 67.3, 67.1, 66.0, 53.1, 47.2, 34.3, 29.2, 28.6, 25.9; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{82}\text{H}_{76}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 1298.5381; found: 1298.5393.



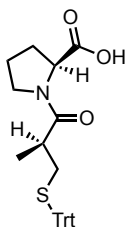
Octane-1,8-diyl (2R,2'R)-bis(2-amino)-3-(tritylthio)propanoate) (3.21): To a solution of 2.20 (500 mg) in CH_2Cl_2 [60 mM] was added piperidine (0.75 mL, 20 equiv.). The mixture was stirred for 30 min and the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (0% to 2% MeOH in CH_2Cl_2) gave a mix of the desired product and the Fmoc-piperidine adduct that was used in the next step without further purification.



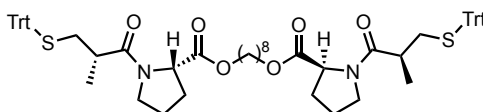
Octane-1,8-diyl (2R,2'R)-bis(2-(((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)propanoate) 3-(tritylthio)propanoate (3.23): A mixture of the deprotected product and the Fmoc-piperidine adduct (302 mg, 0.358 mmol, 1 equiv.) was dissolved in anhydrous CH₂Cl₂ [77 mM]. Fmoc-Ala-OH (279 mg, 0.896 mmol, 2.5 equiv.) and pyBOP (571 mg, 1.08 mmol, 3 equiv.) were added, followed by DIPEA (0.250 mL, 1.43 mmol, 4 equiv.), and the reaction mixture was stirred at r.t. for 4 h. The reaction mixture was then diluted with CH₂Cl₂ (30 mL) and washed with HCl 1M (2 × 10 mL) and sat. NaHCO₃ (2 × 10 mL). The organic phase was separated, dried (MgSO₄), and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (10% to 50% ethyl acetate in hexanes) gave the desired product as a white foam (390 mg, 76%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 4H), 7.57 (q, *J* = 9.8, 9.4 Hz, 4H), 7.39 (dd, *J* = 12.0, 7.6 Hz, 16H), 7.33 – 7.21 (m, 16H), 7.21 – 7.15 (m, 6H), 6.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.51 – 5.35 (m, 2H), 4.57 – 4.45 (m, 2H), 4.39 (d, *J* = 7.3 Hz, 4H), 4.22 (dd, *J* = 7.9, 7.0 Hz, 4H), 4.14 – 4.00 (m, 4H), 2.73 (dd, *J* = 12.6, 6.0 Hz, 2H), 2.59 (dd, *J* = 12.6, 4.6 Hz, 2H), 1.66 – 1.49 (m, 4H), 1.41 – 1.23 (m, 14H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 171.9, 170.2, 155.8, 144.4, 144.0, 141.4, 129.6, 128.2, 127.8, 127.2, 127.1, 125.2, 120.1, 67.2, 67.1, 66.0, 51.4, 50.4, 47.3, 33.8, 29.2, 28.5, 25.8, 19.2; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₈₈H₈₆N₄O₁₀S₂ [M+H]⁺, 1424.5890; found: 1424.5860.



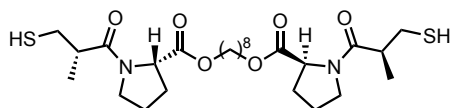
Octane-1,8-diyl bis(2-(((R)-2-(((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)propanamido)-3-mercaptopropanoate) (3.24): Following general procedure B and purification by column chromatography (45% ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white powder (48 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H), 7.65 – 7.57 (m, 4H), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 7.36 – 7.30 (m, 4H), 7.06 – 6.98 (m, 2H), 5.55 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.88 (dt, *J* = 8.0, 4.1 Hz, 2H), 4.40 (dd, *J* = 20.3, 8.0 Hz, 6H), 4.31 – 4.09 (m, 7H), 3.12 – 2.95 (m, 4H), 1.66 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.46 (t, *J* = 6.2 Hz, 8H), 1.33 (s, 8H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.3, 169.9, 156.0, 143.8, 143.7, 141.3, 127.8, 127.1, 125.1, 120.0, 114.5, 112.9, 78.3, 67.2, 66.1, 53.7, 50.6, 47.1, 29.7, 28.9, 28.4, 26.8, , 25.6, 18.6 ppm; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₅₀H₅₈N₄O₁₀S₂ [M+H]⁺, 939.3667; found: 939.3681.



((S)-2-methyl-3-(tritylthio)propanoyl)-L-proline (3.25): A solution of (Captopril) (800 mg, 1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (120 mM) was added dropwise to a solution of triphenylmethyl chloride (1.13 g, 1.1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (120 mM) and the reaction mixture was stirred 12 h at room temperature. Upon completion, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (20% to 50 % ethyl acetate in hexanes) gave the desired product as a white powder (1.44 g, 85 %). Spectral data were in accordance with those previously reported in the literature.⁵²

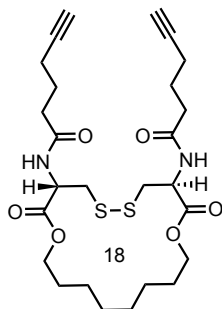


Octane-1,8-diyl ((S)-bis((S)-2-methyl-3-(tritylthio)propanoyl)-L-prolinate) (3.26): Following general procedure A3 and purification by column chromatography (10% to 40 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white powder (74 %). ^1H NMR \square (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 – 7.40 (m, 12H), 7.31 – 7.23 (m, 12H), 7.23 – 7.16 (m, 6H), 4.44 (dd, J = 8.4, 3.4 Hz, 2H), 4.14 – 3.97 (m, 4H), 3.38 (ddd, J = 10.0, 7.6, 4.8 Hz, 2H), 3.26 (dt, J = 9.7, 6.9 Hz, 2H), 2.73 (dd, J = 12.1, 7.1 Hz, 2H), 2.23 – 2.04 (m, 6H), 2.04 – 1.84 (m, 6H), 1.64 – 1.48 (m, 4H), 1.29 – 1.24 (m, 8H), 1.00 (d, J = 6.5 Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 173.7, 172.4, 145.0, 129.8, 128.0, 126.7, 67.0, 65.2, 58.7, 46.8, 38.3, 35.1, 29.2, 29.1, 28.6, 25.8, 24.9, 17.2 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{64}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 1051.4724; found: 1051.4725,



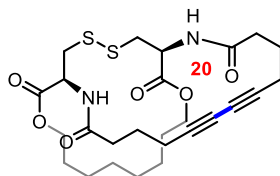
8-(((R)-3-Mercapto-2-methylpropanoyl)-D-prolyl)oxy)octyl ((S)-3-mercapto-2-methylpropanoyl)-L-prolinate (3.27): Following general procedure B and purification by column chromatography (60 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a clear oil (95 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) \square 4.53 (dd, 2H), 4.08 (m, 4H), 3.65 (m, 4H), 2.91 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.59 (m, 8H), 1.29 (m, 4H), 1.20 (d, 6H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) \square 173.5, 172.3, 65.1, 58.7, 47.0, 42.5, 31.3, 29.2, 29.0, 28.5, 25.7, 24.8, 22.4, 17.0 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 545.2714; found: 545.2690.

Synthesis of Macrocycles



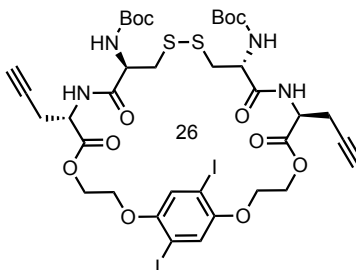
N,N'-((3R,8S)-2,9-dioxo-1,10-dioxo-5,6-dithiacyclooctadecane-3,8-diyl)bis(hex-5-ynamide)

(3.28): In a pear-shaped flask, dithiol (1.0 equiv.) and eosin Y (1 mol%) were dissolved in EtOH/MeCN/H₂O (9:3:1) [4 mM] before TMEDA (1 equiv.) was added. A syringe containing 45 mL of the solvent mixture and the reaction was placed in a KD Scientific syringe pump and pushed the reaction mixture at a rate of 0.250 mL/min into the photochemical reactor. The reactor was filled with 40 mL of the solvent mix and oxygen (5 psi) was bubbled through the five gas inputs. Two plates of green LEDs sandwiched the whole reactor. An Asia syringe pump by Syrris connected to the reactor by a PFA-tubing was set at a flow rate of 1.250 mL/min to remove any volume of solution in excess. After all the solvent was injected, for a total time of three hours, the lights were turned off. The reaction mixture from the reaction and the wash processes was collected in a round bottom flask covered with aluminum foil. Following concentration *in vacuo* and purification by column chromatography (20 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white powder (52 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.48 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.00 – 4.82 (m, 2H), 4.41 – 4.20 (m, 2H), 4.19 – 3.94 (m, 2H), 3.30 – 3.04 (m, 4H), 2.50 – 2.33 (m, 4H), 2.28 (td, *J* = 6.9, 2.7 Hz, 4H), 1.99 (t, *J* = 2.7 Hz, 2H), 1.87 (pd, *J* = 7.1, 2.3 Hz, 4H), 1.66 (dddd, *J* = 15.2, 12.0, 8.6, 5.1 Hz, 4H), 1.55 – 1.30 (m, 8H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.2, 172.0, 170.7, 170.5, 83.4, 83.4, 69.4, 69.3, 66.1, 66.1, 51.7, 40.7, 40.4, 34.8, 34.7, 28.2, 28.1, 28.0, 28.0, 25.4, 25.3, 24.0, 23.9, 17.8 ppm; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₆H₃₈N₂O₆S₂ [M+H]⁺, 539.2244; found: 539.2238.

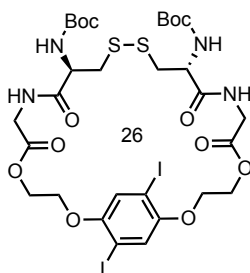


(1R,16S)-18,27-dioxo-30,31-dithia-2,15-diazabicyclo[14.12.4]dotriaconta-7,9-diyne-3,14,17,28-tetraone (3.33): To a solution of dialkyne (1 equiv.) in dry CH₂Cl₂ [4 mM], TMEDA (5 equiv.), then CuI (5 equiv.) were added and the reaction mixture was bubbled with oxygen in a sonic bath. The reaction was stirred at 60°C overnight. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* then purification by column chromatography (20 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a pale pink powder (53 % ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.49 (dd, *J* = 19.1, 7.9 Hz, 2H), 5.11 – 4.93 (m, 2H), 4.41 (dtd, *J* = 11.0, 8.0, 4.7 Hz, 2H), 4.15 – 3.97 (m, 2H), 3.39 – 3.19 (m, 4H),

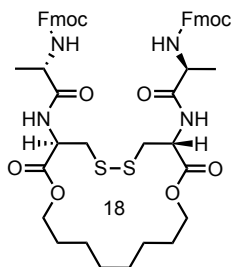
2.49 (dddt, $J = 12.5, 9.6, 6.2, 3.7$ Hz, 6H), 2.45 – 2.29 (m, 3H), 2.13 – 1.98 (m, 3H), 1.83 – 1.53 (m, 9H), 1.37 (d, $J = 3.8$ Hz, 4H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.6, 171.5, 170.4, 170.1, 127.9, 67.0, 66.7, 66.1, 65.8, 52.3, 51.8, 42.4, 42.0, 34.0, 33.7, 29.7, 29.4, 28.3, 27.9, 25.8, 22.7, 18.2, 17.9 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 537.2088; found: 537.2105.



Di-tert-butyl ((7S,10R,15R,18S)-12,15-diiodo-6,9,16,19-tetraoxo-7,18-di(prop-2-yn-1-yl)-2,5,20,23-tetraoxa-12,13-dithia-8,17-diaza-1(1,4)-benzenacyclotricosaphane-10,15-diyl)-dicarbamate (3.29): In a pear-shaped flask, dithiol (1.0 equiv.) and eosin Y (1 mol%) were dissolved in EtOH/MeCN/ H_2O (9:3:1) [4 mM] before TMEDA (1 equiv.) was added. A syringe containing 45 mL of the solvent mixture and the reaction was placed in a KD Scientific syringe pump and pushed the reaction mixture at a rate of 0.250 mL/min into the photochemical reactor. The reactor was filled with 40 mL of the solvent mix and oxygen (5 psi) was bubbled through the five gas inputs. Two plates of green LEDs sandwiched the whole reactor. An Asia syringe pump by Syrris connected to the reactor by a PFA-tubing was set at a flow rate of 1.250 mL/min to remove any volume of solution in excess. After all the solvent was injected, for a total time of three hours, the lights were turned off. The reaction mixture from the reaction and the wash processes was collected in a round bottom flask covered with aluminum foil. Following concentration *in vacuo* and purification by column chromatography (20 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white powder (46 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26 – 7.22 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 5.45 (d, $J = 33.6$ Hz, 2H), 4.86 – 4.15 (m, 13H), 3.09 – 2.66 (m, 8H), 2.07 – 1.98 (m, 2H), 1.46 (m, 18H). ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.3, 169.6, 153.0, 123.4, 87.1, 80.5, 78.6, 75.1, 72.0, 68.5, 64.1, 51.3, 40.1, 29.7, 28.4, 28.4, 24.9, 22.2 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{I}_2\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1067.0535; found: 1067.0527.

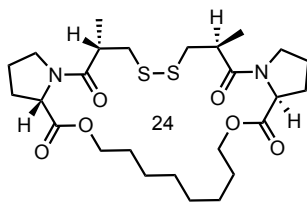


Di-tert-butyl((10R,15S)-12,15-diiodo-6,9,16,19-tetraoxo-2,5,20,23-tetraoxa-12,13-dithia-8,17-diaza-1(1,4)-benzenacyclotricosaphane-10,15-diyl)dicarbamate (3.30): In a pear-shaped flask, dithiol (1.0 equiv.) and eosin Y (1 mol%) were dissolved in EtOH/MeCN/H₂O (9:3:1) [4 mM] before TMEDA (1 equiv.) was added. A syringe containing 45 mL of the solvent mixture and the reaction was placed in a KD Scientific syringe pump and pushed the reaction mixture at a rate of 0.250 mL/min into the photochemical reactor. The reactor was filled with 40 mL of the solvent mix and oxygen (5 psi) was bubbled through the five gas inputs. Two plates of green LEDs sandwiched the whole reactor. An Asia syringe pump by Syrris connected to the reactor by a PFA-tubing was set at a flow rate of 1.250 mL/min to remove any volume of solution in excess. After all the solvent was injected, for a total time of three hours, the lights were turned off. The reaction mixture from the reaction and the wash processes was collected in a round bottom flask covered with aluminum foil. Following concentration *in vacuo* and purification by column chromatography (20 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white powder (52 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (s, 2H), 5.52 (m, 2H), 4.51 (m, 6H), 4.32 (m, 4H), 4.14 (m, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.04 (m, 4H), 1.45 (s, 18H) ppm; ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (s, 2H), 5.52 (dd, 2H), 170.7, 170.4, 168.8, 155.2, 153.2, 124.6, 87.1, 80.6, 77.2, 68.6, 64.1, 53.8, 41.6, 29.7, 28.4 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for C₃₀H₄₂I₂N₄O₁₂S₂ [M+Na]⁺, 991.0222; found: 991.0222.



(9H-Fluoren-9-yl)methyl ((2R)-1-((8-((S)-2-(((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)propanamido)-2,9-dioxo-1,10-dioxo-5,6-dithiacyclooctadecan-3-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbamate (3.31):

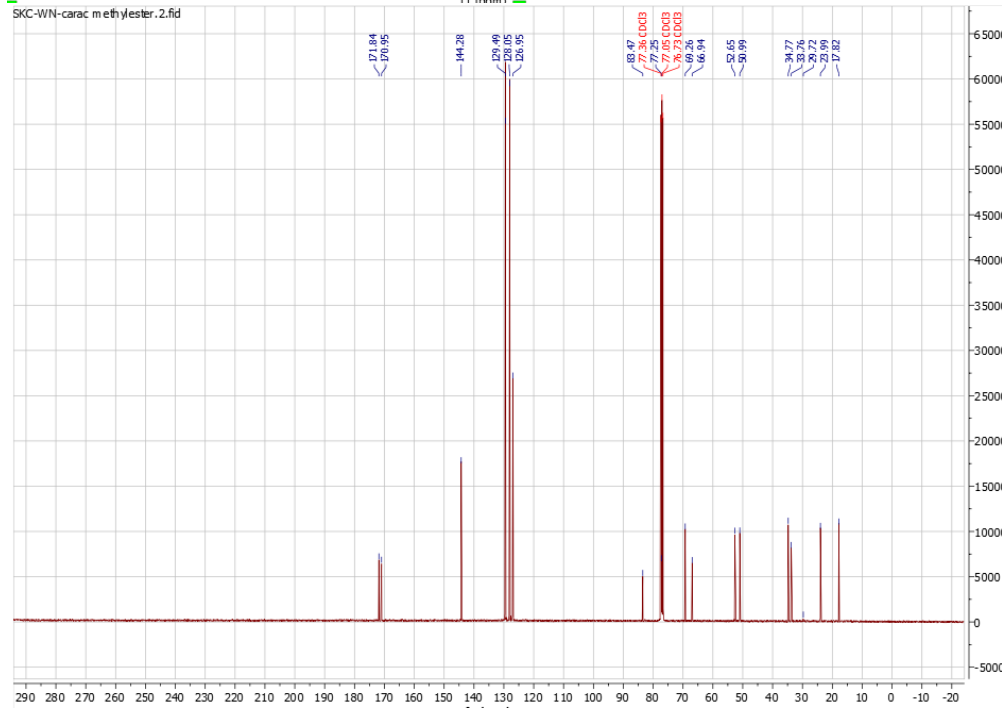
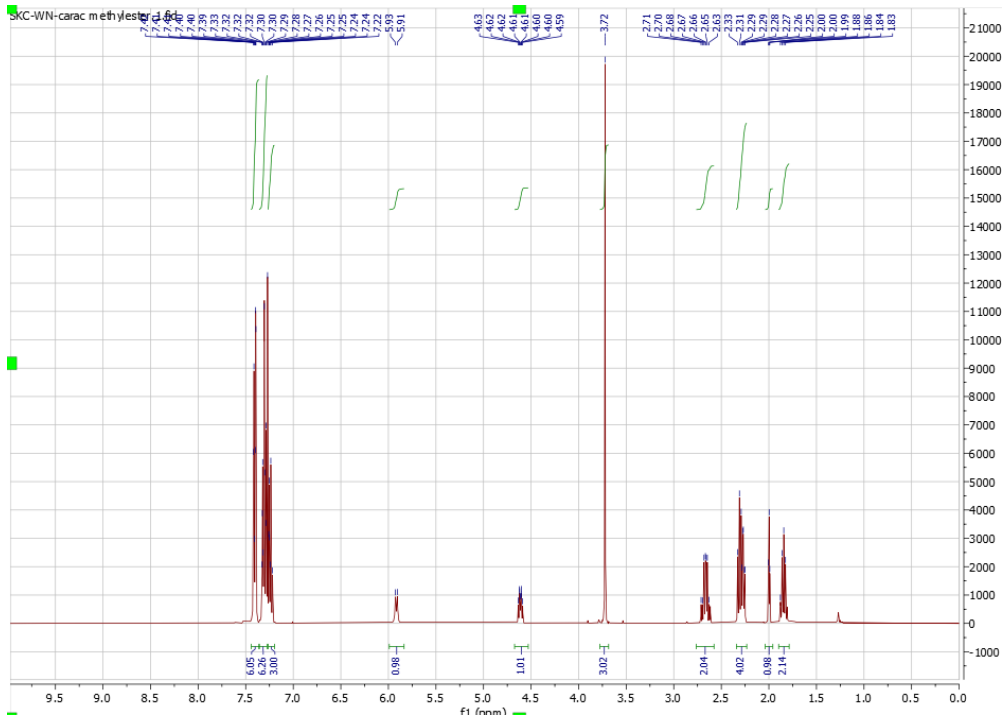
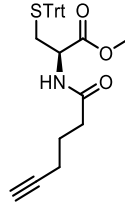
In a pear-shaped flask, dithiol (1.0 equiv.) and eosin Y (1 mol%) were dissolved in EtOH/MeCN/H₂O (9:3:1) [4 mM] before TMEDA (1 equiv.) was added. A syringe containing 45 mL of the solvent mixture and the reaction was placed in a KD Scientific syringe pump and pushed the reaction mixture at a rate of 0.250 mL/min into the photochemical reactor. The reactor was filled with 40 mL of the solvent mix and oxygen (5 psi) was bubbled through the five gas inputs. Two plates of green LEDs sandwiched the whole reactor. An Asia syringe pump by Syrris connected to the reactor by a PFA-tubing was set at a flow rate of 1.250 mL/min to remove any volume of solution in excess. After all the solvent was injected, for a total time of three hours, the lights were turned off. The reaction mixture from the reaction and the wash processes was collected in a round bottom flask covered with aluminum foil. Following concentration *in vacuo* and purification by column chromatography (20 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white powder (25 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (dd, *J* = 18.5, 7.5 Hz, 4H), 7.61 – 7.47 (m, 4H), 7.44 – 7.28 (m, 7H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 6.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.35 (d, *J* = 6.1 Hz, 7H), 4.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.18 – 3.96 (m, 4H), 3.33 – 2.92 (m, 5H), 1.65 (s, 6H), 1.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.37 (s, 6H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.0, 141.3, 127.9, 127.7, 127.0, 125.1, 120.0, 66.3, 47.0, 29.7, 28.4, 28.1, 25.4 ppm; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₅₀H₅₆N₄O₁₀S₂ [M+H]⁺, 937.3511; found: 937.3517.



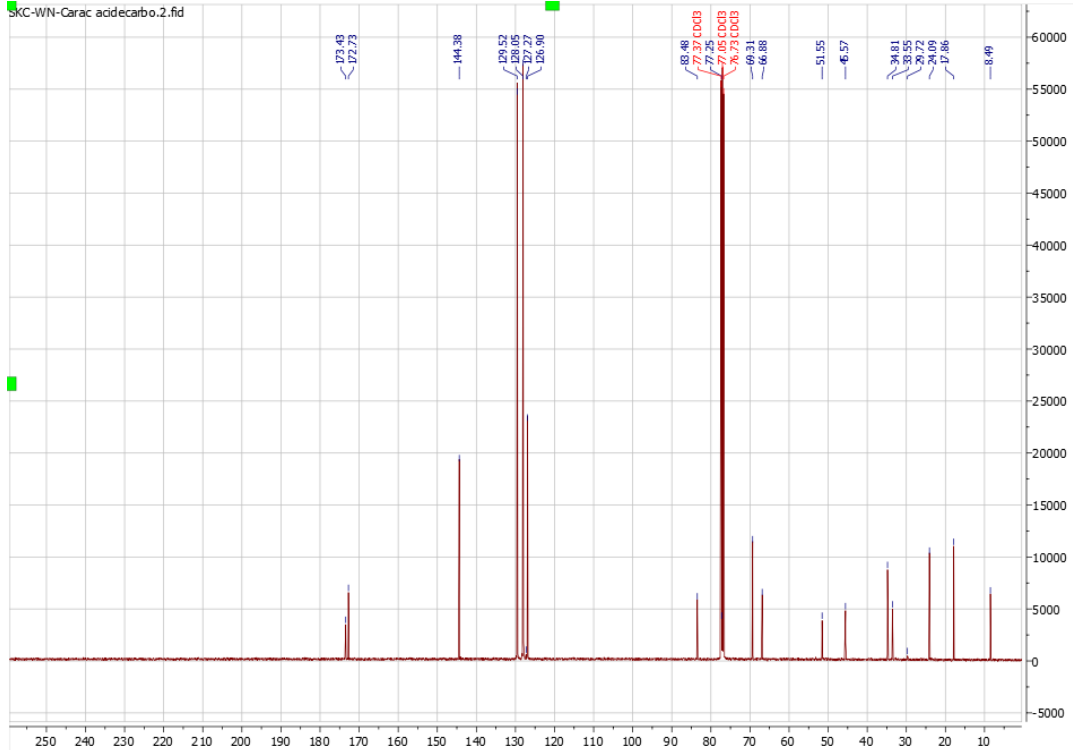
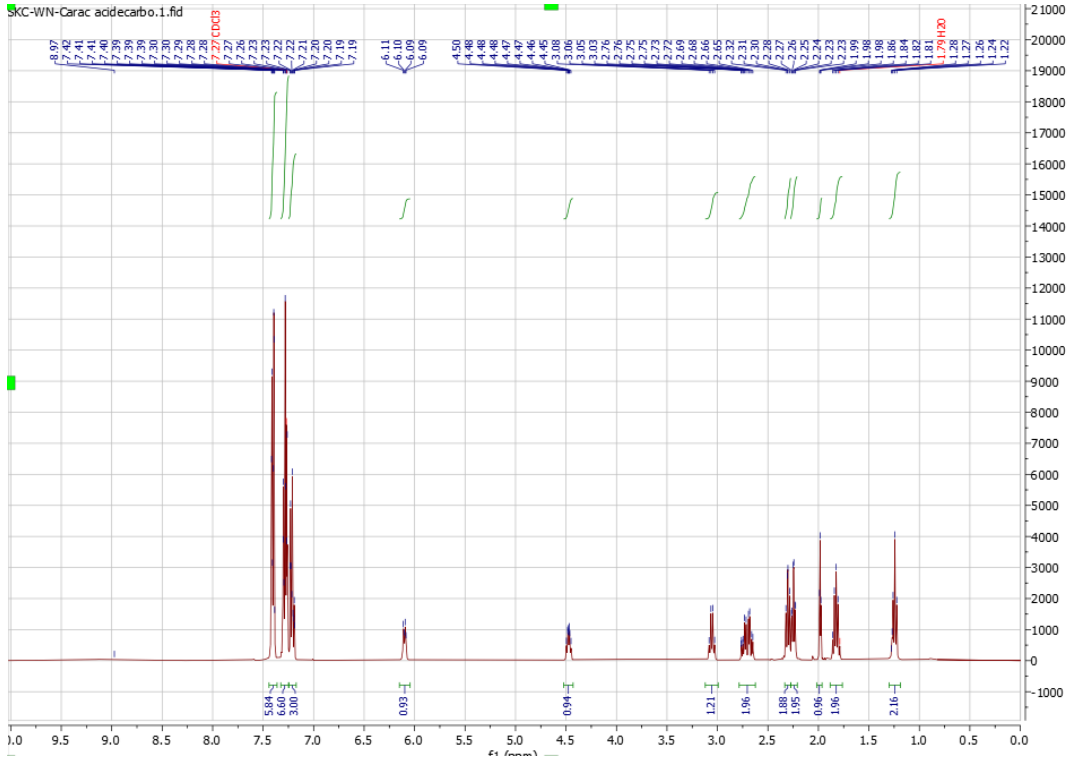
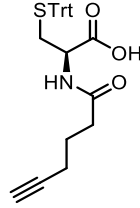
(3aR,15aR,21R,26R)-21,26-Dimethylcosahydro-4H,15H,20H,27H-dipyrrolo[2,1-c:1',2'-m][1,16]dioxo[8,9]dithia[4,13]diazacyclotetracosine-4,15,20,27-tetraone (3.32): In a pear-shaped flask, dithiol (1.0 equiv.) and eosin Y (1 mol%) were dissolved in EtOH/MeCN/H₂O (9:3:1) [4 mM] before TMEDA (1 equiv.) was added. A syringe containing 45 mL of the solvent mixture and the reaction was placed in a KD Scientific syringe pump and pushed the reaction mixture at a rate of 0.250 mL/min into the photochemical reactor. The reactor was filled with 40 mL of the solvent mix and oxygen (5 psi) was bubbled through the five gas inputs. Two plates of green LEDs sandwiched the whole reactor. An Asia syringe pump by Syrris connected to the reactor by a PFA-tubing was set at a flow rate of 1.250 mL/min to remove any volume of solution in excess. After all the solvent was injected, for a total time of three hours, the lights were turned off. The reaction mixture from the reaction and the wash processes was collected in a round bottom flask covered with aluminum foil. Following concentration *in vacuo* and purification by column chromatography (50 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white powder (39 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.55 – 4.43 (m, 2H), 4.28 – 4.08 (m, 4H), 3.81 – 3.45 (m, 5H), 3.21 – 3.00 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.80 – 2.55 (m, 3H), 2.27 (m, 4H), 2.01 (m, 7H), 1.64 (m, 6H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 173.2, 172.6, 66.7, 65.3, 47.0, 42.3, 38.3, 29.3, 28.1, 25.5, 24.8, 22.4, 17.5 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for C₂₆H₄₂N₂O₆S₂ [M+H]⁺, 543.2557; found: 543.2546.

Spectral Data

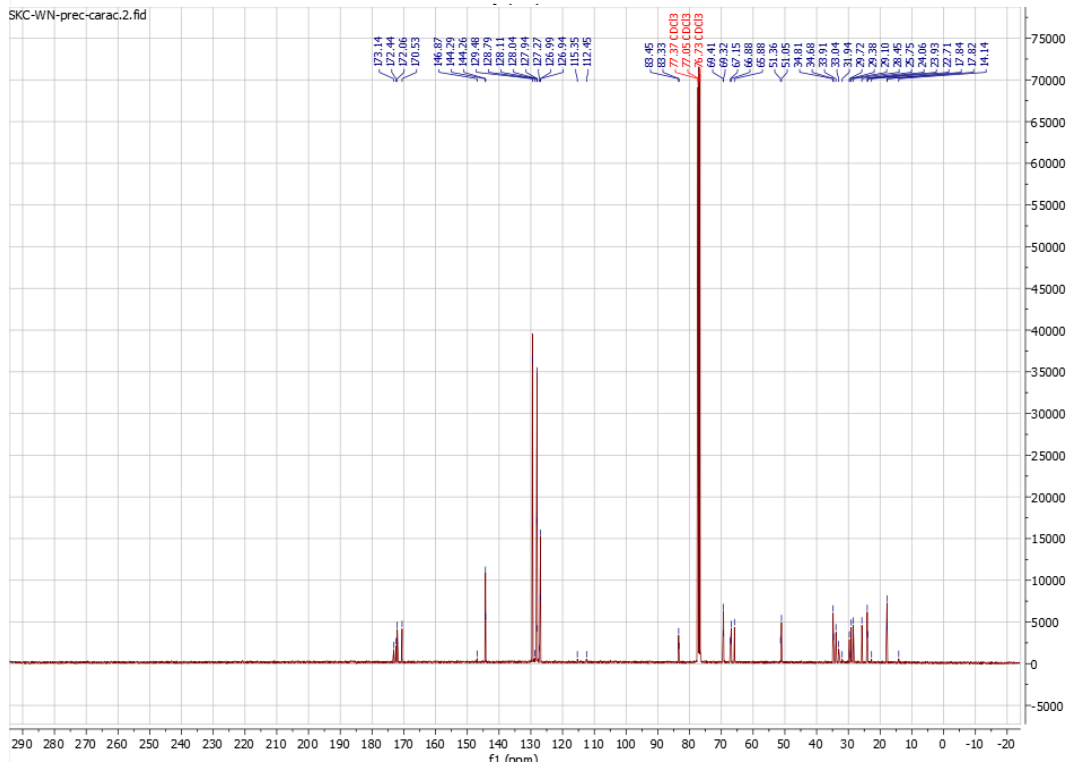
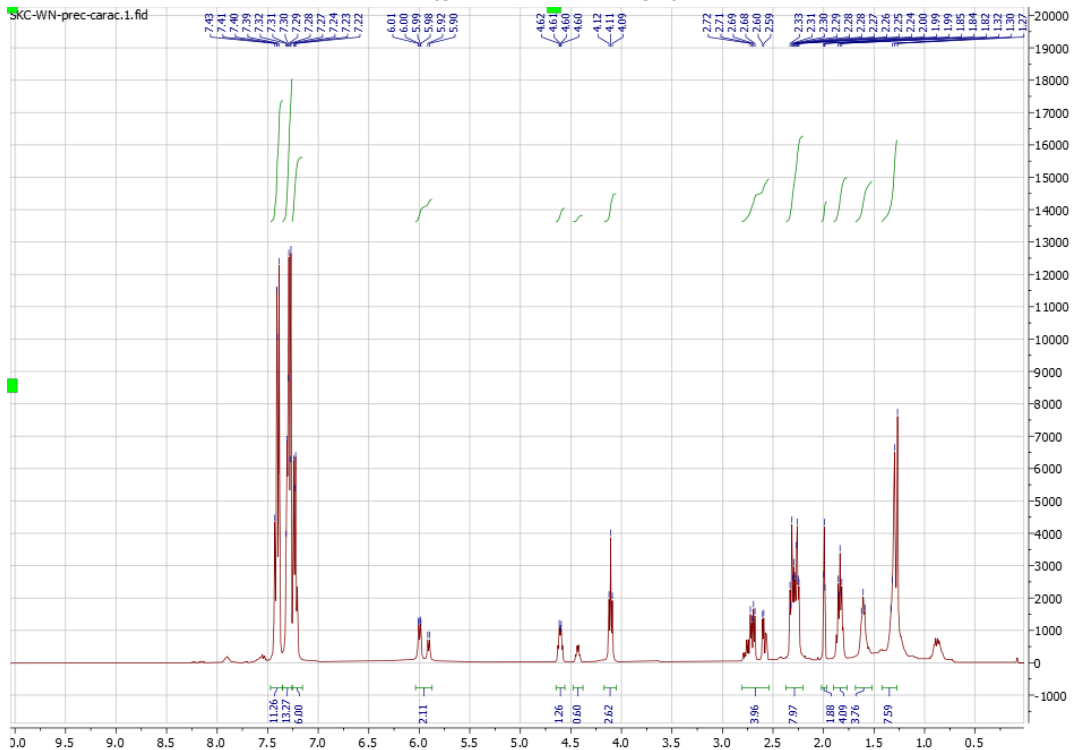
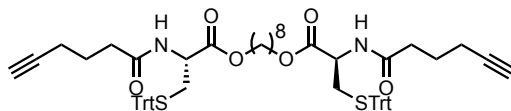
3.3



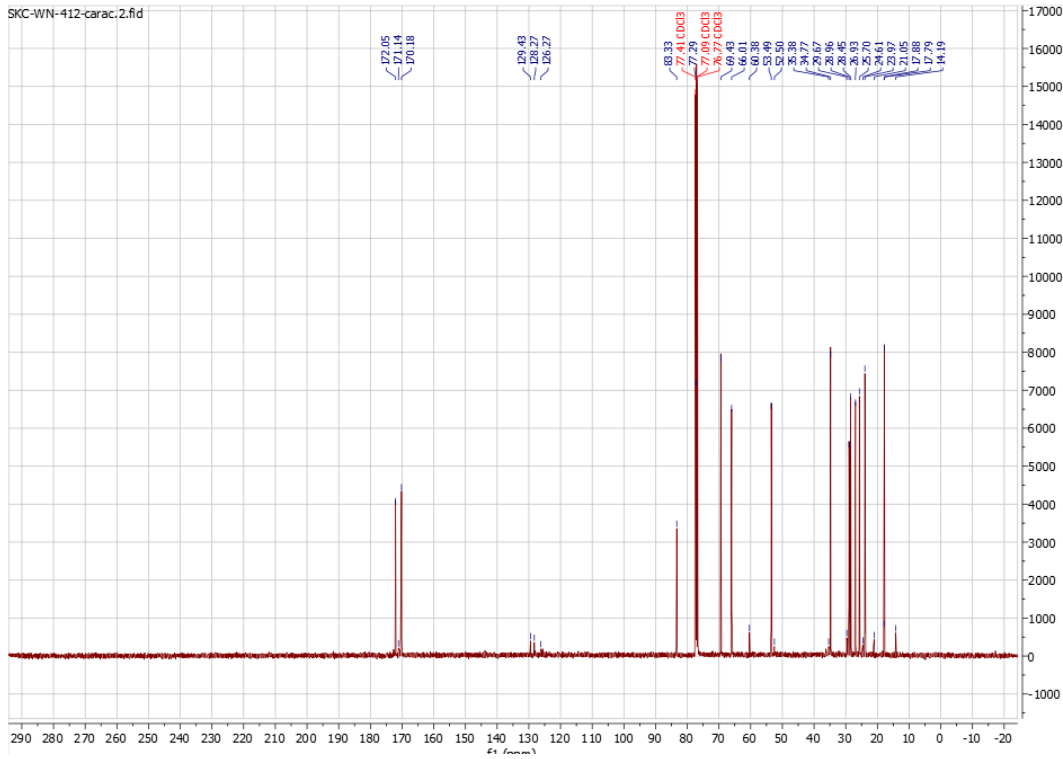
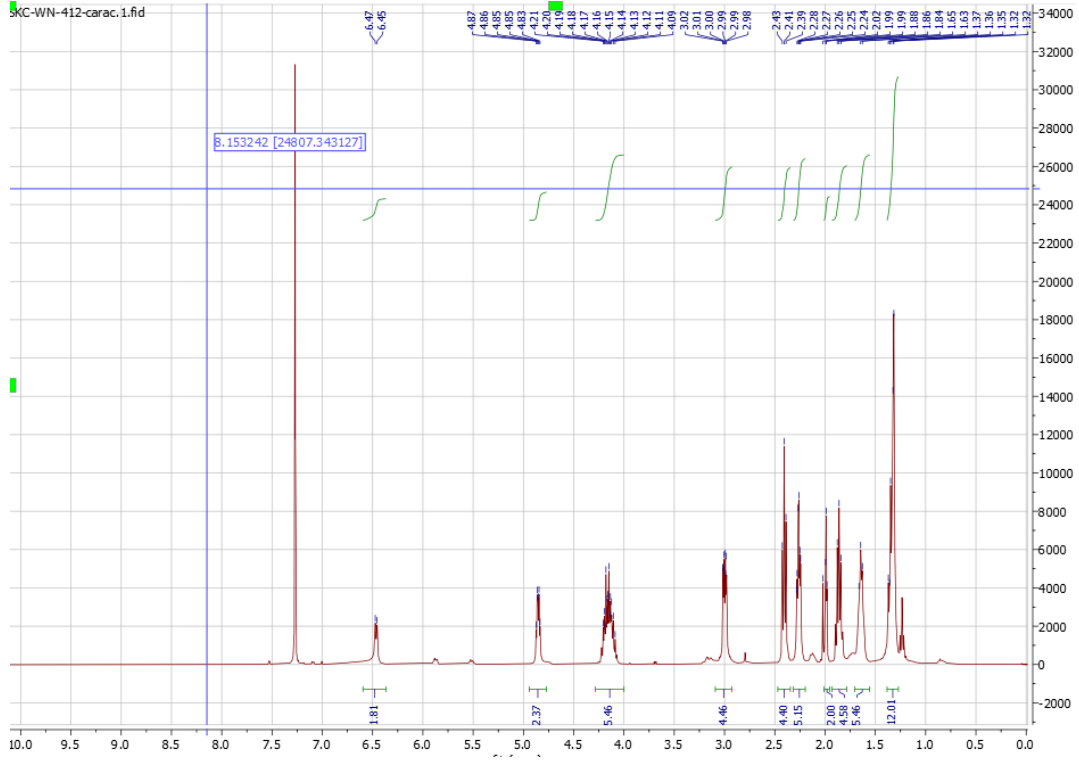
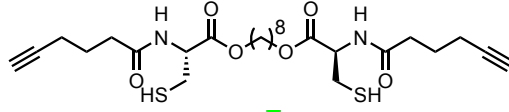
3.4



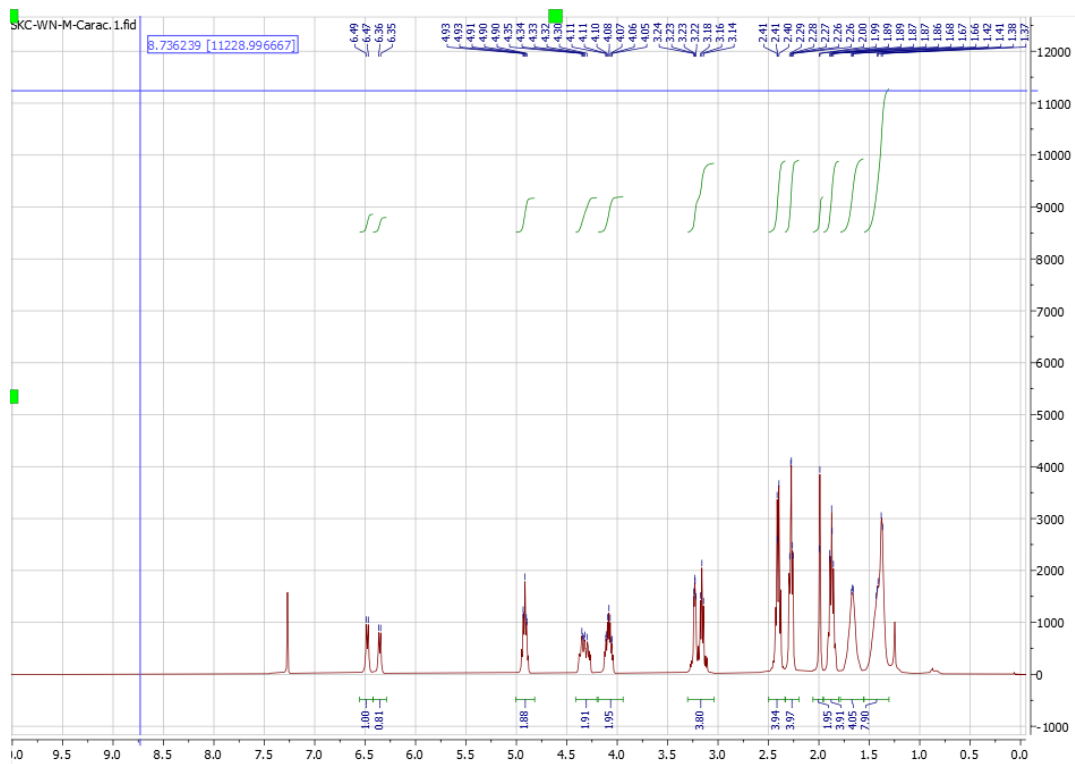
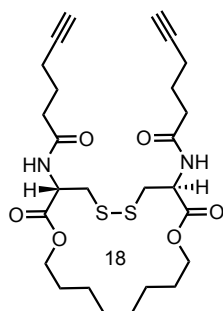
3.5

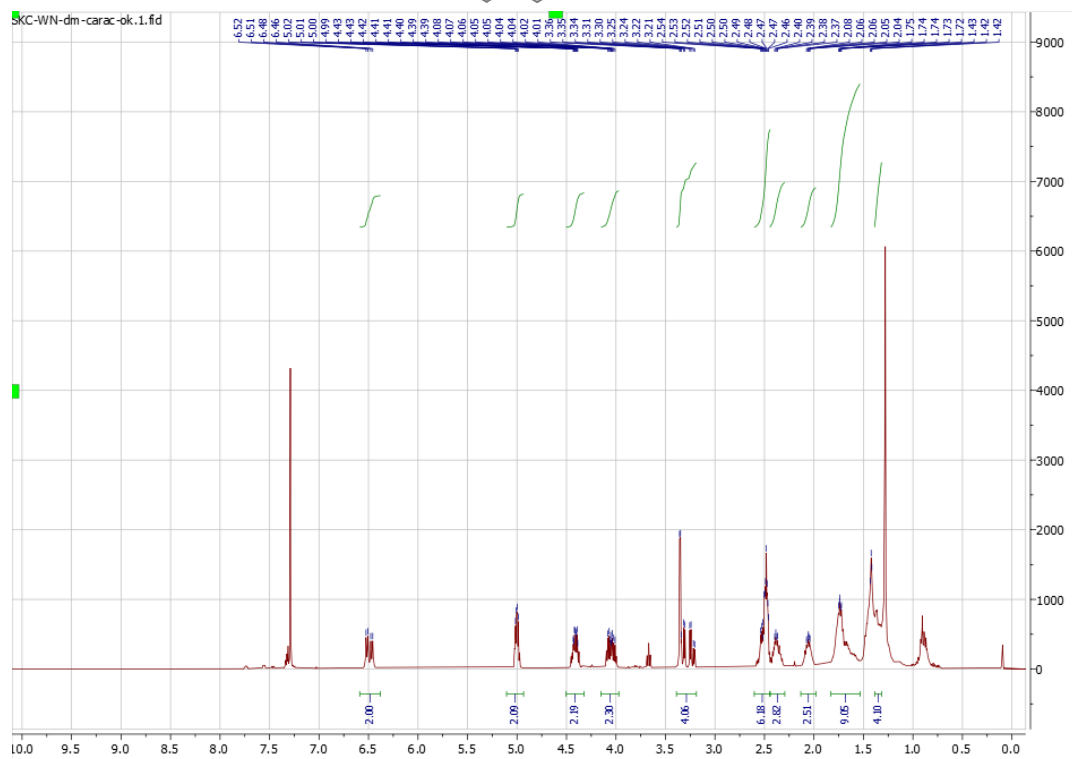
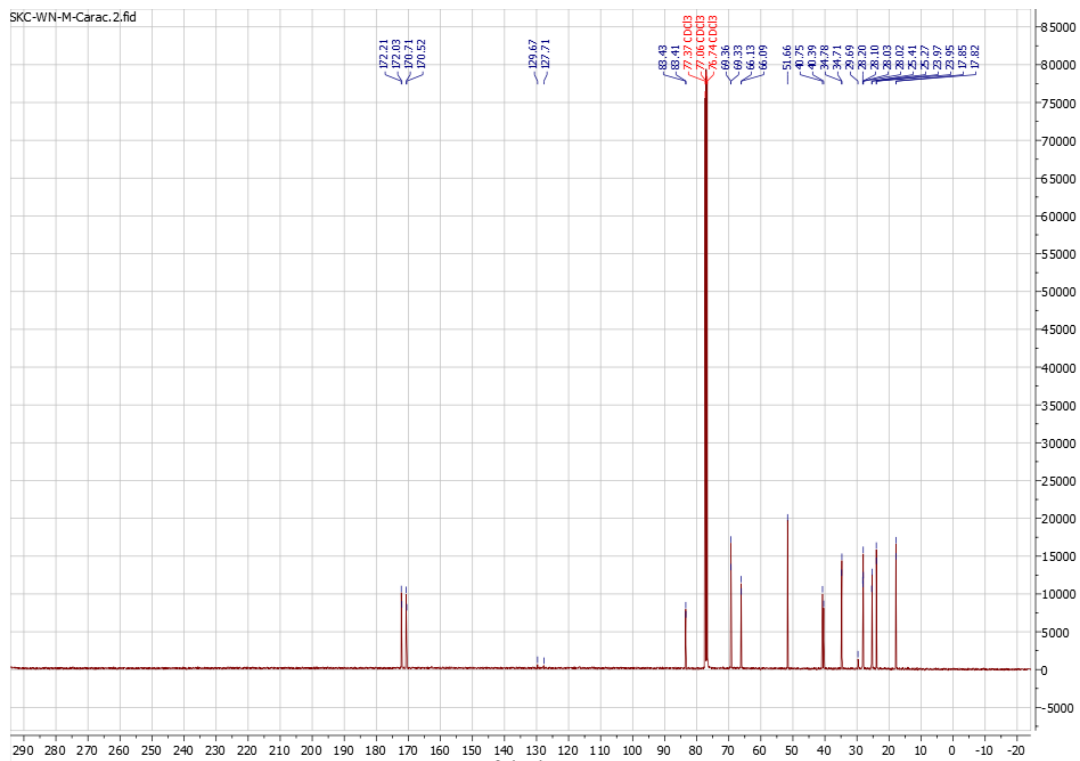


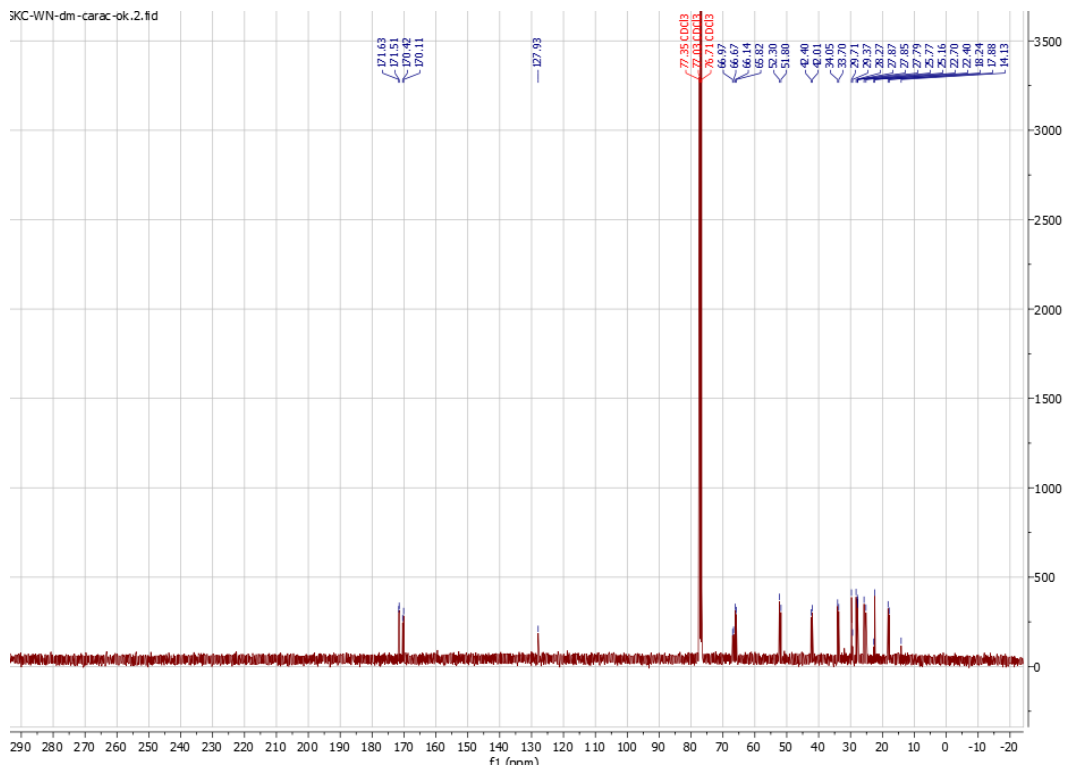
3.6



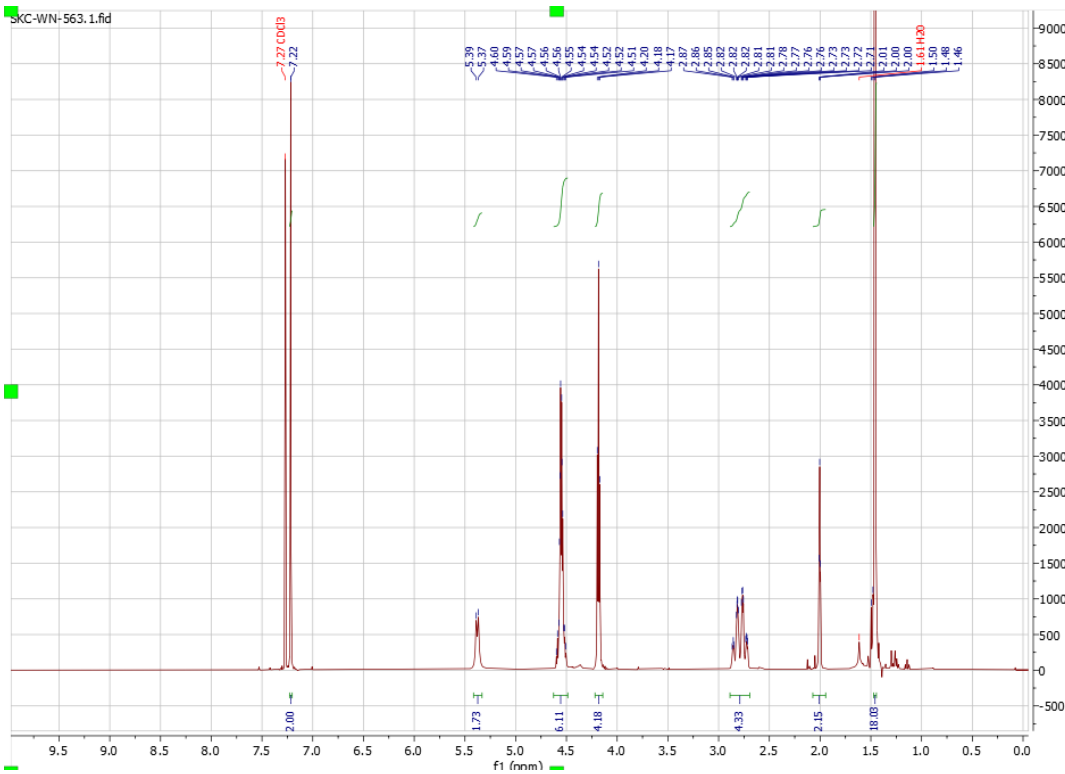
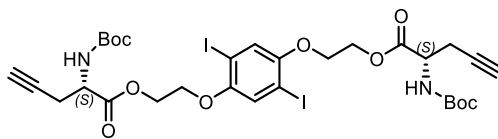
3.28

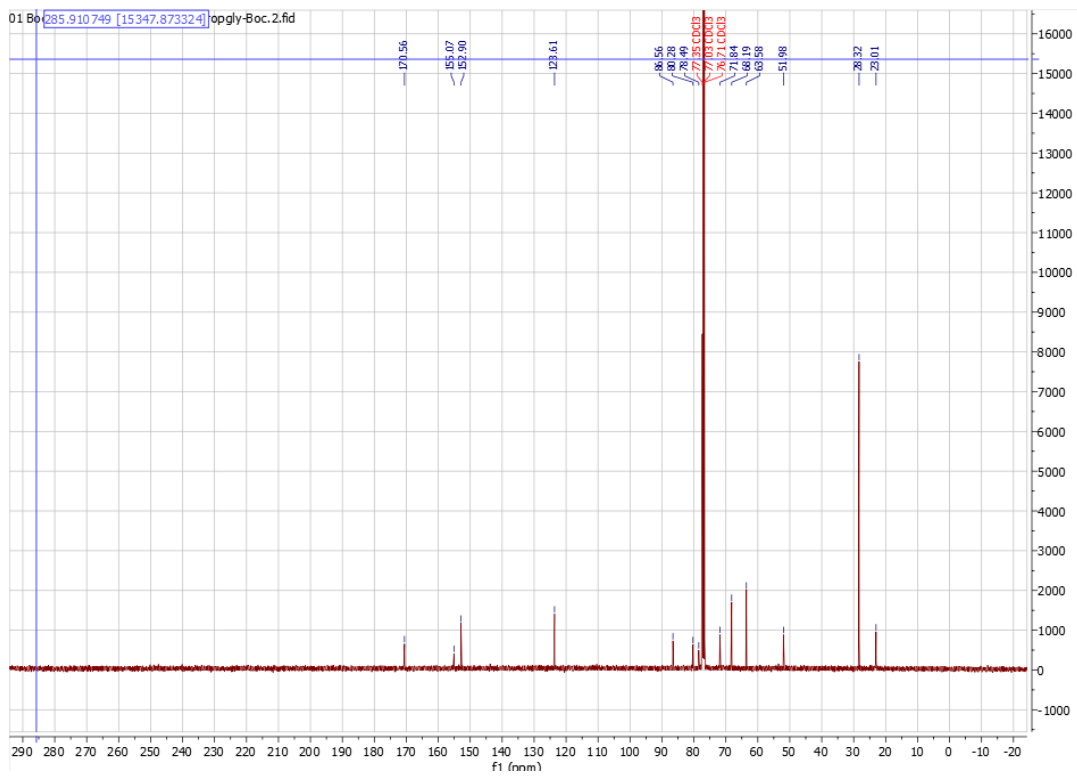




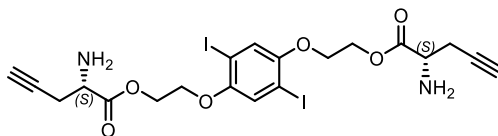


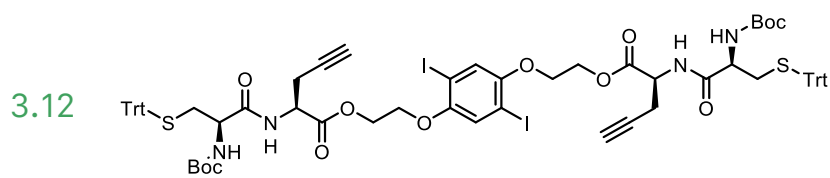
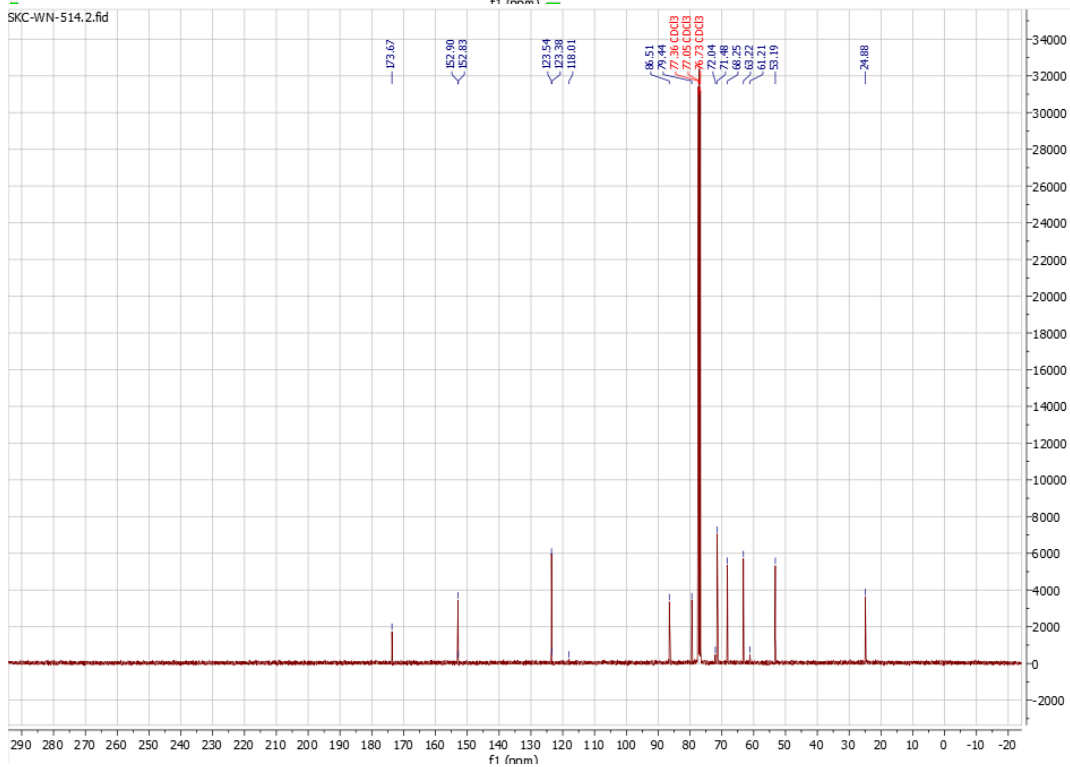
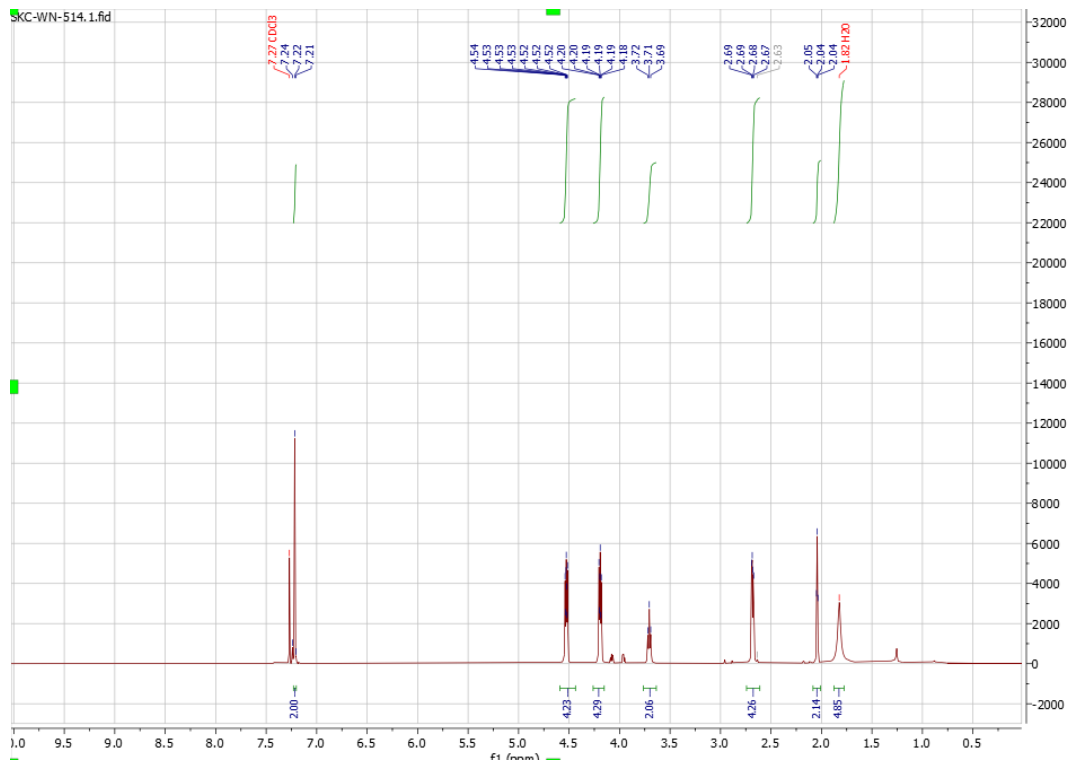
3.9

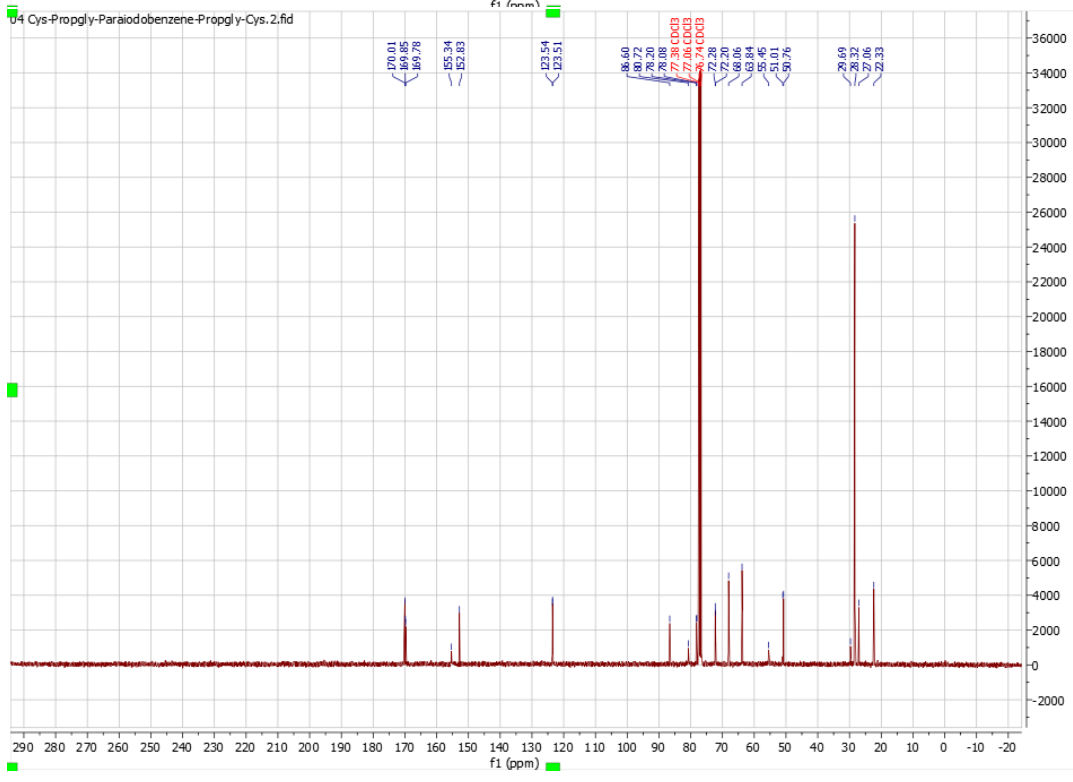
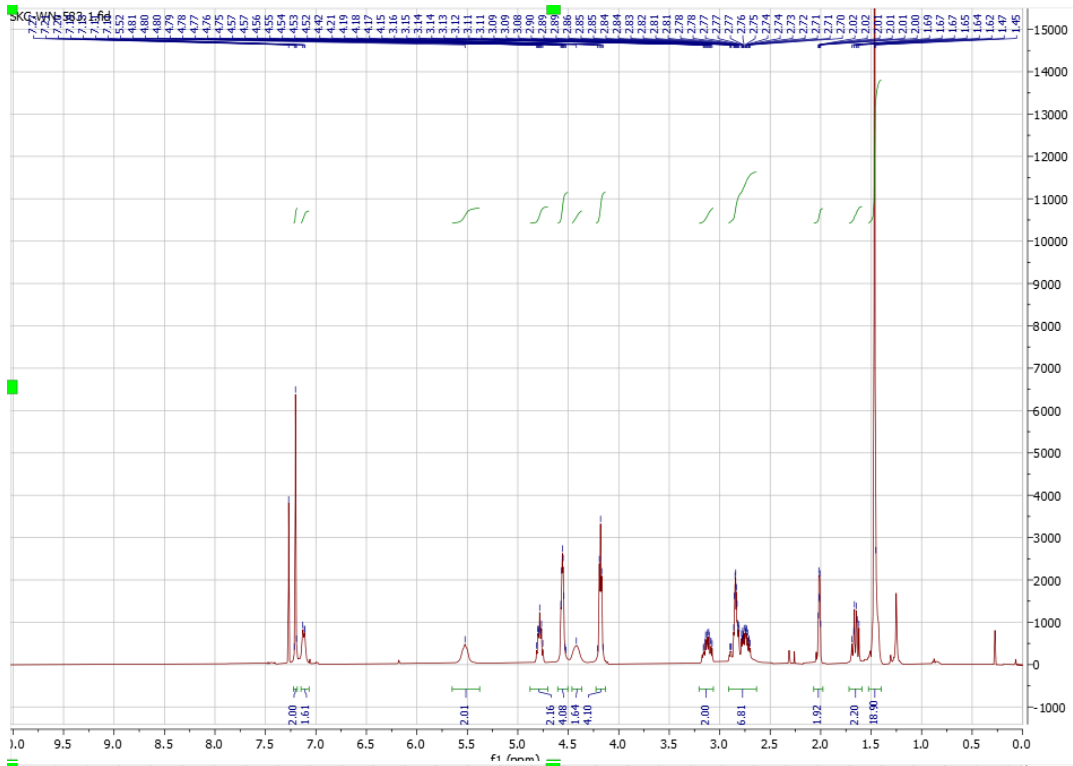




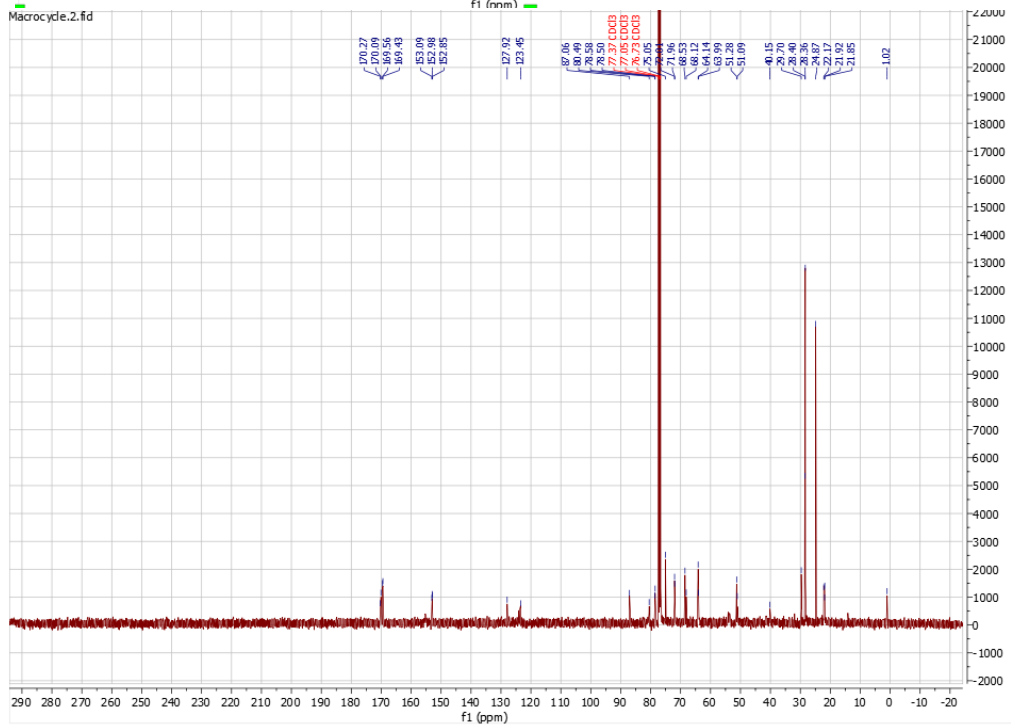
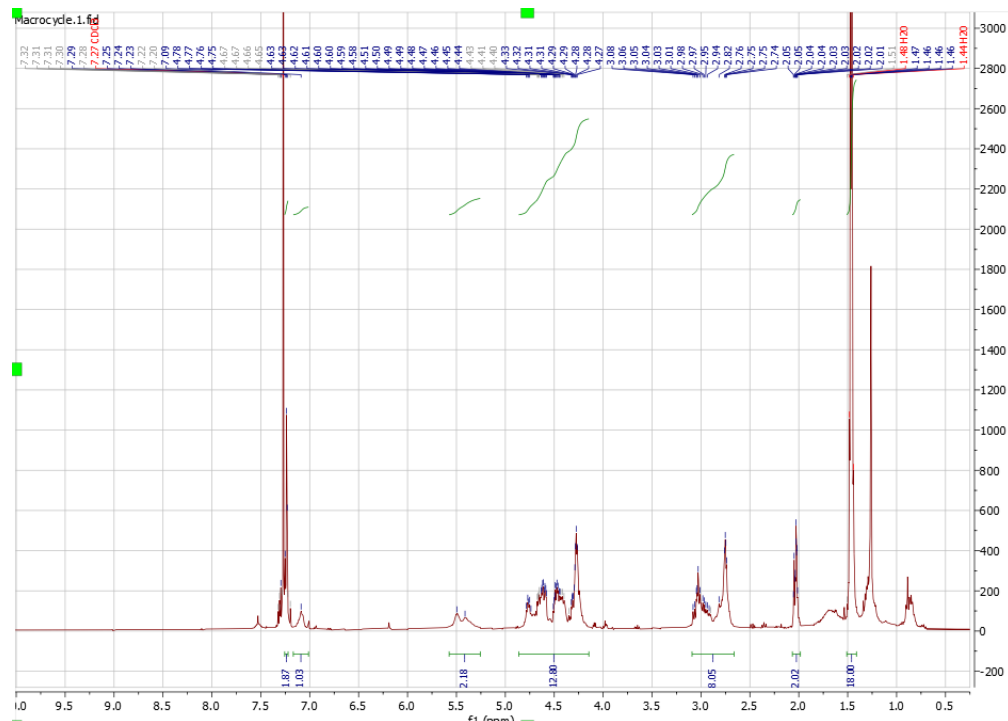
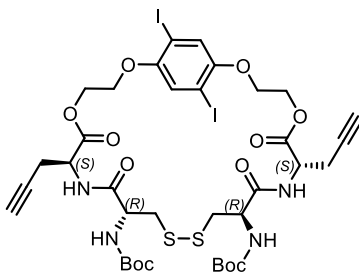
3.10



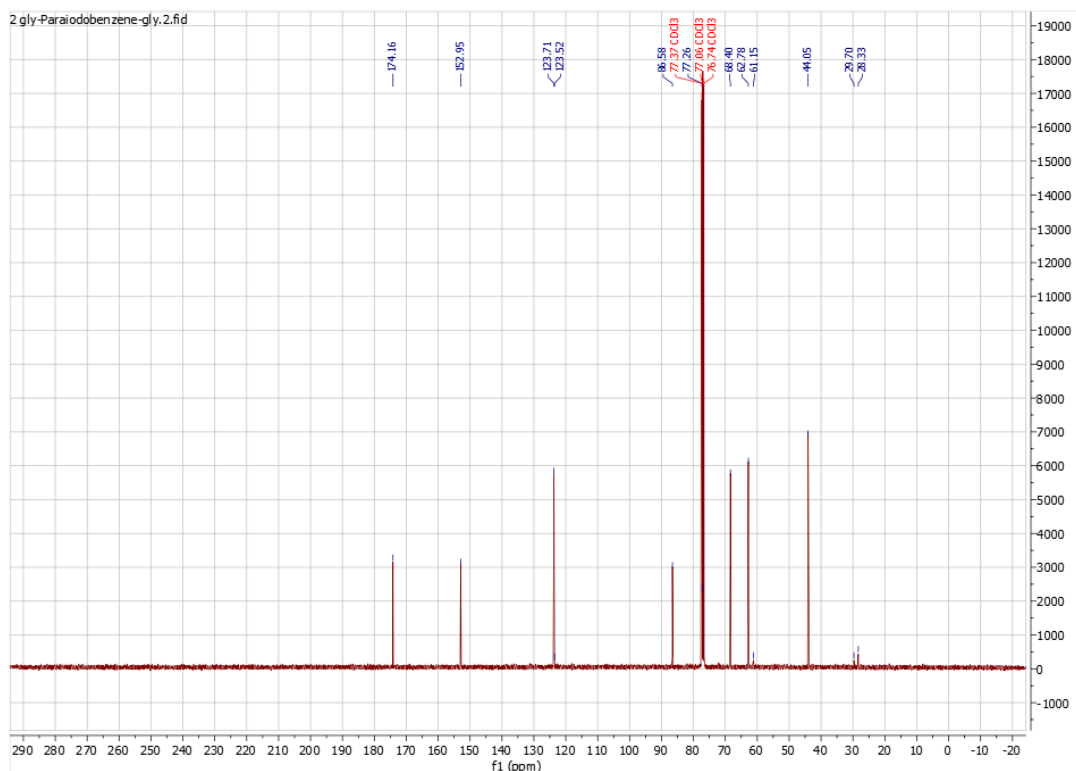
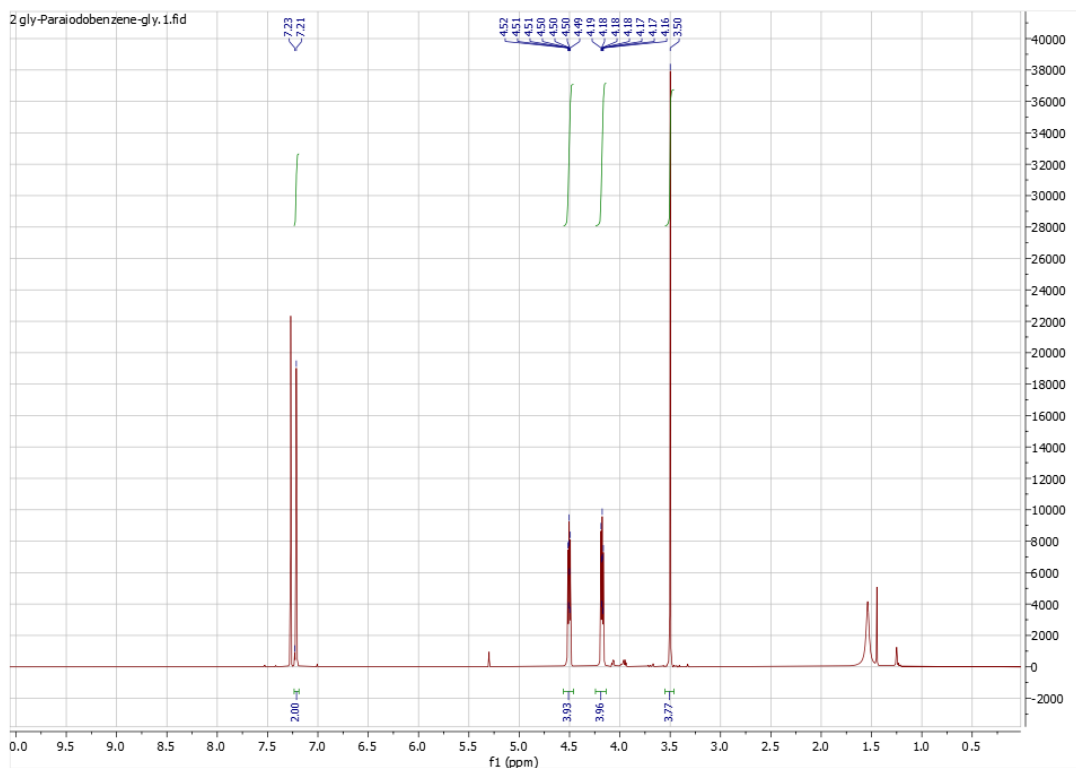
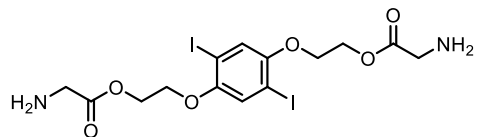




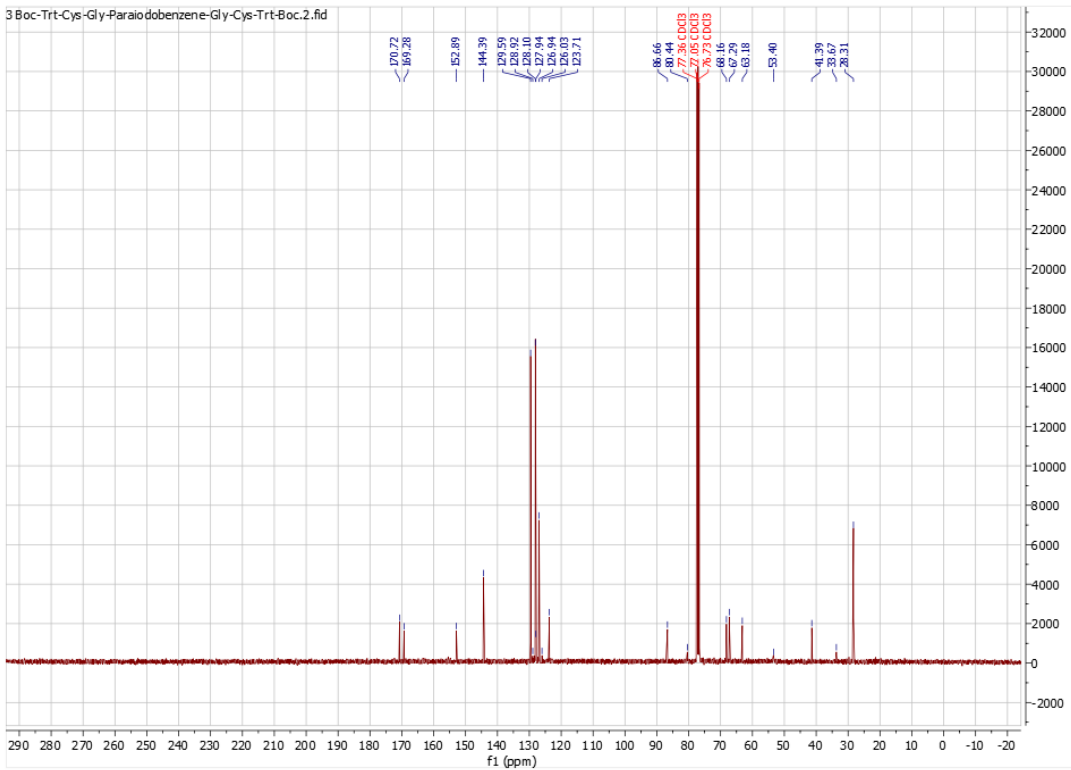
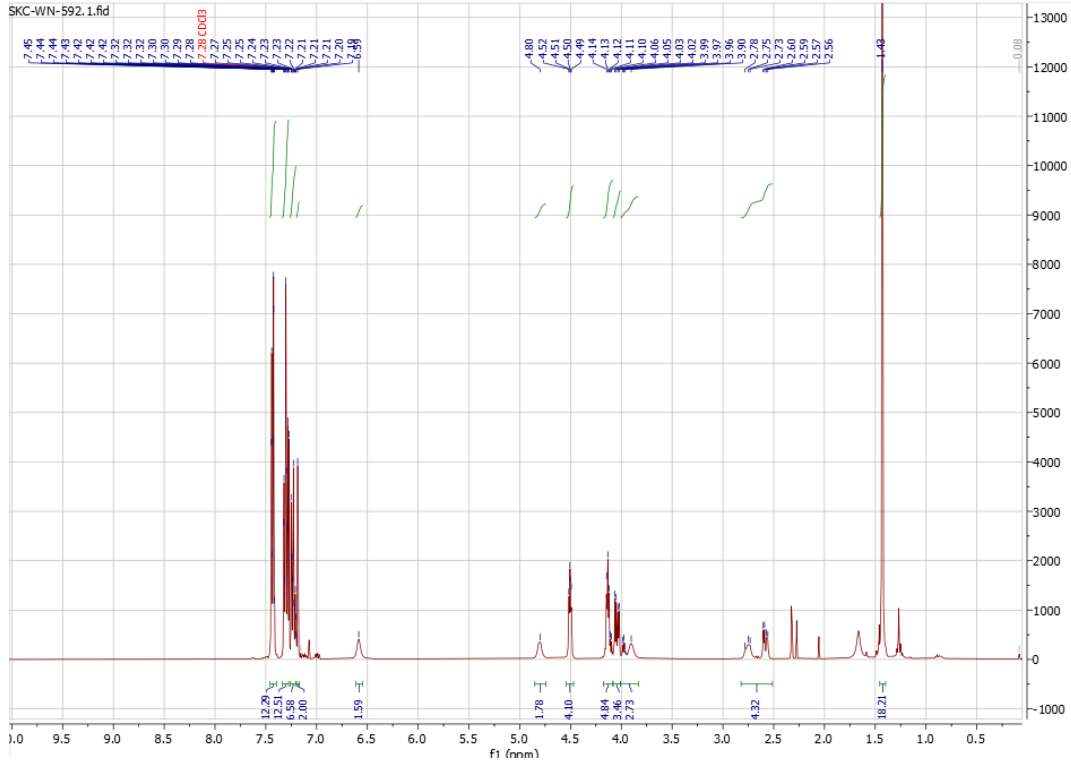
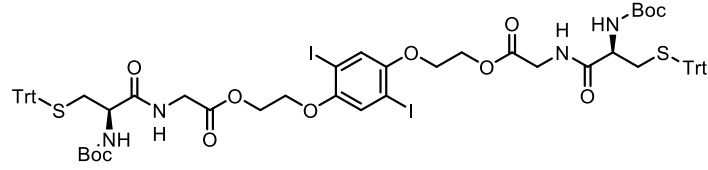
3.29



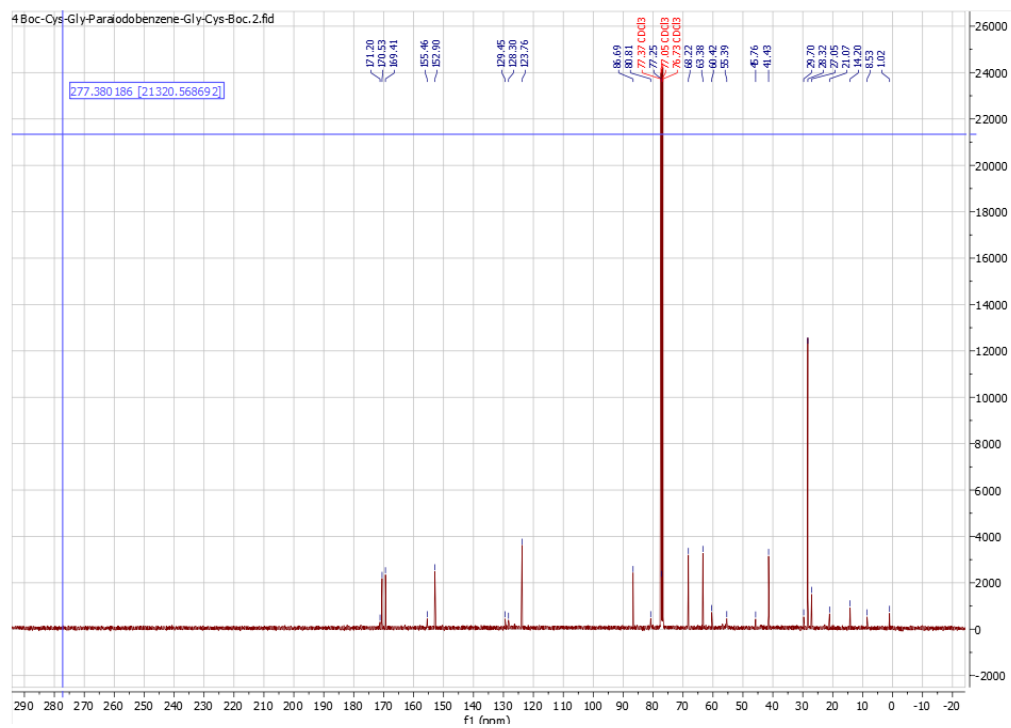
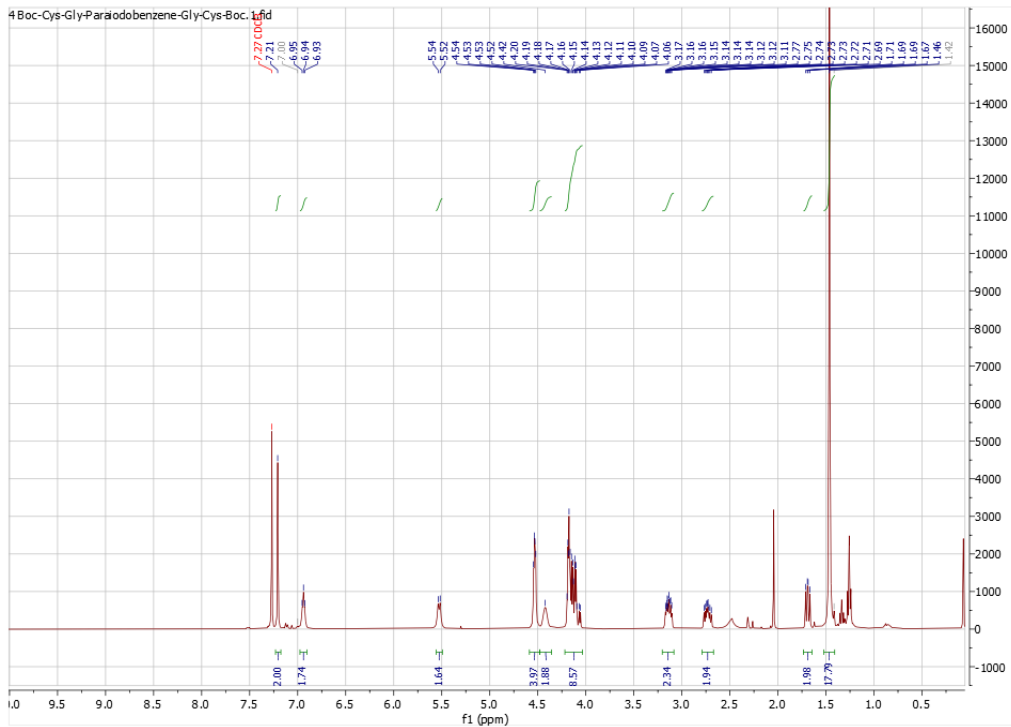
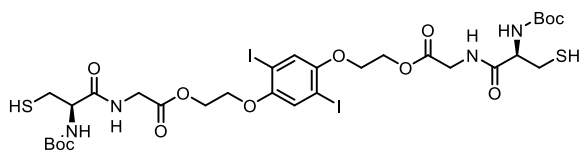
3.16

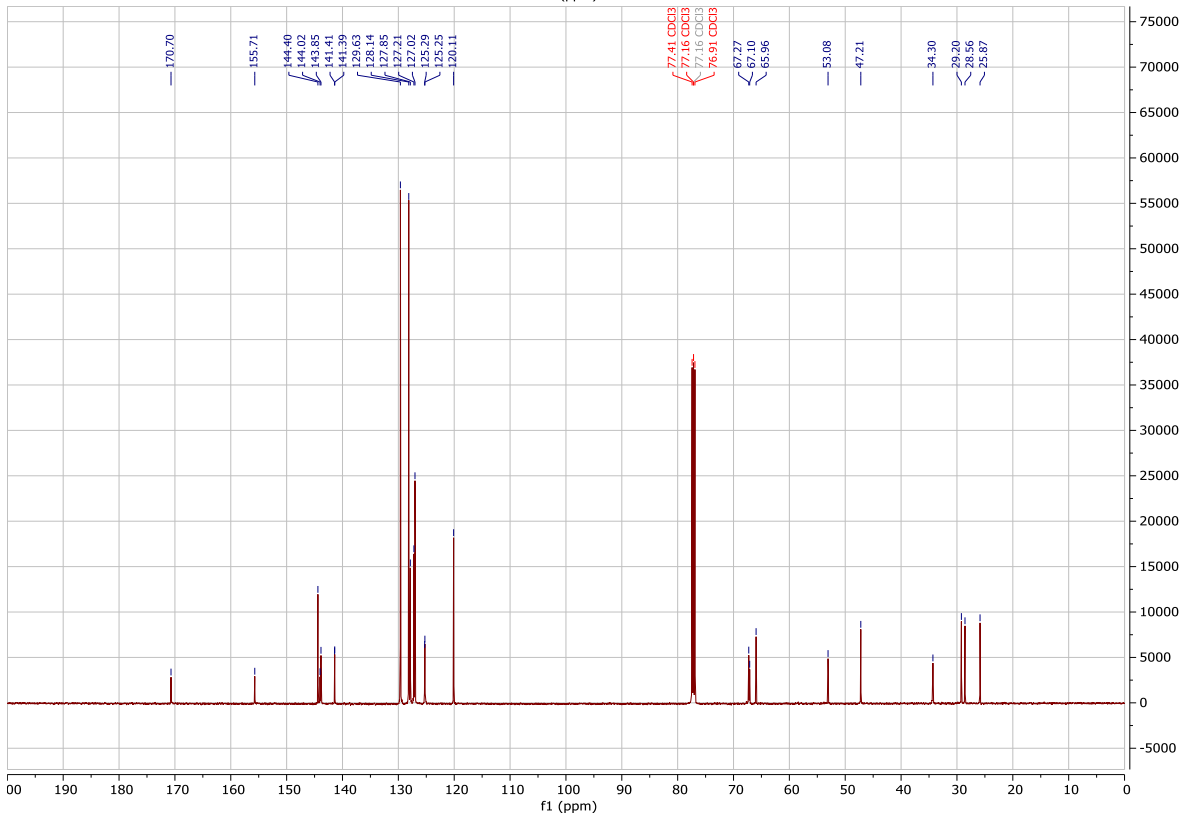
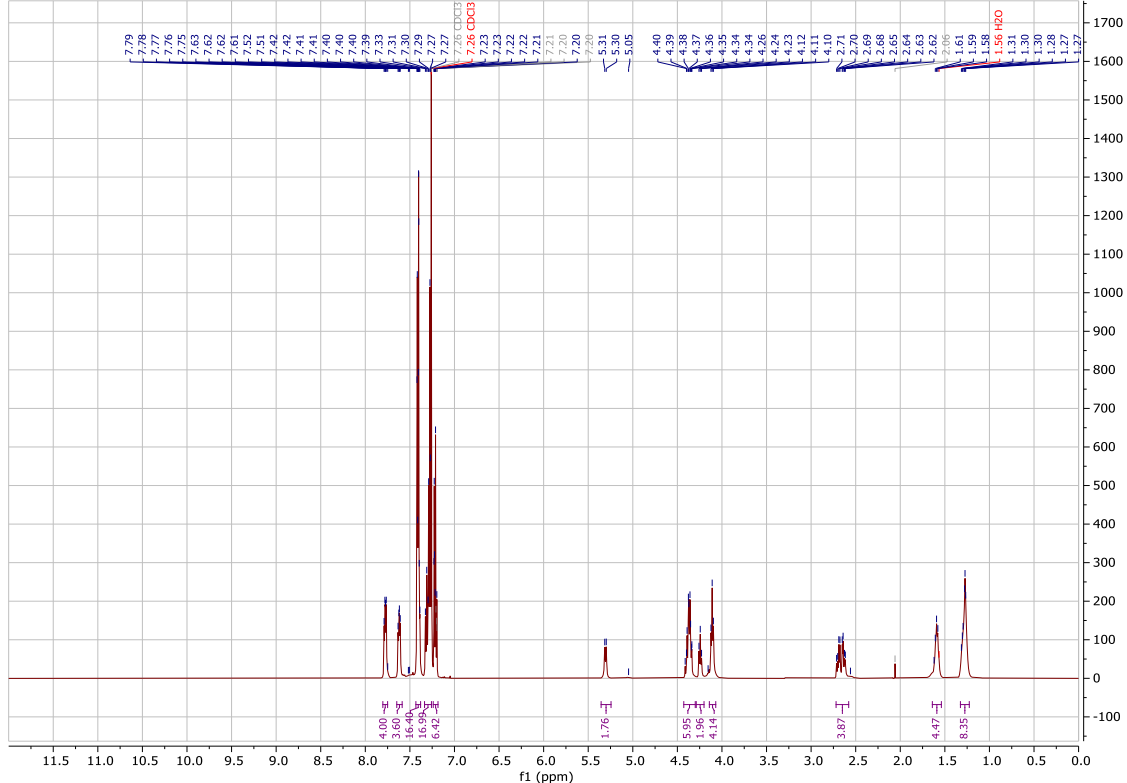
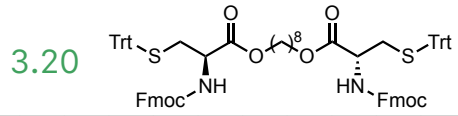


3.17



3.18





3.24

