

2m11.3436.7

Université de Montréal

Mimes potentiels d'une unité cystine :
synthèse de dérivés de l'acide 2,7-diaminosubérique

par
Charles Banville

Département de chimie
Faculté des arts et sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maître ès sciences
en chimie

Août 2005



©Charles Banville, 2005

QD
3
U54
2006
v. 029



Direction des bibliothèques

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

IDENTIFICATION DU JURY

Université de Montréal
Faculté des arts et sciences

Ce mémoire intitulé
Mimes potentiels d'une unité cystine :
synthèse de dérivés de l'acide 2,7-diaminosubérique

Présenté par
Charles Banville

a été évalué par le jury composé des personnes suivantes :

Président-rapporteur:	Stephen Hanessian	F.A.S.	Chimie
Directeur de recherche:	William D. Lubell	F.A.S.	Chimie
Membre du jury:	Hélène Lebel	F.A.S.	Chimie

Mémoire accepté le : _____

Résumé

Le pont disulfure est une liaison de première importance pour la conformation spatiale de nombreuses protéines, tributaire de leur bon fonctionnement. Cette recherche présente des mimes synthétiques pouvant éventuellement remplacer les unités cystine à l'intérieur des protéines.

Les mimes synthétisés ici sont des dérivés de l'acide 2,7-diaminosubérique; cette molécule permet l'incorporation d'une diversité fonctionnelle sur les carbones centraux que ne permet pas un lien disulfure. La molécule de base est (2*S*,7*S*)-di-*tert*-butyl 4-oxo-2,7-bis[*N*-(phenylfluorenyl)amino]suberate (**119**) synthétisée préalablement dans le groupe.

Dans un premier temps, l' α -céto-cétone **121** est synthétisée par oxydation de l'acyloïne **119** puis la quinoxaline **133** par réaction du 1,2-phenylènediamine sur cette α -céto-cétone **121**. Le diol **122** est préparé par réduction de l' α -céto-cétone **121** et l'époxyde **132** est synthétisée en trois étapes à partir de l' α -hydroxycétone **119**.

Dans un deuxième temps, des tentatives d'alkyler les énolates dérivées de la dicétone **121** et de la cétone **135** sont mises à contribution pour tenter de diversifier la chaîne diaminosubérique.

Ces travaux viennent ajouter une dimension nouvelle et intéressante aux recherches publiées précédemment sur le sujet.

Mots-clés : acide 2,7-diaminosubérique, mimes de cystine, époxyde, α -céto-cétone, quinoxaline, pont disulfure.

Summary

The disulfide bond is an essential link for the three-dimensional structure of many proteins, indispensable for their adequate performance. This research presents synthetic surrogates that may be used to replace the cystine units inside proteins.

The mimics synthesized here are derivatives of 2,7-diaminosuberic acid. This method allows the introduction of a functional diversity on the central carbons to provide a series of surrogates of the disulfide bond. The molecule at the base of our work is (2*S*,7*S*)-di-*tert*-butyl 4-oxo-2,7-bis[*N*-(phenylfluorenyl)amino]suberate (**119**) that was previously synthesized in the group.

The vicinal diketone **121** was first prepared by oxidation of acyloin **119**, the quinoxaline **133** was prepared by reaction of 1,2-phenylenediamine on diketone **121**. Diol **122** is prepared by reduction of diketone **121** and epoxide **132** was synthesized in three steps from α -hydroxyketone **119**.

Finally, attempts to alkylate enolates derived from ketone **135** and diketone **121** were performed to diversify the diaminosuberate chain.

This work brings a new and interesting dimension to the research that was previously reported on the subject.

Keywords: 2,7-diaminosuberic acid, cystine surrogates, epoxide, α -ketoketone, quinoxaline, disulfide bond.

Table des matières

RÉSUMÉ	I
SUMMARY	II
TABLE DES MATIÈRES.....	III
LISTE DES FIGURES	V
LISTE DES TABLEAUX.....	VII
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	VIII
REMERCIEMENTS	XI
<i>PRÉAMBULE</i>	XII
1 INTRODUCTION.....	1
1.1 LE PONT DISULFURE	1
1.2 LA SYNTHÈSE DE L'ACIDE 2,7-DIAMINOSUBÉRIQUE ET DE SES DÉRIVÉS	4
1.2.1 <i>L'approche par la métathèse</i>	5
1.2.2 <i>La voie d'accès par dialkylation de la chaîne carbonée</i>	14
1.2.3 <i>Quelques autres synthèses dignes de mention</i>	27
1.3 OBJECTIFS DE RECHERCHE	31
2 SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS PORTANT DES HÉTÉROATOMES EN POSITIONS CENTRALES	34
2.1 INTRODUCTION	34
2.2 SYNTHÈSE DE LA DICÉTONE VICINALE.....	35
2.3 RÉDUCTION DE LA DICÉTONE : FORMATION DE DIOLS VICINAUX.....	37
2.4 INCURSIONS VERS LE SULFAMIDATE	41
2.5 SYNTHÈSE DE L'ÉPOXYDE	43
2.6 PRÉPARATION ET DÉPROTECTION DE LA QUINOXALINE	50
2.6.1 <i>Formation de la quinoxaline</i>	51
2.6.2 <i>Déprotection des fonctions amino-acidiques de la quinoxaline</i>	52
2.7 CONCLUSION.....	54
3 ALKYLATION PAR FORMATION D'UN ÉNOLATE	56
3.1 INTRODUCTION	56
3.2 TENTATIVES D'ALKYLATION SUR LA CÉTONE 135	59
3.2.1 <i>L'éther d'énol silylé</i>	59
3.2.2 <i>Essais d'alkylation de l'énolate de la cétone 135</i>	64
3.3 TENTATIVES D'ALKYLATION SUR LA DICÉTONE.....	67
3.4 CONCLUSION.....	70
4 CONCLUSION	71
PARTIE EXPÉRIMENTALE	81
LISTE DE RÉFÉRENCES	95

ANNEXE A : CARACTÉRISATION DE LA DICÉTONE 121	XIV
SPECTRE RMN ¹ H.....	XV
SPECTRE RMN ¹³ C	XVI
SPECTRE DE MASSE HAUTE RÉOLUTION	XVII
ANNEXE B : CARACTÉRISATION DU DIOL 122	XVIII
SPECTRE RMN ¹ H DU DIASTÉROISOMÈRE MAJORITAIRE	XIX
SPECTRE RMN ¹³ C DU DIASTÉROISOMÈRE MAJORITAIRE	XX
SPECTRE RMN DEPT 135 DU DIASTÉROISOMÈRE MAJORITAIRE	XXI
SPECTRE DE MASSE HAUTE RÉOLUTION DU DIASTÉROISOMÈRE MAJORITAIRE	XXII
SPECTRE RMN ¹ H D'UN MÉLANGE CONTENANT LE DIASTÉROISOMÈRE MINORITAIRE	XXIII
ANNEXE C : CARACTÉRISATION DU MÉLANGE D'ÉPOXYDES 132	XXIV
SPECTRE RMN ¹ H.....	XXV
SPECTRE RMN ¹³ C	XXVI
SPECTRE RMN DEPT 135	XXVII
SPECTRE DE MASSE HAUTE RÉOLUTION	XXVIII
ANNEXE D : CARACTÉRISATION DE LA QUINOXALINE 133 ET DE LA QUINOXALINE DÉPROTÉGÉE 134	XXIX
SPECTRE RMN ¹ H DE LA QUINOXALINE 133	XXX
SPECTRE RMN ¹³ C DE LA QUINOXALINE 133	XXXI
SPECTRE RMN DEPT 135 DE LA QUINOXALINE 133	XXXII
SPECTRE DE MASSE HAUTE RÉOLUTION DE LA QUINOXALINE 133	XXXIII
SPECTRE RMN ¹ H DE LA QUINOXALINE DÉPROTÉGÉE 134	XXXIV
ANNEXE E : INDICES SPECTROSCOPIQUES DE LA FORMATION D'ÉTHERS D'ÉNOL SILYLÉES DE LA CÉTONE 135	XXXV
SPECTRE RMN ¹ H DU PRODUIT BRUT DE L'ESSAI 1 (RÉF. TABLEAU 3.1)	XXXVI
SPECTRE DE MASSE BASSE RÉOLUTION DU PRODUIT BRUT DE L'ESSAI 1 (RÉF. TABLEAU 3.1)	XXXVII
SPECTRE RMN ¹ H DU PRODUIT BRUT DE L'ESSAI 4 (RÉF. TABLEAU 3.1)	XXXVIII
SPECTRE DE MASSE BASSE RÉOLUTION DU PRODUIT BRUT DE L'ESSAI 4 (RÉF. TABLEAU 3.1)	XXXIX
ANNEXE F : INDICES SPECTROSCOPIQUES DE LA FORMATION D'ÉTHERS D'ÉNOL SILYLÉES DE LA DICÉTONE 121	XL
SPECTRE RMN ¹ H (RÉF. SECTION 3.3)	XLI
SPECTRE DE MASSE BASSE RÉOLUTION (RÉF. SECTION 3.3).....	XLII

Liste des figures

Figure 1.1 : Réaction de formation d'un pont disulfure.....	2
Figure 1.2 : Changement de conformation de la protéine par réarrangement de ponts disulfure catalysé par une enzyme	3
Figure 1.3 : Dessin comparatif de l'acide 2,7-diaminosubérique et de la cystine	4
Figure 1.4 : Macrocycles synthétisés par Miller <i>et al.</i>	6
Figure 1.5: Tentative de métathèse croisée intermoléculaire de O'Leary <i>et al.</i>	7
Figure 1.6: Voie synthétique passant par un macrocycle de O'Leary <i>et al.</i>	7
Figure 1.7: Synthèse de Williams et Liu.....	8
Figure 1.8: Fermeture de cycle par métathèse d'alcyne d'Aguilera <i>et al.</i>	9
Figure 1.9: Structures façonnées par Aguilera <i>et al.</i>	10
Figure 1.10: Synthèses de l'acide 2,7-diaminosubérique et de deux de ses dérivés par Aguilera <i>et al.</i>	10
Figure 1.11: Synthèse de l'acide 2,7-diaminosubérique via la construction d'un macrocycle par Aguilera <i>et al.</i>	11
Figure 1.12: L'ocytocine, l'hormone responsable de la contraction de l'utérus	12
Figure 1.13: Remplacement d'un pont disulfure par un lien carbone-carbone dans l'ocytocine par Stymiest <i>et al.</i>	13
Figure 1.14: Synthèse via un bicycle de Paradisi <i>et al.</i>	15
Figure 1.15: Alkylolation des bicycles par Ferioli <i>et al.</i>	16
Figure 1.16: Dialkylolation sur l'auxiliaire de Schöllkopf.....	17
Figure 1.17: Hydrolyse des auxiliaires de Schöllkopf.....	18
Figure 1.18: Dialkylolation supplémentaire sur l'auxiliaire de Schöllkopf.....	19
Figure 1.19: Synthèse de l'acide 2,7-diaminosubérique de Williams et Yuan.....	21
Figure 1.20: Synthèse de l'acide 2,7-diaminosubérique de Mazon <i>et al.</i>	22
Figure 1.21: Synthèse d'un dérivé de l'acide 2,7-diaminosubérique par Lygo <i>et al.</i>	23
Figure 1.22: Possibles inhibiteurs de la Trypanothione reductase ciblés par Alberg	24
Figure 1.23: Première voie de synthèse d'un dérivé de l'acide 2,7-diaminosubérique de Garrard <i>et al.</i>	25
Figure 1.24: Deuxième voie de synthèse d'un dérivé de l'acide 2,7-diaminosubérique de Garrard <i>et al.</i>	26
Figure 1.25: Synthèse d'un dérivé de l'acide 2,7-diaminosubérique de Nutt <i>et al.</i>	28
Figure 1.26: Synthèse de l'acide 2,7-diaminosubérique par Collier <i>et al.</i>	29
Figure 1.27: HP-5b, un peptide hématostimulateur	30
Figure 1.28: Dérivé de HP-5b synthétisé par Alberts <i>et al.</i>	31
Figure 1.29 Quelques molécules qui seront présentées	33
Figure 2.1 Synthèse du (2 <i>S</i> ,5 <i>RS</i> ,7 <i>S</i>)-Di- <i>tert</i> -butyl 5-Hydroxy-4-oxo-2,7-bis[<i>N</i> -(PhF)amino]suberate par Dietrich et Lubell	35
Figure 2.2 Le périodinanane de Dess-Martin	36
Figure 2.3 Synthèse de l' α -céto cétone 121	36
Figure 2.4 Réduction de l'acyloïne vers le diol <i>anti</i>	37
Figure 2.5 Réduction de la dicétone vers le diol.....	38
Figure 2.6 Complexe de zinc formé lors de la réaction de réduction	39
Figure 2.7 Les produits de réaction possibles lors de la réduction de la dicétone	39

Figure 2.8 La fonction sulfamidate.....	41
Figure 2.9 Molécules arborant le sulfamidate (124) le sulfite (125) et le sulfate (126) cycliques	42
Figure 2.10 Le réactif de Burgess.....	43
Figure 2.11 Première étape vers l'époxyde : préparation du mésylate 128	44
Figure 2.12 Deuxième étape vers l'époxyde : Réduction de la cétone.....	45
Figure 2.13 Les réactions indésirables : la substitution nucléophile et l'élimination.....	46
Figure 2.14 Fermeture de l'époxyde.....	47
Figure 2.15 Les différents diastéréoisomères de l'époxyde.....	47
Figure 2.16 Réaction de la dicétone avec le 1,2-diaminobenzène : formation de la quinoxaline.....	51
Figure 2.17 Déprotection des fonctions amino-acidiques de la quinoxaline 133	53
Figure 3.1 Préparation de la cétone 135 par Dietrich et Lubell	56
Figure 3.2 Réaction générale d'une cétone avec une base forte	57
Figure 3.3 Substrat de départ des réactions d'alkylation de Polyak et Lubell.....	57
Figure 3.4 Énolisation de la dicétone 121	59
Figure 3.5 Formation de l'éther d'énol silylé de la cétone 135	60
Figure 3.6 Les différents éthers d'énol silylés de la cétone 135	62
Figure 3.7 Schéma général d'une réaction aldol.....	65
Figure 3.8 Formation de l'éther d'énol silylé de la dicétone	68
Figure 3.9 Éther d'énol silylé de la dicétone probablement produit de façon prépondérante.....	69
Figure 3.10 Tentative de méthylation de la dicétone 121 via formation de l'énolate	69
Figure 4.1 L'acide 2,7-diaminosubérique.....	71
Figure 4.2 La dicétone 121	73
Figure 4.3 L'alcène exempt de fonctionnalités.....	74
Figure 4.4 La quinoxaline 133	75
Figure 4.5 L'époxyde 132.....	76
Figure 4.6 Le pendant α,β -insaturé de la cétone 135	78
Figure 4.7 Alkylation de l'énolate de la cétone α,β -insaturée 144.....	79
Figure 4.8 Addition de Michael sur la cétone α,β -insaturée 144	79
Figure 4.9 Énolate de la dicétone 121.....	80

Liste des tableaux

Tableau 3.1 Essais préliminaires de formation d'énolate sur la cétone 135 et ratios des produits potentiellement obtenus	63
Tableau 3.2 Tentatives d'alkylation électrophile de l'énolate de la cétone 135	66

Liste des abréviations

AIBN	azo- <i>bis</i> -isobutyronitrile
Asn	asparagine
9-BBN	9-borobicyclo[3.3.1]nonane
BOC	<i>tert</i> -butoxycarbamate
Bu	butyle
Bz	benzoyle
°C	degré Celsius
CBz	carbobenzyloxy
CCM	chromatographie sur couche mince
Cy	cyclohexyle
δ	déplacement chimique
d	doublet
d.e.	excès diastéréomérique
DCC	Dicyclohexylcarbodiimide
DCM	Dichlorométhane
dd	doublet de doublets
DIEA	Diisopropyléthylamine
DMAP	Diméthylaminopyridine
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dppf	1,1'- <i>bis</i> (diphénylphosphino)ferrocène
e.e.	excès énantiomérique
EDCI	1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
Et	Éthyle
FAB	Fast Atom Bombardment
Fmoc	9-fluorenylméthoxycarbamate
g	gramme
Gln	Glutamine
Gly	Glycine
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
Ile	Isoleucine
KHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
LDA	Diisopropylamidure de lithium
Leu	Leucine
<i>m</i> -CPBA	acide <i>m</i> -chloroperbenzoïque
Me	Méthyle
MHz	Mégahertz
m	multiplet
ml	millilitre
mmol	millimole
MS	Spectrométrie de masse

N	Normale
NMO	oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
Ph	Phényle
PhF	Phénylfluorényle
pi	pic indéfini
Pip	Piperidine
ppm	partie par million
Pr	Propyle
Pro	Proline
psi	pounds per square inch (livres par pouce carré)
PyBrop	Bromo- <i>tris</i> -pyrrolidino phosphoniumhexafluorophosphate
R _f	mobilité relative sur CCM
RMN	résonance magnétique nucléaire
s	singulet
Su	Succinimide
T.p.	température de la pièce
TBDMS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyl
TEA	triéthylamine
TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl
Tf	trifluorométhanesulfonyle
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TMS	triméthylsilyl
TPAP	perruthenate de tetrapropylammonium
Trt	trityl
Ts	tosyl
Tyr	Tyrosine
UV	ultraviolet

Pour mes enfants, mon épouse et mes parents...

Remerciements

Je tiens à remercier en premier lieu mon directeur de recherche, le professeur William Lubell. Il a su me prendre sous son aile et me faire sentir le bienvenu dans son groupe alors que les conditions de mon arrivée n'étaient pas idéales. Il m'a permis de façonner mon approche scientifique et m'a appris à penser comme un chercheur, me faisant réaliser toute la patience nécessaire à la bonne marche d'un projet. Il m'a aidé à mieux me connaître et à mieux aiguiller ma carrière.

Je tiens aussi à remercier Rosa Meléndez. Elle a toujours agi avec moi comme une grande sœur et un mentor. Tant sur le plan scientifique que personnel, nous avons toujours pu tout nous dire.

Je ne peux passer sous silence l'apport de tous les autres membres du groupe, particulièrement Évelyne Dietrich, Guillaume Jeannotte, Ramesh Kaul et John Blankenship, qui ont su forger une si belle atmosphère dans le groupe.

Finalement, je veux remercier ceux par qui tout commence et tout finit : ma famille. Mon épouse, Marie, et mes parents m'ont soutenu avec la force de toute leur confiance, ils m'ont permis de mener à terme ce projet. Mes petites boules de soleil, mes enfants, m'ont donné l'énergie et la motivation nécessaires, jour après jour. *Je vous aime!*

Préambule

Au cours des centaines de millions d'années de son évolution, la vie s'est perfectionnée, atteignant un niveau de complexité encore dur à imaginer. Des premières synthèses spontanées d'acides aminés dans l'atmosphère primitive, en passant par l'avènement de la vie unicellulaire pour se diriger vers la diversité des organismes pluricellulaires constitués de tissus et d'organes hautement spécialisés, les protéines ont toujours été le fondement de ce mystère qu'est la vie.

En 150 ans de chimie, puis de biochimie moderne, l'Homme a tenté de saisir d'où il venait, d'étudier en profondeur les fondements de son existence; les systèmes macroscopiques ont pu être étudiés et compris rapidement. Comment toutefois pouvait-il étudier ce qu'il ne pouvait pas voir de ses yeux? Le télescope, puis le microscope furent inventés. L'Homme pouvait maintenant voir le minuscule, mais l'infiniment petit demeurait toujours inaccessible à ses cinq sens. Des théoriciens élaborèrent des hypothèses, le tableau périodique des éléments prit forme, la structure atomique se dessina, les notions de particules et d'ondes électromagnétiques virent le jour. Pour confirmer l'existence de l'infiniment petit, l'Homme devrait se rabattre sur des moyens indirects de visualisation : la diffraction des rayons X, la spectroscopie infrarouge, la résonance magnétique nucléaire, la spectrométrie de masse.

La science a toujours été et sera toujours anthropocentriste. L'Homme veut avant tout s'étudier lui-même, puis ce qui l'entoure. Une grande partie de la recherche tourne autour de l'étude de la vie et des moyens de la prolonger.

L'étude des protéines est un champ extrêmement vaste, réunissant biologistes, biochimistes, chimistes, médecins et des chercheurs d'autres domaines autour d'un même but : comprendre ces polymères. Les protéines naturelles sont composées d'acides aminés, les vingt briques que l'on retrouve dans la nature. Elles varient en taille et en composition. Pour ajouter un degré de complexité, elles prennent une forme tridimensionnelle spécifique et essentielle au travail qu'elles doivent faire. La substitution d'un seul acide aminé peut dérégler complètement la protéine et l'empêcher d'accomplir sa fonction. De nombreuses maladies, telle la fibrose kystique, sont dues à ce genre de défauts.

Cette recherche se penche, d'un point de vue de chimiste de synthèse, sur la conformation des protéines et présente des pistes d'accès vers la compréhension de la structure et de l'activité de certaines protéines.

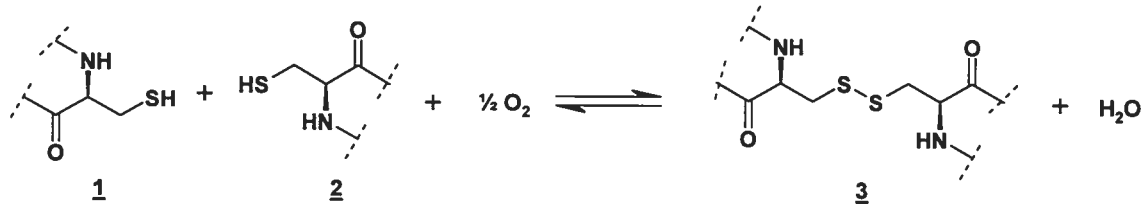
1 INTRODUCTION

1.1 Le pont disulfure

Sur papier, en une seule dimension, une protéine peut paraître facile à cerner et à comprendre. *In vivo*, il s'agit toutefois d'une toute autre histoire : les trois dimensions de notre monde apportent une formidable complexité à la structure des protéines. La suite d'acides aminés si simple à conceptualiser sur papier devient hélices alpha, feuillets bêta enchevêtrés dans des repliements tridimensionnels complexes que le scientifique doit tenter de comprendre.

Parmi toutes les liaisons qui permettent à cette structure de se former, on retrouve entre autres le pont disulfure, un lien formé entre deux résidus cystéine, pas nécessairement près l'un de l'autre en structure primaire, mais que le repliement spatial rapproche. Contrairement à la plupart des liens conformationnels de la protéine (typiquement dipolaires, ex. ponts hydrogène), le lien disulfure est un lien chimique covalent. Il est formé par l'oxydation (très facile) des deux cystéines qui sont ainsi liées (figure 1.1).

Figure 1.1 : Réaction de formation d'un pont disulfure



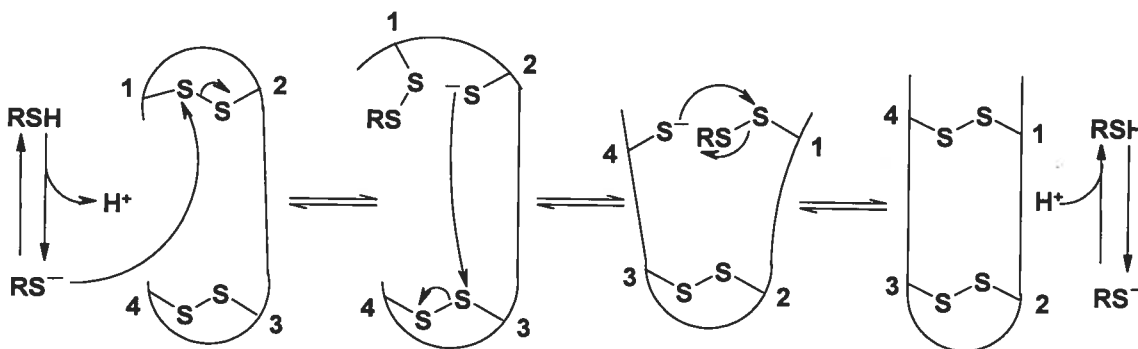
Comme le montre l'équation réactionnelle de la figure 1.1, la réaction de formation de pont disulfure demande un environnement oxydant. Les ponts disulfure sont donc typiquement absents des protéines intracellulaires, l'intérieur de la cellule étant un environnement essentiellement réducteur (Voet et Voet, 1995b). On retrouvera toutefois ces liens très fréquemment dans les protéines extracellulaires. Le pont disulfure demeure extrêmement facile à cliver, particulièrement lorsque comparé au lien peptidique, beaucoup plus robuste. En effet, les ponts disulfure peuvent être clivés par oxydation, typiquement avec l'acide performique, et par réduction, la plupart du temps avec des mercaptans (Voet et Voet, 1995a).

Pour certaines protéines, comme l'insuline, seuls des ponts disulfure retiennent ensemble deux branches qui ne sont pas liées par des liens peptidiques. Dans la plupart des cas cependant, le ou les ponts disulfure lient deux résidus d'une même chaîne peptidique et servent ainsi à fortifier la structure tridimensionnelle, essentielle à l'activité physiologique de la protéine, et amènent une protection supplémentaire face à la dénaturation. Cette valeur ajoutée est donc probablement

profitable aux protéines extracellulaires qui doivent exister dans un environnement difficile.

La plupart des protéines sont souvent appelées à changer de conformation, que ce soit pour présenter un récepteur, un site actif ou une branche en processus de modification. Il est donc important que la protéine puisse modifier sa structure tridimensionnelle avec aisance pour répondre aux demandes constantes de son environnement. Le pont disulfure, étant si facile à faire et à défaire, apporte cette flexibilité tant recherchée. Certaines enzymes catalysent ces transformations (figure 1.2).

Figure 1.2 : Changement de conformation de la protéine par réarrangement de ponts disulfure catalysé par une enzyme



Les rôles cruciaux joués par le pont disulfure justifient tout l'intérêt que lui porte la communauté scientifique. Comme nous serons à même de le constater dans les pages suivantes, les chimistes organiciens de synthèse abordent la question de leur angle spécifique, cherchant tout particulièrement à construire des mimes efficaces

et diversifiés de deux cystéines liés par un pont disulfure. Hypothétiquement, ces mimes pourraient, par exemple, grâce à une plus grande robustesse, agir dans un environnement où un pont disulfure ne pourrait pas survivre.

Le chimiste organicien doit donc faire le design d'un remplaçant efficace, autant que possible isostère, qui conservera les propriétés de la molécule, tout en éliminant le gênant problème d'instabilité. Par ailleurs, l'atome de soufre étant bivalent, il est impossible de dériver le pont disulfure, rendant l'élaboration d'une diversité centrée sur cet important lien spatial impossible. Un système synthétique permettant l'incorporation et l'étude de cette diversité pourrait donc fournir des données importantes sur le rôle du pont disulfure dans l'activité de la protéine.

1.2 La synthèse de l'acide 2,7-diaminosubérique et de ses dérivés

De par l'analogie évidente avec la cystine, l'acide 2,7-diaminosubérique (4, voir figure 1.3) est une cible de choix dans la recherche d'un mime efficace du pont disulfure retrouvé naturellement dans une protéine.

Figure 1.3 : Dessin comparatif de l'acide 2,7-diaminosubérique et de la cystine



Du fait que le lien sulfure-sulfure est remplacé par un lien carbone-carbone, on obtient bien évidemment une stabilité accrue avec ce mime, stabilité qui sera particulièrement salutaire chez la protéine ayant à affronter des conditions rigoureuses. Plusieurs stratégies de synthèse ont été explorées pour construire cette cible, lesquelles seront présentées dans les prochaines sections.

1.2.1 L'approche par la métathèse

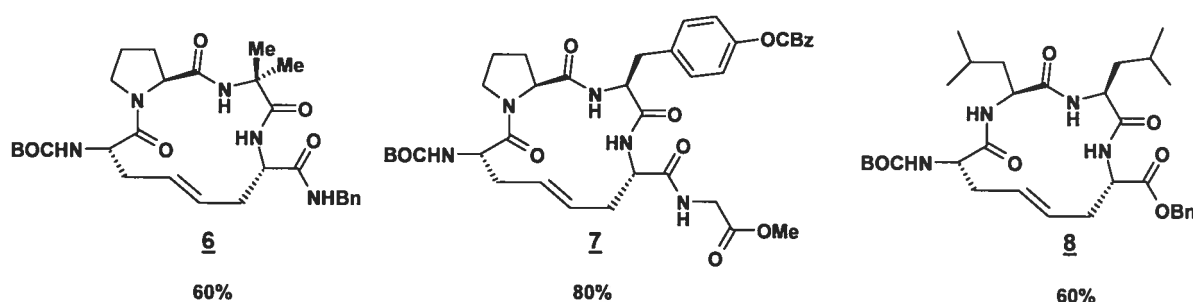
La métathèse, une réaction de formation de liens insaturés (plus fréquemment un lien double) a connu une popularité croissante à partir des années 1990. Employée à toutes les sauces en raison de sa grande polyvalence, il s'avérait dans l'ordre des choses que plusieurs chercheurs l'utilisent dans leur design d'une voie synthétique vers l'acide 2,7-diaminosubérique ou ses dérivés.

Robert Grubbs, un des pionniers de la métathèse, s'est lancé dans la recherche sur les cystines en empruntant comme porte d'entrée les sites actifs macrocycliques de plusieurs protéines contenant un lien disulfure, telles la glutaredoxine, l'isomérase protéine-disulfure et la thioredoxine, auparavant synthétisés et étudiés extensivement par Moroder (Musiol *et al.*, 1994; Siedler *et al.*, 1994).

Connaissant son penchant professionnel pour la métathèse, c'est sans surprise qu'on apprend que le lien double carbone-carbone venant remplacer le pont disulfure dans ces mimes macrocycliques synthétiques a été construit par cette

réaction (Miller *et al.*, 1996). C'est par cette approche que le groupe de Grubbs a pu synthétiser des macrocycles comme ceux illustrés en figure 1.4.

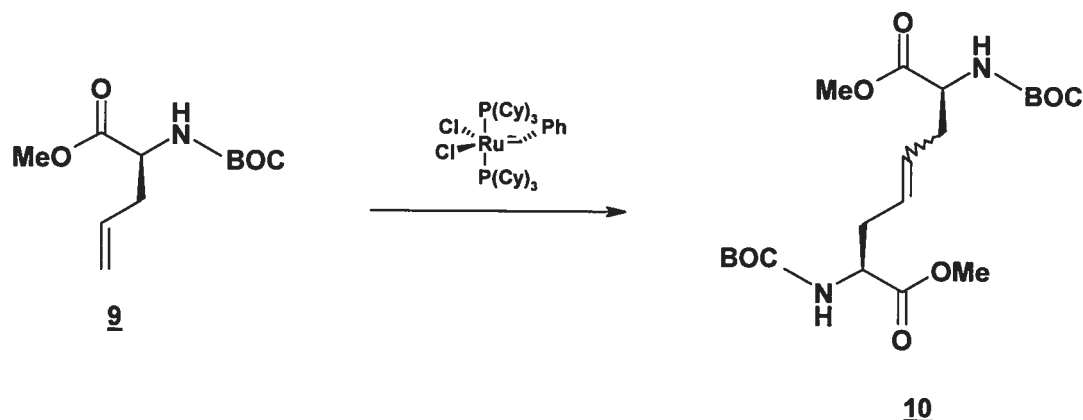
Figure 1.4 : Macrocyces synthétisés par Miller *et al.*



Bien qu'ils n'aient pas poussé l'étude en milieu physiologique de ces molécules, leurs études conformationnelles ont démontré que des ponts hydrogène analogues à ceux retrouvés dans la molécule naturelle sont formés par ces mimes synthétiques.

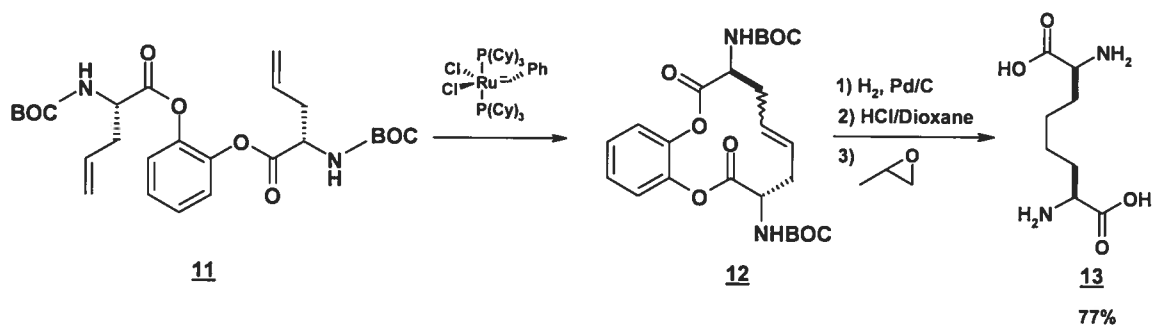
Deux ans plus tard, le groupe de recherche a tenté, utilisant encore la même réaction clé, de faire l'apparement plus simple dérivé subérique (O'Leary *et al.*, 1998). Une stratégie intermoléculaire tablant sur la symétrie de la molécule s'est avérée infructueuse, donnant moins de 5% de rendement (figure 1.5).

Figure 1.5: Tentative de métathèse croisée intermoléculaire de O'Leary *et al.*



Une approche intramoléculaire (figure 1.6) a donc dû être développée pour obtenir de meilleurs résultats, le produit de départ étant synthétisé rapidement et efficacement (rendement de 90%) par couplage au DCC de l'acide aminé *N*-protégé et du 2-hydroxyphénol.

Figure 1.6: Voie synthétique passant par un macrocyle de O'Leary *et al.*

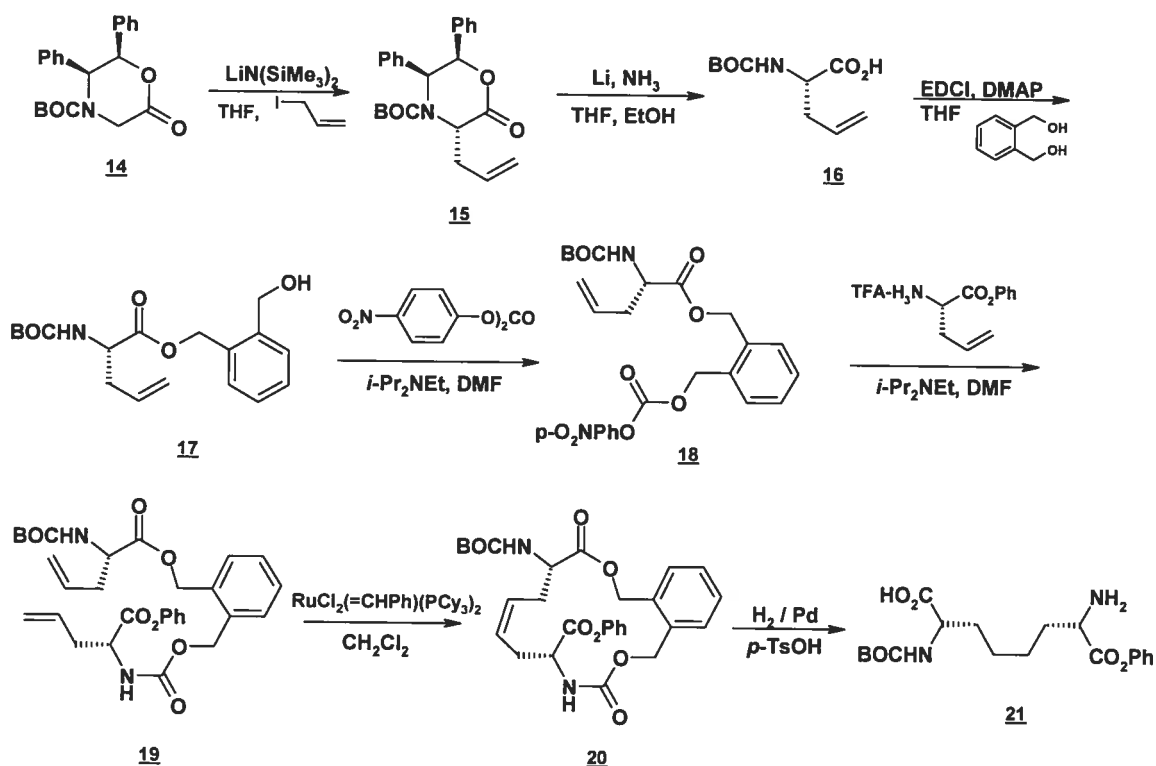


Cette expérience est beaucoup plus concluante, fonctionnant en un bon rendement global de 77%, mais rendant le mélange non-identifié **12** dans un ratio de 2 : 1. Ce problème toutefois est contourné par l'hydrogénation de la double liaison. Les résultats de ces deux approches de Grubbs alimentent la théorie bien documentée

selon laquelle la métathèse intramoléculaire donne de meilleurs résultats que la réaction entre deux molécules dans bien des cas.

Williams a également présenté sa contribution scientifique en 1998 avec une synthèse arborant en étape-clé une métathèse de fermeture de cycle (Williams et Liu, 1998). Cette synthèse était notamment attirante parce qu'elle permettait la différenciation des deux côtés amino-acidiques, ce qui est rentable lorsqu'il vient temps d'incorporer la molécule à une protéine (figure 1.7).

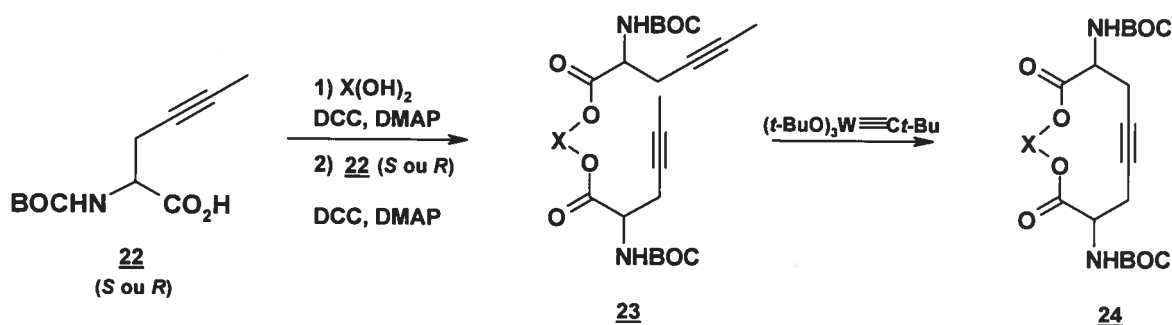
Figure 1.7: Synthèse de Williams et Liu



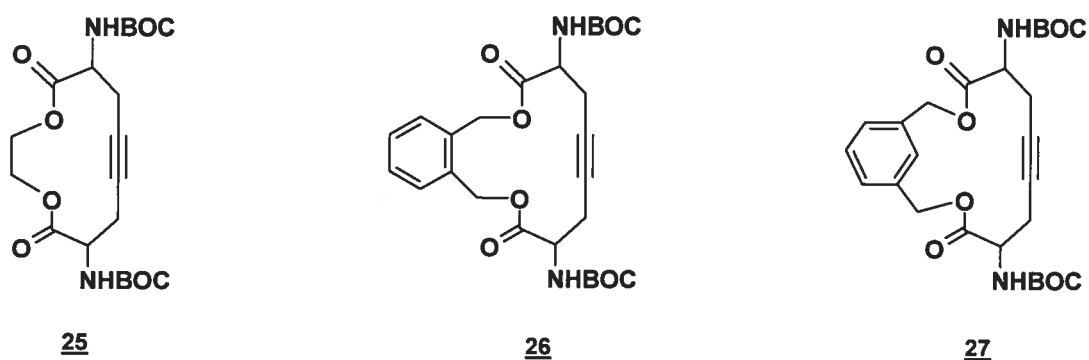
Bien sûr, il peut paraître laborieux de devoir passer par un macrocycle pour en arriver à une petite chaîne de huit carbones et certaines réactions (dont la réduction au lithium (60%)) sont coûteuses en termes de rendement, mais Williams présente tout de même ici une synthèse élégante et concise. Le point fort demeure la dernière étape : en une seule réaction de réduction catalytique, on file du macrocycle très encombré à la molécule cible (en un excellent rendement de 95%).

En 2001, van Boom et plusieurs collaborateurs (dont Fürstner) présentent une variation autour du même thème avec leur stratégie impliquant une fermeture de cycle par métathèse d'alcyne (Aguilera *et al.*, 2001). Le produit de départ **22** est un acide aminé non naturel énantiomériquement pur contenant leur alcyne (figure 1.8).

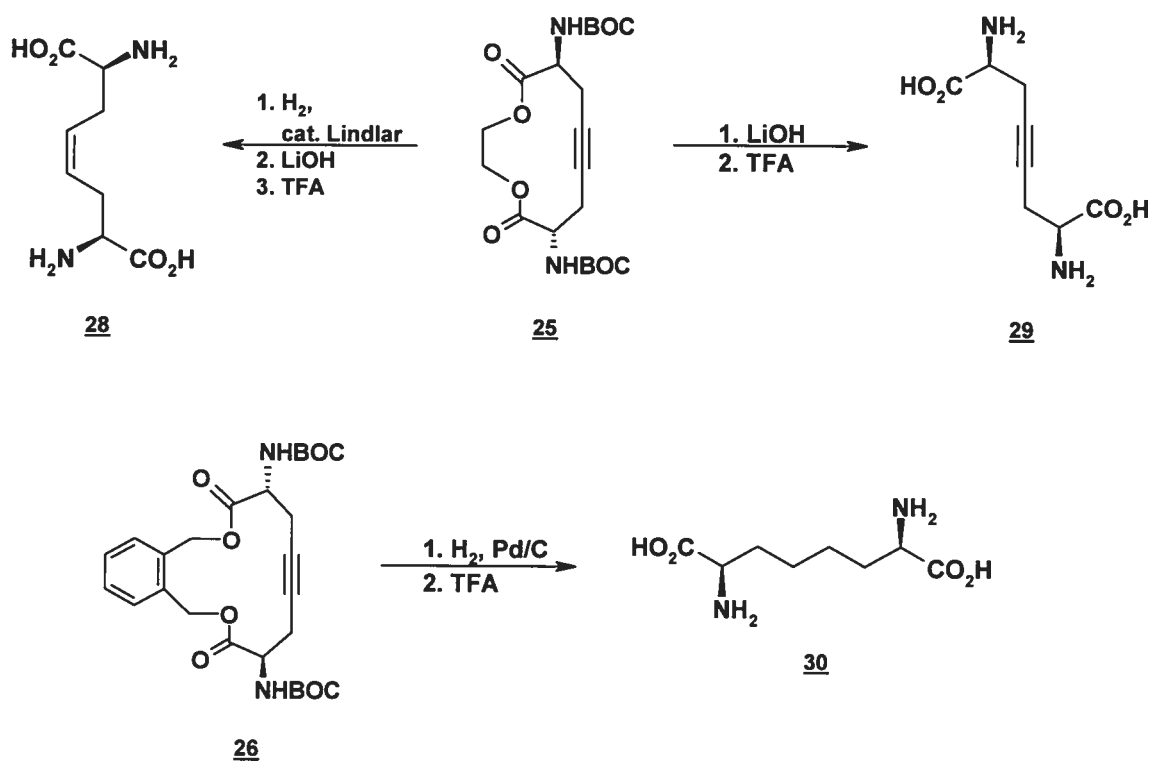
Figure 1.8: Fermeture de cycle par métathèse d'alcyne d'Aguilera *et al.*



Trois différentes structures (en deux diastéréoisomères chacune, dépendant des énantiomères utilisés comme produits de départ) sont ainsi façonnées dans des rendements globaux entre 40 et 50% (voir figure 1.9).

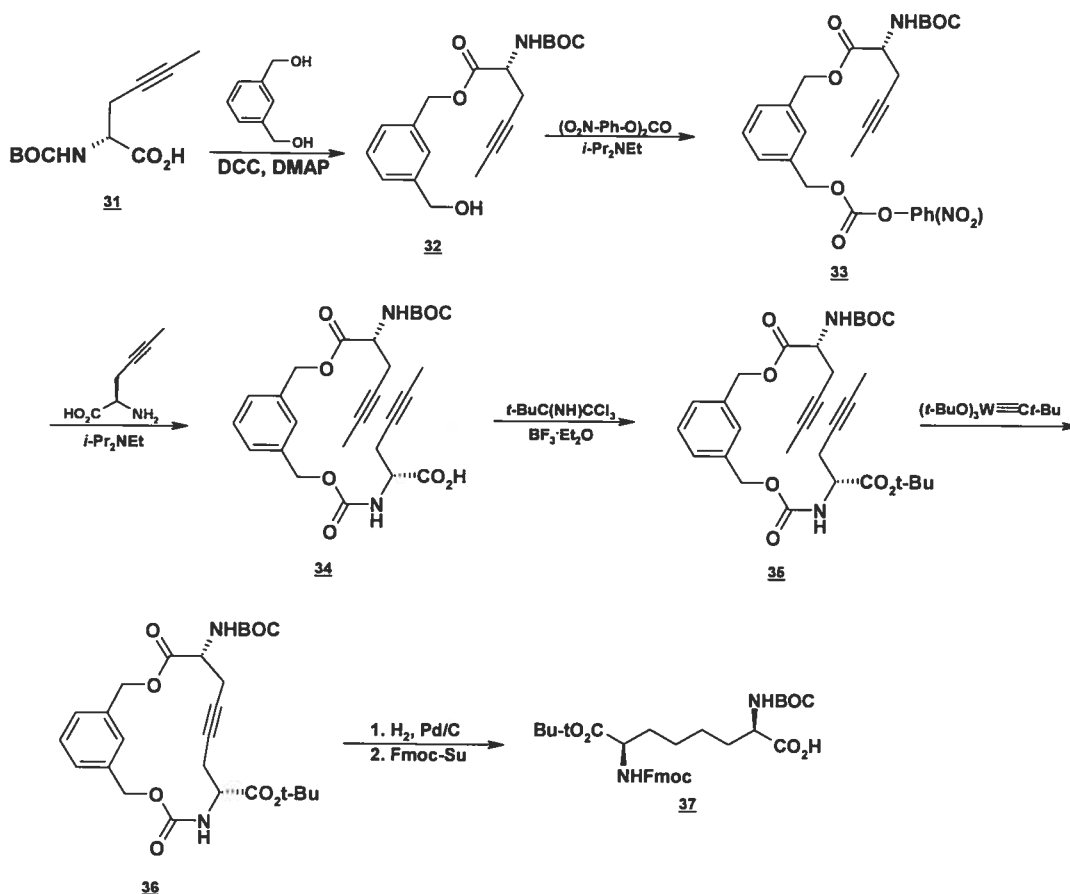
Figure 1.9: Structures façonnées par Aguilera *et al.*

La route s'est arrêtée là pour la molécule 27 alors que les structures 25 et 26 ont pu conduire à des dérivés de l'acide 2,7-diaminosubérique simples, aux deux côtés amino-acidiques non différenciés (figure 1.10).

Figure 1.10: Synthèses de l'acide 2,7-diaminosubérique et de deux de ses dérivés par Aguilera *et al.*

La synthèse la plus intéressante de cette étude demeure toutefois celle très inspirée de la synthèse de Williams (de l'aveu même des auteurs), celle-ci permettant la différenciation des deux côtés (figure 1.11)

Figure 1.11: Synthèse de l'acide 2,7-diaminosubérique via la construction d'un macrocycle par Aguilera *et al.*

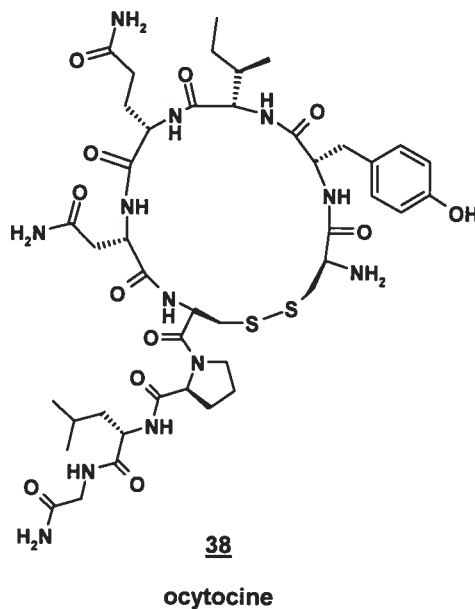


Bien sûr, l'avantage d'une métathèse d'alcynes saute aux yeux : pas d'angoisses provenant de la possibilité d'isomères de liaisons doubles. Cette réaction leur donne un rendement de 66%, acceptable pour une métathèse. Encore une fois, la

force de la synthèse de Williams, la dernière étape, est exploitée ici pour terminer la synthèse.

Suite à ses travaux incomplets (il n'avait alors réussi qu'à obtenir un intermédiaire cyclique en faible rendement) sur la synthèse de l'acide diaminosubérique (Gao *et al.*, 1998), Vederas revient à la charge en 2003 avec une stratégie d'incorporation d'un dérivé de cet acide aminé dans l'ocytocine (Stymiest *et al.*, 2003), l'hormone formée d'un macrocycle peptidique (voir figure 1.12) responsable de la contraction de l'utérus.

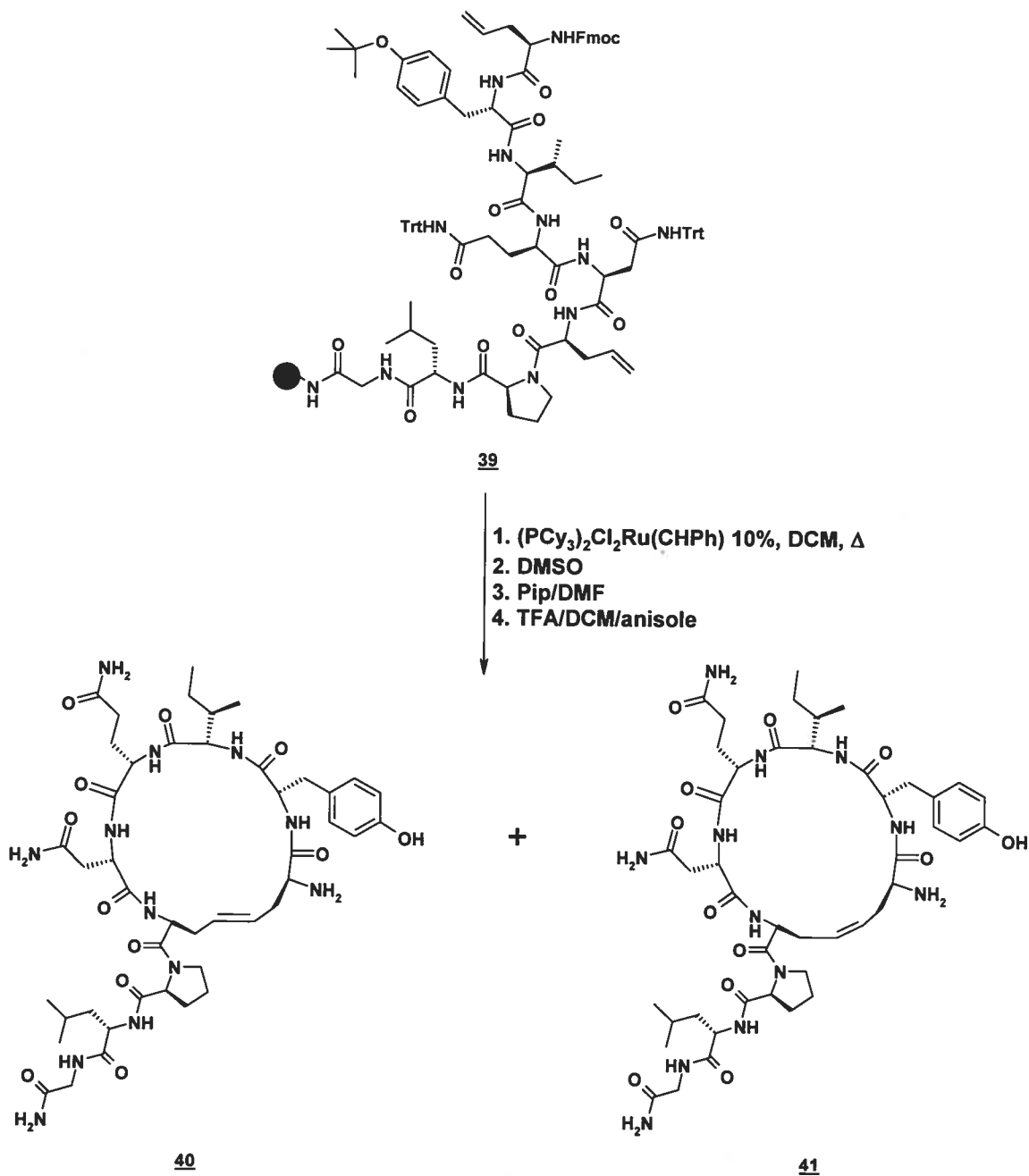
Figure 1.12: L'ocytocine, l'hormone responsable de la contraction de l'utérus



Synthétisé sur support solide par un couplage séquentiel, le peptide donnant naissance au mime macrocyclique de Vederas est Leu-Pro-allylglycine-Asn(N-

Trt)-Gln(N-Trt)-Ile-Tyr(O-tBu)-allylglycine (**39**). Une fermeture de cycle par métathèse permet de construire la molécule cible (mélange de **40** et **41**) (voir figure 1.13).

Figure 1.13: Remplacement d'un pont disulfure par un lien carbone-carbone dans l'ocytocine par Stymiest *et al.*

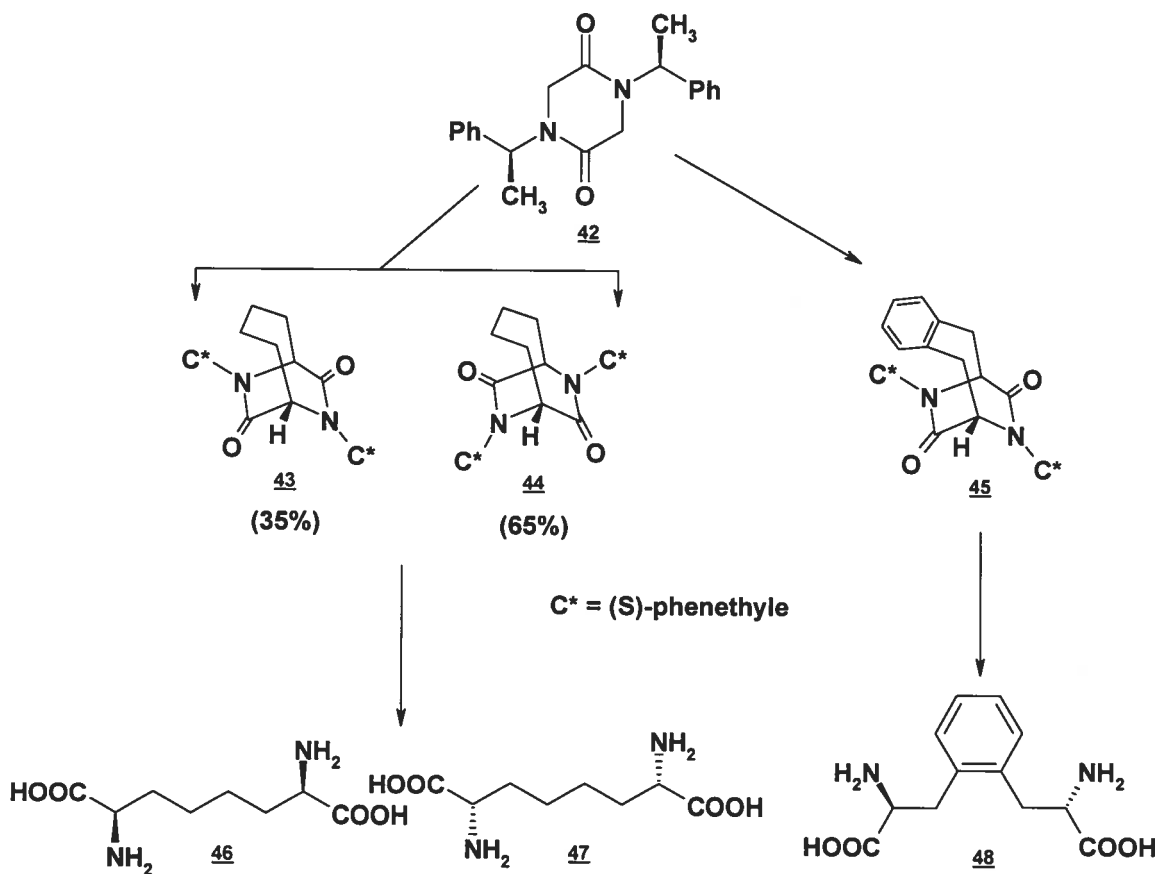


Vederas présente donc ici une synthèse simple et bien conçue, utilisant l'efficacité de la synthèse de peptides sur support solide. La fermeture du cycle à vingt membres donne par contre des résultats plus mitigés : un mélange des deux isomères **40** et **41** en un rendement global de 45%. Du côté des résultats encourageants, il leur fut tout de même possible de séparer les deux produits sur HPLC et l'isomère *cis* **41** se réduit de manière quantitative au produit saturé, une autre cible intéressante à étudier, par hydrogénation catalytique.

1.2.2 La voie d'accès par dialkylation de la chaîne carbonée

Le cœur de l'acide 2,7-diaminosubérique est bien évidemment la chaîne carbonée. Il allait de soi que des chercheurs décident d'entreprendre leur construction en utilisant cette chaîne comme première brique et en raboutant les fonctions amino-acidiques à chaque extrémité. La chimie des acides aminés ayant profité des fruits de recherches exhaustives nombreuses, plusieurs réactions élégantes s'offrent au chimiste désireux d'incorporer cette fonction à sa molécule.

Les groupes de Porzi et de Sandri ont publié en collaboration quelques articles sur une méthodologie de synthèse d'acides 2,7-diaminosubériques, leur approche impliquant l'ouverture d'un bicyclic (figure 1.14) (Paradisi *et al.*, 2000).

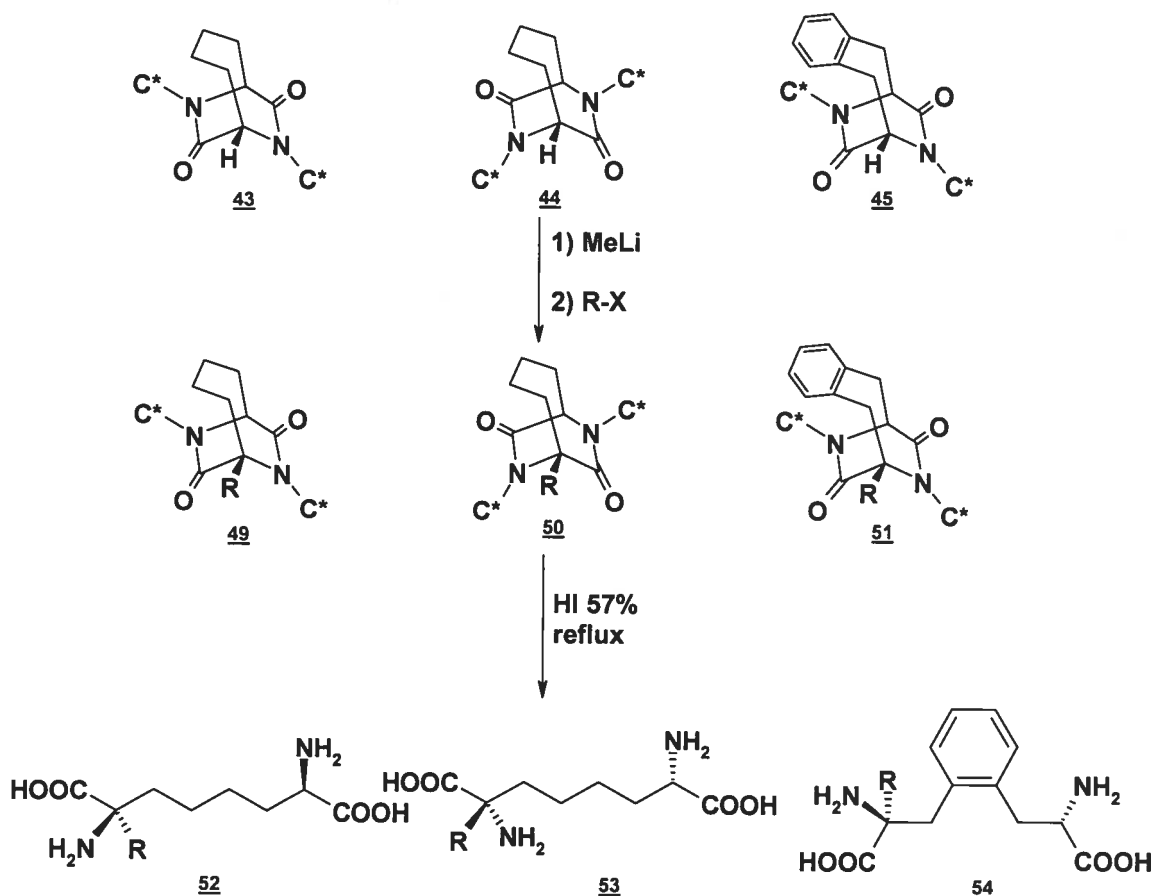
Figure 1.14: Synthèse via un bicycle de Paradisi *et al.*

La molécule de départ, un synthon chiral dérivé de la glycine, réagit en milieu basique avec la chaîne dihalogénée ciblée pour mener au bicycle. La seule base permettant une certaine diastéréosélectivité entre **43** et **44** fut le Na-*bis*(triméthylsilyl)amidure, employée avec le 1,4-diiodobutane : même alors l'excès diastéréomérique n'était que de 30%. L'ouverture du bicycle et le clivage de l'auxiliaire chiral se font par des conditions assez drastiques : une solution d'acide iodhydrique 57% à reflux. Les résultats ont été les plus probants à l'emploi du α,α' -dibromo-*o*-xylène comme électrophile et de l'énolate de lithium

comme nucléophile. Dans ce cas, un seul des deux isomères C2-symétriques, **48**, fut observé, dans un bon rendement de 90%.

Il leur fut plus tard possible d'introduire une certaine diversité sous la forme de chaînes alkyles (Ferioli *et al.*, 2002; Paradisi *et al.*, 2002).

Figure 1.15: Alkylation des bicycles par Ferioli *et al.*



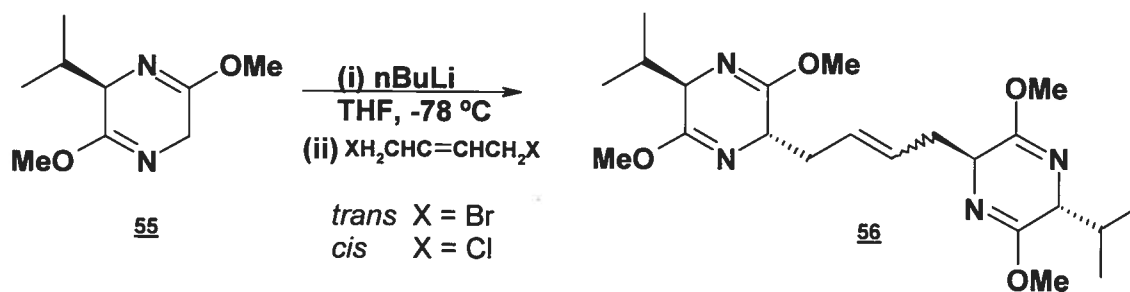
Cette alkylation permet de briser la symétrie C2 et se fait en grande majorité à la position désirée (une alkylation en position benzylique a été observée à quelques

reprises avec la molécule **45**) dans des rendements allant de moyens à très bons (60 à 95%). Le choix des chaînes demeure toutefois très limité : seuls les produits se voyant greffer un groupement méthylique, benzylique et méthoxyméthylque (dans ce cas, l'alcool pouvait être obtenu en laissant le mélange à reflux environ trente heures) ont pu être obtenus. Les étapes futures de ces projets de recherche devraient se pencher sur l'accroissement de la diversité des produits et l'augmentation de la diastéréosélectivité dans les cas où c'est un facteur.

Undheim publie en 1997 un article présentant la synthèse de quelques dérivés intéressants de l'acide 2,7-diaminosubérique (Kremminger et Undheim, 1997). Sa stratégie implique la construction par double alkylation du pont entre les deux extrémités acides aminés (figure 1.16).

Pour tenter de répliquer la tension existant dans un pont disulfure, les auteurs vont d'une liaison double en position centrale. Le contrôle de la stéréochimie vient de l'utilisation de l'auxiliaire chiral de Schöllkopf **55** (Schollkopf, 1983).

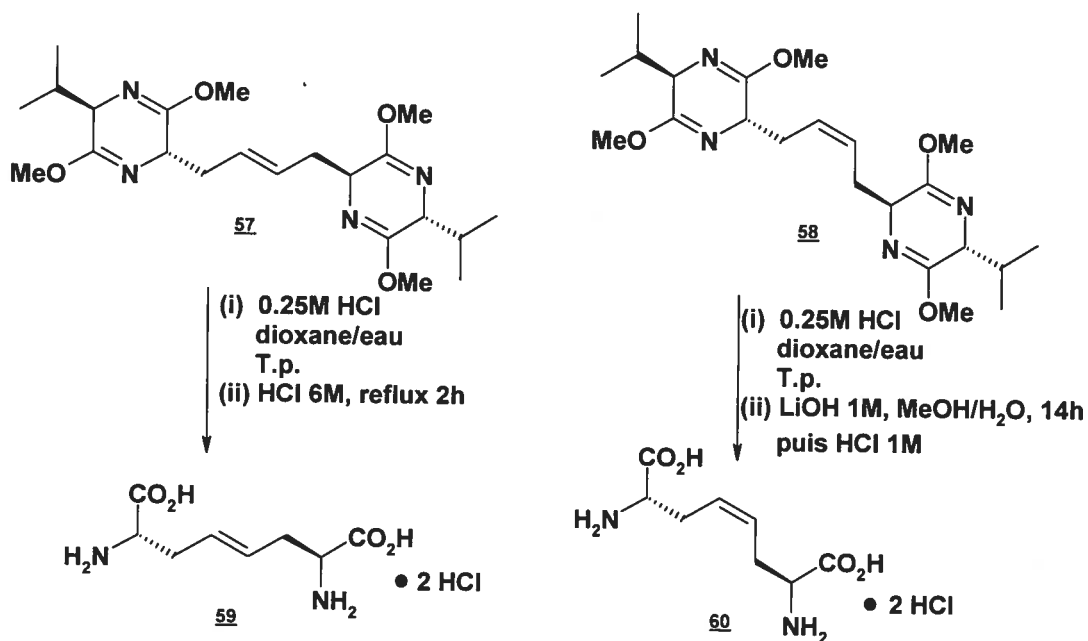
Figure 1.16: Dialkylation sur l'auxiliaire de Schöllkopf



Alors que pour le produit *trans* **57**, le rendement (75%) et l'excès diastéréomérique (seulement 3% d'un autre diastéréoisomère trouvé dans le mélange réactionnel brut) étaient bons, le *cis* **58** a donné de moins bons résultats : un rendement global bas et seulement 65% du diastéréoisomère désiré dans le mélange réactionnel brut. Une méthode de séparation efficace permettait tout de même l'obtention de l'isomère propre.

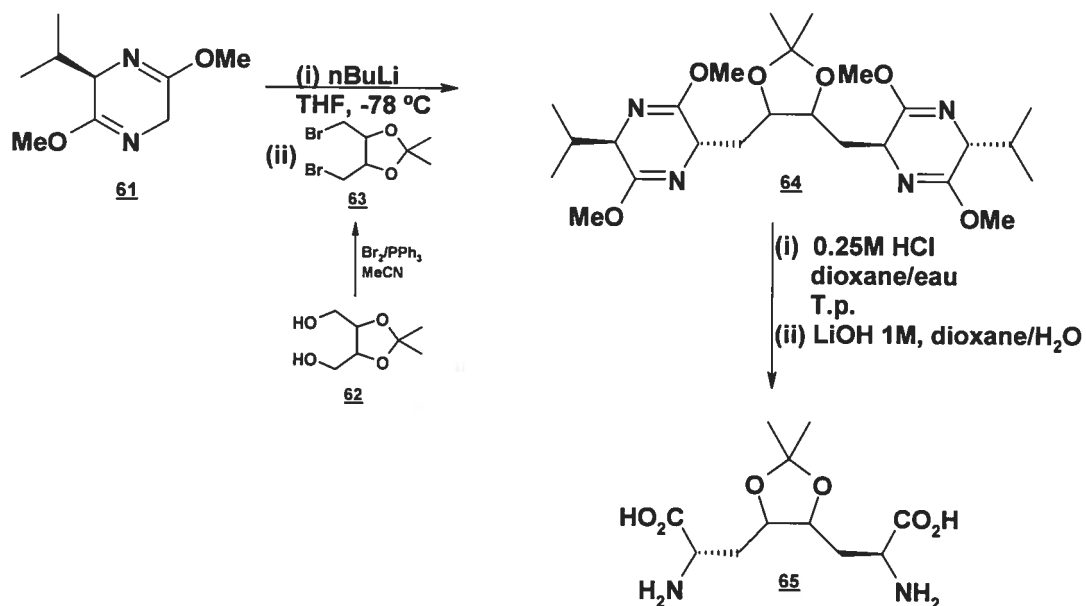
Le clivage des auxiliaires chiraux (figure 1.17) s'est ensuite fait en conditions d'hydrolyse dans des rendements non fournis.

Figure 1.17: Hydrolyse des auxiliaires de Schöllkopf



En plus de l'alcène, ils présentent également la synthèse du dérivé dihydroxylé **65** par une stratégie similaire (figure 1.18).

Figure 1.18: Dialkylation supplémentaire sur l'auxiliaire de Schöllkopf



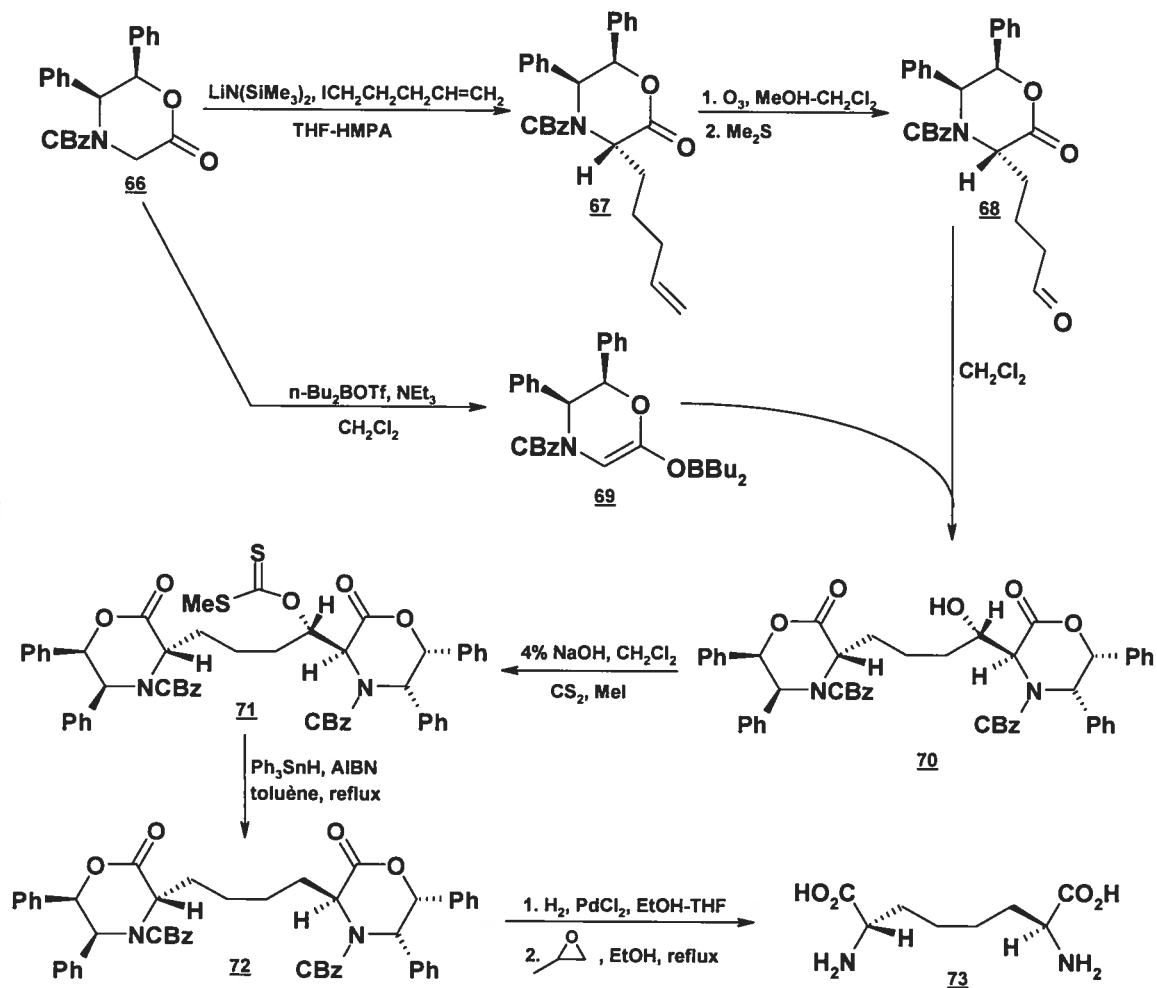
On remarquera que les auteurs utilisent des conditions de clivage hydrolytique similaires à celles du cas de l'alcène; ils mentionnent cependant que le contrôle serré de la quantité d'acide chlorhydrique (400 mol%) est essentiel au maintien de l'acétonide. Dépendant de la stéréochimie de l'acétonide de départ **62** utilisé, il leur est possible d'obtenir les trois différents diastéréoisomères. Par contre, ces réactions procèdent dans des rendements beaucoup plus faibles que pour les alcènes (10% pour le *R,S*, 34% pour le *S,S* et 57% pour le *R,R*), résultat attribuable entre autres à la faiblesse du contrôle stéréochimique.

Undheim présente donc une approche intéressante, mais de laquelle on serait en droit de s'attendre à une plus grande diversité en position centrale. Le coût

inhérent à l'utilisation d'un auxiliaire chiral semble également peu compensé par les rendements et le contrôle stéréochimique.

Williams propose en 1992 sa méthode de synthèse, limitée à l'acide 2,7-diaminosubérique non dérivée 73 (Williams et Yuan, 1992). Encore une fois, un auxiliaire chiral, 66, doit être utilisé pour induire la chiralité des carbones portant les fonctions acides aminés. Le même composé de départ 66 peut également dans ce cas être utilisé pour construire les deux extrémités de la molécule. Cette synthèse a la particularité que les alkylations se font en deux étapes bien distinctes, des énolates agissant comme nucléophiles (figure 1.19).

Figure 1.19: Synthèse de l'acide 2,7-diaminosubérique de Williams et Yuan

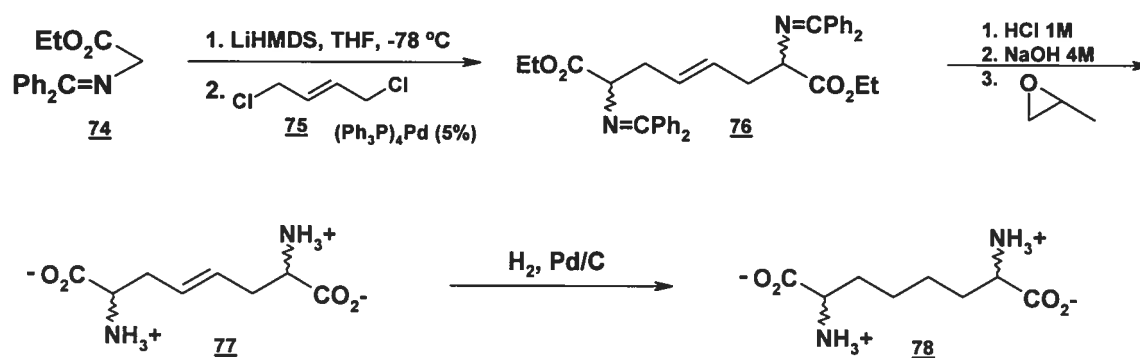


Bien qu'ils ne rapportent pas la formation d'autres diastéréoisomères dans les étapes d'induction chirale, les rendements de bien des étapes laissent à désirer. Alors que l'aldéhyde **68** a déjà coûté 25% de pertes à produire, la condensation aldol avec l'énolate ne fonctionne qu'à 59%. Le plus désastreux demeure toutefois la désoxygénation radicalaire, qui se fait dans un rendement global sur les deux étapes de seulement 34%. La dernière étape se déroule de manière quantitative.

La synthèse de Williams, tout en demeurant un intéressant cas de figure pédagogique, perd beaucoup de sa valeur à cause de cette étape de désoxygénation. Une méthode alternative pour relier les deux parties de la molécule (par exemple, la formation d'un alcène par un couplage quelconque) aurait pu permettre d'atteindre le produit final plus rapidement et efficacement, tout en ouvrant la porte à une diversification des produits finis.

Les groupes de Pedregal et Nájera publient conjointement en 1995 une synthèse non stéréocontrôlée de l'acide 2,7-diaminosubérique (Mazon *et al.*, 1995). Cette synthèse (figure 1.20) se base sur une double substitution allylique catalysée par le tétrakis(triphénylphosphine) palladium.

Figure 1.20: Synthèse de l'acide 2,7-diaminosubérique de Mazon *et al.*

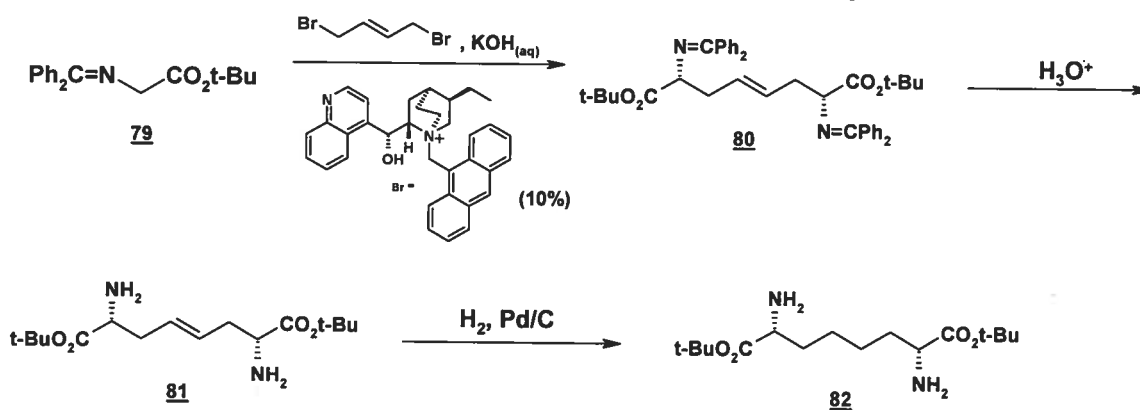


Les auteurs mentionnent que la double substitution est impossible sans le palladium et que d'ailleurs, même en utilisant le palladium, le rendement de la

première étape demeure très modeste à seulement 45%. Les deux autres étapes ne donnent pas de bien meilleurs résultats avec des rendements respectifs de 69% et 56%. La tare principale de cette synthèse demeure bien entendu le fait qu'elle produise un mélange 1 : 1 de diastéréoisomères **78** que les auteurs n'ont pu séparer. Dans un monde de peptides chiraux, une synthèse non stéréosélective ne sert pas beaucoup l'avancement scientifique; une stratégie présentant un catalyseur muni de ligands chiraux serait à envisager pour donner un intérêt à cette approche.

Cette stratégie sera développée par un autre groupe de recherche six ans plus tard (Lygo *et al.*, 2001). Dans leur publication, ces chercheurs anglais développent une stratégie (figure 1.21) extrêmement similaire à celle de Pedregal et Nájera, à la différence près qu'ils utilisent un catalyseur chiral et qu'ils n'ont pas besoin de palladium.

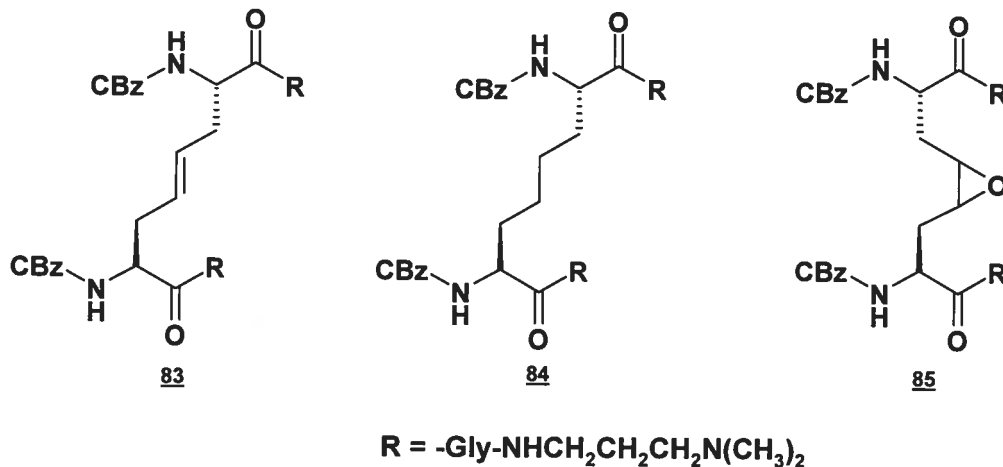
Figure 1.21: Synthèse d'un dérivé de l'acide 2,7-diaminosubérique par Lygo *et al.*



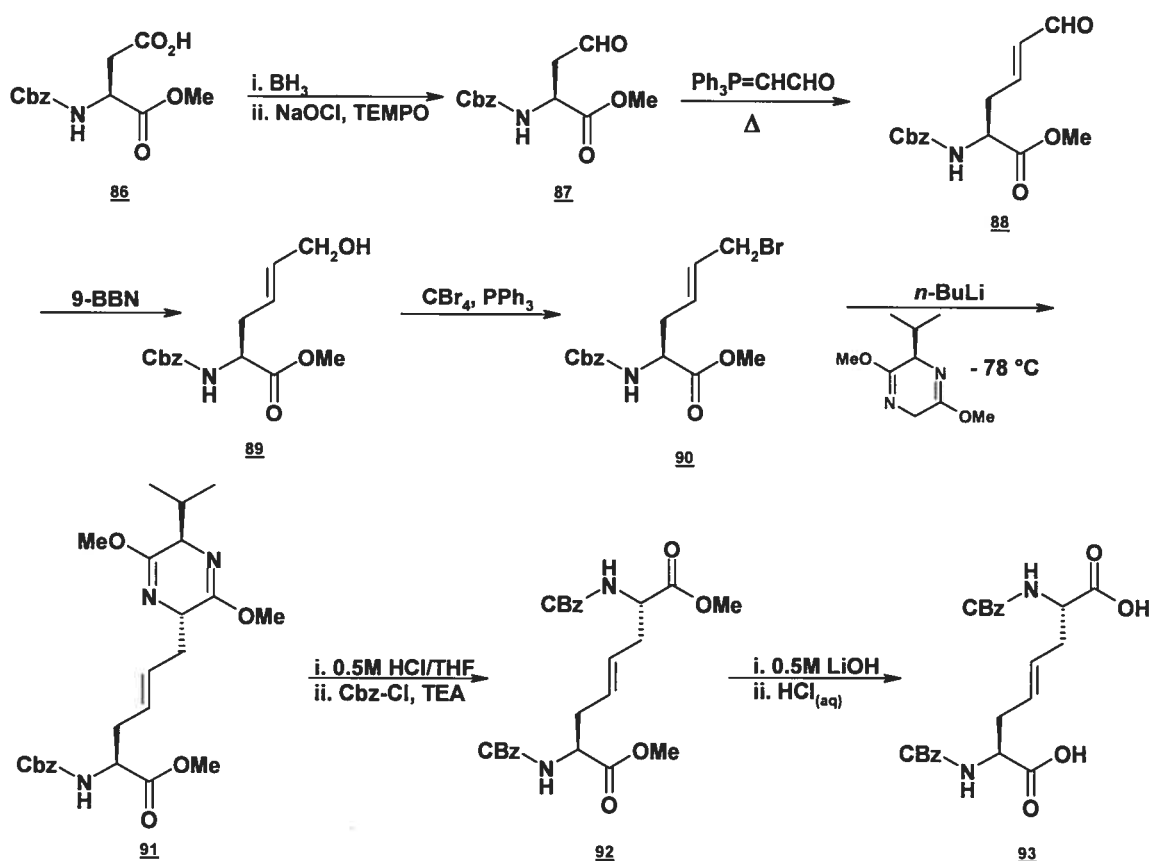
Malheureusement, les rendements demeurent modestes (49% pour l'alkylation et 56% pour l'hydrogénation), bien que le rendement global soit plus élevé que celui obtenu par les Espagnols pour une synthèse non diastéréosélective. Néanmoins, l'énantiosélectivité (> 95% e.e.) et la diastéréosélectivité (82% d.e.) sont très acceptables.

Le groupe d'Alberg présente en 2000 ses travaux sur de possibles inhibiteurs de la Trypanothione reductase (Garrard *et al.*, 2000). Trois cibles envisageables, présentées en figure 1.22, sont identifiées par le groupe.

Figure 1.22: Possibles inhibiteurs de la Trypanothione reductase ciblés par Alberg

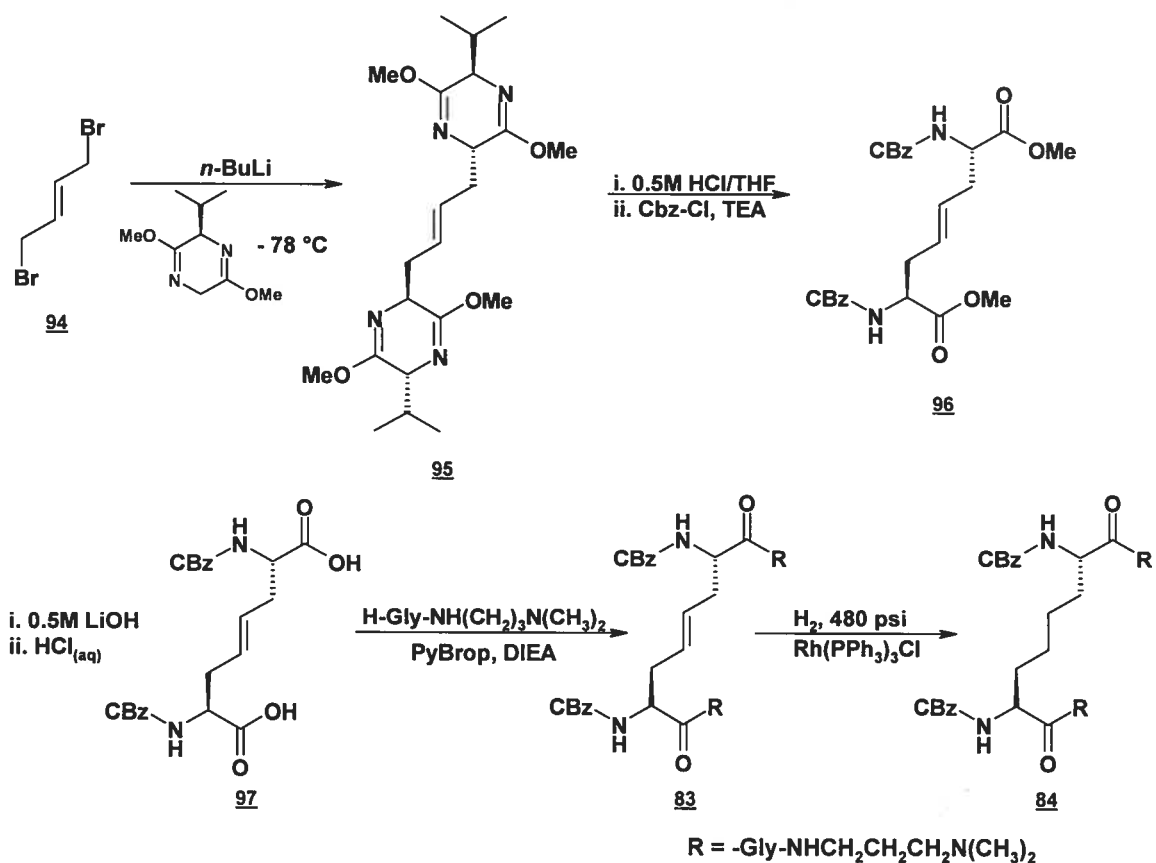


Ils fondent particulièrement beaucoup d'espoirs sur l'époxyde **85**, qu'ils entrevoient comme un inhibiteur irréversible potentiel. Leur première route d'accès à l'analogue de l'acide 2,7-diaminosubérique est très élégante (figure 1.23).

Figure 1.23: Première voie de synthèse d'un dérivé de l'acide 2,7-diaminosubérique de Garrard *et al.*

Pour cette route synthétique, la molécule cible **93** est construite à partir de l'acide aspartique selon une oléfination *trans* par réaction de Wittig et l'installation énantiométrique de l'autre extrémité amino-acidique par une dihydropyrazine de Schöllkopf.

Mécontents du nombre élevé d'étapes entraînant un rendement plutôt faible de cette première synthèse, ils développent une autre route plus efficace basée sur la dialkylation allylique (figure 1.24).

Figure 1.24: Deuxième voie de synthèse d'un dérivé de l'acide 2,7-diaminosubérique de Garrard *et al.*

La première étape de dialkylation avec le réactif de Schöllkopf donne un rendement passable de 52% mais les auteurs ne mentionnent pas leurs ratios de stéréoisomères.

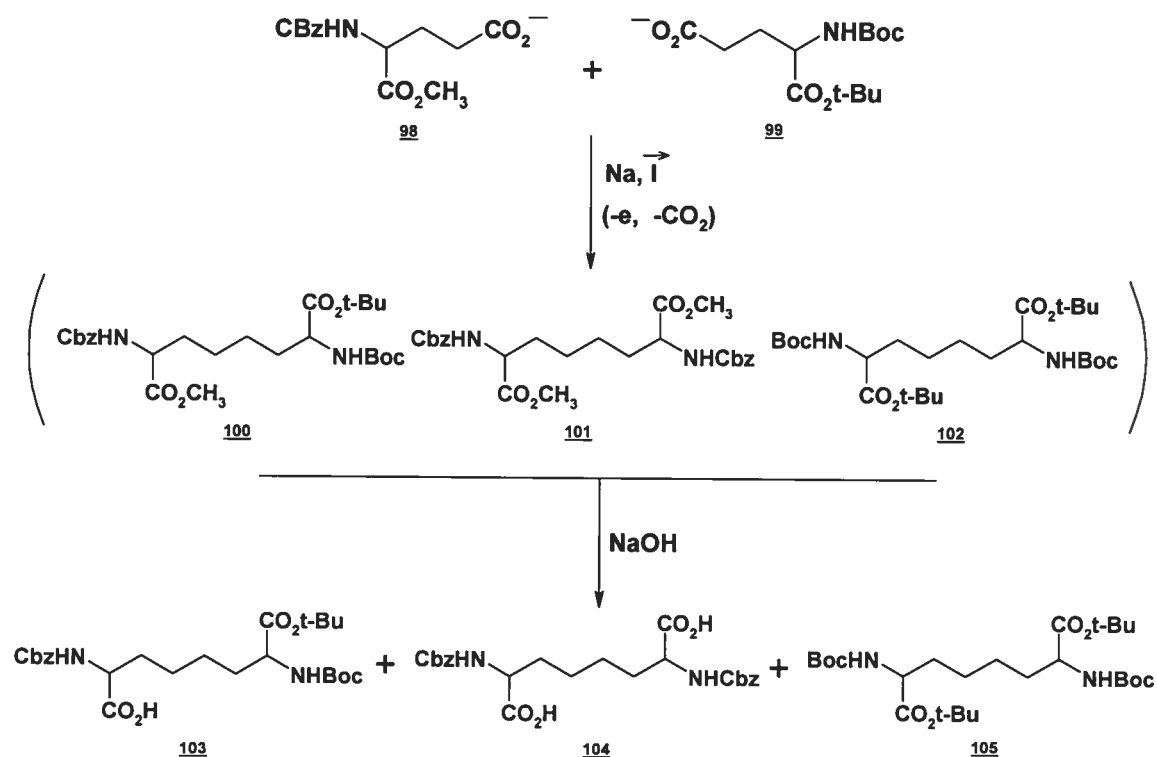
Encouragés par ces succès, les chercheurs tentent d'obtenir l'époxyde **85**. Le succès s'arrête là : bien qu'il leur semble que les réactions fonctionnent bien (autant l'oxydation de l'alcène par le *m*-CPBA que par le diméthylidioxirane), il leur est impossible d'isoler le produit puisqu'il se décompose.

Les auteurs soumettent les molécules **83** et **84** à un test d'inhibition de la trypanothione reductase et obtiennent des résultats très modestes. Ils mentionnent dans l'article qu'ils continuent leurs tentatives pour obtenir un époxyde par des modifications à leur structure originale.

1.2.3 Quelques autres synthèses dignes de mention

Au fil des ans, quelques synthèses ne rentrant pas dans les deux premières catégories ont été réalisées. Cette section en présentera trois dignes d'intérêt.

Veber a présenté, en 1980, une méthode mettant à profit l'électrolyse de Kolbe (Nutt *et al.*, 1980) (voir figure 1.25).

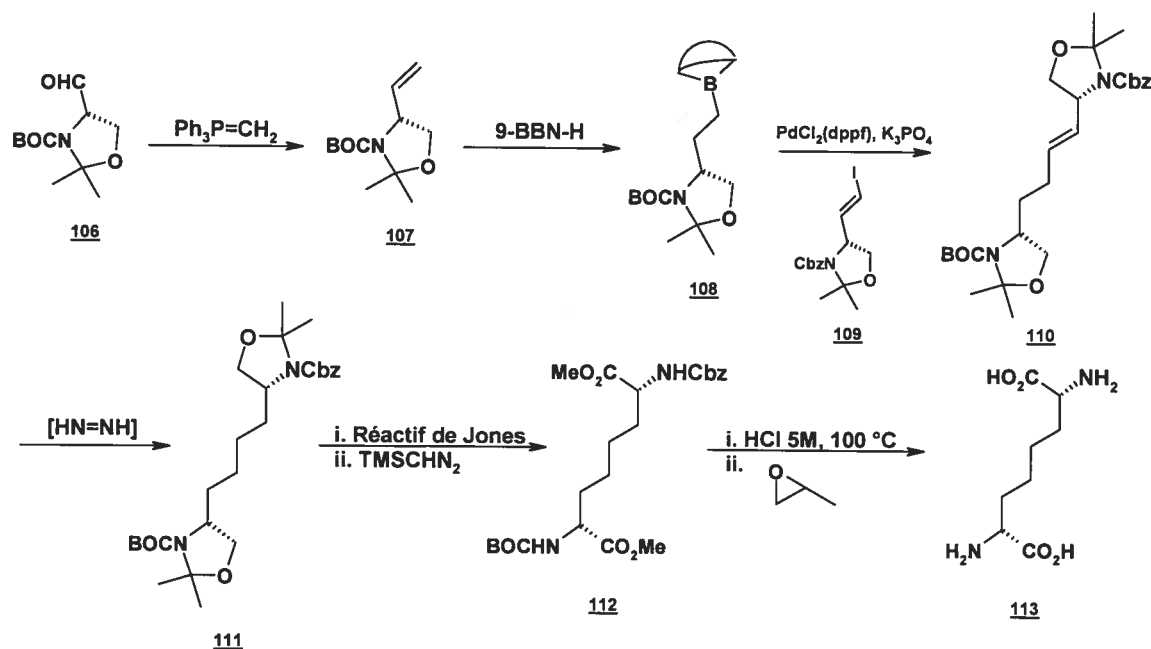
Figure 1.25: Synthèse d'un dérivé de l'acide 2,7-diaminosubérique de Nutt *et al.*

La stéréochimie est celle des réactifs de départ (les dérivés L- et D-glutamate pouvant être utilisés) et le produit désiré par les chercheurs est bien évidemment le produit non symétrique, qui permet une différenciation entre les deux extrémités de la molécule. Tel qu'attendu intuitivement, l'étape d'électrolyse donne un mélange statistique des trois produits possibles, dans un rendement global passable de 50%. La séparation des esters étant impossible, une saponification est nécessaire pour différencier les produits.

Cette synthèse a comme plus grand avantage le peu d'étapes qu'elle comprend. Malheureusement, bien que les réactifs soient abondamment disponibles, le rendement très faible du produit désiré (environ 30% sur une échelle de 10 g de réactif), dû particulièrement à l'impossibilité de contrôler la formation des produits de réaction, rend cette méthode plus coûteuse pour la production à large échelle. De plus, la nécessité de travailler avec le sodium métallique et d'installer un montage pour l'électrochimie rend la synthèse moins attrayante.

En 2002, le groupe de Taylor présente sa synthèse de l'acide diaminosubérique (Collier *et al.*, 2002). Partant de l'aldéhyde de Garner **106**, cette route (figure 1.26) est bâtie sur un couplage de Suzuki en étape-clé.

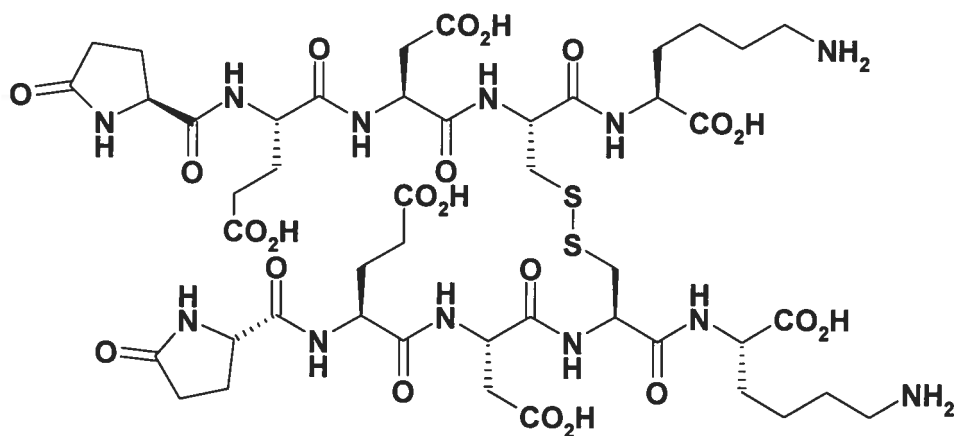
Figure 1.26: Synthèse de l'acide 2,7-diaminosubérique par Collier *et al.*



Partant d'une molécule chirale, **106**, les chercheurs n'ont bien sûr pas besoin de se préoccuper des réactions énantiosélectives, ce qui est tout à leur avantage. La plupart des étapes fonctionnent relativement bien (le couplage de Suzuki donne un rendement acceptable de 67%). Le talon d'Achille de cette synthèse se situe à l'utilisation du très farouche réactif de Jones : cette oxydation ne se fait qu'en un rendement de 49%, très coûteux pour une avant-dernière étape.

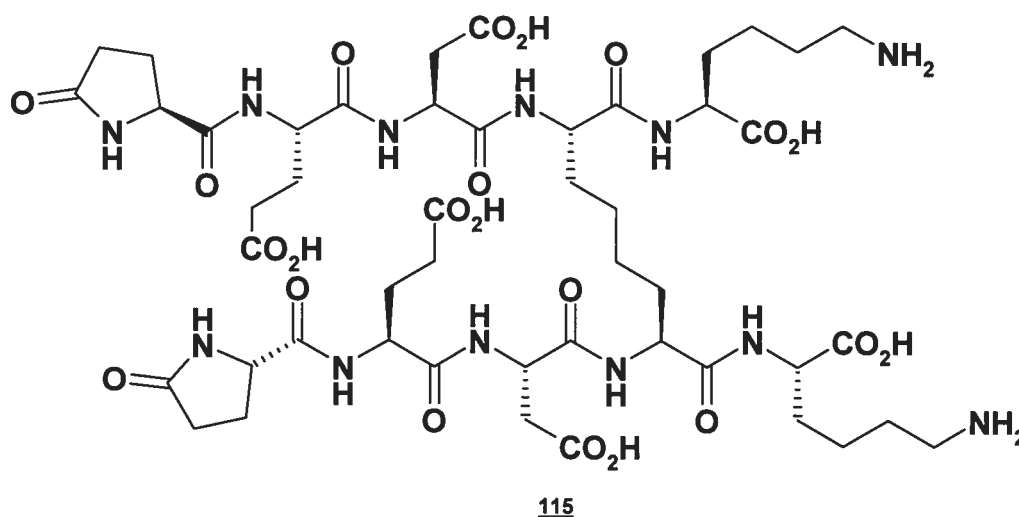
Un des exemples les plus patents de l'augmentation de la stabilité d'un dérivé de produit naturel incluant un lien carbone-carbone en lieu et place du pont disulfure a été démontré par Bhatnagar (Alberts *et al.*, 1993). Il a tout d'abord ciblé le peptide hématostimulateur **114** (figure 1.27), favorisant l'hématopoïèse, reconnu pour ses propriétés *in vitro* (Veiby *et al.*, 1992) mais toujours impossible à étudier *in vivo* à cause de l'instabilité du pont disulfure.

Figure 1.27: HP-5b, un peptide hématostimulateur



Cherchant à obtenir un dérivé stable en milieu physiologique, les chercheurs ont synthétisé le composé **115** (figure 1.28), incorporant l'acide 2,7-diaminosubérique.

Figure 1.28: Dérivé de HP-5b synthétisé par Alberts *et al.*



Leurs études ont démontré que ce composé se départit de l'instabilité du produit naturel tout en conservant ses propriétés hématopoïétiques (DeMarsh *et al.*, 1994).

Dans ce cas, on prouve que le lien carbone-carbone ne nuit pas aux facultés naturelles de la molécule tout en permettant une stabilisation essentielle à son usage pharmaceutique éventuel.

1.3 Objectifs de recherche

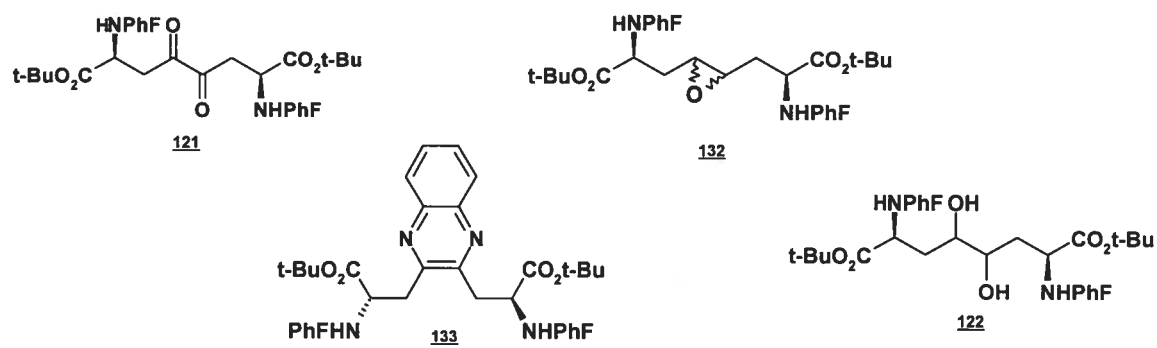
Comme le démontre cette revue des travaux effectués autour de l'acide 2,7-diaminosubérique, il existe un grand intérêt pour des dérivés de cet acide qui arboreraient une certaine diversification sur les carbones centraux. Cependant, tel

qu'on l'a vu, de tels produits n'ont été que rarement synthétisés, la plupart des travaux n'offrant que peu ou pas de diversité.

Il est bien établi que le pont disulfure peut lier deux parties d'une protéine qui seraient autrement très éloignées, permettant souvent ainsi la formation d'un site actif essentiel à la fonction de la protéine. Alors que le remplacement d'un pont disulfure par une liaison carbone-carbone ne sert qu'à renforcer ce lien, l'impact de l'incorporation d'une molécule complètement différente équipée d'une fonctionnalité spécifique est quant à lui encore inconnu. Il est raisonnable de croire qu'une telle incorporation modifierait les propriétés de la protéine.

L'objectif de cette recherche est de développer des méthodes de synthèse de dérivés de l'acide 2,7-diaminosubérique contenant des fonctions oxygénées et des hétérocycles. Les deux prochains chapitres aborderont différentes stratégies pour apporter la diversité recherchée au centre de la molécule et présenteront entre autres la synthèse des composés illustrés dans la figure 1.29.

Figure 1.29 Quelques molécules qui seront présentées



2 SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS PORTANT DES HÉTÉROATOMES EN POSITIONS CENTRALES

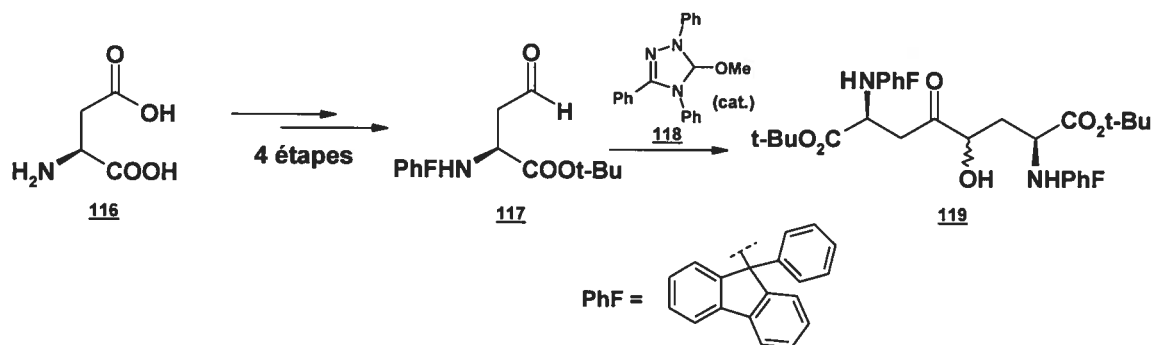
2.1 Introduction

L'oxygène, l'azote et le soufre sont des atomes d'une importance cruciale dans la nature. Leur polarité intrinsèque leur permet des interactions électroniques dipolaires avec d'autres atomes (le plus souvent un atome d'hydrogène) et leur seule présence modifie la distribution des charges sur la molécule les abritant. Ils participent entre autres aux ponts hydrogène dont l'effet sur la conformation spatiale et sur l'activité des protéines appartient maintenant à l'Histoire.

Il allait donc de soi que nous ciblions l'étude sur des molécules arborant un ou plusieurs hétéroatomes dans différentes fonctions en positions centrales.

Heureusement, un travail préliminaire existait déjà à l'intérieur du groupe : un squelette d'acide 2,7-diaminosubérique muni d'atomes d'oxygène avait été préalablement synthétisé (Dietrich et Lubell, 2003) (figure 2.1). Cette synthèse se fait à partir de l'acide aspartique (**116**) en cinq étapes. La condensation acyloïne finale donne la charpente parfaite pour débiter les travaux (la molécule **119**).

Figure 2.1 Synthèse du (2*S*,5*RS*,7*S*)-Di-*tert*-butyl 5-Hydroxy-4-oxo-2,7-bis[*N*-(PhF)amino]suberate par Dietrich et Lubell

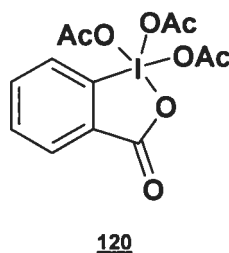


2.2 Synthèse de la dicétone vicinale

Malheureusement, la condensation acyloïne ne permet aucune diastéréosélectivité et les deux diastéréoisomères sont inséparables. Un bon moyen de contourner ce problème est l'élimination pure et simple de ce centre chiral et ce par l'oxydation de l'alcool. L' α -céto cétone **121** ainsi obtenue possède l'intéressante propriété qu'elle est C2-symétrique. En conséquence, peu importe comment elle serait incorporée à l'intérieur d'une protéine dont elle ferait partie, on obtiendrait le même résultat. De plus, ces deux fonctions cétone côte à côte pourront établir de faibles interactions dipolaires avec d'autres régions de la protéine qui pourraient s'avérer significatives.

Après un essai infructueux avec le périodine de Dess-Martin (**120**, figure 2.2) (Dess et Martin, 1983), la réussite est venue par la méthode développée par Ley (Ley *et al.*, 1994).

Figure 2.2 Le périodinanane de Dess-Martin



Dans cette méthode, l'agent oxydant est le 4-méthylmorpholine *N*-oxide, qui, couplé au tetrapropylammonium perruthenate en quantité catalytique, permet une oxydation très douce et efficace, donnant de bons résultats à température ambiante.

Figure 2.3 Synthèse de l' α -céto cétone 121

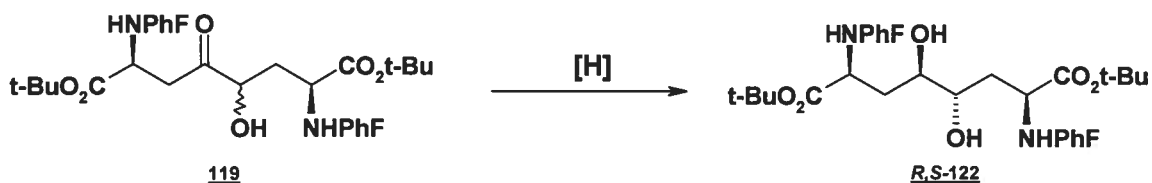
Cette réaction (figure 2.3) se doit d'être conduite sous atmosphère scrupuleusement anhydre; on utilise même à cette fin du tamis moléculaire concassé. En conditions typiques, deux équivalents de NMO accompagnés de 0,1 équivalent du catalyseur sont utilisés. L' α -céto cétone 121 est obtenue dans un excellent rendement de 92% en un temps cependant assez long de 48 heures. Bien entendu, ce long temps de réaction est explicable en partie par la nature de

l'oxydant, très doux, mais aussi et surtout par la présence des groupements phénylfluorényles très encombrants. La purification du produit se fait par une simple filtration sur silice. Les spectres de caractérisation de ce produit sont placés en annexe A.

2.3 Réduction de la dicétone : formation de diols vicinaux

La fonction hydroxyle apporte de nouvelles caractéristiques à la molécule : le degré d'oxydation plus bas de l'oxygène dans cette fonction permet une plus grande interaction dipolaire. Puisque la condensation acyloïne nous donne un produit possédant déjà un alcool (sur un centre stéréogénique racémique), la première stratégie envisagée pour obtenir le diol impliquait la réduction de la cétone sur cette acyloïne **119**. Le désagrément causé par la présence des deux diastéréoisomères inséparables aurait pu être éliminé par la recherche du seul et unique diol *anti* possible ***R,S*-122** (figure 2.4).

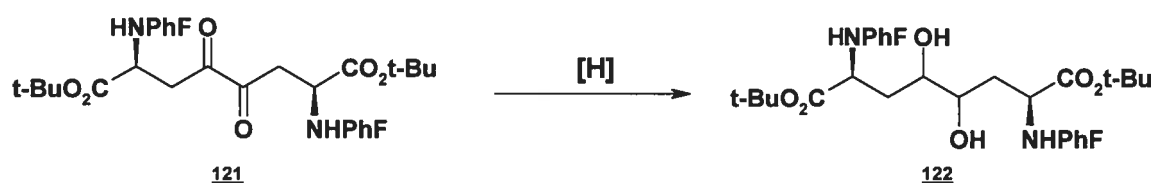
Figure 2.4 Réduction de l'acyloïne vers le diol *anti*



À cette fin, plusieurs agents réducteurs, allant du borane au Superhydride™, en passant par les borohydrures communs et les Selectrides™, ont été utilisés, malheureusement sans aucun résultat probant, l'atteinte d'une quelconque sélectivité demeurant impossible.

Il a donc fallu se réorienter vers la deuxième option, tenter d'y arriver via la dicétone **121**, compromis qui rajoute une étape à la synthèse (figure 2.5).

Figure 2.5 Réduction de la dicétone vers le diol

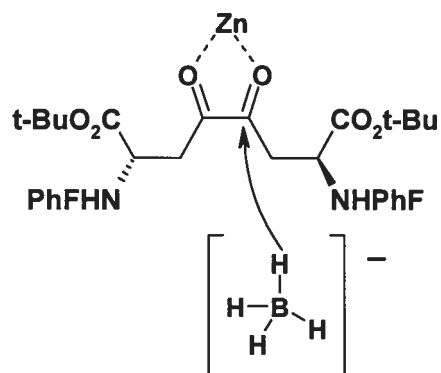


Pour tenter d'obtenir la meilleure diastéréosélectivité possible, nous avons ciblé les borohydrures, des agents réducteurs doux, comme réactifs idéaux. Le borohydrure de lithium et le borohydrure de sodium n'ont pas donné de résultats intéressants alors que c'est finalement avec le *bis*-borohydrure de zinc (Zn(BH₄)₂) que les résultats les plus encourageants se sont dévoilés.

Le zinc a la caractéristique attrayante d'être un ligand bidentate, ce qui lui permet de se lier en complexe avec les deux atomes d'oxygène vicinaux, augmentant ainsi

la rigidité de la molécule et améliorant les possibilités d'une réaction diastéréosélective (figure 2.6).

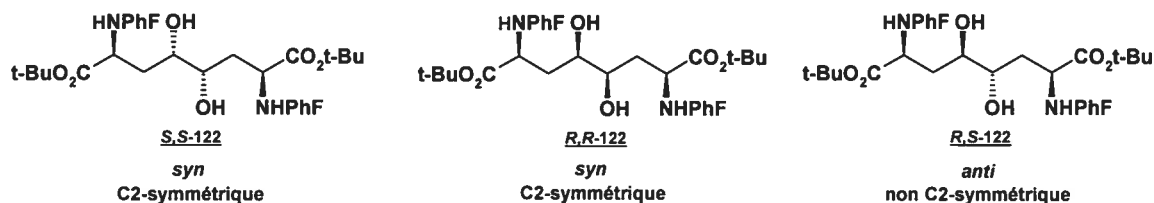
Figure 2.6 Complexe de zinc formé lors de la réaction de réduction



Suite à cette réaction, la CCM montre deux produits de polarités subtilement différentes, pouvant être séparés par chromatographie sur colonne de silice.

Toutefois, le produit minoritaire n'étant que très légèrement plus polaire, il a été impossible à purifier.

Figure 2.7 Les produits de réaction possibles lors de la réduction de la dicétone

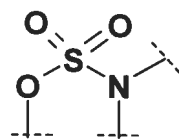


Après cette difficile séparation imparfaite par chromatographie, deux diastéréoisomères sont obtenus dans un ratio approximatif de 4 : 1 (voir figure 2.7 pour une illustration des différents produits possibles). On remarque assez aisément que les produits C2-symétriques *S,S-122* et *R,R-122* présenteront quatre signaux distincts sur le spectre RMN ^1H , outre ceux provenant des groupements protecteurs et des hétéroatomes, tandis que le produit non C2-symétrique *R,S-122* devrait en présenter huit. La même observation devrait être faite sur le spectre ^{13}C . Le produit majoritaire étant le moins polaire, il est facile d'obtenir un produit pur permettant une véritable caractérisation. L'analyse du spectre RMN ^1H nous montre sans équivoque que le produit majoritaire est C2-symétrique (il s'agit donc soit de *R,R-122* ou de *S,S-122*). Les protons des carbones portant la fonction amino-acidique sortent à plus haut champ (δ 3.32 ppm) en multiplet; les protons des carbones portant l'alcool (δ 2.80 ppm) et les méthylènes (δ 1.56 ppm) formant également des multiplets à champ plus bas. Pour identifier clairement ce produit majoritaire, nous aurions dû pousser un peu plus loin le travail. En effet, nous aurions pu envisager de préparer les oxazolidines selon la méthodologie développée par Garner (Garner et Min Park, 1987) ou même la préparation d'un quelconque acétal à partir du diol vicinal. Cette cyclisation des fonctions hétéroatomiques auraient permis de rigidifier la structure et aurait dès lors rendue possible l'analyse poussée par RMN deux dimensions, résolvant probablement ainsi le mystère de la stéréochimie de ce produit majoritaire.

Tel que mentionné, nous avons été incapables d'obtenir du produit minoritaire aucunement contaminé par le majoritaire et dès lors de pouvoir bien identifier tous les signaux du spectre RMN ^1H de ce mélange. Il semble toutefois probable de par le nombre de signaux plus élevé retrouvé sur le spectre que ce produit minoritaire ne soit pas C2-symétrique (ce ne pourrait donc être que le produit *anti* **R,S-122**). Un spectre de masse basse résolution arborant uniquement le pic moléculaire attendu vient tout de même donner un indice supplémentaire que le produit minoritaire est bien un diastéréoisomère du diol **122**. La caractérisation du diol majoritaire se retrouve en annexe B. Un spectre RMN ^1H d'un mélange comprenant le produit minoritaire est également placé dans cette annexe.

2.4 Incursions vers le sulfamidate

Figure 2.8 La fonction sulfamidate

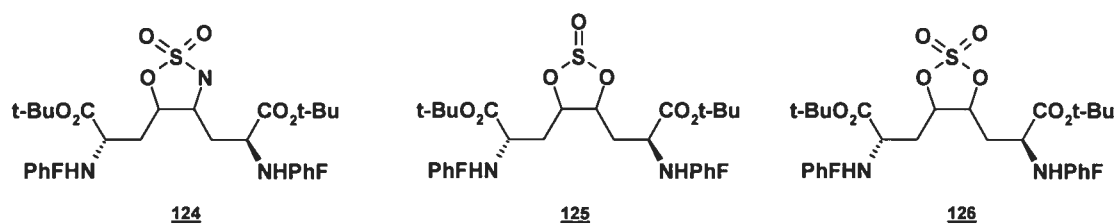


L'incorporation d'une fonction sulfamidate (voir figure 2.8) donne une molécule intéressante pas nécessairement comme tel, mais plutôt comme intermédiaire vers d'autres molécules. En effet, un sulfamidate peut être un excellent partenaire pour

une réaction de substitution nucléophile (Melendez et Lubell, 2003). On pourrait donc facilement imaginer une intéressante diversité de nouvelles molécules arborant une fonction quelconque aux côtés d'une amine sur les carbones centraux. Le fait que le sulfamidate soit cyclique apporte également une certaine rigidité à la conformation spatiale de la molécule, ce qui pourrait jouer un rôle important dans cette éventuelle substitution nucléophile.

Notre regard s'est donc tourné vers la préparation, à partir du diol vicinal, d'un hétérocycle construit sur les deux alcools. Notre premier centre d'intérêt a été la confection du sulfite et du sulfate.

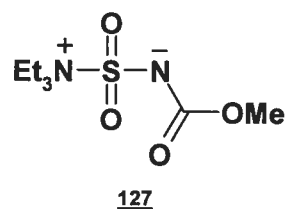
Figure 2.9 Molécules arborant le sulfamidate (124) le sulfite (125) et le sulfate (126) cycliques



Les rendements étant au mieux très faibles lors des réactions du diol avec le chlorure de thionyle (SOCl₂) et le chlorure de sulfuryle (SO₂Cl₂) (dans les deux cas, la seule indication d'une formation du produit a été la présence du pic moléculaire sur le spectre de masse et les réactions semblaient plutôt donner des produits de dégradation), nous nous sommes penchés vers la préparation du

sulfamidate cyclique **124**. Pour ce faire, le meilleur réactif apparaissait être celui développé par Burgess (Burgess *et al.*, 1973).

Figure 2.10 Le réactif de Burgess



Malheureusement, encore une fois dans ce cas, la tentative de réaction entre le réactif de Burgess (**127**, figure 2.10) et le diol vicinal majoritaire **122** s'est soldée par un échec, ne fournissant que du produit de dégradation accompagné d'un peu de produit de départ.

2.5 Synthèse de l'époxyde

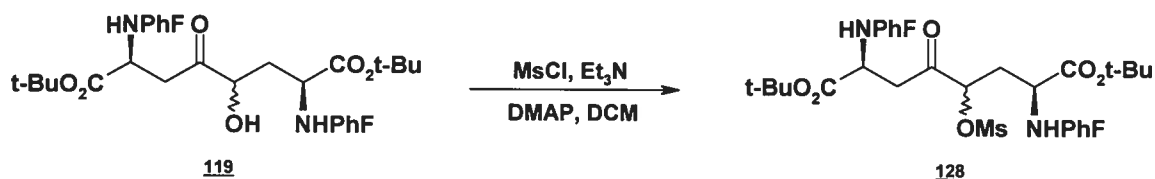
L'époxyde est, de l'avis de plusieurs, l'une des fonctions les plus fascinantes et les plus utiles de la chimie organique. La tension de cycle inhérente à un cycle à trois membres de même que la polarité de l'oxygène font de l'époxyde un partenaire de choix pour une réaction de substitution nucléophile. La présence de l'atome d'oxygène permet aussi des interactions polaires qu'un simple cyclopropane ne permettrait pas, de même qu'une solubilité accrue. Il semblait donc tout naturel que nous ciblions le dérivé de l'acide 2,7-diaminosubérique arborant l'époxyde.

Ayant déjà à notre disposition quelques molécules munies de fonctions oxygénées utilisables, nous avons tourné notre attention vers une époxydation par fermeture de cycle plutôt que vers toute autre stratégie connue.

La voie de synthèse qui s'est avérée la plus viable avait comme point de départ l'acyloïne **119**. Ce réactif n'est pas diastéréomériquement pur, mais il peut tout de même nous donner la chance d'obtenir un produit arborant la fonction recherchée et de valider une voie de synthèse qui pourra être reprise plus tard avec un réactif diastéréomériquement pur, le cas échéant.

En première étape, il faut transformer l'alcool en bon groupe partant. On choisira à cette fin le mésylate (figure 2.11).

Figure 2.11 Première étape vers l'époxyde : préparation du mésylate **128**



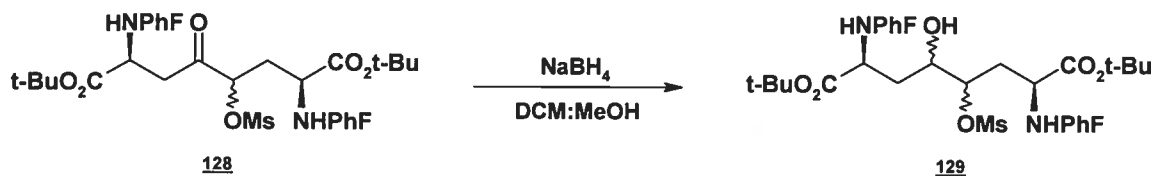
Pour cette réaction très simple, il suffit de dissoudre l'acyloïne **119** dans le dichlorométhane et de rajouter la triéthylamine, la *N,N*-diméthylaminopyridine,

puis le chlorure de méthylsulfonyle goutte-à-goutte. On complète la réaction en trois heures à température ambiante.

Comme on pouvait l'anticiper, le mésylate de la molécule **128** semblait peu stable sur silice. En effet, un nouveau produit moins polaire était formé en quantité non négligeable lors de la purification par chromatographie sur colonne. L'hypothèse la plus probable est la formation par élimination du système α,β -insaturé thermodynamiquement favorisé (un ion moléculaire correspondant à ce produit d'élimination a pu être observé par spectrométrie de masse basse résolution). Il fut donc impossible de purifier davantage cet intermédiaire et il a dû être utilisé tel quel pour l'étape suivante.

La deuxième étape (figure 2.12) consistait en la réduction de la cétone pour en faire le nucléophile de la réaction de fermeture de l'époxyde. Le borohydrure de sodium, parmi tous les agents réducteurs testés, s'est avéré le meilleur réactif pour cette réaction.

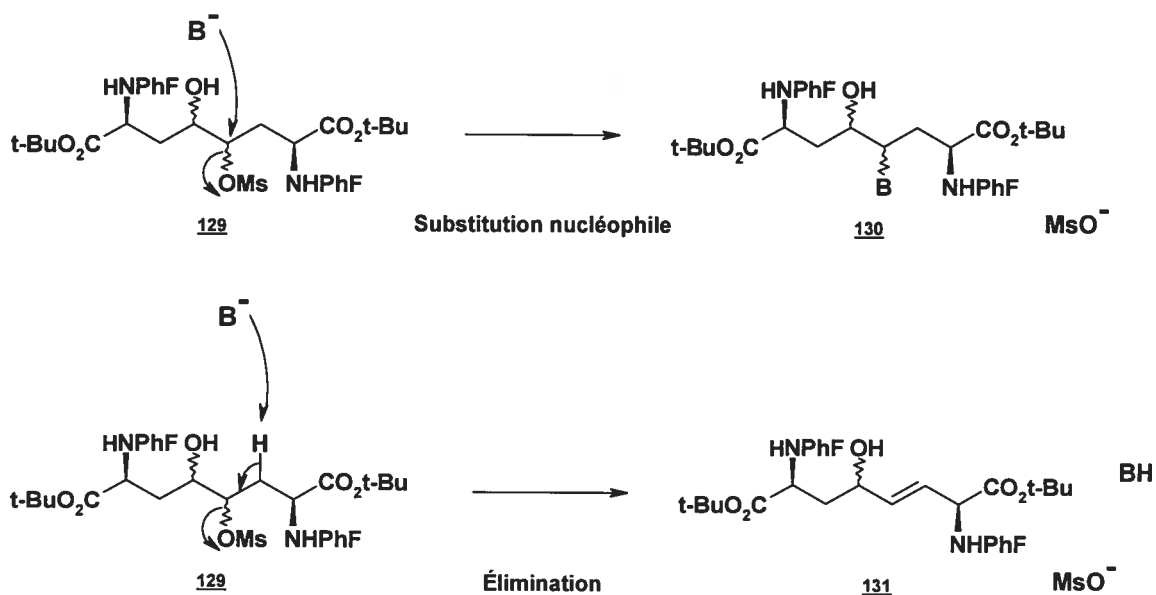
Figure 2.12 Deuxième étape vers l'époxyde : Réduction de la cétone



La réaction se fait dans un mélange 2 : 1 de dichlorométhane et de méthanol initialement à 0 °C pour l'ajout de borohydrure de sodium, puis à température ambiante pour les trois heures que dure la réaction. Encore une fois pour des raisons d'instabilité du produit intermédiaire **129**, on doit l'utiliser sans plus ample purification pour l'étape finale.

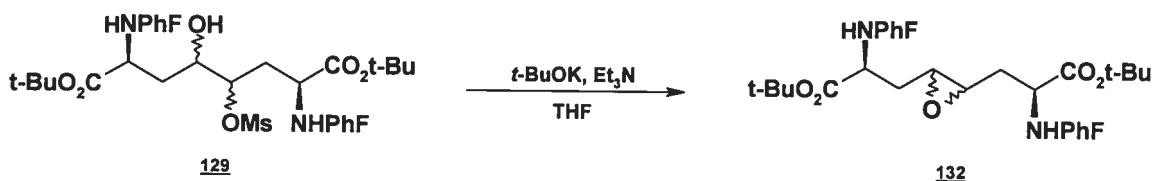
Cette dernière étape, l'étape clé, comporte la fermeture de l'époxyde (figure 2.14). Le choix de l'agent basique pour la réaction est de la plus haute importance. Cette base doit déprotonner l'alcool; elle ne doit pas faire une substitution nucléophile par déplacement du mésylate ou la réaction d'élimination qui donnerait l'alcène (ces réactions indésirables sont présentées en figure 2.13).

Figure 2.13 Les réactions indésirables : la substitution nucléophile et l'élimination



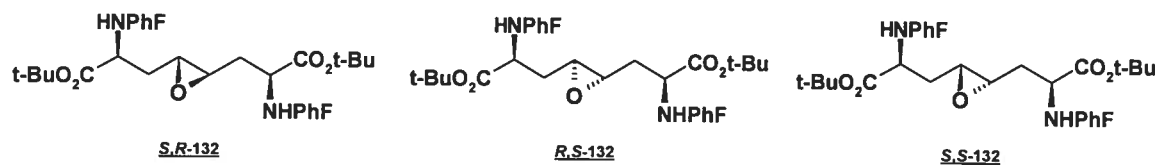
Pour ce faire, une base stériquement encombrée apparaît comme le meilleur choix. Ce choix s'est donc porté vers le *tert*-butanolate de potassium.

Figure 2.14 Fermeture de l'époxyde



L'addition de la triéthylamine puis du *tert*-butanolate de potassium se fait à une solution de mésylate **129** dissous dans le THF à 0 °C. La réaction prend par la suite douze heures, à température ambiante, à se compléter. Après l'extraction, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice pour donner un solide blanc.

Figure 2.15 Les différents diastéréoisomères de l'époxyde



Comme on s'y attendait, la caractérisation RMN de ce produit illustre que nous ne sommes pas en présence d'un produit pur (l'hypothèse avancée basée sur notre prémisses est qu'il y aurait mélange de diastéréoisomères (voir figure 2.15 pour l'illustration des trois diastéréoisomères possibles)). Puisque le produit est impur, nous ne pouvons donc pas prouver hors de tout doute que nous avons un époxyde

mais les nouveaux signaux autour de 3.10 ppm sur le spectre RMN ^1H nous donnent un indice valable.

Si on essaie de pousser un peu plus l'analyse de la caractérisation du mélange de produits pour tenter d'identifier les diastéréoisomères, on peut s'attarder aux signaux des méthylènes sur le spectre RMN ^{13}C . Le spectre DEPT 135 nous montre que nous n'avons que trois signaux provenant de méthylènes. Bien qu'il soit douteux de tenter de tirer des conclusions d'ordre quantitatif basées sur les signaux d'un spectre RMN ^{13}C , on peut observer que le pic sortant à 38.8 ppm est moins intense que les deux sortant à 34.77 et 34.5 ppm. Le pic à 38.8 ppm pourrait donc possiblement provenir d'un produit minoritaire. Puisqu'il n'y aurait qu'un signal de méthylène pour ce produit minoritaire, ce ne pourrait qu'être *S,R-132* ou *R,S-132* qui sont tous deux C2-symétriques. L'époxyde *S,S-132* serait donc responsable des deux autres signaux méthylènes (34.77 ppm et 34.5 ppm) et serait dès lors notre produit majoritaire. D'un autre côté, si on s'attarde aux signaux des carbones portant l'époxyde, on peint un portrait quelque peu différent. En effet, on semble toujours retrouver la trace de ce produit minoritaire (cette fois à l'aide d'un pic moins intense à un déplacement de 55.93 ppm), mais on trouve maintenant cinq autres pics très rapprochés (55.00, 54.96, 54.79, 54.68 et 54.37 ppm). Notre produit majoritaire non C2-symétrique *S,S-132* nous donnerait donc maintenant cinq signaux distincts pour seulement deux carbones non équivalents. Cette incongruité est difficile à expliquer et nous ne pouvons donc pas fournir de

preuves sur la stéréochimie des différents époxydes 132 qui auraient été synthétisés. Cependant, une hypothèse d'explication qui vaudrait peut-être la peine d'être vérifiée serait la présence de rotamères provenant de la rotation des liens carbone-azote qui amènerait ces quelques signaux non équivalents.

Par malheur, tous les systèmes d'éluants essayés montrent que les différents produits (les diastéréoisomères présumés) ont exactement le même R_f . Malgré ce point décevant, nous avons tout de même de bonnes raisons de croire que nous obtenons un mélange de diastéréoisomères d'un dérivé de l'acide 2,7-diaminosubérique arborant l'époxyde, 132, dans un rendement global (sur les trois étapes) de 66%. La caractérisation de ce mélange de produits est placée en annexe C. Pour compléter ce pan de recherche, il aurait été possible de faire une réaction d'ouverture de l'époxyde, par exemple avec un azidure selon la procédure décrite par Nugent (Nugent, 1992), réaction qui aurait fourni une nouvelle molécule pouvant être caractérisée pour confirmer la formation originale de notre époxyde. Bien entendu, il faudrait également arriver à synthétiser le produit diastéréomériquement pur pour vraiment donner de la valeur à cette expérience. Pour ce faire, il faudrait explorer la réduction diastéréosélective partielle de la dicétone vicinale 121. En effet, s'il était possible de réduire une seule des deux cétones de la molécule de manière diastéréosélective, nous pourrions travailler avec un produit de départ diastéréomériquement pur et espérer conserver cette caractéristique dans le produit final. Les travaux récents de Kahn, dans lesquels il

développe une telle réaction sur un bicyclic, pourraient d'ailleurs représenter une porte d'entrée vers cette voie (Kahn *et al.*, 2004).

2.6 Préparation et déprotection de la quinoxaline

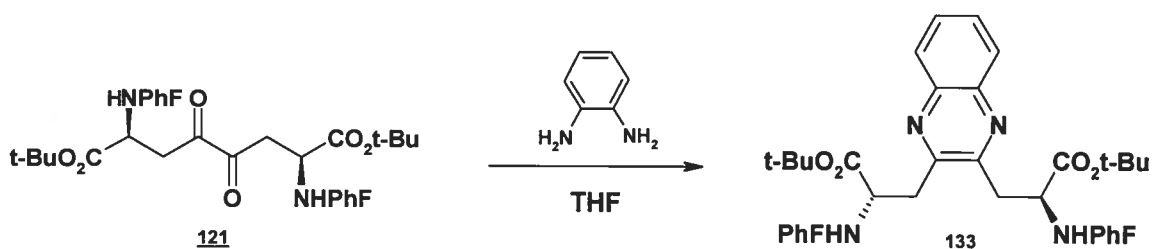
L'introduction d'une fonction quinoxaline représente un ajout intéressant encore une fois d'un point de vue d'interactions à l'intérieur d'une protéine. En effet, les noyaux aromatiques sont reconnus pour leurs interactions de type « π -stacking » dans lesquelles les cycles aromatiques « s'empilent » les uns sur les autres, ce qui permet une délocalisation favorable des électrons π entre orbitales de différents systèmes aromatiques. La somatostatine, une hormone sécrétée par les îlots de Langerhans du pancréas, est un bel exemple de banc d'essai pour des expériences impliquant le « π -stacking » puisque cette protéine possède une interaction de ce type entre deux résidus phénylalanine (Holladay et Puett, 1976). Des pionniers comme Hirschmann ont d'ailleurs fait avancer la science en remplaçant dans un premier temps ce lien électrostatique par un lien disulfure et en prouvant que l'activité biologique était conservée (Veber *et al.*, 1978) et plus récemment en remplaçant les phényles par des pyrazines (Neelamkavil *et al.*, 2005). Dans ce dernier article, les auteurs démontrent que les résidus prenant part au lien π sont également directement impliqués dans l'interaction avec le récepteur physiologique de cette hormone. Dès lors, le résultat initial voulant qu'un

analogue où il y a eu substitution par un simple pont disulfure donne les mêmes propriétés biologiques que l'hormone naturelle prend encore plus d'importance. Cette quinoxaline pourrait donc se tailler une place prépondérante dans l'optique de cette recherche grâce à des propriétés intéressantes en milieu physiologique. On peut entre autres envisager qu'elle puisse interagir avec différents acides aminés tels la phénylalanine, le tryptophane, la tyrosine et l'histidine. De plus, puisque la quinoxaline possède deux atomes d'azote, la solubilité physiologique sera nettement améliorée par rapport à un noyau naphthalène déficient en électrons avec tout de même un effet « π -stacking » similaire.

2.6.1 Formation de la quinoxaline

La réaction la plus connue et la plus efficace pour former une imine est celle entre un carbonyle et une amine. Ayant en notre possession une α -céto cétone, **121**, la quinoxaline **133** pouvait donc être conçue en faisant la réaction avec la diamine appropriée (figure 2.16).

Figure 2.16 Réaction de la dicétone avec le 1,2-diaminobenzène : formation de la quinoxaline



Cette réaction fonctionne très bien avec 1,5 équivalent de 1,2-diaminobenzène; il n'est même pas nécessaire d'y ajouter un acide de Lewis pour activer les cétones. La réaction est complète après douze heures à température de la pièce et, après une simple filtration sur couche de silice, fournit la quinoxaline **133** en un rendement quantitatif de 100%. Encore une fois, le produit est C2-symétrique, ce qui simplifie grandement le spectre RMN. Les pics caractéristiques de cette molécule sont donc beaucoup plus faciles à observer puisqu'ils sont moins nombreux, les nouveaux pics aromatiques étant bien sûr les meilleures preuves de la formation de la quinoxaline. La caractérisation de ce produit est placée en annexe D.

2.6.2 Déprotection des fonctions amino-acidiques de la quinoxaline

La quinoxaline **133** étant probablement, parmi toutes nos molécules synthétisées, la plus robuste, elle apparaissait comme le meilleur cobaye sur lequel réaliser les essais de déprotection des fonctions amino-acidiques. Il est notoire que l'ester tert-butylique et le phénylfluorényle ne font pas partie des groupements protecteurs les plus simples à cliver; il demeure cependant primordial de trouver une méthode efficace, la mise à nue des fonctions amino-acidiques étant essentielle à l'éventuelle incorporation des molécules à un peptide. Pour nous aider, une revue de la littérature nous apprendra que le phénylfluorényle a déjà été clivé dans le passé par hydrogénolyse (Ibrahim et Lubell, 1993).

Après que la stratégie d'hydrogénolyse se fut avérée infructueuse dans notre cas, notre regard s'est tourné vers le clivage en milieu fortement acide. Dans le meilleur des cas, cette étape pourrait cliver les deux groupements protecteurs en même temps. Des essais (sans précédents publiés) avec une solution d'acide chlorhydrique 6N dans le dioxane puis de chlorure d'acétyle dans le méthanol ne laissaient rien présager qui vaille, mais c'est finalement l'acide trifluoroacétique concentré dans le dichlorométhane (figure 2.17) qui a présenté la planche de salut, comme l'avaient précédemment démontrés d'autres travaux (Christie et Rapoport, 1985).

Figure 2.17 Déprotection des fonctions amino-acidiques de la quinoxaline **133**



La réaction est complétée en douze heures à température ambiante et le produit est repris dans une phase aqueuse d'acide chlorhydrique 4N. Après évaporation de la phase aqueuse, un solide beige (le sel de chlorure d'ammonium) est obtenu dans un rendement de 97%. Malheureusement, la nature même de la molécule rendant

sa dissolution très ardue, il fut difficile de caractériser le produit et seul un spectre RMN ^1H a pu être obtenu. Cette maigre caractérisation ne nous permet donc pas la certitude absolue que le produit a bien été obtenu. Ce spectre RMN ^1H est annexé dans l'annexe D. Encore une fois, la dérivatisation de ce produit, par préparation des esters méthyliques et par la protection des amines par un groupement BOC, aurait fort probablement permis de caractériser le produit et d'ainsi confirmer la déprotection originale.

2.7 Conclusion

À partir d'une acyloïne, 119, nous avons réussi à obtenir quatre squelettes différents de molécules arborant de toutes nouvelles fonctions bâties sur les fonctions oxygénées du centre de la molécule. Une α -céto cétone, 121, a été obtenue par oxydation dans un excellent rendement de 92%, puis un mélange des diols vicinaux 122 par réduction de cette dicétone dans un rendement global de 99%. Puis ce travail sur l'époxyde 132 a été relativement important; la revue de la littérature démontrait bien à quel point un dérivé époxydé de l'acide 2,7-diaminosubérique était souhaité par les chercheurs travaillant dans le domaine, entre autres comme une partie intégrante d'un inhibiteur d'enzyme (Garrard *et al.*, 2000). Bien que notre produit de départ ne nous permettait pas d'espérer une

synthèse diastéréosélective, ce qui a malheureusement rendu difficile la confirmation absolue du succès de la synthèse de la molécule, le rendement global de 66% pour les trois étapes est tolérable. Finalement, l'efficace réaction de formation d'imine nous permet d'obtenir la quinoxaline **133** dans un rendement quantitatif de 100%. Cette molécule est également celle qui nous permet les premiers pas vers l'obtention des fonctions amino-acidiques libres. La molécule robuste résiste bien à des conditions réactionnelles très rudes utilisées pour produire le dérivé de l'acide 2,7-diaminosubérique déprotégé **134** difficile à caractériser en un rendement de 97%. Cette difficulté à caractériser généralisée est d'ailleurs bien évidemment un des points marquants de ce chapitre; un travail de dérivatisation des produits de réaction aurait du être fait pour aider à confirmer le résultat des expériences par une caractérisation exhaustive.

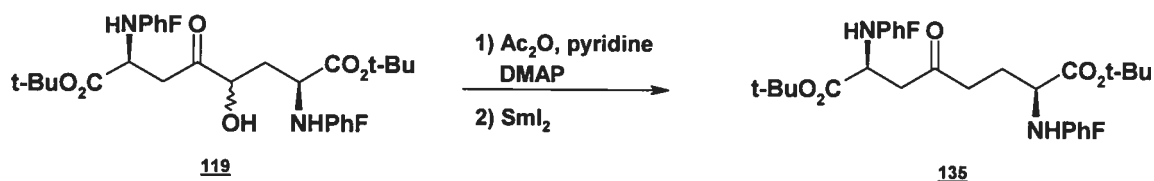
3 ALKYLATION PAR FORMATION D'UN ÉNOLATE

3.1 Introduction

Dans le second chapitre, nous avons vu comment il a été possible de bâtir de toutes nouvelles fonctions sur les bourgeons que nous offrait notre molécule de départ. Dans le présent chapitre, nous allons plutôt étudier comment nous pourrions introduire une nouvelle panoplie de fonctions sur des carbones dénudés.

En plus de l'acyloïne **119**, la cétone **135** avait déjà également été synthétisée dans le groupe (Dietrich et Lubell, 2003).

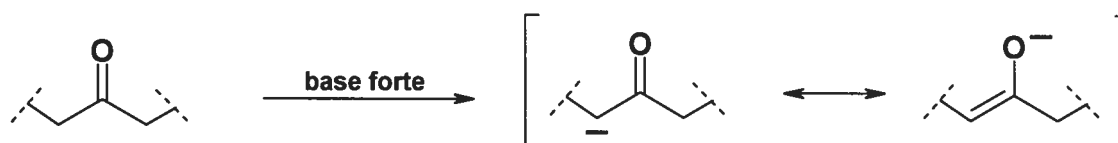
Figure 3.1 Préparation de la cétone **135** par Dietrich et Lubell



Une cétone a le potentiel de devenir un bon nucléophile par la voie de son énolate (voir figure 3.2) et d'ainsi prendre part à une réaction d'alkylation. Nous avons

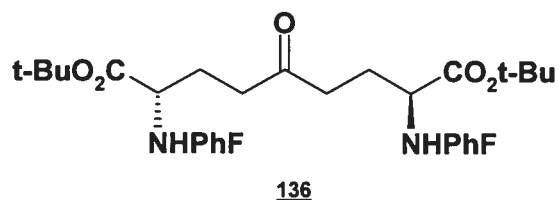
donc tenté d'exploiter cette caractéristique pour introduire sur un carbone adjacent une nouvelle fonction.

Figure 3.2 Réaction générale d'une cétone avec une base forte



Des travaux précédemment réalisés dans le groupe ont d'ailleurs exploré l'alkylation d'énolates de ce type de molécule (Polyak et Lubell, 1998). Pour ces travaux, le substrat de départ est la cétone symétrique montée sur un squelette à neuf carbones 136.

Figure 3.3 Substrat de départ des réactions d'alkylation de Polyak et Lubell



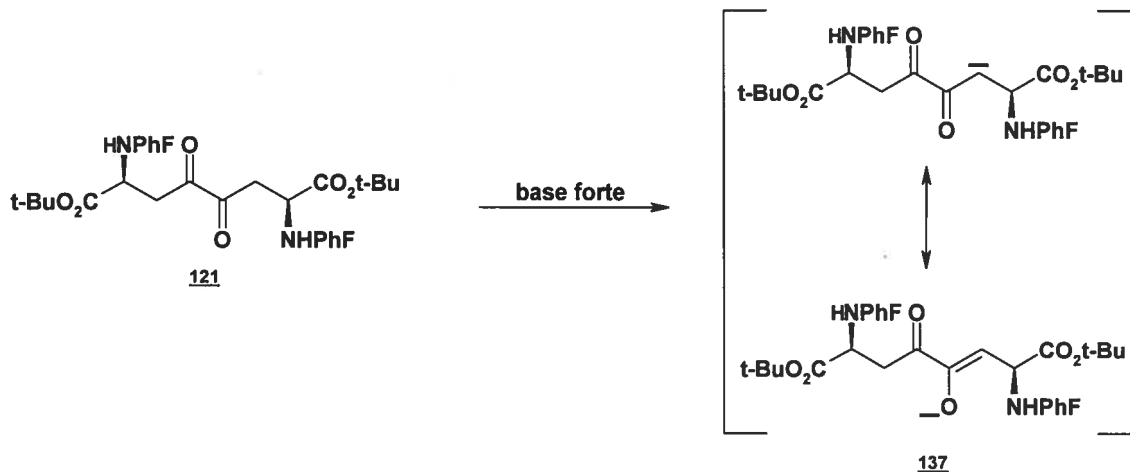
Pour cet article, quelques électrophiles et quelques concentrations différentes de base (KHMDS dans tous les cas) ont été testés et les ratios des produits d'alkylation ont été calculés. En termes de sélectivité, les meilleurs résultats ont été obtenus avec 110 mol% de KHMDS et l' α -bromotoluène comme électrophile,

alors que le produit ayant le nouveau centre asymétrique de configuration *R* surpassait celui de configuration *S* par un ratio de 7.3 : 1. Pour obtenir un meilleur rendement toutefois, 160 mol% de la base étaient nécessaires, mais ces nouvelles conditions se traduisaient aussi par l'apparition dans le mélange d'environ 6% du produit alkylé des deux côtés de la cétone.

Une chaîne propylène a également pu être attachée à cette cétone **136** en une bonne stéréosélectivité (formation du centre stéréogénique de configuration *R*) et dans un bon rendement (81%) dans le cadre de la synthèse d'une lactame bicyclique (Feng et Lubell, 2001).

La difficulté particulière dans le cas de la cétone **135** est qu'il nous faut idéalement être en mesure de discriminer entre les deux côtés de la cétone puisque deux énolates différents, donc deux produits de réaction, sont possibles.

On pourrait s'éviter ce problème de régiosélectivité en utilisant une des molécules que nous avons présentées au second chapitre, la dicétone **121**. Pour cette molécule, un seul énolate, C2-symétrique, peut être formé (figure 3.4).

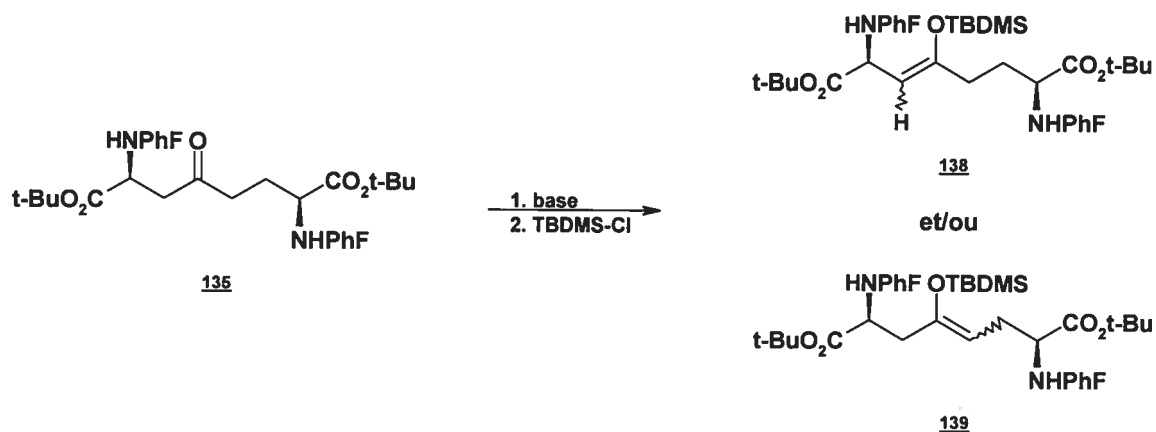
Figure 3.4 Énolisation de la dicétone **121**

Nous explorerons donc dans les prochaines sections les essais qui ont été faits pour essayer de comprendre les différents énolates et pour tenter leur alkylation.

3.2 Tentatives d'alkylation sur la cétone **135**

3.2.1 L'éther d'énol silylé

Pour tenter de voir s'il nous était possible de créer un énolate et, le cas échéant, lequel ou lesquels seraient formés, nous avons tout d'abord tenté de figer cet énolate par formation de l'éther d'énol silylé (figure 3.5). Une étude préliminaire a donc été faite avec quelques bases pour déterminer lesquelles pourraient nous donner les résultats les plus intéressants.

Figure 3.5 Formation de l'éther d'énol silylé de la cétone **135**

Comme dans bien des cas où nous avons affaire à une cétone non symétrique, nous avons un produit de réaction dit *thermodynamique*, soit celui étant le plus stable thermodynamiquement, et un produit de réaction dit *cinétique*, soit celui qui devrait se former le plus rapidement.

En règle générale, des temps de réaction courts, l'utilisation d'une base forte et stériquement encombrée et une température basse vont favoriser la formation du produit de réaction cinétique. A contrario, une température plus élevée, l'utilisation d'une base plus faible et un temps de réaction long favoriseront la formation du produit thermodynamique. En effet, dans ce cas, l'énolate peut agir à titre de base et équilibrer la réaction vers le produit d'enthalpie plus basse, le produit thermodynamique (les concepts de distribution d'énolates ont été extensivement étalés dans la littérature scientifique (d'Angelo, 1976) (House, 1972) (Caine, 1979)).

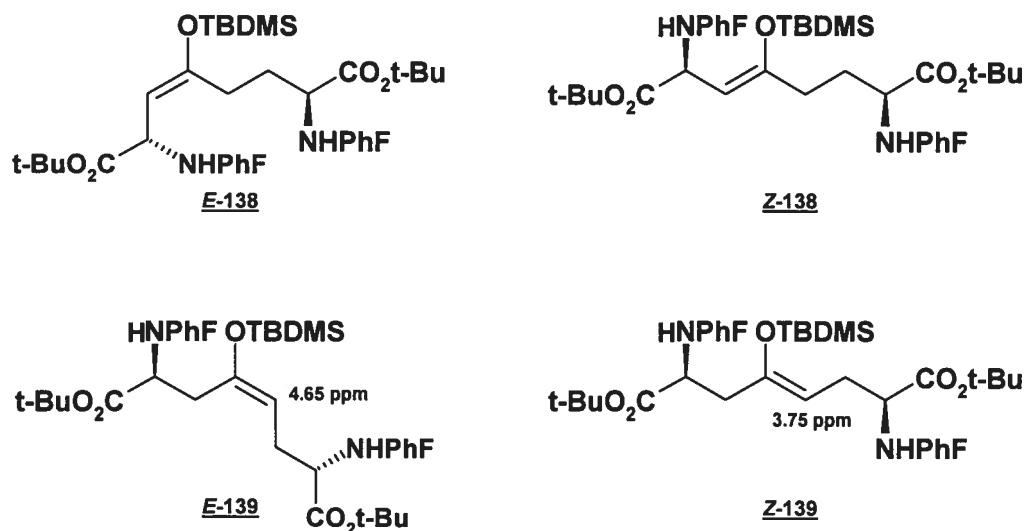
À titre d'étude préliminaire, nous avons donc sondé quelques bases et quelques temps de réaction (tableau 3.1) pour voir s'il nous serait possible de conduire la réaction ultérieure d'alkylation avec une bonne diastéréosélectivité. La réaction consistait donc en la dissolution de la cétone dans le solvant puis à l'ajout de la base. Un certain laps de temps était ensuite alloué pour permettre la réaction acido-basique puis l'ajout de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle amènerait à la formation de l'éther d'énol silylé qu'on pourrait caractériser partiellement (voir figure 3.5).

En essayant d'anticiper la caractérisation RMN de nos différents énolates, on déduit que le proton alcène de la molécule **138** devrait donner un doublet alors que celui de la molécule **139** devrait plutôt donner un doublet de doublets. Toute l'étude s'est faite par observation des spectres RMN ^1H des produits bruts. Il est bien évident qu'une telle étude ne peut pas prétendre être aussi concluante qu'une pour laquelle on aurait isolé et caractérisé complètement les différents isomères, mais elle nous permet tout de même de faire quelques observations. L'apport de spectres RMN ^{13}C au processus d'analyses des données a été négligé, mais aurait pu grandement aider.

En tout et partout, trois signaux provenant de trois protons alcène différents ont été observés. Premièrement, un doublet sortant à un déplacement de 4.25 ppm a été

observé sur quelques spectres. Ce doublet était couplé à un autre doublet de même intensité sortant lui à un déplacement de 3.6 ppm. Il semblerait donc fort probable que ce doublet à 4.25 ppm soit celui d'un isomère de l'alcène **138** et qu'il soit ainsi couplé au proton du carbone adjacent portant les fonctions amino-acidiques, qui sortirait lui à 3.6 ppm. Deuxièmement, un multiplet pouvait être observé sur certains spectres à un déplacement de 4.65 ppm; celui là ferait partie d'un des isomères de l'alcène **139**. Finalement, un autre multiplet se retrouvait quelques fois à 3.75 ppm; il proviendrait donc de l'autre isomère de l'alcène **139**.

Figure 3.6 Les différents éthers d'énol silylés de la cétone **135**



Selon ces observations, il semblerait donc qu'un seul isomère de la molécule **138** aurait été formé, rendant plus ardue toute tentative de spéculer sur la stéréochimie de l'alcène ainsi formé. Cependant, pour la molécule **139**, il semblerait qu'on puisse observer les deux isomères; la détermination de la stéréochimie de l'alcène

est donc mieux envisageable. Selon des déplacements chimiques répertoriés pour des alcènes communs offrant des similitudes (Silverstein et Webster, 1998), on peut supposer que le multiplet situé à 4.65 ppm est le signal du proton alcène de la molécule E-139 alors que celui à 3.75 ppm proviendrait de Z-139 (voir figure 3.6 pour l'illustration des quatre éthers d'énol silylés possibles de la cétone 135).

Dans tous les cas où il y avait réaction, le spectre du produit brut ne nous permettait pas d'évaluer le pourcentage de conversion par rapport au produit de départ. Cependant, le spectre de masse de l'essai 6 (voir tableau 3.1) laissait bien voir un pic important correspondant au produit de départ, ce qui n'était pas le cas pour les autres essais. À titre d'exemple, les spectres RMN ^1H et les spectres de masse basse résolution des essais 1 et 4 ont été placés en annexe E.

Tableau 3.1 Essais préliminaires de formation d'énolate sur la cétone 135 et ratios des produits potentiellement obtenus

Essai	Base	Temp. (°C)	Solvant	Temps réaction (minutes)	Résultat brut (RMN ^1H) Ratio (χ -138 : E-139 : Z-139)
1	KHMDS	-78	THF	30	(2,1 : 1 : 0,7)
2	LDA	-78	THF	30	Produit de départ
3	NaH	-78	THF	30	Produit de départ
4	KHMDS	-78	THF	5	(2,3 : 1 : 0)
5	LDA	-40	THF	20	Produit de départ
6	LDA	-40 → T.p.	THF	20	(1 : 1 : 0)
7	KHMDS	-40	THF	15	(2,1 : 1 : 2,2)
8	KHMDS	-78	toluène	15	Produit de départ
9	KHMDS	-78	hexanes	15	Produit de départ

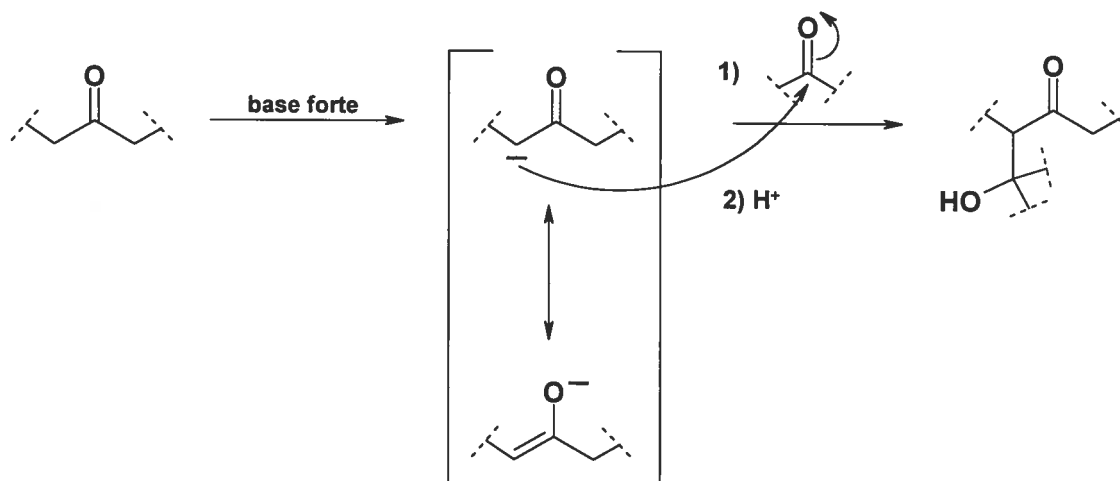
Malgré encore une fois que cette étude ne soit pas extensive et que les données soient calculées à partir des spectres de produit brut, il est possible d'extraper du tableau 3.1 de l'information pertinente et de spéculer sur les conclusions à en tirer.

En effet, en comparant les résultats des essais 1, 4 et 7, on pourrait dire que l'isomère Z-139 a tendance à être formé en conditions *thermodynamiques* par rapport à l'isomère E-139 qui lui a plutôt tendance à se former en conditions *cinétiques*. De même, on pourrait aussi affirmer que les isomères 139 prennent le dessus sur le 138 en conditions plutôt *thermodynamiques*. Bien que nos essais préliminaires n'aient pas permis de dégager à première vue des conditions réactionnelles idéales pour assurer un contrôle régiochimique, les résultats étaient suffisamment encourageants pour nous permettre d'entreprendre les réactions d'alkylation.

3.2.2 Essais d'alkylation de l'énolate de la cétone 135

Notre attention s'est donc tournée vers trois électrophiles courants pour tester les capacités de cette cétone à nous donner des produits greffés d'une chaîne supplémentaire. Deux de ces électrophiles, l'iodométhane et l' α -bromotoluène, prendraient part à des substitutions nucléophiles alors que le troisième, le benzaldéhyde pourrait faire une réaction aldol (voir figure 3.7).

Figure 3.7 Schéma général d'une réaction aldol



Pour les trois électrophiles, la simple procédure développée consistait à dissoudre la cétone dans le tétrahydrofurane, à refroidir cette solution à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ puis à rajouter la base (hexaméthylidisilylamidure de potassium) dans un premier temps et l'électrophile dans un second, trente minutes plus tard. La consommation du produit de départ a pu être suivie par chromatographie sur couche mince. Les informations contenues dans le tableau 3.1 nous laissent présager que l'on devrait former un mélange d'énolates avec une légère prédominance de l'énolate apparenté à la molécule **138**. Cependant et malgré l'utilisation d'une base forte en excès et d'un solvant aprotique, il est toujours possible, en l'absence de réaction avec un électrophile, qu'il y ait modification de ce ratio par rééquilibrage réactionnel entre les différents énolates. L'utilisation d'un électrophile peu encombré comme l'iodométhane devrait, en réagissant rapidement avec l'énolate,

freiner ce phénomène, alors qu'on peut s'attendre à l'observer un peu plus lors de l'utilisation des deux autres électrophiles, plus encombrés.

Tableau 3.2 Tentatives d'alkylation électrophile de l'énolate de la cétone 135

Électrophile	Résultat
Iodométhane	Disparition du produit de départ, mélange de produits inséparables
α -bromotoluène	Presque uniquement le produit de départ
Benzaldéhyde	Consommation partielle du produit de départ, mélange de produits inséparables

On voit donc ressortir du tableau 3.2 le fait que l'électrophile utilisé a une grande influence sur la présence ou non d'une réaction quelle qu'elle soit, mais que tous, dans les conditions de réaction utilisées, donnent au mieux un mélange de produits inséparables. Les spectres RMN des produits de réaction bruts étant difficilement interprétables, seuls quelques nouveaux pics mal définis semblant indiquer la présence de produits différents du produit de départ, le meilleur indice d'une conversion a été dans tous les cas le spectre de masse. En effet, dans tous les cas où il y avait consommation du produit de départ, il était possible d'observer un pic correspondant à l'ion moléculaire du produit alkylé; c'était même le seul pic présent sur le spectre dans le cas de la réaction avec l'iodométhane. Bien évidemment toutefois, ce spectre de masse ne dit rien sur la position des atomes et on pourrait même aller jusqu'à envisager que l'alkylation ait pu se faire en fait sur

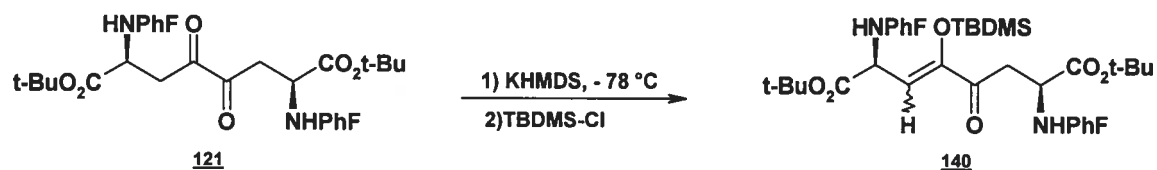
un azote. Avec ces quelques résultats préliminaires peu convaincants, nous avons décidé de détourner nos efforts vers la dicétone 121.

3.3 Tentatives d'alkylation sur la dicétone

La dicétone 121 est une molécule avec laquelle il est plus facile de travailler puisqu'il existe un moins grand nombre de produits de réaction possibles. En plus d'éliminer les contraintes de contrôle de la régiosélectivité grâce à sa symétrie intrinsèque, de par son statut de substrat de départ pour deux molécules présentées au chapitre 2, on peut espérer que toute nouvelle molécule créée par alkylation de cette dicétone 121 pourrait potentiellement être transformée par la suite en le diol ou la quinoxaline correspondants.

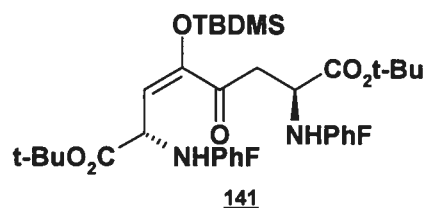
Bien entendu, la première étape se devait encore une fois d'être de tenter d'emprisonner l'énolate sous forme de son éther d'énol silylé (figure 3.8), ce que nous avons fait d'une manière semblable à ce qui avait été essayé sur la cétone 135.

Figure 3.8 Formation de l'éther d'énol silylé de la dicétone



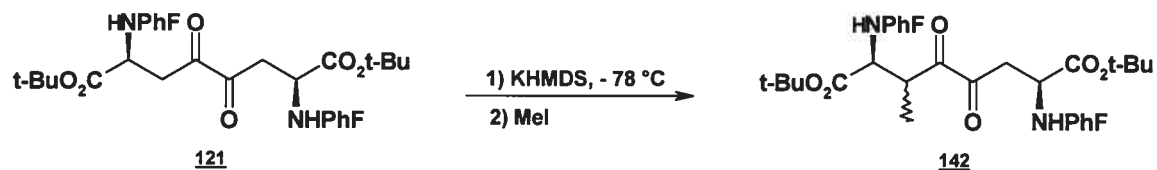
La réaction se faisait donc en dissolvant la dicétone **121** dans le tétrahydrofurane à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, en rajoutant à cette solution le KHMDS puis, après 15 minutes d'agitation, le TBDMS-Cl. Après une heure d'agitation supplémentaire, le parachèvement et l'extraction donnaient un résidu pouvant être purifié par chromatographie sur colonne. Ce qui semble être un mélange de deux alcènes inséparables était ainsi obtenu dans un rendement global de 71% et un ratio de 3 : 1, ce rapport entre les deux produits pouvant être calculé par l'intégration des pics majoritaires et minoritaires (doublets) très bien définis de ce qui serait le proton alcène et de son voisin sur le carbone amino-acidique. L'analyse du spectre RMN tend à démontrer que le produit majoritaire formé dans cette réaction serait celui de géométrie *E* (**141**, voir figure 3.9). En effet, le doublet assigné au proton alcène du produit majoritaire se retrouve à plus haut déplacement chimique (5.4 ppm) que celui du produit minoritaire (4.7 ppm). Encore une fois, des alcènes communs dont les déplacements chimiques ont été répertoriés montrent que le produit à géométrie *E* devrait avoir un déplacement chimique plus élevé (Silverstein et Webster, 1998). Le spectre RMN ^1H et le spectre de masse basse résolution de ce produit sont placés en annexe F.

Figure 3.9 Éther d'énol silylé de la dicétone probablement produit de façon prépondérante



Une fois que nous étions munis de ce bon indice qu'il était possible de former l'énolate, la prochaine étape s'avérait de tenter d'alkyler cet énolate. Notre choix pour un premier essai avec cette réaction s'est porté sur l'iodométhane, une molécule de taille relativement petite et un très bon électrophile pour une réaction de substitution nucléophile (figure 3.10).

Figure 3.10 Tentative de méthylation de la dicétone 121 via formation de l'énolate



La même méthode que celle utilisée dans le cadre de la formation de l'éther d'énol silylé 141 a été employée pour la première étape et l'iodométhane a donc été ajouté à cette solution d'énolate à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ qui a par la suite été brassée pour 90 minutes supplémentaires. Une bonne quantité de produit de départ était encore présente après la réaction, mais il avait également été consommé dans une certaine proportion. Il fut impossible de tirer quoi que ce soit du spectre RMN ^1H du

produit brut; le spectre de masse a donc fourni le seul indice de la présence possible du produit méthylé 142 grâce à un pic correspondant à l'ion moléculaire. Les conditions de purification n'ont toutefois pas été développées.

La veine de l'alkylation de la dicétone 121 n'a pas été exploitée ici à sa pleine valeur. Une bonne méthode bien développée aurait sûrement permis d'apporter une certaine diversité à nos dérivés de l'acide 2,7-diaminosubérique.

3.4 Conclusion

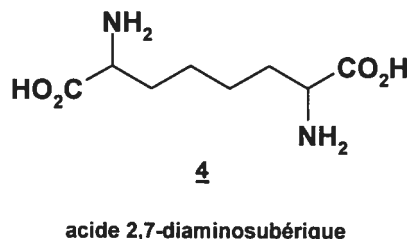
Bien que très embryonnaires et incomplètes, les bases présentées dans ce chapitre laissent entrevoir le potentiel de ce type de réactions.

Quelques expériences ont été conduites pour tenter de former les énolates de la cétone 135 et de la dicétone 121 puis, dans un second temps, d'alkyler ces énolates. On ne peut prétendre qu'à un certain débroussaillage alors que quelques conditions de réactions ont été essayées. L'optimisation de ces conditions de réaction et de purification n'a pas été parachevée en ce qui a trait à la préparation de l'énolate et à son alkylation.

4 CONCLUSION

Les trois chapitres précédents ont permis de placer dans un contexte général les travaux réalisés en vue de l'obtention du diplôme de maîtrise. Le premier chapitre a mis la table en présentant les fondements de notre intérêt, les travaux antérieurs émanant de la communauté scientifique qui ont servi à aiguiller notre axe de travail. Nous avons ainsi tout d'abord compris le rôle crucial rempli par le pont disulfure dans la nature ce qui nous a permis de déduire l'intérêt que soulevaient les mimés fonctionnels de cette entité. D'un simple coup d'œil à la structure d'une unité cystine (deux cystéines reliées par un pont disulfure) que l'on peut retrouver dans une protéine, on peut déduire que l'acide 2,7-diaminosubérique (4, voir figure 4.1) ferait un excellent mime ouvrant la porte à maintes possibilités de diversification.

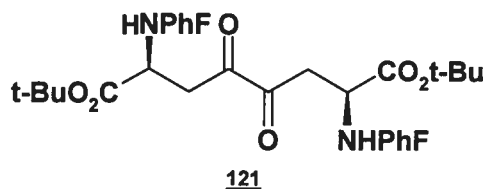
Figure 4.1 L'acide 2,7-diaminosubérique



À travers deux approches principales, la création de la chaîne carbonée par métathèse et l'alkylation des deux extrémités d'une chaîne carbonée existante,

nous avons vu les nombreuses cibles et les routes de synthèse que se sont données les chercheurs avant nous. Le constat a été assez indéniable dans le cas de la métathèse : pour obtenir un bon résultat, l'approche se devait d'impliquer la fermeture d'un macrocycle en étape-clé. Et alors que le produit final des routes passant par la métathèse était habituellement le simple acide 2,7-diaminosubérique inchangé, l'approche par la dialkylation de la chaîne carbonée nous a permis de voir quelques cibles et produits de réactions plus diversifiés. Dignes de mention, on notera entre autres le phényle **48** (voir figure 1.14) de Paradisi (Paradisi *et al.*, 2000), l'acétonide **65** (voir figure 1.18) de Undheim (Kremminger et Undheim, 1997) et, parmi les espoirs déçus, l'époxyde **85** (voir figure 1.22) ciblée par Alberg (Garrard *et al.*, 2000).

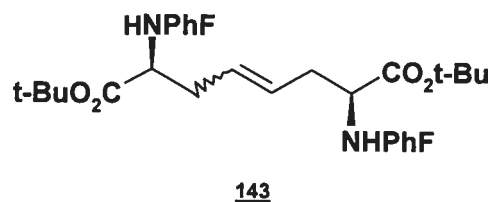
En se basant sur ces précédents, on a pu voir au second chapitre que notre stratégie a été de produire quelques nouvelles molécules bâties sur une fondation d'acide 2,7-diaminosubérique; molécules ayant la plus-value d'arborer différentes fonctions apportant une certaine diversité. Dans cette petite librairie de réactions, on notera entre autres l'efficace préparation de la dicétone **121** par oxydation douce de l'acyloïne **119** préparée précédemment dans le groupe (Dietrich et Lubell, 2003).

Figure 4.2 La dicétone 121

Cette dicétone 121 nous a par la suite ouvert la porte vers d'autres molécules comme le diol vicinal 122 obtenu en un mélange de diastéréoisomères par réduction. Un manque de persévérance explique que l'on n'ait pas l'identification formelle du produit majoritaire. En effet, un travail de dérivatisation de ce produit (par exemple par formation d'un hétérocycle) et l'étude poussée de ce dérivé par RMN deux dimensions aurait du permettre la résolution de la configuration spatiale du produit majoritaire. L'analyse RMN en une dimension n'a permis que de conclure à la formation majoritaire d'un des deux isomères *syn* (*S,S*-122 ou *R,R*-122), alors que le produit minoritaire ne pouvait être que le seul isomère *anti* possible (*R,S*-122). Cette caractéristique de l'unicité de l'isomère *anti* aurait d'ailleurs due être mieux exploitée. En effet, tel que mentionné au chapitre 2, avec une bonne méthode stéréosélective, il aurait probablement été possible de transformer directement l'acyloïne 119 en ce diol *anti* (*R,S*-122). Une autre manière d'obtenir ce diol aurait été de passer par une dihydroxylation d'un alcène. Cet alcène aurait pu être simplement l'éther d'énol silylé 139 préparé à partir de la cétone 135. Autrement, l'alcène exempt de fonctionnalités 143 (voir figure 4.3) aurait pu être synthétisé en deux étapes à partir de cette même cétone 135. La

première étape aurait été la réduction de la cétone en alcool et la deuxième la déshydratation par une méthode quelconque permettant une bonne régiosélectivité (par exemple, la simple déshydratation thermique sous catalyse acide ou la méthode utilisant le CS₂ développée par Cram (Cram 1949) auraient pu être essayées à cette fin).

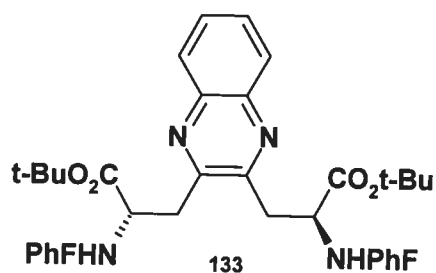
Figure 4.3 L'alcène exempt de fonctionnalités



Avec cet alcène en main, une dihydroxylation inspirée des travaux récents de Sudalai (Emmanuel *et al.* 2005) aurait pu fournir le diol **122**. Selon les dires des auteurs, le choix de l'oxydant (NaIO₄ pour *syn* ou PhI(OAc)₂ pour *anti*) permet de contrôler le produit formé. Une réaction bien optimisée avec le PhI(OAc)₂ comme oxydant aurait donc pu en théorie permettre la synthèse exclusive du diol *anti* (***R,S*-122**) que nous n'avons obtenu qu'en tant que produit minoritaire non purifié à la section 2.3. Pour ce qui est diols *syn*, en plus de la possibilité offerte par ces travaux de Sudalai, la voie de synthèse aurait pu exploiter la procédure développée par Sharpless (Hentges et Sharpless, 1980) ainsi que les plus récents développements que Reetz y a ajoutés (Reetz *et al.*, 1996) et peut-être en arriver ainsi à un diol *syn* diastéréomériquement pur.

La dicétone **121** est également à l'origine de la quinoxaline **133** par une réaction de formation d'imine.

Figure 4.4 La quinoxaline **133**



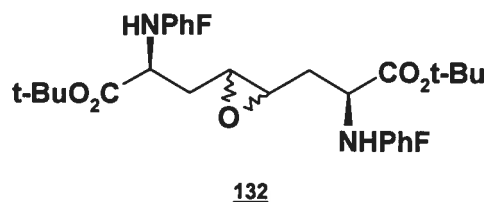
Bien que cette molécule ait pu être bien caractérisée et que sa synthèse ne soit pas mise en doute, les problèmes sont plutôt survenus lors de la déprotection de ses fonctions amino-acidiques. Le produit obtenu après déprotection était si peu soluble que sa caractérisation en fut compromise. Malgré cette insolubilité, un effort plus important aurait du être fourni afin de dériver cette molécule (par exemple par la préparation des esters méthyliques et par la protection des amines libres par un groupement BOC). Un tel dérivé aurait été plus facile à caractériser et aurait permis d'authentifier la réaction.

Les conditions de déprotection étant très rudes (acide trifluoroacétique à 50 %), nous n'avons aucune garantie que cette procédure fonctionnerait avec les

molécules arborant des fonctions plus fragiles comme l'époxyde ou l'alcool et ces expériences n'ont pas été tentées dans le cadre de cette recherche.

Finalement, la molécule portant un époxyde, **132**, la fonction convoitée par Alberg (Garrard *et al.*, 2000) pour ses études d'inhibition de la Trypanothione reductase, a pu être synthétisée en trois étapes à partir de l'acyloïne **119**.

Figure 4.5 L'époxyde **132**



Le fait qu'on ait de toute évidence un mélange de diastéréoisomères empêche toutefois la caractérisation parfaite. Le diol anti ***R,S*-122** aurait encore ici pu être utile pour poursuivre l'étude de ce problème. En effet, la méthylation de ce diol avec un seul équivalent de chlorure de méthylsulfonyle aurait permis d'arriver à l'époxyde **132**, possiblement même en une seule étape. De plus cette procédure aurait présenté l'avantage, en conditions normales de fermeture d'époxyde par réaction S_N2 , de produire uniquement les diastéréoisomères *syn* ***R,S*-132** et ***S,R*-132** qu'on aurait peut-être réussi à séparer par chromatographie. Une autre approche à envisager pour la préparation de cet époxyde est celle de l'oxydation de l'alcène **143**. Cette approche a l'avantage que plusieurs articles décrivent des

conditions qui permettent une époxydation diastéréosélective offrant d'excellents excès diastéréomériques (Bonini et Righi, 2002). Entre autres, la méthode Salen-AE rapportée simultanément par Jacobsen et Katsuki (Zhang *et al.*, 1990; Irie *et al.*, 1990) serait probablement la meilleure option pour un alcène de géométrie *cis* alors que la méthode de Shi (Tu *et al.*, 1996) mériterait d'être essayée dans le cas d'un alcène *trans*.

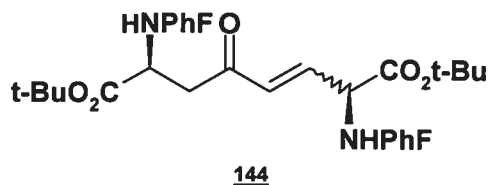
Il est bien entendu qu'une grande librairie de produits diversifiés pourrait encore être synthétisée à partir des molécules présentées dans ce mémoire. L'alcène **143**, s'il avait été synthétisé, aurait pu être un produit de départ idéal pour toutes sortes de réactions d'additions avec des halogènes, des acides halogéniques, des carbènes ou même comme partenaire dans des réactions de cycloaddition. On peut également envisager, pour ne nommer que quelques autres transformations possibles, que les cétones soient transformées en amine par amination réductive (Borch *et al.*, 1971), qu'un bromure puisse être préparé à partir d'un alcool (Axelrod *et al.*, 1970) ou bien encore que l'époxyde **132** soit ouverte par attaque d'un quelconque nucléophile.

Dans le dernier chapitre, nous avons abordé une autre approche à la diversification de ces composés : l'alkylation d'un énolate. Nous avons vu à la section 3.2 qu'il était possible de moduler le ratio des différents énolates possibles pour la cétone **135** en faisant varier les conditions réactionnelles : ces essais auraient du être plus

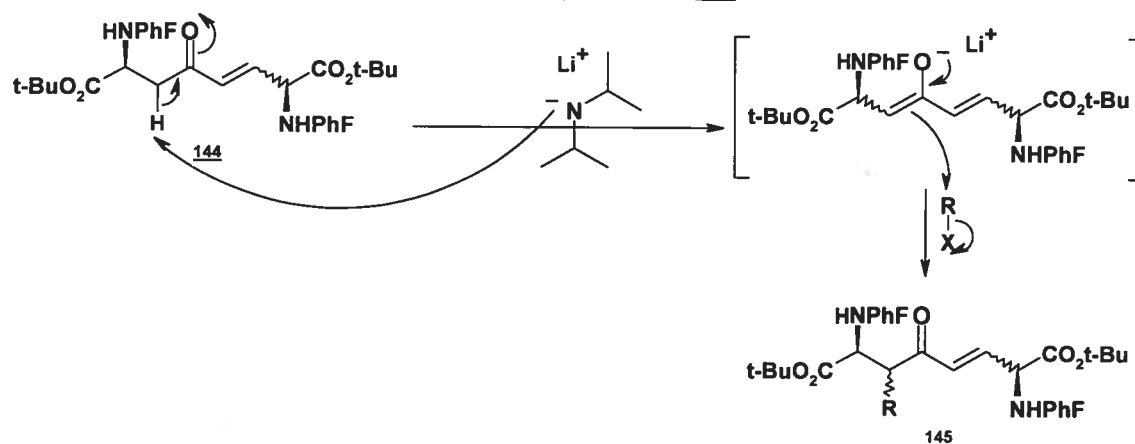
exhaustifs. L'utilisation d'un solvant plus polaire comme le diméthylsulfoxyde et le diméthylformamide (Zaugg, 1961) couplée à une étude plus poussée sur l'importance de la température de formation de l'énolate auraient pu permettre une meilleure sélectivité pour cette réaction.

Pour tenter de contrôler l'alkylation, une approche exploitant les propriétés du mésylate **128** aurait également pu être mise de l'avant. En effet, tel que mentionné à la section 2.5, cette molécule est très facilement transformée en son pendant α,β -insaturé **144** (figure 4.6).

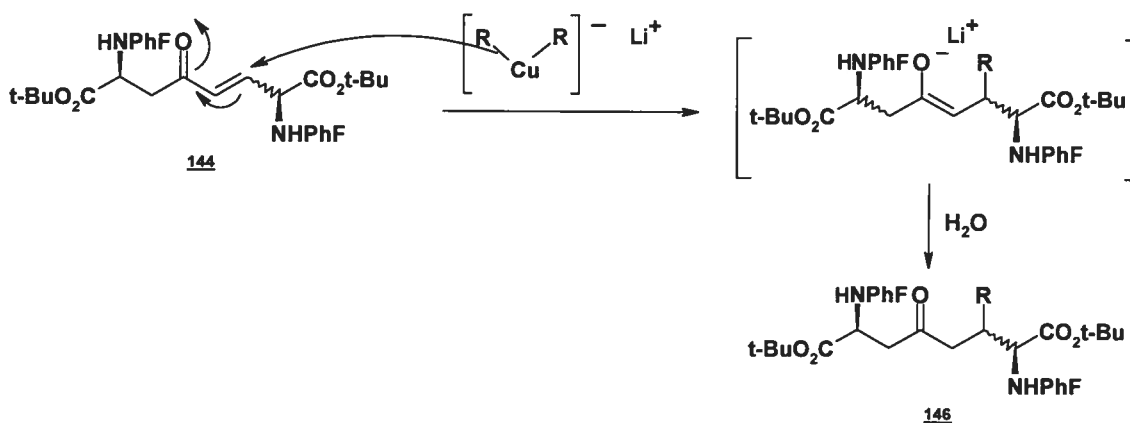
Figure 4.6 Le pendant α,β -insaturé de la cétone **135**



Cette molécule nous permettrait de diriger aisément l'alkylation et de s'éviter les problèmes de régiosélectivité rencontrés avec la cétone **135**. En utilisant une base forte peu nucléophile, comme le LDA par exemple, on peut former l'énolate par le seul côté possible et ainsi obliger l'alkylation subséquente à se faire sur ce carbone (figure 4.7).

Figure 4.7 Alkylation de l'énolate de la cétone α,β -insaturée **144**

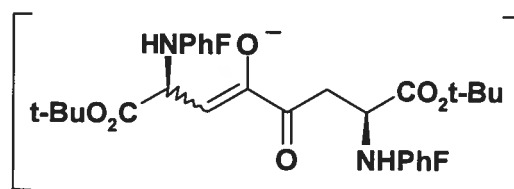
Par ailleurs, on peut aussi exploiter les propriétés du système α,β -insaturé et conduire une addition de Michael en utilisant un nucléophile doux comme un cuprate (Perlmutter, 1992) (figure 4.8).

Figure 4.8 Addition de Michael sur la cétone α,β -insaturée **144**

De par la présence si rapprochée d'un centre stéréogénique muni de substituants stériquement encombrés, ces deux alkylations auraient même des chances de se faire avec une bonne stéréosélectivité.

Malheureusement pas assez exploitée dans cet ouvrage, la dicétone **121** était une autre molécule avec laquelle des réactions d'alkylation d'énolate étaient possibles. De par la présence de deux cétones côte à côte et du caractère C2-symétrique de la molécule, seul l'équivalent d'un carbone pouvait participer à l'énolate (voir figure 4.9).

Figure 4.9 Énolate de la dicétone **121**



Comme le montre cette conclusion, les cibles de synthèse potentielles dépassent grandement en nombre les quelques molécules dont la préparation a été présentée dans cet ouvrage. Plusieurs dérivés de ces quelques composés auraient pu et pourront toujours être synthétisés. De par ce grand potentiel de transformation, le nombre de dérivés disponibles de l'acide 2,7-diaminosubérique, que l'on a pu voir assez limité au chapitre 1, pourrait être décuplé.

**Partie expérimentale**

Général

À moins que le contraire ne soit indiqué, les solvants et réactifs ont été utilisés tels que reçus et toutes les réactions ont été faites sous atmosphère inerte d'argon dans de la verrerie séchée à la flamme. Le dichlorométhane a été distillé sur P_2O_5 , la triéthylamine sur hydrure de calcium et le tétrahydrofurane et l'éther diéthylique sur sodium/benzophénone. La solution de *bis*-borohydrure de zinc a été préparée en dissolvant du chlorure de zinc dans l'éther, en rajoutant deux équivalents de borohydrure de sodium et en laissant agiter douze heures à T.p. (Gensler *et al.*, 1960).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire 1H et ^{13}C ont été enregistrés sur des appareils Bruker AV-400 (400 MHz, 100 MHz) et ARX-400 (400 MHz, 100 MHz). Les déplacements chimiques des spectres RMN sont rapportés en ppm, par rapport au tétraméthylsilane comme point 0 pour le 1H et au pic central du deutérochloroforme (77.00 ppm) pour le ^{13}C . L'analyse des spectres est présentée en mentionnant le déplacement chimique, la multiplicité (voir table des abréviations pour signification), l'intégration et les constantes de couplage lorsque applicable.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été faites sur des plaques d'aluminium surmontées d'une couche de 250 μm de gel de silice 60 F254 et révélées à la lumière UV, à l'iode ou à une solution de molybdate d'ammonium cérique. Les chromatographies sur colonne ont été faites en utilisant un gel de silice de 230 – 400 mesh.

Les spectres de masse haute résolution ont été enregistrés au centre régional de spectrométrie de masse de l'Université de Montréal sur un appareil MS-50 KRATOS. Les spectres de masse basse résolution ont été enregistrés sur un appareil LC Agilent 1100 en utilisant la technique d'ionisation « electrospray ».

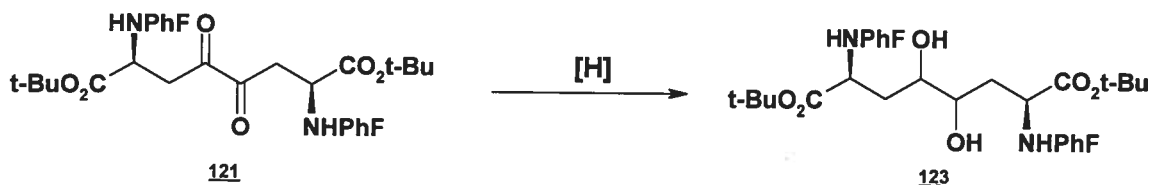
(2*S*,7*S*)-Di-*tert*-butyl 4,5-dioxo-2,7-bis[*N*-(phenylfluorenyl)amino]suberate

Dans un ballon sous atmosphère inerte séché à la flamme, deux grammes de tamis moléculaire concassé sont placés puis l'acyloïne (119; 2,0 g; 2,42 mmoles; 100 mol%) et la 4-méthylmorpholine *N*-oxide (566 mg; 4,84 mmoles; 200 mol%) sont introduits dans le ballon. Vingt-cinq millilitres de dichlorométhane sec sont ajoutés pour dissoudre l'acyloïne et le 4-méthylmorpholine *N*-oxide. Suite à cette dissolution, le tetrapropylammonium perruthenate (84 mg; 0,24 mmole; 10 mol%) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité pendant 48 heures à température ambiante puis est filtré sur couche de silice en lavant la silice avec un mélange 10% AcOEt dans l'hexane. Le solvant est évaporé sur évaporateur rotatif, le solide est séché sous vide poussé et un solide beige est ainsi récupéré (1,83 g; 92% de rendement).

R_f 0.26 (10% AcOEt dans l'hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.25 à 7.80 (multiplets, 26 H), δ 3.48 (s, 2 H), δ 3.12 (m, 2 H), δ 2.88 (dd, 4 H, 5.6 Hz, 17.6 Hz), δ 3.02 (dd, 4 H, 5.6 Hz, 17.6 Hz), δ 1.34 (s, 18 H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 196.67, 173.53, 149.45, 149.30, 145.10, 141.58, 140.52, 128.95,

128.89, 128.80, 128.38, 128.27, 127.69, 126.61, 126.24, 120.58, 120.28, 81.92, 73.62, 53.78, 41.44, 28.32; HRMS (FAB) calculé pour $C_{54}H_{52}N_2O_6$ $[M]^+$: 825.3904, mesuré : 825.3912.

(2*S*,4*RS*,5*RS*,7*S*)-Di-*tert*-butyl 4,5-dihydroxy-2,7-bis[*N*-(phenylfluorenyl)amino]suberate



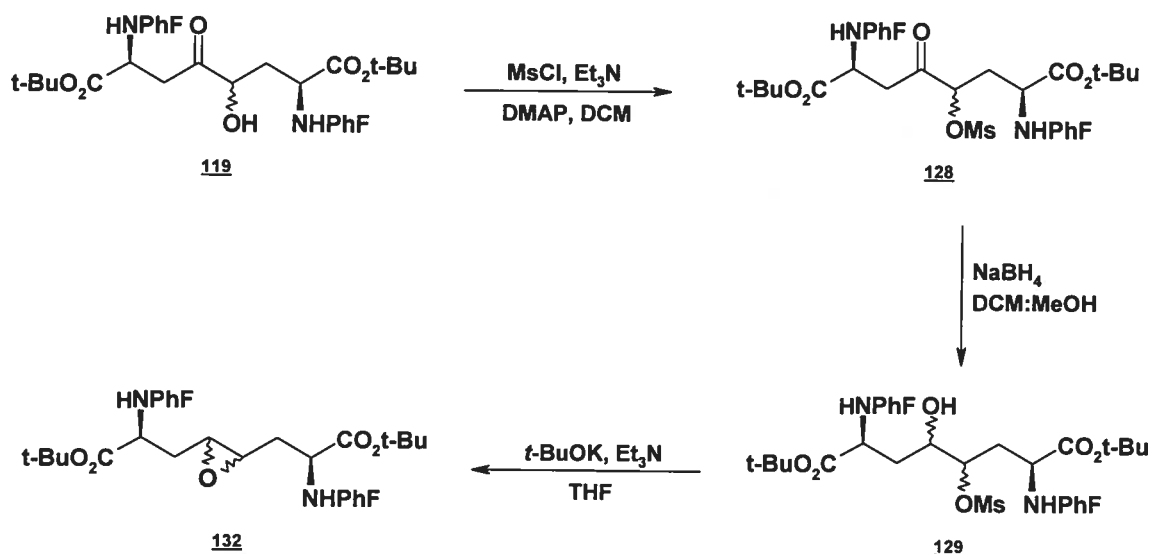
Dans un ballon sec sous atmosphère inerte l' α -céto cétone (121; 550 mg; 0,67 mmole; 100 mol%) est dissous dans 22 ml d'éther diéthylique sec. La solution est amenée à -78 °C et 9,5 ml d'une solution 0,14 M de $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ dans l'éther diéthylique (1,34 mmole; 200 mol%) sont ajoutés. Après dix minutes, la solution est ramenée à T.p. et agitée trois heures. Par la suite, 20 ml de $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ 0,1N sont ajoutés et la solution est agitée 30 minutes. La phase organique est diluée avec 20 ml d'éther et lavée subséquemment avec 20 ml d'eau, 20 ml de solution de bicarbonate de soude saturée, 20 ml d'eau puis 20 ml de saumure. La phase organique est séchée avec sulfate de sodium puis filtrée. Le solvant est évaporé sur évaporateur rotatif, le solide est séché sous vide poussé et un solide blanc est

récupéré (547 mg; 99% de rendement brut). Le diastéréoisomère majeur peut être purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient de 5 à 15 % AcOEt dans l'hexane). La méthode ne permet cependant pas d'obtenir le diastéréoisomère mineur pur.

Majoritaire :

R_f 0.30 (15 % AcOEt dans l'hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.16 à 7.72 (multiplets, 26 H), δ 3.32 (m, 2 H), δ 2.80 (m, 2 H), δ 1.85 (s, 2 H), δ 1.56 (m, 4 H), δ 1.18 (s, 18 H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 174.74, 148.69, 148.26, 144.08, 141.51, 140.60, 128.90, 128.84, 128.80, 128.69, 128.33, 127.65, 127.41, 126.23, 125.88, 120.31, 120.07, 81.52, 73.37, 56.40, 36.31, 28.31; HRMS (FAB) calculé pour $\text{C}_{54}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}]^+$: 829.4217, mesuré : 829.4248.

**(2*S*,4*RS*,5*RS*,7*S*)-Di-*tert*-butyl 4,5-oxyranyl-2,7-bis[*N*-
(phenylfluorenyl)amino]suberate**



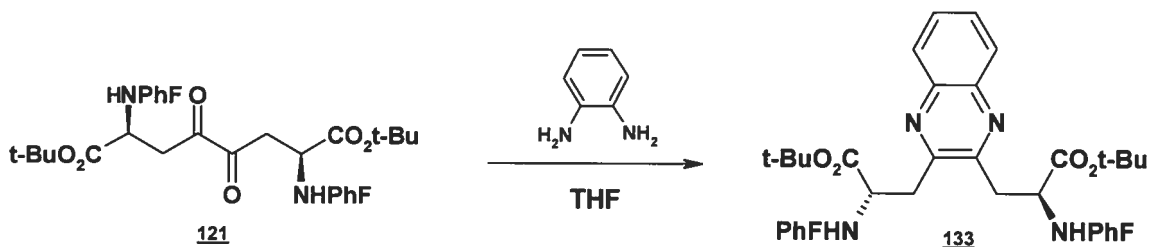
Dans un ballon sec sous atmosphère inerte, l'acyloïne (**119**; 700 mg; 0,85 mmole; 100 mol%) est dissous dans 5 ml de dichlorométhane sec puis la triéthylamine fraîchement distillée (0,35 ml; 2,54 mmoles; 300 mol%) et le *N,N*-diméthylaminopyridine (10 mg; 0,08 mmole; 10 mol%) sont ajoutés. Goutte à goutte, le chlorure de méthylsulfonyle distillé (0,131 ml; 1,7 mmole; 200 mol%) est ajouté et la solution est agitée trois heures à température ambiante. La phase organique est diluée avec 20 ml d'éther et lavée subséquentement avec 20 ml d'eau, 20 ml de solution de bicarbonate de soude saturée, 20 ml d'eau puis 20 ml de saumure. La phase organique est séchée avec sulfate de sodium puis filtrée. Le solvant est évaporé sur évaporateur rotatif et le solide est séché sous vide poussé.

Le solide est dissous dans 10 ml de dichlorométhane sec et 5 ml de méthanol sec. Le mélange est amené à 0 °C et le borohydrure de sodium (65 mg; 1,7 mmole; 200 mol%) est ajouté. Tranquillement, la température du mélange réactionnel est laissée revenir à celle de la pièce et la solution est agitée trois heures. Par la suite, 5 ml d'acide chlorhydrique 0,1N sont ajoutés et la solution est agitée trente minutes. La phase organique est diluée avec 20 ml d'éther et lavée subséquemment avec 20 ml d'eau, 20 ml de solution de bicarbonate de soude saturée, 20 ml d'eau puis 20 ml de saumure. La phase organique est séchée avec sulfate de sodium puis filtrée. Le solvant est évaporé sur évaporateur rotatif et le solide est séché sous vide poussé. Le résidu est dissous dans 10 ml de THF sec et la solution est amenée à 0 °C. Ensuite, de la triéthylamine fraîchement distillée (0,47 ml; 3,4 mmoles; 400 mol%) puis, peu à peu, du *t*-butanolate de potassium (285 mg; 2,55 mmoles; 300 mol%) sont introduits dans le mélange réactionnel qui est agité 12 heures à température ambiante. La phase organique est diluée avec 20 ml d'éther et lavée subséquemment avec 20 ml d'eau, 20 ml de solution de bicarbonate de soude saturée, 20 ml d'eau puis 20 ml de saumure. La phase organique est séchée avec sulfate de sodium puis filtrée. Le solvant est évaporé sur évaporateur rotatif. Le résidu solide est purifié par chromatographie sur colonne avec un gradient de 5 à 15% d'acétate d'éthyle dans l'hexane et un solide blanc est récupéré (454 mg; 0,56 mmole; 66% de rendement pour trois étapes).

(Caractérisation RMN à titre indicatif car mélange de produits)

R_f 0.35 (15 % AcOEt dans l'hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.23 à 7.72 (multiplets, 26H), δ 3.28 (pi), δ 3.18 (pi), δ 3.15 (pi), δ 2.90 (pi), δ 2.79 (pi), δ 2.62 (pi), δ 1.78 (pi), δ 1.59 (pi), δ 1.49 (pi), δ 1.26 (s), δ 1.23 (s), δ 1.19 (s); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 175.33, 174.79, 174.70, 149.52, 149.48, 145.28, 145.17, 141.47, 141.39, 140.63, 128.69, 128.62, 128.57, 128.36, 128.27, 128.25, 127.58, 127.53, 126.75, 126.62, 126.59, 126.52, 126.00, 125.93, 120.40, 120.32, 120.13, 81.29, 81.27, 81.22, 73.66, 73.63, 73.40, 55.93, 55.00, 54.96, 54.79, 54.68, 54.37, 38.80, 34.78, 34.50, 28.30; HRMS (FAB) calculé pour $\text{C}_{54}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}]^+$: 811.4111, mesuré : 811.4147.

**(2*S*,7*S*)-Di-*tert*-butyl 4,5-quinoxaliny-2,7-bis[*N*-
(phenylfluorenyl)amino]suberate**



Dans un ballon sec sous atmosphère inerte, l' α -céto cétone (**121**; 200 mg; 0,24 mmole; 100 mol%) est dissous dans 4 ml de THF sec. Ensuite, le 1,2-

phénylènediamine (39 mg; 0,36 mmole; 150 mol%) est ajouté et la solution est agitée à T.p. 12 heures. Le mélange est filtré sur une couche de silice avec un mélange de 20% d'acétate d'éthyle dans l'hexane. Le solvant est évaporé sur évaporateur rotatif, le solide est séché sous vide poussé et un solide beige est récupéré (215 mg; 100% de rendement).

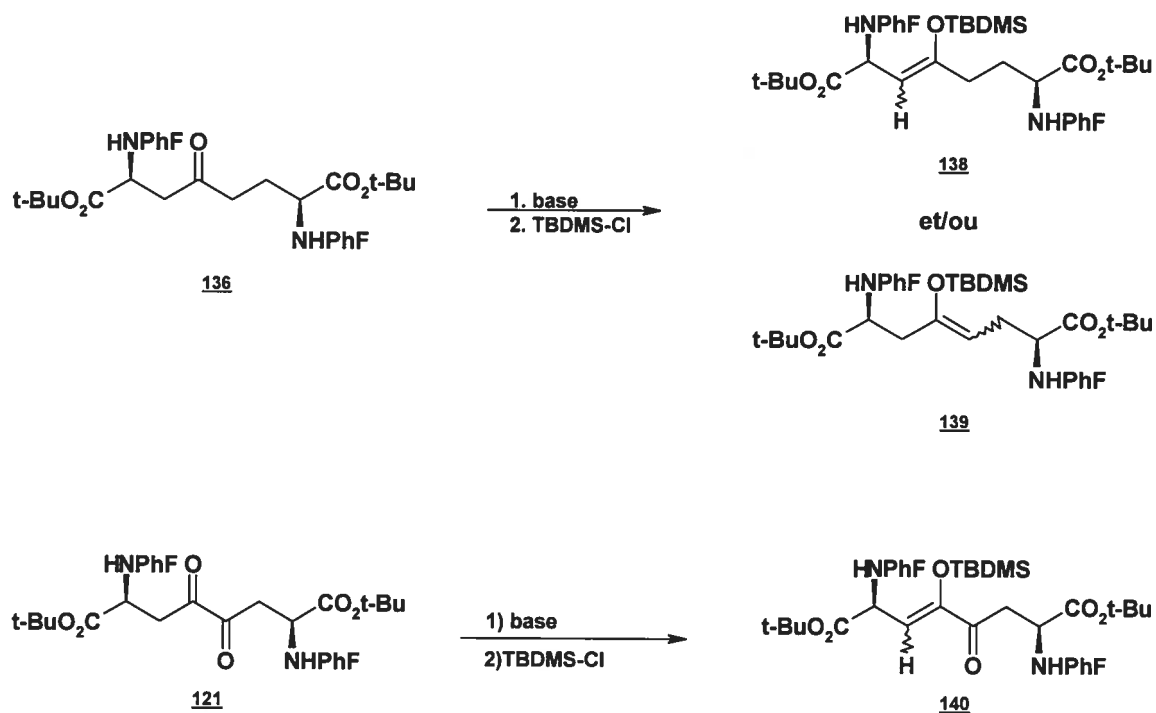
R_f 0.37 (10 % AcOEt dans l'hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 5.97 à 7.70 (doublets et multiplets, 26 H), δ 7.84 (d, 2 H, 3.6 Hz), δ 7.50 (dd, 2 H, 7.6 Hz, *deuxième indéfinie*), δ 3.57 (m, 2 H), δ 3.39 (s, 2 H), δ 3.13 (m, 2 H), δ 2.94 (m, 2 H), δ 1.26 (s, 18 H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 175.07, 155.13, 148.99, 148.80, 145.01, 141.72, 141.61, 139.85, 129.09, 129.06, 128.52, 128.49, 128.06, 127.97, 127.64, 127.41, 127.05, 126.39, 124.72, 120.08, 119.84, 81.41, 73.28, 58.04, 41.34, 28.41; HRMS (FAB) calculé pour $\text{C}_{60}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$: 897.4380, mesuré : 897.4386.

(2*S*,7*S*) 4,5-quinoxaliny-2,7-diaminosuberate

Dans un ballon sec sous atmosphère inerte, la quinoxaline protégée (**133**; 100 mg; 0,112 mmole; 100 mol%) est dissoute dans 1 ml de dichlorométhane sec et la solution est amenée à 0 °C. Goutte à goutte, une solution de 2 ml d'acide trifluoroacétique dans 1 ml de dichlorométhane sec est ajoutée. La solution est ramenée à température ambiante et agitée 12 heures. Le solvant est évaporé sur évaporateur rotatif puis le résidu est dissous dans 10 ml d'éther diéthylique et 10 ml d'acide chlorhydrique 4N. Le mélange est transféré dans une ampoule à extraction et agité vigoureusement. Les deux phases sont partitionnées et la phase aqueuse est évaporée sur évaporateur rotatif. Le solide beige ainsi obtenu est séché sous vide poussé (41 mg; 0,109 mmole, 97% de rendement (sel acide)).

RMN ¹H (400 MHz, MeOD + D₂O) : δ 8.02 (pi, 2 H), δ 7.78 (pi, 2 H), δ 3.73 (pi, 4 H), δ 3.26 (pi (d), 2 H, (14 Hz)).

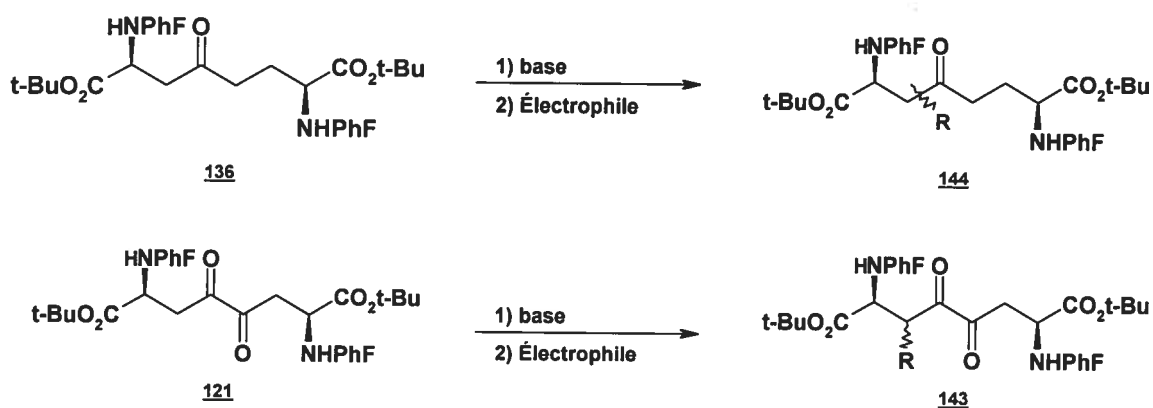
Tentatives de formation de l'éther d'énol silylé de la simple cétone (135) et de la dicétone (121) (procédure type)



Dans un ballon sec sous atmosphère inerte, le substrat de départ (100 mol%) est dissous dans le solvant approprié (environ 0,02 M) et la solution est refroidie à la température demandée. La base (160 mol%) est ajoutée à la solution qui est agitée pour le temps prescrit. Le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (200 mol%) est ajouté et la solution est agitée pendant une heure. La phase organique est diluée avec de l'éther et lavée subséquemment avec de l'eau, de la solution de bicarbonate de soude saturée, de l'eau puis de la saumure. La phase organique est séchée avec sulfate de sodium puis filtrée. Le solvant est évaporé sur évaporateur

rotatif. Il est ensuite possible de purifier sur colonne de silice en utilisant un mélange de 5% d'acétate d'éthyle dans l'hexane comme éluant.

Tentatives d'alkylation de l'énolate de la simple cétone (135) et de la dicétone (121) (procédure type)



Dans un ballon sec sous atmosphère inerte, le substrat de départ (100 mol%) est dissous dans le solvant approprié (environ 0,02 M) et la solution est refroidie à la température demandée. La base (160 mol%) est ajoutée à la solution qui est agitée pour le temps prescrit. L'électrophile (200 mol%) est ajouté et la solution est agitée pendant une heure. La phase organique est diluée avec de l'éther et lavée subséquemment avec de l'eau, de la solution de bicarbonate de soude saturée, de l'eau puis de la saumure. La phase organique est séchée avec sulfate de sodium puis filtrée. Le solvant est évaporé sur évaporateur rotatif. Il est ensuite possible

de purifier sur colonne de silice en utilisant un mélange de 5% d'acétate d'éthyle dans l'hexane comme éluant.

Liste de références

- Aguilera, B.; Wolf, L. B.; Nieczypor, P.; Rutjes, F. P. J. T.; Overkleeft, H. S.; van Hest, J. C. M.; Schoemaker, H. E.; Wang, B.; Mol, J. C.; Furstner, A.; Overhand, M.; van der Marel, G. A.; and van Boom, J. H. Synthesis of diaminosuberic acid derivatives via ring-closing alkyne metathesis. *Journal of Organic Chemistry* **2001**, 66, 3584-3589.
- Alberts, D. P.; Agner, E.; Silvestri, J. S.; Kwon, C.; Newlander, K.; King, A.G.; Pelus, L. M.; DeMarsh, P. L.; Frey, C.; Petteway, S. R.; Huffman, W. F.; and Bhatnagar, P. K. In *Thirteenth American Peptide Symposium*. **1993**; pp 367.
- Axelrod, E. H.; Milne, G. M.; van Tamelen, E. E.; General 1,5-diene synthesis involving overall allyl alcohol coupling with geometrical and positional control; *Journal of the American Chemical Society* **1970**, 92, 2139 – 2141
- Bonini, C.; Righi, G.; A critical outlook and comparison of enantioselective oxidation methodologies of olefins; *Tetrahedron* **2002**, 58, 4981-5021
- Borch, R. F.; Bernstein, M. D.; Durst, H. D. Cyanohydridoborate anion as a selective reducing agent; *Journal of the American Chemical Society* **1971**, 93, 2897 - 2904
- Burgess, E. M.; Penton, H. R.; and Taylor, E. A. Thermal Reactions of Alkyl N-Carbomethoxysulfamate Esters. *Journal of Organic Chemistry* **1973**, 38, 26-31.
- Caine, D. *Carbon-Carbon Bond Formation*; Augustine, R.L., Ed. Marcel Dekker: New York, **1979**.
- Christie, B. D. and Rapoport, H. Synthesis of Optically Pure Pipecolates from L-Asparagine - Application to the Total Synthesis of (+)-Apovincamine Through Amino-Acid Decarbonylation and Iminium Ion Cyclization. *Journal of Organic Chemistry* **1985**, 50, 1239-1246.
- Collier, P. N.; Campbell, A. D.; Patel, I.; Raynham, T. M.; and Taylor, R. J. K. Enantiomerically pure alpha-amino acid synthesis via hydroboration - Suzuki cross-coupling. *Journal of Organic Chemistry* **2002**, 67, 1802-1815.
- Cram, D.J.; Studies in Stereochemistry. IV. The Chugaev Reaction in the Determination of Configuration of Certain Alcohols ; *Journal of the American Chemical Society* **1949**, 71, 3883 – 3889.
- d'Angelo, J. Ketone enolates: regiospecific preparation and synthetic uses. *Tetrahedron* **1976**, 32, 2979-2990.
- DeMarsh, P. L.; Socoloski, S. K.; Frey, C. L.; Bhatnagar, P. K.; Koltin, Y.; Actor, P.; and Petteway, S. R. Efficacy of the Hematoregulatory Peptide Sk-And-F-107647 in

Experimental Systemic Candida-Albicans Infections in Normal and Immunosuppressed Mice. *Immunopharmacology* **1994**, 27, 199-206.

Dess, D. B. and Martin, J. C. Readily Accessible 12-I-5 Oxidant for the Conversion of Primary and Secondary Alcohols to Aldehydes and Ketones. *Journal of Organic Chemistry* **1983**, 48, 4155-4156.

Dietrich, E. and Lubell, W. D. Efficient synthesis of enantiopure pyrrolizidinone amino acid. *Journal of Organic Chemistry* **2003**, 68, 6988-6996.

Emmanuvel, L.; Ali Shaick, T.M.; Sudalai, A.; NaIO₄/LiBr-mediated Diastereoselective Dihydroxylation of Olefins: A Catalytic Approach to the Prevost-Woodward Reaction; *Organic Letters* **2005**, 7, 5071 – 5074.

Feng, Z. and Lubell, W. D. Synthesis of enantiopure 7-[3-azidopropyl]indolizidin-2-one amino acid. A constrained mimic of the peptide backbone geometry and heteroatomic side-chain functionality of the Ala-Lys dipeptide. *Journal of Organic Chemistry* **2001**, 66, 1181-1185.

Feroli, F.; Piccinelli, F.; Porzi, G.; and Sandri, S. Stereoselective synthesis of bis(alpha-amino acid) derivatives isosteric with cysteine. Part 4. *Tetrahedron-Asymmetry* **2002**, 13, 1181-1187.

Gao, Y.; Lane-Bell, P.; and Vederas, J. C. Stereoselective synthesis of meso-2,6-diaminopimelic acid and its selectively protected derivatives. *Journal of Organic Chemistry* **1998**, 63, 2133-2143.

Garner, P; Min Park, J; The synthesis and configurational stability of differentially protected beta-hydroxy-alpha-amino aldehydes; *Journal of Organic Chemistry* **1987**, 52, 2361-2364

Garrard, E. A.; Borman, E. C.; Cook, B. N.; Pike, E. J.; and Alberg, D. G. Inhibition of trypanothione reductase by substrate analogues. *Organic Letters* **2000**, 2, 3639-3642.

Gensler, W. J.; Johnson, F.; and Sullivan, W. F. Compounds Related to Podophyllotoxin. XII. Podophyllotoxone, Picropodophyllone and Dehydropodophyllotoxin. *Journal of the American Chemical Society* **1960**, 82, 6074-6081.

Hentges, S.G.; Sharpless, K.B.; Asymmetric induction in the reaction of osmium tetroxide with olefins; *Journal of the American Chemical Society* **1980**, 102, 4263 - 4265

Holladay, L. A. and Puett, D. Somatostatin conformation: evidence for a stable intramolecular structure from circular dichroism, diffusion, and sedimentation equilibrium. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1976**, 73, 1199-1202.

- House, H. O. *Modern Synthetic Reactions*, 2nd edition; W.A. Benjamin, Menlo Park, California, 1972.
- Ibrahim, H. H. and Lubell, W. D. Synthesis of Enantiopure Delta-Oxo Alpha-Amino Esters and Prolines Via Acylation of N-(Phenylfluorenyl)Glutamate Enolates. *Journal of Organic Chemistry* **1993**, 58, 6438-6441.
- Irie, R.; Noda, K.; Ito, Y.; Matsumoto, N.; Katsuki, T.; Catalytic asymmetric epoxidation of unfunctionalized olefins *Tetrahedron Letters* **1990**, 31, 7345 - 7348
- Kahn, F. A., Dash, J.; Sudheer, C; Indium-Mediated Regio- and Diastereoselective Reduction of Norbornyl α -Diketones; *Chemistry – A European Journal* **2004**, Volume 10, Issue 10, Page 2507 – 2519.
- Kremminger, P. and Undheim, K. Asymmetric synthesis of unsaturated and bis-hydroxylated (S,S)-2,7-diaminosuberic acid derivatives. *Tetrahedron* **1997**, 53, 6925-6936.
- Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; and Marsden, S. P. Tetrapropylammonium Perruthenate, Pr₄N⁺RuO₄⁻, Tpap - A Catalytic Oxidant for Organic-Synthesis. *Synthesis-Stuttgart* **1994**, 639-666.
- Lygo, B.; Crosby, J.; and Peterson, J. A. An enantioselective approach to bis-alpha-amino acids. *Tetrahedron* **2001**, 57, 6447-6453.
- Mazon, A.; Najera, C.; Ezquerra, J.; and Pedregal, C. Synthesis of Bis(Alpha-Amino Acids) by Palladium-Catalyzed Allylic Double Substitution. *Tetrahedron Letters* **1995**, 36, 7697-7700.
- Melendez, R. E. and Lubell, W. D. Synthesis and reactivity of cyclic sulfamidites and sulfamidates. *Tetrahedron* **2003**, 59, 2581-2616.
- Miller, S. J.; Blackwell, H. E.; and Grubbs, R. H. Application of ring-closing metathesis to the synthesis of rigidified amino acids and peptides. *Journal of the American Chemical Society* **1996**, 118, 9606-9614.
- Musiol, H. J.; Siedler, F.; Quarzago, D.; and Moroder, L. Redox-Active Bis-Cysteinyll Peptides .1. Synthesis of Cyclic Cystinyl Peptides by Conventional Methods in Solution and on Solid Supports. *Biopolymers* **1994**, 34, 1553-1562.
- Neelamkavil, S.; Arison, B.; Birzin, E.; Feng, J. J.; Chen, K. H.; Lin, A.; Cheng, F. C.; Taylor, L.; Thornton, E. R.; Smith, A. B.; and Hirschmann, R. Replacement of Phe(6), Phe(7), and Phe(11) of d-Trp(8)-somatostatin-14 with l-pyrazinylalanine. Predicted and observed effects on binding affinities at hSST2 and hSST4. An unexpected effect of the chirality of Trp(8) on NMR spectra in methanol. *Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, 48, 4025-4030.

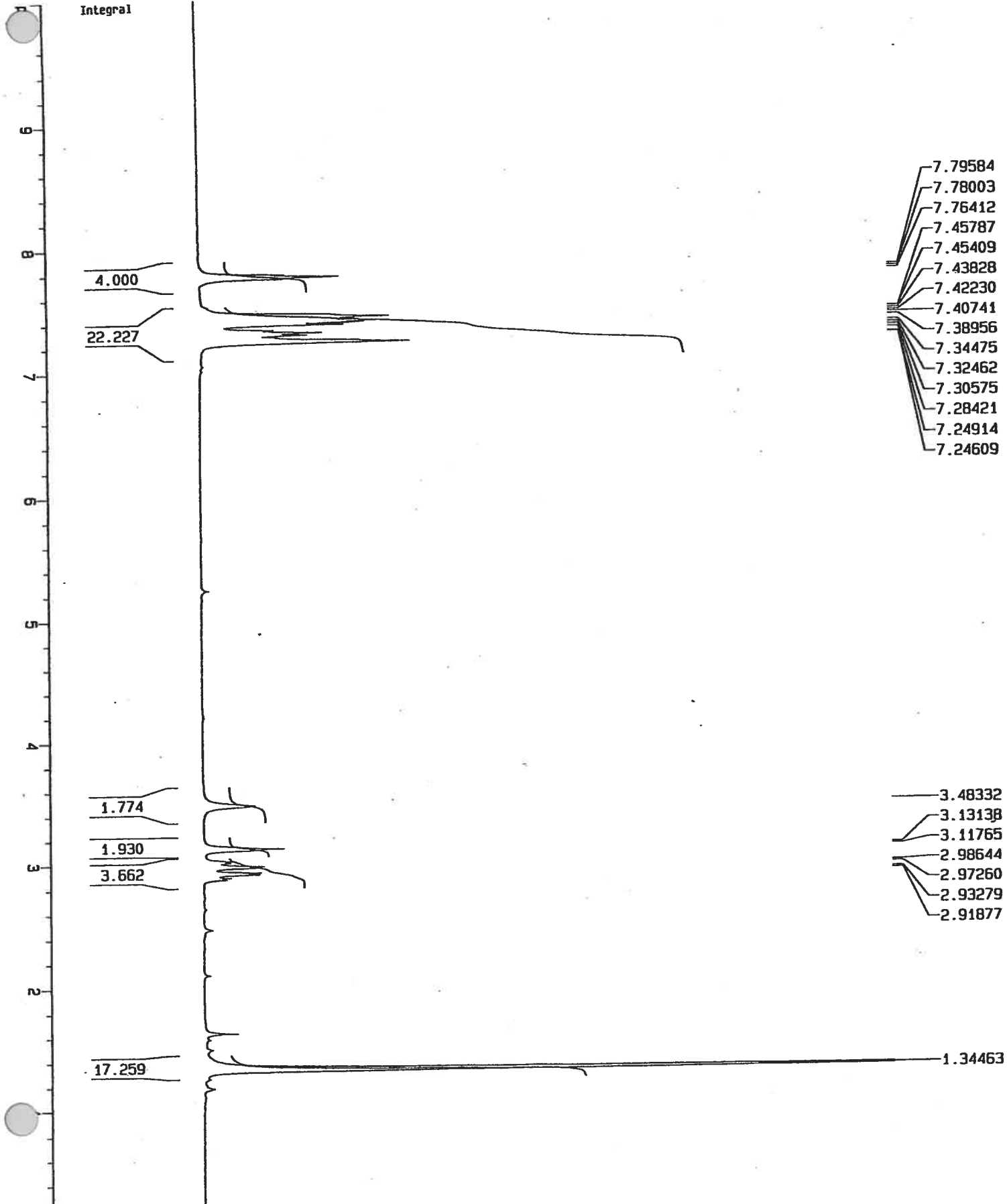
- Nugent, W.A.; Chiral Lewis acid catalysis. Enantioselective addition of azide to meso epoxides; *Journal of the American Chemical Society* **1992**, 114, 2768 – 2769.
- Nutt, R. F.; Strachan, R. G.; Veber, D. F.; and Holly, F. W. Useful Intermediates for Synthesis of Dicarba Analogs of Cystine Peptides - Selectively Protected Alpha-Aminosuberic Acid and Alpha-Alpha'-Diaminosuberic Acid of Defined Stereochemistry. *Journal of Organic Chemistry* **1980**, 45, 3078-3080.
- O'Leary, D. J.; Miller, S. J.; and Grubbs, R. H. Template-promoted dimerization of C-allylglycine: A convenient synthesis of (S,S)-2,7-diaminosuberic acid. *Tetrahedron Letters* **1998**, 39, 1689-1690.
- Paradisi, F.; Piccinelli, F.; Porzi, G.; and Sandri, S. Enantioselective synthesis of 2,6-diaminopimelic acid derivatives. Part 3. *Tetrahedron-Asymmetry* **2002**, 13, 497-502.
- Paradisi, F.; Porzi, G.; Rinaldi, S.; and Sandri, S. Stereoselective synthesis of alpha, alpha'-diamino-dicarboxylic acids. Part 2. *Tetrahedron-Asymmetry* **2000**, 11, 4617-4622.
- Perlmutter, P.; *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*, 1st ed., Pergamon Press, Oxford, **1992**, vol. 9.
- Polyak, F. and Lubell, W. D. Rigid dipeptide mimics: Synthesis of enantiopure 5- and 7-benzyl and 5,7-dibenzyl indolizidinone amino acids via enolization and alkylation of delta-oxo alpha,omega-di-[N-(9-(9-phenylfluorenyl))amino]azelaate esters. *Journal of Organic Chemistry* **1998**, 63, 5937-5949.
- Reetz, M. T.; Strack, T. J.; Mutulis, F.; Goddard, R. Asymmetric dihydroxylation of chiral γ -amino α,β -unsaturated esters: Turning the mismatched into the matched case via protective group tuning; *Tetrahedron Letters* **1996**, 37, 9293 - 9296
- Schollkopf, U. Enantioselective Synthesis of Non-Proteinogenic Amino-Acids Via Metallated Bis-Lactim Ethers of 2,5-Diketopiperazines. *Tetrahedron* **1983**, 39, 2085-2091.
- Siedler, F.; Quarzago, D.; Rudolphbohner, S.; and Moroder, L. Redox-Active Bis-Cysteinyl Peptides .2. Comparative-Study on the Sequence-Dependent Tendency for Disulfide Loop Formation. *Biopolymers* **1994**, 34, 1563-1572.
- Silverstein, R. M. and Webster, F. X. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*; **1998**; pp 207.
- Stymiest, J. L.; Mitchell, B. F.; Wong, S.; and Vederas, J. C. Synthesis of biologically active dicarba analogues of the peptide hormone oxytocin using ring-closing metathesis. *Organic Letters* **2003**, 5, 47-49.

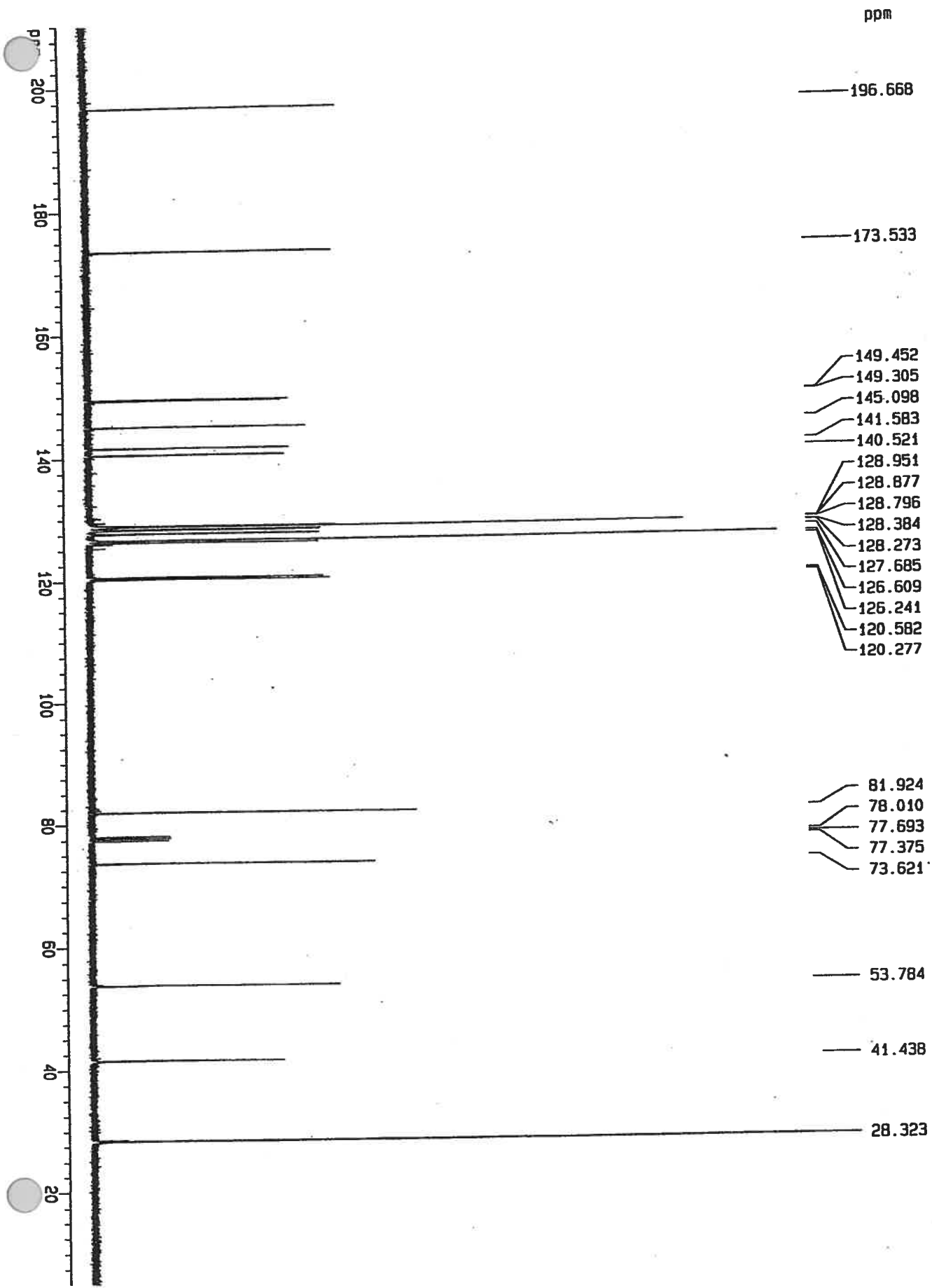
- Tu, Y.; Wang, Z.-X.; Shi, Y. An Efficient Asymmetric Epoxidation Method for *trans*-Olefins Mediated by a Fructose-Derived Ketone; *Journal of the American Chemical Society* **1996**, 118, 9806 - 9807
- Veber, D. F.; Holly, F. W.; Paleveda, W. J.; Nutt, R. F.; Bergstrand, S. J.; Torchiana, M.; Glitzer, M. S.; Saperstein, R.; and Hirschmann, R. Conformationally Restricted Bicyclic Analogs of Somatostatin . *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1978**, 75, 2636-2640.
- Veiby, O. P.; Lovhaug, D.; Fjerdingsstad, H.; and Engelsen, S. J. Indirect Stimulation of Hematopoiesis by Hemoregulatory Peptide (Hp5B) Dimer in Murine Long-Term Bone-Marrow Cultures. *Experimental Hematology* **1992**, 20, 192-195.
- Voet, D. and Voet, J.G. Covalent structures of proteins. In *Biochemistry*. Second ed.; Voet, D. and Voet, J. G. Eds.; John Wiley & Sons: New York, **1995**; pp 105-140.
- Voet, D. and Voet, J.G. Three-dimensional structures of proteins. In *Biochemistry*. Second ed.; Voet, D. and Voet, J. G. Eds.; John Wiley & Sons: New York, **1995**; pp 141-190.
- Williams, R. M. and Liu, J. W. Asymmetric synthesis of differentially protected 2,7-diaminosuberic acid, a ring-closure metathesis approach. *Journal of Organic Chemistry* **1998**, 63, 2130-2132.
- Williams, R. M. and Yuan, C. G. Asymmetric-Synthesis of 2,6-Diaminopimelic Acids. *Journal of Organic Chemistry* **1992**, 57, 6519-6527.
- Zaugg, H.E.; Specific Solvent Effects in the Alkylation of Enolate Anions. IV. Kinetic Order of Solvent Participation; *Journal of the American Chemical Society* **1961** 83, 837 - 840.
- Zhang, W.; Loebach, J. L.; Wilson, S. R.; Jacobsen, E. N.; Enantioselective epoxidation of unfunctionalized olefins catalyzed by salen manganese complexes; *Journal of the American Chemical Society* **1990**, 112, 2801 - 2803.

Annexe A : Caractérisation de la dicétone 121

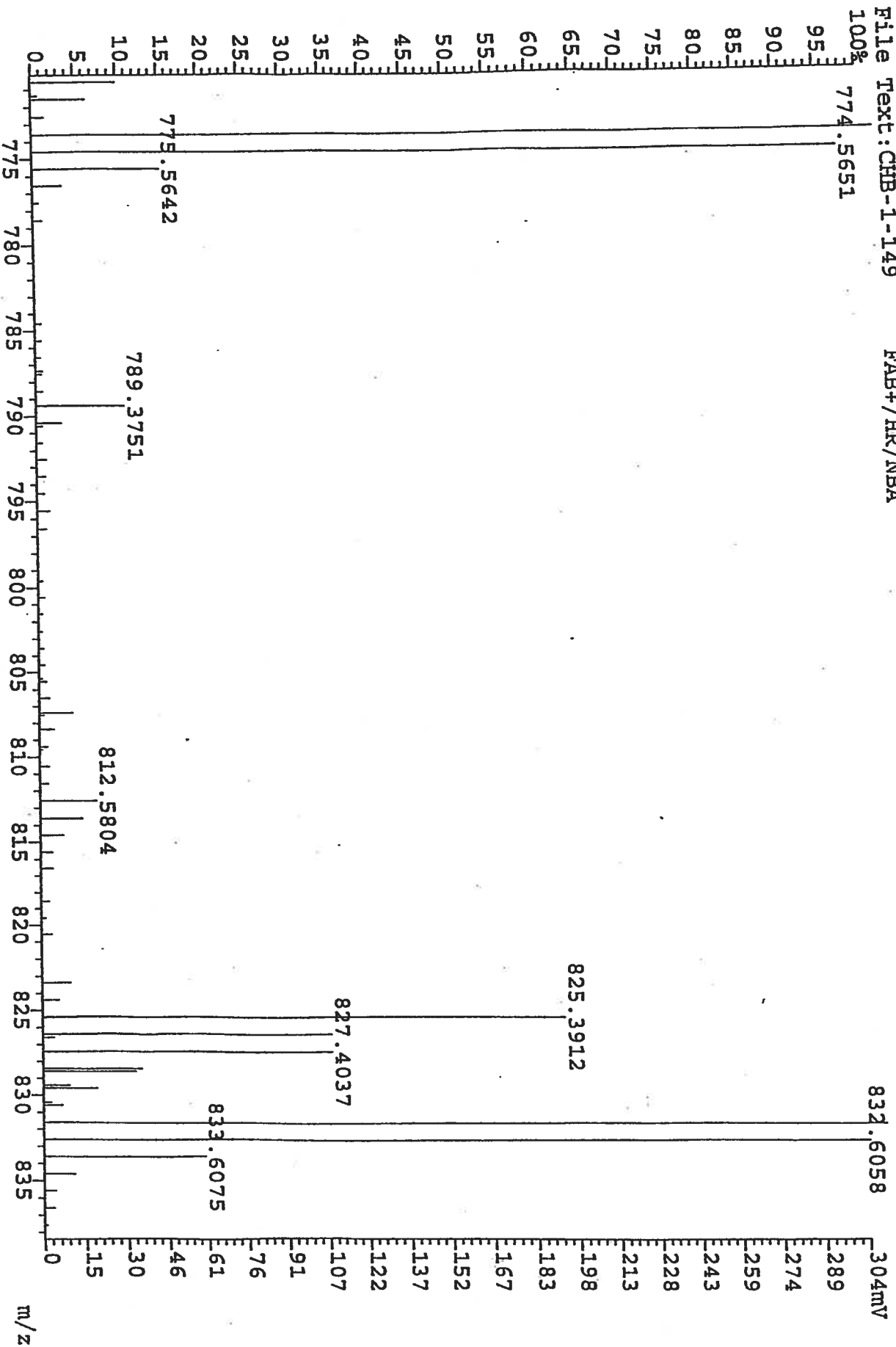
- Spectre RMN ^1H
- Spectre RMN ^{13}C
- Spectre de masse haute résolution

ppm



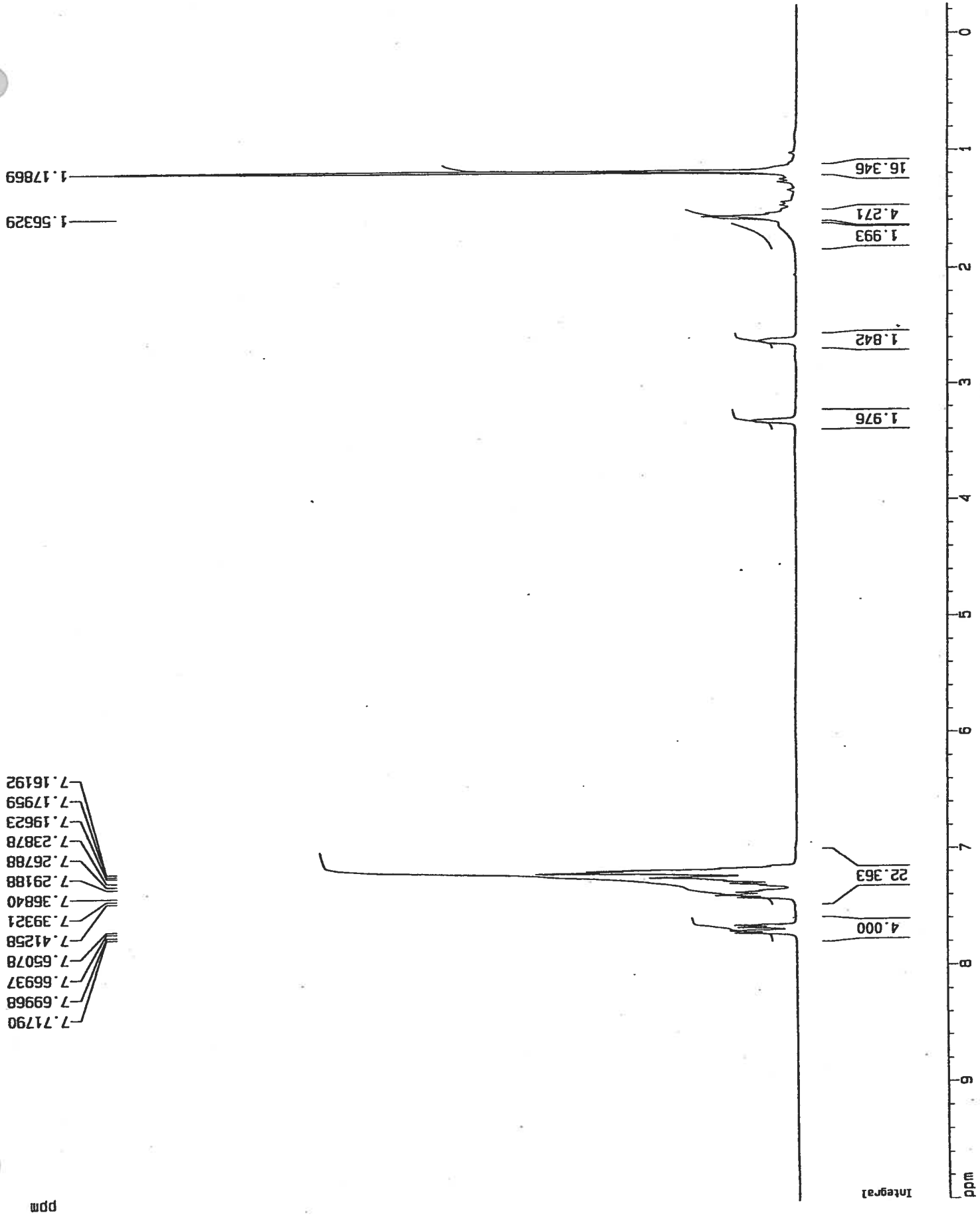


File: F03E1512FAZ13 Ident: 2.19 SMO(1,7) BSUB(128,15,-3.0) PKD(7,3,7,0.10%,0.0,0.00%,F,F) SPEC(He)
AutosPECTOF FAB+ Voltage BpM: 774 BpI: 331701 TIC: 1332313 Flags: NORM
File Text: CHB-1-149 FAB+/HR/NBA



Annexe B : Caractérisation du diol 122

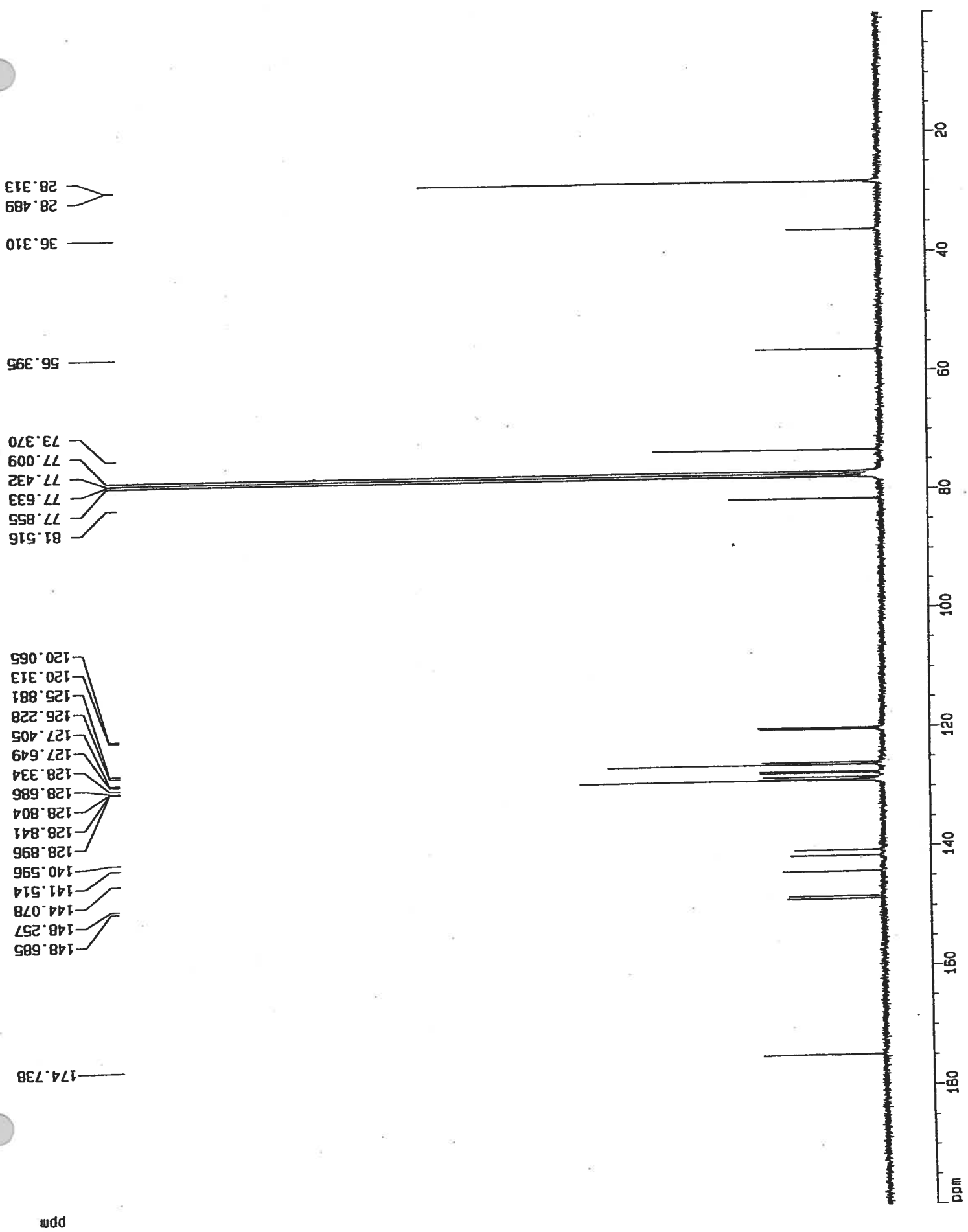
- Spectre RMN ^1H du diastéréoisomère majoritaire
- Spectre RMN ^{13}C du diastéréoisomère majoritaire
- Spectre RMN DEPT 135 du diastéréoisomère majoritaire
- Spectre de masse haute résolution du diastéréoisomère majoritaire
- Spectre RMN ^1H d'un mélange contenant le diastéréoisomère minoritaire



ppm

Integral

wd



ppm

28.489
28.315

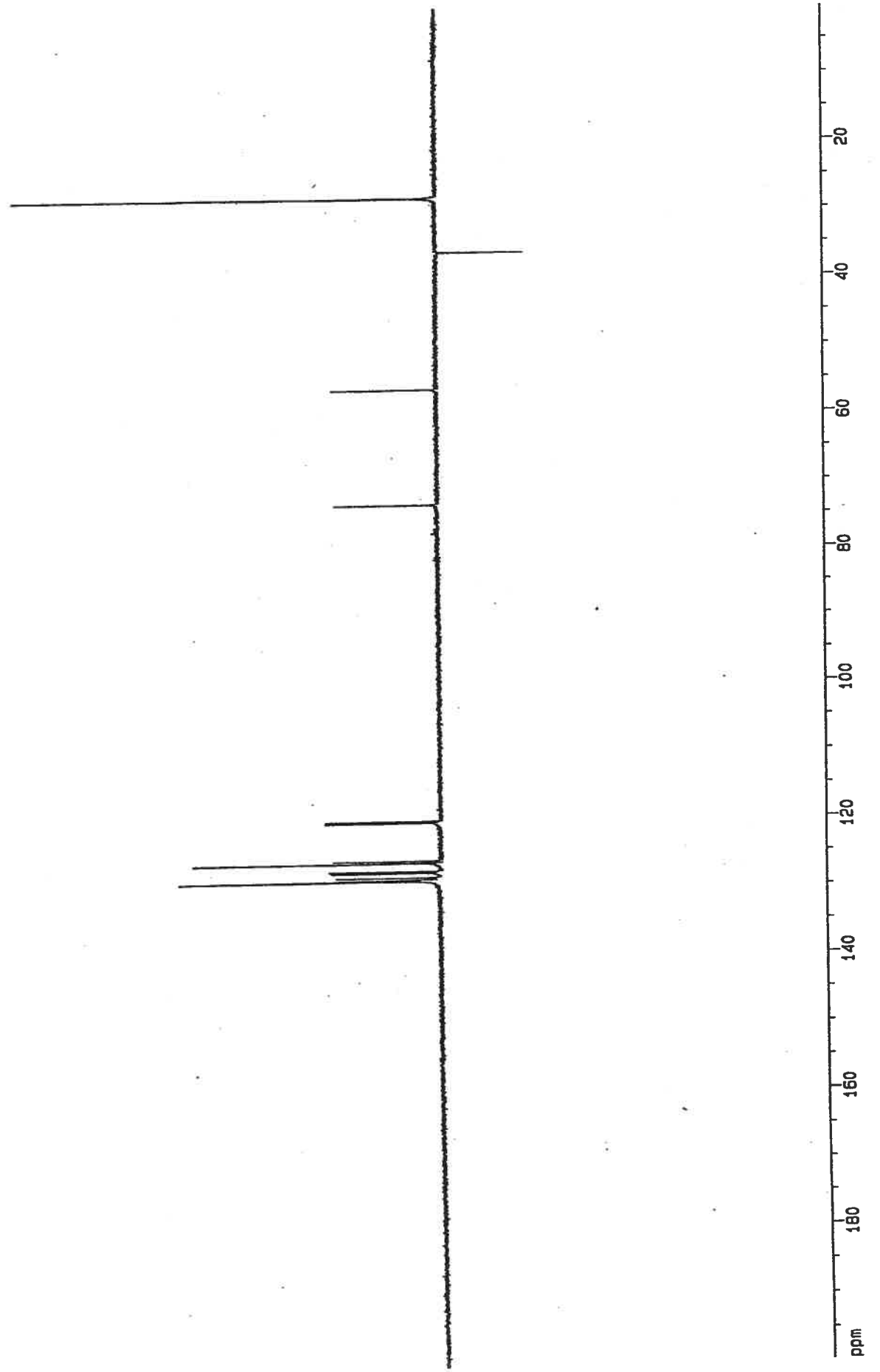
36.303

56.399

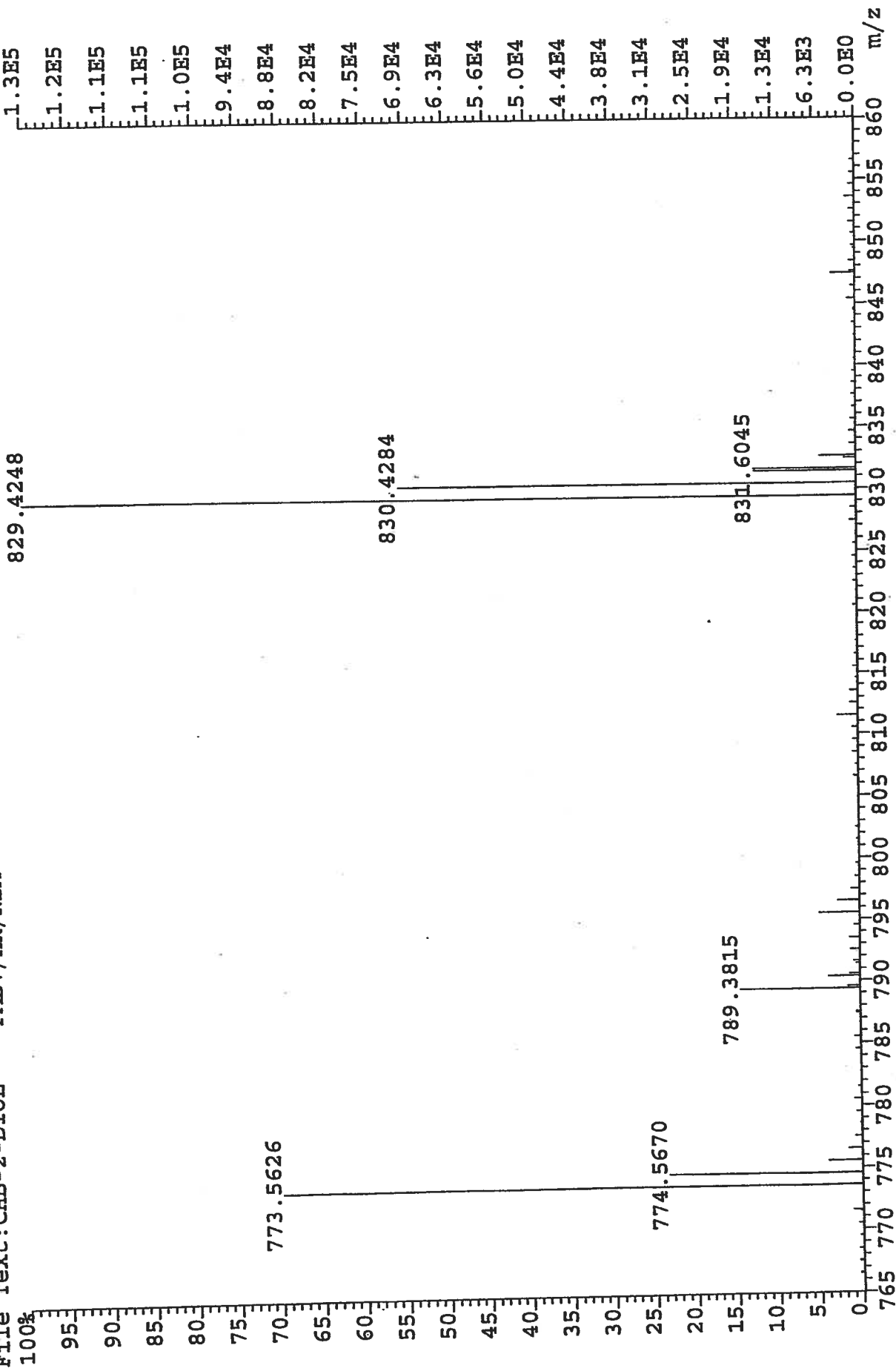
73.385

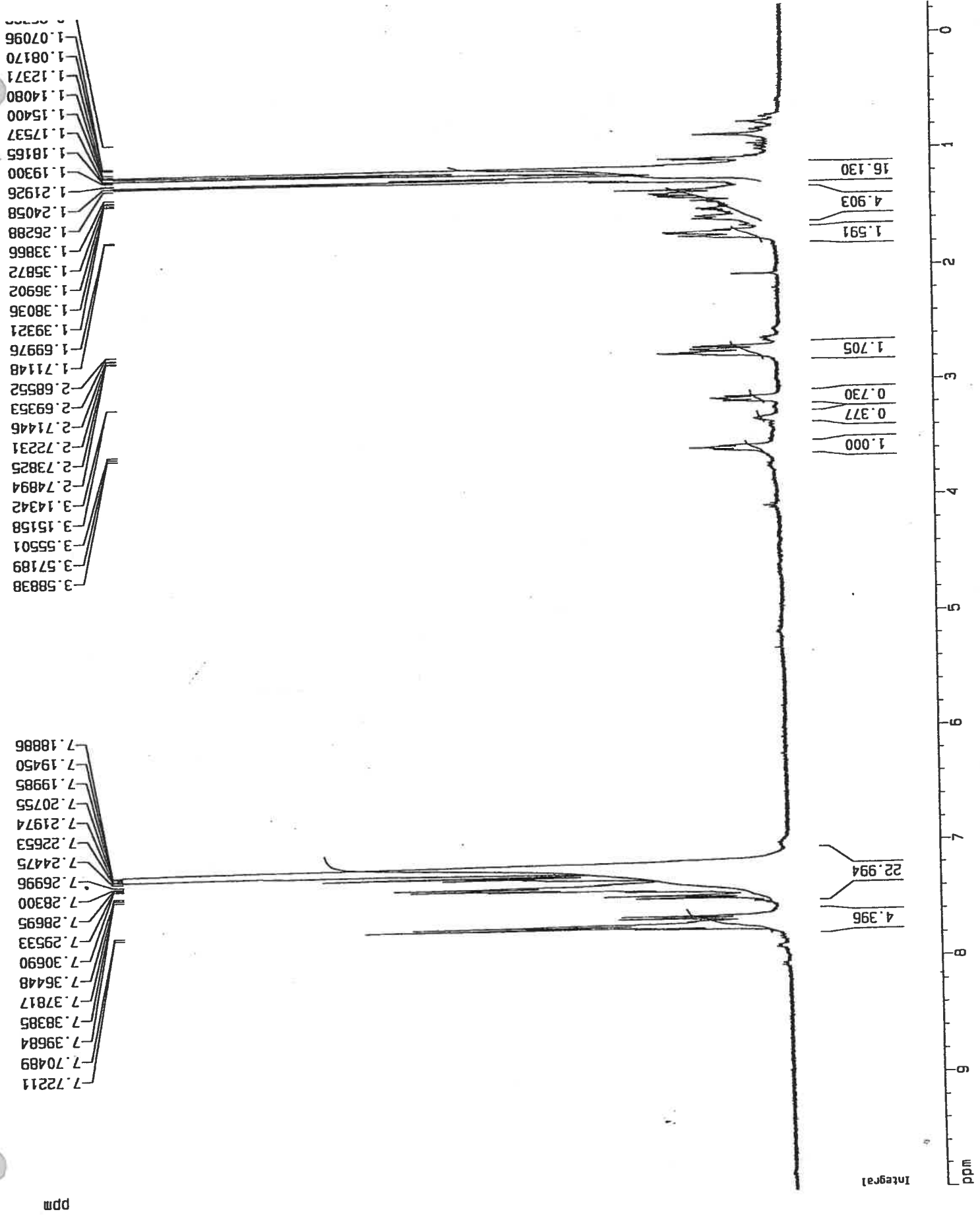
77.641

120.067
120.315
125.882
126.230
127.409
127.652
128.336
128.691
128.806
128.843
128.898



File: F03H1504FAZ08 Ident: 98_111 SMO(1,7) BSUB(128,15,-3.0) PKD(7,3,7,0.10%,28.0,0.00%,F,F) SPEC>
AutoSpecTOF FAB+ Voltage BpM:829 BpI:125522 TIC:441819 Flags:NORM
File Text: CHB-2-DIOL FAB+/HR/NBA





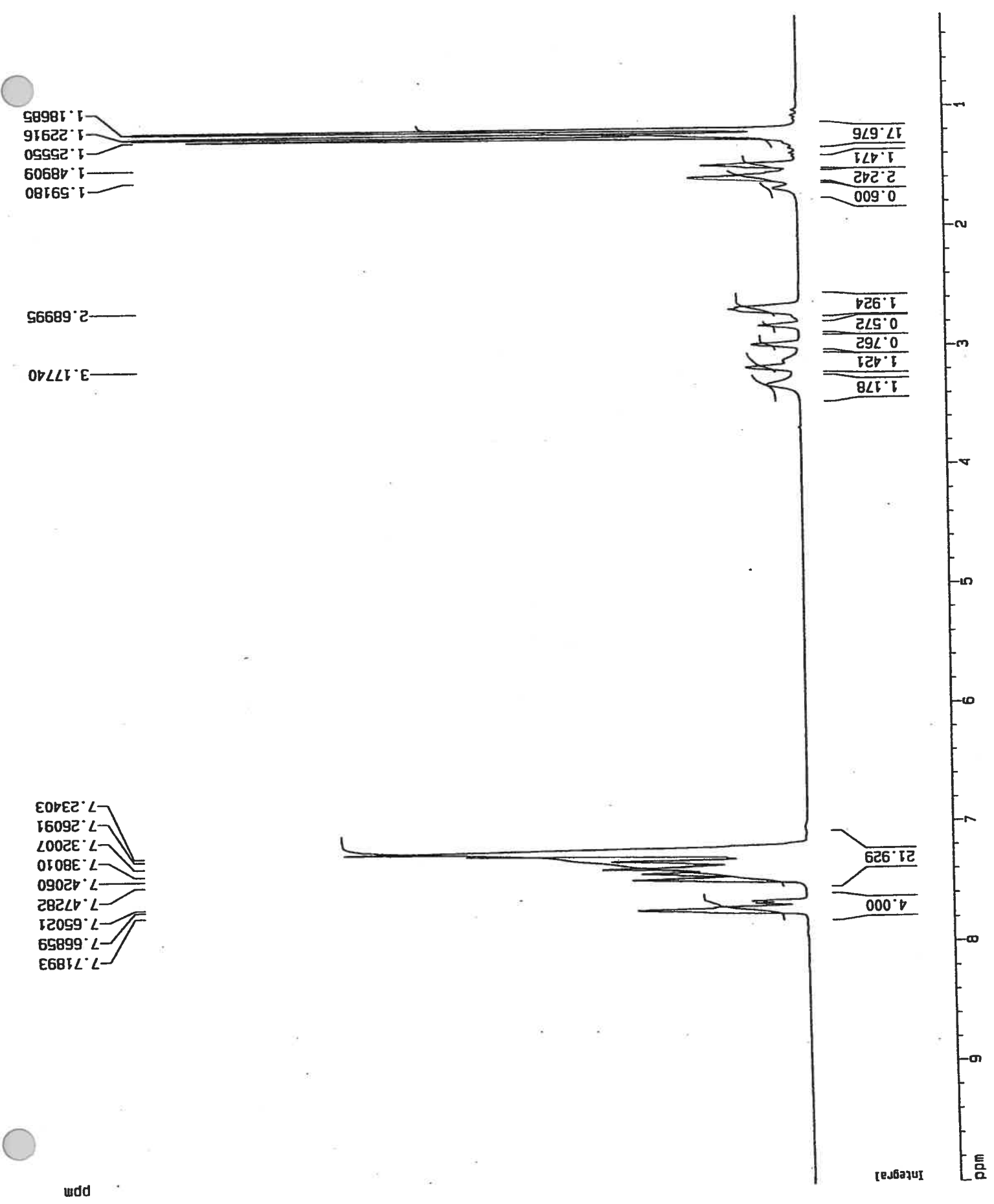
ppm

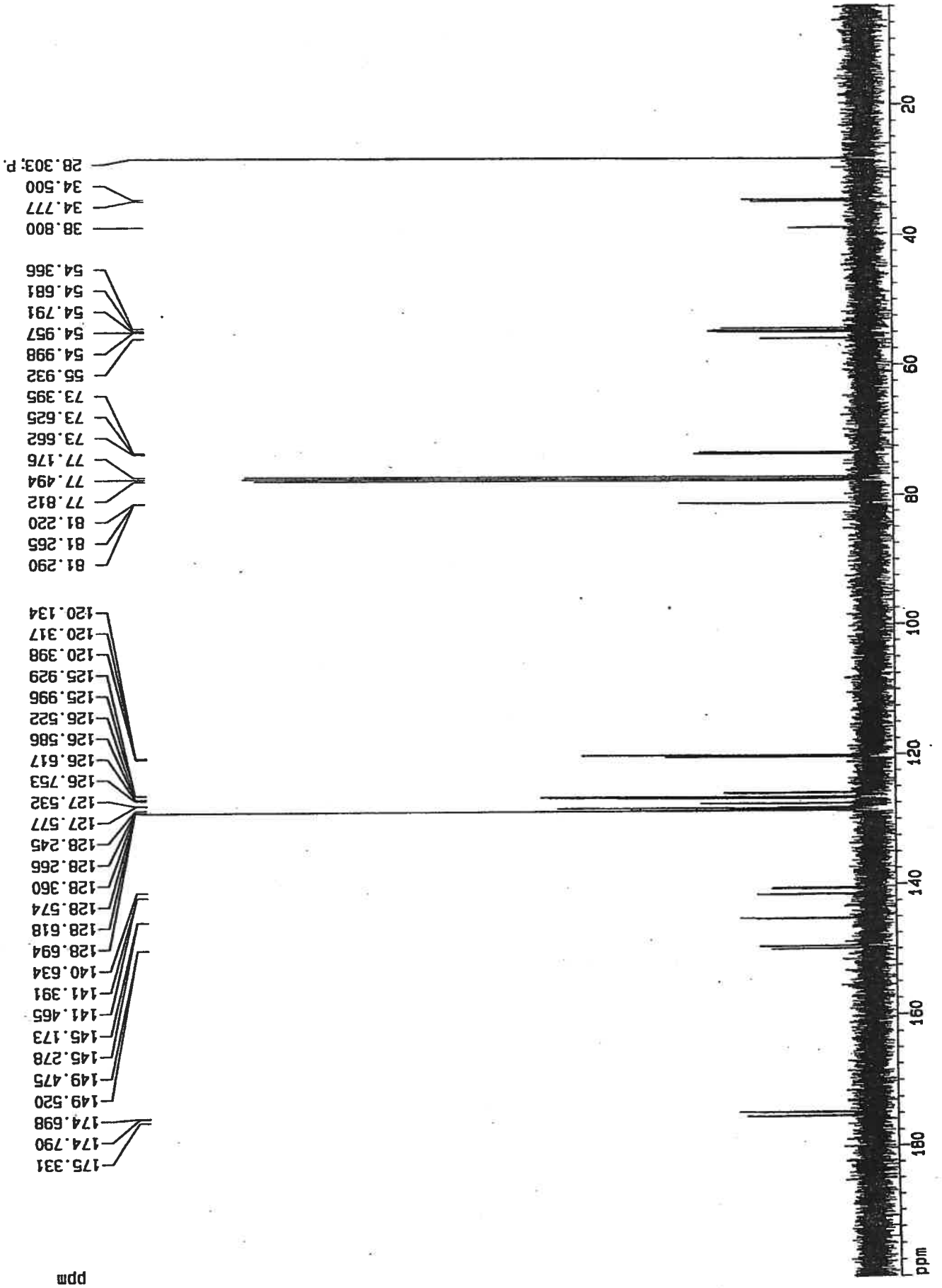
Integral

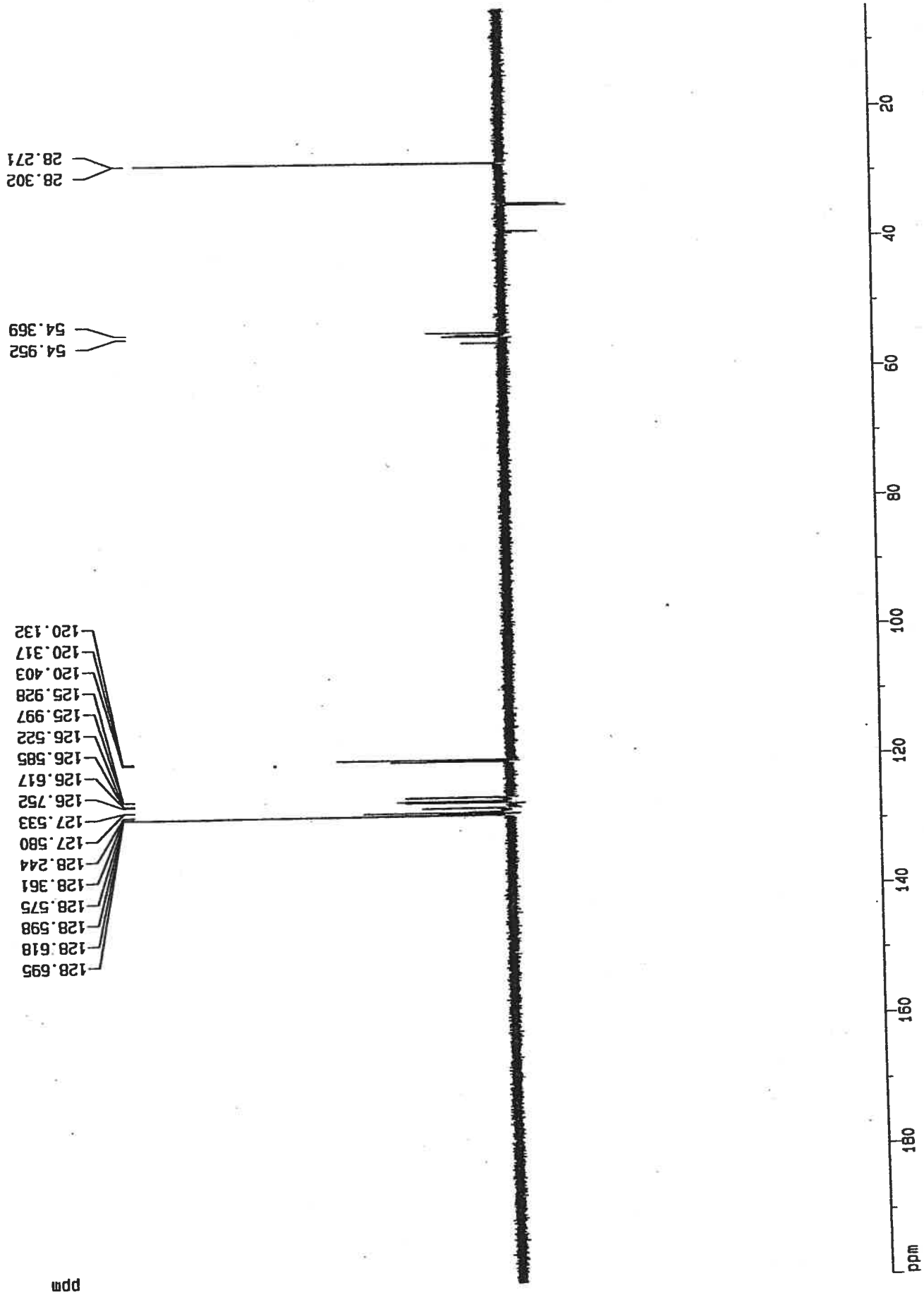
wdw

Annexe C : Caractérisation du mélange d'époxydes 132

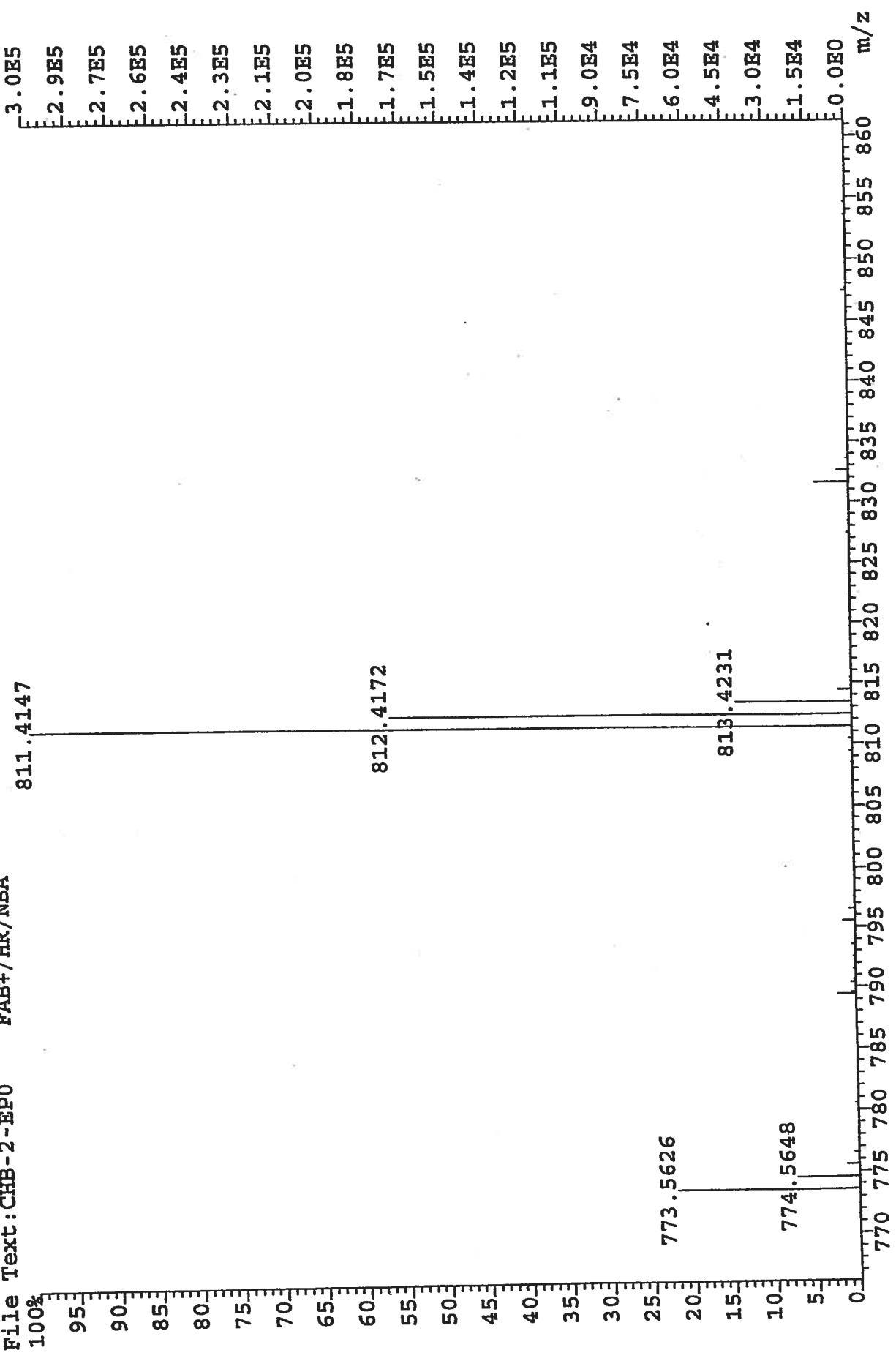
- Spectre RMN ^1H
- Spectre RMN ^{13}C
- Spectre RMN DEPT 135
- Spectre de masse haute résolution





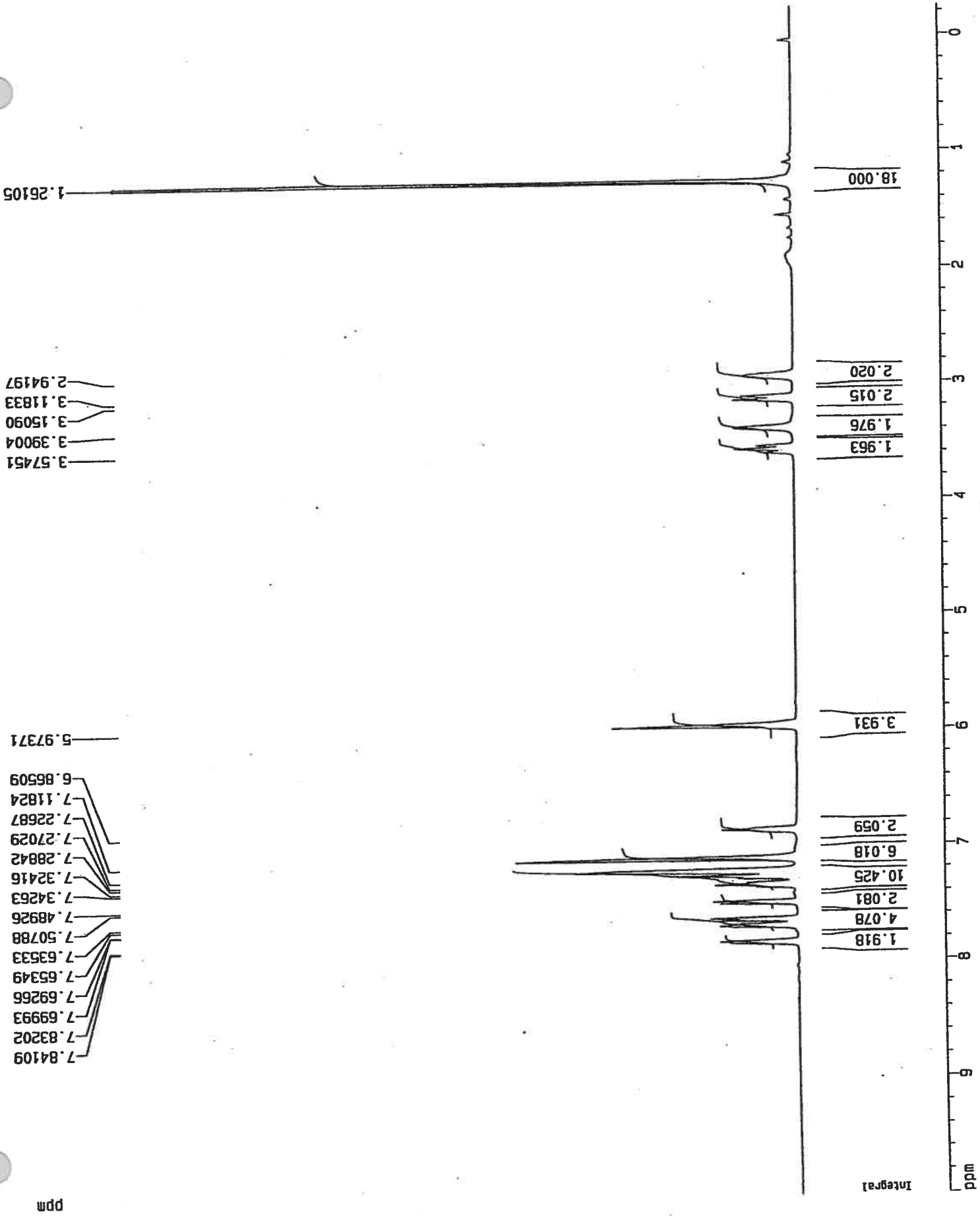


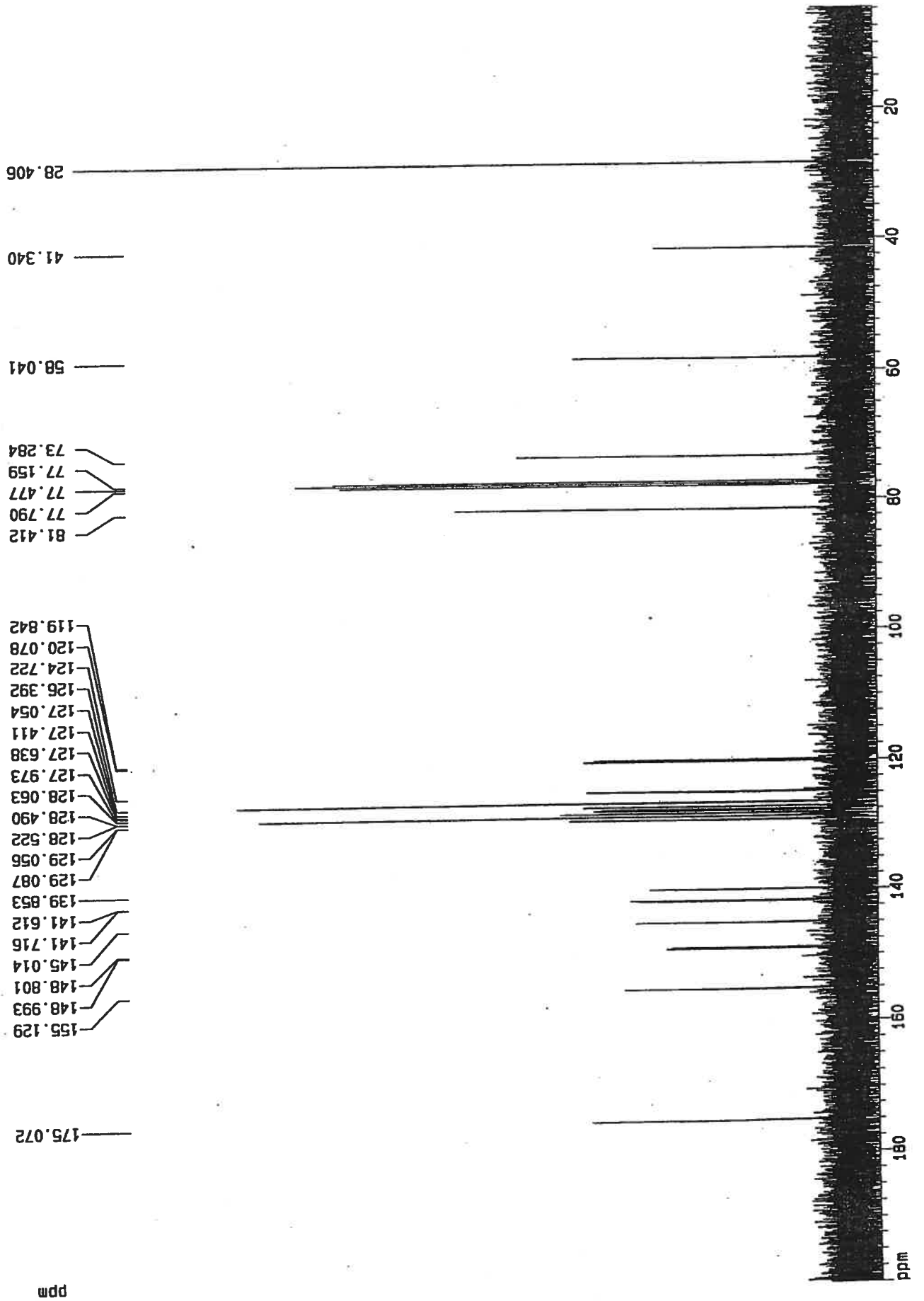
File: F03H1505FAZ08 Ident: 44_55 SMO(1,7) BSUB(128,15,-3.0) PKD(7,3,7,0.10%,80.0,0.00%,F,F) SPEC(>
AutoSpecEtof FAB+ Voltage BpM: 811 BpI: 300231 TIC: 653053 Flags: NORM
File Text: CHB-2-EP0 FAB+/HR/NBA

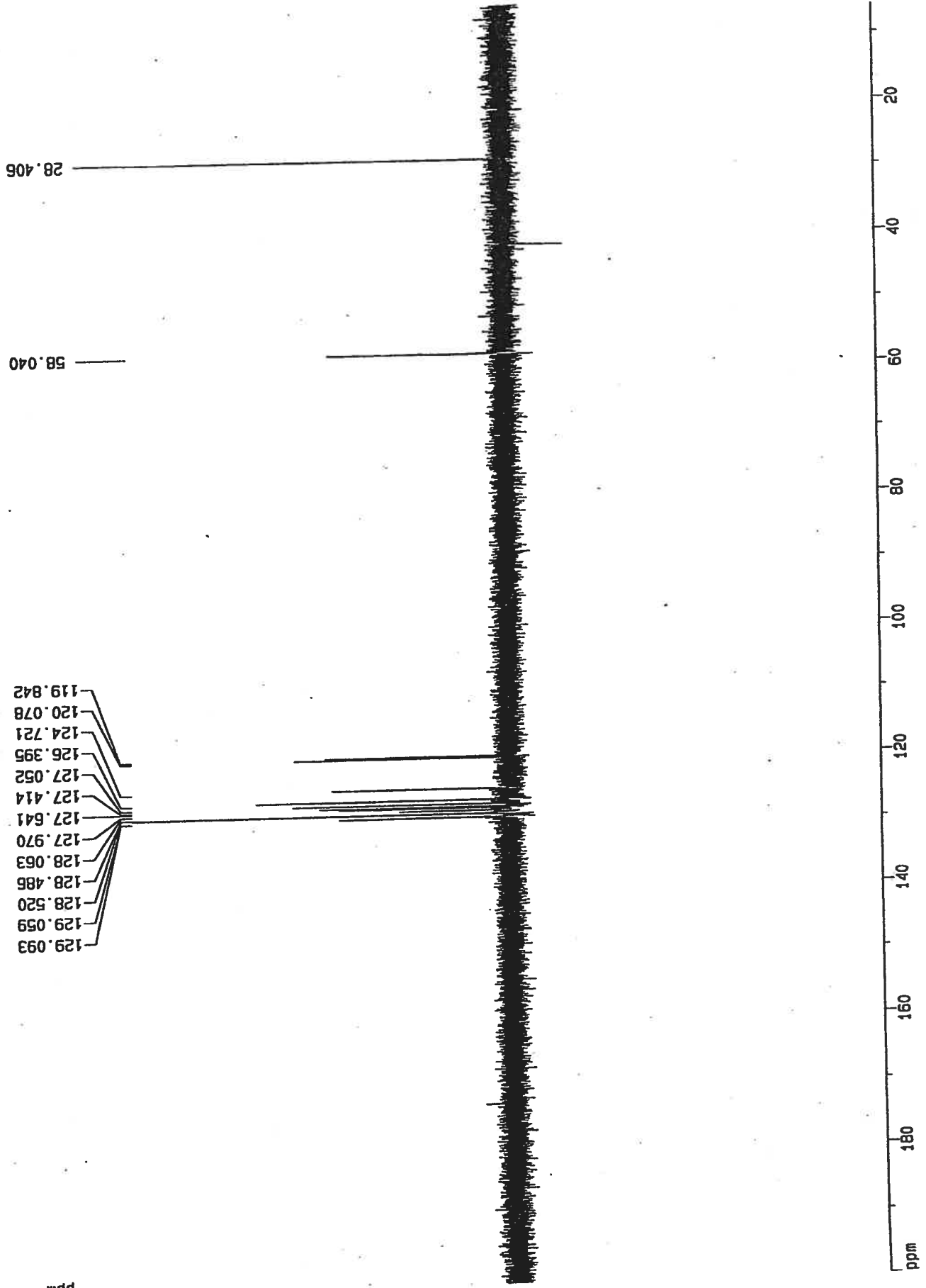


Annexe D : Caractérisation de la quinoxaline 133 et de la quinoxaline déprotégée 134

- Spectre RMN ^1H de la quinoxaline 133
- Spectre RMN ^{13}C de la quinoxaline 133
- Spectre RMN DEPT 135 de la quinoxaline 133
- Spectre de masse haute résolution de la quinoxaline 133
- Spectre RMN ^1H de la quinoxaline déprotégée 134







28.406

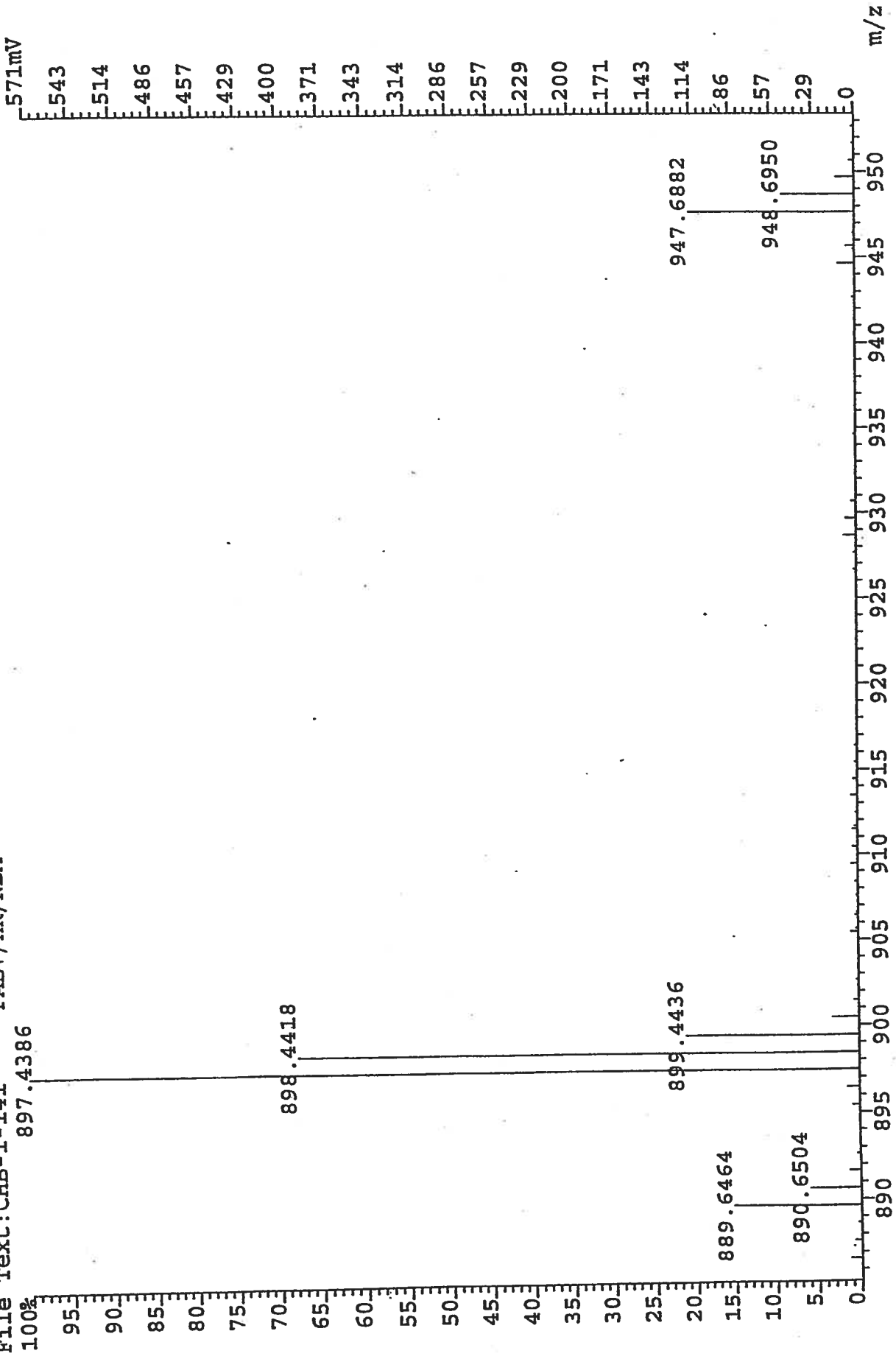
58.040

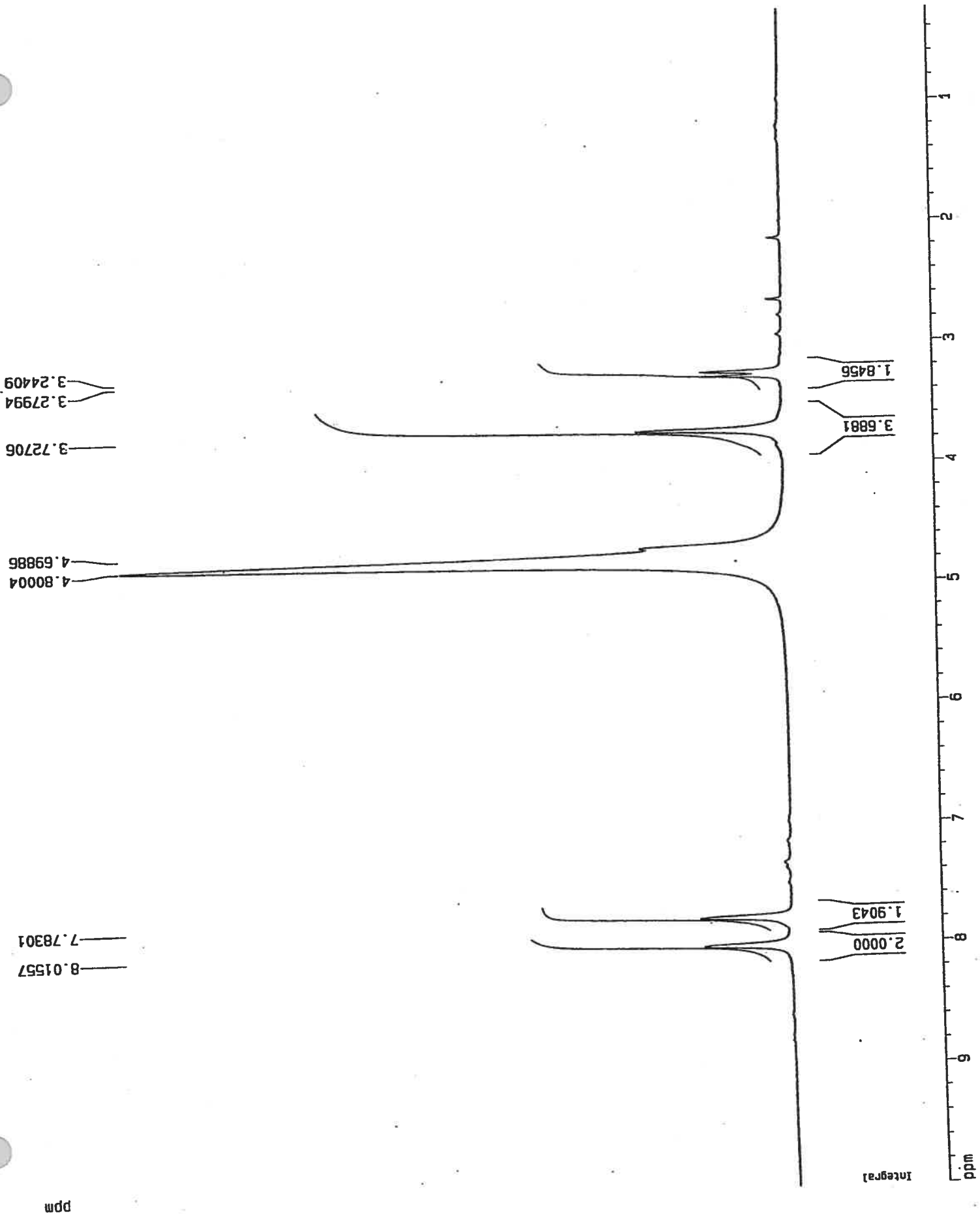
- 119.842
- 120.078
- 124.721
- 126.395
- 127.052
- 127.414
- 127.641
- 127.970
- 128.063
- 128.486
- 128.520
- 129.059
- 129.093

ppm

ppm

File: F03E1511FAZ13 Ident: 5 15 SMO(1,7) BSUB(128,15,-3.0) PKD(7,3,7,0.10%,0.0,0.00%,F,F) SPEC(He)
AutoSpecETOF FAB+ Voltage \bar{E}_m : 897 BpI: 292135 TIC: 768925 Flags: NORM
File Text: CHB-1-141 FAB+/HR/NBA

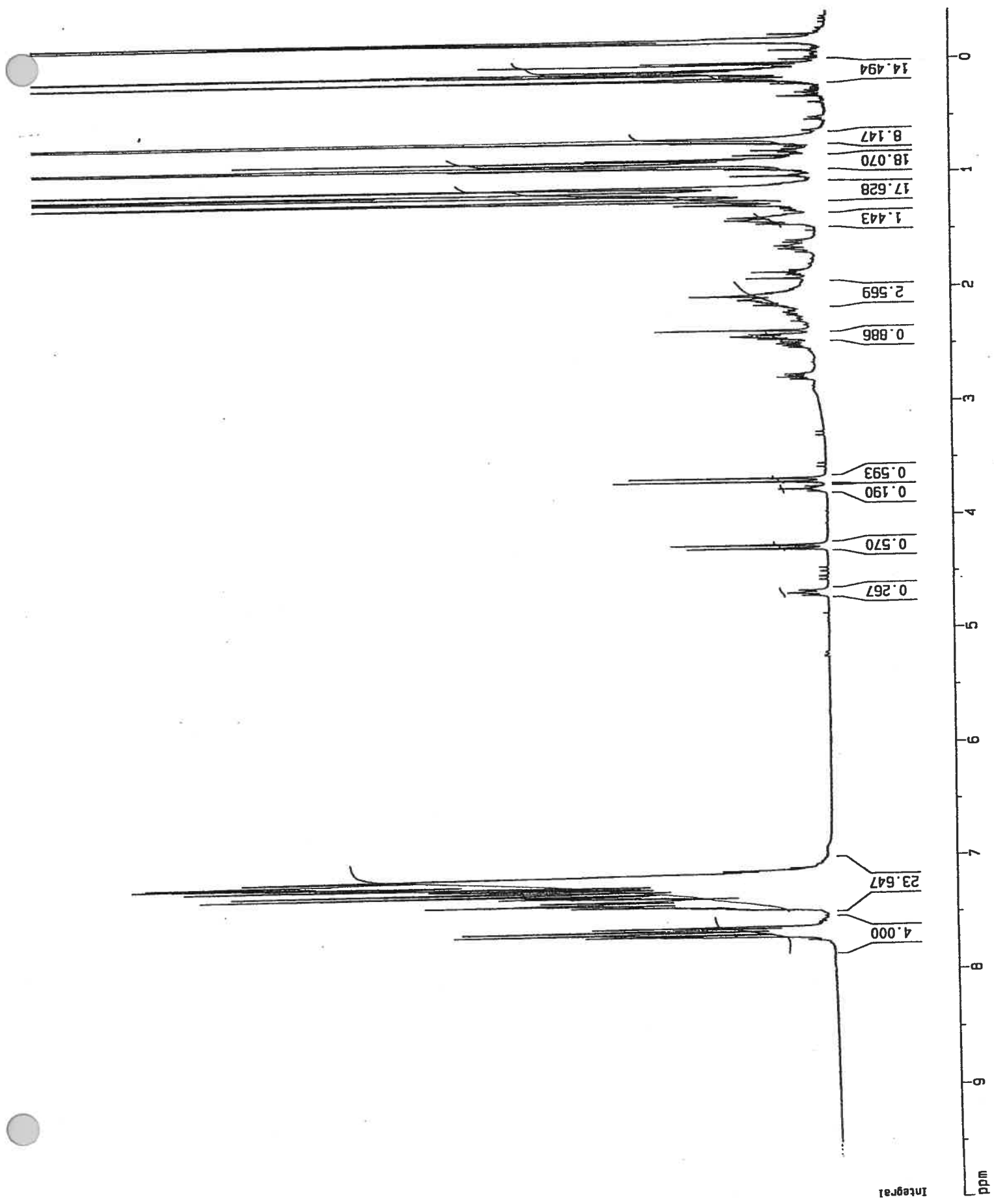




ppm

Annexe E : Indices spectroscopiques de la formation d'éthers d'énol silylés de la cétone 135

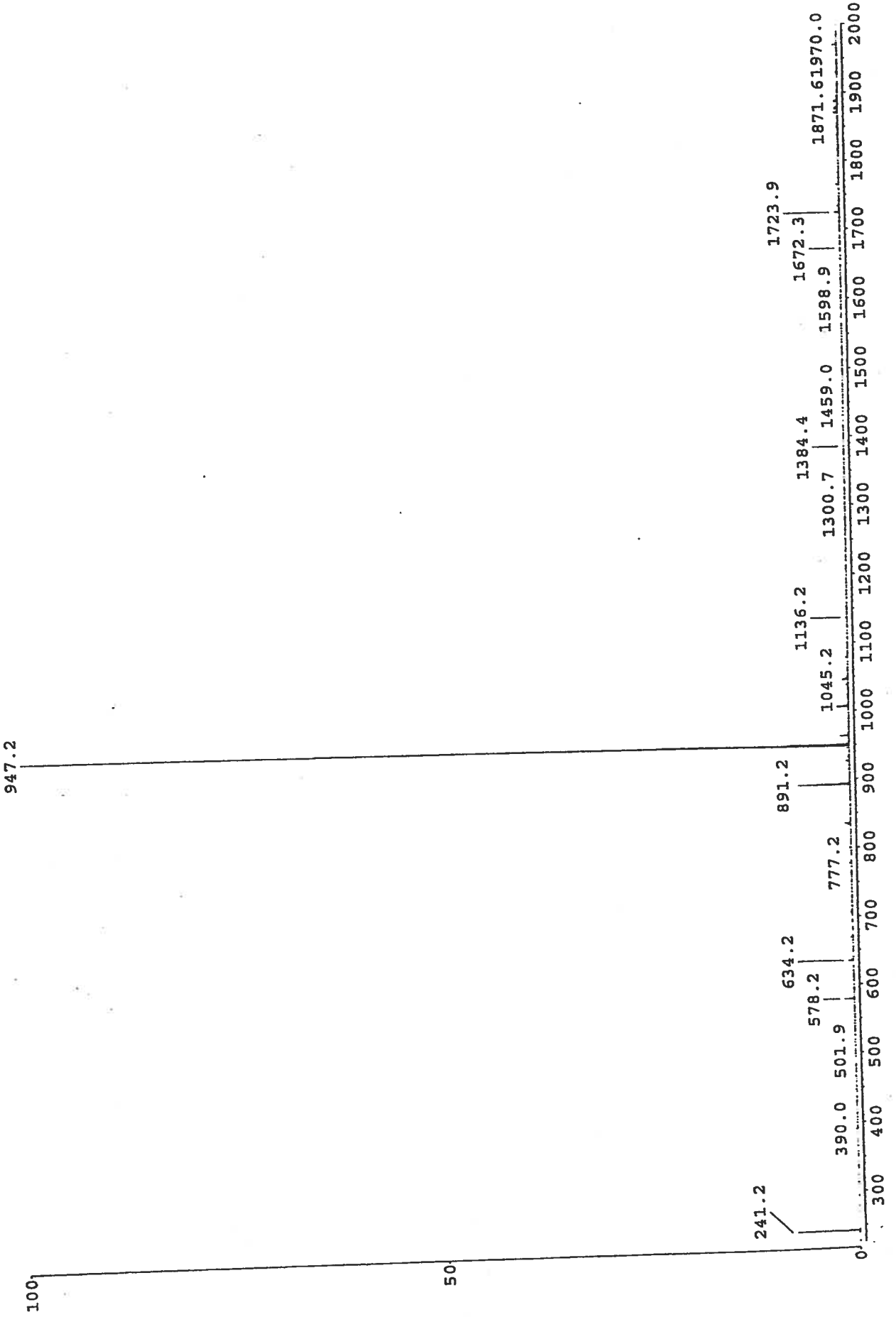
- Spectre RMN ^1H du produit brut de l'essai 1 (réf. tableau 3.1)
- Spectre de masse basse résolution du produit brut de l'essai 1 (réf. tableau 3.1)
- Spectre RMN ^1H du produit brut de l'essai 4 (réf. tableau 3.1)
- Spectre de masse basse résolution du produit brut de l'essai 4 (réf. tableau 3.1)

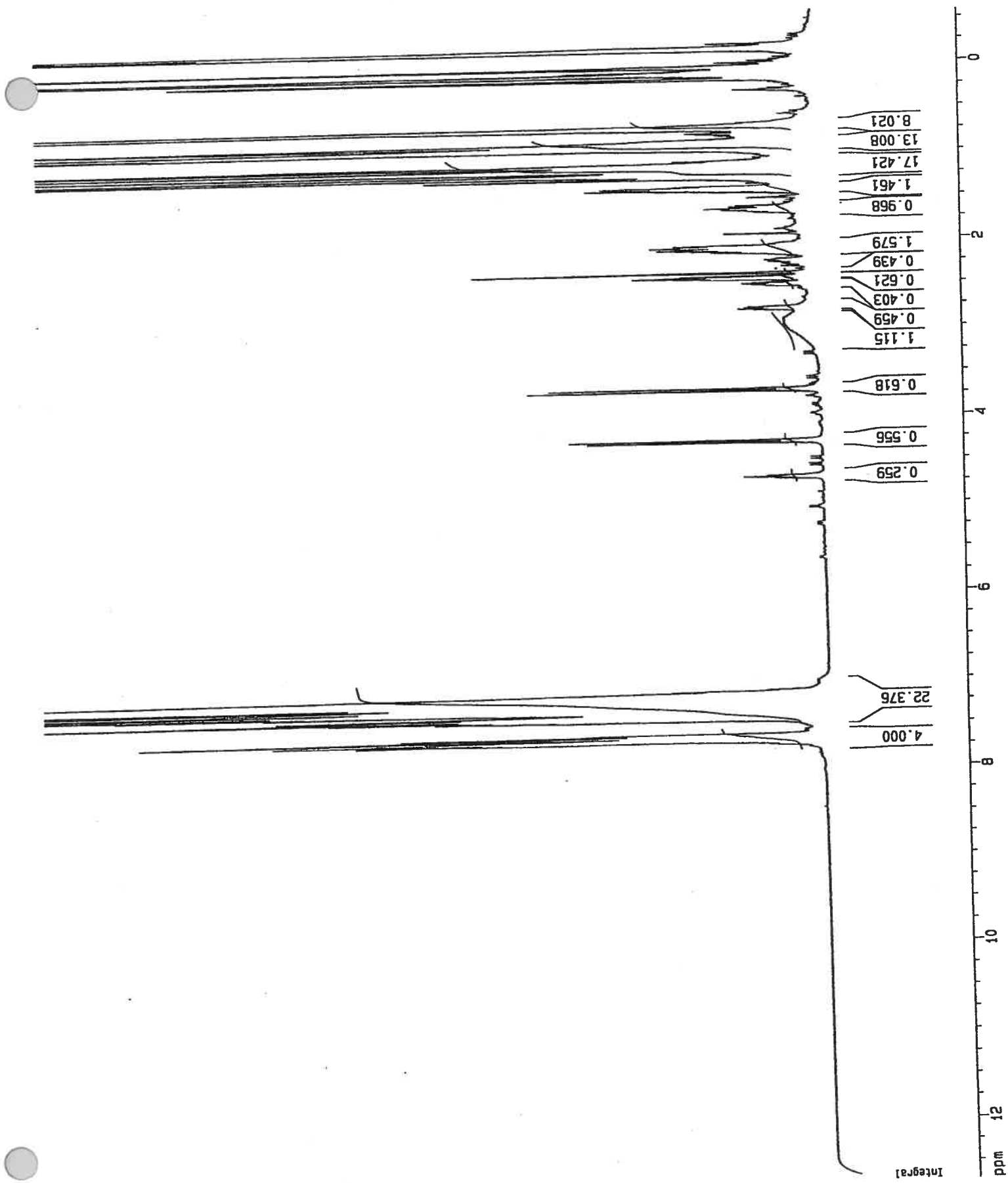


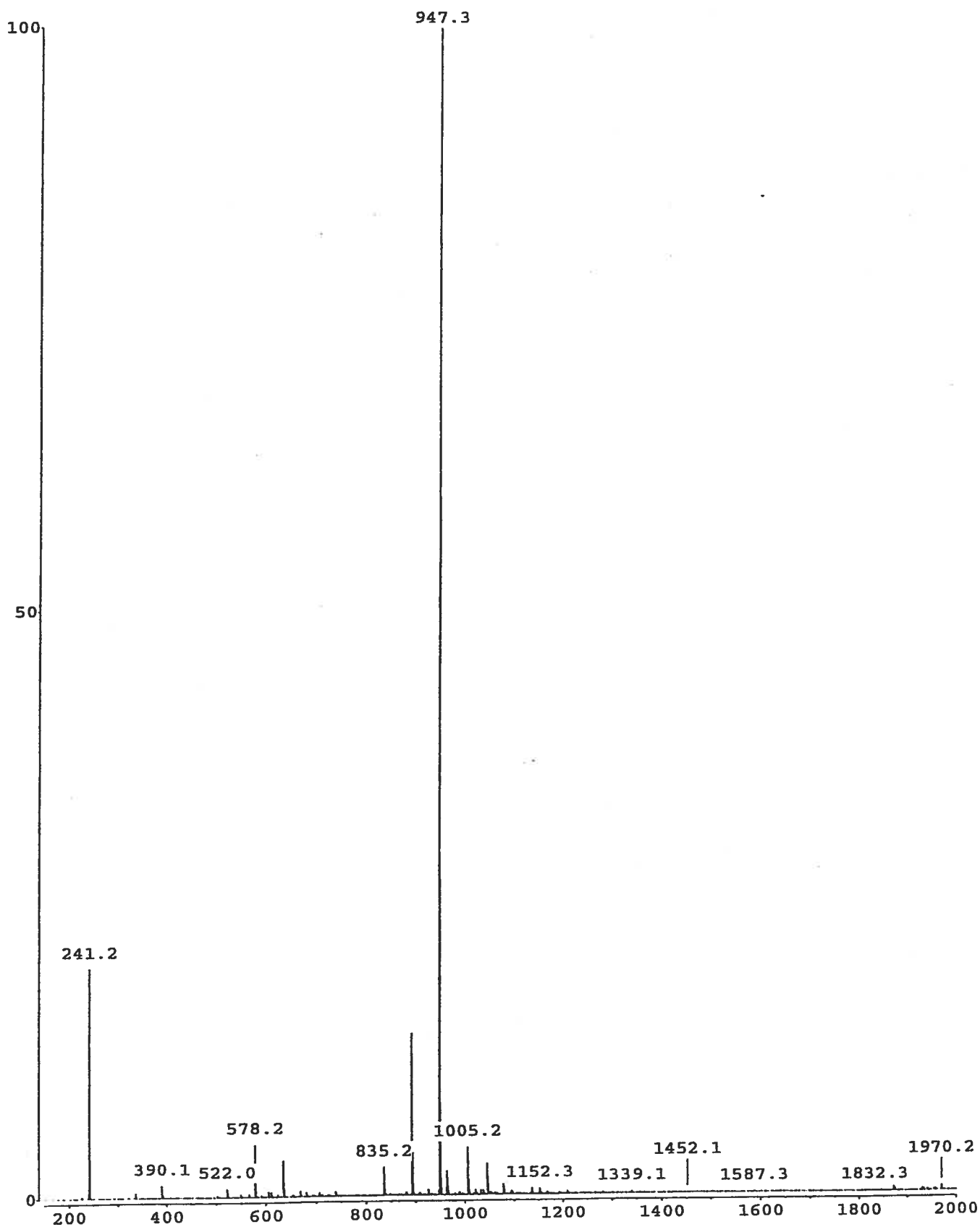
LCQ Instrument Control 30 Oct 2002 10:46 AM

NL: 9.37e+008

S#: 73581 IT: 0.53 ST: 1.48 #A: 10

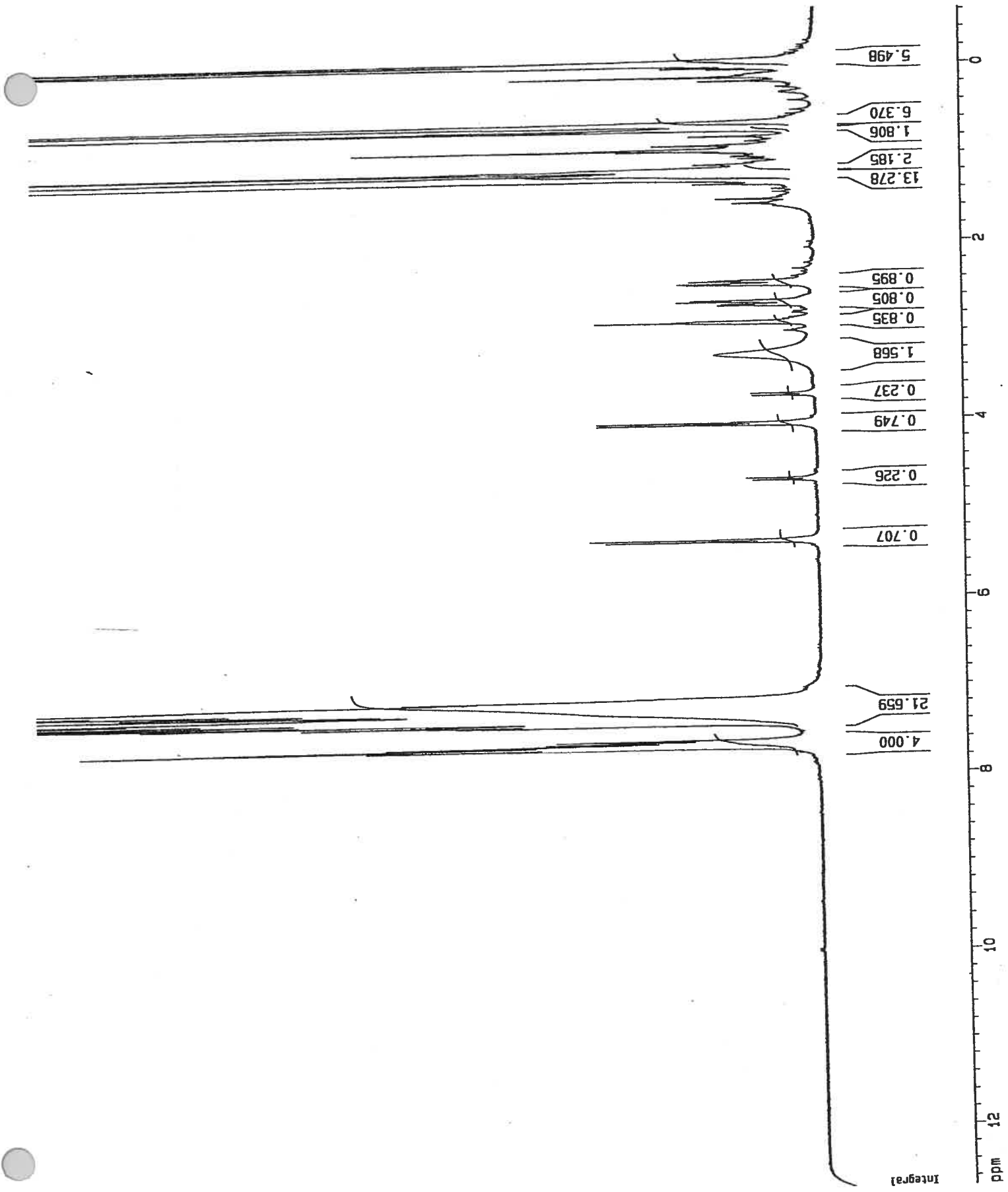






**Annexe F : Indices spectroscopiques de la formation d'éthers d'énol silylés
de la dicétone 121**

- Spectre RMN ^1H (réf. section 3.3)
- Spectre de masse basse résolution (réf. section 3.3)



5.498

6.370

1.806

2.185

13.278

0.895

0.805

0.835

1.568

0.237

0.749

0.226

0.707

21.659

4.000

Integral

ppm

:Xcalibur... \CHB-

HB-1-61 #52 RT: 1.11 AV: 1 NL: 2.97E8
: + c ESI Full ms [100.00-1500.00]
241.3

