

Université de Montréal

Synthèse et analyse conformationnelle de dipeptides contenant l'isostère
hydroxyéthylène

Par

Nicolas Genest

Département de Chimie

Faculté des Arts et des Sciences

Mémoire présenté à la Faculté des Études Supérieures

En vue de l'obtention du grade de

Maîtrise ès science (M. Sc.)

En Chimie

Janvier 2010

© Nicolas Genest, 2010

Université de Montréal
Faculté des Études Supérieures

Ce mémoire intitulé :

Synthèse et analyse conformationnelle de dipeptides contenant l'isostère
hydroxyéthylène

Présenté par :

Nicolas Genest

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Président Rapporteur : Prof Joëlle Pelletier, *Ph.D*

Membre du Jury : Prof Stephen Hanessian, *Ph.D*

Directeur de Recherche : Prof William D. Lubell, *Ph.D*

Accepté le :

*À ma famille, Jacinthe, Anne-Geneviève
Et à la mémoire de Michel*

RÉSUMÉ

Dans ce mémoire, je présente mes études sur une stratégie efficace développée pour la synthèse de cétones homoallyliques substituées à partir de l'addition en cascade de réactifs de Grignard vinyliques substitués sur des α -amino esters catalysée par des sels de cuivre. L'utilisation de ces cétones homoallyliques a permis d'obtenir des mimes peptidiques comprenant un isostère de type hydroxyéthylène du lien amide.

L'étape clé de cette stratégie repose sur la synthèse de cétones homoallyliques substituées intermédiaires à partir de la réaction d'additions en cascade catalysée au cuivre, de bromure de β,β -diméthylevinyle magnésium sur des analogues d'esters de la phénylalanine et de la sérine. Les cétones homoallyliques résultantes sont réduites sélectivement en alcool, la liaison double est clivée oxydativement et l'acide carboxylique résultant est couplé à un acide aminé.

Afin d'évaluer l'effet qu'ont le remplacement du lien amide central dans un coude β par un hydroxyéthylène et de la présence d'un *gem* diméthyle sur la chaîne carbonée sur la conformation tridimensionnelle adoptée par les tripeptides générés, des analyses à l'état solide par diffraction aux rayons X, des analyses en solution par la spectroscopie RMN et des expériences de type NOESY ont été réalisées. Ces études ont permis de définir un nouveau type de coude β . La présence de pont hydrogène intramoléculaire et l'effet de restriction de conformation induit par le *gem* diméthyle, généralement appelé effet Thorpe-Ingold, favorisent la formation d'un coude β .

MOTS CLÉS

Mime peptidique ou peptidomimétisme, analyse conformationnelle, hydroxyéthylène, isostère, acide amino *iso*-butyrique, cétone homoallylique, réaction en cascade catalysée au cuivre, bromure de β,β -diméthylvinyle magnésium, repliement bêta, structure secondaire de peptide, peptaibol, phenylalanine, sérine.

ABSTRACT

In this thesis, I discuss my studies toward the synthesis of substituted homoallylic ketones from the copper-catalyzed cascade addition of substituted vinyl Grignard reagents to carboxylic esters. The homoallylic ketones were used to provide different peptidomimetics containing a hydroxyethylene isostere instead of an amide bond.

The methyl ester of phenylalanine and serine derivatives were reacted in copper-catalyzed cascade additions of substituted vinylmagnesium bromide to provide substituted homoallylic ketone intermediates. Selective reduction of the ketone to an alcohol, oxidative cleavage of the double bond, followed by peptide coupling with amino acid lead to the desired peptidomimic.

The influence of changing the central amide bond for a hydroxyethylene isostere in a β -turn and the effect of a *gem* dimethyl group on the backbone conformation adopted by the newly synthesized tripeptides, were studied by X-ray diffraction and solution NMR spectroscopy using NOESY experiments. From these studies, it was revealed that the *iso*-butyric acid hydroxyethylene isomer induced a β -turn-like conformation, and may serve as a novel scaffold for peptide mimicry.

KEY WORDS

Peptidomimetic, peptide mimic, conformational analysis, hydroxyethylene, isostere, amino *iso*-butyric acid, homoallylic ketone, copper catalyzed cascade reaction, β,β -dimethylvinyl magnesium bromide, beta-turn, folding, peptide secondary structure, peptaibol, phenylalanine, serine.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	i
MOTS CLÉS	ii
ABSTRACT	iii
KEY WORDS	iv
TABLE DES MATIÈRES	v
LISTE DES FIGURES	vii
LISTE DES SCHÉMAS	x
LISTE DES TABLEAUX	xiii
LISTE DES ABRÉVIATIONS ET SYMBOLES	xiv
REMERCIEMENTS	xvii
CHAPITRE 1	
Introduction	1
1.1 Les mimes peptidiques	2
1.2 Isostères d'amide	4
1.3 Isostère hydroxyéthylène	6
1.4 Synthèse d'hydroxyéthylène dipeptidique	9
1.5 Repléments bêta et autres coudes	14
1.6 Acide amino <i>iso</i> -butyrique	16
1.7 Repliement bêta ayant un résidu Aib	18
1.8 Élaboration d'une stratégie de synthèse	19
1.9 Références	22

CHAPITRE 2

Synthèse et analyses conformationnelles de tripeptides contenant le fragment Boc-Phe-$[\psi\text{-CH(OH)CH}_2\text{]-Aib}$	27
2.1 Introduction	28
2.2 Stratégie de synthèse du dipeptide Boc-Phe- $[\psi\text{-CH(OH)CH}_2\text{]-Aib}$	28
2.3 Optimisation de l'addition conjuguée	29
2.4 Stratégie Boc	31
2.5 Stratégie diphenyle kétimine	36
2.6 Stratégie dibenzyle	38
2.7 Perspective et travaux futurs	43
2.8 Analyse Conformationnelle	44
2.9 Partie expérimentale	53
2.10 Références	67

CHAPITRE 3

Synthèse et analyses conformationnelles de tripeptides contenant le fragment Boc-Ser-$[\psi\text{-CH(OH)CH}_2\text{]-Aib}$	70
3.1 Introduction	71
3.2 Rétrosynthèse du dipeptide Boc-Ser- $[\psi\text{-CH(OH)CH}_2\text{]-Aib}$	71
3.3 Synthèse du dipeptide Boc-Ser- $[\psi\text{-CH(OH)CH}_2\text{]-Aib}$	72
3.4 Analyses conformationnelles	77
3.5 Partie expérimentale	82
3.6 Références	91

CHAPITRE 4

Conclusion et travaux futurs	92
4.1 Conclusion	93
4.2 Travaux futurs	95
4.3 Références	98
ANNEXE A	
Spectres RMN ^1H, ^{13}C, COSY et NOESY des molécules du chapitre 2	Ai
ANNEXE B	
Spectres RMN ^1H, ^{13}C, COSY et NOESY des molécules du chapitre 3	Bi

LISTE DES FIGURES

CHAPITRE 1

Figure 1.1. Représentations communes des structures peptidiques. A. Hélice α ; B. Coude β ; C. Feuillet β ; D. Épingle β ; E. Épingle α ; F. Motif β - α - β	2
Figure 1.2. Exemples d'analogues de peptides	3
Figure 1.3. Isostères non-classiques.	4
Figure 1.4. Isostère du lien peptidique	5
Figure 1.5. Structure générale d'un dipeptide avec un isostère du type hydroxyéthylène 1	6
Figure 1.6. Inhibiteurs avec l'isostère hydroxyéthylène de la rénine	7
Figure 1.7. Inhibiteurs avec l'isostère hydroxyéthylène de la protéase VIH-1	7
Figure 1.8. Inhibiteurs avec l'isostère hydroxyéthylène	

des γ et β -sécrétases	7
Figure 1.9. Structure et valeurs des angles de torsions caractéristiques d'un repliement β	15
Figure 1.10. Structure générale d'un repliement γ et valeurs de ses angles de torsions caractéristiques	16
Figure 1.11. Structures de peptaïbols. A. Le septocylindrin A B. L'Alamethicin C. Le zervamicin IA D. L'emerimicin IV (Phol = phénylalaninol)	17
Figure 1.12. Replissements β contenant un Aib en position $i + 3$ et distance du pont hydrogène intramoléculaire (en Å). <i>m</i> -Aba : <i>meta</i> acide aminobenzoïque	18
Figure 1.13. Schéma rétrosynthétique d'un tripeptide	20
Figure 1.14. Structure du Boc-Phe-Pro- ψ -[CH-(OH)-CH ₂]-Aib-NHBn(α -Me) 1.8 .	21

CHAPITRE 2

Figure 2.1. Dipeptide (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-Boc-Phe-[ψ -CH(OAc)CH ₂]-Aib 2.13 .	35
Figure 2.2. Ponts hydrogène intermoléculaires du dipeptide (\pm)- <i>anti</i> -Boc-Phe-[ψ -CH(OAc)CH ₂]-Aib 2.13 .	36
Figure 2.3. (A) Structure cristalline de Boc-Phe-Aib-Aba-OMe. ¹ (B) Structure cristalline de Boc-Phe-[ψ -CH(OH)CH ₂]-Aib-Aba-OMe 2.30 .	46
Figure 2.4. (A) Ponts hydrogènes intermoléculaires entre les molécules de deux mailles du tripeptide Boc-Phe-[ψ -CH(OH)CH ₂]-Aib-Aba-OMe 2.30 . (B) Ponts hydrogènes intermoléculaires entre les molécules de deux mailles du tripeptide Boc-Phe-[ψ -CH(OH)CH ₂]-Aib-Leu-OMe 2.32 .	47

- Figure 2.5.** Maille du cristal Boc-Phe- $[\psi\text{-CH(OAc)CH}_2\text{-Aib-Aba-OMe 2.30}$ avec centre d'inversion (point vert). 48
- Figure 2.6.** Interaction longue distance du Boc-Phe- $[\psi\text{-CH(OAc)CH}_2\text{-Aib-Aba-OMe 2.30}$ et son observation dans le spectre NOESY. 49
- Figure 2.7.** (A) Structure cristalline de Boc-Phe-Aib-Leu-OMe.²
(B) Structure cristalline de Boc-Phe- $[\psi\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-Aib-Leu-OMe 2.32}$. 51

CHAPITRE 3

- Figure 3.1.** Interactions à longue distance du peptide (2*S*,3*R*)-**3.12** et son spectre NOESY. 78
- Figure 3.2.** Interactions à longue distance du peptide Boc-Ser- $[\psi\text{-CH(OH)CH}_2\text{-Aib-Phe-OMe (2*S*,3*S*)-3.13}$ et son spectre NOESY. 79
- Figure 3.3.** Interactions à longue distance du peptide Boc-Ser- $[\psi\text{-CH(OH)CH}_2\text{-Aib-Phe-OMe (2*S*,3*S*)-3.15}$ et son spectre NOESY. 81

CHAPITRE 4

- Figure 4.1.** Différents groupes protecteurs pour l'amine 96

LISTE DES SCHÉMAS

CHAPITRE 1

- Schéma 1.1** A. Mécanisme de l'hydrolyse du lien amide par la protéase aspartique du VIH-1 B. Mime de l'intermédiaire tétraédrique par l'hydroxyéthylène 8
- Schéma 1.2** Formation d'hydroxyéthylène ou de la lactone correspondante utilisant la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons 9
- Schéma 1.3** Formation de la lactone précurseur de l'hydroxylène dipeptidique en partant d'un aldéhyde α -aminé 10
- Schéma 1.4** Routes synthétiques conduisant à la formation de la lactone non-fonctionnalisée **2**. A. Addition de malonates sur des époxyde d'Evans B. Addition de Grignard C. Réaction radicalaire D. Couplage de Negishi 11
- Schéma 1.5** Fonctionnalisation de la lactone **2** 11
- Schéma 1.6** Synthèses linéaires de la lactone non fonctionnalisée à partir de sucres 12
- Schéma 1.7** Synthèse utilisant des réactifs de départ achiraux 13

CHAPITRE 2

- Schéma 2.1.** Stratégie de synthèse du dipeptide Boc-Phe- $[\psi\text{-CH(OH)CH}_2\text{]-Aib$ **2.5**. 29
- Schéma 2.2.** Conditions standards pour l'addition conjuguée sur des phenylalaninoates de méthyles protégés. 30
- Schéma 2.3.** Formation de l'intermédiaire stable. 31
- Schéma 2.4.** Synthèse du (\pm)-*syn*- et (\pm)-*anti*-

Boc-Phe- $[\psi\text{-CH(OH)CH}_2\text{]-Aib$ 2.13 .	33
Schéma 2.5. Formation de l'oxazolidinone (\pm)- <i>trans</i> - 2.14 .	34
Schéma 2.6. Stratégie avec le groupe protecteur diphényle kétimine.	37
Schéma 2.7. Mécanisme de racémisation avec le groupe protecteur diphényle kétimine lors de l'addition conjuguée.	38
Schéma 2.8. Synthèse de l'amino alcool (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 2.7 .	39
Schéma 2.9. Synthèse de l'amino diol (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 2.19 .	40
Schéma 2.10. Tentative de formation de l'acide δ -amino- γ -hydroxy carboxylique 2.5 .	42
Schéma 2.11. Tentatives de monodéprotection de dérivés dibenzylamines.	42
Schéma 2.12. Tentative de déprotection du groupement benzyle à l'aide de chloroformate.	43
Schéma 2.13. Stratégie de synthèse conduisant au dipeptide désiré.	44
Schéma 2.14. Synthèse du tripeptide Boc-Phe- $[\psi\text{-CH(OH)CH}_2\text{]-Aib$ -Aba-OMe 2.30 .	45
Schéma 2.15. Synthèse du tripeptide Boc-Phe- $[\psi\text{-CH(OH)-CH}_2\text{]-Aib$ -Leu-OMe 2.32 .	50

CHAPITRE 3

Schéma 3.1. Analyse rétrosynthétique du dipeptide Boc-Ser- $[\psi\text{-CH(OH)CH}_2\text{]-Aib$ 3.1 .	72
Schéma 3.2. Synthèse de la cétone homoallylique 3.4 .	73
Schéma 3.3. Conditions réactionnelles pour la réduction de la cétone 3.4 .	73
Schéma 3.4. Formation des oxazolidinones 3.9 afin	

de déterminer le ratio des diastéréoisomères et interactions à longue distance NOESY pour déterminer la stéréochimie.	75
Schéma 3.5. Synthèse des dipeptides (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- et (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-4-(acide 2, 2-diméthylepropanoïque)-2, 2-diméthyle-5- <i>tert</i> -butoxycarbonylamino-1, 3-dioxane 3.11 .	77
Schéma 3.6. Synthèse du tripeptide Boc-Ser-[ψ -CH(OH)CH ₂]-Aib- Phe-OMe (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- 3.13 .	78
Schéma 3.7. Synthèse du tripeptide Boc-Ser-[ψ -CH(OH)CH ₂]-Aib- Phe-OMe (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 3.15 .	81

LISTE DES TABLEAUX

CHAPITRE 2

Table 2.1. Optimisation pour l'addition conjuguée.	30
Table 2.2. Comparaison des angles dièdres pour le modèle Boc-Phe-Aib-Aba-OMe.	47
Table 2.3. Comparaison des angles dièdres pour le modèle Boc-Phe-Aib-Leu-OMe.	51

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET SYMBOLES

[α]	rotation spécifique [en (deg mL)/(g dm)]
Aba	acide <i>m</i> -aminobenzoïque
Ac	acétyle
Aib	acide amino <i>iso</i> -butyrique
BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyle
br	<i>broad</i> (large)
BTC	bis(trichlorométhyle)carbonate
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
<i>c</i>	concentration
CAN	nitrate d'ammonium cérique
CCM	chromatographie sur couches minces
COSY	<i>correlated spectroscopy</i> (spectroscopie de corrélation)
CSA	acide camphorsulfonique
δ	déplacement chimique en parties par million
d	doublet
DCM	dichlorométhane
dd	doublet de doublets
ddd	doublet de doublets de doublets
DDQ	2,3-dichloro-5,6-benzoquinone
DEAD	diazènedicarboxylate diéthyle
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine

DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMPU	1,3-diméthyltétrahydropyrimidin-2(1 <i>H</i>)-one
Et	éthyle
HBTU	hexafluorophosphate de <i>O</i> -(benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> - tétraméthyluronium
HOBt	hydroxybenzotriazole
HRMS	<i>high resolution mass spectroscopy</i> (spectroscopie de masse à haute résolution)
Hz	hertz
<i>J</i>	constante de couplage
LCMS	<i>liquid chromatography mass spectroscopy</i> (spectroscopie de masse d'une chromatographie liquide)
LICA	<i>iso</i> -propylcyclohexylamide de lithium
m	multiplet
Me	méthyle
MHz	mégahertz
MO	micro-onde
NMO	<i>N</i> -oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
NOE	<i>nuclear Overhauser effect</i> (effet nucléaire d'Overhauser)
NOESY	<i>nuclear Overhauser effect spectroscopy</i> (spectroscopie selon l'effet nucléaire d'Overhauser)
P.f.	point de fusion
Ph	phényle
ppm	parties par million

PPTS	
Pyr	pyridine
q	quadruplet
RMN	résonance magnétique nucléaire
s	singulet
t	triplet
THF	tétrahydrofurane
tp	température de la pièce
TSA	acide <i>para</i> -toluène sulfonique
<i>p</i> -TsOH	acide <i>para</i> -toluène sulfonique
Xaa	acide aminé de configuration L

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, un grand merci au professeur William D. Lubell pour m'avoir donné l'opportunité d'effectuer un stage d'été à mes débuts dans l'univers de la chimie organique ainsi que pour mes études de maîtrise au sein de son laboratoire. Pour les nombreux conseils qu'il m'a apportés, autant sur la chimie que sur la vie en générale, sa vision des évènements, son enthousiasme et son dynamisme.

Également, merci à tous les membres, passés et présents, du groupe Lubell : John Blankenship, Mallem H. V. Ramana Rao, Mandar Bodas, Simon Surprenant, Susan Del Valle, Teresa Lama, Fabrice Gallaud, Gil Fridkin, Benoît Jolicoeur, Wajih Ben Tahar, Hassan Iden, Tanya Godina, Andrew G. Jamieson, Luisa Ronga, Tarek Kassem, David Sabatino, Jeff Tshibaka, Mildred Bien-Aimé ainsi que les membres de mon laboratoire pour m'avoir supporté : Zohreh Sajjadi, Aurélie Dörr et Wang Chen. Et enfin, Phillipe Deaudelin, pour ses conseils, son influence et son humour.

Merci aussi à Sylvie Bilodeau et Minh Tan Phan Viet du Laboratoire de Résonance Magnétique Nucléaire ainsi que Dalbir Sekhon, Alexandra Fürtos et Karine Venne du Laboratoire de Spectroscopie de Masse pour leurs services et Francine Bélanger pour la diffraction des rayons X.

J'aimerais spécialement remercier Fabien Charbonneau, pour m'avoir apporté de l'humour lors des périodes sombres.

CHAPITRE 1

Introduction

1.1 Les mimes peptidiques

Les mimes peptidiques, ou peptidomimétiques, sont des composés ayant des pharmacophores mimant la conformation en 3 dimensions d'un peptide naturel ou bien d'une protéine. Ils gardent leurs affinités avec la cible biologique et produisent les mêmes effets biologiques que le composé parent.¹

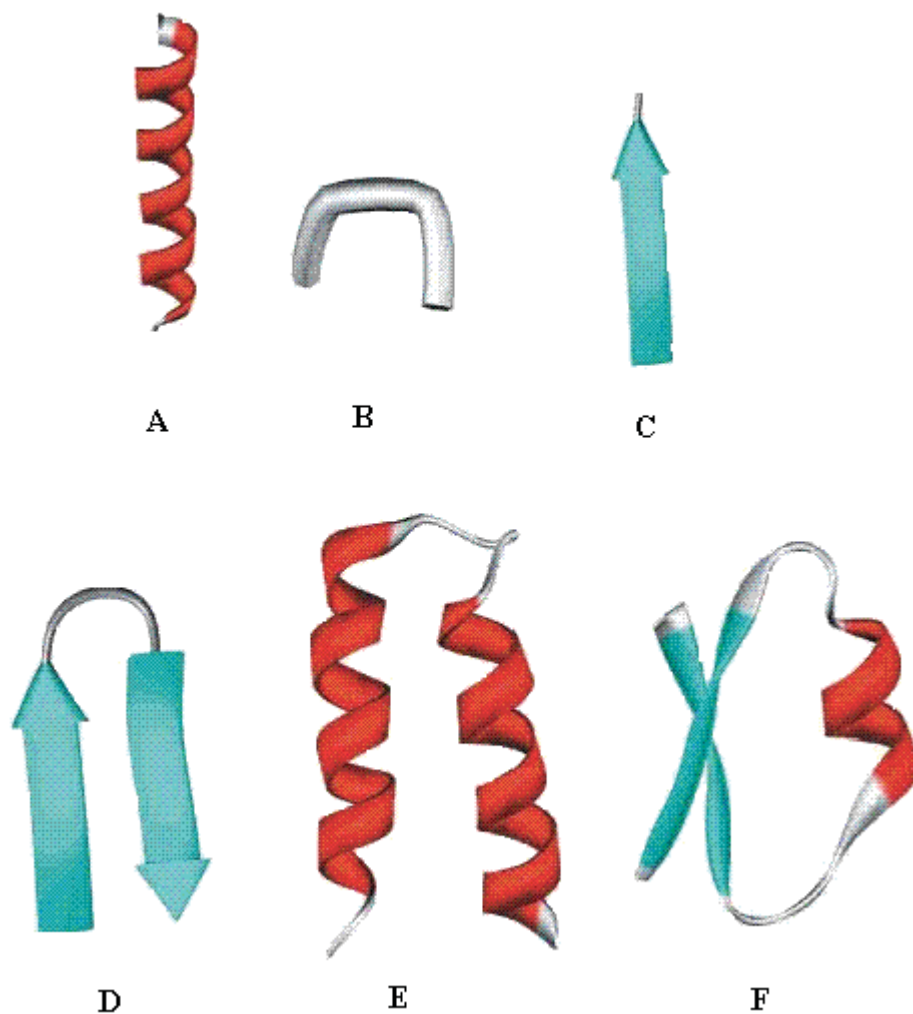


Figure 1.1. Représentations communes des structures peptidiques. A. Hélice α ; B. Coude β ; C. Feuillet β ; D. Épingle β ; E. Épingle α ; F. Motif β - α - β .

Un des principaux inconvénients de l'emploi de peptides naturels comme molécule à visée thérapeutique vient du fait que leurs liens amides se clivent facilement en présence des protéases contenues dans le corps humain (protéolyse). Pour contrer ces faiblesses, le peptide est modifié synthétiquement par le chimiste. Le peptidomimétisme mime la structure primaire d'un peptide, soit l'alignement consécutif des acides aminés, ou sa structure secondaire, soit sa conformation; les repliements (ou coudes), les hélices et les feuillets du peptide étudié (Figure 1.1).

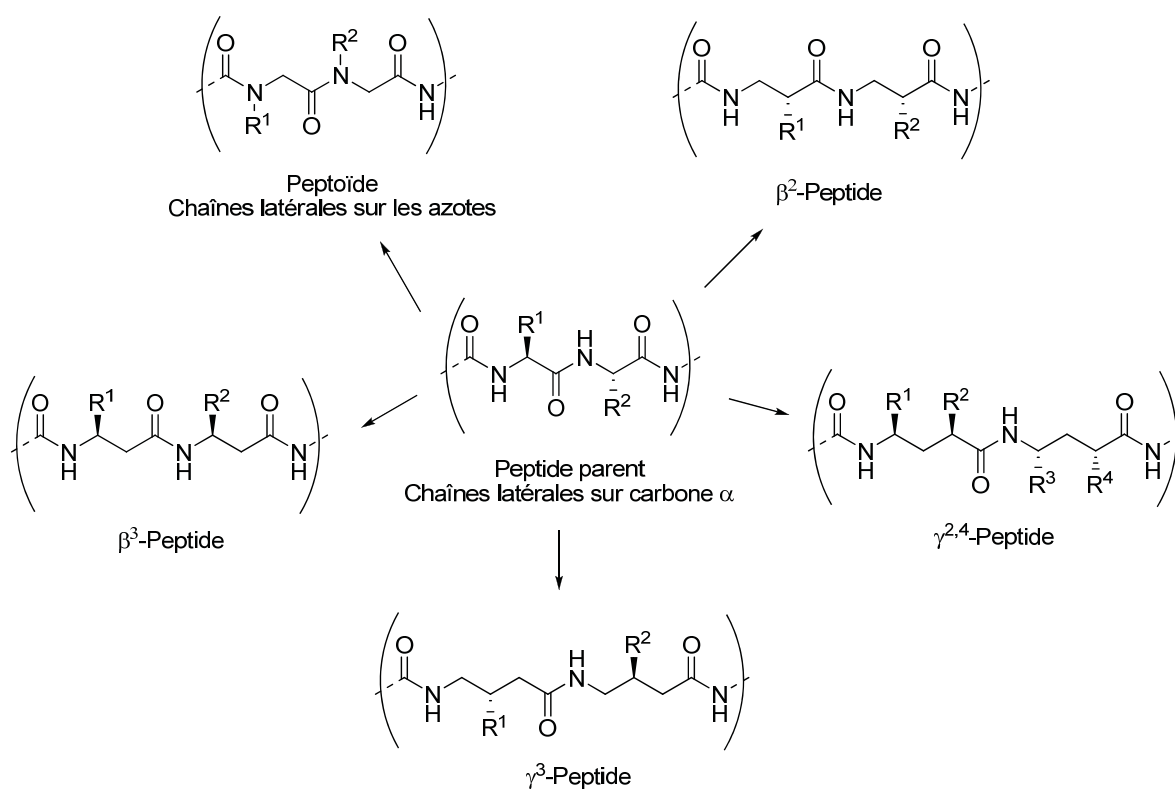


Figure 1.2. Exemples d'analogues de peptides.

Mimer la structure primaire d'un peptide peut se faire en remplaçant un acide α -aminé par un analogue, soit un *N*-alkyl glycine de peptoïde, un acide aminé β ou γ -substitué (Figure 1.2) ou encore en remplaçant le lien amide par une fonction isostère (voir section 1.2).² La structure secondaire quant à elle, peut être mimée en utilisant un motif imposant

une conformation restreinte ou fixe du peptide parent.³

1.2 Isostères d'amide

Le terme 'isostère' fut proposé en 1919 par Langmuir⁴ pour désigner des molécules similaires ou encore les ions ayant le même nombre d'atomes ou d'électrons de valences. Plus tard Friedman⁵ introduisit le terme 'bioisostérisme' pour caractériser des structures ayant des propriétés chimiques et/ou physiques similaires ou antagonistes. Finalement, le mot isostère prit toute son expansion avec la chimie médicinale en qualifiant les fonctions chimiques, ou molécules, ayant des propriétés chimiques et physiques équivalentes et produisant des activités biologiques similaires.⁶

Les isostères non-classiques sont des molécules n'ayant pas le même nombre d'atomes mais produisant des propriétés semblables, comme par exemple l'acidité (pKa) similaire de deux fonctions chimiques différentes (Figure 1.3). Les isostères classiques, selon Burger⁷ et Korolkovas,⁸ se classent selon différentes catégories : atomes et groupes univalents (F, Cl, Br, I; OH, NH₂, SH, PH₂; Me, *i*-Pr), atomes et groupes bivalents (O, S, Se, CH₂, NHR¹R²; CO₂R, COSR, COCH₂R, CONHR), trivalents (-N=, -P=, -CH=), les atomes tétravalents (carbone sp³, Si) et les anneaux équivalents (-CH=CH-, =N-; -O-, -S-, -CH₂-, -NH-).

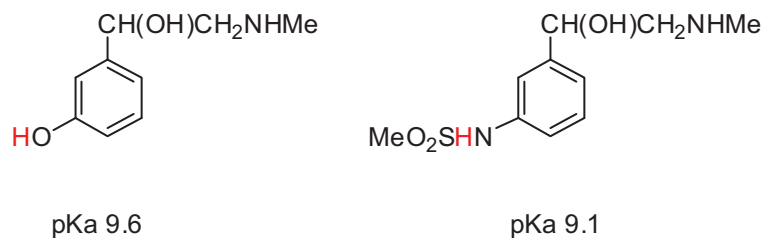


Figure 1.3. Isostères non-classiques.

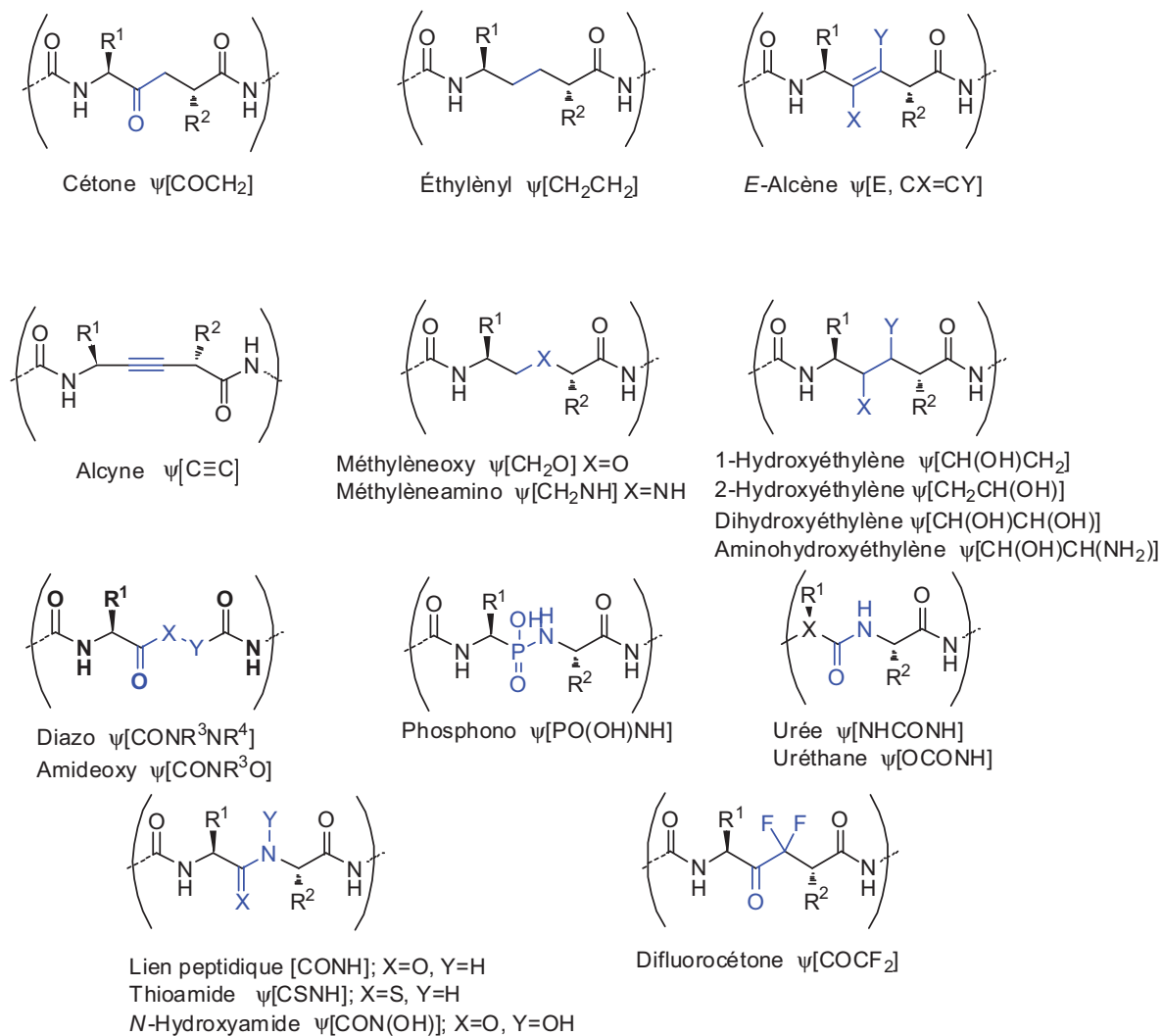


Figure 1.4. Isostère du lien peptidique.

Plusieurs paramètres sont à prendre en considération lors du remplacement d'un groupe fonctionnel par un autre : le volume occupé par la fonction chimique, sa forme (angle de liaison, hybridation de l'atome), la distribution électronique (polarisation, effets inductifs, charge, dipôles), la lipophilicité et l'hydrophilicité, la réactivité chimique ainsi que le caractère donneur/accepteur de ponts hydrogènes. Dans le cas des peptides, il existe différents isostères pour la liaison amide (Figure 1.4). La nomenclature des isostères est basée sur celle proposée par Spatola,⁹ soit $\psi[\text{XY}]$ où le ψ signifie pseudoamide et les caractères à l'intérieur des crochets désignent l'azote et le carbone du lien amide.

Dans ce mémoire, nous nous intéresserons plus particulièrement à l'isostère 1-hydroxyéthylène ($\psi[\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2]$).

1.3 Isostère hydroxyéthylène

L'isostère hydroxyéthylène dipeptidique peut se décrire comme étant un dipeptide dans lequel le lien amide central est remplacé par une fonction $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ (hydroxyéthylène) pour former un dérivé de la forme acide δ -amino- γ -hydroxycarboxylique **1.1** (Figure 1.5).

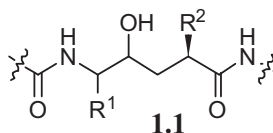


Figure 1.5. Structure générale d'un dipeptide avec un isostère du type hydroxyéthylène **1.1**.

Ce type d'isostère a été utilisé pour la conception de médicaments ciblant les enzymes à protéases aspartiques.¹⁰ Les premiers médicaments utilisant la stratégie hydroxyéthylène furent conçus vers la fin des années 80 pour cibler la rénine, enzyme servant à la régulation de la pression sanguine (Figure 1.6).¹¹ D'autres médicaments ont par la suite été développés utilisant l'hydroxyéthylène comme peptidomimétisme, visant comme cibles thérapeutiques la protéase du VIH-1 (Figure 1.7)¹² ou encore les γ et β -sécrétases, ces dernières étant impliquées dans la maladie d'Alzheimer (Figure 1.8).¹³

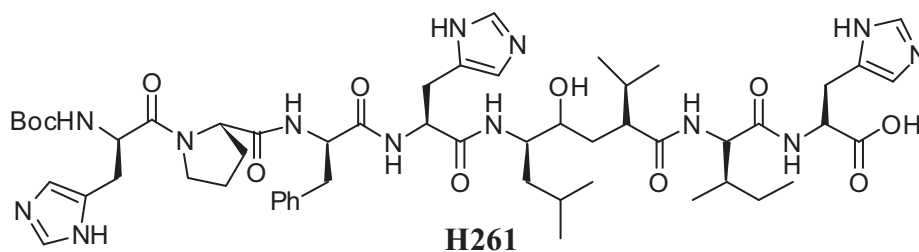


Figure 1.6. Inhibiteurs avec l'isostère hydroxyéthylène de la rénine.¹⁰

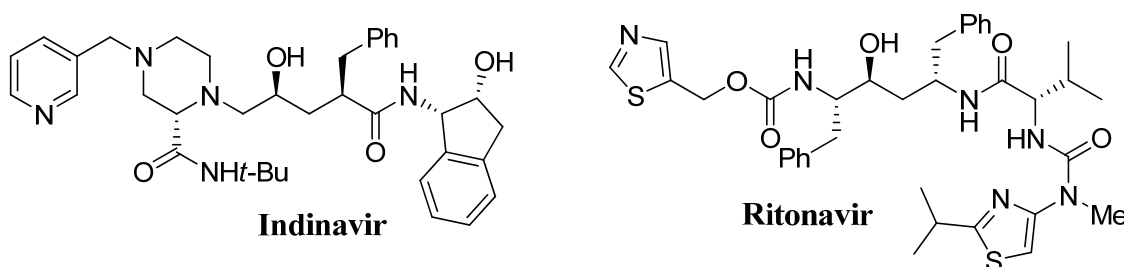


Figure 1.7. Inhibiteurs avec l'isostère hydroxyéthylène de la protéase du VIH-1.¹¹

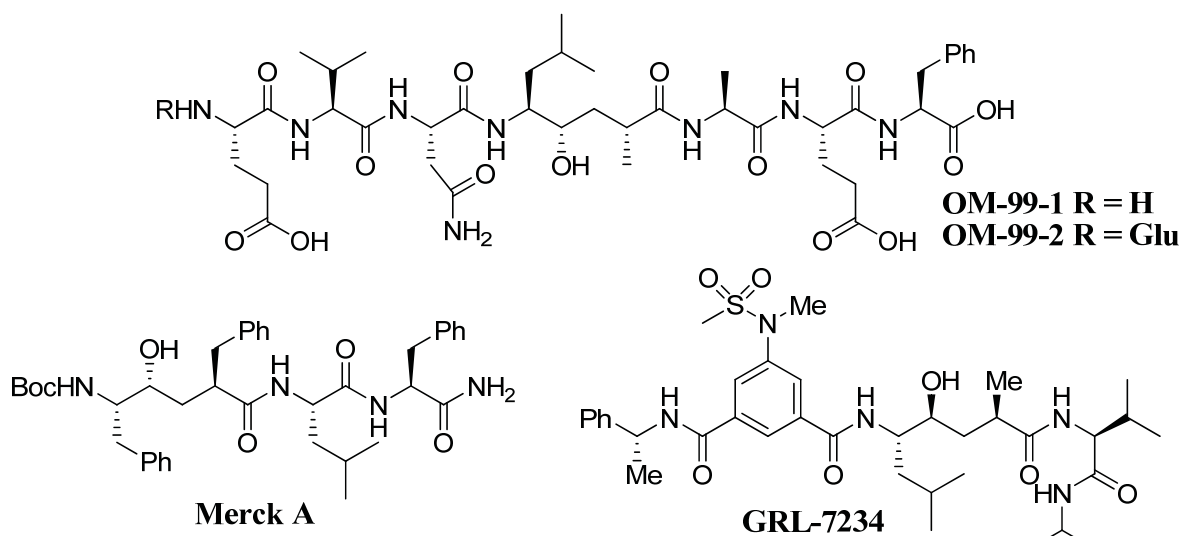


Figure 1.8. Inhibiteurs avec l'isostère hydroxyéthylène des γ et β -sécrétases.¹²

Des analyses par diffraction aux rayons X de complexe d'inhibiteur et d'enzyme à protéases aspartiques ont démontré que l'hydroxyéthylène de l'isostère agit comme mime

de l'intermédiaire tétraédrique, produit lors de l'hydrolyse du lien peptidique, et ce en formant des ponts hydrogènes avec les résidus aspartiques du site actif de l'enzyme (Schéma 1.1).¹¹ Le mécanisme de l'hydrolyse du lien amide d'un peptide par la protéase du VIH-1 se fait par l'attaque nucléophile d'une molécule d'eau catalysée par l'acide aspartique 25 sur le carbonyle de l'amide. Simultanément, l'amine de celui-ci est protonée par l'acide aspartique 125, conduisant ainsi à un intermédiaire tétraédrique de type zwitterion. Cet intermédiaire se clive pour donner deux nouveaux peptides.

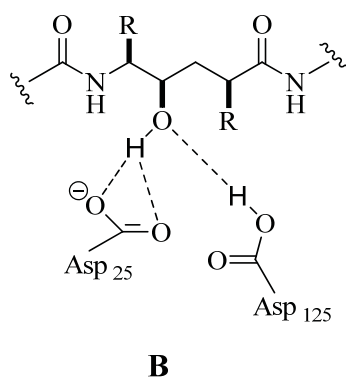
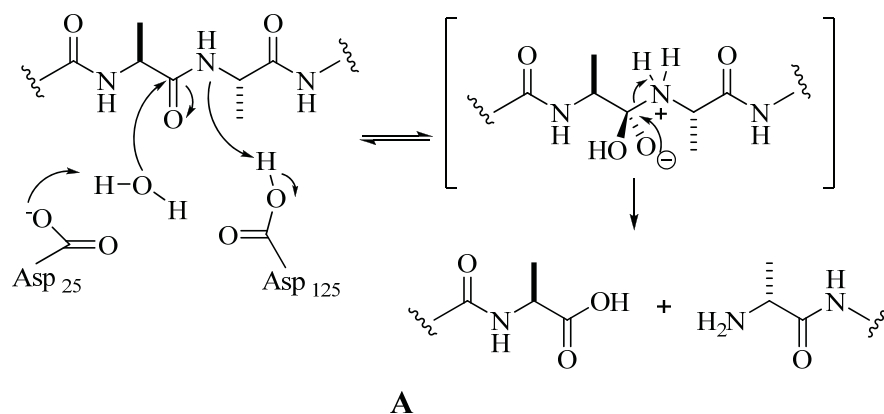


Schéma 1.1. A. Mécanisme de l'hydrolyse du lien amide par la protéase aspartique du VIH-1 B. Mème de l'intermédiaire tétraédrique par l'hydroxyéthylène.¹¹

1.4 Synthèses d'hydroxyéthylène dipeptique

Il existe différentes méthodes pour synthétiser les dipeptides contenant une fonction hydroxyéthylène.¹⁴⁻²⁹ Les acides aminés sont couramment utilisés comme produits de départ à cause de leur chiralité pouvant induire la formation d'autres centres chiraux. La stratégie la plus communément utilisée met en jeu une réaction l'oléfination d'Horner-Wadsworth-Emmons¹⁴ comme étape clé, dont le phosphonate est dérivé d'un acide aminé (Schéma 1.2).¹⁵ L'oléfination réalisée avec des cétones installe directement une branche alkyle en position alpha, comme chaîne latérale. Lorsque l'oléfination est réalisée sur un aldéhyde, la liaison double résultante permet de faire des additions nucléophiles 1, 4 afin de fonctionnaliser le dipeptide visé.^{15b}

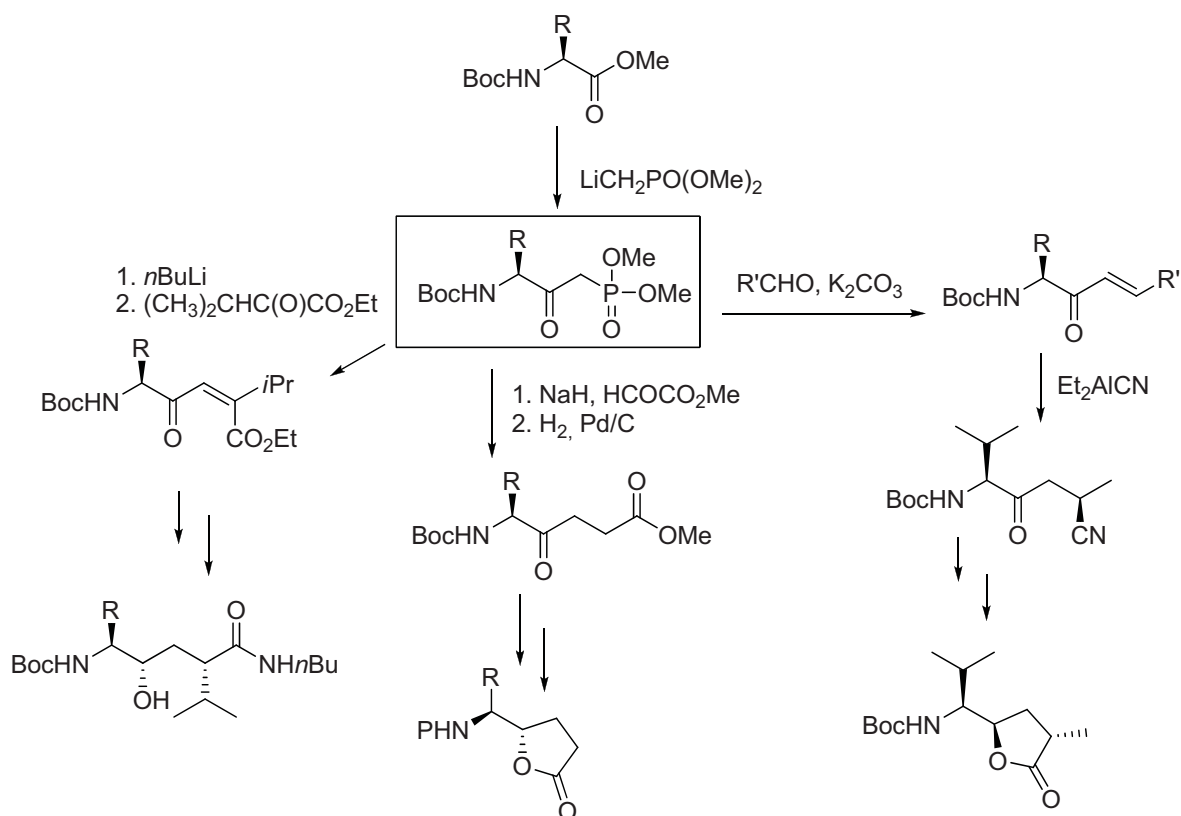


Schéma 1.2. Formation d'hydroxyéthylène ou de la lactone correspondante utilisant la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons.

La stratégie inverse a aussi été utilisée avec une réaction de Wittig,¹⁶ utilisant un

aldéhyde α -aminé provenant d'un acide aminé et un ylure d'acétate (Schéma 1.3).¹⁷

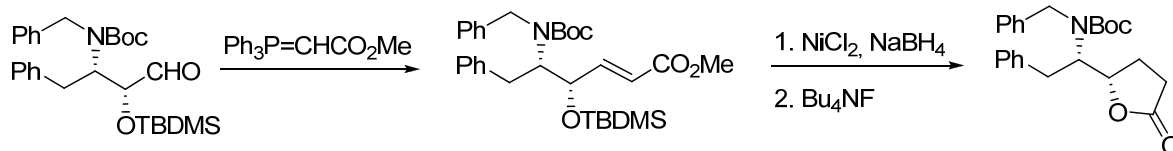


Schéma 1.3. Formation de la lactone précurseur de l'hydroxyéthylène dipeptidique en partant d'un aldéhyde α -aminé.

Les principales autres voies de synthèse avec un acide aminé comme produit de départ, ont pour réaction clé : A) la formation d'un époxyde à partir d'un aldéhyde α -aminé suivi de l'ouverture de l'époxyde à l'aide d'un malonate déprotoné suivie d'une décarboxylation (Schéma 1.4A),¹⁸ B) l'addition d'un organomagnésien sur l'amide de Weinreb¹⁹ et réduction sélective de la cétone résultante (Schéma 1.4B),²⁰ C) réaction radicalaire entre un thioester et un ester α,β -insaturé à l'aide de l'iodure de samarium (II) avec réduction sélective de la cétone générée (Schéma 1.4C)²¹ et D) l'utilisation du couplage croisé au palladium et zinc, soit la réaction de Negishi,²² où la cétone formée est réduite à l'alcool sélectivement (Schéma 1.4D).²³

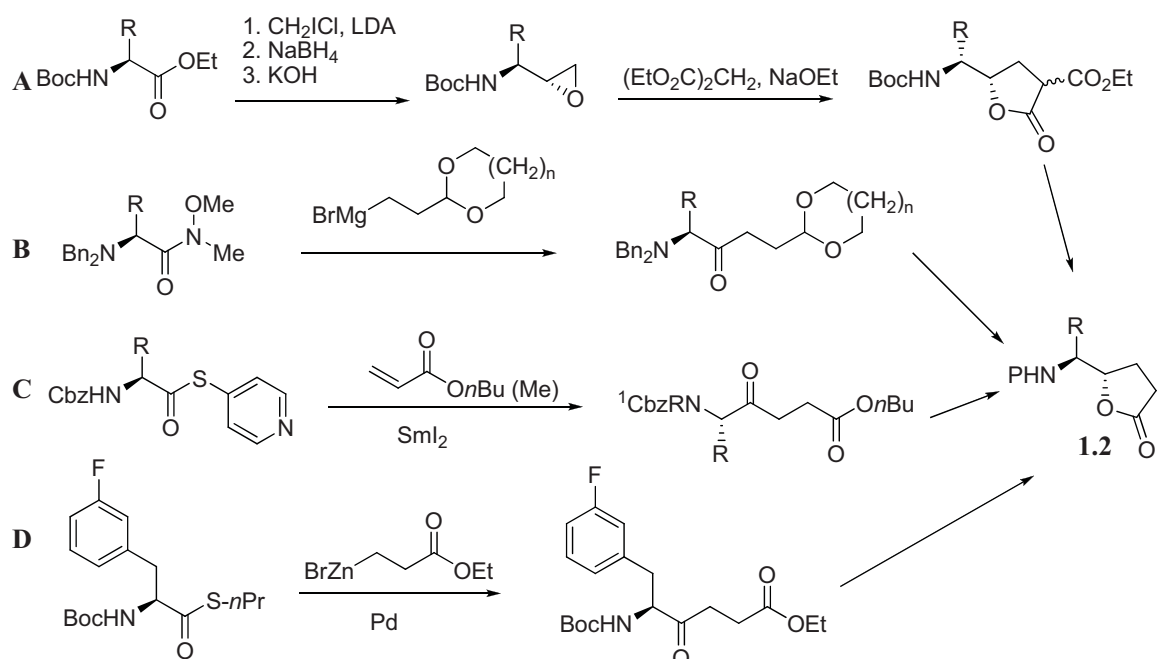


Schéma 1.4. Routes synthétiques conduisant à la formation de la lactone non-fonctionnalisée **1.2**. A. Addition de malonates sur des époxydes d'Evans, B. Addition de Grignard²⁴ sur l'amide de Weinreb,¹⁸ C. Réaction radicalaire, D. Couplage de Negishi.

Ces stratégies conduisent généralement à la lactone non fonctionnalisée **1.2**. Sa fonctionnalisation peut s'effectuer par l'addition d'un électrophile, tels que les halogénures d'alkyles ou le benzaldéhyde, sur l'énolate formé par une base forte.. L'hydrogénation de la liaison double formée par l'addition de ce dernier permet de produire le stéréocentre inverse (Schéma 1.5).

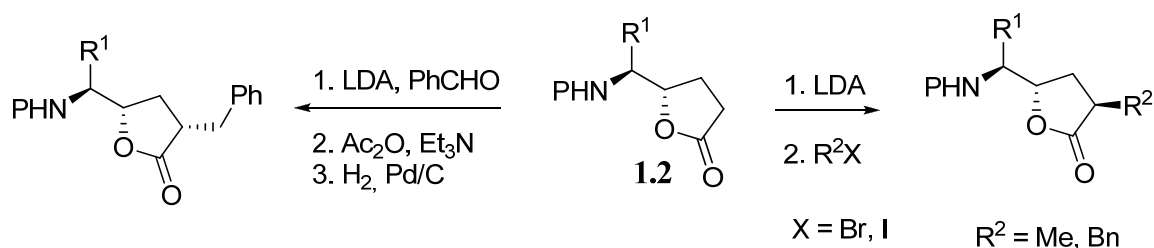


Schéma 1.5. Fonctionnalisation de la lactone **1.2**.¹⁴⁻²⁹

Certains sucres ont aussi été utilisés comme produits de départ chiraux, dont le D-ribose

et le D-mannose. Toutefois, la synthèse de la lactone intermédiaire non fonctionnalisée **1.2**, s'avère plus laborieuse en termes d'étapes (Schéma 1.6).²⁵

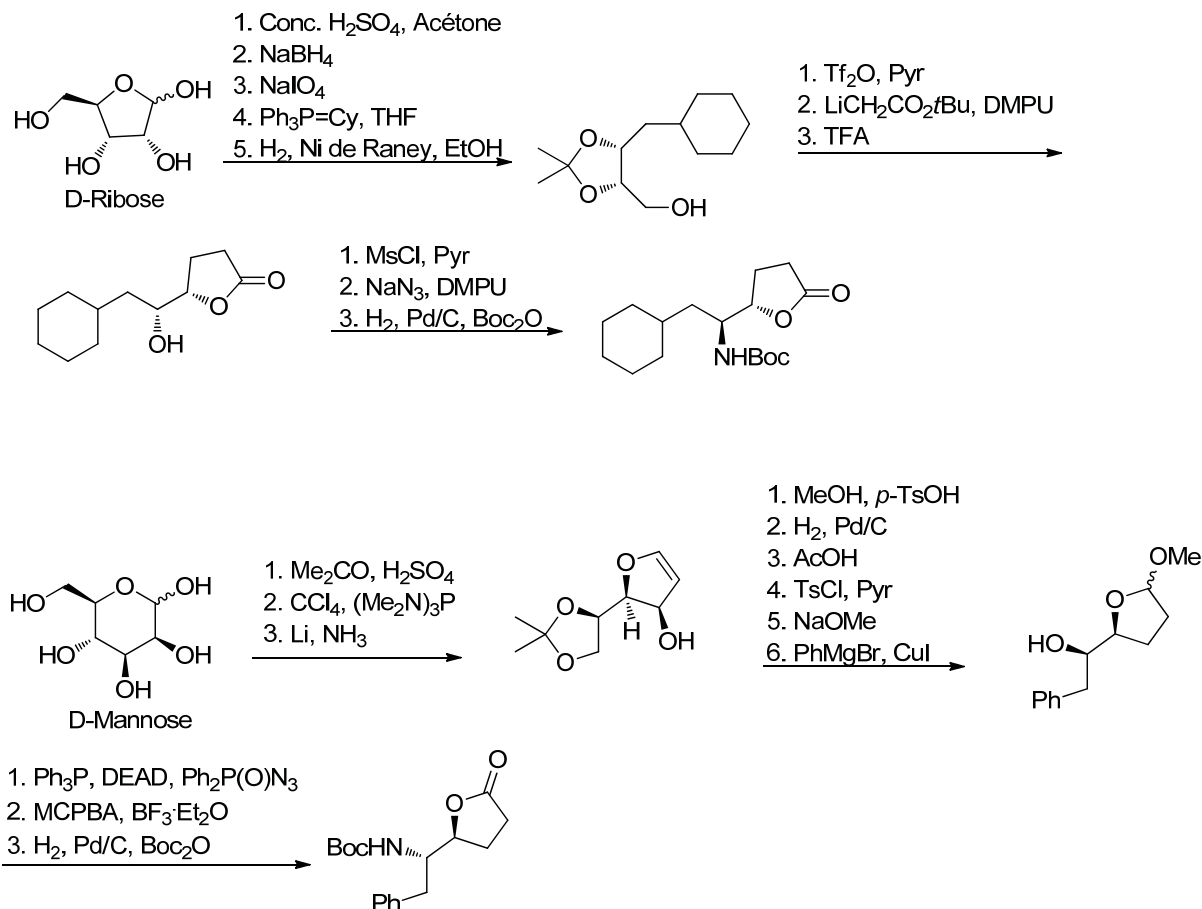


Schéma 1.6. Synthèses linéaires de la lactone non fonctionnalisée à partir de sucres.^{24,25}

Des hydroxyéthylène dipeptidiques ont également été préparés à partir de produits achiraux. L'installation de centres chiraux a pu être réalisée par diverses méthodes, dont l'aminohydroxylation énantiosélective de Sharpless (Schéma 1.7A),^{26,27} l'alkylation diastéréosélective d'Evans (Schéma 1.7B)^{28,29} ou encore par réduction asymétrique d'une cétone à l'aide de l'alpine borane (*B*-3-pinanyl-9-BBN) de Brown (Schéma 1.7C).^{30,31}

1.5 Repliement bêta et autres coudes

Les repliements des chaînes peptidiques peuvent être classés en trois catégories, les coudes α , les coudes β et les coudes γ . Les repliements α sont les moins courants et par le fait même, les moins étudiés. Ils constituent l'unité de répétition d'une hélice α de main droite et leurs opposés existent aussi, les unités de répétition des hélices α de main gauche. Ce type de repliement est plus large que les autres puisqu'il requiert cinq résidus d'acides aminés pour renverser la chaîne du peptide ou de la protéine. Le repliement est stabilisé par un pont hydrogène entre le carbonyle du premier résidu et l'hydrogène sur l'amide du cinquième résidu. Les repliements α sont difficiles à reconnaître puisque leur pont hydrogène s'apparente à celui du repliement β .³²

Les repliements β sont les plus fréquents parmi les coudes rencontrés au sein des structures peptidiques. Ils ont été classés par leurs angles dièdres et leur pont hydrogène intramoléculaire pour la première fois dans les années 60 par Venkatachalam (Figure 1.9).³³ Les acides aminés créent un demi-tour dans la chaîne peptique qui est généralement stabilisée à l'aide d'un pont hydrogène entre le carbonyle du premier résidu et l'hydrogène de l'amide du quatrième résidu. Environ 25% des repliements β sont de forme 'ouverte', donc ne possédant pas de pont hydrogène intramoléculaire.³⁴ La façon générale d'identifier un repliement β dans une protéine repose maintenant sur les coordonnées cartésiennes obtenues par analyse de diffraction aux rayons X. La distance entre le $C^\alpha(i) - C^\alpha(i + 3)$ doit être inférieure à 7 Å et les acides aminés ne doivent pas être inclus dans une hélice.^{30,35}

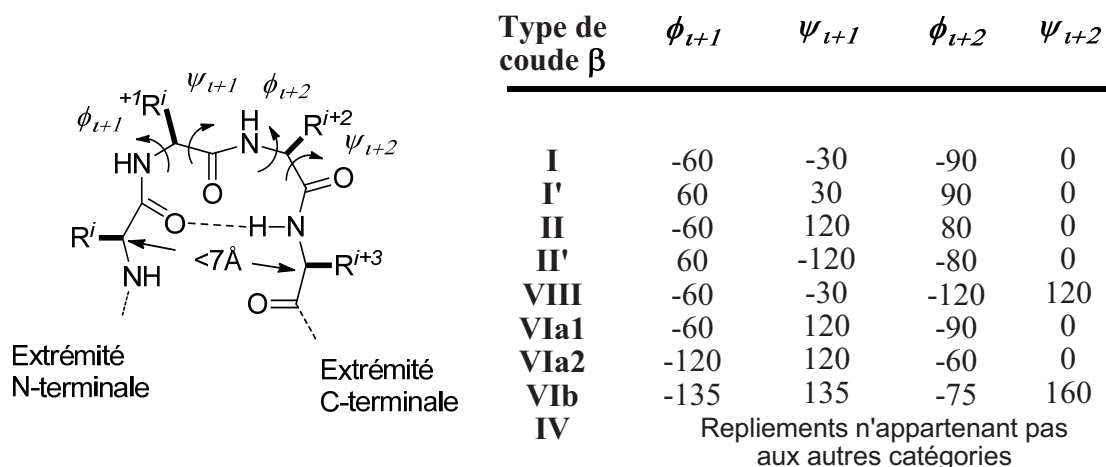


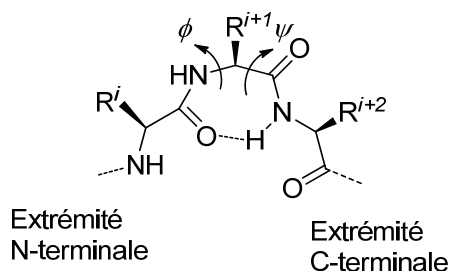
Figure 1.9. Structure et valeurs des angles de torsion caractéristiques d'un repliement β .

En induisant des repliements du peptide sur lui-même, les coudes β jouent un rôle important dans sa structuration. Ceci permet de garder le peptide 'compact', donc une structure tertiaire mieux définie. Les repliements surviennent en majorité en périphérie du peptide ou de la protéine. Leurs surfaces peuvent être impliquées dans les processus de reconnaissance cellulaire ou moléculaire, comme les interactions entre peptides et substrats non peptidiques et les récepteurs. De ce fait, les fonctions du peptide sont étroitement reliées à leurs repliements.³⁶

De nombreux efforts de recherche concernant la conception et l'emploi des repliements β soit par l'insertion d'une contrainte conformationnelle (lactames de Freidinger,³⁷ diazépines,³⁸ analogues de proline³⁹) ou en rigidifiant la structure (acides aminés azabicycloalcanes⁴⁰) ont permis d'améliorer les propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques de peptides biologiquement actifs.

Le repliement γ est le plus petit tour, il n'a besoin que de trois acides aminés pour renverser la chaîne peptidique ou la protéine. Il est stabilisé par un pont hydrogène entre le

carbonyle du premier résidu et l'hydrogène du troisième résidu (Figure 1.10). Il existe deux sortes de repliements γ , le classique et l'inverse, qui sont différenciés par leurs angles de torsion (ϕ et ψ) de valeurs opposées.



Type de tour γ	ϕ	ψ
Inverse	-70 à -85	60 à 70
Classique	70 à 85	-60 à -70

Figure 1.10. Structure générale d'un repliement

γ et valeurs de ses angles de torsions caractéristiques.⁴¹

1.6 Acide amino *iso*-butyrique

L'acide amino *iso*-butyrique (Aib ou α -méthylalanine) est un acide aminé non codé, rencontré dans des structures appelées peptaïbols contenues chez différents champignons. Les peptaïbols sont des peptides caractérisés par un nombre élevé de résidus Aib et dont la partie *N*-terminale est acétylée et la partie *C*-terminale contient une fonction amino alcool (Figure 1.11A).⁴² Ces peptaïbols sont reconnus pour leurs activités antibiotiques et antifongiques remarquables. Les principales familles de peptaïbols sont les alaméthicines, zervamicines, emerimicines et suzukacillines (Figure 1.11).⁴³

- A.** Ac-Aib-Pro-Aib-Ala-Aib-Ala-Gln-Aib-Val-Aib-Gly-Leu-Aib-Pro-Val-Aib-Aib-Asp-Glu-Phol
B Ac-Aib-Pro-Aib-Ala-Aib-Ala-Gln-Aib-Val-Aib-Gly-Leu-Aib-Pro-Val-Aib-Aib-Gln-Gln-Phol
C Ac-Trp-Ile-Gln-Aib-Ile-Thr-Aib-Leu-Aib-Hyp-Gln-Aib-Hyp-Aib-Pro-Phol
D Ac-Phe-Aib-Aib-Aib-Val-Gly-Leu-Aib-Aib-Hyp-Gln-Iva-Hyp-Aib-Phol

Figure 1.11. Structures de peptaïbols. A. Le septocylindrine A B. L'alamethicine C. Le zervamicine IA D. L'emerimicine IV (Phol = phénylalaninol).

L'Aib est reconnu pour stabiliser les hélices comme structure secondaire d'un peptide. L'acide amino-*isobutyrique* a aussi été démontré comme perturbateur de feuillets β dans les solvants organiques et à l'état solide.⁴⁴ Ce phénomène de repliements dans les peptides que produit les Aib s'explique par la présence des deux méthyles sur le C $^{\alpha}$ qui restreint les conformations possibles de la chaîne de carbones et se nomme l'effet Thorpe-Ingold⁴⁵ ou effet *gem*-diméthyle.⁴⁶ Cet effet a souvent été mis à profit pour certaines réactions de cyclisation intramoléculaire dans la synthèse organique.⁴⁷

La substitution de certains résidus par un Aib a servi à démontrer l'impact du changement de la structure secondaire sur la relation structure-activité entre un ligand et son récepteur aux points de vue activités biologiques et de la liaison au récepteur.^{41,48} Des études ont été réalisées sur des peptides luttant contre la maladie d'Alzheimer⁴⁹ et aux sous-types de récepteurs opioïdes couplés aux protéines-G,⁵⁰ ce qui a eu pour effet d'augmenter la sélectivité du peptide et de stabiliser la conformation active.

L'acide amino *iso*-butyrique a aussi été utilisé dans la catalyse asymétrique lors de l'acylation d'énantiomères afin de séparer les produits finaux par résolution cinétique.⁵¹

1.7 Repliement bêta ayant un résidu Aib

L'acide amino *iso*-butyrique a été étudié comme résidu inducteur de coude β dans différents modèles tripeptidiques (Figure 1.12).⁵² Les peptides Boc-Leu-Aib-*m*-Aba-OMe et Boc-Phe-Aib-*m*-Aba-OMe seront les peptides de références pour ce mémoire. Ils forment des coudes β puisque la distance entre le carbonyle du carbamate et l'hydrogène de l'amide du résidu $i + 4$ est inférieure à 7 Å et qu'il y a présence d'un pont hydrogène, comme le démontrent leurs analyses par diffraction aux rayons X. D'autres tripeptides ayant le résidu Aib sont aussi des tours β possédant un pont hydrogène intramoléculaire de 10 membres à distances variables.

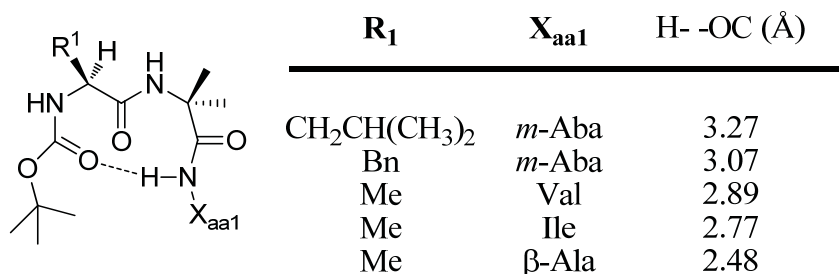


Figure 1.12. Replissements β contenant un Aib en position $i + 3$ et distance du pont hydrogène intramoléculaire (en Å). *m*-Aba : *meta* acide aminobenzoïque.

Les structures déterminées par analyse par diffraction aux rayons X, montrent clairement que le lien amide central est perpendiculaire aux deux autres, ce qui n'est pas représenté dans un schéma à 2D. Ce lien peptidique n'étant pas impliqué dans un pont hydrogène intramoléculaire, son influence dans le repliement β du peptide demeure indéterminée.

Afin d'éclaircir ce point, la création d'un mime peptidique est un outil de choix. Le remplacement de cet amide par un isostère apporterait de l'information sur la flexibilité du peptide. Dans le cadre du projet de maîtrise, l'isostère du type hydroxyéthylène a été sélectionné. Cet isostère est à la fois un accepteur et un donneur de pont hydrogène, tout comme le lien amide. L'hybridation du carbone est toutefois différente. Dans le cas de l'amide, le carbone sp^2 lui confère un arrangement plan. Dans le cas de l'hydroxyéthylène, ce carbone sp^2 est remplacé par un carbone sp^3 . Cette modification apporte de la flexibilité au peptide et donc une possibilité de changer la conformation.

1.8 Élaboration d'une stratégie de synthèse

Ayant pour but de préparer un mime peptidique dérivé de l'Aib et portant un isostère hydroxyéthylène, la formation de l'acide δ -amino- β,β -diméthyle- γ -hydroxypentanoïque **1.4**, soit l'hydroxyéthylène dipeptidique, a été réalisée. Ce substrat pourrait être incorporé dans un peptide pour des analyses conformationnelles ou pour être testé sur des cibles biologiques, par exemple en criblage à haut débit.

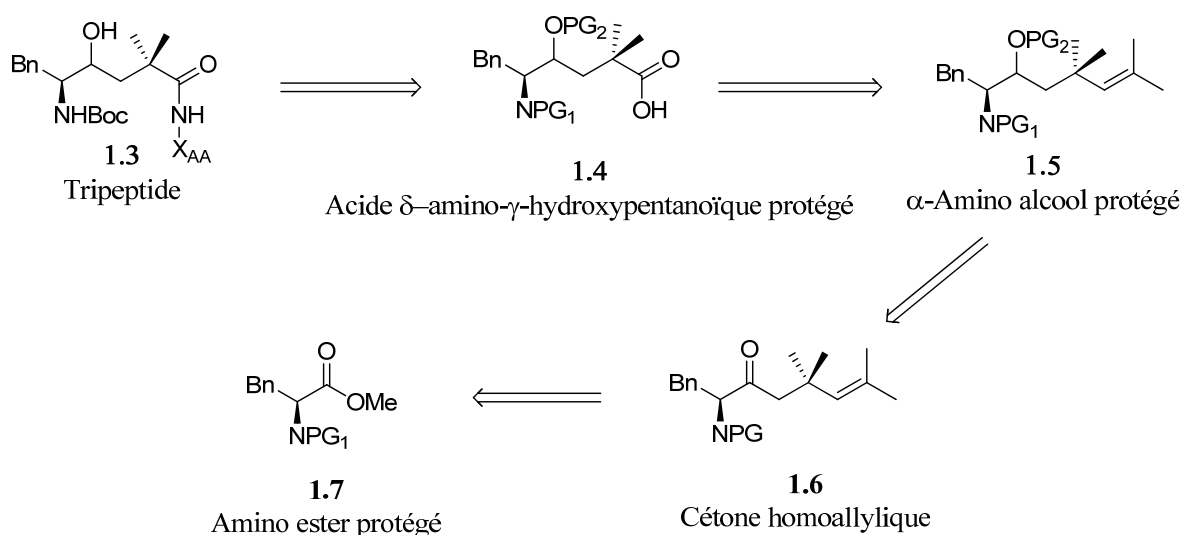


Figure 1.13. Schéma rétrosynthétique d'un analogue tripeptidique contenant l'isostère hydroxyéthylène.

La synthèse de l'acide carboxylique **1.4** débiterait avec l'ester d méthyle d'un acide α-aminé protégé **1.7** (Figure 1.13). L'addition d'un organomagnésien du type β,β-diméthylevinyle, catalysée par un sel de cuivre, sur l'ester conduirait à la formation de la cétone δ,γ-insaturée **1.6**. Cette réaction a été appliquée à la synthèse de pyrroles,⁵³ de bipyroles (prodigiosines),⁵⁴ d'aryl-bipyroles,⁵⁵ de diazépines⁵⁶ et de dérivés de phénylalanine.⁵⁷ La cétone homoallylique **1.6** serait ensuite réduite sélectivement par l'addition d'hydrure suivant les règles de Felkin-Anh⁵⁸ conduisant à l'amino alcool *syn* ou l'addition d'hydrure avec contrôle par chélation donnant le produit *anti*.⁵⁹ Cet amino alcool serait protégé orthogonalement⁶⁰ par rapport à l'amine, c'est-à-dire que l'amine ou l'alcool pourrait être déprotégé sélectivement. L'oxydation de la double liaison en acide carboxylique **1.4** se ferait préférablement par ozonolyse afin d'éviter l'utilisation de métaux lourds nocifs pour l'environnement, comme par exemple le tétraoxyde d'osmium⁶¹ ou le tétraoxyde de ruthénium.⁶² Finalement, le couplage peptidique entre l'acide δ-amino-γ-hydroxypentanoïque protégé et un acide aminé donnerait un tripeptide à analyser ou un

peptide à tester sur une cible biologique.

Il existe dans la littérature la synthèse et l'analyse conformationnelle d'un peptide de la forme $X_{AA}-\psi-[CH-(OH)-CH_2]-Aib$, où l'isostère hydroxyéthylène et le groupement Aib sont jumelés dans le peptide. Les travaux de *Lama et al.* ont rapporté le peptide Boc-Phe-Pro- $\psi-[CH-(OH)-CH_2]-Aib-NHBn(\alpha-Me)$ **1.8** (Figure 1.14).⁶³ Les études NOESY, de déplacement de proton de l'amide dans différents solvants et la spectroscopie infrarouge du peptide ont démontré que le peptide adopterait une conformation repliée en solution. Les contraintes conformationnelles imposées par la rigidité de la proline et le groupement hydroxyle probablement impliqué dans un pont hydrogène intramoléculaire de 7 membres favoriseraient la conformation repliée du peptide.

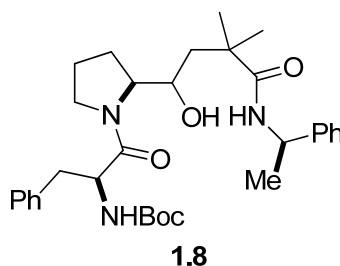


Figure 1.14. Structure du Boc-Phe-Pro- $\psi-[CH-(OH)-CH_2]-Aib-NHBn(\alpha-Me)$ **1.8**.

La synthèse d'isostères hydroxyéthylène sera discutée dans ce mémoire. Plus précisément, au chapitre 2, la discussion portera sur la synthèse des tripeptides Boc-Phe- $[\psi-CH(OH)CH_2]-Aib-OMe$ et Boc-Phe- $[\psi-CH(OH)CH_2]-Leu-OMe$ à partir de la phénylalanine. Divers groupes protecteurs de l'amine seront examinés afin d'obtenir l'acide carboxylique **1.6** le plus efficacement possible. De plus, l'analyse conformationnelle par rayons X et en solution des tripeptides permettront d'étudier l'importance de l'amide central dans un repliement bêta et l'effet du groupe *gem* diméthyle sur la structure de la

molécule. Le chapitre 3 portera sur la synthèse et l'analyse conformationnelle en solution du tripeptide Boc-Ser- $[\psi\text{-CH(OH)CH}_2\text{]-Aib-Phe-OMe}$ et son diastéréoisomère. L'ajout d'un groupement hydroxyle sur la chaîne latérale permettra de déterminer l'importance du groupement fonctionnel sur la chaîne latérale. Au chapitre 4, la conclusion ainsi que les perspectives futures du projet seront discutées.

1.9 Références

¹ (a) Walsh, C. T. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 4. (b) Olson, G. L.; Bolin, D. R.; Bonner, M. P.; Bös, M.; Cook, C. M.; Fry, D. C.; Graves, B. J.; Hatada, M.; Hill, D. E.; Kahn, M.; Madison, V. S.; Rusiecki, V. K.; Sarabu, R.; Sepinwall, J.; Vincent, G. P.; Voss, M. E. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3039.

² (a) Vagner, J.; Qu, H.; Hruby, V. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 292. (b) Amorín, M.; Brea, R. J.; Castedo, L.; Granja, J. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4681. (c) Olivos, H. J.; Alluri, P. G.; Reddy, M. M.; Salony, D.; Kodadek, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4057. (d) Cheng, R. P.; Gellman, S. H.; DeGrado, W. F. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3219. (e) Kruijtzter, J. A. W.; Liskamp, R. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6969. (f) Sachs, H.; Brand, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1815.

³ Venkatraman, J.; Shankaramma, S. C.; Balaram, P. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3131.

⁴ Langmuir, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1919**, *41*, 1543.

⁵ Friedman, H. L., 'Influence of Isosteric Replacements upon Biological Activity', *National Academy of Sciences – National Research Council Publication No 206*, Washington D.C., **1951**, p. 295.

⁶ Thornber, C. W. *Chem. Soc. Rev.* **1979**, *8*, 563.

⁷ Burger, A. in 'Medicinal Chemistry' 2nd Edn., Wiley-Interscience, New York, **1960**, p. 171.

⁸ Korolkovas, A. 'Essentials of Molecular Pharmacology: Background for Drug Design', Wiley, 1970, p. 203.

⁹ (a) Sherman, D. B.; Spatola, A. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 433. (b) Spatola, A. F.; Anwer, M. K.; Rockwell, A. L.; Gierasch L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 825.

¹⁰ Leung, D.; Abbenante, G.; Fairlie, D. P. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 305.

¹¹ (a) Maibaum, J.; Stutz, S.; Göschke, R.; Rigollier, P.; Yamaguchi, Y.; Cumin, F.; Rahuel, J.; Baum, H.-P.; Cohen, N.-C.; Schnell, C. R.; Fuhrer, W.; Gruetter, M. G.; Schilling, W.; Wood, J. M. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4832. (b) Kati, W. M.; Pals, D. T.; Thaisrivongs, S. *Biochemistry*, **1987**, *26*, 5585. (c) Holladay, M. W.; Rich D. H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4401. (d) Szelke, M.; Jones, D. M.; Hallet, A. European Patent Application EP 45665, 1982; *Chem. Abstr.* **1982**, *97*, 39405p.

¹² (a) Kaye, P. T.; Musa, M. A.; Nchinda, A. T.; Nocanda X. W. *Synthetic Communications* **2004**, *34*, 2575. (b) Myers, A. G.; Barbay, J. K.; Zhong, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7207.

¹³ (a) Ghosh, A. K.; Kumaragurubaran, N.; Hong, L.; Kulkarni, S. S.; Xu X.; Chang, W.; Weerasena, V.; Turner, R.; Koelsch, G.; Bilcer, G.; Tang, J. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2399. (b) Hanessian, S.; Yang, G.; Rondeau, J.-M.; Neumann, U.; Betschart, C.; Tintelnot-Blomley, M. *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 4544. (c) Beher, D.; Fricker, M.; Nadin, A.; Clarke, E. E.; Wrigley, J. D. J.; Li, Y. M.; Culvenor, J. G.; Masters, C. L.; Harrison, T.; Shearman, M. S. *Biochemistry* **2003**, *42*, 8133. (d) Hong, L.; Koelsch, G.; Lin, X.; Wu, S.; Tarzyan, S.; Ghosh, A. K.; Zhang, X. C.; Tang, J. *Science* **2000**, *290*, 150.

¹⁴ (a) Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733. (b) Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. G. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61.

¹⁵ (a) Kondekar, N. B.; Kandula, S. R. V.; Kumar, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5477. (b) Haug, B. E.; Rich, D. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4783. (c) Benedetti, F.; Berti, F.; Garau, G.; Martinuzzi, I.; Norbedo, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1973. (d) Benedetti, F.; Berti, F.; Norbedo, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8635. (e) Plata, D. J.; Leanna, M. R.; Morton, H. E. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3623.

¹⁶ Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318.

¹⁷ Dondoni, A.; Perrone, D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7259.

¹⁸ Chakravarty, P. K.; Laszlo, W. E.; Sarnella, C. S.; Springer, J. P.; Schuda, P. F. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *30*, 415.

-
- ¹⁹ Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815.
- ²⁰ Diederich, A. M.; Ryckman, D. M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *39*, 6169.
- ²¹ Jensen, C. M.; Lindsay, K. B.; Andreasen, P.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7512.
- ²² Baba S.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6729.
- ²³ Li, B.; Buzon, R. A.; Chiu C. K.-F.; Colgan, S. T.; Jorgensen, M. L.; Kasthurikrishnan, N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6887.
- ²⁴ Grignard V. *Ann. Chim.* **1901**, *7*, 433.
- ²⁵ (a) Kotsuki, H.; Miyaki, A.; Ochi, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4503. (b) Ghosh, A. K.; McKee, S. P.; Thompson, W. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6500.
- ²⁶ Li, G.; Chang, H.-T.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 451.
- ²⁷ Kondekar, N. B.; Kandula, S. R. V.; Kumar, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5477.
- ²⁸ Evans, D. A.; Bartoli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127.
- ²⁹ Bradbury, R. H.; Major, J. S.; Oldham, A. A.; Rivett, J. E.; Roberts, D. A.; Slater, A. M.; Timms, D.; Waterson, D. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2335.
- ³⁰ Raucher, S.; Bray, B. L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3237.
- ³¹ Herold, P.; Duthaler, R.; Rihs, G.; Angst, C. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1178.
- ³² Pavone, V.; Geata, G.; Lombard, A.; Nastri, F.; Maglio, O. *Biopolymers* **1996**, *38*, 705.
- ³³ Venkatachalam, C. M. *Biopolymers* **1968**, *6*, 1425.
- ³⁴ Lewis, P. N.; Momany, F. A.; Scheraga, H. A. *Biochim. Biophys. Acta* **1973**, *303*, 211.
- ³⁵ Chou, K.-C. *Biopolymers* **1997**, *42*, 837.
- ³⁶ Vass, E.; Hollosi, M.; Besson, F.; Buchet, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1917.
- ³⁷ Aubé, J. Synthetic Routes to Lactam Peptidomimetics. In *Advances in Amino Acid*

Mimetics and Peptidomimetics; JAI Press Inc.: Greenwich, CT, 1997, 1, 193-232.

³⁸ Han, Y. L.; Mierke, D. F.; Chorev, M. *Biopolymers* **2002**, *64*, 1.

³⁹ Halab, L.; Bélec, L.; Lubell, W. D. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6439.

⁴⁰ Gillespis, P.; cicariello, J.; Olson, G.L. *Biopolymers* **1997**, *43*, 191.

⁴¹ Rose, G. D.; Gierasch, L. M.; Smith, J. A. *Adv. Prtoein Chem.* **1985**, *37*, 1.

⁴² Brückner, H.; Maisch J.; Reinecke C.; Kimonyo, A. *Amino Acids* **1991**, *1*, 251.

⁴³ Summers, M. Y.; Kong, F.; Feng, X.; Siegel, M. M.; Janso, J. E.; Graziani, E. I.; Carter, G. T. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 391.

⁴⁴ Kumita, J. R.; Weston, C. J.; Choo-Smith, L.-P.; Woolley, A.; Smart, O. S. *Biochemistry*, **2003**, *42*, 4492.

⁴⁵ (a) Jung, M. E.; Piizzi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1735. (b) Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc. Trans.* **1915**, *107*, 1080.

⁴⁶ (a) Bachrach, S. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2466. (b) Ringer, A. L.; Magers, D. H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2533.

⁴⁷ (a) Fürstner, A.; Langemann, K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8746. (b) Nilsson, H.; Smith, L. *Z. Phys. Chem.* **1933**, *166A*, 136.

⁴⁸ (a) Basu, G.; Bagchi, K.; Kuki, A. *Biopolymers* **1991**, *31*, 1763. (b) Kimura, S.; Sasaki-Yagi, Y.; Imanishi, Y.; *Int. J. Pept. Protein Res.* **1990**, *35*, 550.

⁴⁹ Das. C.; Berezovska, O.; Diehl, T. S.; Genet, C.; Buldyrev, I.; Tsai, J.-Y.; Hyman, B. T.; Wolfe, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11794.

⁵⁰ Bryant, S. D.; Guerrini, R. Salvadori, S.; Bianchi, C.; Tomatis, R.; Attila, M.; Lazarus, L. H. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2579.

⁵¹ Jarvo, E. R.; Copeland, G. T.; Papaionannou, N.; Bonitatebus Jr, P. J.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11638.

-
- ⁵² (a) Dutt, A.; Fröhlich, R.; Pramanik, A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 661. (b) Dutt, A.; Drew, M. G. B.; Pramanik, A. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 11163. (c) Maji, K. S.; Haldar, D.; Drew, M. G. B.; Banerjee, A.; Das, A. K.; Banerjee, A. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 3251. (d) Maji, S. K.; Drew, M. G. B.; Nandi, A. K.; Banerjee, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4103.
- ⁵³ (a) Dörr, A.; Lubell, W. D. *Can. J. Chem.* **2007**, *85*, 1006. (b) Hansford, K. A.; Zanzarova, V.; Dörr, A.; Lubell, W. D. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 893. (c) Hansford, K. A.; Dettwiler, J. E.; Lubell, W. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4887.
- ⁵⁴ (a) Jolicoeur, B.; Lubell, W. D. *Can. J. Chem.* **2008**, *86*, 213. (b) Jolicoeur, B.; Lubell, W. D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6107.
- ⁵⁵ Hansford, K. A.; Perez Guarin, S. A.; Skene, W. G.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7996.
- ⁵⁶ (a) Iden, H. S. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 691. (b) Iden, H. S.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8980.
- ⁵⁷ Dörr, A.; Lubell, W. D. *Biopolymers Peptide Science*, **2007**, *88*, 290.
- ⁵⁸ (a) Concellòn, J. M.; Riego, E.; Rodríguez-Solla, H.; Plutín, A. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8661. (b) Tao, J.; Hoffman, R. V. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6240.
- ⁵⁹ Cervantes-Lee, F.; Maslouh, N.; Hoffman, R. V. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1045.
- ⁶⁰ Lundquist, J. T.; Pelletier, J. C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3219.
- ⁶¹ Kitov, P. I.; Bundle, D. R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2835.
- ⁶² Quittmann, W.; Roberge, D. M.; Bessard, Y. *Org. Process. Res. Dev.* **2004**, *8*, 1036.
- ⁶³ Lama, T.; Del Valle, S. E.; Genest, N.; Lubell, W. D. *Int. J. Pept. Res. Ther.* **2007**, *13*, 355.

CHAPITRE 2

Synthèse et analyses conformationnelles de tripeptides contenant le fragment

Boc-Phe- $[\psi\text{-CH(OH)CH}_2\text{]}\text{-Aib}$

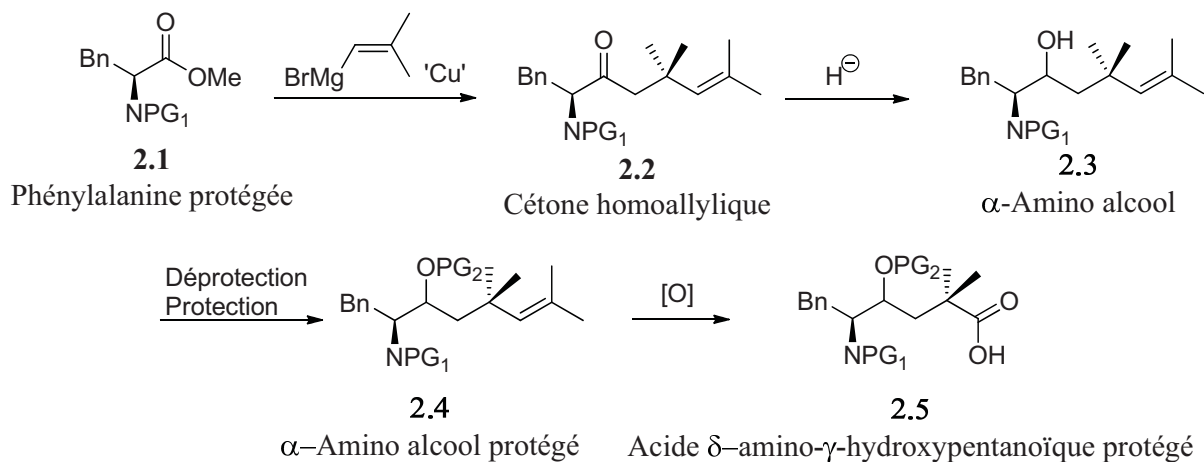
2.1 Introduction

Afin d'étudier l'effet structurant de l'Aib, les modèles tripeptidiques Boc-Phe-Aib-Leu-OMe et le Boc-Phe-Aib-*m*-Aba-OMe ont été choisis comme références pour l'analyse conformationnelle de mimes peptidiques en solution et à l'état solide. Ces tripeptides ont été analysés par différents groupes de recherche et leurs études de diffraction aux rayons X indiquent la formation d'un tour β .¹ Ces deux tripeptides ont été sélectionnés pour leur résidu Phe en position $i + 1$. Ce résidu possède un cycle aromatique, ce qui augmente les chances de cristallisation du mime peptidique final. Les résidus Aba et Leu en position $i + 3$ ont été choisis en fonction de la littérature et ils ont été gardés afin d'avoir la meilleure comparaison possible avec celle-ci.

2.2 Stratégie de synthèse du dipeptide Boc-Phe- $[\psi\text{-CH(OH)CH}_2\text{]}\text{-Aib}$

La stratégie de synthèse du dipeptide Boc-Phe- $[\psi\text{-CH(OH)CH}_2\text{]}\text{-Aib-OH}$ a été élaborée à partir de la phénylalanine comme produit de départ et source de chiralité. La synthèse de l'acide δ -amino- γ -hydroxypentanoïque **2.5** est effectuée par l'addition conjuguée d'un bromure de β,β -diméthylvinyle magnésium sur l'ester méthylique protégé de la phénylalanine **2.1**. La cétone homoallylique **2.2** résultante est ensuite réduite sélectivement pour donner l' α -amino alcool **2.3**. Après protection de l'alcool, le clivage oxydatif de la double liaison conduit au dipeptide désiré **2.5** (Schéma 2.1).

Schéma 2.1. Stratégie de synthèse du dipeptide Boc-Phe- $[\psi\text{-CH(OH)CH}_2\text{]-Aib}$ **2.5**.



Des études sur l'addition conjuguée de réactifs de Grignard vinyliques sur différents esters méthyliques achiraux et chiraux ont été rapportées précédemment dans la littérature.² Ces additions conjuguées avec des bromures de vinyle magnésium non substitués n'ont montré aucune racémisation du substrat de départ et les produits ont été obtenus dans des rendements allant de 26 à 77%. L'addition conjuguée de réactifs de Grignard vinyliques substitués sur des esters méthyliques,³ ainsi que l'addition conjuguée du bromure de β,β-diméthylevinyle magnésium sur la proline⁴ avec un rendement de 77% sans racémisation ont également été rapportées.

2.3 Optimisation de l'addition conjuguée

L'optimisation de l'addition conjuguée a été réalisée sur la phénylalanine en utilisant différents groupes protecteurs sur l'amine (Table 2.1). Les conditions standards utilisées étaient celles employées par *Lama et al.* pour générer la cétone homoallylique de

la proline² soit l'utilisation de quatre équivalents de réactif de Grignard et un demi équivalent de cyanure de cuivre dans le THF avec un gradient de température allant de -45°C à 0°C (Schéma 2.2).⁴

Schéma 2.2. Conditions standards pour l'addition conjuguée sur des phénylalaninoates de méthyles protégés.⁴

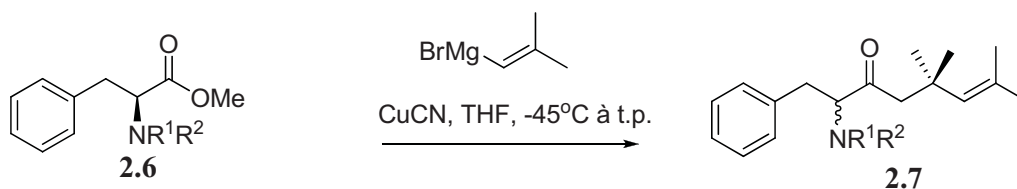


Table 2.1. Optimisation pour l'addition conjuguée.

	R ¹	R ²	Rdt % ^a
2.7a	H	H	0
2.7b	H	Boc	25 (41)
2.7c	Boc	Boc	0 (80) ^b
2.7d	Phtalimide		20
2.7e	Allyl	Allyl	46
2.7f	=C(Ph) ₂		82
2.7g	Bn	Bn	75

^a Produit de départ obtenu entre parenthèses.

^b Produit mono Boc protégé obtenu.

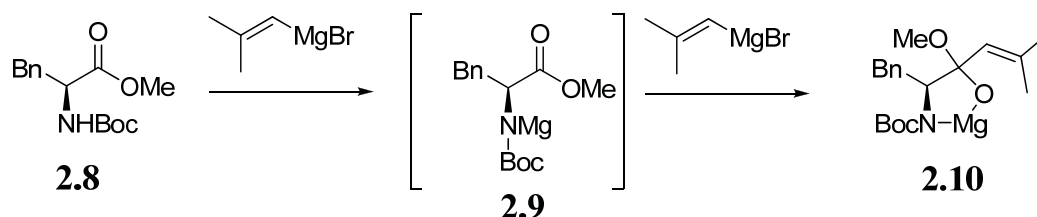
Lorsque l'amine est protégée sous forme de carbamate, (**2.7b** – **2.7d**, Tableau 2.1) les rendements sont inférieurs à 25%. Avec aucun groupe protecteur, aucun produit n'est obtenu. Dans le cas d'une protection avec des groupements alkyles tels que le bisallyle (**2.7e**) ou le dibenzyle (**2.7g**), les rendements augmentent pour obtenir respectivement 46 et 75% du produit désiré. Dans le cas de l'imine de diphenyle ou de la base de Schiff, le meilleur rendement est obtenu, soit 82%.

Divers groupes protecteurs pourraient être utilisés pour la synthèse du dipeptide Boc-Phe- $[\psi\text{-CH(OH)CH}_2\text{]-Aib-OH}$, tel le dibenzyle et la base de Schiff. Malgré un faible rendement, le groupement Boc (**2.7b**) peut s'avérer utile, car il permet d'éviter les étapes de protection et de déprotection subséquentes de l'amine.

2.4 Stratégie Boc

Le premier groupe protecteur utilisé pour la synthèse du dipeptide Boc-Phe- $[\psi\text{-CH(OH)CH}_2\text{]-Aib-OH}$ a été le *tert*-butylcarbamate (Boc) afin d'éviter les étapes de déprotection/protection subséquentes de l'amine. Le rendement faible obtenu lors de l'addition conjuguée peut s'expliquer par la formation d'un intermédiaire stable (**2.10**) qui empêche la formation du produit désiré (Schéma 2.3). La première étape de l'addition conjuguée est la déprotonation du carbamate pour former l'intermédiaire **2.9**. Ensuite, l'addition 1,2 de l'organomagnésien sur l'ester conduit à un cycle à 5 membres stable contenant un atome de magnésium bivalent empêchant ainsi la formation de la cétone α,β -insaturée nécessaire pour obtenir la cétone δ,γ -insaturée. La cétone α,β -insaturée a été observée par spectroscopie de masse, sans être isolée.

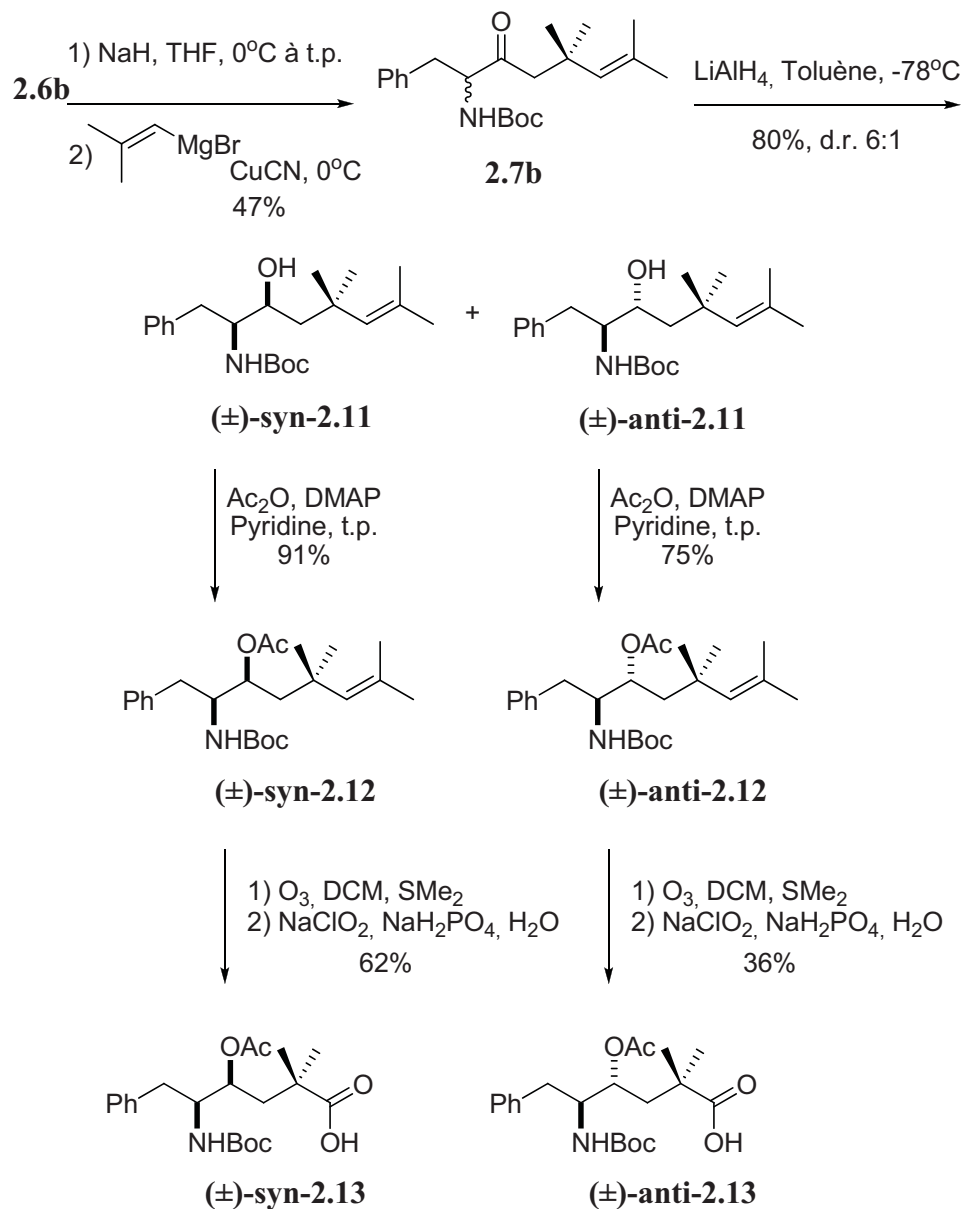
Schéma 2.3. Formation de l'intermédiaire stable.⁵



Une alternative possible est la déprotonation du carbamate de l'acide aminé *N*-protégé par un organolithien conduisant à la formation d'un amino lithien qui, ensuite, est

additionné à des réactifs de Grignard. Cette réaction est l'étape clé d'une procédure applicable⁶ sur de larges échelles pour la synthèse d' α -amino-cétones *N*-protégées dérivées de la phénylalanine, de la leucine et de la sérine. Cette procédure utilise l'hydrure de lithium en excès dans le diméthoxyéthane, permettant la déprotonation de l'acide et du carbamate. Une modification de cette procédure a été utilisée sur l'ester aminé **2.8** avec des bases possédant des contre-ions monovalents tel que NaH, LiH et *n*-BuLi suivi de l'addition d'une solution prémixée de bromure de 2-méthyleprop-1-ènyle magnésium et de CuCN. Les cas du LiH et du *n*-BuLi ne donnent aucune amélioration, soit un rendement de 18% de la cétone désirée **2.7b**. Pour ce qui est de l'utilisation d'un équivalent de NaH avec le Boc-Phe-OMe dans le THF à la température ambiante pour deux heures, suivie de l'addition d'une solution de CuCN et de bromure de β,β -diméthylevinyle magnésium à 0°C, la cétone homoallylique **2.7b** a été obtenue avec un rendement de 47% après purification sur colonne chromatographique. Le pouvoir rotatoire de 0° indique que le produit obtenu est racémique. L'analyse du pouvoir rotatoire avant et après l'addition de NaH montre que la racémisation survient lors de l'étape de déprotonation du carbamate.

Malgré ce résultat, la synthèse du dipeptide Boc-Phe- $[\psi\text{-CH(OH)CH}_2\text{]-Aib-OH}$ a été poursuivie en utilisant le composé racémique (Schéma 2.4). Ayant la cétone homoallylique **2.7b** en main, cette dernière a été réduite sélectivement avec le LiAlH₄ dans le toluène à -78°C pour donner l'amino alcool **2.11** dans un rendement de 80% avec un ratio 6 :1 en faveur de l'isomère *syn*.

Schéma 2.4. Synthèse du (±)-*syn*- et (±)-*anti*-Boc-Phe-[ψ-CH(OAc)CH₂]-Aib **2.13**.

Ce ratio a été déterminé en mesurant le rapport des signaux correspondant aux protons vinyliques à 5.22 et 5.13 ppm du spectre RMN ¹H du produit brut. La séparation des diastéréoisomères s'est faite avec une colonne chromatographique sur gel de silice. La

Boc-Phe- $[\psi\text{-CH(OAc)CH}_2\text{]-Aib-OH}$ **2.13** a été obtenue en cristallisant le produit dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (Figure 2.1). La stéréochimie a été confirmée par les données de l'analyse aux rayons X. La présence du *gem* diméthyle démontre l'effet *Thorpe-Ingold*⁸ en induisant un repliement dans la chaîne carbonée du dipeptide.

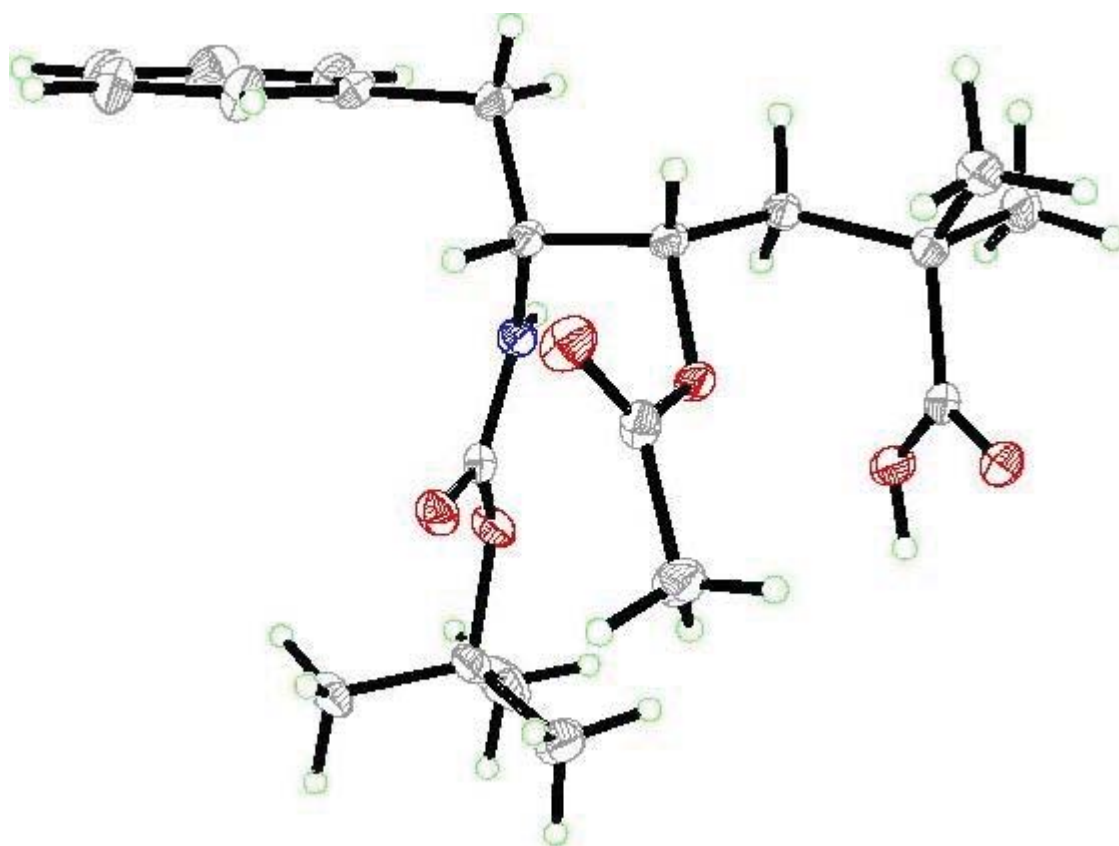


Figure 2.1. Dipeptide (\pm)-*anti*-Boc-Phe- $[\psi\text{-CH(OAc)CH}_2\text{]-Aib}$ **2.13**.

Il n'existe aucun pont hydrogène intramoléculeire dans la structure cristalline. Toutefois, plusieurs ponts hydrogènes intermoléculaires sont présents (Figure 2.2). Ces ponts hydrogènes sont entre le carbonyle de l'acide carboxylique et l'hydrogène acide d'une autre fonction acide carboxylique. Il y a aussi un pont hydrogène intermoléculaire entre l'hydrogène de l'azote et le carbonyle de la fonction acétate protégeant l'alcool.

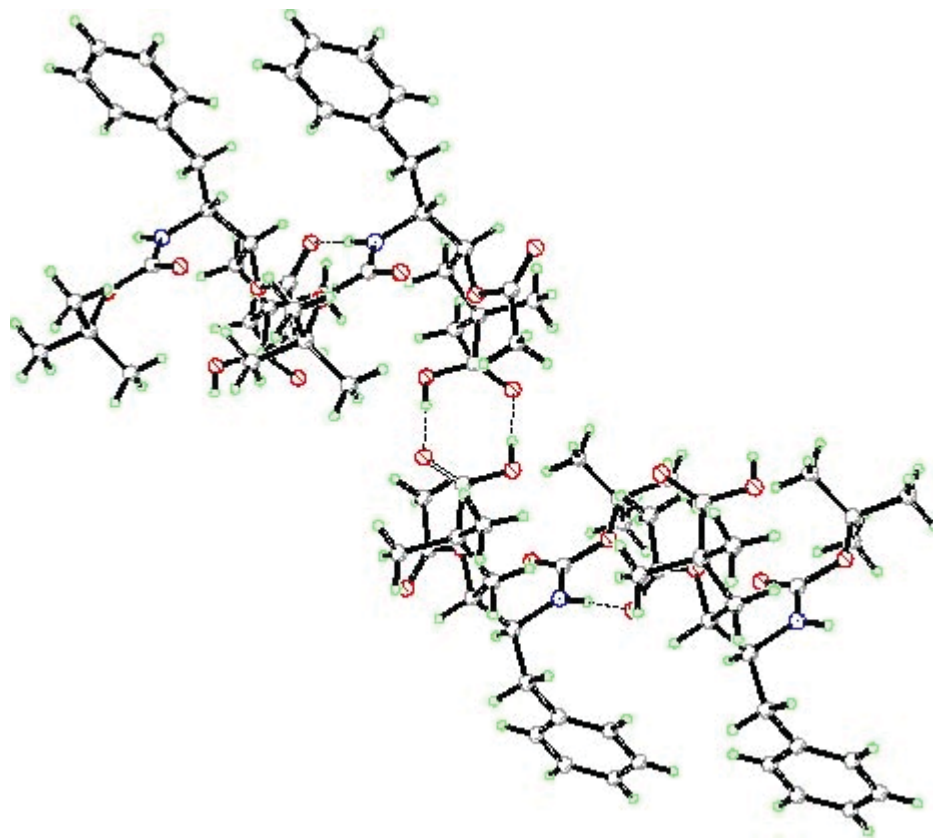


Figure 2.2. Ponts hydrogènes intermoléculaires du dipeptide (\pm)-*anti*-Boc-Phe-[ψ -CH(OAc)CH₂]-Aib **2.13**.

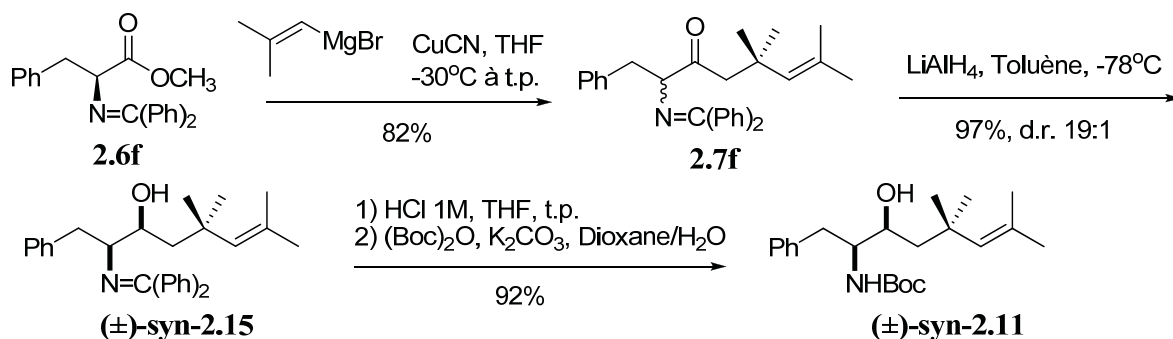
2.5 Stratégie diphényle kétimine

Suite aux résultats obtenus avec la stratégie du groupe protecteur Boc et la racémisation lors de l'addition conjuguée, ce groupe protecteur a été changé pour la base de Schiff due à son excellent rendement lors de l'addition conjuguée.⁹ La cétone homoallylique **2.7f** a été isolée avec un rendement de 82% après purification sur gel de silice. La réduction sélective de la cétone a été réalisée avec le LiAlH₄ dans le toluène avec un rendement de 97% et un ratio de diastéréoisomères de 19 :1 (Schéma 2.6). Ce ratio a été déterminé par le spectre RMN ¹H du produit brut en mesurant l'intensité des pics des protons vinyliques à 5.32 et 5.24 ppm. En prenant pour acquis que l'addition de l'hydrure

suit la règle de *Felkin-Anh* des α -amino cétones protégées avec une base de Schiff,¹⁰ l'isomère *syn* est considéré comme étant majoritaire. Les deux diastéréoisomères ont été séparés par colonne sur gel de silice.

Par la suite, le groupe protecteur diphenyle kétime a été hydrolysé avec une solution de HCl 1M dans le THF. Le sel d'hydrochlorure présent dans la phase aqueuse a été lyophilisé et traité *in situ* avec l'anhydride de *tert*-butyle carbamate afin d'obtenir le carbamate **2.11** avec un rendement de 92% après purification sur gel de silice. Par la suite, les mêmes étapes ont été utilisées pour la conversion de l'alcool (\pm)-*syn*-**2.11** à l'acide carboxylique (\pm)-*syn*-**2.13** qu'avec la stratégie Boc.

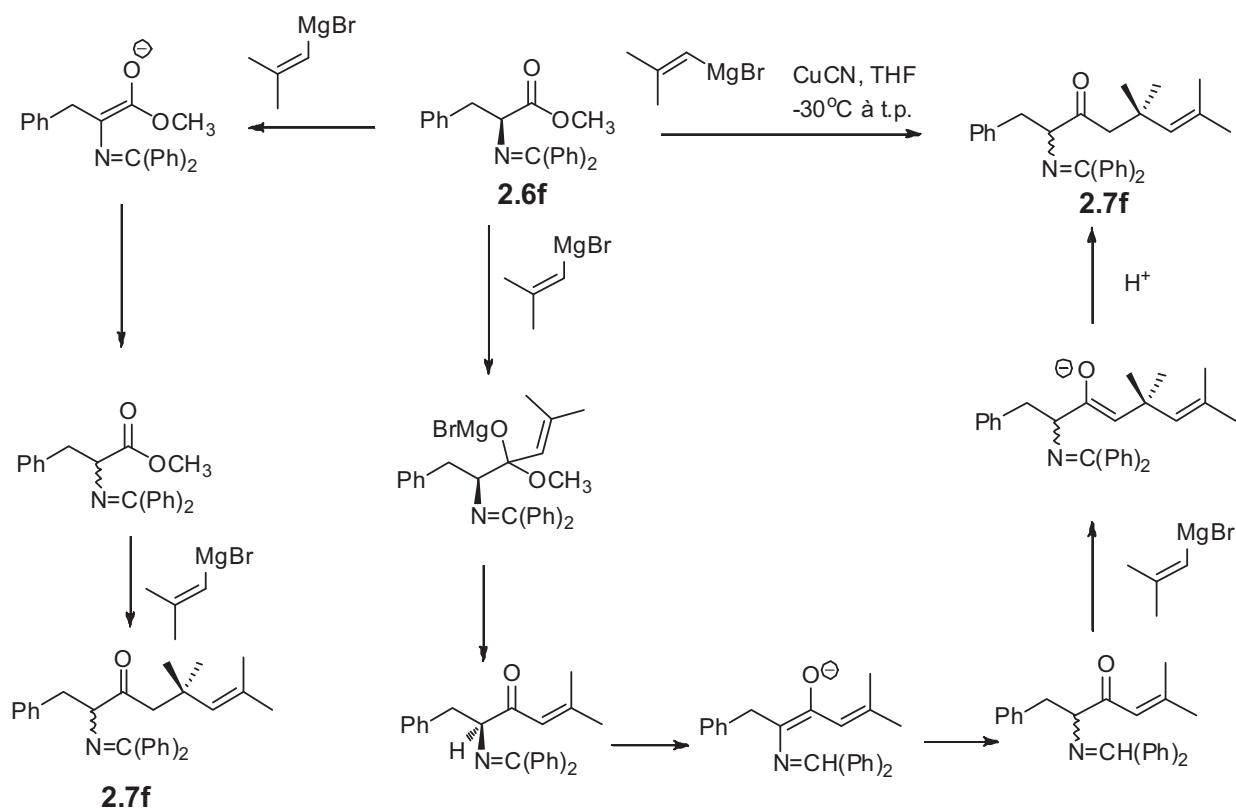
Schéma 2.6. Stratégie avec le groupe protecteur diphenyle kétime.



La racémisation a été confirmée lors de l'analyse structurale du rayons X du tripeptide (\pm)-*syn*-Boc-Phe- $[\psi\text{-CH(OH)CH}_2\text{]_2$ -Aib-Aba-OMe **2.29** (voir section 2.7). La maille cristalline comportait un centre d'inversion, ce qui correspondait à un produit racémique. La racémisation survient probablement durant l'addition conjuguée de l'ester méthylique **2.6f** ou par déprotonation de la cétone α,β -insaturée, le proton en α de la cétone étant relativement acide et labile dû à la présence de la cétone et de l'imine. Le pouvoir

rotatoire de l'ester *N*-protégé de départ était semblable à celui de la littérature, tandis que celui de la cétone homoallylique **2.7f** était nul.

Schéma 2.7. Mécanisme de racémisation avec le groupe protecteur diphenyle kétimine lors de l'addition conjuguée.



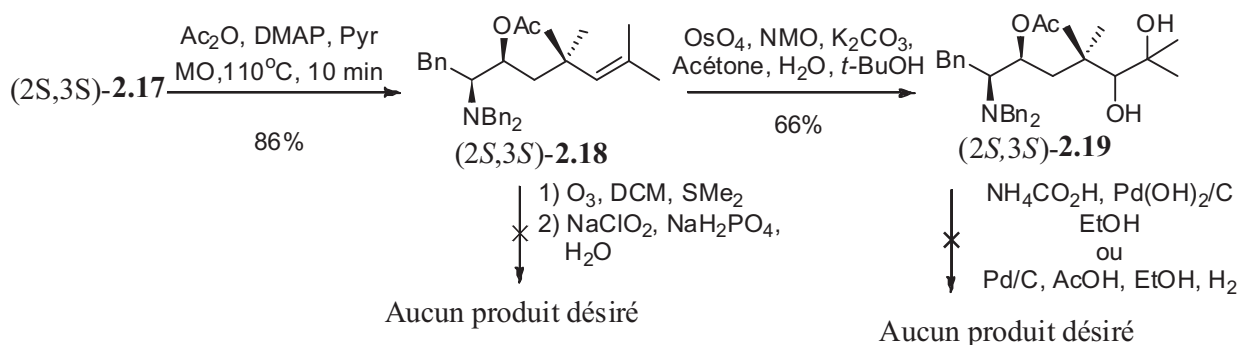
2.6 Stratégie dibenzyle

Dans les deux cas précédents, l'épimérisation est survenue lors de l'addition conjuguée. Un autre groupe protecteur a ainsi été essayé afin d'obtenir le dipeptide Boc-Phe- $[\psi\text{-CH}(\text{OH})\text{CH}_2]$ -Aib énantio pure. Selon les expériences réalisées auparavant sur la réaction d'addition conjuguée, une amine secondaire, tel NHBoc, conduit à de faibles rendements et à la racémisation du produit. Il faut également éviter un groupement

La cétone homoallylique **2.7g** a été réduite avec le LiAlH_4 dans le THF à -78°C pour donner l'alcool $(2S,3S)$ -**2.17** avec un ratio de diastéréoisomère de 95 : 5 et un rendement isolé de 98% après purification sur gel de silice. Le ratio des diastéréoisomères a été mesuré sur la réaction brute par l'intégration des signaux des protons vinyliques du spectre RMN ^1H respectivement à 5.18 et 5.12 ppm. Selon le modèle de l'état de transition *Felkin-Anh* pour la réduction des cétones α -dibenzylamine,¹² la stéréochimie relative de l'amino alcool $(2S,3S)$ -**2.7** a été désignée *syn*.

Dans le but d'obtenir l'acétate **2.18**, l'alcool $(2S,3S)$ -**2.17** a été traité avec l'anhydride acétique dans la pyridine et une quantité catalytique de DMAP à reflux pendant 24 heures, sans succès. La réaction a donc été chauffée par micro-ondes dans les mêmes conditions pour 10 min à 110°C pour donner l'acétate $(2S,3S)$ -**2.18** dans un rendement de 86% après purification sur gel de silice (Schéma 2.9).

Schéma 2.9. Synthèse de l'amino diol $(2S,3S)$ -**2.19**.



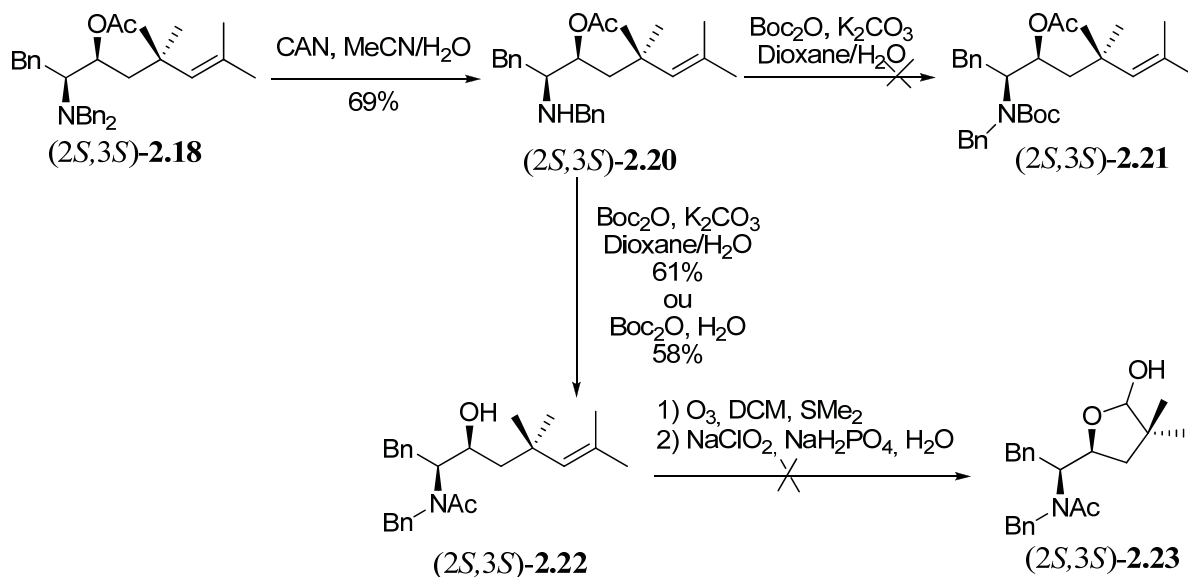
L'oxydation d'une liaison double en présence d'une amine tertiaire demeure un défi synthétique dans la chimie organique moderne. Par exemple, l'ozonolyse de l'alcène $(2S,3S)$ -**2.18** dans le DCM à -78°C a échoué pour donner l'aldéhyde correspondant. Par contre, l'oxydation partielle de la liaison double a pu être réalisée avec le tétr oxyde d'osmium (IV) et la *N*-méthylmorpholine-*N*-oxyde dans l'acétone/eau pour donner un

mélange de 2 : 1 des diols (2*S*,3*S*)-**2.19** et (2*S*,3*R*)-**2.19** avec un rendement de 66%, caractérisé par spectroscopie de masse. Les diastéréoisomères n'ont pas été séparés.

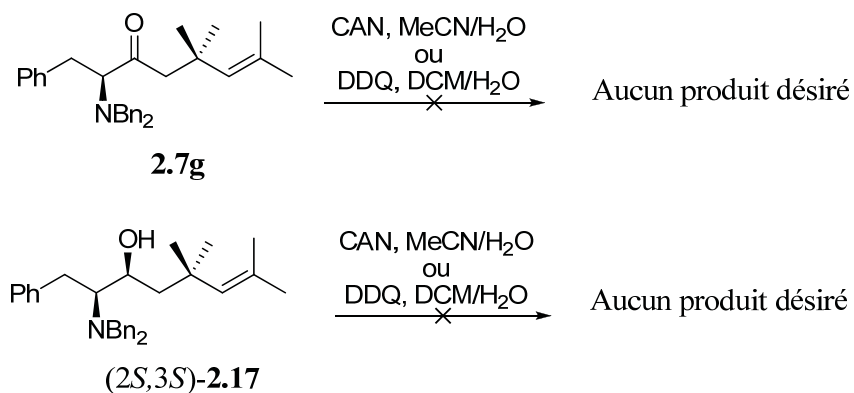
Jusqu'à maintenant, les essais pour enlever les groupements benzyliques du diol (2*S*,3*S*)-**2.19** avec une source d'hydrogène tel H₂ ou le NH₄CO₂H sur un catalyseur de palladium sur charbon ou en utilisant l'hydroxyde de palladium (II) ont échoué. Généralement, aucune réactivité n'a été observée ou une décomposition du produit de départ a été observée par CCM.

Par contre, l'utilisation de conditions oxydatives pour la monodéprotection des groupements benzyliques, comme le nitrate de cérium et d'ammonium,¹³ sur l'amino alcool (2*S*,3*S*)-**2.18** ont été réussis. Le produit formé a été le monobenzylamino alcool (2*S*,3*S*)-**2.20** avec un rendement de 69% après purification sur gel de silice. L'oxydation avec le DDQ a donné plusieurs impuretés et une réaction incomplète (Schéma 2.10).^{3b, 3c}

Le monobenzylamino alcool (2*S*,3*S*)-**2.20** a été soumis à des conditions standards de protection au Boc dans un mélange dioxane/eau avec, comme base inorganique, le K₂CO₃. Le produit attendu était l'amino acétate (2*S*,3*S*)-**2.21**, mais le produit obtenu a été *N*-acétylamino alcool (2*S*,3*S*)-**2.22** avec un rendement de 61%. La réaction a aussi été faite en utilisant le Boc₂O dans l'eau avec un rendement similaire.¹⁴ La confirmation du produit s'est faite par spectroscopie de masse où le pic du produit de départ (*t_r* = 5.3 min) et le pic du produit final (*t_r* = 9.2 min) ont la même masse. De plus, le spectre RMN ¹H n'a pas montré de signal correspondant au groupement *tert*-butyle du Boc. La tentative d'oxydation de la liaison double l'ozone ne conduit pas à l'acétal (2*S*,3*S*)-**2.23**.

Schéma 2.10. Tentative de formation de l'acide δ -amino- γ -hydroxy carboxylique **2.5**.

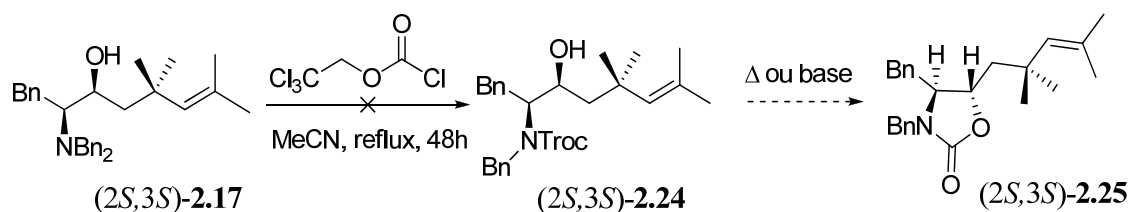
Ayant en main des conditions pour la monodéprotection sélective d'un groupement benzyle, diverses tentatives ont été réalisées sur la cétone **2.7g** et l'amino alcool $(2S,3S)$ -**2.17**, sans succès (Schéma 2.11).

Schéma 2.11. Tentatives de monodéprotection de dérivés dibenzylamines.

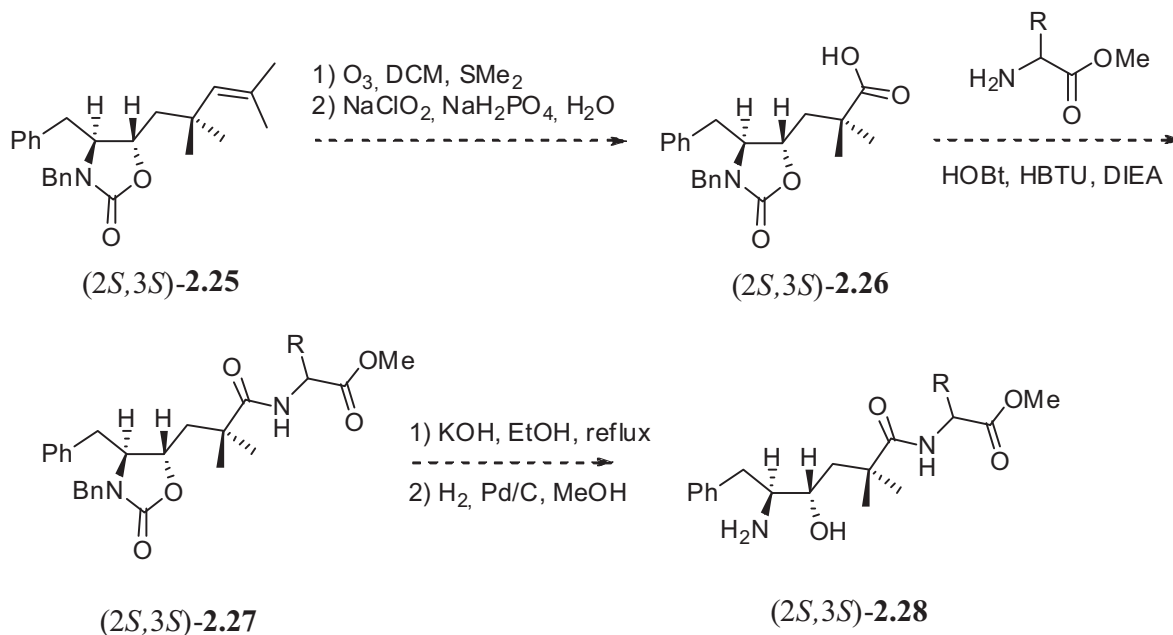
2.7 Perspective et travaux futurs

Finalement, il existe des conditions pour cliver des alkyls amines en utilisant des chloroformates.¹⁵ Les premiers essais ont été tentés sur l' amino alcool (2*S*,3*S*)-**2.17** en utilisant le trichloroéthylchloroformate dans l'acétonitrile à reflux (Schéma 2.12). Après 48h, le carbamate (2*S*,3*S*)-**2.24** n'a pas été obtenu. Avec ce résultat, l'utilisation du micro-onde pourrait être envisagée ou l'usage d'un autre chloroformate tel que l'allylchloroformate¹⁶ ou le vinylchloroformate.¹⁷ De plus, en poussant la réaction, le groupement hydroxyle pourrait attaquer le carbamate pour former l'oxazolidinone (2*S*,3*S*)-**2.25**.

Schéma 2.12. Tentative de déprotection du groupement benzyle à l'aide du chloroformate.



À partir de l'oxazolidinone (2*S*,3*S*)-**2.25**, la synthèse proposée pour arriver à l'acide δ -amino- γ -hydroxy **2.5** serait l'oxydation de la liaison double avec l'ozone suivie de l'oxydation *in situ* de l'aldéhyde avec le chlorite de sodium pour obtenir l'acide carboxylique (2*S*,3*S*)-**2.26** (Schéma 2.13). L'acide carboxylique (2*S*,3*S*)-**2.26** pourrait également être utilisé pour former les mimes peptidiques désirés comme les travaux de *Lama et al* l'ont démontré.⁴ L'acide carboxylique serait couplé avec l'acide aminé désiré pour obtenir le tripeptide (2*S*,3*S*)-**2.27**, suivi de la déprotection de l'amine. L'amine libre (2*S*,3*S*)-**2.28** pourrait être protégée ou couplée avec un autre acide aminé.

Schéma 2.13. Stratégie de synthèse conduisant au tripeptide désiré.

Dans l'optique où les étapes illustrées au Schéma 2.13 fonctionneraient, cette stratégie de synthèse pourrait être appliquée à divers acides aminés possédant une chaîne latérale de type alkyle ou aryle permettant ainsi de valider cette approche.

2.8 Analyse Conformationnelle

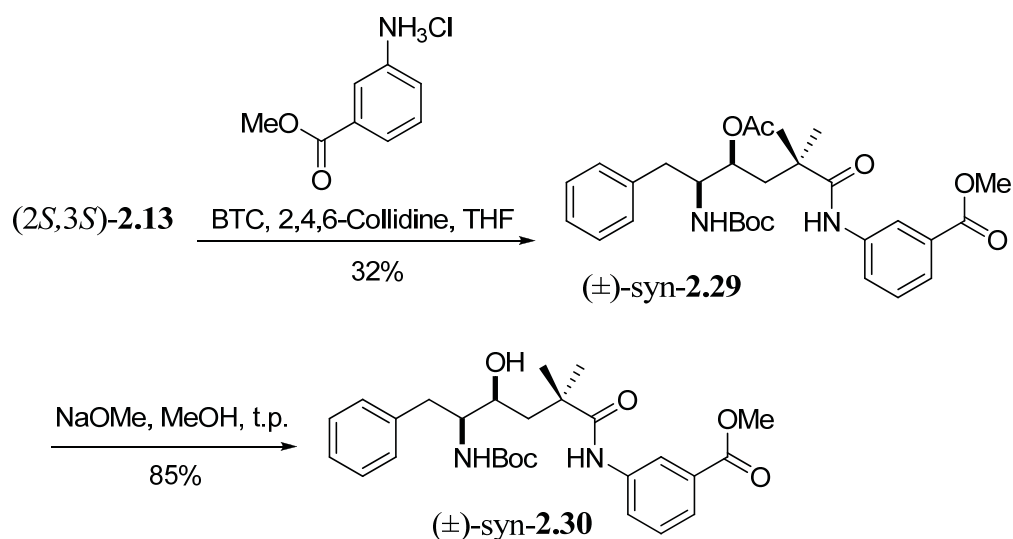
L'analyse conformationnelle des composés synthétisés a permis de déterminer que ces derniers peuvent être utilisés comme mimes de coude- β . L'analyse conformationnelle se divise en deux catégories, soit l'analyse de la conformation adoptée par le peptide en solution et celle à l'état solide. Les peptides Boc-Phe- $[\psi\text{-CH(OH)CH}_2]$ -Aib-Aba-OMe **2.30** et Boc-Phe- $[\psi\text{-CH(OH)CH}_2]$ -Aib-Leu-OMe **2.32** ont été synthétisés à partir du dipeptide (\pm)-*syn*-**2.13**. Ces deux peptides ont été choisis parce qu'il y avait une analyse aux rayons X de la structure cristalline du peptide parent dans la littérature, c'est-à-dire le peptide avec le

lien amide à la place de l'isostère hydroxyéthylène.

Le tripeptide (\pm)-*syn*-Boc-Phe- $[\psi$ -CH(OAc)CH₂]-Aib-Aba-OMe **2.29** a été synthétisé en couplant l'acide carboxylique **2.13** avec le sel HCl de l'ester *m*-aminobenzoate de méthyle. Le trisphogène a été utilisé comme agent de couplage afin de générer *in situ* le chlorure d'acide correspondant (Schéma 2.14). L'amide **2.29** a été obtenu avec un rendement de 32% après purification sur gel de silice. Le couplage peptidique a aussi été essayé avec les réactifs de couplages HOBt et HBTU et le produit désiré a été obtenu avec un rendement similaire. La déprotection de l'acétyle a été réalisée avec le méthoxyde de sodium dans le méthanol afin d'obtenir le tripeptide (\pm)-*syn*-Boc-Phe- $[\psi$ -CH(OH)CH₂]-Aib-Aba-OMe **2.30** avec un rendement de 85% après purification sur gel de silice.¹⁸

Schéma 2.14. Synthèse du tripeptide (\pm)-*syn*-Boc-Phe- $[\psi$ -CH(OH)CH₂]-Aib-Aba-OMe

2.30.



L'analyse cristallographique du tripeptide parent, Boc-Phe-Aib-Aba-OMe, a démontré précédemment que la structure adoptait un coude- β légèrement déformé (ϕ_{i+1} , -

61.6°, ψ_{i+1} , 142.0°, ϕ_{i+2} , 63.6°, ψ_{i+2} , 22.6°), avec une distance N-O de 3.87 Å. Cette distance permet un pont hydrogène entre le l'oxygène du carbonyle du carbamate et le proton de l'amide du résidu *m*-Aba (Figure 2.3A).¹⁹

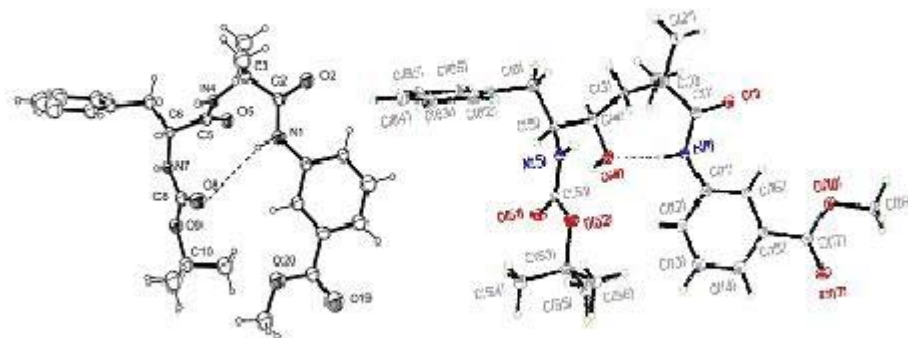


Figure 2.3. (A) Structure cristalline de Boc-Phe-Aib-Aba-OMe.¹ (B) Structure cristalline de Boc-Phe-[ψ -CH(OH)CH₂]-Aib-Aba-OMe **2.30**.

Les cristaux de Boc-Phe-[ψ -CH(OAc)CH₂]-Aib-Aba-OMe **2.30** ont été obtenus en cristallisant le produit dans un mélange acétate d'éthyle/hexane. L'analyse du tripeptide **2.30** par diffraction des rayons X a démontré que le tripeptide n'adopte pas un coude β de type II selon ses angles dièdres (voir Table 2.2). Par contre, le remplacement du lien amide planaire central par un carbone sp³ provenant de l'isostère hydroxyéthylène induit une géométrie alternative au coude- β . De plus, la structure cristalline montre un pont hydrogène de 7 membres et une distance N-O de 2.69 Å entre l'oxygène de l'alcool et l'amine de l'amide (Figure 2.3B). Le proton de l'alcool et l'oxygène du carbonyle de la fonction Boc semblent être impliqués dans des ponts hydrogène intermoléculaires entre les molécules de différentes mailles (Figure 2.4A).

Table 2.2. Comparaison des angles dièdres pour le modèle Boc-Phe-Aib-Aba-OMe.

Angle dièdre	Boc-Phe-Aib-Aba-OMe	Boc-Phe-[ψ -CH(OH)CH ₂]-Aib-Aba-OMe
ϕ_{i+1}	-61.6°	-95.8°
ψ_{i+1}	142.0°	-65.7°
ϕ_{i+2}	63.6°	-95.2°
ψ_{i+2}	22.6°	46.6°

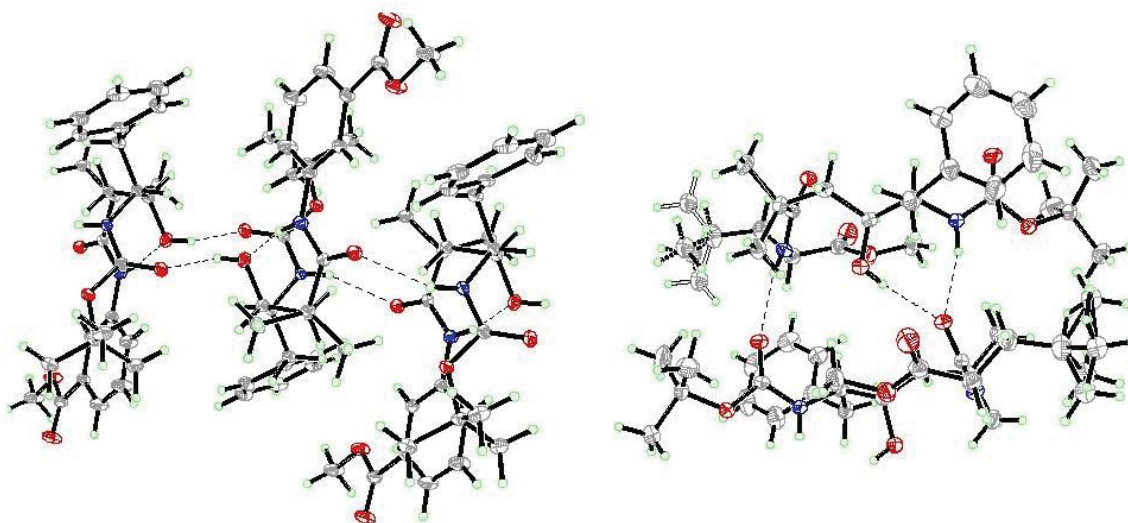


Figure 2.4. (A) Ponts hydrogènes intermoléculaires entre les molécules de deux mailles du tripeptide Boc-Phe-[ψ -CH(OH)CH₂]-Aib-Aba-OMe **2.30**. (B) Ponts hydrogènes intermoléculaires entre les molécules de deux mailles du tripeptide Boc-Phe-[ψ -CH(OH)CH₂]-Aib-Leu-OMe **2.32**.

De plus, un centre d'inversion dans la maille du cristal indique que le cristal est racémique avec les deux énantiomères faisant face un à l'autre (Figure 2.5).

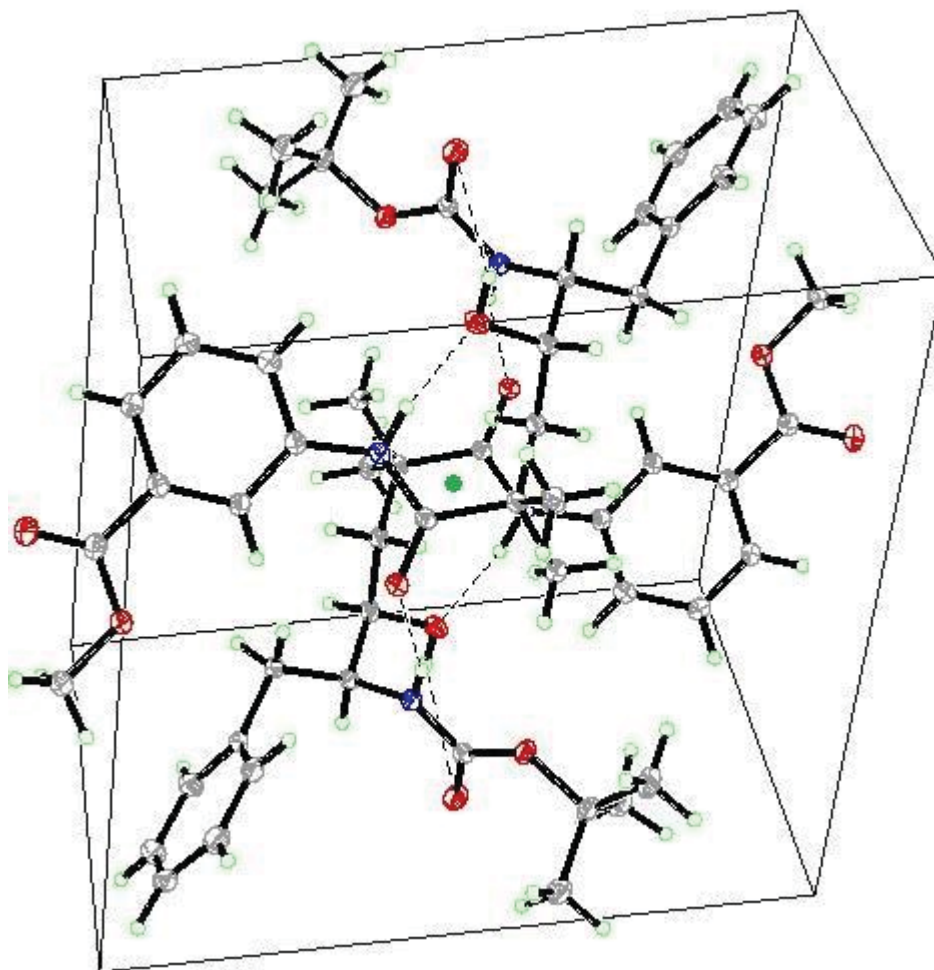


Figure 2.5. Maille du cristal Boc-Phe- $[\psi\text{-CH(OAc)CH}_2\text{]-Aib-Aba-OMe 2.30$ avec centre d'inversion (point vert).

L'analyse en solution du Boc-Phe- $[\psi\text{-CH(OAc)CH}_2\text{]-Aib-Aba-OMe 2.30$ par expérience NOESY démontre une interaction entre le proton α de la phénylalanine et l'hydrogène sur l'amine de lien amide (Figure 2.6). Cette interaction suggère une géométrie de type coude- β adoptée par le tripeptide.

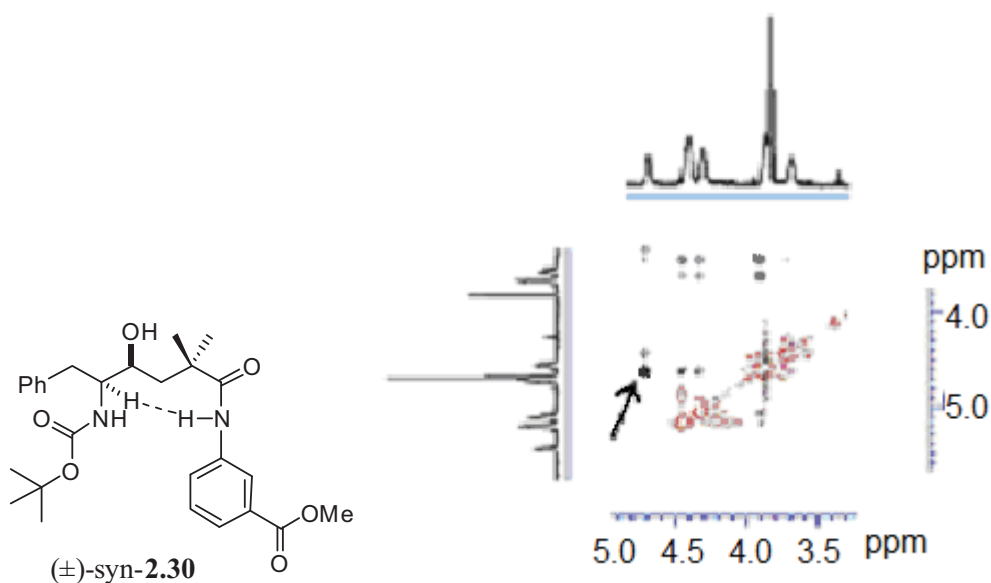
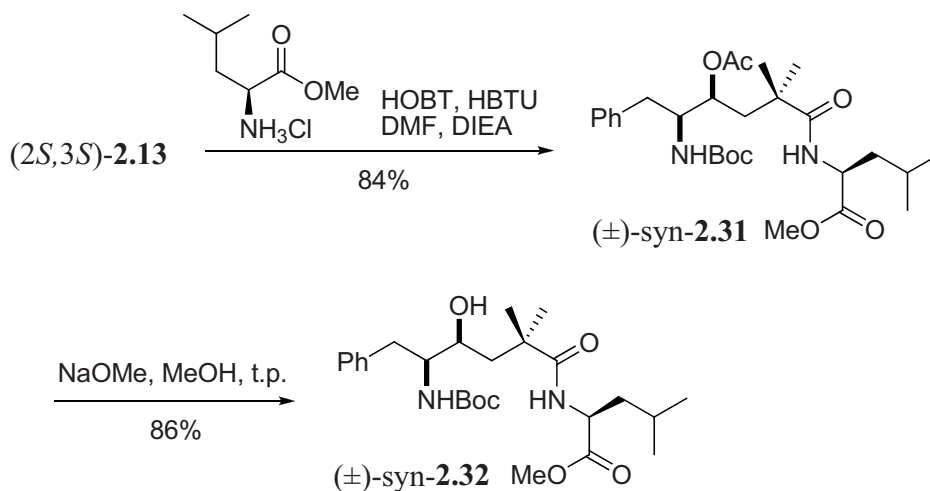


Figure 2.6. Interaction à longue distance du Boc-Phe- $[\psi\text{-CH(OAc)CH}_2]$ -Aib-Aba-OMe **2.30** et son observation dans le spectre NOESY.

Le tripeptide Boc-Phe- $[\psi\text{-CH(OAc)-CH}_2]$ -Aib-Leu-OMe **2.31** a été synthétisé avec un rendement de 84% après purification sur gel de silice en traitant l'acide carboxylique **2.13** et l'ester L-leucinoate de méthyle avec les réactifs de couplage HOBt et HBTU dans le DMF (Schéma 2.15). Les diastéréoisomères n'ont pas été séparés lors de la purification. La désacétylation a été réalisée avec le méthoxyde de sodium dans le méthanol avec un rendement de 91% pour donner le tripeptide Boc-Phe- $[\psi\text{-CH(OH)-CH}_2]$ -Aib-Leu-OMe **2.32**.

Schéma 2.15. Synthèse du tripeptide Boc-Phe- $[\psi\text{-CH(OH)-CH}_2]$ -Aib-Leu-OMe **2.32**.



Les cristaux du tripeptide ont été obtenus par l'évaporation lente d'une solution de Boc-Phe- $[\psi\text{-CH(OH)-CH}_2\text{]}\text{-Aib-Leu-OMe}$ **2.32** dans le dichlorométhane. L'analyse de la structure par rayons X démontre un motif de type coude- β ouvert, mais pas de type II (Figure 2.7B). En comparant avec le composé de référence (Figure 2.7A), les angles dièdres diffèrent à cause du remplacement du carbone sp^2 de l'amide central par un carbone sp^3 avec un groupement hydroxyle (Table 2.3).

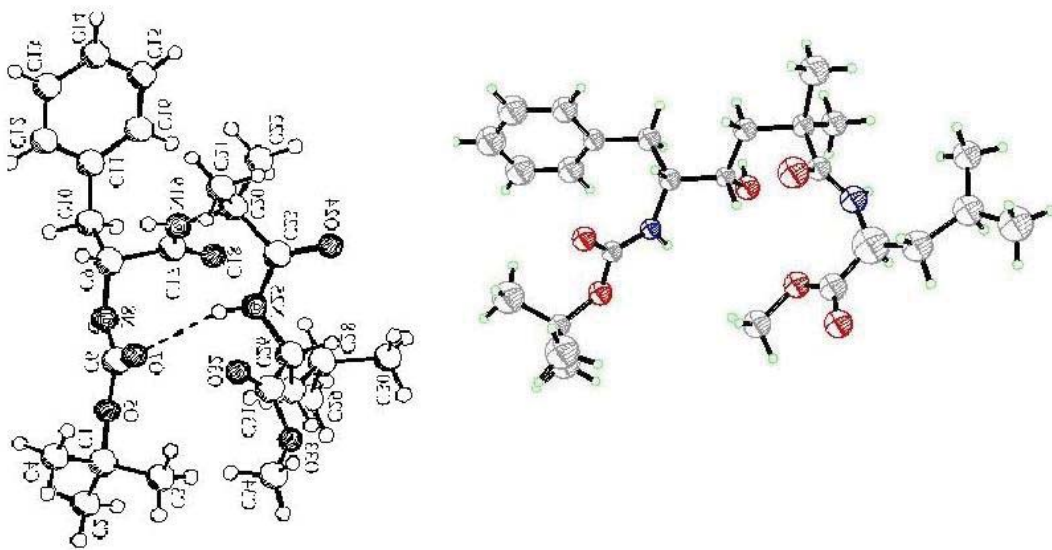


Figure 2.7. (A) Structure cristalline de Boc-Phe-Aib-Leu-OMe. (B) Structure cristalline de Boc-Phe- $[\psi\text{-CH(OH)-CH}_2\text{]-Aib-Leu-OMe 2.32$.

La fonction alcool du tripeptide Boc-Phe- $[\psi\text{-CH(OH)-CH}_2\text{]-Aib-Leu-OMe 2.32$ semble former des ponts hydrogènes intermoléculaires au lieu d'intramoléculaires (Figure 2.4B).

Table 2.3. Comparaison des angles dièdres pour le modèle Boc-Phe-Aib-Leu-OMe.

Angle dièdre	Boc-Phe-Aib-Leu-OMe	Boc-Phe- $[\psi\text{-CH(OH)CH}_2\text{]-Aib-Leu-OMe$
ϕ_{i+1}	-61.6°	126.8°
ψ_{i+1}	142.0°	168.3°
ϕ_{i+2}	63.6°	176.7°
ψ_{i+2}	22.6°	-52.3°

Les expériences NOESY dans le chloroforme deutéré du peptide Boc-Phe- $[\psi\text{-CH(OH)-CH}_2\text{]-Aib-Leu-OMe 2.32$ ne montrent aucune interaction proton-proton entre le proton α du résidu phénylalaninyle ou le NH du *tert*-butylcarbamate et le proton α de la

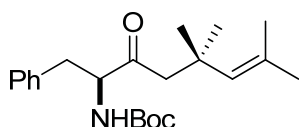
leucine ou les protons de l'ester méthylique. Ce résultat indique que la partie *N*-terminale de la chaîne et la partie *C*-terminale sont trop loin l'une de l'autre pour former un pont hydrogène intramoléculaire en solution tout comme l'analyse aux rayons X l'a démontré pour l'état solide.

En résumé, les tripeptides Boc-Phe- $[\psi\text{-CH(OH)CH}_2\text{]}\text{-Aib-Aba-OMe}$ **2.30** et Boc-Phe- $[\psi\text{-CH(OH)-CH}_2\text{]}\text{-Aib-Leu-OMe}$ **2.32** ont été synthétisés à partir de la phénylalanine avec pour étape clé, l'addition conjuguée du bromure de β,β -diméthylvinyle magnésium sur l'ester méthylique protégé de la phénylalanine. L'analyse conformationnelle des tripeptides par rayons X et en solution ont été effectués. Le rôle de l'alcool de l'hydroxyéthylène peut s'avérer utile pour stabiliser la conformation du tripeptide comme dans le cas du tripeptide Boc-Phe- $[\psi\text{-CH(OH)CH}_2\text{]}\text{-Aib-Aba-OMe}$ **2.30** en effectuant un pont hydrogène intramoléculaire. Par contre, dans le cas du tripeptide Boc-Phe- $[\psi\text{-CH(OH)-CH}_2\text{]}\text{-Aib-Leu-OMe}$ **2.32**, l'alcool n'aide pas à stabiliser la conformation. La synthèse des tripeptides avec l'alcool à la stéréochimie opposée, donnerait plus d'informations quant à son rôle. La présence du *gem*-diméthyle induit un repliement dans le squelette carboné des deux peptides tels que prévu. L'utilisation du dipeptide **2.13** avec l'isostère hydroxyéthylène pourra servir comme mime peptidique d'un coude β .

2.9 Partie expérimentale

Général. Pour les conditions anhydres, la verrerie est séchée à la flamme et les réactions sont faites sous une pression positive d'argon. Le dichlorométhane (DCM), le tétrahydrofurane (THF), l'acétonitrile (MeCN), le toluène et le diméthylformamide (DMF) anhydres sont obtenus suite à leur passage au travers du système de filtration de solvants (GlassContour, Irvine, CA). Le bromure 2-méthyl-1-propényle magnésium a été acheté chez Sigma Aldrich®. Les points de fusion ne sont pas corrigés. Les données de spectrométrie de masse, HRMS/LCMS, ont été obtenues par le *Centre régional de spectrométrie de masse de l'Université de Montréal*. À moins d'indications contraires, les spectres RMN ^1H (400/700 MHz) et RMN ^{13}C (400/700 MHz) ont été pris dans le CDCl_3 - d_3 . Les déplacements chimiques sont rapportés en partie par million (unités δ), le CDCl_3 résiduel (δ 7.26 et 77.2 ppm); les constantes de couplages (J) sont rapportés en hertz (Hz). Les chromatographies sur couche mince (CCM) analytiques ont été réalisées sur des plaques de verres recouvertes de 0.2 mm de gel de silice. Les colonnes chromatographiques Flash²⁰ ont été réalisées à l'aide d'un gel de silice avec la taille de particule de 230-400 μm .

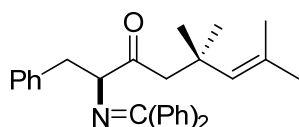
Boc-Phe-OMe (2.8). Synthèse effectuée à partir de la procédure décrite à la référence 3



tert-Butyl-5, 5, 7-triméthyl-3-oxo-1-phényloct-6-én-2-yle carbamate (2.7b). Une solution de CuCN (160 mg, 1.79 mmol)

dans le THF (3.6 mL) est traitée avec une solution 0.5M de bromure de 2-méthyl-1-propényle magnésium (21.5 mL, 10.7 mmol) et agitée à la température de la pièce pendant 1.5 heures. La solution est refroidie à 0°C et une solution de Boc-phénylalanine méthyle

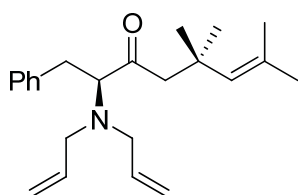
ester²¹ (1.0 g, 3.58 mmol) dans le THF (5.2 mL) qui a été auparavant prémixé avec du NaH (60% dans l'huile minérale, 143 mg, 3.58 mmol) de 0°C à la température de la pièce pendant 2 heures. Le mélange est agité pendant 3 h à la température de la pièce. La réaction est acidifiée avec une solution de HCl 1M (100 mL) et diluée dans de l'éther (100 mL), puis agitée vigoureusement à 0°C pendant 1 heure. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther (2 x 100 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution saturée de NaHCO₃ et de la saumure, séchée avec du MgSO₄ et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié avec une colonne chromatographique avec un éluant hexane/acétate d'éthyle (95 : 5). L'évaporation des fractions récoltées a donné une huile de couleur jaune pâle (551 mg, 43%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.30-7.14 (m, 5H), 5.14 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 3.09-2.91 (m, 2H), 2.64 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.38 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 1.71 (s, 6H), 1.41 (s, 9H), 1.17 (s, 6H). RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ 208.1, 155.1, 136.4, 132.5, 131.5, 129.4, 128.5, 126.9, 79.6, 60.6, 52.9, 38.0, 35.0, 29.4, 29.1, 28.3, 28.0, 19.0. HRMS C₂₂H₃₃NO₃ (M + Na)⁺ attendu 382.2353. Trouvé 382.2357.



2-(Diphénylméthylèneamino)-5, 5, 7-triméthyl-1-phényloct-6-én-3-one (2.7f). Une solution de CuCN (141 mg, 1.57 mmol) dans

le THF (3.1 mL) est traitée avec une solution 0.5 M de bromure de 2-méthyl-1-propényle magnésium (21.8 mL, 10.5 mmol) à 0°C. La solution résultante est agitée pendant 2 heures. Une solution de (*S*)-méthyle 2-(diphénylméthylèneamino)-3-phénylpropanoate (900 mg, 2.62 mmol) dans le THF (5.2 mL) est ajouté goutte-à-goutte et le mélange résultant est agitée à la température de la pièce pendant la nuit. La réaction est acidifiée avec une

solution de HCl 1M (150 mL) et de diluée dans de l'éther (150 mL), puis agitée vigoureusement à 0°C pendant 1 heure. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther (2 x 100 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution saturée de NaHCO₃ et de la saumure, séchée avec du MgSO₄ et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié avec une colonne chromatographique avec un gradient d'éluion hexane/acétate d'éthyle (100 : 0 à 96 :4). L'évaporation des fractions ramassées donne une huile de couleur jaune pâle (910 mg, 82%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.83-6.40 (m, 15H), 5.17 (s, 1H), 4.06-4.03 (dd, *J* = 3.85 et 9.33 Hz, 1H), 3.15-3.10 (dd, *J* = 3.84 et 13.12 Hz, 1H), 3.07-3.01 (dd, *J* = 9.34 et 13.10 Hz, 1H), 2.77 (d, *J* = 17.09 Hz, 1H), 2.69 (d, *J* = 17.08 Hz, 1H), 1.65, (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.17 (s, 3H). RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ 209.0, 169.6, 139.5, 138.4, 136.1, 133.5, 132.6, 130.5, 130.3, 128.8, 128.4, 128.3, 128.2, 127.6, 126.3, 75.2, 52.0, 39.8, 34.7, 29.5, 28.2, 19.1. HRMS C₃₀H₃₃NO (M + H)⁺ attendu 424.2640. Trouvé 424.2640.

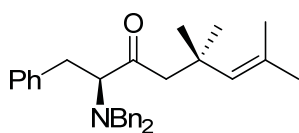


(2S)-2-(Bisallylamino)-5, 5, 7-triméthyl-1-phényloct-6-én-3-one

(2.7e). Ce composé a été préparé de la même façon que la cétone

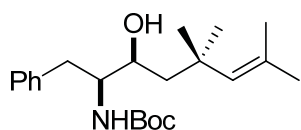
2.7f. La cétone **2.7e** a été isolée comme une huile jaune pâle

(200mg, 45%). $[\alpha]_D^{20} -7.0^\circ$ (*c* 0.1, CHCl₃). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.26-7.11 (m, 5H), 5.78-5.73 (m, 2H), 5.21-5.12 (m, 4H), 4.95 (m, 1H), 3.62 (dd, *J* = 3.6 et 5.8 Hz, 1H), 3.30-3.25 (m, 2H), 3.04-2.97 (m, 3H), 2.70-2.64 (m, 2H), 2.45 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 1.56 (m, 6H), 1.05 (s, 3H), 1.00 (s, 3H). RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ 207.8, 140.3, 137.1, 133.5, 130.1, 128.7, 126.2, 117.8, 69.8, 54.0, 53.7, 53.2, 36.1, 29.9, 29.4, 29.3, 28.4, 19.2. HRMS C₂₃H₃₃NO (M + H)⁺ attendu 340.2640. Trouvé 340.2650.



(2S)-2-(Dibenzylamino)-5, 5, 7-triméthyl-1-phényloct-6-én-3-one (2.7g). Ce composé a été préparé de la même façon que la

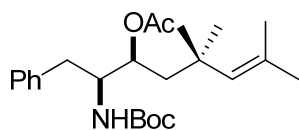
cétone **2.7f**. La cétone **2.7g** a été isolée comme une huile jaune pâle (2.52 g, 80%). $[\alpha]_D^{20} -61.0^\circ$ ($c = 0.075$, CHCl_3). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.38-7.17 (m, 15H), 4.81 (s, 1H), 3.87 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 3.61-3.58 (m, 3H), 3.20 (dd, $J = 9.5$ and 3.6 Hz, 1H), 2.92 (dd, $J = 3.8$ and 9.3 Hz, 1H), 2.80 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 2.39 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 0.99 (s, 6H). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3): δ 208.8, 169.6, 139.7, 139.5, 132.6, 130.6, 130.0, 129.8, 129.1, 128.5, 128.4, 127.3, 125.9, 68.5, 54.6, 52.9, 35.4, 30.4, 29.6, 28.9, 28.0, 18.7. HRMS attendu $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{NO}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 440.2971. Trouvé 440.2953.



(±)-tert-Butyl-5, 5, 7-triméthyl-3-hydroxy-1-phényloct-6-ényl-2-carbamate (syn-2.11). À une solution de l'alcool *syn*-**2.15**

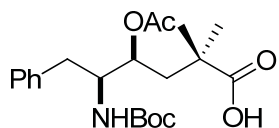
(300 mg, 0.7 mmol) dans le THF (1.4 mL), une solution de HCl (1N, 0.77 mL, 0.77 mmol) est ajoutée goutte-à-goutte. La solution résultante est agitée pendant 12 heures à la température de la pièce. Les solvants volatiles sont évaporés sous pression réduite et le résidu est dissout dans le dioxane (2.68 mL) et l'eau (1.34 mL), puis traité avec du K_2CO_3 (487 mg, 3.5 mmol), refroidi à 0°C , traité avec du Boc_2O (182 mg, 0.844 mmol), agité pendant la nuit à la température de la pièce et traité avec une solution de HCl (1N, 1 mL). Le mélange est extrait 3 fois avec du DCM. Les fractions organiques sont combinées, séchées avec du MgSO_4 , filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est purifié sur gel de silice avec un gradient d'éluion d'acétate d'éthyle/hexane (95:5 à 80:20) pour donner

l'alcool *syn* **2.11** comme un solide blanc (233 mg, 92%). P.f. 64-66°C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.30-7.18 (m, 5H), 5.22 (s, 1H), 4.6 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 2H), 2.91 (dd, *J* = 4.0 et 10.0 Hz, 1H), 2.73-2.69 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.57-1.51 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.15 (s, 3H), 1.14 (s, 3H). RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ 155.3, 138.1, 132.9, 129.1, 128.0, 127.9, 125.8, 71.3, 56.5, 46.1, 35.1, 34.5, 30.3, 29.2, 27.9, 27.8, 27.7, 18.8. HRMS C₂₂H₃₅NO₃ (M + Na)⁺ attendu 384.2509. Trouvé 384.2502.



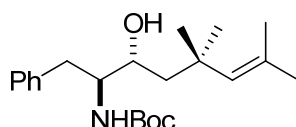
(±)-*tert*-Butyl-5, 5, 7-triméthyl-3-acétoxy-1-phényloct-6-ényl-2-carbamate (*syn*-**2.12**). Une solution de l'alcool **2.11** (206 mg,

0.57 mmol) dans la pyridine (2.28 mL) est traité avec du DMAP (19 mg, 0.11 mmol) et de l'anhydride acétique (0.326 mL, 3.42 mmol), agitée la nuit à la température de la pièce, diluée dans de l'éther et extraite avec une solution de HCl (1N). La phase aqueuse est extraite 2 fois avec de l'éther. Les fractions organiques combinées sont lavées avec de l'eau et de la saumure, séchées sur du MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est purifié sur gel de silice avec un éluant d'acétate d'éthyle/hexane (90:10) pour donner l'acétate **2.12** comme un solide blanc (208 mg, 91%). P.f. 115-117°C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.25-7.20 (m, 5H), 5.07 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 4.10-3.95 (m, 1H), 2.82-2.57 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.69-1.66 (m, 8H), 1.32 (s, 9H), 1.11 (s, 6H). RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ 170.8, 155.5, 137.8, 132.8, 131.4, 129.2, 128.4, 126.4, 78.6, 73.6, 56.3, 54.7, 43.1, 36.8, 34.8, 29.7, 29.6, 28.4, 21.4, 19.1. HRMS C₂₄H₃₇NO₄ (M + Na)⁺ attendu 426.2620. Trouvé 426.2615.



(±)-Acide *tert*-butyl-2, 2-diméthyl-4-acétoxy-6-phényl-5-[*N*-(*tert*-butylcarbamate)amino]hexanoïque (*syn*-2.13). L'alcène *syn*-2.12

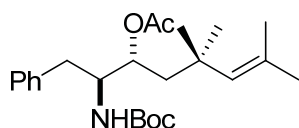
(193 mg, 0.48 mmol) dans le DCM (2.8 mL) est refroidit à -78°C et traité par bullement d'un jet d'ozone pendant 5 minutes jusqu'à ce que la solution bleue persiste. La solution est traitée par bullement d'un jet d'argon jusqu'à ce que la couleur bleue disparaisse, puis est traitée avec du sulfure de diméthyle (180 μL , 2.4 mmol), réchauffé à la température de la pièce et refroidit à 0°C . Le mélange réactionnel est traité avec une solution aqueuse de NaH_2PO_4 (907 mg, 0.91 mL) suivi de NaClO_2 solide (431 mg, 4.8 mmol) et agité pour la nuit. Le mélange réactionnel est extrait avec du DCM (2 x 20 mL) et les phases organiques sont combinées, lavées avec de l'eau et de la saumure, séchées sur du MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice (hexane/acétate d'éthyle, 30 : 70) pour donner l'acide carboxylique *syn*-2.13 comme une huile incolore (110 mg, 59%). P.f. $150\text{-}152^{\circ}\text{C}$. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.29-7.18 (m, 5H), 5.04 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.11-4.06 (m, 1H), 2.86-2.83 (m, 1H), 2.58-2.55 (m, 1H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.75-1.71 (m, 1H), 1.32-1.16 (3s, 16H). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3): δ 183.0, 170.3, 155.1, 128.7, 128.0, 126.0, 79.1, 72.3, 55.9, 53.8, 40.1, 36.4, 27.9, 27.7, 26.5, 23.6, 20.4. HRMS $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_6$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ attendu 416.2049. Trouvé 416.2050.



(±)-*tert*-Butyl-5, 5, 7-triméthyl-3-hydroxy-1-phényloct-6-én-2-ylcarbamate (*anti*-2.11). À une solution de LiAlH_4 (1.07 mL,

1.07 mmol) dans le toluène (6.7 mL), à -78°C est ajoutée goutte-à-goutte une solution dans le THF (6.7 mL) de la cétone **2.7b** (350 mg, 0.97 mmol). La solution est ensuite agitée pendant 6 heures. Le mélange réactionnel est partitionné entre de l'acide citrique 10% et de l'acétate d'éthyle. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite deux fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution saturée de NaHCO_3 et de la saumure, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner un ratio diastéréomérique de 6 : 1, mesuré par RMN ^1H de l'intégration des protons vinyliques à 5.22 et 5.13 ppm du produit brut, des alcools **2.17** (266 mg, 76%). Les diastéréoisomères sont séparés par colonne chromatographique sur gel de silice (hexane/acétate d'éthyle 95 : 5). La première fraction qui a élué contient 38 mg de l'alcool *anti*-**2.17** : P.f. $89-91^{\circ}\text{C}$. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.30-7.17 (m, 5H), 5.13 (s, 1H), 4.96 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.70-3.65 (m, 1H), 2.89-2.84 (m, 2H), 2.50 (s, 1H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.67 (s, 6H), 1.41 (s, 9H), 1.08 (s, 3H), 1.04 (s, 3H). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3): δ 156.1, 138.7, 133.2, 129.4, 128.4, 126.2, 79.0, 69.1, 57.1, 47.1, 38.9, 34.8, 30.9, 29.5, 28.5, 28.3, 28.2, 19.1. HRMS $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_3$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ attendu 384.2500. Trouvé 384.2509.

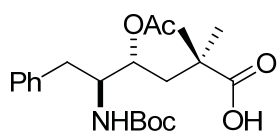
La fraction suivante qui a élué contient 228 mg de l'alcool *syn*-**2.11** (voir au-dessus pour la caractérisation).



(±)-*tert*-Butyl-5, 5, 7-triméthyl-3-acétoxy-1-phényloct-6-ényl-2-carbamate [*anti*-**2.12**]. Ce composé a été préparé de la même

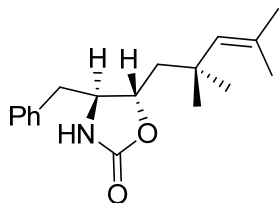
façon que l'acétate *syn*-**2.12** pour donner l'acétate *anti*-**2.12** (123 mg, 0.28 mmol) isolé

comme une huile incolore (218 mg, 75%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.30-7.20 (m, 5H), 5.11-5.08 (m, 1H), 4.99-4.98 (m, 1H), 4.71 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.96-3.94 (m, 1H), 2.74-2.63 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.72-1.70 (m, 2H), 1.63 (d, $J = 3.2$ Hz, 6H), 1.41 (s, 9H), 1.07 (s, 3H), 0.99 (s, 3H). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3): δ 170.2, 155.5, 137.8, 132.5, 131.4, 129.4, 128.4, 126.4, 79.3, 72.3, 65.9, 55.9, 44.9, 39.1, 34.6, 29.8, 28.4, 21.3, 18.9, 15.3. HRMS $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{NO}_4$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ attendu 426.2620. Trouvé 426.2619.



(±)-Acide *tert*-butyl-2, 2-diméthyl-4-acétoxy-6-phényl-5-[*N*-(*tert*-butylcarbamate)amino]hexanoïque [*anti*-2.13]. Ce composé a été

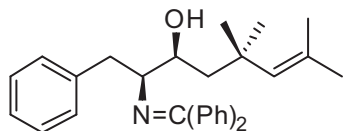
préparé de la même façon que l'acide carboxylique *syn*-2.13 (141 mg, 0.36 mmol) pour donner l'acide carboxylique *anti*-2.13, qui est isolé comme un solide blanc (42 mg, 36%). P.f 147-149°C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.29-7.18 (m, 5H), 5.32 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.68 (m, 1H), 3.67-3.65 (m, 1H), 2.81-2.74 (m, 1H), 2.53-2.44 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.38-1.29 (m, 3H), 1.24-1.15 (m, 15H). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3): δ 181.6, 158.1, 155.7, 138.4, 137.5, 129.6, 128.6, 126.5, 80.8, 71.0, 57.8, 43.6, 40.5, 28.4, 28.0, 22.2, 20.4. HRMS $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_6$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ attendu 416.2044. Trouvé 416.2040.



5-Benzyl-4-(2, 2, 4-triméthylpent-3-ényl)-oxazolidinone ((±)-*trans*-2.14). À une solution d'amino-alcool (±)-*anti*-2.11 (68 mg, 0.19 mmol) dans le DMF (1.5 mL) sous atmosphère inerte, une

suspension de NaH (23 mg d'une suspension dans l'huile minérale à 60%, 0.57 mmol, laquelle a été pré-lavée avec de l'hexane) dans le DMF (1.5 mL) est ajoutée. Le mélange

est agité pendant 5 heures à la température de la pièce, dilué avec de l'eau et extrait 2 fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont combinées, lavées avec de l'eau et de la saumure, séchées avec du MgSO_4 et évaporées. Le résidu est purifié par une colonne chromatographique sur gel de silice (hexane/acétate d'éthyle, 8 : 2) pour donner l'oxazolidinone (\pm)-*trans*-**2.14** comme solide blanc (44 mg, 80%). P.f. 121-122°C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.14 (m, 5H), 5.12 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.77 (dd, $J = 3.6$ et 4.1 Hz, 1H), 3.83 (m, 1H), 2.88 (dd, $J = 3.4$ et 10.0 Hz, 1H), 2.64-2.58 (m, 1H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.72 (s, 6H), 1.23 (s, 3H), 1.19 (s, 3H). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3): δ 159.0, 136.8, 132.5, 132.3, 129.2, 129.1, 127.3, 78.3, 57.8, 42.2, 36.4, 35.2, 30.5, 29.3, 28.3, 19.1. HRMS $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ attendu 288.1958. Trouvé 288.1958.

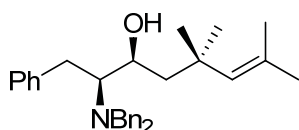


(2*S*)-2-(diphénylméthylèneamino) -5,5,7- triméthyl-1-phényloct-6-én-3-ol [*syn*-**2.15**]. À une solution de la cétone

2.7f (200 mg, 0.47 mmol) dans le toluène (4.7 mL) à -78°C est ajouté goutte à goutte une solution de LiAlH_4 2.0 M dans le THF (250 μL). Le mélange est agité pendant 4h et une solution de NaOH 1 N (5 mL) et de l'éther (5 mL) sont ajoutés. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite 2 fois avec de l'éther. Les phases organiques sont combinées, lavées avec de l'eau et de la saumure, séchées avec du Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est dissout dans l'éther et passé sur du gel de silice puis concentré sous vide pour donner l'alcool **2.15** comme un solide blanc (193 mg, 97%). P.f. 138-140°C. HRMS $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{NO}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ attendu 426.27914. Trouvé 426.28060.

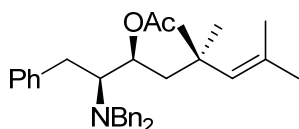
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.64-7.04 (m, 15H), 6.35 (s, 2H), 5.25 (s, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.05 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.89 (s, 1H), 1.78 (s, 6H), 1.74-1.71 (m,

2H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (s, 3H). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 167.8, 139.9, 139.8, 136.8, 133.8, 132.1, 130.3, 128.5, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 125.6, 73.2, 69.7, 46.7, 37.0, 35.1, 30.3, 28.3, 19.2.



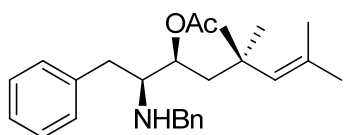
(2S,3S)-2-(Dibenzylamino)-3-hydroxy-5, 5, 7-triméthyl-1-phényloct-6-ène [(2S,3S)-2.17]. À une solution de cétone **2.7g**

(1.0 g, 2.30 mmol) dans le THF sec (12 mL), à -78°C sous atmosphère d'argon, une solution de LiAlH_4 (2.0 M, 0.69 mL, 1.35 mmol) dans le THF sec (12 mL) est ajoutée. La solution résultante est agitée pendant 3 heures. Le mélange est traité avec de l'acide citrique 10% (15 mL). Les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec de l' Et_2O (3 x 50 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec de la saumure, séchées sur du MgSO_4 , filtrées sur gel de silice. Le gel de silice est lavé avec de l'éther, le filtrat est concentré sous vide. Le résidu est purifié sur gel de silice avec un éluant acétate d'éthyle/hexane (2 : 98) pour donner l'alcool (2S,3S)-**2.17** comme un solide blanc (1.0 g, 98%). P.f. $85-86^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{20} -5.7^\circ$ (*c* 0.05, CH_2Cl_2). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.33-7.19 (m, 15H), 5.12 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.92 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 3.61-3.60 (m, 1H), 3.38 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.79-2.73 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.43-1.38 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.03 (s, 3H). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3): δ 141.0, 139.2, 134.1, 131.3, 129.4, 129.2, 128.7, 128.5, 127.2, 126.2, 68.6, 64.6, 54.3, 48.4, 35.3, 32.1, 30.0, 29.6, 28.3, 19.2. HRMS $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{NO}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ attendu 442.3104. Trouvé 442.3115.



(2S,3S)-2-(Dibenzylamino)-3-acétoxy-5, 5, 7-triméthyl-1-phényloct-6-ène [(2S,3S)-2.18]. Dans un tube allant au micro-

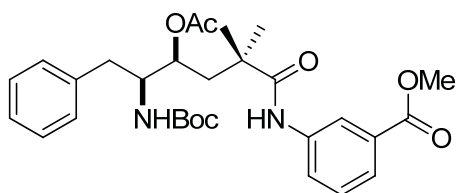
onde, l'alcool (2*S*,3*S*)-**2.17** (500 mg, 1.13 mmol) est dissout dans la pyridine (1.13 mL), traité avec de l'anhydride acétique (0.54 mL, 5.66 mmol) et du DMAP (92 mg, 0.57 mmol) et soumis aux micro-ondes pendant 10 minutes à 110°C. Après filtration sur gel de silice, qui est lavé avec de l'Et₂O, le filtrat est concentré sous vide pour donner l'acétate (2*S*,3*S*)-**2.18** comme une huile incolore (469 mg, 86%). $[\alpha]_D^{20}$ 14.6° (*c* 0.037, CH₂Cl₂). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37-7.20 (m, 15H), 4.72 (s, 1H), 4.04 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 3.53 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 3.06 (dd, *J* = 4.9 et 8.7 Hz, 1H), 2.84-2.80 (m, 1H), 2.65 (dd, *J* = 8.5 et 5.1 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.87 (dd, 7.5 et 7.5 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.47-1.41 (m, 4H), 0.96 (s, 3H), 0.88 (s, 3H). RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ 170.3, 140.4, 140.3, 132.8, 130.5, 129.6, 129.4, 128.5, 128.2, 127.0, 126.0, 73.3, 64.0, 55.7, 46.1, 35.0, 32.0, 29.7, 29.6, 28.3, 21.7, 18.7. HRMS attendu C₃₃H₄₁NO₂ (M + H)⁺ : 484.3210. Trouvé 484.3214.



(2*S*,3*S*)-2-(Benzylamino)-3-acétoxy-5, 5, 7-triméthyl-1-phényloct-6-ène [(2*S*,3*S*)-**2.20**]. À une solution de

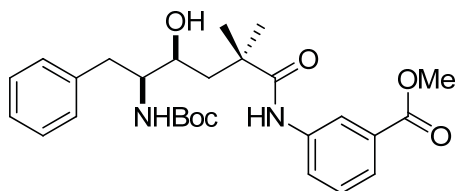
dibenzylamine (2*S*, 3*S*)-**2.18** (200 mg, 0.41 mmol) dans le MeCN (4.4 mL), à 0°C une solution de CAN (476 mg, 0.87 mmol) dans l'eau (1.38 mL) est ajoutée goutte-à-goutte. La solution résultante est agitée pendant 2 h à la température ambiante et traitée avec une solution saturée de NaHCO₃. Le mélange est extrait deux fois avec de l'éther. Les fractions organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur du MgSO₄ et concentrées sous vide. Le résidu est purifié sur gel de silice avec un éluant acétate d'éthyle/hexane (1 : 9) pour donner la monobenzylamine (2*S*,3*S*)-**2.20** comme une huile jaune pâle (113 mg, 71%). $[\alpha]_D^{20}$ -32.7° (*c* 0.083, CH₂Cl₂). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.26-7.19 (m, 10H), 5.24-5.21 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.80 (d, *J* = 13.2

Hz, 1H), 3.65 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.92-2.81 (m, 2H), 2.54-2.48 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.69-1.65 (m, 7H), 1.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 6H). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3): δ 170.2, 140.0, 138.8, 132.6, 130.7, 128.8, 128.7, 128.1, 127.9, 127.7, 126.4, 125.9, 71.7, 60.9, 51.5, 41.4, 35.6, 34.6, 29.6, 28.0, 21.1, 18.6. HRMS $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ attendu 394.2741. Trouvé 394.2731.



Boc-Phe- $[\psi\text{-CH(OAc)CH}_2\text{]-Aib-Aba-OMe$ (2.29).

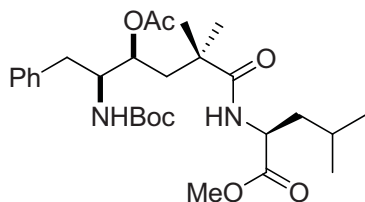
À une solution de l'acide carboxylique *syn*-**2.13** (80 mg, 0.20 mmol) dans le THF sec (5.1 mL) à 0°C, du bis-(trichlorométhyle)carbonate (BTC, 22 mg, 0.075 mmol) est ajouté. Quand un précipité blanc est formé, la 2, 4, 6-collidine (85 μL , 0.64 mmol) est ajoutée. Le mélange est agité à la température ambiante pendant 5 minutes et traité avec le sel d'hydrochlorure de l'ester *m*-aminobenzoate de méthyle (113 mg, 0.60 mmol), agité à la température de la pièce pour 1 h, dilué dans l'AcOEt (25 mL) et lavé avec de l'eau (2 x 25 mL), une solution saturée de NaHCO_3 (2 x 25 mL), de l'acide citrique 10% (2 x 25 mL) et de la saumure (1 x 25 mL). La phase organique est séchée sur du MgSO_4 , filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est purifié sur gel de silice avec l'éluant acétate d'éthyle/hexane (2 : 8) pour donner l'amide **2.29** comme une huile incolore (33 mg, 32%). RMN ^1H (700 MHz, CDCl_3): δ 8.10-7.16 (m, 9H), 5.17-5.15 (br, 1H), 4.78-4.74 (br, 1H), 4.54-4.51 (br, 1H), 4.09-4.05 (br, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.94-2.87 (m, 2H), 2.17-2.14 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.33-1.16 (m, 15H). RMN ^{13}C (700 MHz, CDCl_3): δ 182.8, 175.4, 171.1, 166.8, 155.5, 129.2, 129.1, 129.0, 128.5, 128.4, 128.3, 126.5, 126.3, 73.5, 72.5, 54.6, 54.3, 52.3, 44.2, 36.3, 28.3, 26.2, 24.5, 23.1, 21.4. HRMS $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_7$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ attendu 549.2571. Trouvé 549.2582.



Boc-Phe-[ψ-CH(OH)CH₂]-Aib-Aba-OMe (2.30). À

une solution de l'acétate **2.29** (32 mg, 0.06 mmol) dans le MeOH sec (2.5 mL) une solution de

méthoxide de sodium (25% wt, 0.11 mL, 0.488 mmol) est ajoutée goutte-à-goutte. La solution résultante est agitée pendant 1 h à la température de la pièce, traitée avec de l'acide citrique 10% (2 mL) et du DCM (5 mL). Les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du DCM (2 x 5 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec de l'eau et de la saumure, séchées sur du MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est cristallisé avec un mélange d'acétate d'éthyle/hexane pour donner le peptide **2.30** comme des cristaux blancs (25 mg, 85%). P.f. 105-107°C. RMN ¹H (700 MHz, CDCl₃): δ 8.51 (br, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.80 (dd, *J* = 7.6 et 7.6 Hz, 2H), 7.43-7.18 (m, 6H), 4.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.91 (br, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 2.92-2.75 (m, 2H), 2.13-2.02 (m, 2H), 1.64 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.42-1.38 (m, 15H). RMN ¹³C (700 MHz, CDCl₃): δ 177.4, 166.9, 163.8, 130.9, 129.7, 128.7, 128.6, 126.6, 125.5, 124.9, 121.2, 119.5, 115.9, 80.1, 71.3, 58.0, 52.3, 52.2, 43.1, 42.5, 28.9, 28.3, 25.1. HRMS C₂₇H₃₆N₂O₆ (M + Na)⁺ attendu 507.2466. Trouvé 507.2460.

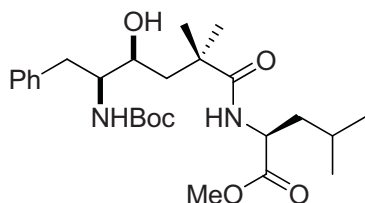


Boc-Phe-[ψ-CH(OAc)CH₂]-Aib-Leu-OMe (2.31). L'acide

carboxylique *syn*-**2.13** (150 mg, 0.38 mmol) dans le DMF sec (0.8 mL) a été traité avec l'ester de la L-leucinoate de

méthyle (138 mg, 0.8 mmol), HOBt (62 mg, 0.46 mmol), HBTU (173 mg, 0.46 mmol) et la DIEA (212 μL, 1.2 mmol). La solution résultante a été agitée durant la nuit à la température ambiante sous atmosphère d'argon. Le mélange a été dilué avec de l'AcOEt (15 mL), lavé

avec de l'eau (2 x 15 mL), une solution saturée de NaHCO₃ (2 x 15 mL), une solution d'acide citrique 10% (2 x 15 mL) et de la saumure (1 x 15 mL), puis séché sur du Na₂SO₄, filtré et concentré sous vide. Le résidu a été purifié sur gel de silice (acétate d'éthyle/hexane, 30 :70) pour donner l'amide *syn*-**2.31** comme une huile incolore (145 mg, 73%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.26-7.16 (m, 5H), 6.08 (m, 1H), 5.05-4.97 (m, 1H), 4.62-4.52 (m, 2H), 4.10-4.04 (m, 1H), 3.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 2.85-2.82 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.02-1.81 (m, 6H), 1.62-1.51 (m, 2H), 1.44-1.29 (m, 15H), 0.89 (m, 6H). RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ 176.9, 173.9, 170.8, 137.7, 129.1, 128.4, 126.4, 79.3, 73.0, 54.3, 52.6, 51.1, 41.6, 41.1, 40.0, 36.9, 28.3, 25.9, 25.4, 25.3, 22.2, 22.1, 21.3, 21.2. HRMS C₂₈H₄₄N₂O₇ (M + Na)⁺ attendu 543.3046. Trouvé 543.3041.



Boc-Phe-[ψ-CH(OH)CH₂]-Aib-Leu-OMe (2.32). Ce

composé a été préparé de la même façon que le tripeptide **2.30** (80 mg, 0.17 mmol) avec du méthoxide de sodium dans

le méthanol. Le tripeptide **2.32** est isolé en évaporant lentement une solution du produit dans le DCM pour donner des cristaux blancs (84 mg, 91%). P.f. 85-87°C. RMN ¹H (700 MHz, CDCl₃): δ 7.31-7.19 (m, 5H), 6.31 (m, 1H), 4.79-4.71 (m, 1H), 4.62-4.59 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.97-2.76 (m, 2H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.74 (s, 1H), 1.71-1.53 (m, 4H), 1.34 (s, 9H), 1.34-1.28 (m, 6H), 0.99-0.95 (m, 6H). RMN ¹³C (700 MHz, CDCl₃): δ 179.0, 173.8, 138.5, 129.5, 128.4, 126.2, 70.7, 57.1, 52.5, 51.0, 44.2, 41.5, 35.5, 28.8, 28.4, 25.1, 24.7, 24.5, 22.9, 22.7, 22.1, 22.0. HRMS C₂₆H₄₂N₂O (M + H)⁺ attendu 479.3116. Trouvé 479.3126.

2.8 Références

¹ (a) Dutt, A.; Fröhlich, R.; Pramanik, A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 661. (b) Dutt, A.; Drew, M. G. B.; Pramanik, A. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 11163. (c) Maji, K. S.; Haldar, D.; Drew, M. G. B.; Banerjee, A.; Das, A. K.; Banerjee, A. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 3251. (d) Maji, S. K.; Drew, M. G. B.; Nandi, A. K.; Banerjee, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4103.

² Hansford, K. A.; Dettwiler J. E.; Lubell, W. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4887.

³ Dörr, A. A.; Lubell, W. D. *Can. J. Chem.* **2007**, *85*, 1006.

⁴ Lama, T.; Del Valle, S. E.; Genest, N.; Lubell, W. D. *Int. J. Pept. Res. Ther.* **2007**, *13*, 355.

⁵ Angle, S. R.; Kim, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8791.

⁶ Klix, R. C.; Chamberling, S. A.; Bhatia, A. V.; Davis, D. A.; Hayes, T. K.; Rojas, F. G.; Koops, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1791.

⁷ Harris, T. M.; Harris, C. M.; Hill, J. E.; Ungemach, F. S.; Broquist, H. P.; Wickwire, B. *M. J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3094.

⁸ Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc.* **1915**, *107*, 1080.

⁹ O'Donnell, M. J.; Polt, R. L. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2663.

¹⁰ Cervantes-Lee, F.; Maslouh, N.; Hoffman, R. V. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1045.

¹¹ Ordóñez, M.; Cruz de la, R.; Fernández-Zertuche, M.; Munoz-Hernández, M.-A. *Tetrahedron : Asymmetry*, **2002**, *13*, 559.

-
- ¹² (a) Tao, J.; Hoffman, R. V. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 6240. (b) Concellòn, J. M.; Riego, E.; Rodríguez-Solla, H.; Plutín, A. M. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 8661.
- ¹³ (a) Bull, S. D.; Davies, S. G.; Fox, D. J.; Gianotti, M.; Kelly, P. M.; Pierres, C.; Savory, E. D.; Smith, A. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 1858. (b) Bull, S. D.; Davies, S. G.; Fenton, G.; Mulvaney, A. W.; Prasad, S.; Smith, A. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 3765. (c) Hungerhoff, B.; Samanta, S. S.; Roels, J.; Metz, P. *Synlett*, **2000**, *1*, 77.
- ¹⁴ Chankeshwara, S. V.; Chakraborti, A. K. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 3259.
- ¹⁵ (a) Reinecke, M. G.; Daubert, R. G. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 3281. (b) Rawal, V. H.; Jones, R. J.; Cava, M. P. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 19.
- ¹⁶ Magnier, E.; Langlois, Y.; Mérienne, C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9475.
- ¹⁷ Olofson, R. A.; Schnur, R. C.; Bunes, L.; Pepe, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1567.
- ¹⁸ La sétéréochimie (2*S*,3*S*) a été choisi en fonction de la structure obtenu par diffraction des rayons X.
- ¹⁹ Dutt, A.; Drew, M. G. B.; Pramanik, A. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 11163.
- ²⁰ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- ²¹ Synthétisé comme dans la reference. Gmeiner, P.; Feldman, P. L.; Chu-Moyer, M. Y.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3068.

CHAPITRE 3

Synthèse et analyses conformationnelles

de tripeptides contenant le fragment

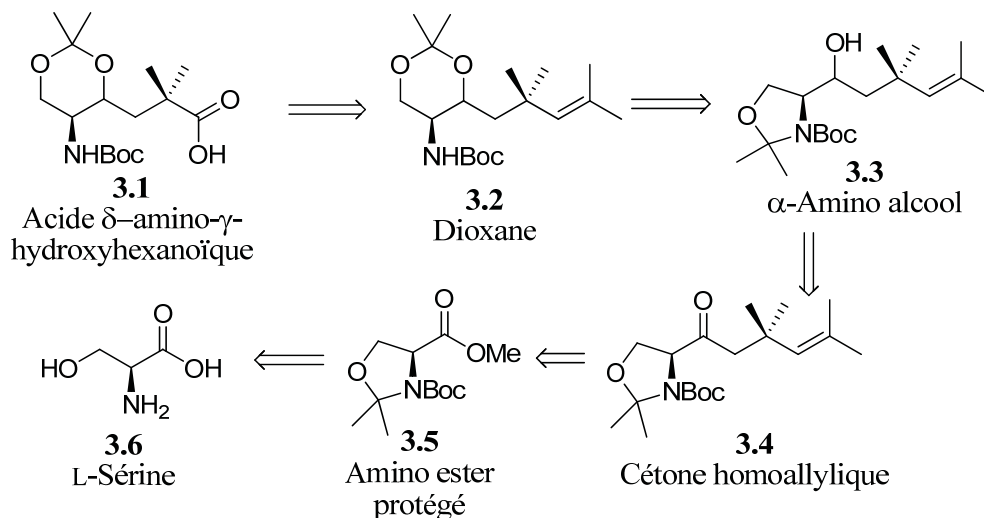
Boc-Ser- $[\psi\text{-CH(OH)CH}_2\text{]}\text{-Aib}$

3.1 Introduction

Suite aux résultats obtenus avec la phénylalanine en dépit des problèmes rencontrés, les études conformationnelles des mimes peptidiques contenant l'hydroxyéthylène ont été poursuivies avec la sérine comme produit de départ énantiomériquement pur. Cet acide aminé a été choisi dans le but d'avoir une chaîne latérale différente d'un groupement alkyle ou aryle. Dans ce cas-ci, la chaîne latérale contient une fonction alcool qui permet d'accepter ou de donner des ponts hydrogènes, tout comme l'isostère hydroxyéthylène. Le rôle de la chaîne latérale de l'acide aminé en position $i+1$ sera étudié plus en détails.

3.2 Rétrosynthèse du dipeptide Boc-Ser- $[\psi\text{-CH(OH)CH}_2\text{]}\text{-Aib}$

L'analyse rétrosynthétique du dipeptide Boc-Ser- $[\psi\text{-CH(OH)CH}_2\text{]}\text{-Aib-OH}$ débute comme suit : la L-sérine est protégée sous forme de *N*-Boc-Ser-OMe et l'alcool de la chaîne latérale est utilisé pour former une oxazolidine avec l'azote (Schéma 3.1). De cette façon, l'amine tertiaire de la sérine contenue dans le cycle à 5 membres aura une réactivité différente de la Boc-Phe-OMe lors de l'addition conjuguée. La réactivité devrait être comparable à celle observée dans le cas de la proline (Boc-Pro-OMe). Par ce fait, les conditions réactionnelles publiées par *Lama et al* pour la synthèse du dipeptide Boc-Pro- $[\psi\text{-CH(OH)CH}_2\text{]}\text{-Aib-OH}$ pourront être employées.¹ Le méthyle ester **3.5** est soumis aux conditions de l'addition conjuguée pour former la cétone δ , γ -insaturée **3.4**. La réduction de la cétone est dirigée par le centre- α de la sérine initiale pour former l'alcool **3.3**. Cet alcool est soumis à des étapes de déprotection et protection pour obtenir le dioxane **3.2**. La liaison double est finalement clivée oxydativement pour donner l'acide carboxylique **3.1**.

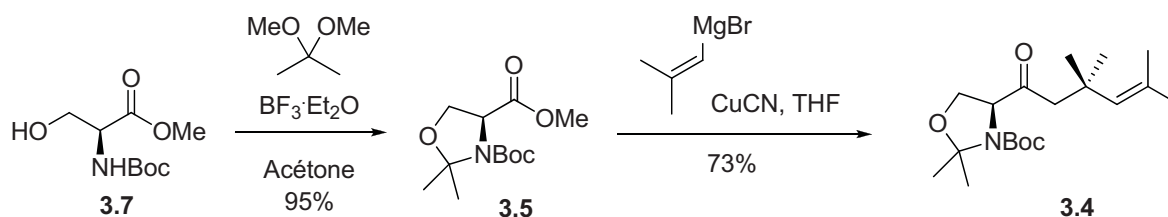
Schéma 3.1. Analyse rétrosynthétique du dipeptide Boc-Ser-[ψ -CH(OH)CH₂]-Aib **3.1**.

3.3 Synthèse du dipeptide Boc-Ser-[ψ -CH(OH)CH₂]-Aib

La Boc-Ser-OMe est obtenue par l'estérification de la L-Ser par la génération d'acide chlorhydrique par le chlorure d'acétyle dans le méthanol. L'amine est protégée avec l'anhydride de *tert*-butyle carbamate dans un mélange de dioxane/eau et une base inorganique, le carbonate de potassium. L'oxazolidine **3.5** est obtenue en traitant la Boc-Ser-OMe avec du 2,2-diméthoxypropane en présence d'un acide de Lewis, le trifluorure de bore étherate, dans l'acétone avec un rendement de 95% (Schéma 3.2). La solution de bromure de β,β -diméthyle vinyle magnésium est traitée avec le sel cyanure de cuivre (I) dans le THF à la température de la pièce, puis une solution de l'ester **3.5** dans le THF est ajoutée. La cétone homoallylique **3.4** est obtenue avec un rendement de 73% après purification sur gel de silice. Ce rendement est comparable à celui obtenu par *Lama et al.* pour la même réaction faite sur la Boc-Pro-OMe.¹ De plus, la cétone homoallylique **3.4** se présente sous forme de rotamères (voir le spectre RMN ¹H partie expérimentale), comme

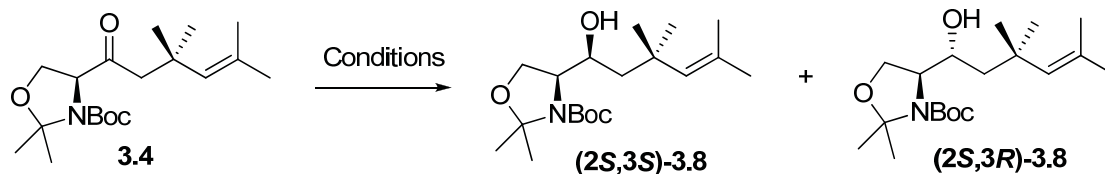
dans le cas de la proline.

Schéma 3.2. Synthèse de la cétone homoallylique **3.4**.



La cétone homoallylique **3.4** est réduite sélectivement avec différentes sources d'hydrures dans différents solvants à différentes températures (Schéma 3.3). La réduction avec l'aluminium tri-*tert*-butoxyhydrure de lithium à 0°C dans le THF ne conduit à aucune conversion de la cétone en alcool.

Schéma 3.3. Conditions réactionnelles pour la réduction de la cétone **3.4**.



Hydrure	Solvant	Température (°C)	Conversion (Rdt) (%)	Ratio <i>syn</i> : <i>anti</i>
LiAlH ₄	Toluène	-78	100 (88)	2:1
LiAlH ₄	THF	-78	100 (96)	1:2
NaBH ₄	EtOH	0	70	-
LiBH ₄	EtOH	0	100 (91)	1:2
LiAl(<i>tert</i> -Bu) ₃ H	THF	0	0	-

La réduction avec le borohydrure de sodium dans l'éthanol à 0°C ne donne pas une

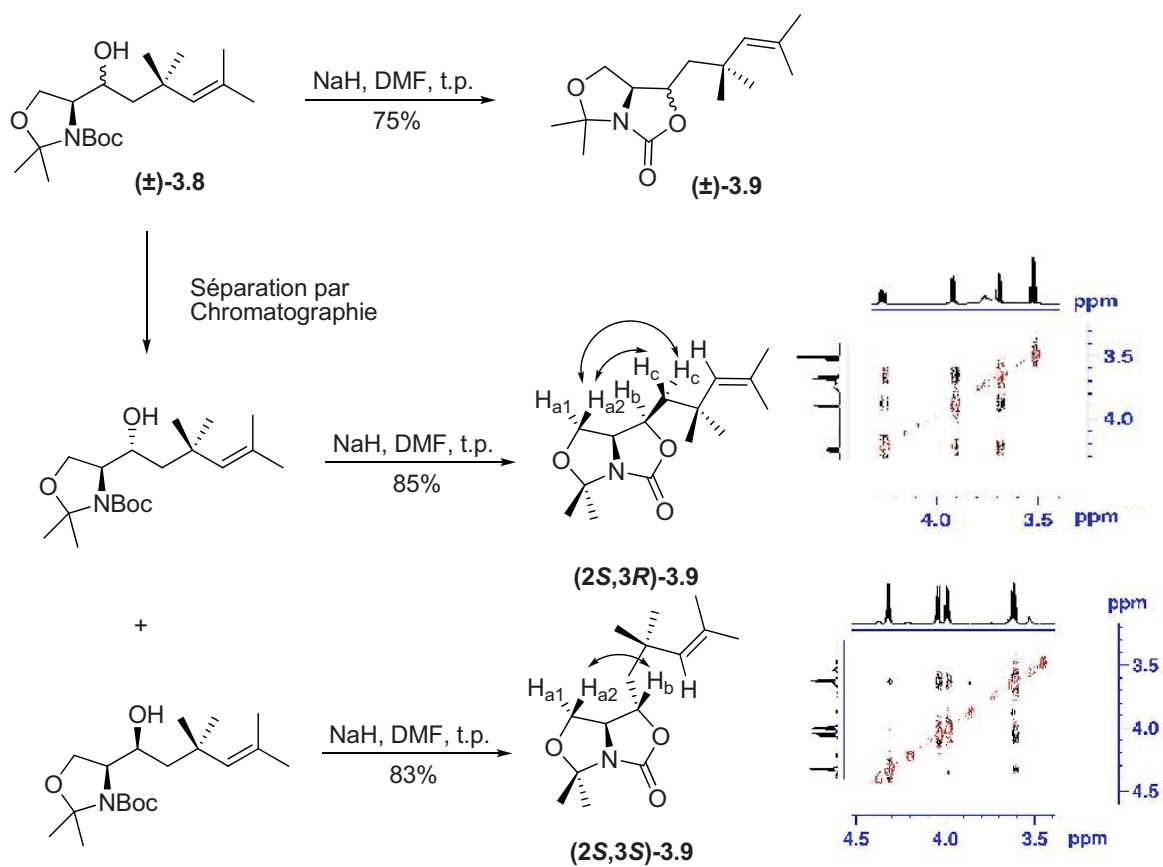
conversion complète. Par contre, en changeant le contre ion de sodium par le lithium, la conversion est complète avec un rendement de 91% après purification sur gel de silice. La diastéréosélectivité de 1 : 2 en faveur du produit *anti* s'expliquerait par les règles de *Felkin-Anh*.² Le ratio n'a pas été déterminé par spectroscopie RMN ¹H de l'alcool brut puisqu'il y avait la possibilité d'observer un équilibre *cis-trans* de l'amide tertiaire, ce qui aurait eu pour effet de dédoubler les signaux. Pour contrer ce problème, le mélange d'alcools **3.8** a été converti en oxazolidinone **3.9** en traitant l'alcool **3.8** avec de l'hydrure de sodium dans le DMF (Schéma 3.4A). Le RMN ¹H de ce composé montre clairement deux diastéréoisomères avec un ratio de 1 : 2 par l'intégration des pics des protons en α de l'amine respectivement à 4.65 et 4.29 ppm.

Par contre, le spectre RMN ¹H du mélange de diastéréoisomères des oxazolidinones **3.9** n'a pu résoudre la stéréochimie des produits. La stéréochimie relative des alcools a été résolue en séparant les alcools sur gel de silice, puis en formant les oxazolidinones **3.9** correspondantes avec des rendements de 83% pour l'oxazolidinone (2*S*,3*S*)-**3.9** et de 85% pour l'oxazolidinone (2*S*,3*R*)-**3.9** après purification sur gel de silice. La détermination des protons sur le spectre RMN ¹H ainsi que les constantes de couplage des protons H_a ou H_c n'ont pas été concluantes pour déterminer la stéréochimie. Les expériences COSY ont permis l'assignation des protons, puis les expériences NOESY ont permis d'identifier correctement la stéréochimie de chaque composé.

Le bicycle-5,5 des oxazolidinones est de forme concave en trois dimensions. Dans le cas de l'oxazolidinone *syn* ou (2*S*,3*R*)-**3.9**, le proton H_{a2} interagit avec les protons H_c. Dans le cas de l'oxalidinone (2*S*,3*S*)-**3.9**, le proton H_{a2} interagit avec le proton H_b. (Schéma 3.4B). Ces résultats sont conformes aux règles d'addition des hydrures sur les cétones

précédemment expliquées.

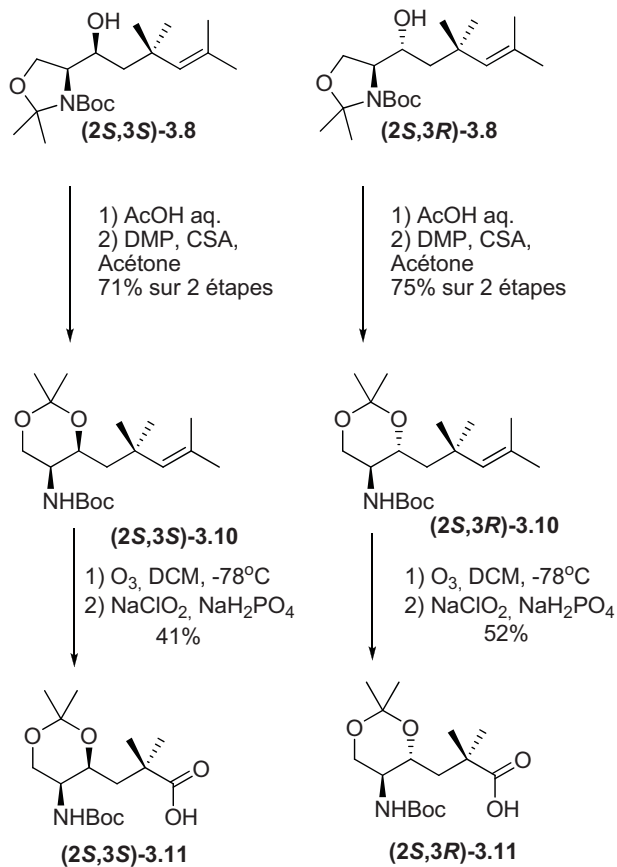
Schéma 3.4. Formation des oxazolidinones **3.9** afin de déterminer le ratio des diastéréoisomères et interactions à longue distance NOESY pour déterminer la stéréochimie.



La réduction de la cétone **3.4** avec LiAlH_4 dans le THF à -78°C donne une conversion complète avec un rendement isolé de 96% et un ratio *syn* : *anti* de 2 : 1. L'utilisation du toluène permet d'inverser le ratio *syn/anti* en faveur de l'amino alcool *anti* de 1 : 2 avec un rendement isolé de 88%. L'addition d'hydruure par chélation explique l'obtention du produit *anti*.

Ayant en main, les deux diastéréoisomères des amino alcools **3.8**, la fonction hydroxyle doit être protégée afin d'éviter la formation de produits secondaires lors de l'étape de l'ozonolyse conduisant à l'acide carboxylique **3.1**. La stratégie de protection consiste à protéger le diol sous forme d'acétal. En utilisant l'acide camphorsulfonique (CSA) dans l'acétone pendant 48 heures, une faible quantité de produit ayant une masse correspondant au produit désiré a été observée par spectroscopie de masse. Le produit de départ et le produit final ont la même masse, mais des temps de rétention différents. Par contre, la déprotection des oxazolidines **3.8** avec une solution aqueuse d'acide acétique suivie d'une protection *in situ* avec le diméthoxypropane en présence d'une quantité catalytique de CSA dans l'acétone ont donné les acétals (2*S*,3*S*)- et (2*S*,3*R*)-**3.10** désirés.³ Des rendements de 71 et 75% ont été obtenus respectivement sur deux étapes après purification sur gel de silice (Schéma 3.5).

Schéma 3.5. Synthèse des mimes dipeptidiques (2*S*,3*S*)- et (2*S*,3*R*)-4-(acide 2, 2-diméthylepropanoïque)-2, 2-diméthyle-5-*tert*-butoxycarbonylamino-1, 3-dioxane **3.11**.



Le clivage oxydatif des oléfines **3.10** est fait par l'ozonolyse suivi d'une oxydation de l'aldéhyde résultant en présence de chlorite de sodium. Les acides carboxyliques (2*S*,3*S*)- et (2*S*,3*R*)-**3.11** sont respectivement obtenus avec des rendements de 41 et 52% après purification sur gel de silice.

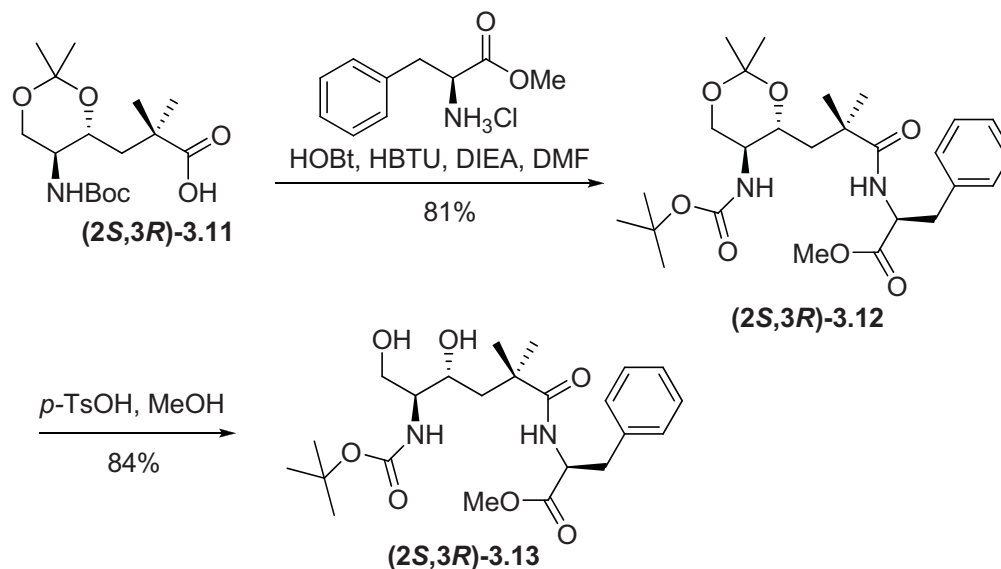
3.4 Analyses conformationnelles

L'analyse conformationnelle a pour but de déterminer la structure secondaire des peptides contenant le fragment Ser-[ψ-CH(OH)CH₂]-Aib. Pour ce faire, le dipeptide (2*S*,3*R*)-**3.11** a été couplé avec HCl:PheOMe. Les réactifs de couplages utilisés sont le HOBt et

le HBTU. L'amide (2*S*,3*R*)-**3.12** a été purifié sur gel de silice et isolé avec un rendement de 81%. La déprotection du diol (2*S*,3*R*)-**3.12** a été effectuée en présence d'acide *para*-toluènesulfonique dans le méthanol. Le tripeptide Boc-Ser-[ψ -CH(OH)CH₂]-Aib-Phe-OMe **3.13** a été obtenu avec un rendement de 84% après purification sur gel de silice (Schéma 3.6).

Aucun cristaux n'ont pu être obtenus dans le but de faire des analyses par rayons X des peptides **3.12** et **3.13**. L'analyse conformationnelle en solution a donc été effectuée sur les deux peptides puisque la présence du cycle à 6 membres dans le peptide (2*S*,3*R*)-**3.12** rigidifie le squelette carboné et par le fait même, sa conformation tridimensionnelle. L'analyse conformationnelle en solution de chacun des peptides a été faite par des expériences NOESY en 2 dimensions.

Schéma 3.6. Synthèse du tripeptide Boc-Ser-[ψ -CH(OH)CH₂]-Aib-Phe-OMe (2*S*,3*R*)-**3.13**.



Le spectre NOESY du peptide (2*S*,3*R*)-**3.12** dans le chloroforme deutéré a démontré l'interaction entre le proton α du résidu de la phénylalanine avec le proton α de la sérine. De plus le proton en α de l'alcool chiral interagit également avec le proton α de la phénylalanine (Figure 3.1). Ces deux interactions permettent de dire que le peptide adopte un repliement dans sa chaîne carbonée.

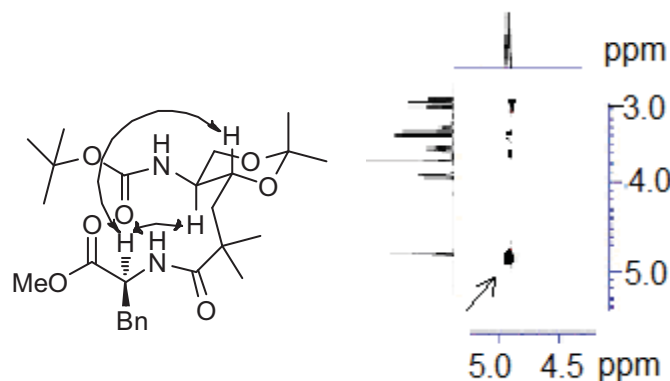


Figure 3.1. Interactions à longue distance du peptide (2*S*,3*R*)-**3.12** et son spectre NOESY.

Dans le cas du dipeptide Boc-Ser- $[\psi\text{-CH(OH)CH}_2\text{]}\text{-Aib-Phe-OMe}$ (2*S*,3*S*)-**3.13**, les expériences NOESY dans le chloroforme deutéré ont démontré les interactions entre le proton α du résidu phénylalanine et l'hydrogène du carbamate, les hydrogènes β de la sérine, le proton en α de l'alcool et les deux protons du groupement Aib (Figure 3.3). Ces interactions à longue distance indiquent qu'un repliement a lieu dans le squelette carboné. Par contre, aucune interaction n'a été observée entre le proton α de la sérine et le proton α de la phénylalanine.

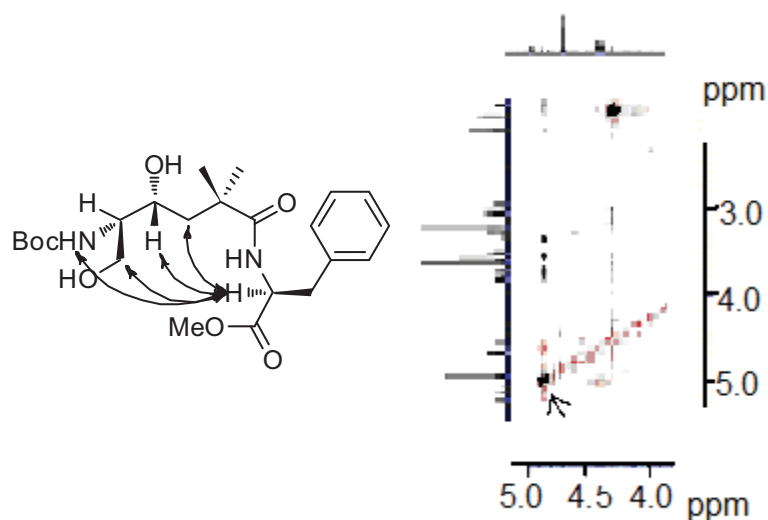
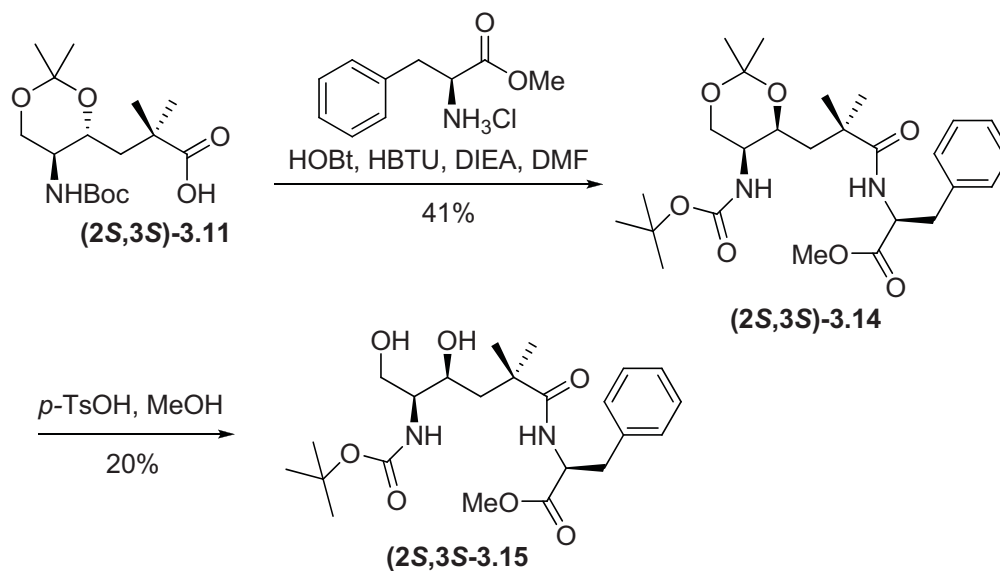


Figure 3.2. Interactions à longue distance du peptide Boc-Ser-[\psi-CH(OH)CH₂]-Aib-Phe-OMe (2*S*,3*S*)-**3.13** et son spectre NOESY.

Le tripeptide Boc-Ser-[\psi-CH(OH)CH₂]-Aib-Phe-OMe (2*S*,3*S*)-**3.15** a été synthétisé avec les mêmes conditions que le peptide Boc-Ser-[\psi-CH(OH)CH₂]-Aib-Phe-OMe (2*S*,3*R*)-**3.13**. L'amide (2*S*,3*S*)-**3.14** a été obtenu par le couplage peptidique avec HOBt et HBTU (Schéma 3.7). Le rendement après purification sur gel de silice a été de 41%. La déprotection de l'acétal avec l'acide *p*-toluènesulfonique dans le méthanol a conduit au tripeptide désiré dans un rendement de 20% après purification sur gel de silice.

Schéma 3.7. Synthèse du tripeptide Boc-Ser- $[\psi\text{-CH(OH)CH}_2\text{]-Aib-Phe-OMe}$ (2*S*,3*S*)-**3.15**.

L'analyse conformationnelle du peptide Boc-Ser- $[\psi\text{-CH(OH)CH}_2\text{]-Aib-Phe-OMe}$ (2*S*,3*S*)-**3.15** avec les expériences NOESY dans le chloroforme, démontrent des interactions similaires au peptide Boc-Ser- $[\psi\text{-CH(OH)CH}_2\text{]-Aib-Phe-OMe}$ **3.13**, soit les interactions entre le proton α du résidu phénylalanine et l'hydrogène du carbamate, les hydrogènes β de la sérine, le proton en α de l'alcool et les deux protons du groupement Aib (Figure 3.5). Ces interactions à longue distance indiquent qu'un repliement a lieu dans le squelette carboné.

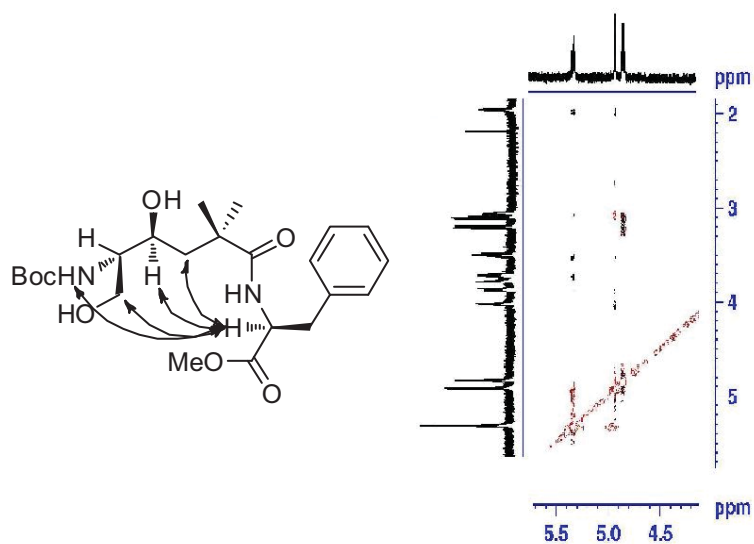


Figure 3.3. Interactions à longue distance du peptide Boc-Ser-[ψ -CH(OH)CH₂]-Aib-Phe-OMe (*2S,3S*)-**3.15** et son spectre NOESY.

En résumé, les tripeptides (*2S,3R*)- et (*2S,3S*)-Boc-Ser-[ψ -CH(OH)CH₂]-Aib-Phe-OMe ont été synthétisés à partir de la sérine. Ils démontrent des motifs de repliement en solution sans que l'alcool de l'hydroxyéthylène y soit impliqué par pont hydrogène. Dans le cas du tripeptide (*2S,3R*)-**3.12**, le cycle à 6 membres protégeant les alcools du résidu de la sérine altère la conformation du tripeptide, mais celui-ci reste tout de même dans une conformation repliée.

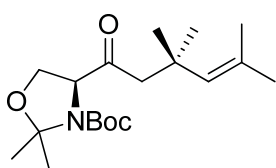
3.4 Partie expérimentale

Général. Voir partie expérimentale du chapitre 2.

Boc-Ser-OMe (3.7). Synthèse effectuée à partir de la procédure décrite à la référence 3.⁴

2, 2-Diméthyl-3-[N-(*tert*-butylcarbamate)amino]-4-(méthylacétonate)-oxazolidine 3.5.

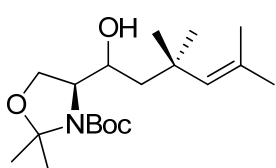
La synthèse a été effectuée à partir de la procédure décrite par *Chang et al.*⁵ La synthèse débute avec le Boc-Ser-OMe (8.0 g, 3.4 mmol) et le carbamate **5** est purifié sur gel de silice pour donner un solide blanc (8.7 g, 95%). P.F. 111-113°C (théorique 110-112°C).



(4S) 4-(1-Oxo-3, 3, 5-triméthylehex-4-ènyl)-3-*tert*-butoxy-carbonyl-2, 2-diméthyloxazolidine (3.4). À une solution de

bromure de 2-méthyle-1-propényle magnésium dans le THF (0.45M, 60 mL, 27.0 mmol) sous atmosphère d'argon est ajoutée du CuCN (345 mg, 3.9 mmol) en une portion. Le mélange est agité pendant 1.5 h, traité goutte-à-goutte avec une solution de sérine protégée **3.5** (2.0 g, 7.7 mmol) dans le THF sec (16 mL), agité à la température de la pièce pendant 16 heures, neutralisée avec une solution de NaH₂PO₄ (1M, 200 mL) à 0°C et dilué avec de l'éther (150 mL). Les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (2 x 200 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution saturée de NaHCO₃ et de la saumure, séchées avec du MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié sur gel de silice avec un éluant hexane/acétate d'éthyle (90 :10), qui a donné une huile (1.91 g, 73%) de couleur jaune pâle. $[\alpha]_D^{20} -42.4^\circ$ (*c* 0.04, CH₂Cl₂). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5.15 (s, 1H), 4.28 (dd, *J* = 5.2 et 6.8 Hz, 1H), 4.09-3.99 (m, 1H), 3.84-3.80 (m, 1H), 2.58 (d, *J* = 20.8 Hz, 2H),

1.66-1.58 (m, 9H), 1.45-1.36 (m, 12H), 1.14 (s, 6H). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3): δ (206.7), 206.5, (152.3), 151.5, 132.9, (130.9), 130.4, 95.2, (94.5), (80.7), 80.5, 65.9, (65.8), 65.5, (65.1), (51.8), 51.3, (34.5), 34.1, (29.2), 29.0, 28.4, (28.0), 27.5, (26.1), 25.3, (25.1), 24.8, 23.8, 19.1. HRMS $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}_4$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ attendu 362.2302, trouvé 362.2298.



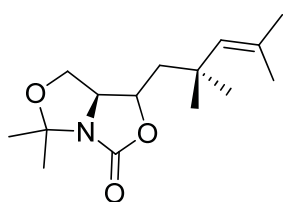
(4S) 4-[(1S)-Hydroxy-3,3,5-triméthylehex-4-ényl]-3-tert-butoxy

carbonyle-2, 2-diméthylloxazolidine [(S,R)-3.8]. À une solution de

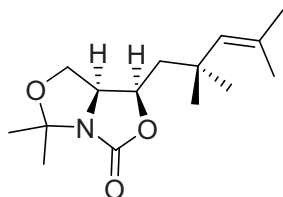
LiBH_4 (192 mg, 8.8 mmol) dans l'éthanol (55 mL), une solution de

la cétone **3.4** (600 mg, 1.76 mmol) est ajoutée goutte-à-goutte à 0°C. La solution résultante est agitée pendant 15 h et neutralisée avec de l'acide citrique (10%) dans l'eau et de l'acétate d'éthyle. Les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite deux fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution saturée de NaHCO_3 et de la saumure, séchées avec du Na_2SO_4 et concentrées sous pression réduite pour donner une huile incolore (547 mg, 91%) d'un mélange de 2 :1 de diastéréoisomères des alcools (2*S*,3*R*)-**3.8** et (2*S*,3*S*)-**3.8**. Les diastéréoisomères sont purifiés sur gel de silice avec un éluant hexane/acétate d'éthyle (95 :5). La première fraction a éluee contient 367 mg de l'alcool *anti* (S,R)-**3.8** : $[\alpha]_D^{20} -17.0^\circ$ (c 0.04, CH_2Cl_2). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 5.20 (s, 1H), 3.93-3.37 (m, 4H), 1.72 (d, $J = 20.0$ Hz, 6H) 1.58-1.49 (m, 17H), 1.16 (s, 6H). RMN ^{13}C (400 MHz, MeOD): δ 153.5, (152.4), 133.3, 130.2, 93.9, (93.7), (80.0), 79.5, (68.6), 68.4, 63.5, (62.1), 61.4, 46.2, (45.8), 34.4, 29.0, (28.4), 28.3, 27.1, (26.7), (25.6), 25.0, (23.3), 22.4, 21.8, 17.7. HRMS $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{NO}_4$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ attendu 364.2458, trouvé 364.2464.

La deuxième fraction a éluee contient 180 mg de l'alcool *syn* (*S,S*)-**7** : $[\alpha]_D^{20} -37.9^\circ$ ($c = 0.02$, CH_2Cl_2). RMN ^1H (400 MHz, MeOD): δ 5.16 (s, 1H), 4.08-3.83 (br, m, 4H), 1.75-1.68 (br, m, 7H), 1.59 (s, 3H), 1.49-1.37 (br, m, 13H), 1.16-1.12 (br, m, 6H). RMN ^{13}C (400 MHz, MeOD): δ (153.2), 152.1, 133.2, (130.2), 93.9, (93.6), 80.0, (79.5), (67.6), 67.4, 62.7, (61.7), 61.4, 43.2, (42.6), 34.1, (28.9), 28.6, 27.0, (26.8), (25.7), 24.8, (22.4), 20.9, 17.7. HRMS $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{NO}_4$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ attendu 364.2458, trouvé 364.2469.

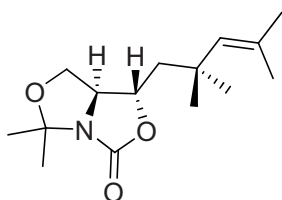


4, 4-Diméthyl-8-(1, 3, 3-triméthylpentène)-1, 5-dioxopyrrolizidinone (3.9). Une solution du mélange amino-alcool **3.8** (80 mg, 0.23 mmol) dans le DMF (2.3 mL) sous atmosphère inerte est traitée avec une suspension de NaH (28 mg d'une suspension dans l'huile minérale à 60%, 0.70 mmol, lequel a été pré-lavé avec de l'hexane) dans le DMF (2.3 mL). Le mélange est agité pendant 5 heures à la température de la pièce, dilué avec de l'eau et extrait 2 fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont combinées, lavées avec de l'eau et de la saumure, séchées avec du MgSO_4 et évaporées. Le résidu est purifié sur gel de silice avec un éluant d'hexane/acétate d'éthyle (8 : 2) pour donner le mélange 2 : 1 d'oxazolidinones (*2S,3R*)-**3.9** et (*2S,3S*)-**3.9** comme une huile incolore (45 mg, 73%).



(7S) 4, 4-Diméthyl-8-(1, 3, 3-triméthylpentène)-1, 5-dioxopyrrolizidinone [(S,R)-3.9]. Ce composé a été préparé de la même façon que le mélange d'oxazolidinones **3.9** à partir de

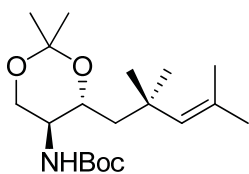
l'amino-alcool **3.8** (42 mg, 0.15 mmol) et isolé comme une huile incolore (40 mg, 83%).
 $[\alpha]_D^{20} -60.7^\circ$ (c 0.02, CH_2Cl_2). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 5.29 (s, 1H), 4.71-4.66 (m, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.66-3.61 (m, 1H), 1.78 (dd, $J = 7.8$ et 14.4 Hz, 1H), 1.71-1.69 (m, 9H), 1.61 (dd, $J = 4.0$ et 14.4 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.11 (s, 3H). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3): δ 157.5, 132.7, 132.0, 95.4, 72.2, 64.0, 62.4, 43.8, 35.0, 30.3, 29.1, 28.9, 28.4, 23.6, 19.1. HRMS $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NO}_3$ ($\text{M} + \text{H}^+$) attendu 268.1901. Trouvé 268.1909.



(7S) 4, 4-Diméthyl-8-(1, 3, 3-triméthylpentène)-1, 5-dioxypyrrolizidinone [(S,S)-3.9]. Ce composé a été préparé de la

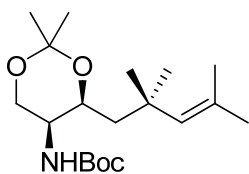
même façon que le mélange d'oxazolidinones **3.9** à partir de

l'amino-alcool **3.8** (38 mg, 0.14 mmol) et isolé comme une huile incolore (34 mg, 85%).
 $[\alpha]_D^{20} -26.3^\circ$ ($c = 0.02$, CH_2Cl_2). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 5.04 (s, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.06-3.96 (m, 2H), 3.63-3.59 (m, 1H), 1.95 (dd, $J = 6.4$ et 14.4 Hz, 1H), 1.82 (dd, $J = 6.0$ et 14.4 Hz, 1H), 1.71-1.68 (m, 9H), 1.41 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3): δ 156.7, 132.6, 132.1, 94.6, 78.0, 68.3, 65.6, 48.3, 34.8, 30.3, 29.7, 28.3, 27.3, 23.5, 19.2. HRMS $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NO}_3$ ($\text{M} + \text{H}^+$) attendu 268.1901. Trouvé 268.1907.



(4R,5S) 4-(2, 2, 4-Triméthylpent-3-ényl)-2, 2-diméthyle-5-tert-butoxycarbonylamino-1, 3-dioxane [(S,R)-3.10]. L'alcool (2S,3R)-**3.8** (250 mg, 0.73 mmol) et l'acide acétique (80% dans l'eau, 14.0

mL) sont agités pendant 18 h à la température de la pièce et neutralisés avec une solution saturée de NaHCO₃. Le mélange est extrait 3 fois avec du CH₂Cl₂. Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de NaHCO₃, séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite. Le résidu est dissout dans l'acétone (1.5 mL), traité avec l'acide camphorsulfonique (17 mg, 0.07 mmol) et le diméthoxypropane (0.45 mL, 3.65 mmol), agité à température de la pièce pour 5 h, concentré sous vide et purifié sur gel de silice (hexane/acétate d'éthyle, 95 : 5) pour donner le dioxane (S,R)-**3.10** comme une huile incolore (180 mg, 75%). $[\alpha]_D^{20}$ 13.3° (c 0.06, CH₂Cl₂). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5.10 (s, 1H), 4.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 5.2 et 6.4 Hz, 1H), 3.55-3.41 (m, 3H), 1.79 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.69 (s, 6H), 1.58-1.24 (m, 16H), 0.93 (s, 6H). RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ 154.9, 133.2, 130.9, 98.2, 79.2, 70.4, 63.5, 49.6, 45.2, 34.6, 29.6, 29.2, 28.0, 27.7, 27.5, 19.5, 18.7. HRMS C₁₉H₃₅NO₄ (M + Na)⁺ attendu 364.2458, trouvé 364.2470.

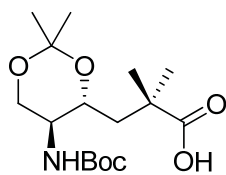


(4S,5S) 4-(2, 2, 4-Triméthylpent-3-ényl)-2, 2-diméthyle-5-tert-butoxycarbonylamino-1, 3-dioxane [(S,S)-3.10]. Ce composé a été préparé de la même façon que le dioxane (S,R)-**3.10** à partir de

l'alcool (2S,3S)-**3.8** (73 mg, 0.20 mmol) et isolé comme une huile incolore (52 mg, 71%). $[\alpha]_D^{20}$ 7.6° (c = 0.03, CH₂Cl₂). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5.29 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.04-4.02 (m, 1H), 3.72-3.59 (m, 2H), 3.52-3.35 (m, 1H), 1.74-1.67 (m, 7H), 1.58-1.38 (m, 16H), 1.17-1.06 (m, 6H). RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ 156.1, 133.3,

131.2, 98.9, 79.4, 69.6, 65.6, 48.9, 45.4, 35.1, 30.3, 30.2, 30.0, 28.5, 28.3, 19.1, 18.5.

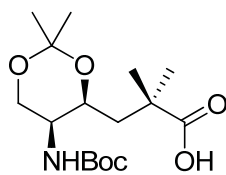
HRMS $C_{19}H_{35}NO_4$ ($M + Na$)⁺ attendu 364.2458, trouvé 364.2473.



(4*R*,5*S*) 4-(Acide 2, 2-diméthylepropanoïque)-2, 2-diméthyle-5-tert-butoxycarbonylamino-1, 3-dioxane [(*S*, *R*)-3.11]. L'alcène (*S*,*R*)-3.10

(63 mg, 0.18 mmol) dans le DCM (1.0 mL) est refroidit à $-78^{\circ}C$ et

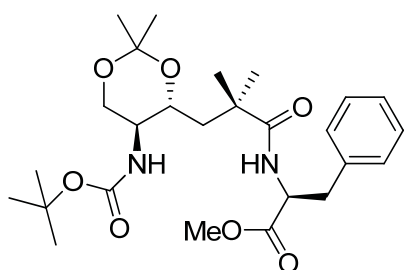
traité par bullement d'un jet d'ozone pendant 5 minutes jusqu'à ce que la solution bleue persiste. La solution est traitée par bullement d'un jet d'argon jusqu'à ce que la couleur bleue disparaisse, traitée avec du sulfure de diméthyle (68 μ L, 0.92 mmol), réchauffée à la température de la pièce, refroidi à $0^{\circ}C$, traitée avec une solution aqueuse de NaH_2PO_4 (349 mg, 1.7 mL) suivi de $NaClO_2$ solide (166 mg, 1.84 mmol), agitée pour la nuit et extraite avec du DCM (2 x 20 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec de l'eau et de la saumure, séchées sur du $MgSO_4$, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié sur gel de silice (hexane/acétate d'éthyle, 30 : 70) pour donner l'acide carboxylique (*S*,*R*)-3.11 comme une huile incolore (22 mg, 38%). $[\alpha]_D^{20}$ 26.9° (*c* 0.01, CH_2Cl_2). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.69-4.64 (m, 1H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.91-3.37 (m, 3H), 1.96-1.80 (m, 2H), 1.42-1.36 (m, 12H), 1.30-1.19 (m, 9H). RMN ^{13}C (400 MHz, $CDCl_3$): δ 183.8, 155.7, 98.9, 79.8, 70.2, 63.7, 49.8, 42.7, 40.9, 28.4, 27.8, 25.9, 25.2, 19.6. HRMS $C_{16}H_{29}NO_6$ ($M + Na$)⁺ attendu 354.1887, trouvé 354.1893.



(4*S*,5*S*) 4-(Acide 2,2-diméthylepropanoïque)-2,2-diméthyle-5-tert-butoxycarbonylamino-1,3-dioxane [(*S*,*S*)-3.11]. Ce composé a été

préparé de la même façon que l'acide carboxylique (*S*,*R*)-3.11 en

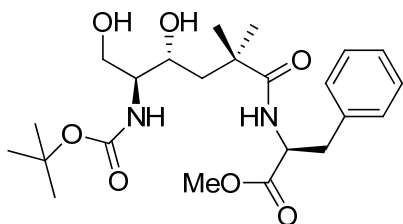
utilisant l'alcène (*S,S*)-**3.10** (44 mg, 0.12 mmol) et isolé comme une huile incolore (12 mg, 25%). $[\alpha]_D^{20}$ 26.9° (*c* 0.01, CH₂Cl₂). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5.32-5.30 (m, 1H), 4.50-3.42 (m, 4H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.56-1.42 (10 H), 1.32-1.21 (m, 12H). RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ 183.2, 156.0, 99.1, 79.7, 68.4, 65.5, 47.9, 42.1, 40.2, 29.3, 28.4, 26.9, 24.2, 18.2. HRMS C₁₆H₂₉NO₆ (M + Na)⁺ attendu 354.1887, trouvé 354.1896.



Méthylène *N*-{3-[(*3S*, *2R*)-3-[(1, 1-diméthyl)oxy]carbonyl]amino)-2, 2-diméthyl-1, 3-dioxane]-2, 2-diméthylpropanoyl}-*L*-phénylalaninate [(*S,R*)-**3.12**]. L'acide carboxylique (*S,R*)-**3.11** (29.0 mg,

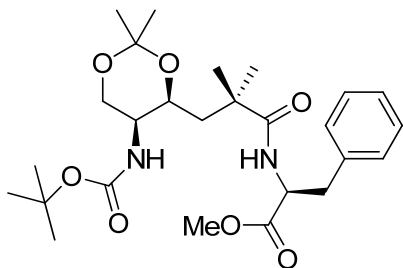
0.09 mmol) dans le DMF (170 µL) a été traité avec le HOBT (14 mg, 0.10 mmol), le HBTU (40 mg, 0.11 mmol), le DIEA (53 µL, 0.30 mmol) et l'ester de la *L*-phénylalaninoate de méthyle (37 mg, 0.17 mmol) à la température de la pièce et agité pendant 20 heures. La solution résultante a été diluée avec de l'acétate d'éthyle, extraite avec 2 x 10 mL d'une solution saturée de NaHCO₃ et avec 2 x 10 mL d'une solution de HCl 1M, lavée avec de l'eau et de la saumure, séchée sur du MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié sur gel de silice (hexane/acétate d'éthyle, 20 : 80) pour donner l'amide (*S,R*)-**3.12** comme un solide blanc (30 mg, 70%). Pf 101-103°C. $[\alpha]_D^{20}$ 33.1° (*c* 0.03, CH₂Cl₂). RMN ¹H (700 MHz, CDCl₃): δ 7.34-7.12 (m, 5H), 6.24 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.81-4.78 (m, 1H), 3.93 (dd, *J* = 4.9 et 11.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.67-3.64 (m, 1H), 3.50-3.48 (m, 1H), 3.42-3.39 (m, 1H), 3.17 (dd, *J* = 6.3 et 14.0 Hz, 1H), 3.10 (dd, *J* = 6.3 et 14.0 Hz, 1H), 2.00 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 1.47-1.44 (m, 10H), 1.34 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.13 (s, 3H). RMN ¹³C (700 MHz, CDCl₃): δ 177.7, 172.6, 155.7, 129.3, 128.8, 127.4, 98.7,

79.6, 70.2, 66.0, 63.8, 53.1, 52.5, 49.4, 42.8, 41.9, 37.6, 28.4, 27.5, 24.7, 19.5, 15.4. HRMS $C_{26}H_{40}N_2O_7$ ($M + Na$)⁺ attendu 519.2728, trouvé 515.2737.



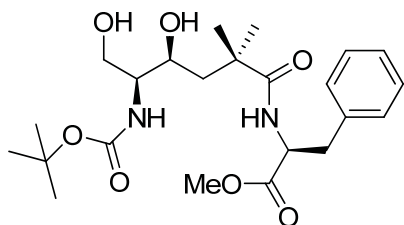
(2*S*,3*R*) Boc-Ser-[ψ -CH(OH)CH₂]-Aib-Phe-OMe [(*S*,*R*)-3.13]. L'acétal (*S*,*R*)-3.12 (8 mg, 0.02 mmol) dans le méthanol (100 μ L) est traité avec le *p*-TsOH hydraté (0.3 mg, 0.002 mmol) à la température de la pièce pour 22

heures. La solution résultante est concentrée sous pression réduite et le résidu est purifié sur gel de silice (hexane/acétate d'éthyle, 30 : 70) pour donner le diol (*S*,*R*)-3.13 comme une huile incolore (6.9 mg, 89%). $[\alpha]_D^{20}$ 6.0° (*c* 0.01, CH₂Cl₂). RMN ¹H (700 MHz, CDCl₃): δ 7.31-7.07 (m, 5H), 6.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.83-4.81 (m, 1H), 3.96-3.94 (m, 1H), 3.86-3.84 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.65 (dd, *J* = 3.7 et 11.3 Hz, 1H), 3.44-3.42 (m, 1H), 3.17 (dd, *J* = 5.6 et 14.0 Hz, 1H), 3.09 (dd, *J* = 5.6 et 14.0 Hz, 1H), 1.88 (dd, *J* = 9.1 et 14.7 Hz, 1H), 1.53 (dd, *J* = 1.6 et 14.9 Hz, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.18 (s, 3H), 1.17 (s, 3H). RMN ¹³C (700 MHz, CDCl₃): δ 178.9, 172.0, 156.2, 135.5, 129.2, 128.6, 126.9, 79.6, 71.4, 62.9, 55.8, 53.1, 52.6, 44.8, 37.6, 28.4, 28.3, 28.0, 25.0. HRMS $C_{23}H_{36}N_2O_7$ ($M + Na$)⁺ attendu 453.2576, trouvé 453.2577.



Méthylène N-{3-[(3*S*, 2*S*)-3-((1, 1-diméthyl)oxy)carbonyl]amino)-2, 2-diméthyl-1, 3-dioxane]-2, 2-diméthylpropanoyl}-L-phénylalaninate [(*S*,*S*)-3.14]. Ce composé a été préparé de la même façon que l'amide (*S*,*R*)-3.12, en utilisant l'acide carboxylique

(*S,R*)-**3.11** (12 mg, 0.04 mmol) et isolé comme une huile incolore (7 mg, 41%). $[\alpha]_D^{20}$ 12.2° (*c* 0.01, CH₂Cl₂). RMN ¹H (700 MHz, CDCl₃): δ 7.30-7.14 (m, 5H), 6.32 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.82-4.80 (m, 1H), 4.05-4.03 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.70-3.69 (m, 1H), 3.51-3.49 (m, 1H), 3.16 (dd, *J* = 5.6 et 5.6 Hz, 1H), 3.08 (dd, *J* = 6.3 et 6.3 Hz, 1H), 1.76 (dd, *J* = 8.4 et 8.4 Hz, 1H), 1.61-1.58 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.38 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.09 (s, 3H). RMN ¹³C (700 MHz, CDCl₃): δ 177.1, 172.6, 156.2, 136.4, 129.4, 128.7, 127.2, 99.1, 79.7, 68.9, 65.5, 53.3, 52.4, 48.1, 42.4, 41.0, 37.8, 29.9, 28.5, 26.5, 25.8, 18.5. HRMS C₂₆H₄₀N₂O₇ (M + Na)⁺ attendu 519.2728, trouvé 515.2724.



(2*S*,3*S*) Boc-Ser-[ψ-CH(OH)CH₂]-Aib-Phe-OMe [(*S*,*S*)-3.15**]**. Ce composé a été préparé de la même façon que le tripeptide (*S,R*)-**3.13** à partir de l'acétal (*S,R*)-**3.12** (5 mg, 0.01 mmol) et isolé comme une huile incolore (1 mg,

20%). $[\alpha]_D^{20}$ 17.4° (*c* 0.01, CH₂Cl₂). RMN ¹H (700 MHz, CDCl₃): δ 7.41-7.09 (m, 5H), 6.27 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.86-4.82 (m, 1H), 4.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.53-3.48 (m, 1H), 3.20 (dd, *J* = 4.4 et 5.6 Hz, 1H), 3.11-3.04 (m, 2H), 1.95 (dd, *J* = 10.5 et 10.5 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.23 (s, 3H), 1.16 (s, 3H). RMN ¹³C (700 MHz, CDCl₃): δ 179.3, 172.2, 156.6, 135.5, 129.3, 128.7, 127.4, 79.5, 70.7, 65.8, 55.7, 53.2, 52.7, 44.6, 41.5, 37.6, 29.8, 28.4, 24.6. HRMS C₂₃H₃₆N₂O₇ (M + Na)⁺ attendu 453.2576, trouvé 453.2563.

3.5 Références

¹ Lama, T.; Del Valle, S. E.; Genest, N.; Lubell, W. D. *Int. J. Pept. Res. Ther.* **2007**, *13*, 355.

² (a) Niel, G.; Roux, F.; Maisonnasse, Y.; Maugras, I.; Poncet, J.; Jouin, P. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1*, **1994**, 1275. (b) Okamoto, N.; Osamu, H.; Makino, K.; Hamada, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9210.

³ Fuhshuku, K.-I.; Mori, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2104.

⁴ Neil, T.; Gani, D. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 497.

⁵ Qi, X.; Wang, X.; Wang, L.; Wang, Q.; Chen, S.; Suo, J.; Chang, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 805.

CHAPITRE 4

Conclusion et travaux futurs

4.1 Conclusion

Divers tripeptides de la forme Boc- X_{AA} -[ψ -CH(OH)CH₂]-Aib- Y_{AA} -OMe ont été synthétisés et l'étude de leur conformation, en solution et à l'état solide, a été réalisée. Dans le chapitre 2, la phénylalanine a été utilisée comme produit de départ pour synthétiser le dipeptide Boc-Phe-[ψ -CH(OAc)CH₂]-Aib racémique. Le rôle du groupe protecteur de l'amine lors de l'addition conjuguée s'est avéré crucial. En utilisant le groupe protecteur dibenzyle, un rendement de 75% a été obtenu lors de l'addition du β,β -diméthylevinyle magnésium sur l'ester méthylique de la phénylalanine, mais le dipeptide Boc-Phe-[ψ -CH(OAc)CH₂]-Aib n'a pas été obtenu suite à l'incompatibilité entre l'amine tertiaire et la double liaison lors du clivage oxydatif de l'oléfine. L'addition conjuguée avec, pour groupe protecteur sur l'amine, la base de Schiff, sous forme de diphényle kétimine, a donné la cétone homoallylique avec un rendement de 82%. Dans ce cas-ci, la racémisation du carbone α a été observée à cette étape. Malgré ce problème, la synthèse du (\pm)-*syn*-Boc-Phe-[ψ -CH(OAc)CH₂]-Aib-OH a été réalisée en 5 étapes avec un rendement global de 41% en partant de l'ester méthylique de la phénylalanine. Le groupe protecteur BOC a également été utilisé. Son rendement faible de 25% a pu être amélioré à 47% en déprotonant d'abord le carbamate avec du NaH, suivi de l'addition du réactif de Grignard. La racémisation du produit de départ a été observé lors de la déprotonation avec le NaH. La réduction de la cétone en alcool a donné un ratio de 6 : 1 en faveur de l'isomère *syn*. L'isomère mineur, a également été utilisé pour synthétiser le (\pm)-*trans*-Boc-Phe-[ψ -CH(OAc)CH₂]-Aib.

Le dipeptide (\pm)-*syn*-Boc-Phe-[ψ -CH(OAc)CH₂]-Aib-OH a été couplé à l'ester de *m*-aminobenzoate de méthyle, suivi de la déprotection de l'acétate pour former le tripeptide

Boc-Phe- $[\psi\text{-CH(OH)CH}_2\text{]}\text{-Aib-Aba-OMe}$ comme mélange de diastéréoisomères avec un rendement global de 27%. L'analyse conformationnelle par rayons X de la structure cristalline a démontré un repliement dans le squelette carboné avec un pont hydrogène entre l'oxygène de l'alcool et le proton de l'amide. Les expériences NOESY dans le chloroforme ont également démontré un repliement de la structure en solution à cause des interactions à longue distance entre le proton α de la phénylalanine et l'hydrogène de l'amine du lien amide, cependant aucun pont hydrogène n'a été remarqué. Dans ce cas-ci, l'alcool joue un rôle important dans la conformation adoptée par le tripeptide à l'état solide, tandis qu'en solution, son rôle reste à être déterminé.

Le tripeptide Boc-Phe- $[\psi\text{-CH(OH)CH}_2\text{]}\text{-Aib-Leu-OMe}$ a également été synthétisé avec un rendement de 72% sur 2 étapes en partant de l'acide carboxylique **2.13**. L'analyse de la structure cristalline avec les rayons X a démontré un motif de type coude- β ouvert sans pont hydrogène, puisque la distance de 7,9Å entre le résidu Boc et la leucine est trop grande.¹ L'analyse de la conformation en solution par les expériences NOESY dans le chloroforme n'a démontré aucune interaction proton-proton entre le proton α du résidu phénylalaninyle ou le NH du *tert*-butylcarbamate et le proton α de la leucine ou les protons de l'ester méthylique. Ce résultat indique que la partie *N*-terminale de la chaîne et la partie *C*-terminale sont trop loin l'une de l'autre pour former un pont hydrogène intramoléculaire en solution. Ici, l'alcool central joue un rôle moins déterminant dans la conformation du tripeptide.

Dans le cas des tripeptides de la forme Boc-Phe- $[\psi\text{-CH(OH)CH}_2\text{]}\text{-Aib-Y}_{AA}\text{-OMe}$, on remarque que le résidu en position *C*-terminale influence directement le repliement du squelette carboné, autant sous forme solide qu'en solution.

Le chapitre 3 a été consacré à la synthèse et l'analyse conformationnelle des tripeptides (2*S*, 3*R*)- et (2*S*, 3*S*)-Boc-Ser-[ψ -CH(OH)CH₂]-Aib-Phe-OMe. L'acide aminé de départ a été la sérine. Une fois protégé sous forme d'oxazolidine, l'addition conjuguée avec le β,β -diméthylevinyle de magnésium a donnée la cétone homoallylique avec un rendement de 73%. Par contre, la réduction sélective de la cétone en alcool a donné des ratios diastéréomériques de 1 : 2 en faveur d'un ou l'autre des diastéréoisomères.

Le tripeptide (2*S*, 3*R*)-Boc-Ser-[ψ -CH(OH)CH₂]-Aib-Phe-OMe a été obtenu avec un rendement global de 27% sur 4 étapes à partir de l'alcool. L'analyse conformationnelle en solution avec les expériences NOESY a démontré des interactions à longue distance entre le proton α du résidu phénylalanine et l'hydrogène du carbamate, les hydrogènes β de la sérine, le proton en α de l'alcool et les deux protons du groupement Aib. De plus, les analyses conformationnelles ont été réalisées sur le tripeptide protégé sous forme d'acétal cyclique. Ces analyses ont révélé l'interaction entre le proton α du résidu de la phénylalanine avec le proton α de la sérine et celui en α de l'alcool chiral. Dans ce contexte, en figeant une certaine partie de la molécule dans un cycle à 6 membres, l'orientation de la partie *N*-terminale change, mais la conformation repliée est gardée. L'alcool de l'hydroxyéthylène ne joue pas de rôle clé dans la conformation repliée du tripeptide.

De même, pour le tripeptide (2*S*, 3*S*)-Boc-Ser-[ψ -CH(OH)CH₂]-Aib-Phe-OMe, synthétisé avec un rendement global de 2% à partir l'alcool (2*S*, 3*S*)-**3.8**, les interactions à longue distance en solution observées par les expériences NOESY sont les interactions du proton α du résidu phénylalanine entre l'hydrogène du carbamate, les hydrogènes β de la sérine, le proton en α de l'alcool et les deux protons du groupement Aib.

4.2 Perspectives et travaux futurs

La stratégie de synthèse avec le groupement protecteur dibenzyle pourra être complétée dans le futur. Si pour quelques raisons qui soient, cette stratégie n'est pas concluante, d'autres groupes protecteurs seront à essayer. Comme groupes protecteurs intéressants, il y a l'amine protégée sous forme de pyrrole.² Le pyrrole est résistant aux réactifs organométalliques et pour la déprotection de celui-ci, l'ozonolyse donnerait le produit *N*-acylé. Une protection avec des groupements silyles pourrait être envisageable (Schéma 4.1).³ Ce type de groupe protecteur est également résistant aux réactions organométalliques et s'hydrolyse facilement en présence d'acide faible. La protection de l'amine sous forme d'azide est également une solution envisageable.⁴

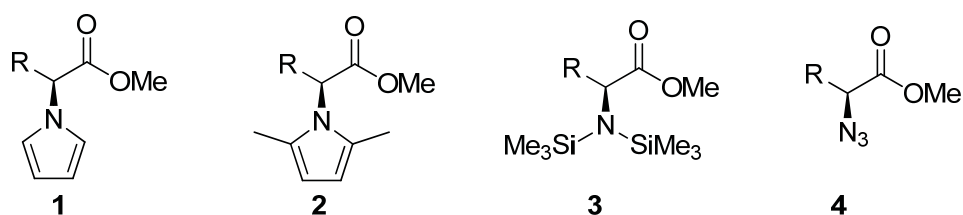


Figure 4.1. Différents groupes protecteurs pour l'amine

Par la suite, l'application de la stratégie de synthèse appliquée avec le groupement protecteur dibenzyle conduisant au dipeptide visé devra être validée sur différents acides aminés. En ayant en main une stratégie efficace pour former différents dipeptides du type Boc-AA- $[\psi\text{-CH(OH)CH}_2\text{]-Aib}$, une étude plus approfondie du rôle de l'alcool central dans divers tri ou térapeptides pourrait être faite. L'influence du groupe fonctionnel sur la chaîne latérale pourrait être examinée en profondeur. De plus, l'effet de la stéréochimie de l'alcool de l'hydroxyéthylène pourrait être explorée en plus amples détails sur son rôle

quant à la conformation en solution, et à l'état solide si un produit cristallin est obtenu.

Le dipeptide Boc-AA- $[\psi\text{-CH(OH)CH}_2\text{]-Aib}$ peut également être vu comme un acide δ -aminé.⁵ Son incorporation dans différents peptides qui ont des structures secondaires telles que des hélices α , 3_{10} ou des coudes β permettra de créer une librairie de mimes peptidiques. Pour ce faire, la synthèse pourra être appliquée sur support solide.

La synthèse de ces plus longs peptides sur résine permettra d'approfondir la compréhension de l'influence de l'hydroxyéthylène sur la structure secondaire d'un peptide. De plus, en choisissant des peptides biologiquement actifs comportant soit un coude β ou des hélices α ou 3_{10} , ces nouveaux mimes peptidiques pourront être testés en criblage à haut débit sur différentes cibles pharmaceutiques.

4.3 Références

¹ Raucher, S.; Bray, B. L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3237.

² (a) Aydogan, F.; Basarir, M.; Yolacan, C.; Demir, A. S. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 9746. (b) Settambolo, R.; Guazzelli, G.; Mengali, L.; Mandoli, A.; Lazzaroni, R. *Tetrahedron : Asymmetry*, **2003**, *14*, 2491.

³ (a) Soto-Cairoli, B.; Justo de Pomar, J.; Soderquist, J. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 333. (b) Mawhinney, T. P.; Madson, M. A. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3336. (c)

⁴ Rijkers, D. T. S.; Ricardo van Vugt, H. H.; Jacobs H. J. F.; Liskamp R. M. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3657.

⁵ (a) Casimir, J. R.; Didierjean, C.; Aubry, A.; Rodriguez, M.; Briand, J.-P.; Guichard, G. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 895. (b) Banerjee, A.; Pramanik, A.; Bhattacharjya, S.; Balaram, P. *Biopolymers*, **1996**, *39*, 769. (c) Shankaramma, S. C.; Singh, S. K.; Sathyamurthy, A.; Balaram, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5360. (d) Karle, I. L.; Pramanik, A.; Banerjee, A.; Bhattacharjya, S.; Balaram, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9087.

ANNEXE A**Spectres RMN ^1H , ^{13}C , COSY et NOESY importants des molécules du chapitre 2 :**

Table des matières	i
Spectre RMN proton 2.7f	iii
Spectre RMN carbone 2.7f	iii
Spectre RMN proton 2.7g	iv
Spectre RMN carbone 2.7g	iv
Spectre RMN proton 2.7b	v
Spectre RMN carbone 2.7b	v
Spectre RMN proton 2.7e	vi
Spectre RMN carbone 2.7e	vi
Spectre RMN proton <i>syn</i> - 2.15	vii
Spectre RMN carbone <i>syn</i> - 2.15	vii
Spectre RMN proton <i>syn</i> - 2.11	viii
Spectre RMN carbone <i>syn</i> - 2.11	viii
Spectre RMN proton <i>anti</i> - 2.11	ix
Spectre RMN carbone <i>anti</i> - 2.11	ix
Spectre RMN proton <i>syn</i> - 2.12	x
Spectre RMN carbone <i>syn</i> - 2.12	x
Spectre RMN proton <i>anti</i> - 2.12	xi
Spectre RMN carbone <i>anti</i> - 2.12	xi

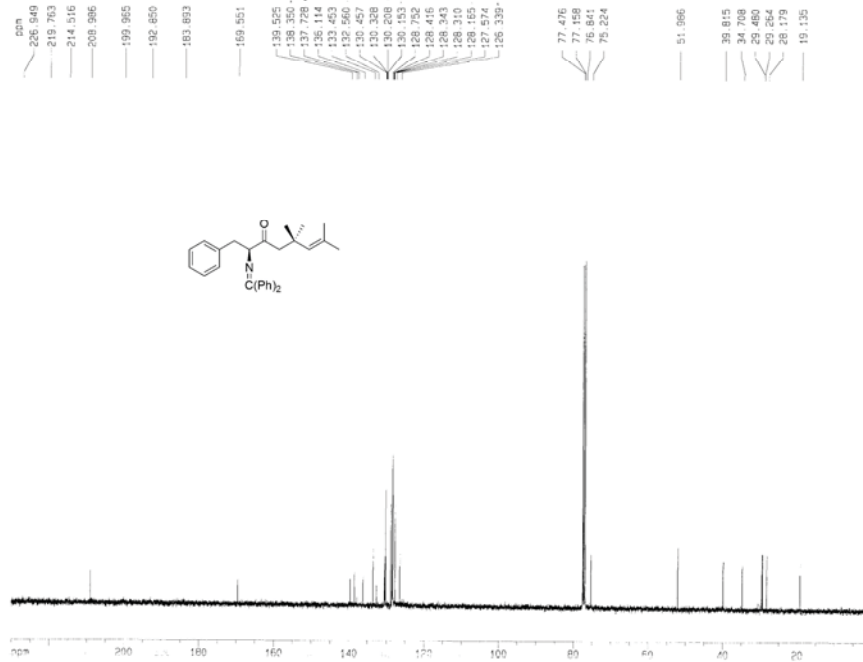
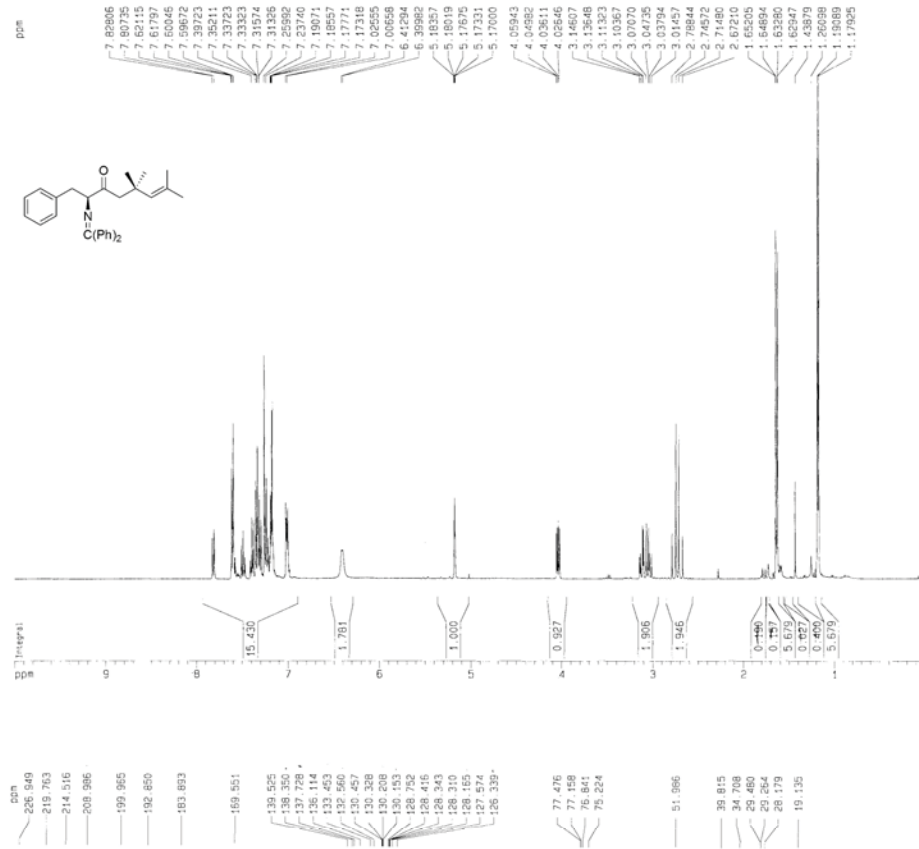
Spectre RMN proton <i>syn</i> - 2.13	xii
Spectre RMN carbone <i>syn</i> - 2.13	xii
Spectre RMN proton <i>anti</i> - 2.13	xiii
Spectre RMN carbone <i>anti</i> - 2.13	xiii
Spectre RMN proton <i>syn</i> - 2.14	xiv
Spectre RMN carbone <i>syn</i> - 2.14	xiv
Spectre RMN proton <i>syn</i> - 2.15	xv
Spectre RMN carbone <i>syn</i> - 2.15	xv
Spectre RMN proton (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 2.17	xvi
Spectre RMN carbone (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 2.17	xvi
Spectre RMN proton (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 2.18	xvii
Spectre RMN carbone (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 2.18	xvii
Spectre RMN proton (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 2.20	xviii
Spectre RMN carbone (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 2.20	xviii
Spectre RMN proton <i>syn</i> - 2.29	xix
Spectre RMN carbone <i>syn</i> - 2.29	xix
Spectre RMN proton <i>syn</i> - 2.30	xx
Spectre RMN carbone <i>syn</i> - 2.30	xx
Spectre COSY <i>syn</i> - 2.30	xxi
Spectre NOESY <i>syn</i> - 2.30	xxi
Spectre RMN proton <i>syn</i> - 2.31	xxii
Spectre RMN carbone <i>syn</i> - 2.31	xxii
Spectre RMN proton <i>syn</i> - 2.32	xxiii
Spectre RMN carbone <i>syn</i> - 2.32	xxiii

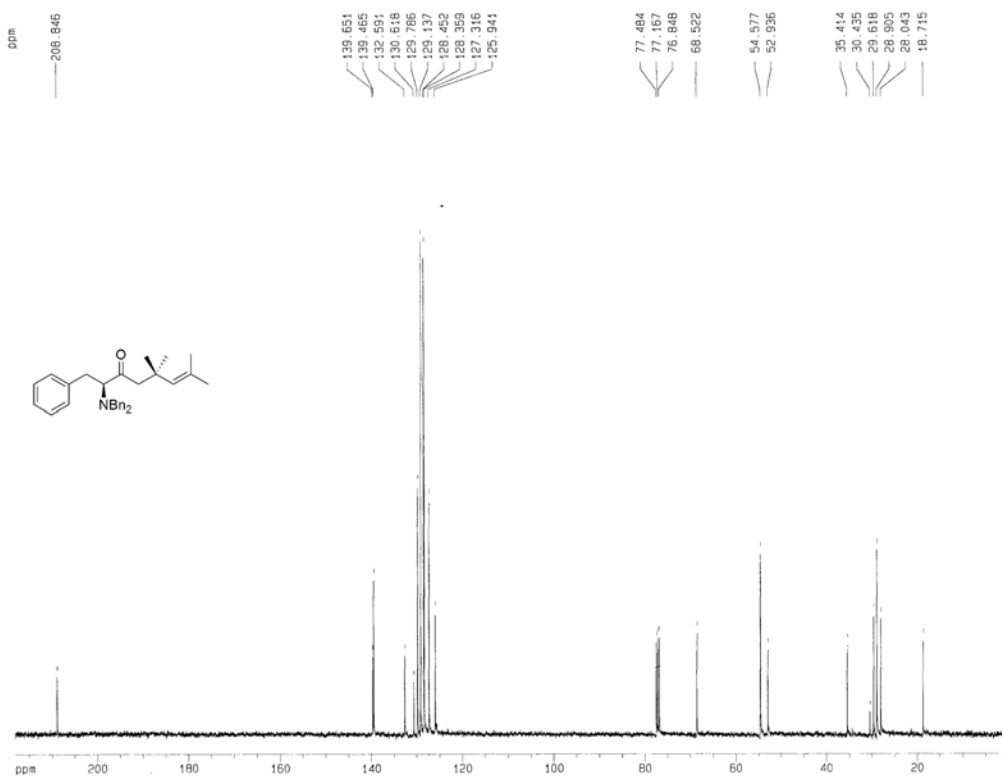
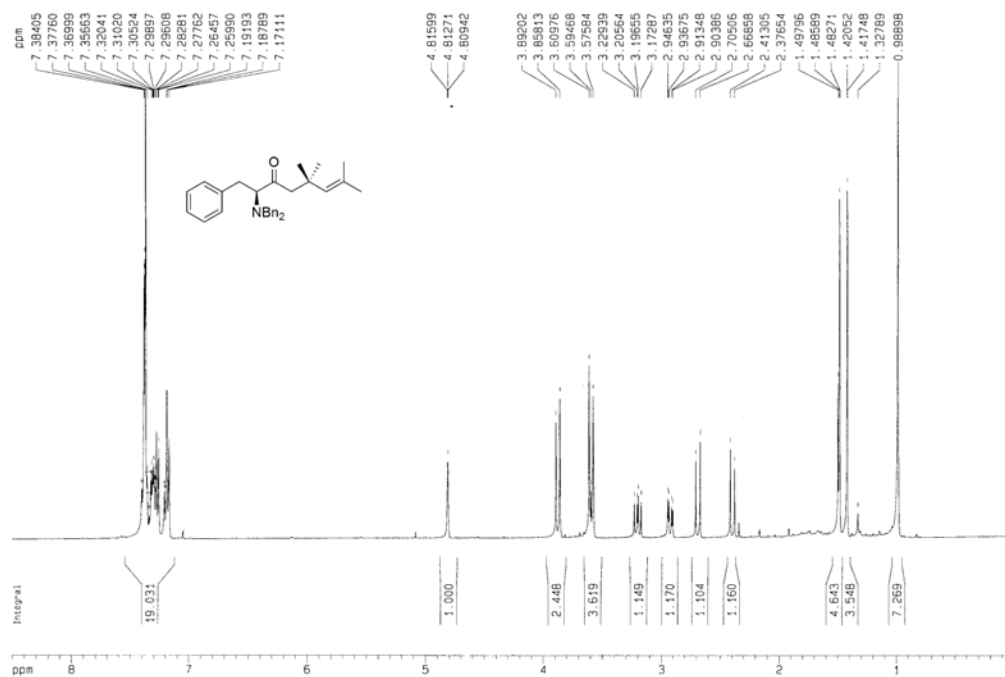
Spectre COSY *syn-2.32*

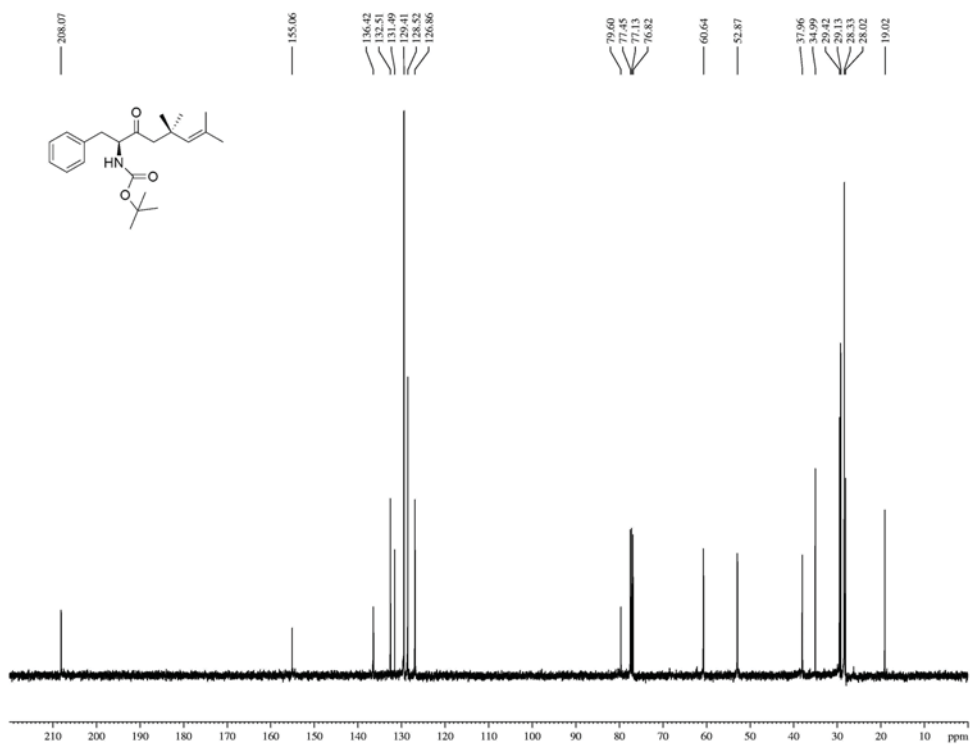
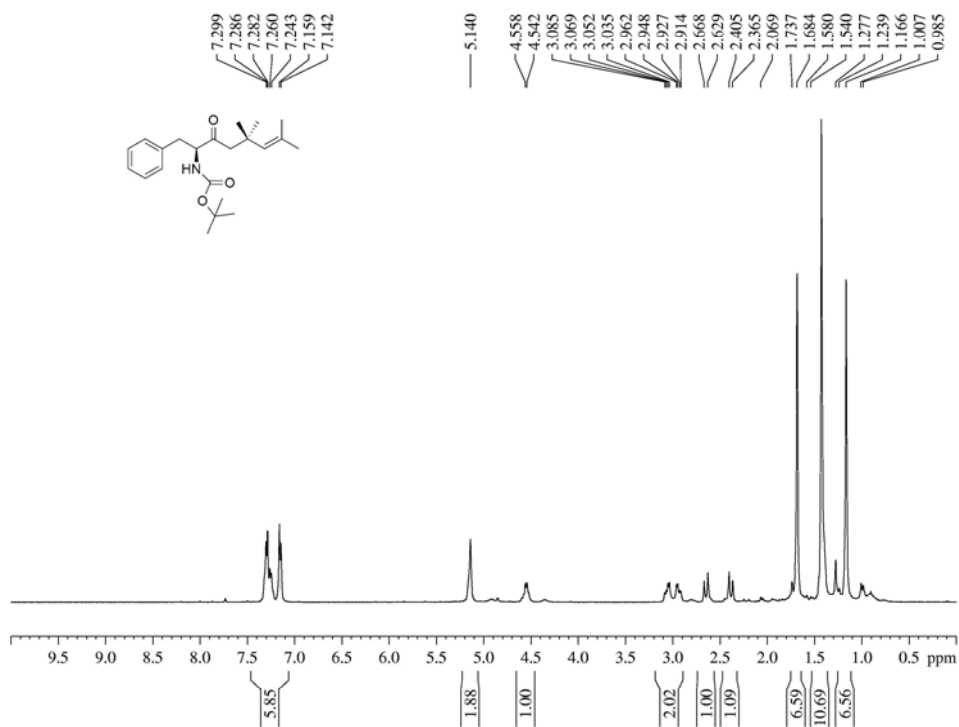
xxiv

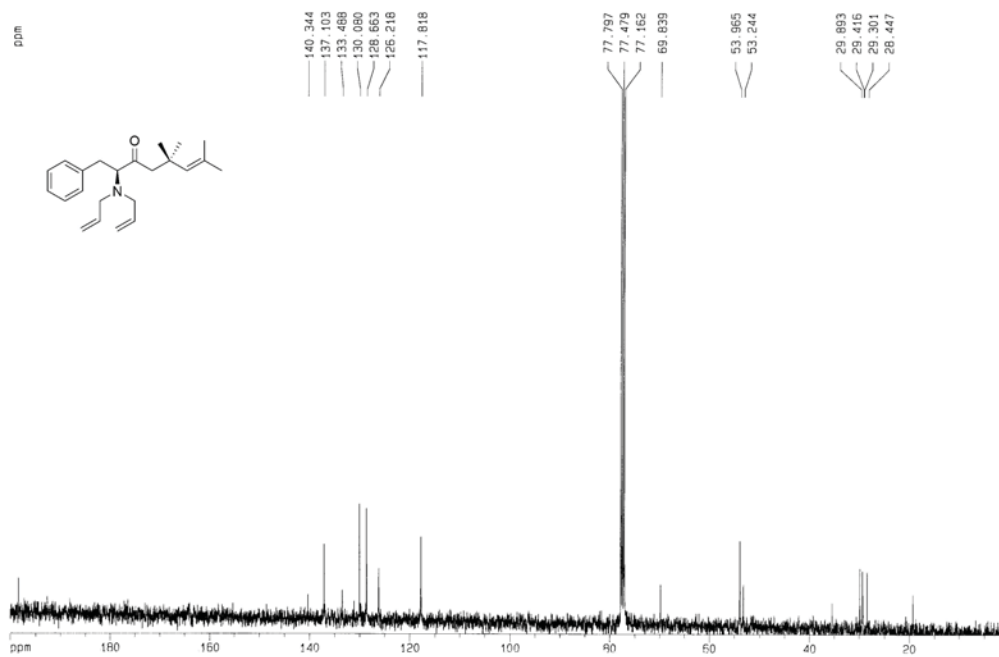
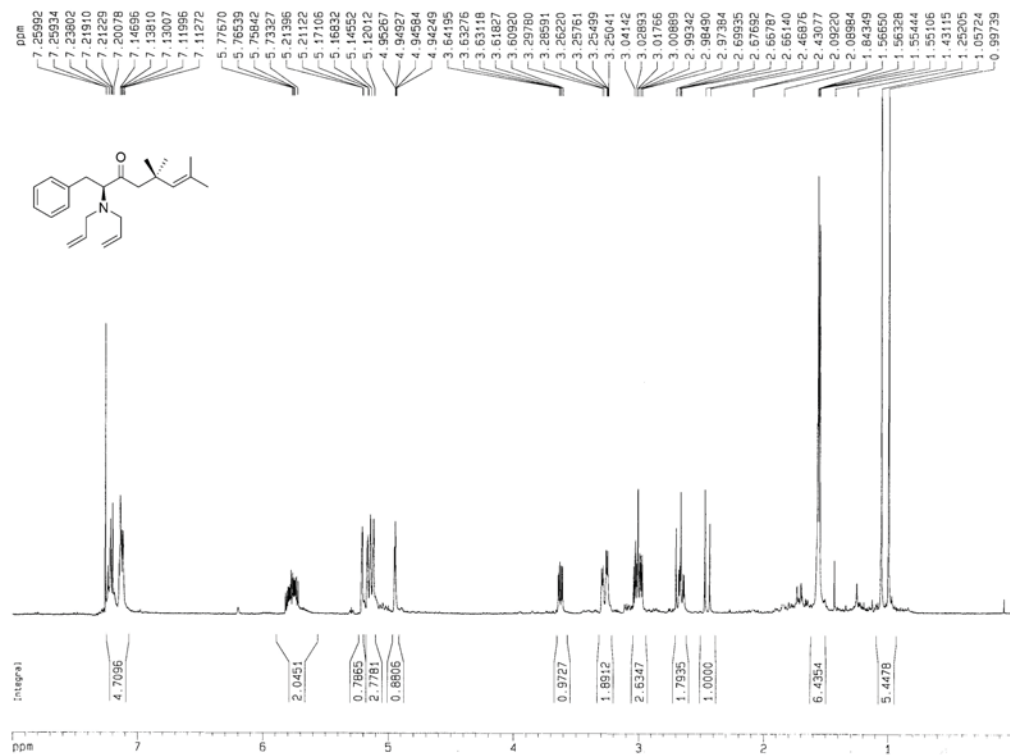
Spectre NOESY *syn-2.32*

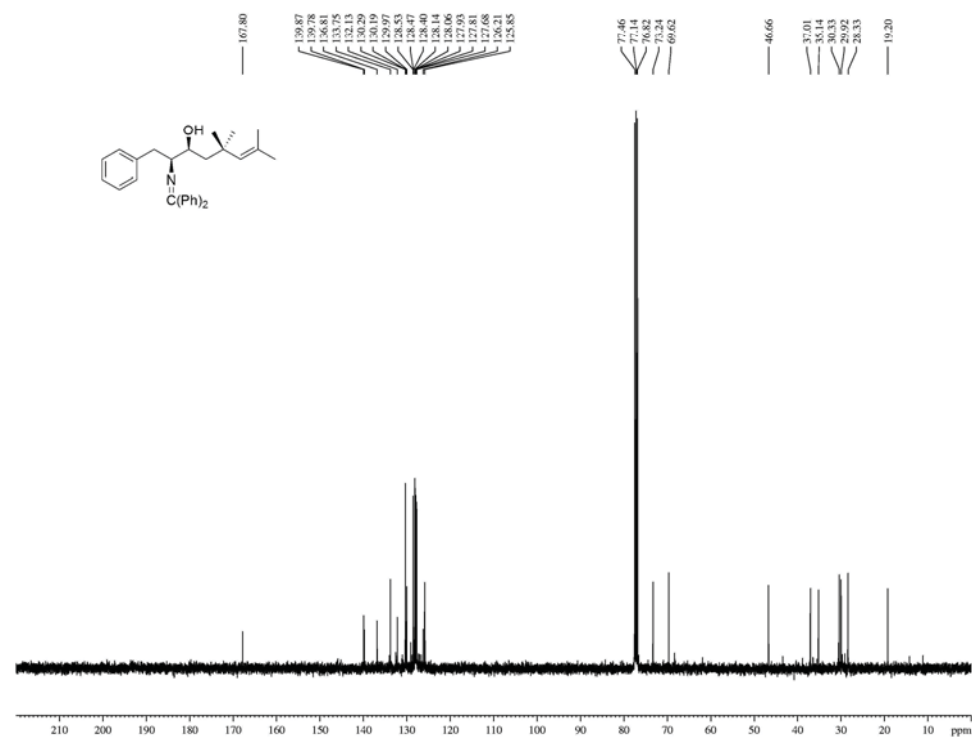
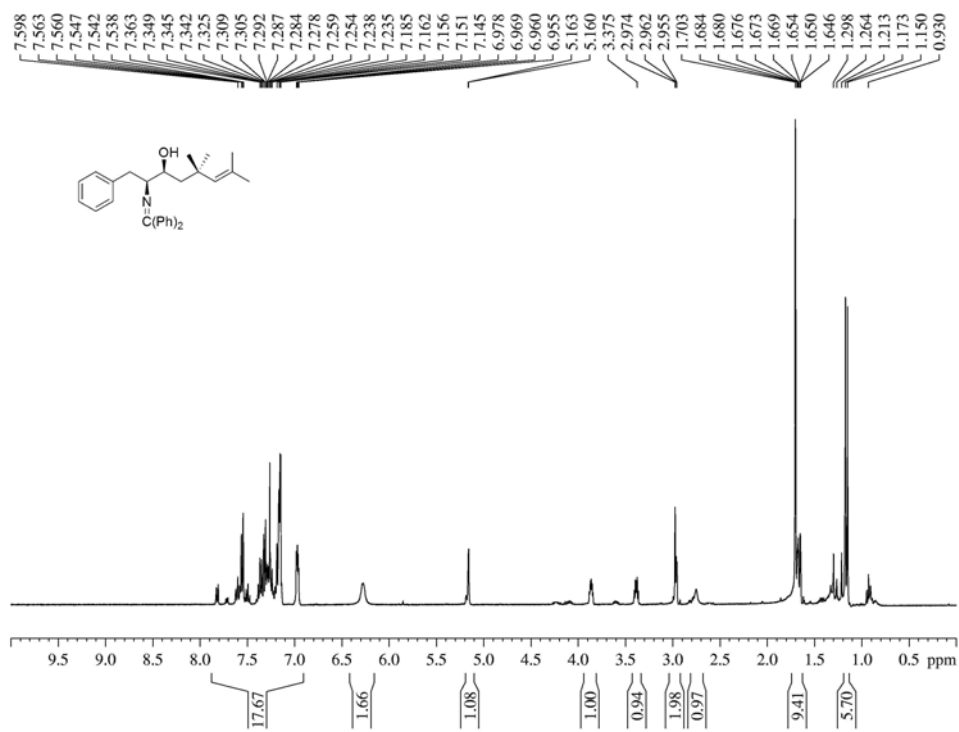
xxiv

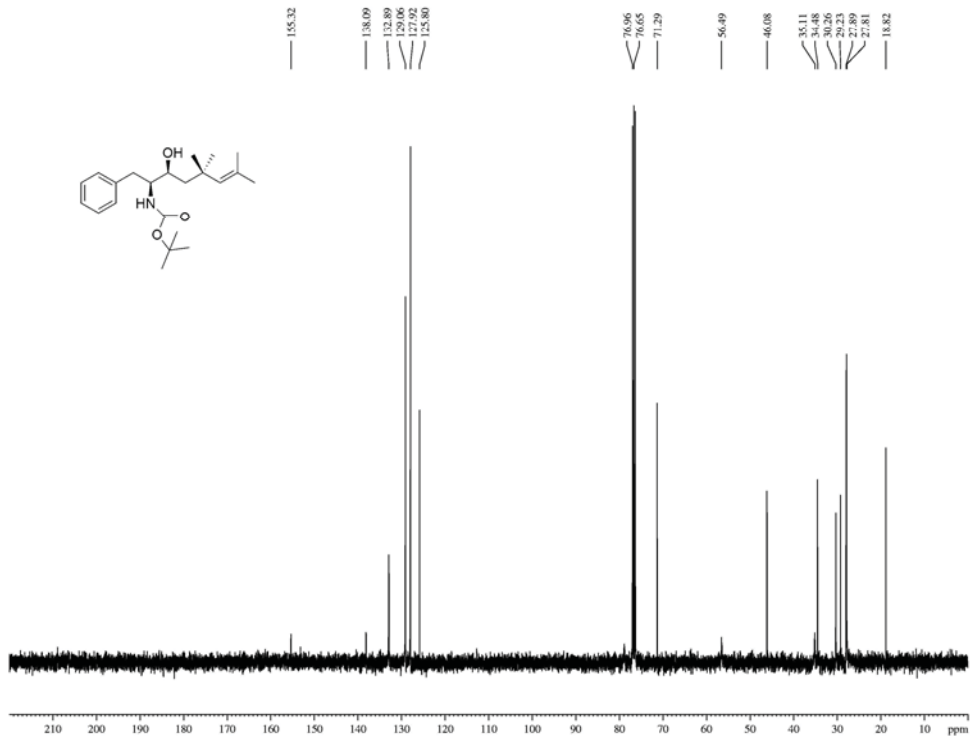
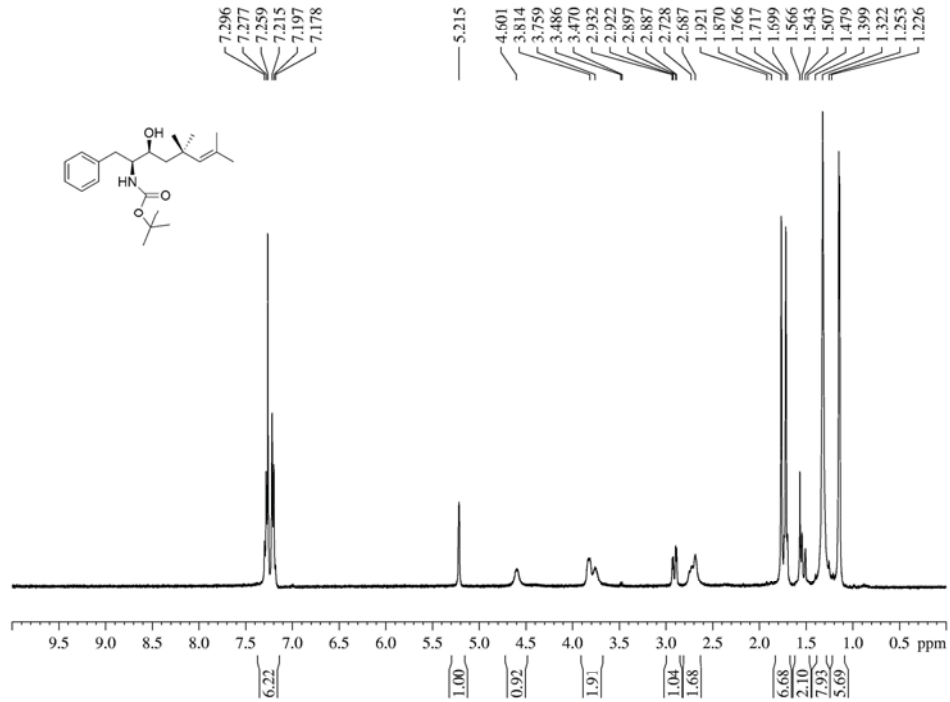


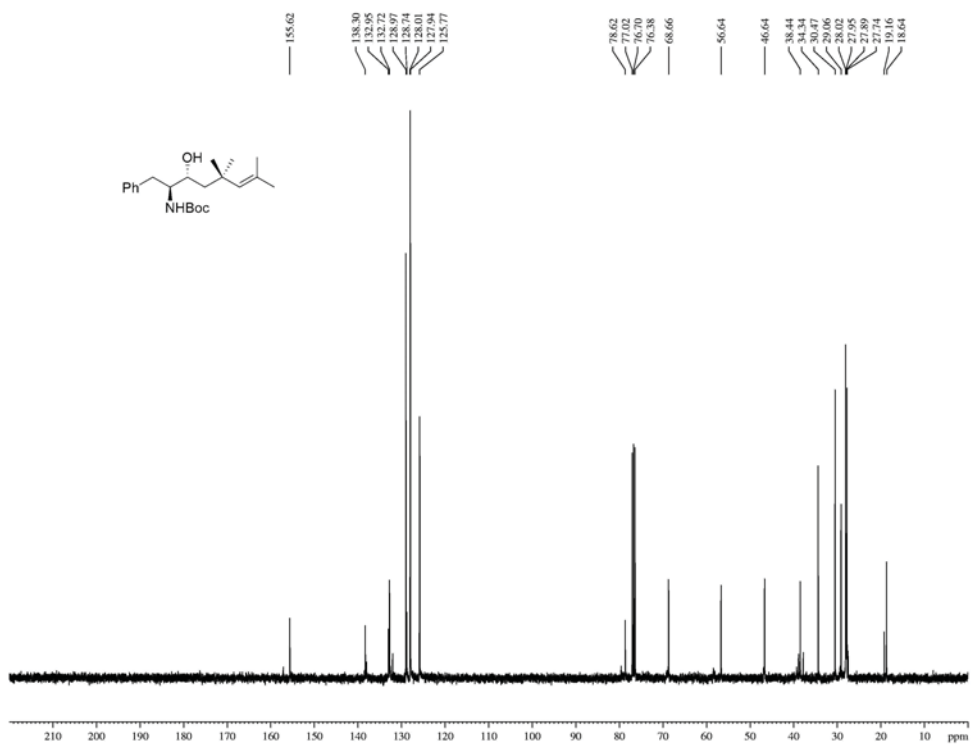
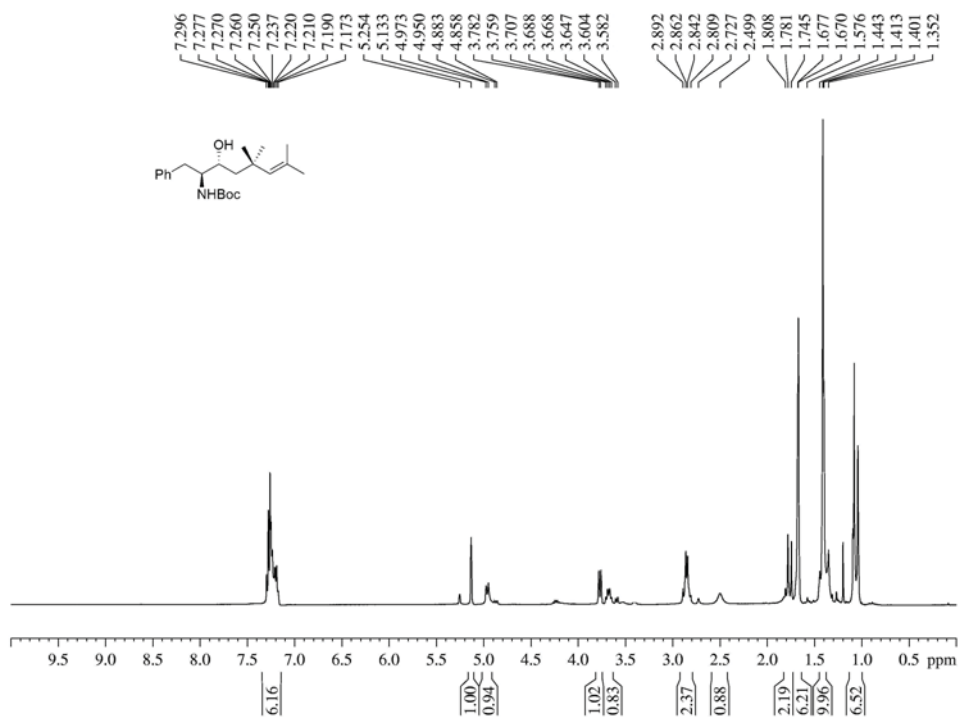


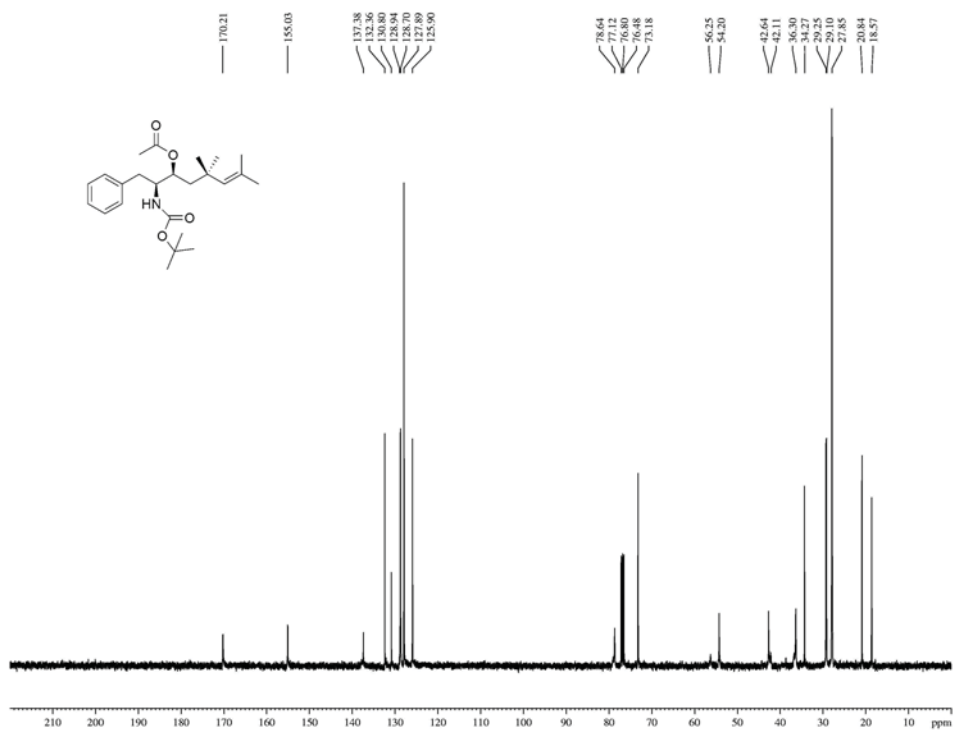
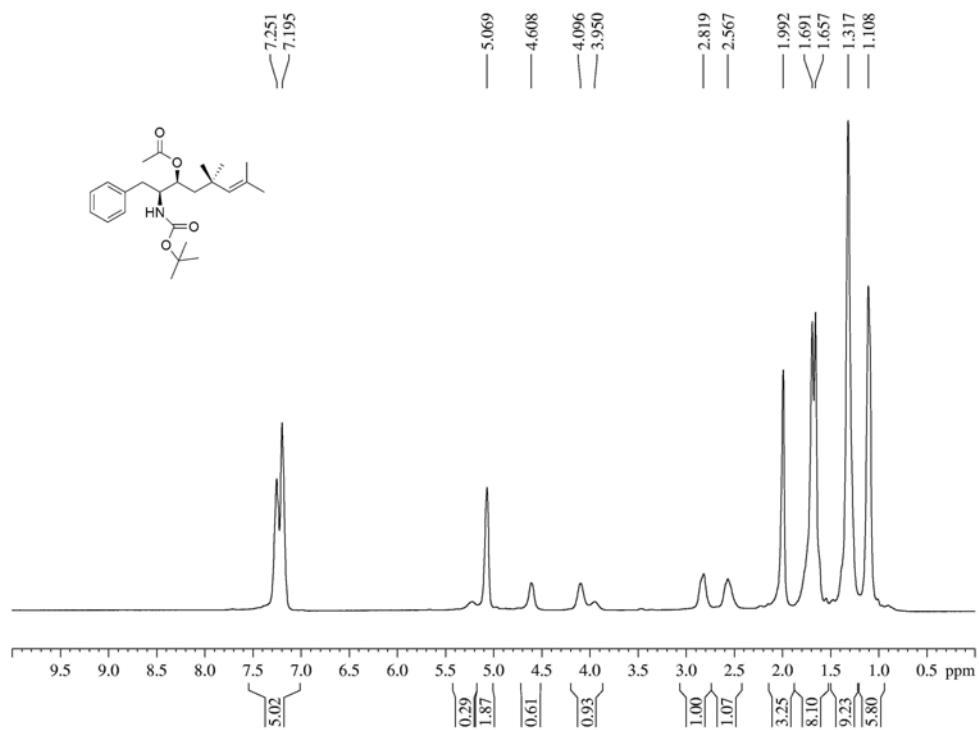


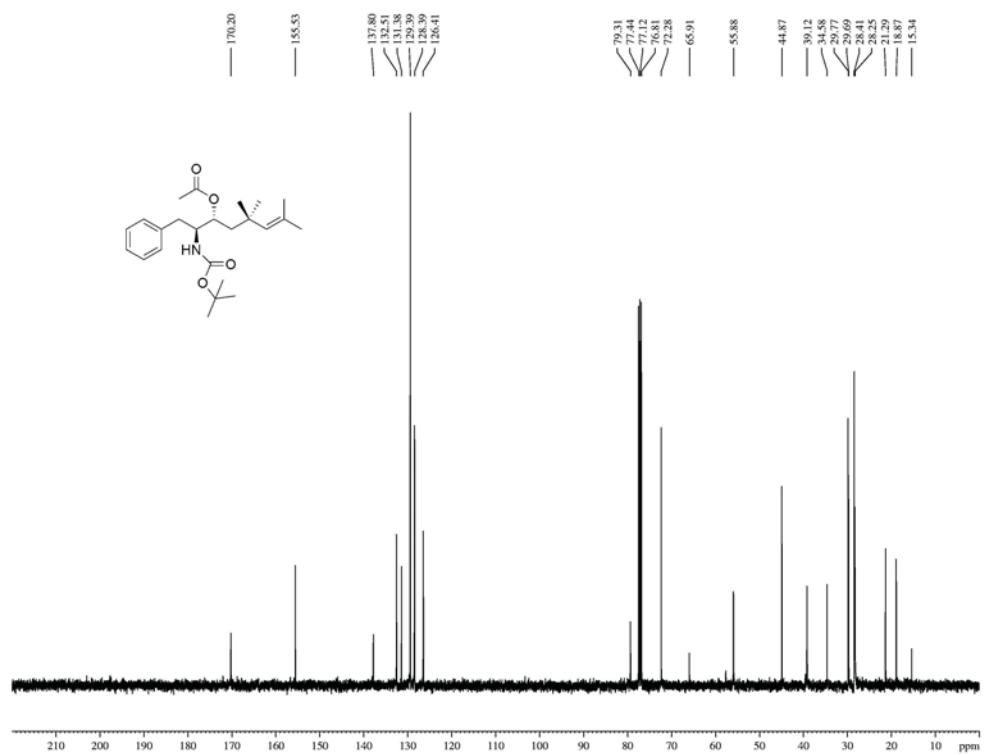
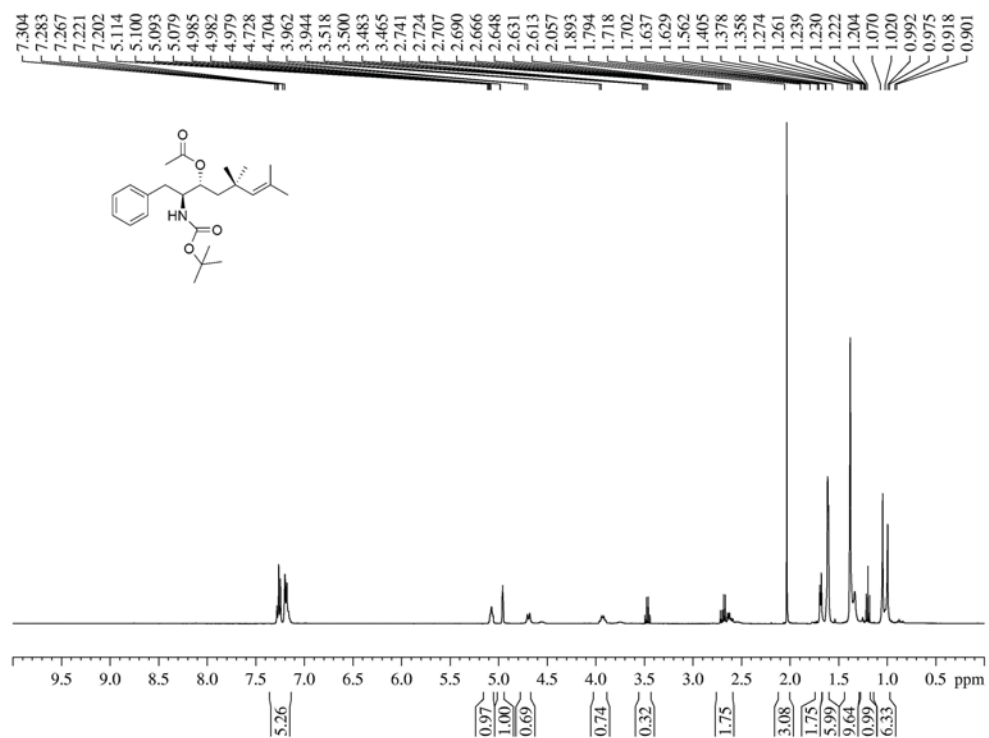


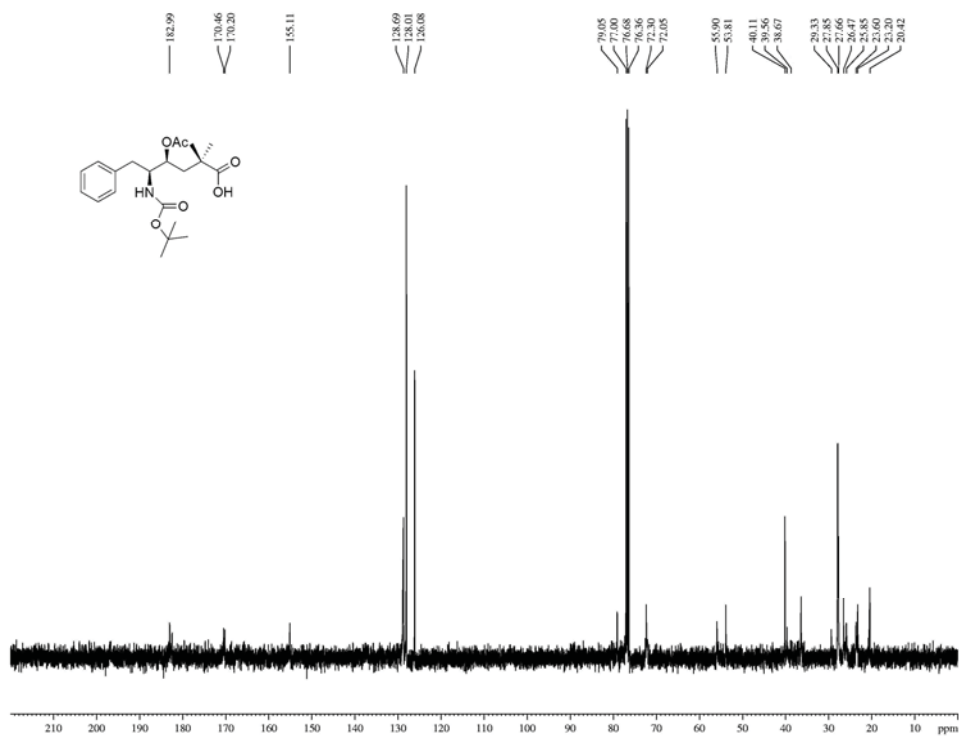
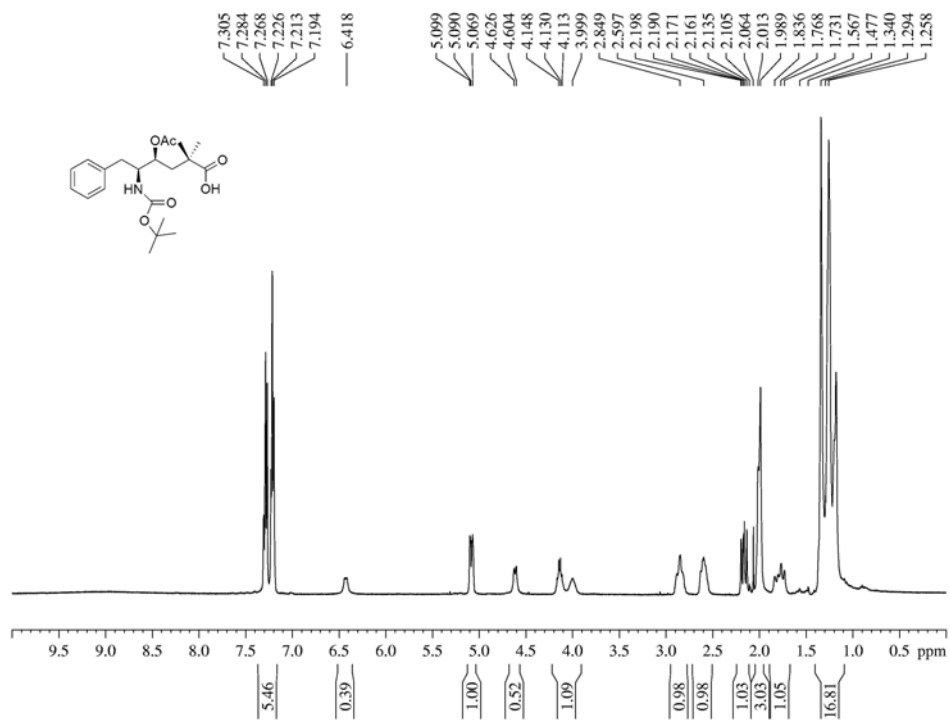


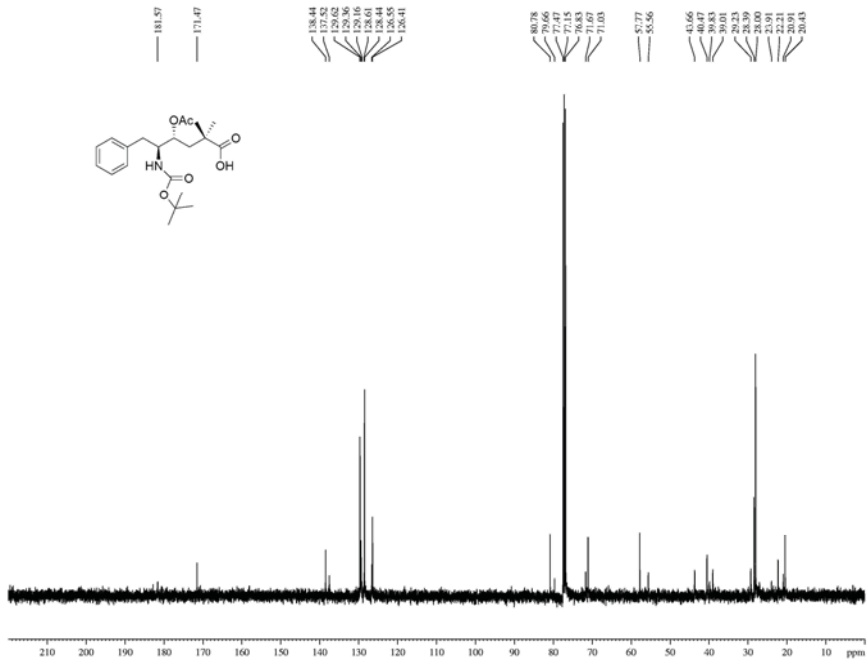
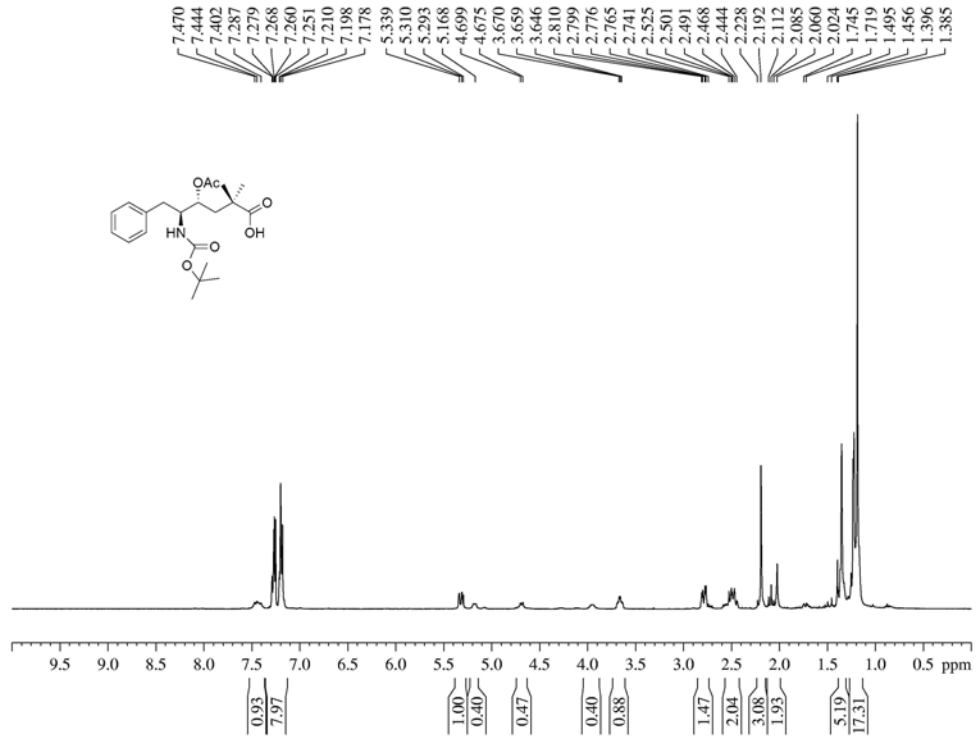


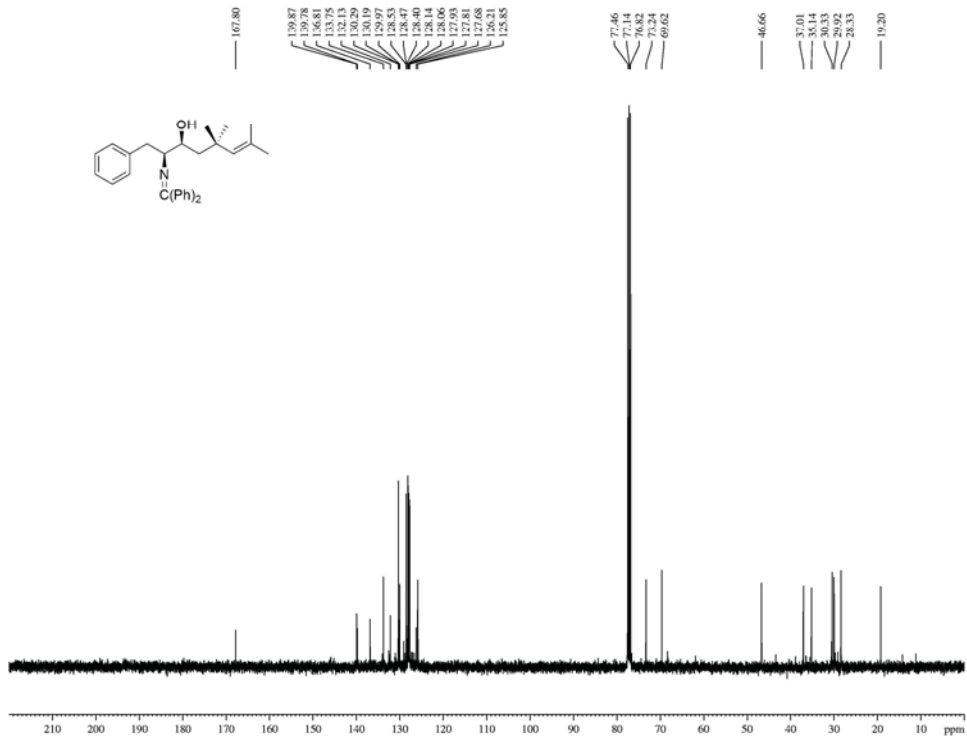
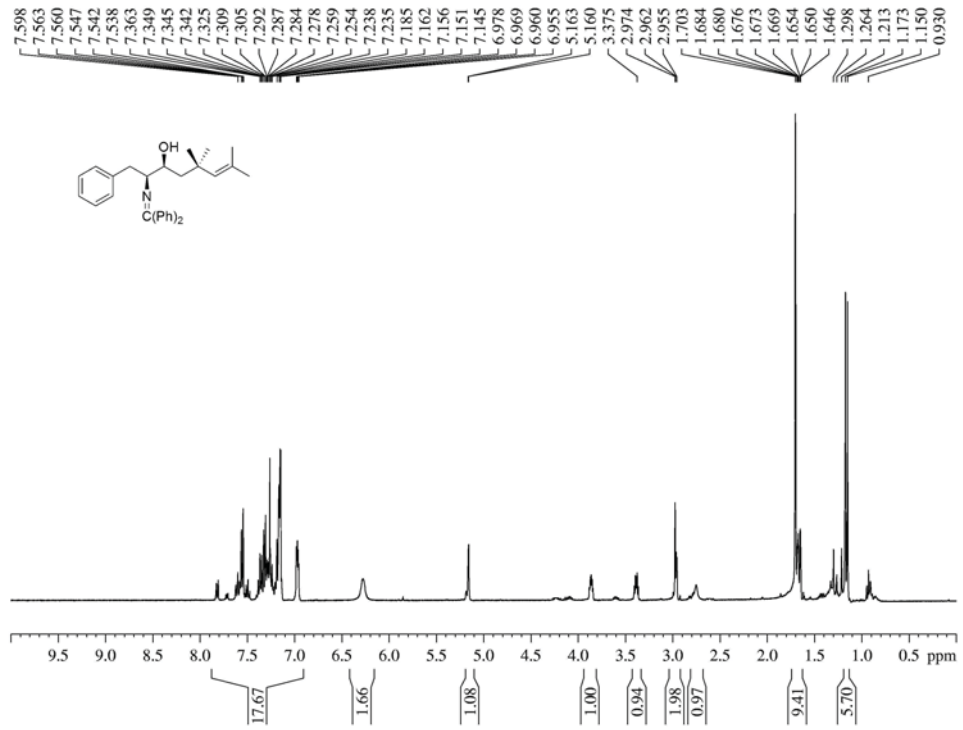


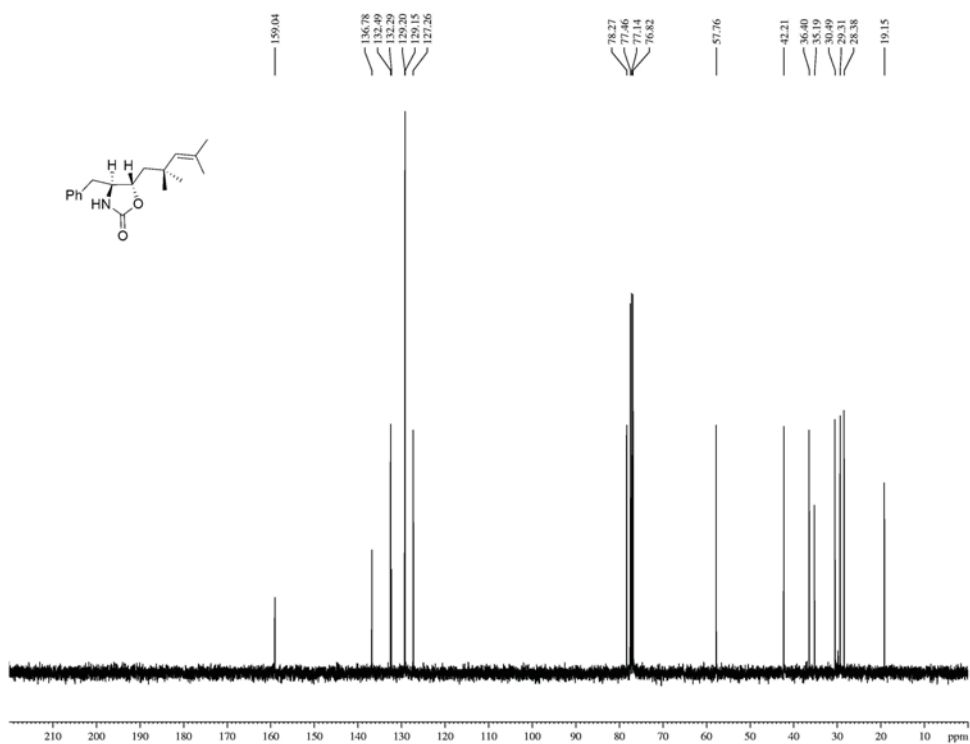
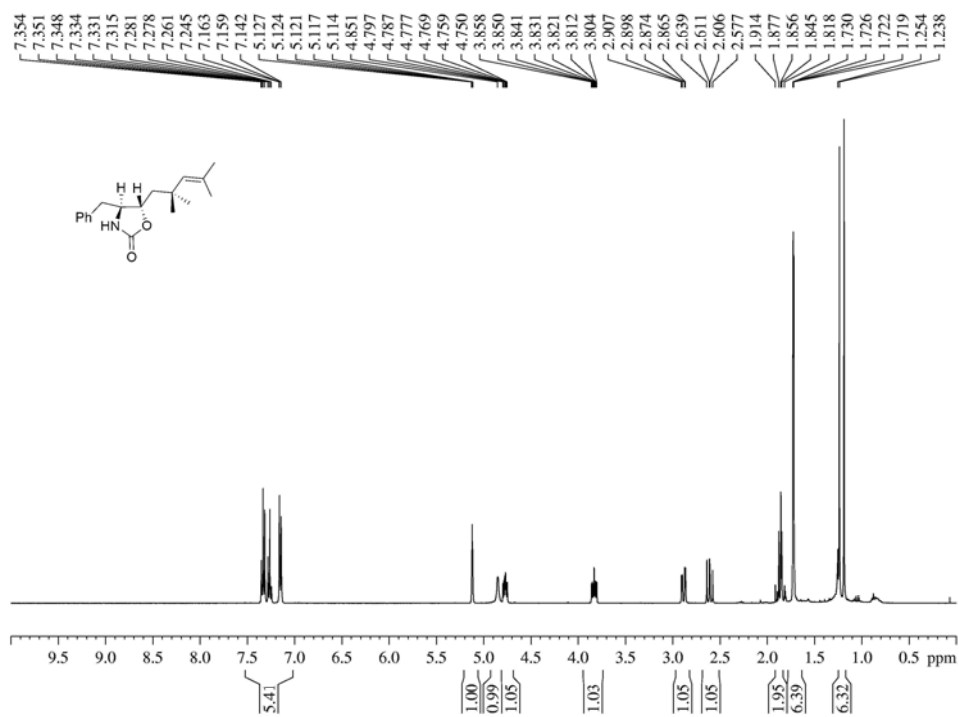


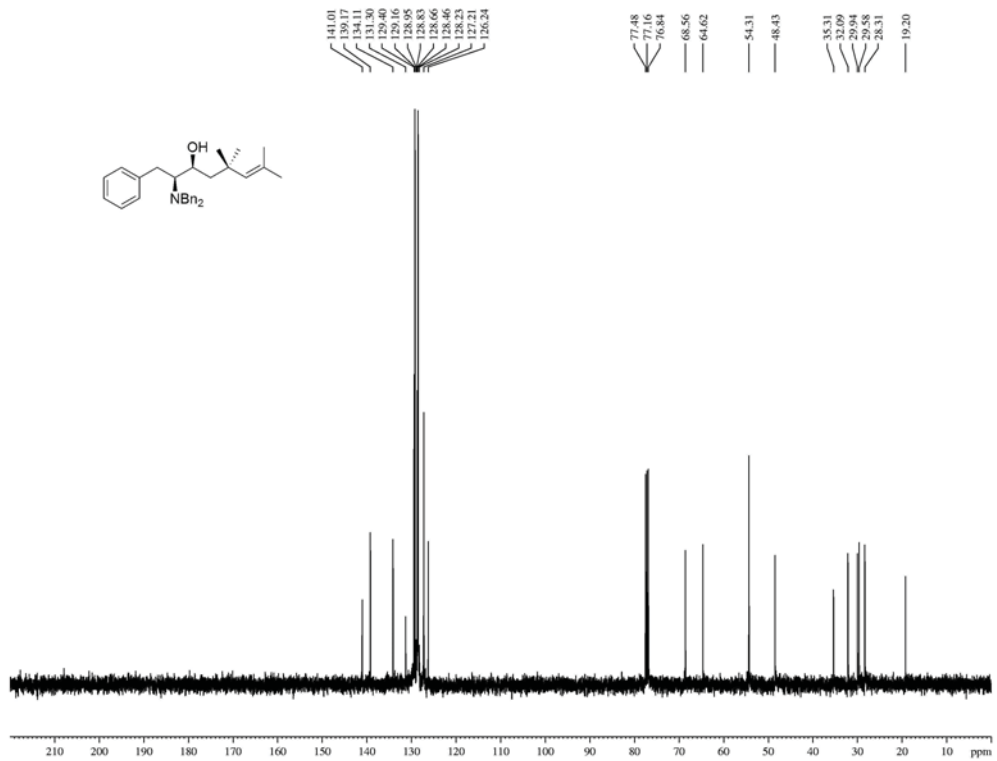
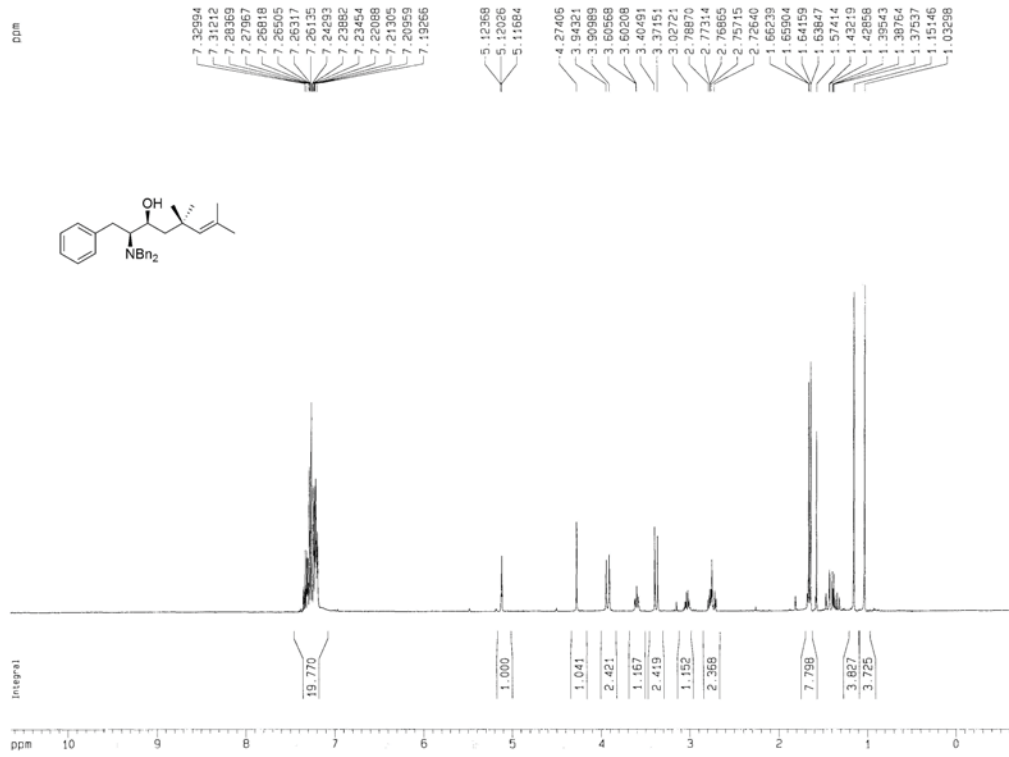


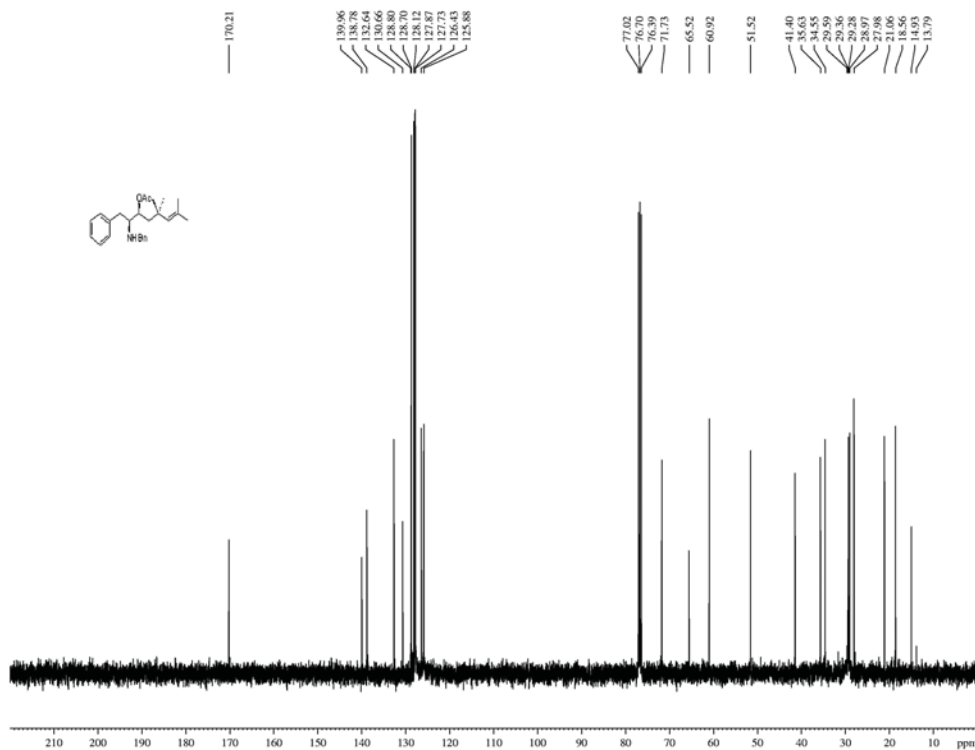
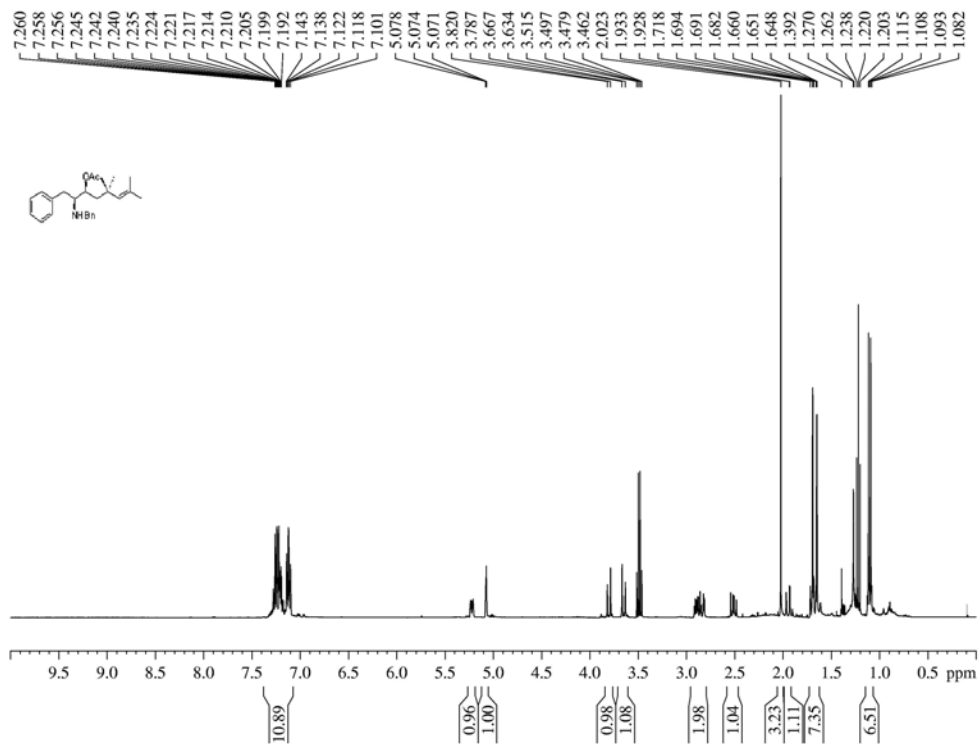


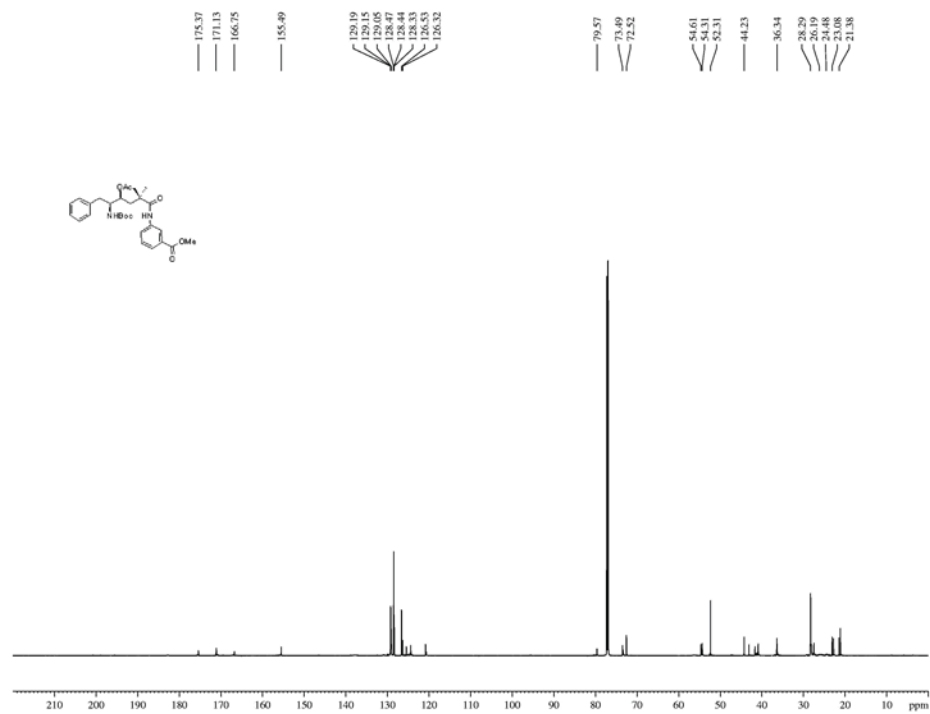
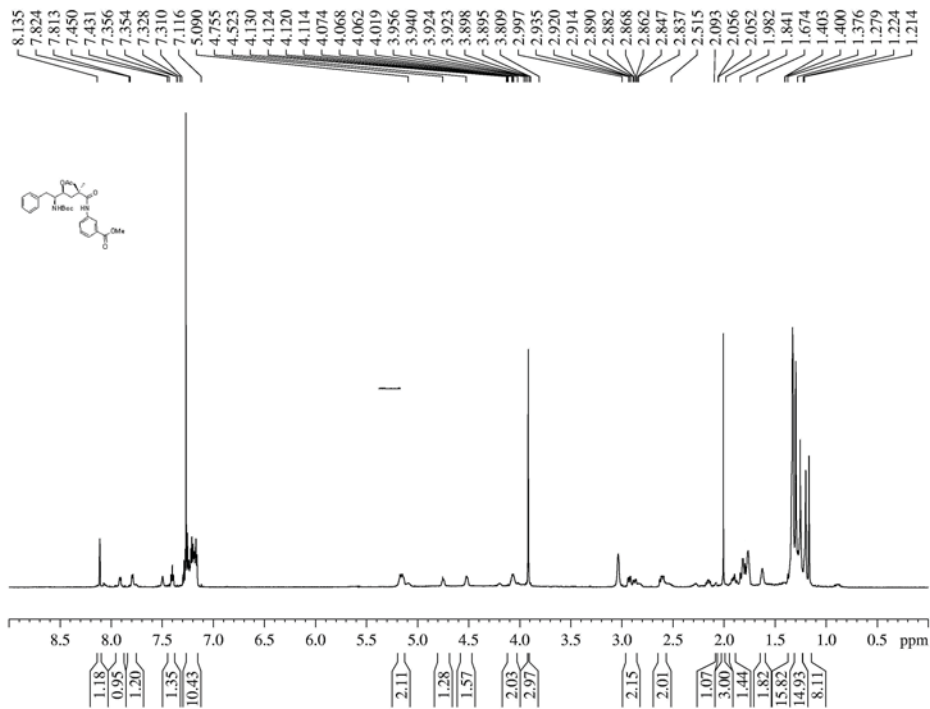


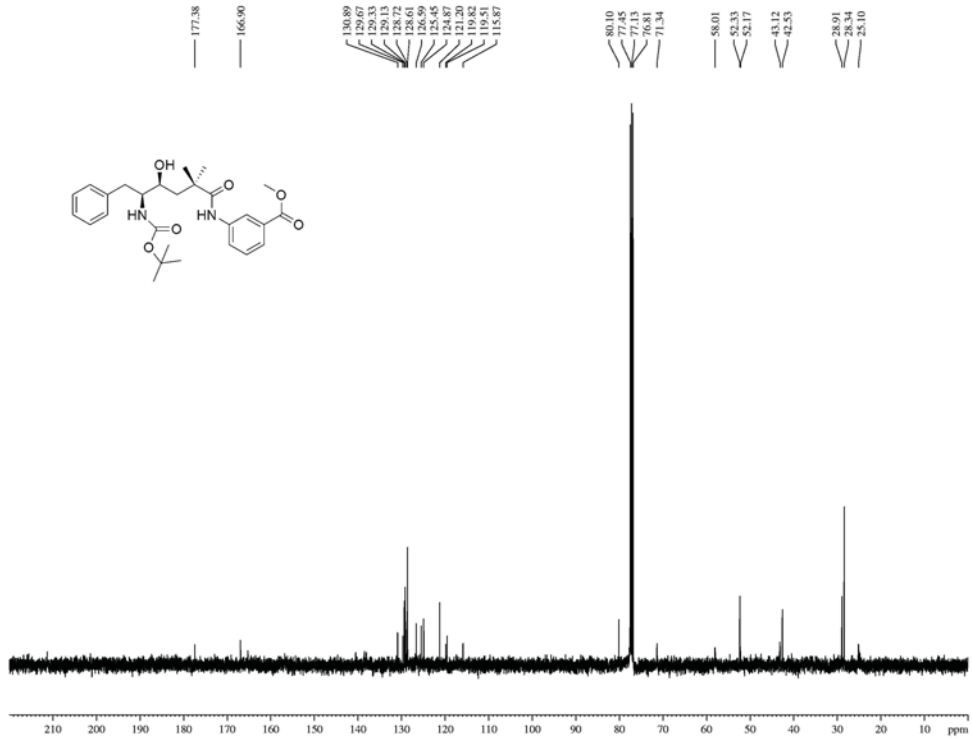
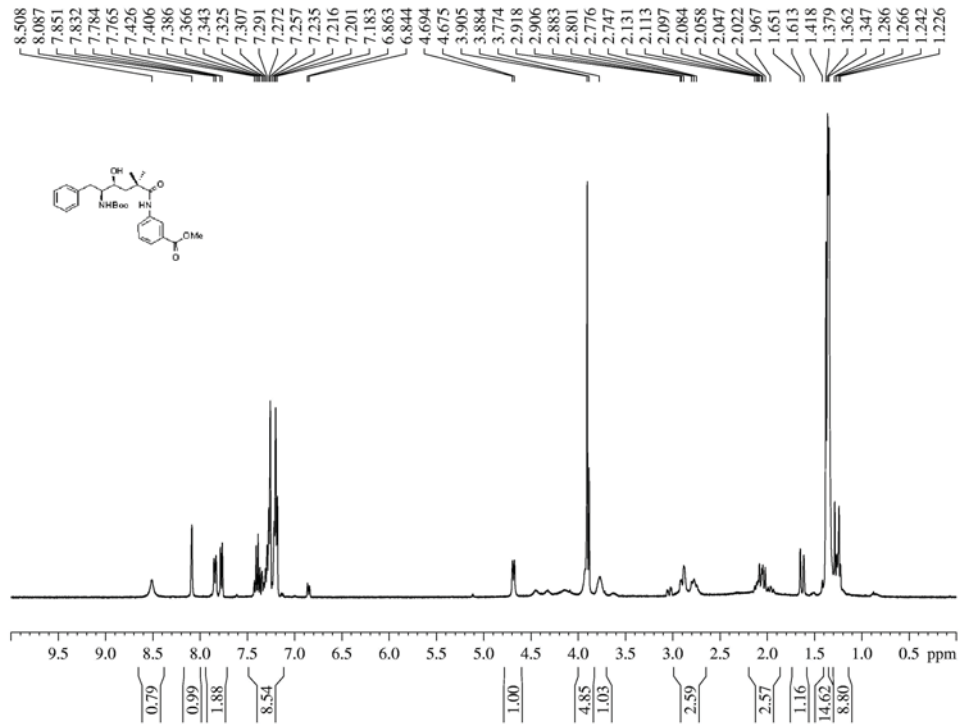


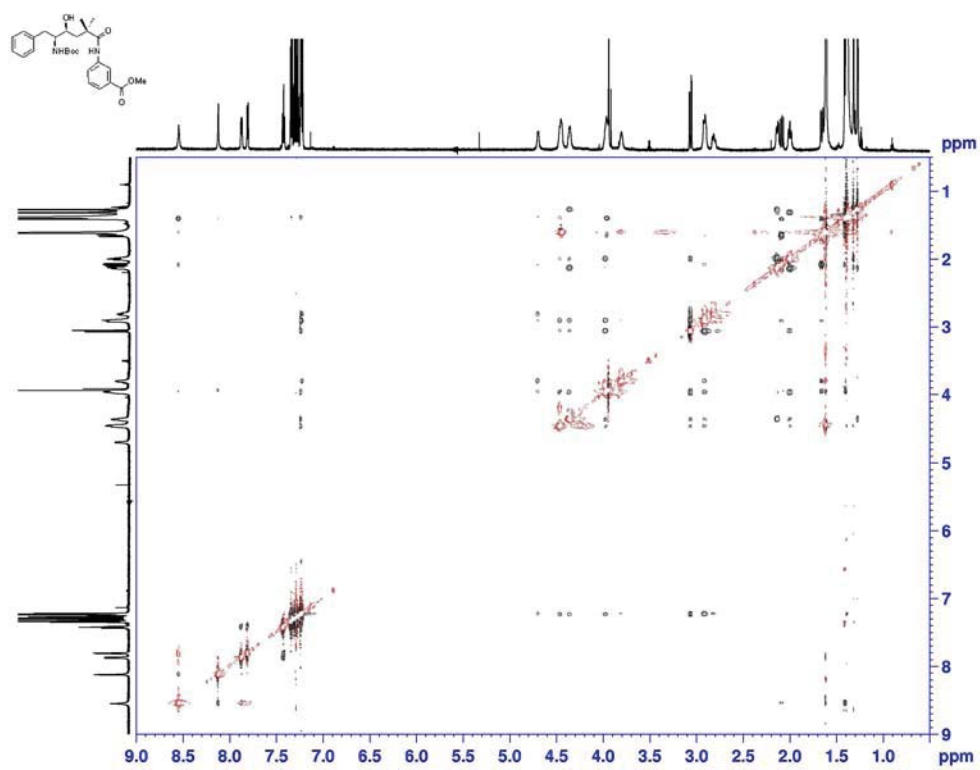
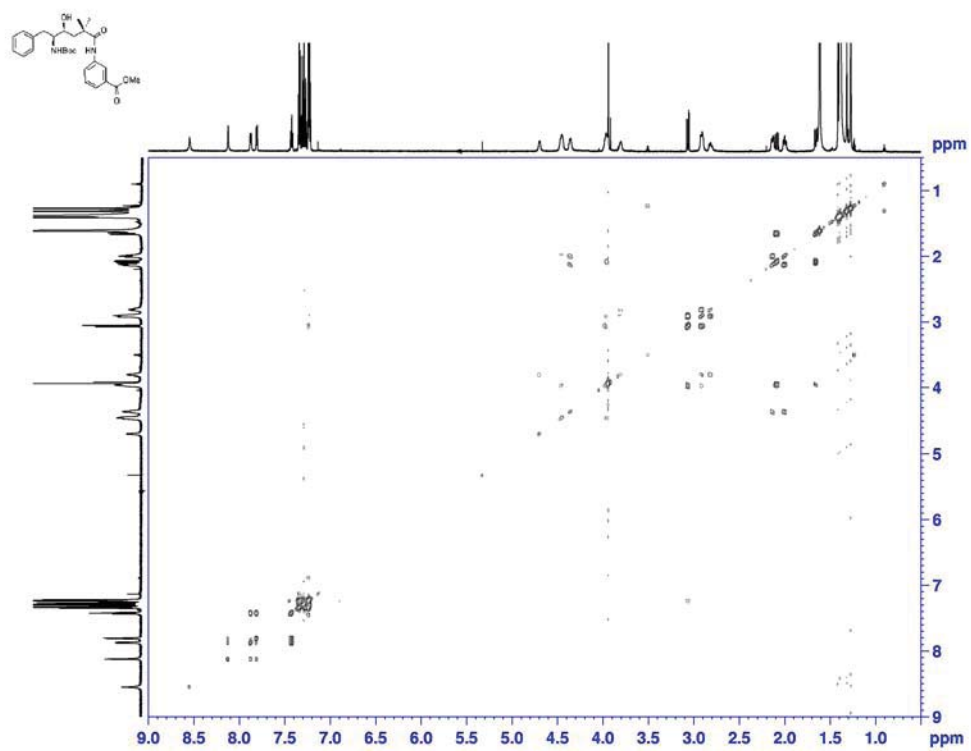


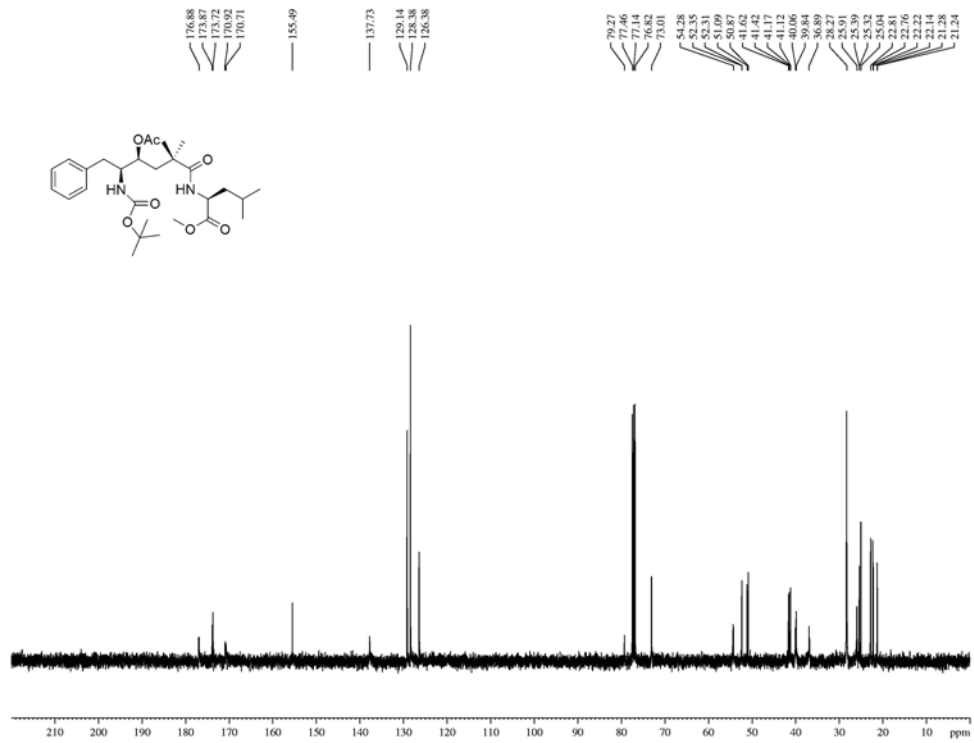
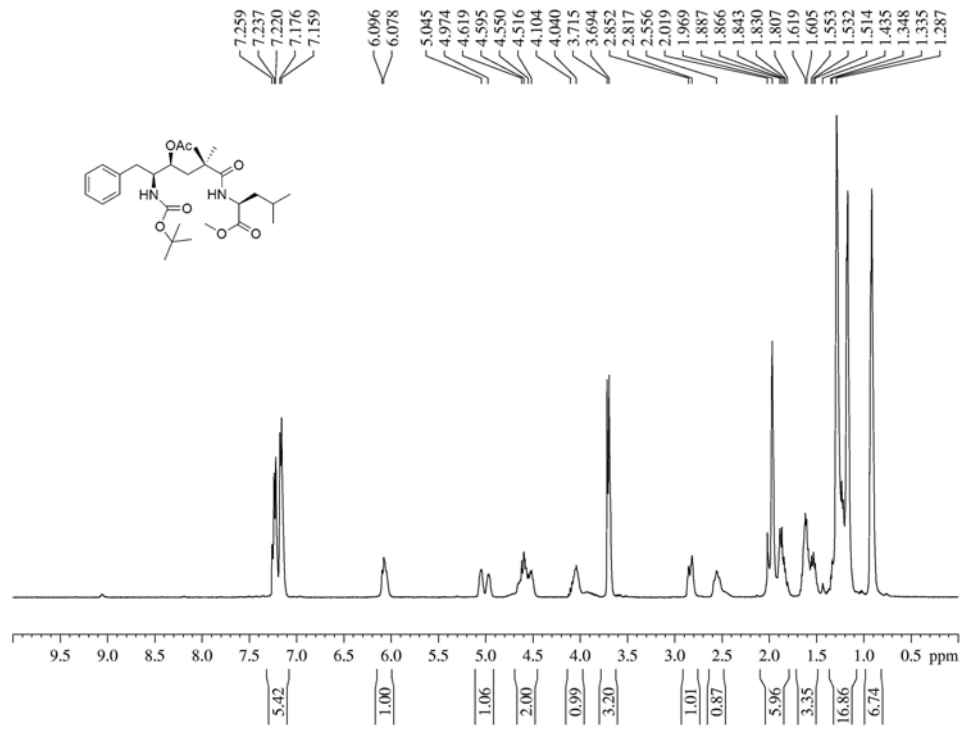


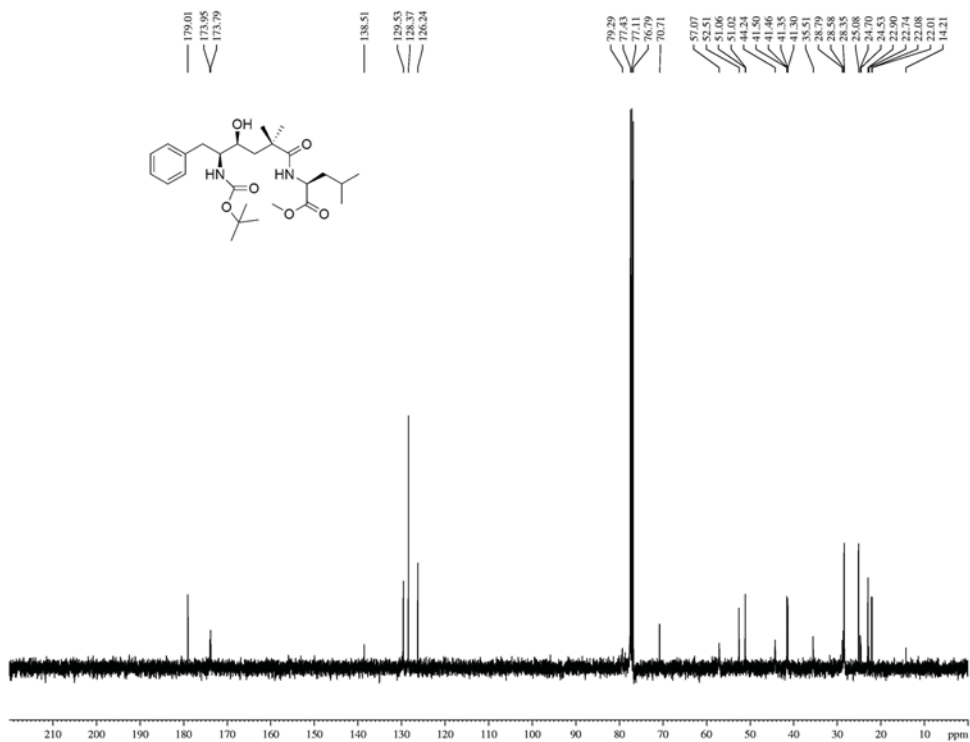
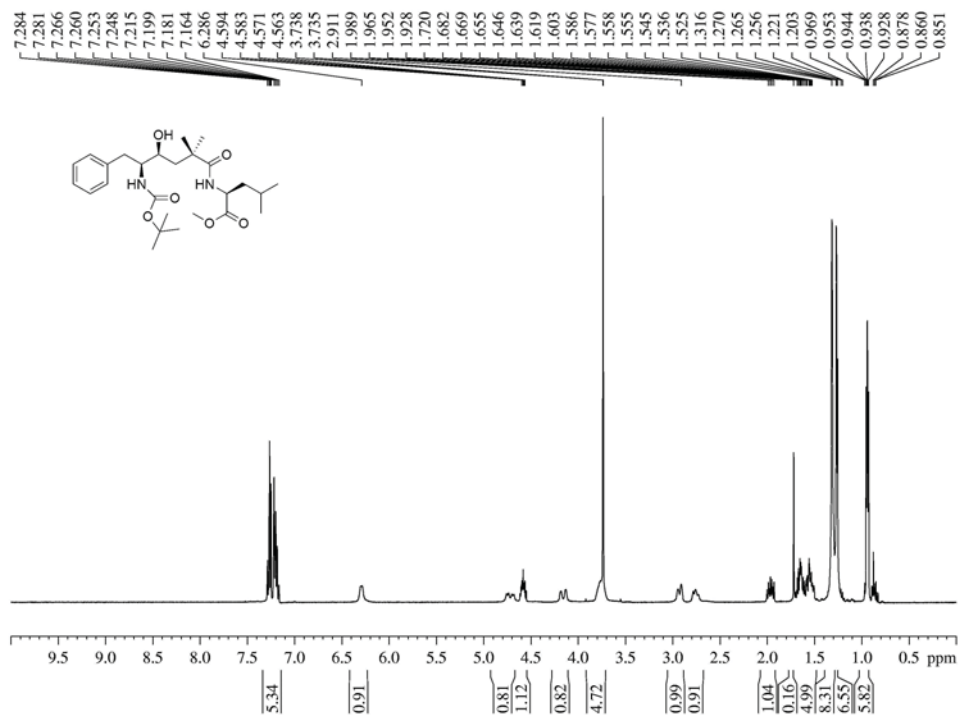


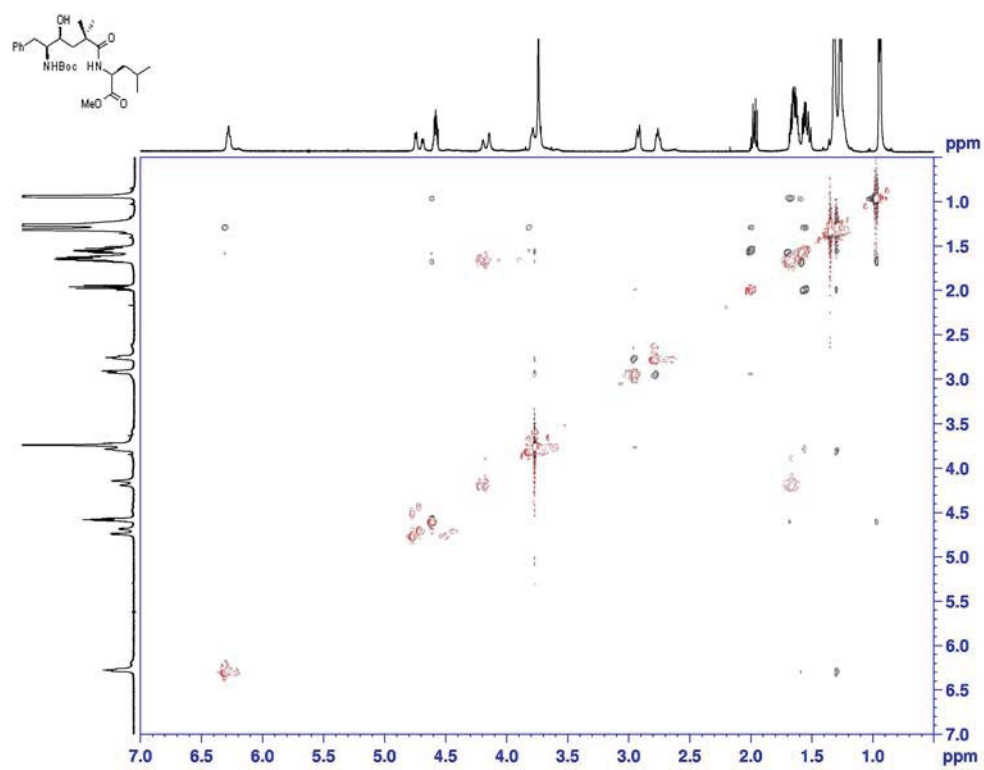
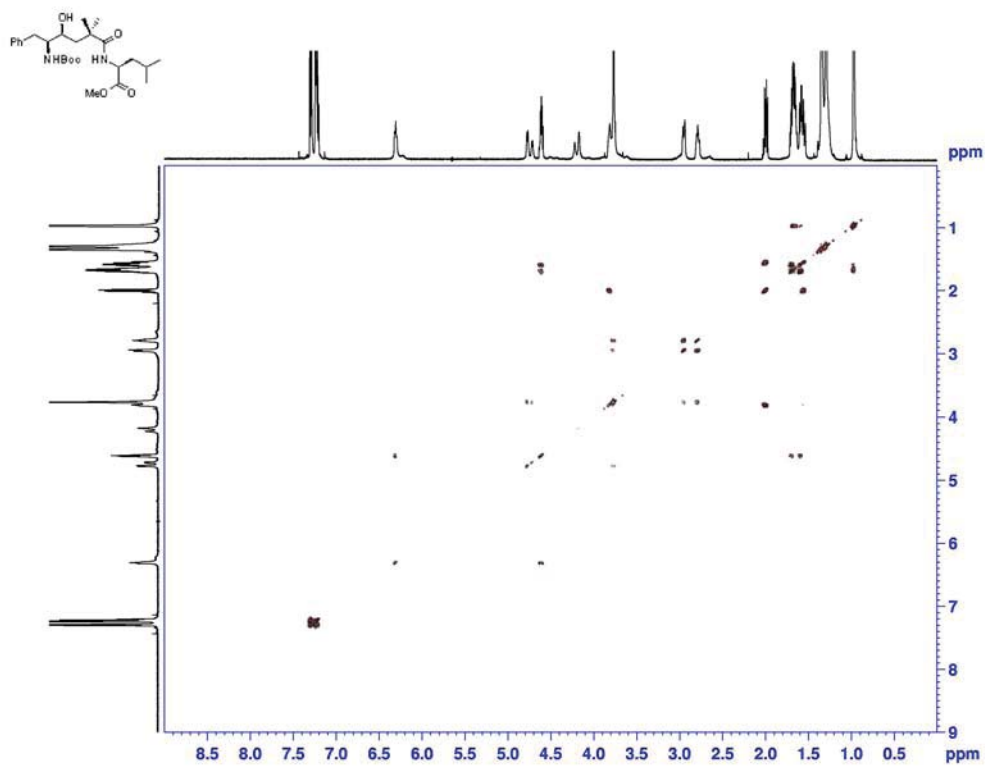












ANNEXE B**Spectres RMN ^1H , ^{13}C , COSY et NOESY des molécules du chapitre 3 :**

Table des matières	i
Spectre RMN proton 3.5	iii
Spectre RMN carbone 3.5	iii
Spectre RMN proton (<i>2S,3R</i>)- 3.8	iv
Spectre RMN carbone (<i>2S,3R</i>)- 3.8	iv
Spectre RMN proton (<i>2S,3S</i>)- 3.8	v
Spectre RMN carbone (<i>2S,3S</i>)- 3.8	v
Spectre RMN proton (<i>2S,3S</i>)- 3.9	vi
Spectre RMN carbone (<i>2S,3S</i>)- 3.9	vi
Spectre COSY (<i>2S,3S</i>)- 3.9	vii
Spectre NOESY (<i>2S,3S</i>)- 3.9	vii
Spectre RMN proton (<i>2S,3R</i>)- 3.9	viii
Spectre RMN carbone (<i>2S,3R</i>)- 3.9	viii
Spectre COSY (<i>2S,3R</i>)- 3.9	ix
Spectre NOESY (<i>2S,3R</i>)- 3.9	ix
Spectre RMN proton (<i>2S,3R</i>)- 3.10	x
Spectre RMN carbone (<i>2S,3R</i>)- 3.10	x
Spectre RMN proton (<i>2S,3S</i>)- 3.10	xi
Spectre RMN carbone (<i>2S,3S</i>)- 3.10	xi
Spectre RMN proton (<i>2S,3S</i>) 3.-11	xii

Spectre RMN carbone (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 3.11	xii
Spectre RMN proton (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- 3.11	xiii
Spectre RMN carbone (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- 3.11	xiii
Spectre RMN proton (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- 3.12	xiv
Spectre RMN carbone (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- 3.12	xiv
Spectre COSY (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- 3.12	xv
Spectre NOESY (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- 3.12	xv
Spectre RMN proton (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- 3.13	xvi
Spectre RMN carbone (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- 3.13	xvi
Spectre COSY (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- 3.13	xvii
Spectre NOESY (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- 3.13	xvii
Spectre RMN proton (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 3.14	xviii
Spectre RMN carbone (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 3.14	xviii
Spectre COSY (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 3.14	xix
Spectre NOESY (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 3.14	xix
Spectre RMN proton (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 3.15	xx
Spectre RMN carbone (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 3.15	xx
Spectre COSY (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 3.15	xxi
Spectre NOESY (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 3.15	xxi

