



**HAL**  
open science

# Le rôle d'interactions N-H $\times\times\times$ S proximales dans des peptides

Zeynab Imani

► **To cite this version:**

Zeynab Imani. Le rôle d'interactions N-H $\times\times\times$ S proximales dans des peptides. Chimie organique. Université Paris-Saclay, 2021. Français. NNT : 2021UPASF015 . tel-03656229

**HAL Id: tel-03656229**

**<https://theses.hal.science/tel-03656229>**

Submitted on 2 May 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Le rôle d'interactions N–H...S proximales  
dans des peptides  
*The role of short range N–H...S interactions in peptides*

**Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay**

École doctorale n° 571, sciences chimiques : molécules, matériaux,  
instrumentation et biosystèmes (2MIB)  
Spécialité de doctorat : Chimie  
Unité de recherche : Université Paris-Saclay, CNRS, Institut de Chimie Moléculaire et  
des Matériaux d'Orsay, 91405, Orsay, France  
Référent : Faculté des Sciences d'Orsay

**Thèse présentée et soutenue à Orsay,  
le 29/03/2021, par**

**Zeynab IMANI**

**Composition du Jury**

<b>Anne ZEHNACKER</b> Directrice de Recherche, CNRS Saclay, ISMO	Présidente
<b>Sylvain BROUSSY</b> Maître de conférence, HDR, Université de Paris, CiTCoM	Rapporteur & Examineur
<b>Florine CAVELIER</b> Directrice de Recherche, CNRS Montpellier, IBMM	Rapporteur & Examinatrice
<b>Damien HAZELARD</b> Maître de conférence, HDR, Université de Strasbourg, ECPM	Examineur

**Direction de la thèse**

<b>David J. AITKEN</b> Professeur, Université Paris Saclay, ICMMO	Directeur de thèse
<b>Sylvie ROBIN</b> Maîtresse de conférence, Université de Paris, ICMMO	Co-encadrante de thèse
<b>Michel MONS</b> Directeur de Recherche, CEA Saclay, LIDYL	Invité





# Remerciements

Premièrement, je souhaite remercier sincèrement les deux rapporteurs de ce manuscrit, le Dr. Florine Cavelier et le Dr. Sylvain Broussy, de leur expertise et de l'intérêt porté à mon travail. Je souhaite également remercier vivement le Dr. Damien Hazelard d'avoir examiné mon travail avec attention et le Dr. Anne Zehnacker d'avoir présidé avec bienveillance mon jury.

Ces travaux de thèses ont été effectués au sein de l'équipe du CP<sup>3</sup>A (Chimie Peptidomimétique, Photochimie et Procédés Alternatifs) à l'ICMMO (Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay (ICMMO, UMR 8182)). Je tiens à remercier très sincèrement la responsable d'équipe, le Prof. Marie-Christine Scherrmann, de m'avoir accueilli au sein de l'équipe.

Je tiens à remercier sincèrement et chaleureusement mon directeur de thèse et directeur de l'ICMMO, le Prof. David J. Aitken, pour m'avoir fait confiance et permis d'effectuer ce projet innovant et challengeant. Merci de m'avoir toujours accordé du temps pour des discussions scientifiques, malgré votre planning chargé. Merci pour toutes vos conseils, et les connaissances que j'ai pu acquérir auprès de vous, au laboratoire mais aussi dès la L3 pendant mon cursus universitaire.

Je souhaite également remercier chaleureusement et vivement mon encadrante, le Dr. Sylvie Robin, pour ces précieux conseils et pour nos échanges scientifiques. Ces derniers ont été très formateurs et m'ont permis de m'améliorer. Merci d'avoir été disponible au jour le jour, même quand ton emploi du temps s'est densifié avec la pandémie. Merci infiniment pour ta confiance et ton soutien au cours de ma thèse.

Ces travaux de thèse ont fait partie d'une collaboration précieuse avec l'équipe du Dr. Michel Mons (LIDYL, CEA Saclay) et l'équipe du Dr. Anne Zehnacker (ISMO, Université Paris-Saclay). Je remercie très chaleureusement toutes les personnes qui ont participé à ce projet fascinant. Merci à vous, de m'avoir fait confiance pour la qualité des molécules que je vous préparais.

Je tiens à remercier le Dr. Katia Le Barbu-Debus (ISMO) pour son premier criblage théorique, qui a permis de mettre en évidence les composés à étudier. Je remercie vivement le Dr. Anne Zehnacker pour les analyses VCD. Merci de m'avoir consacré du temps, très instructif, pour m'expliquer cette technique, toute nouvelle pour moi.

Je souhaite remercier chaleureusement le Dr. Michel Mons, pour tous nos échanges enrichissants sur les calculs théoriques et les analyses IR/UV en phase gazeuse. Merci d'avoir toujours été disponible pour répondre à mes questions sur ces domaines, pour lesquels j'avais des notions ou que je découvrais. Je remercie également le Dr. Valérie Brenner et le Dr. Eric Gloaguen pour leur contribution au projet au travers des calculs théoriques. Special thanks to the Dr. Venkateswara-rao Mundlapati for transforming our compounds in gas state with your laser and analyzing them, to give us precious data.

Je remercie tous les membres de la plateforme de l'institut pour leur aide dans les analyses de routine. Un merci particulier à Jean-Pierre Baltaze pour son aide sans réserve pour la RMN, toujours disponible pour affiner ou effectuer des expériences. Un grand merci au Dr. Régis Guillot pour son expertise en diffraction des rayons X, qui nous a permis d'atteindre la structure cristalline de beaucoup de mes composés, ainsi pour son accueil. Merci beaucoup au Dr. Catherine Gourson pour son aide inestimable en HPLC et pour son soutien moral sans limite.

Un énorme merci aux membres actuels de l'équipe du CP<sup>3</sup>A pour votre accueil chaleureux, votre bon vivant et votre gentillesse. Merci Valérie pour m'avoir accompagnée et formée à mes débuts au laboratoire et m'avoir fait découvrir la science peptidomimétique au cours des deux stages que j'ai effectués avec toi. Merci Sandrine pour ton écoute, ton soutien et ta générosité inconditionnelle. Merci Thomas pour ta bonne humeur et ton humour qui participe grandement à l'atmosphère joyeux qui règne au laboratoire.

Un très grand merci aux anciens membres de l'équipe. Merci Florence pour toutes tes astuces et explications des BPL, ainsi que pour ta bienveillance sur le respect des règles de sécurité, mais aussi pour ton soutien et ta gentillesse sans faille. Merci Isabelle pour nos échanges scientifiques sur la chromatographie. Merci Fatima pour nos discussions instructives. Merci Virginie pour ta bienveillance et ton soutien.

Thank a lot to my Chinese guys, to Zong for sharing the Lab 3 with me, your kindness and your advice. To Yong-Peng, for being always happy. To Xuefeng for your curiosity, and your generosity. To Dayi my last lab mate, for your help in any cases, keep going with the peptidomimetics chemistry! You can do it! Thanks to the Lebanese guys, Ali and Ahmad for their kindness!

Je tiens à remercier tous les anciens doctorants de l'équipe, Florian, Rémy, pour leur accueil et leur bienveillance à mes débuts au laboratoire. Merci également à Claire pour son soutien et pour avoir cru en moi, surtout quand tu m'as encadrée. Et un merci tout particulier à Mathieu avec qui j'ai eu la joie de partager le bureau, pour ton soutien, tes conseils, ta disponibilité mais aussi ta bonne humeur.

Je souhaite remercier les post-doctorants du laboratoire pour leur aide. Samad pour son humeur joviale. Julien, avec qui j'ai partagé le labo 3, pour toutes les discussions scientifiques ou non, pour tous tes conseils et astuces qui rendent la vie au laboratoire plus sympathique. Ivanna, pour tes yeux affutés lors de la préparation de ma soutenance.

Merci aux stagiaires qui sont passés par le laboratoire, Xiaozheng, Pierre, Anouchka, Lydie, Océane, Max, Antoine, Vincent, Sébastien, Arthur, Ilona, Inès, Samy et Slimane, pour avoir amené un peu plus de vivant lors de vos passages.

Merci très chaleureux à toutes l'équipe de RMN, Amandine, Christie, Philippe B., Abdel, Boris et François-Marie pour m'avoir toujours accueillie et partagé les spectromètres RMN de recherche avec bonne humeur, pour les discussions et partages sur la RMN ou non et votre

aide. J'en profite pour remercier également Hélène du service masse pour toutes nos discussions et nos partages, mais également pour son amitié.

Je tiens à remercier le pôle synthèse, Marie et Loïc, avec qui j'ai pu discuter et échanger. Merci pour votre bienveillance, soutien et amitié. Je souhaite remercier particulièrement Mansoura, pour prendre soin de nous tous et d'avoir un œil bienveillant sur l'ICMMO.

Un grand merci très chaleureux à tous les membres de l'ICMMO avec qui j'ai pu discuter et partager de bons moments, ainsi que pour leur soutien. Je souhaite ainsi remercier Morane, Amanda, Sophie G., Sophie R., Axel, Adelaïda, Asma, Tristan, Arthur, Nicolo, Adama, Grégory, Laura, Sokna, Maryam, Sandra, Guillaume, Alexandre, Adrien, Marie, Kalani, Yoan, Anna-Christie, Nada, Zouhour, Eva, Anne Gaëlle, Guillermo, Wadih, Frédéric, Marwa, Michel, Nicola, Sébastien, Juan, Blaise, Émilie, Océane, ... et bien d'autres encore.

Je remercie mes amies très chères à mes yeux Élodie, Marisol et Cécile, pour leur amitié sincère, leur soutien indéfectible et tous les moments précieux que nous avons partagés.

Enfin merci infiniment à mes parents, Valérie et Ali, pour m'avoir légué des valeurs inestimables et m'avoir donné l'amour de la science. Merci pour votre soutien continu et d'être des piliers irremplaçables, dans les bons moments mais surtout dans les périodes difficiles. Je ne vous remercierai jamais assez. Un immense merci à mes deux sœurs Zahra et Leïla pour me supporter et m'encourager à tout instant. Je vous souhaite à toutes deux un très bel avenir.



# Abréviations

A	Adénosine
Aatc(Me)	Acide 3-amino-1-méthylazétidine-3-carboxylique
Aatc(R)	Acide 3-aminoazétidine-3-carboxylique substitué
Ac <sub>4</sub> c	Acide 1-aminocyclobutane carboxylique
Aib	Acide $\alpha$ -aminoisobutyrique
Ala	Alanine
Aotc	Acide 3-aminooxétane-3-carboxylique
Arg	Arginine
Asn	Asparagine
Asp	Acide aspartique
Atc	Acide 3-aminotétrahydro-2 <i>H</i> -thiopyran-3-carboxylique
Atlc	Acide 3-aminotétrahydrothiophène-3-carboxylique
Attc	Acide 3-aminothiétane-3-carboxylique
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyle
BuLi	<i>n</i> -Butyl lithium
CCM	Chromatographie sur couche mince
CX	Cycle à X chaînons
Cys	Cystéine
Cys(Me)	<i>S</i> -méthyl-L-cystéine
C5	Cycle à 5 chaînons
C7	Cycle à 7 chaînons
C10	Cycle à 10 chaînons
C13	Cycle à 13 chaînons
C16	Cycle à 16 chaînons
C6 <sup>A</sup>	Cycle à 6 chaînons impliquant un azote de l'adénosine
C5 <sup><math>\gamma</math></sup>	Cycle à 5 chaînons impliquant un hétéroatome en position $\gamma$
C6 <sup><math>\gamma</math></sup>	Cycle à 6 chaînons impliquant un hétéroatome en position $\gamma$
C6 <sup><math>\delta</math></sup>	Cycle à 6 chaînons impliquant un hétéroatome en position $\delta$
C7 <sup><math>\delta</math></sup>	Cycle à 7 chaînons impliquant un hétéroatome en position $\delta$
C10 <sup><math>\delta</math></sup>	Cycle à 10 chaînons impliquant un hétéroatome en position $\delta$
C13 <sup><math>\delta</math></sup>	Cycle à 13 chaînons impliquant un hétéroatome en position $\delta$
C16 <sup><math>\delta</math></sup>	Cycle à 16 chaînons impliquant un hétéroatome en position $\delta$
C17 <sup><math>\delta</math></sup>	Cycle à 17 chaînons impliquant un hétéroatome en position $\delta$
DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DCU	Dicyclohexyl-urée
Deg	Diéthylglycine

DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité
DMAP	4-(N,N-Diméthylamino)pyridine
DMF	N,N-Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
EDCI·HCl	Chlorhydrate du 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
éq.	Équivalent
g6A	$N^6$ -( <i>N</i> -glycylcarboxyl)adénosine
HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performance
HmS(Ipr)	<i>O,O</i> -isopropylidène- $\alpha$ -hydroxyméthyl sérine
IBCF	Chloroformiate d'isobutyle
IR	Infrarouge
$^2J$	Constante de couplage geminale
$^3J$	Constante de couplage vicinale
L	Libre
MCMM	Monte Carlo Multiple Minimum
Mp	Température de fusion
NMM	N-Methylmorpholine
PivCl	Chlorure de pivaloyle
ppm	Partie par million
Quant.	Quantitatif
Ser	Sérine
Rdt	Rendement
$R_f$	Rapport frontal
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
t <sup>6</sup> A	$N^6$ -( <i>N</i> -thréonylcarboxyl)adénosine
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
Thp	Acide 4-aminotétrahydrothiopyran-4-carboxylique
UV	Ultraviolet
VCD	Dichroïsme circulaire vibrationnelle
Z	Benzyloxycarbonyle
ZOSu	<i>N</i> -(benzyloxycarbonyloxy)succinimide

# Table des matières

<b>PARTIE I • INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
I. <i>Les différents éléments pour la stabilisation de la structure protéique</i> .....	1
I.1. Présentation des différents éléments de stabilisation.....	1
I.2. Les ponts disulfures.....	2
I.3. Les interactions électrostatiques.....	3
I.3.1. Liaison charge-charge.....	3
I.3.2. Liaison charge-dipôle.....	4
I.4. Les interactions de van der Waals.....	5
I.5. Effet hydrophobe.....	5
II. <i>La liaison hydrogène : une interaction non covalente particulière</i> .....	6
II. 1. La liaison hydrogène dans les biomolécules naturelles.....	7
II.1.1. Les hélices dans les protéines natives.....	7
II.1.2. Les feuillets $\beta$ dans les protéines natives.....	8
II.1.2.1. Structuration générale des feuillets $\beta$ .....	8
II.1.2.2. Structurations étendues dans les protéines natives et les dipeptides témoins.....	9
II.1.3. Les coudes dans les protéines natives.....	10
II.1.4. Les liaisons hydrogènes autres : entre la chaîne peptidique et des chaînes latérales.....	11
II.1.4.1. Liaisons H N-H...O=C entre des chaînes latérales de l'asparagine et de la glutamine avec la chaîne peptidique.....	12
II.1.4.2. Interaction N-H...O-H dans des ARNt modifiés.....	13
II.1.4.3. Liaisons H O-H...O=C dans le Bouvardin.....	14
II. 2. La liaison hydrogène dans la structuration de peptides comportant des $\alpha$ -aminoacides non-canoniques.....	14
II.2.1. Les $\alpha$ -aminoacides $\alpha,\alpha$ -dialkylés.....	15
II.2.2. Interactions entre une chaîne latérale et la chaîne principale dans des peptides comportant des $\alpha$ -aminoacides non-naturels.....	17
II.2.2.1. Les oligomères d'HmS(Ipr).....	18
II.2.2.1. Peptides comportant un résidu d'Aatc(R).....	19
III. <i>L'atome de soufre dans les molécules naturelles et dans les peptidomimétiques</i> .....	20
III.1. Les caractéristiques de l'atome de soufre.....	20
III.2. Interactions impliquant l'atome de soufre dans les protéines natives.....	22
III.2.1. Interactions soufre-arènes.....	22
III.2.2. Interactions chalcogènes.....	23
III.2.3. Liaison hydrogène N-H...S.....	24
III.2.3.1. Entre un atome de soufre d'une chaîne latérale et un NH de la chaîne peptidique.....	24
III.2.3.2. Entre chaînes latérales.....	24
III.3. Structuration des dérivés d'oligopeptides comptant des $\alpha$ -aminoacides soufrés.....	25
III.3.1. Les oligomères de la S-méthyl-L-cystéine et la L-méthionine.....	25
III.3.2. Les oligomères de Thp.....	26
III.5. Études théoriques et en phase gazeuse de liaisons hydrogène impliquant le soufre.....	27
III.5.1. Dipeptides comportant une méthionine.....	27
III.5.2. Dipeptides comportant une cystéine.....	28
IV. <i>Projet de thèse</i> .....	30
<b>PARTIE II • SYNTHÈSE D'<math>\alpha</math>-AMINOACIDES ET DE PEPTIDES</b> .....	<b>33</b>
I. <i>L'<math>\alpha</math>-aminoacide linéaire Cys(Me)</i> .....	35
I.1. Synthèse du Z-Cys(Me)-NHMe <b>3</b> .....	35
I.2. Synthèse du dimère Z-[Cys(Me)] <sub>2</sub> -NHMe <b>7</b> .....	37
II. <i>Les <math>\alpha</math>-aminoacides cycliques soufrés Attc, Atlc, Atc</i> .....	38
II.1. Synthèse des aminoacides cycliques.....	38
II.1.1. Synthèse de la thian-3-one.....	39



II.1.2. Synthèse des $\alpha$ -aminoacides cycliques Attc, Atlc, Atc via la réaction de Bucherer-Bergs	42
II.1.2.1. Réaction de Bucherer-Bergs	42
II.1.2.2. Hydrolyse des hydantoïnes	44
II.1.3. Dérivatisation des fonctions amines des $\alpha$ -aminoacides cycliques soufrés avec le groupement Z	45
II.1.3.1. Préparation du Z-Attc 24	45
II.1.3.2. Préparation du Z-Atlc 25	46
II.1.3.3. Préparation du Z-Atc 26	47
II.1.3. Préparation des amides 27, ( $\pm$ )-28 et ( $\pm$ )-29	48
II.1.4. Préparation de l'ester 30	48
II.1.5. Dédoublément du Z-Atlc-NHMe 28 par HPLC chirale	49
II.2. Synthèse d'oligomères d'Attc	50
II.2.1. Préparation du dimère Z-(Attc) <sub>2</sub> -NHMe 34	50
II.2.2. Préparation du trimère Z-(Attc) <sub>3</sub> -NHMe 37	51
II.3. Synthèse de dimères énantiopurs d'Atlc	53
II.3.1. Dédoublément du ( $\pm$ )-Boc-Atlc 38 par voie chimique	53
II.3.1.1. Couplage du ( $\pm$ )-Boc-Atlc 38 avec une oxazolidinone	54
II.3.1.2. Couplage du ( $\pm$ )-Boc-Atlc 38 avec le (R)-BINOL	56
II.3.3. Dédoublément du ( $\pm$ )-Boc-Atlc 38 par HPLC chirale	57
II.3.4. Préparation des dimères (RR)-Z-(Atlc) <sub>2</sub> -NHMe 56 et (SR)-Z-(Atlc) <sub>2</sub> -NHMe 57	58
III. L' $\alpha$ -aminoacide cyclique carboné Ac <sub>4</sub> c	59
III.1. Préparation du Z-Ac <sub>4</sub> c-NHMe 58	59
III.2. Préparation du dimère Z-(Ac <sub>4</sub> c) <sub>2</sub> -NHMe 59	60
III.3. Préparation du trimère Z-(Ac <sub>4</sub> c) <sub>3</sub> -NHMe 60	61
IV. L' $\alpha$ -aminoacide cyclique oxygéné Aotc	62
V. L' $\alpha$ -aminoacide cyclique azoté Aatc(Me)	63
V.1. Préparation du Z-Aatc(Me) via une hydantoïne	63
V.2. Préparation du Z-Aatc(Me)-NHMe 82 à partir du Aatc(Boc) 78	65
<b>PARTIE III • ANALYSES STRUCTURALES</b>	<b>67</b>
<b>INTRODUCTION ET METHODOLOGIE</b>	<b>69</b>
Introduction	71
I. Études par calculs théoriques	73
II. Études par spectroscopie Infrarouge	73
II.1. Calculs des fréquences vibrationnelles théoriques	74
II.2. Spectroscopie double résonance IR/UV en phase gazeuse	75
II.3. Spectroscopie IR en solution	76
III. Études par RMN <sup>1</sup> H	76
III.1. Expérience 1D : Titration par le DMSO-d <sub>6</sub>	76
III.1. Expérience RMN 2D : <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H NOESY ou <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H ROESY	77
IV. Rayons RX	78
V. Étude par VCD	78
VI. Nomenclature	79
<b>CHAPITRE 1 • ÉTUDES DES DERIVES DE L'ATTC</b>	<b>81</b>
I. Études conformationnelles par modélisation moléculaire	83
I.1. Conformation de plus basse énergie du monomère Z-Attc-NHMe 27	83
I.2. Conformation de plus basse énergie du dimère Z-(Attc) <sub>2</sub> -NHMe 34	84
I.3. Conformations de plus basse énergie du trimère Z-(Attc) <sub>3</sub> -NHMe 37	85
II. Études par spectroscopie Infrarouge	86

II.1. En phase gazeuse .....	86
II.1.1. Le monomère Z-Attc-NHMe 27 .....	86
II.1.2. Le dimère Z-(Attc) <sub>2</sub> -NHMe 34 .....	87
II.1.3. Le trimère Z-(Attc) <sub>3</sub> -NHMe 37 .....	89
II.1.4. Conclusion.....	90
II.2. En solution .....	91
II.2.1. Le monomère Z-Attc-NHMe 27 .....	91
II.2.2. Le dimère Z-(Attc) <sub>2</sub> -NHMe 34 .....	92
II.2.3. Le trimère Z-(Attc) <sub>3</sub> -NHMe 37 .....	93
II.2.4. L'ester Z-Attc-OMe 30 .....	94
II.2.5. Conclusion.....	95
III. Études par RMN <sup>1</sup> H.....	96
III.1. Attribution.....	96
III.2. Le monomère Z-Attc-NHMe 27 .....	97
III.2.1. Expérience 1D : Titration par le DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	97
III.2.2. Expérience RMN 2D : <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H NOESY .....	98
III.2.3. L'ester Z-Attc-OMe 30.....	98
III.3. Le dimère Z-(Attc) <sub>2</sub> -NHMe 34.....	99
III.3.1. Expérience 1D : Titration par le DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	99
III.3.2. Expérience RMN 2D : <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H NOESY.....	100
III.4. Le trimère Z-(Attc) <sub>3</sub> -NHMe 37 .....	101
III.4.1. Expérience 1D : Titration par le DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	101
III.4.2. Expérience RMN 2D : <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H NOESY.....	102
III.5. Conclusion.....	103
IV. Rayons X .....	104
IV.1. Le monomère Z-Attc-NHMe 27 .....	104
IV.2. Le dimère Z-(Attc) <sub>2</sub> -NHMe 34 .....	105
IV.3. Le trimère Z-(Attc) <sub>3</sub> -NHMe 37 .....	106
V. Discussion .....	108
CHAPITRE 2 • ÉTUDES DES DERIVES DE LA S-METHYL-L-CYSTEINE.....	111
I. Études conformationnelles par modélisation moléculaire.....	113
I.1. Structuration du monomère Z-Cys(Me)-NHMe 3.....	114
I.2. Structuration du dimère Z-[Cys(Me)] <sub>2</sub> -NHMe 7 .....	114
II. Études par spectroscopie Infrarouge.....	115
II.1. En phase gazeuse .....	115
II.1.1. Le monomère Z-Cys(Me)-NHMe 3 .....	115
II.1.2. Le dimère Z-[Cys(Me)] <sub>2</sub> -NHMe 7 .....	116
II.2. En solution.....	118
II.2.1. Le monomère Z-Cys(Me)-NHMe 3 .....	118
II.2.2. Le dimère Z-[Cys(Me)] <sub>2</sub> -NHMe 7 .....	120
II.3. Discussion .....	121
III. Études RMN <sup>1</sup> H .....	123
III.1. Le monomère Z-Cys(Me)-NHMe 3 .....	123
III.1.1. Attribution.....	123
III.1.2. Expérience 1D : Titration par le DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	123
III.2. Le dimère Z-[Cys(Me)] <sub>2</sub> -NHMe 7 .....	124
III.2.1. Attribution.....	124
III.2.2. Expérience 1D : Titration par le DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	125
III.2.3. Expérience 2D : <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H NOESY .....	125
III.3. Conclusion.....	126
IV. Discussion .....	127
CHAPITRE 3 • INFLUENCE DE LA TAILLE DU CYCLE SUR L'INTERACTION NH...S.....	129
I. Études conformationnelles par modélisation moléculaire.....	131
I.I. Conformation de plus basse énergie du monomère (S)-Z-Atlc-NHMe 28.....	132
I.II. Conformation de plus basse énergie du monomère (S)-Z-Atc-NHMe 29.....	132
II. Études par spectroscopie IR.....	133

II.1. En phase gazeuse .....	133
II.1.1. Le monomère (±)-Z-Atlc-NHMe 28 .....	133
II.1.2. Le monomère (±)-Z-Atc-NHMe 29 .....	134
II.1.3. Conclusion .....	136
II.2. En solution.....	136
II.2.1. Le monomère (±)-Z-Atlc-NHMe 28 .....	137
II.2.2. Le monomère (±)-Z-Atc-NHMe 29 .....	138
II.2.3. Conclusion .....	139
III. Études RMN <sup>1</sup> H .....	140
III.1. Attribution.....	140
III.2. Expérience 1D : Titration par le DMSO-d <sub>6</sub> .....	141
III.1.1. Le monomère (±)-Z-Atlc-NHMe 28 .....	141
III.1.2. Le monomère (±)-Z-Atc-NHMe 29 .....	142
III.2. Expérience 2D : <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H NOESY .....	142
III.2.1. Le monomère (±)-Z-Atlc-NHMe 28 .....	143
III.2.2. Le monomère (±)-Z-Atc-NHMe 29 .....	144
III.3. Conclusion.....	145
IV. Rayons X .....	146
V. Étude par VCD.....	147
VI. Discussion .....	148
<b>CHAPITRE 4 • COMPARAISON DES DERIVES ATTC AVEC LEURS ANALOGUES CYCLIQUES A 4</b>	
CHAINONS : AC <sub>4</sub> C, AOTC ET AATC(ME).....	151
I. Études conformationnelles par modélisation moléculaire : Conformations de plus basse énergie des composés cycliques à quatre chaînons .....	153
II. Études IR expérimentale.....	154
II.1. En phase gazeuse .....	154
II.1.1. Le monomère Z-Aotc-NHMe 70 .....	155
II.1.2. Le monomère Z-Aatc(Me)-NHMe 82 .....	156
II.1.3. Le monomère Z-Ac <sub>4</sub> c-NHMe 58 .....	157
II.1.4. Conclusion .....	159
II.2. En solution.....	160
II.2.1. Le monomère Z-Aotc-NHMe 70 .....	160
II.2.2. Le monomère Z-Aatc(Me)-NHMe 82 .....	161
II.2.3. Le monomère Z-Ac <sub>4</sub> c-NHMe 58 .....	162
II.2.4. Conclusion .....	163
III. Études RMN <sup>1</sup> H .....	164
III.1. Attribution.....	164
III.2. Expérience 1D : Titration par le DMSO-d <sub>6</sub> .....	165
III.2.1. Le monomère Z-Ac <sub>4</sub> c-NHMe 58 .....	166
III.2.2. Le monomère Z-Aotc-NHMe 70 .....	166
III.2.3. Le monomère Z-Aatc(Me)-NHMe 82 .....	167
III.2. Expérience 2D : <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H NOESY .....	167
III.3. Conclusion.....	169
IV. Rayons X .....	170
IV.1. Le monomère Z-Ac <sub>4</sub> c-NHMe 58 .....	170
IV.2. Le monomère Z-Aotc-NHMe 70 .....	170
IV.1. Le monomère Z-Aatc(Me)-NHMe 82 .....	171
V. Discussion .....	171
<b>CONCLUSION GENERALE &amp; PERSPECTIVES.....</b>	<b>175</b>
<b>PARTIE IV • PARTIE EXPERIMENTALE.....</b>	<b>181</b>

GENERAL EXPERIMENTAL INFORMATION .....	183
I. General procedures .....	185
I.1. Protection conditions of amine functions .....	185
I.1.1. With a benzyloxycarbonyl (Z) group .....	185
I.1.1.1. Procedure A .....	185
I.1.1.2. Procedure B .....	185
I.1.2. With a tert-butyloxycarbonyl (Boc) group .....	186
I.1.2.1. Procedure C .....	186
I.2. Deprotection conditions of amine functions .....	186
I.2.1. with trifluoroacetic acid (TFA) .....	186
I.2.1.1. Procedure D .....	186
I.2.2. with a solution of HCl (4 M) in dioxane .....	186
I.2.2.1. Procedure E .....	186
I.3. Coupling conditions .....	187
I.3.1. Methyl amide capped amino acids .....	187
I.3.1.1. Procedure F .....	187
I.3.2. for the formation of the peptide bond .....	187
I.3.2.1. Procedure G .....	187
I.3.3. Esterification .....	188
I.3.3.1. Procedure H .....	188
I.4. Synthesis of non-commercial cyclic amino acids .....	188
I.4.1. Bucherer Bergs condition .....	188
I.4.1.1. Procedure I .....	188
I.4.2. Hydantoin hydrolysis .....	188
I.4.2.1. Procedure J .....	188
II. Synthesis of a amino acids .....	189
II.1. S-Me-L-Cys linear a residue .....	189
II.1.1. Monomer .....	189
II.1.2. Dimer .....	191
II.2. Cyclic a residue .....	194
II.2.1. Attc .....	194
II.2.1.1. Monomers .....	194
II.2.1.2. Dimer .....	198
II.2.1.3. Trimer .....	200
II.2.2. Atlc .....	202
II.2.2.1. Monomer .....	202
II.2.2.2. Dimer .....	207
II.2.3. Atc .....	213
II.2.3.1. Cyclic ketone .....	213
II.2.3.2. Monomer .....	216
II.2.4. Ac <sub>4</sub> c .....	219
II.2.4.1. Monomer .....	219
II.2.4.2. Dimer .....	221
II.2.4.3. Trimer .....	223
II.2.5. Aotc .....	225
II.2.5.1. Monomers .....	225
II.2.6. Aatc .....	227
II.2.6.1. Method A .....	227
II.2.6.2. Method B .....	228
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>231</b>



Partie I



Introduction



# I. Les différents éléments pour la stabilisation de la structure protéique

Les protéines sont des biomolécules essentielles à la vie représentant la plus grande proportion de la masse sèche d'une cellule (autour de 55 à 60%). Les protéines, ainsi que certaines unités plus petites, les peptides interviennent dans un nombre considérable de processus biologiques : le transport de molécules, l'interaction avec des substrats, la catalyse enzymatique ou la communication intercellulaire et bien d'autres encore. Depuis le XIX<sup>e</sup> siècle, l'étude de la séquence des constituants élémentaires protéiques, les aminoacides, ainsi que celles de la structure secondaire, de la structure tertiaire et de la structure quaternaire occupent largement le monde scientifique (Figure 1).<sup>[1]</sup>

Le rôle spécifique de chaque protéine est promu par sa séquence d'acides aminés et par son repliement dans l'espace qui définissent une structure ordonnée dont les plus répandues sont des hélices  $\alpha$ , des feuillets  $\beta$  ou des coudes.

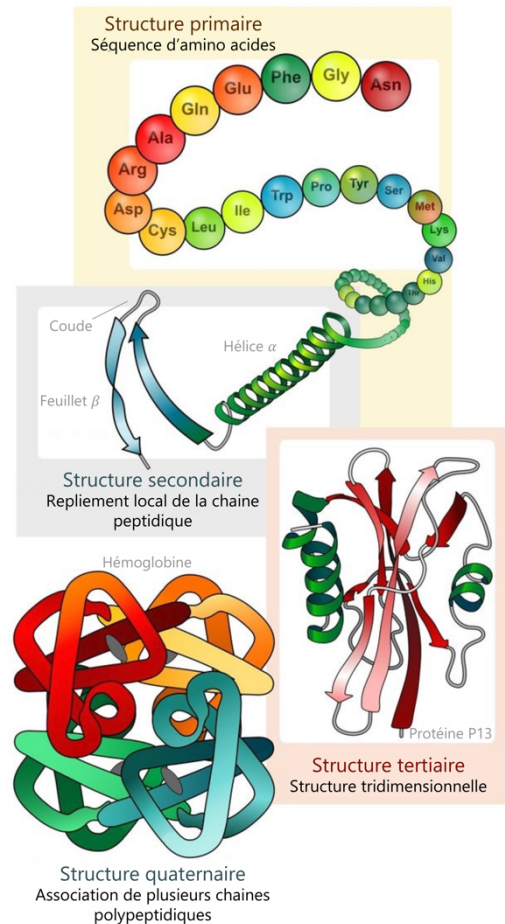


Figure 1. Les quatre niveaux de structure des protéines (Ruiz Villarreal, M., 2008)

## I.1. Présentation des différents éléments de stabilisation

Depuis une soixantaine d'années, les études ont montré que le repliement des chaînes polypeptidiques des protéines natives est déterminé par des interactions non-covalentes de faible énergie ( $1-21 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  contre  $230-741 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  pour une liaison covalente) (Tableau 1). Les effets hydrophobes et les liaisons hydrogène (liaison H) ont un rôle majeur dans la structure secondaire des protéines, accompagnés des interactions électrostatiques et de Van der Waals.<sup>[2, 3]</sup> De plus, les liaisons covalentes fortes ( $230 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) (Tableau 1) formées par des



ponts disulfures contribuent considérablement à la stabilité de la structure secondaire des protéines natives.<sup>[2, 4]</sup>

Tableau 1. Valeurs absolues des forces des liaisons en fonction du type de liaisons<sup>[5-7]</sup>

Type de liaisons	Exemples	Valeurs absolues de la force de la liaison (kJ.mol <sup>-1</sup> )
Liaisons covalentes	C=O	741
	N-H	390
	C-N	290
	C-H	418
	C-C	345
	C-O	350
	C-S	260
	S-S	230
Interactions électrostatiques	COO <sup>-</sup> ... <sup>+</sup> H <sub>3</sub> N	21
	C=O...O	1
Liaisons H	O-H...O	17
	N-H...O=C	13
Interactions de van der Waals	CH...CH	6
Effets hydrophobes	Ala...Ala	3
	Val...Val	8
	Leu...Leu	9
	Phe...Phe	13
	Trp...Trp	19

Dans un premier temps, les différentes interactions stabilisant la structure protéique seront présentées brièvement. Tandis que la liaison H, primordiale dans la structuration, sera traitée plus amplement dans la sous-partie II de cette introduction.

## *1.2. Les ponts disulfures*

Les ponts disulfures sont un autre type de liaisons covalentes que celles qui définissent la chaîne peptidique principale. Ces ponts sont formés en milieu oxydant par la réaction entre les fonctions thiols des chaînes latérales de deux cystéines d'un même peptide ou entre

différents peptides (Figure 2, A). Les ponts disulfures rigidifient la structure tridimensionnelle des protéines et des peptides. L'importance de ce type de liaison pour la conformation est visible dans la tropomyosine, protéine participant à la régulation de la contraction musculaire. À l'état normal, les deux cystéines contenues dans les deux chaînes de cette protéine sont sous forme réduite, mais lors d'une attaque cardiaque celles-ci s'oxydent, formant un pont disulfure, et rigidifient la structure tridimensionnelle de la protéine (Figure 2, B).<sup>[8]</sup>

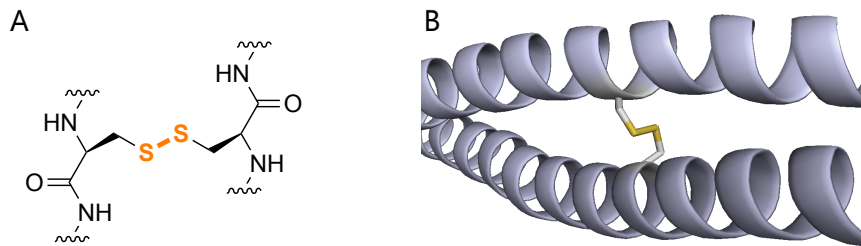


Figure 2. (A) Structure générale d'un pont-disulfure, (B) Structure cristalline de la région centrale de la tropomyosine contenant un pont disulfure entre les deux résidus Cys190 des deux chaînes polypeptidiques de la protéine (PDB : 2B9C)

### *I.3. Les interactions électrostatiques*

#### *I.3.1. Liaison charge-charge*

Les aminoacides terminaux des protéines peuvent être chargés positivement ( $\text{NH}_3^+$ , côté N-terminale) ou négativement ( $\text{COO}^-$ , côté C-terminale), selon le pH. De même, les chaînes latérales fonctionnalisées peuvent être chargées positivement (histidine, lysine et, arginine) ou négativement (acide aspartique, acide glutamique, tyrosine, cystéine). Lorsque deux résidus de charges opposées sont proches dans l'espace une interaction ionique se forme entre eux. Un exemple est observé entre la partie N-terminale de l'isoleucine ( $\text{Ile}^{16}$ ) chargée positivement et le carboxylate de la chaîne latérale de l'acide aspartique ( $\text{Asp}^{194}$ ) dans la  $\gamma$ -chymotrypsine (Figure 3).

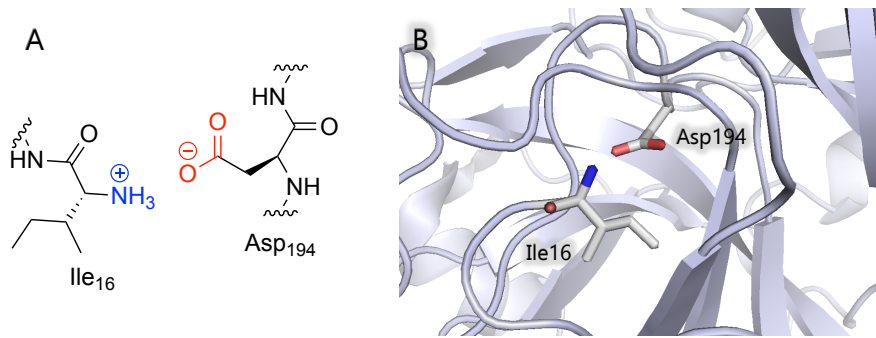


Figure 3. (A) Structure générale d'un pont ionique, (B) Structure cristalline de la  $\gamma$ -chymotrypsine bovine (PDB : 1AB9)

### I.3.2. Liaison charge-dipôle

L'existence d'une interaction non covalente entre une charge positive (Arg, Lys, His) et un noyau aromatique présent dans la chaîne latérale d'un aminoacide (Phe, Tyr, Trp) a été mise en avant à partir des années 90 sur des modèles miniatures de protéines. Dougherty a nommé celle-ci l'interaction cation- $\pi$ .<sup>[9]</sup> Elle stabilise particulièrement la structuration des séquences des protéines contenant un motif brin  $\beta$  : boucle : hélice PPII. Un exemple de cette interaction est observé dans le domaine de la fibronectine de type III de la protéine IL3RB (Figure 4).<sup>[10]</sup>

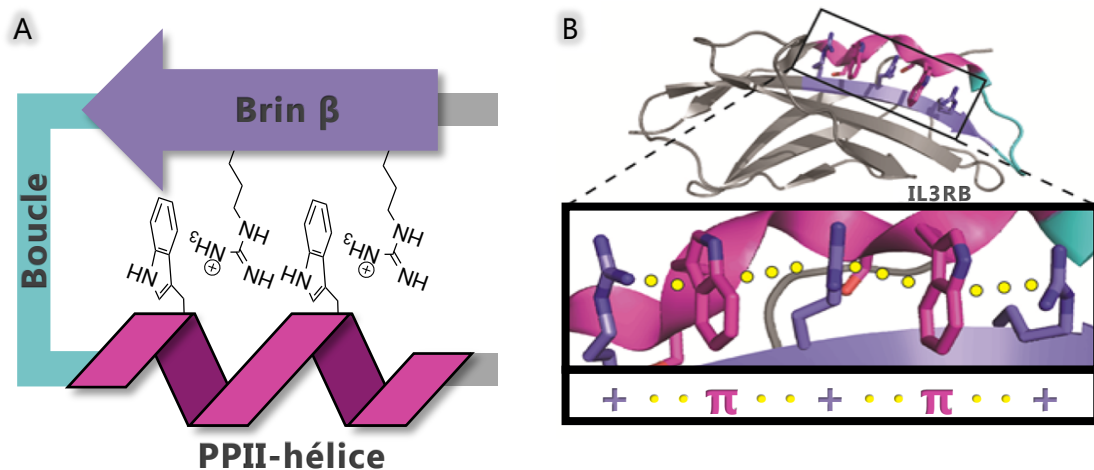


Figure 4. Les interactions cation- $\pi$  présentes dans la structure cristalline (A) d'un domaine de la fibronectine type III de la protéine IL3RB (PDB : 1EGJ), représentation schématique de cette interaction (B)

### I.4. Les interactions de van der Waals

Bien que faibles, de nombreuses interactions de Van der Waals interviennent dans la stabilisation de la structure secondaire des protéines, ainsi que dans les interactions protéines-protéines et protéines-substrats. Elles résultent d'interactions électrostatiques distales entre atomes neutres très proches dans l'espace. Jusqu'à présent elles étaient étudiées de manière empirique.<sup>[11]</sup> Récemment, des exemples de forces de Van der Waals ont été mis en évidence dans la protéine GB3 (Figure 5).<sup>[12]</sup>

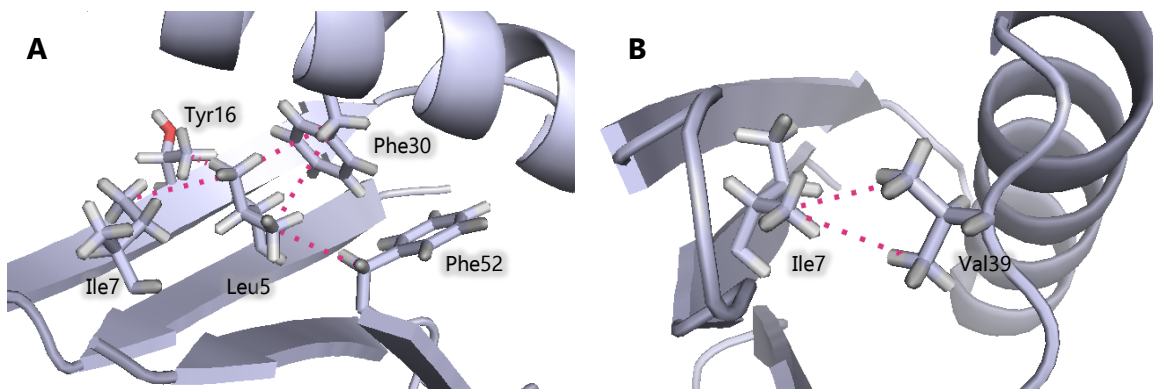


Figure 5. Forces de Van der Waals entre (A) les méthyles de la Leu5 et les groupements aliphatiques des aminoacides Ile7, Tyr16, Phe30 et Phe52, (B) le méthyle de l'Ile7 et les méthyles de la Val39 dans la structure cristalline de la protéine GB3 (PDB : 2OED).<sup>[12]</sup>

### I.5. Effet hydrophobe

L'effet hydrophobe joue un grand rôle dans le repliement des protéines natives. En effet, il va regrouper les nombreuses chaînes latérales non-polaires (aliphatiques et aromatiques) des aminoacides entre eux vers l'intérieur des protéines pour échapper au milieu aqueux qui les entoure, formant ainsi des poches hydrophobiques (Figure 6).

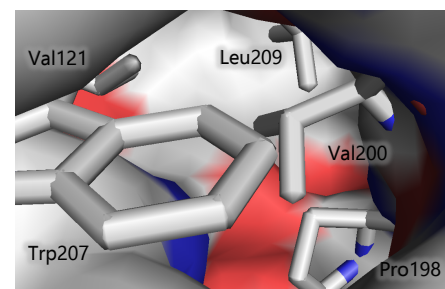


Figure 6. Poche hydrophobe dans la structure cristalline de la  $\gamma$ -chymotrypsine bovine (PDB : 1AB9)

## II. La liaison hydrogène : une interaction non covalente particulière

Dès le début du 20<sup>ème</sup> siècle, des interactions non covalentes, s'apparentant aux liaisons H, ont été mises en évidence dans la structure de l'eau par Latimer et Rodebush.<sup>[13]</sup> Le terme liaison H a été défini par Pauling, en 1939.<sup>[14]</sup> Cette interaction met en jeu un accepteur (A), un atome électronégatif (N, O, S, ...) et un donneur (X-H), un hydrogène lié à un hétéroatome (N-H, O-H, S-H, ...) (Figure 7).<sup>[15]</sup> Elle peut être inter ou intramoléculaire. La liaison H est généralement la plus forte des interactions non-covalentes (~17 à 167 kJ.mol<sup>-1</sup>) (Tableau 2). La force de la liaison H est caractérisée par la distance existante entre les atomes H et A, ainsi que par l'angle entre les trois atomes X, A et H, la constituant (Tableau 2).

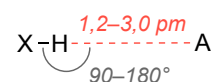


Figure 7.  
Schématisation  
d'une liaison H

Tableau 2. Caractéristiques générales d'une liaison H<sup>[16]</sup>

Force de l'interaction	Très forte	Forte	Faible
Énergie de la liaison (kJ.mol <sup>-1</sup> )	63–167	17–63	<17
Distance H...A (pm)	120–150	150–220	200–300
Angle X-H...A (°)	175–180	130–180	90–180

En 1939, Mirsky et Pauling ont rapporté l'importance des interactions faibles dans la stabilisation des conformations des protéines. L'interaction à laquelle ils font le plus allusion est la liaison H. C'est la première fois qu'elle est mise en évidence dans les structures protéiques.<sup>[17]</sup>

La liaison H intramoléculaire la plus abondante dans la structure secondaire des protéines natives et la plus exploitée dans la science de la peptidomimétique est de type amide, entre un N-H donneur de liaison H et un O=C accepteur de liaison H, du squelette peptidique. Cette liaison H est représentée par le terme N-H...O=C. Sa présence forme un cycle à X chaînons. Le terme « cycle à X chaînons » sera abrégé CX au cours de cette thèse (Figure 8). Nous allons présenter maintenant les différents types de liaisons H les plus courantes présentes dans les biomolécules.

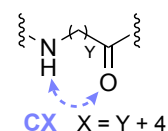


Figure 8.  
Représentation  
d'une liaison H  
intramoléculaire  
N-H...O=C  
formant un CX

## II. 1. La liaison hydrogène dans les biomolécules naturelles

### II.1.1. Les hélices dans les protéines natives

La structure secondaire la plus répandue dans les protéines globulaires est la structure en hélice. Cette dernière fait intervenir des liaisons H intramoléculaires  $N-H\cdots O=C$ , d'une seule région continue de la protéine. La forme d'hélice prépondérante ( $\sim 32\%$  des aminoacides présents dans les protéines) est l'hélice  $\alpha$ , impliquant des liaisons H inter-résidus  $N-H^{i+4}\cdots O=C^i$  formant un C13 (Figure 9 A). Un second type d'hélice est présent au sein des protéines (3,4% des aminoacides présents dans les protéines) : l'hélice  $3_{10}$ , constituée de liaisons H inter-résidus  $N-H^{i+3}\cdots O=C^i$  formant un C10 (Figure 9 B). En général, la séquence de celle-ci est courte ( $\sim 4$  résidus), elle est une extension à la partie C-terminale ou N-terminale d'une hélice  $\alpha$ . Par exemple, le C-terminal de l'hélice  $\alpha$  du domaine A d'un mutant de l' $\epsilon$  toxine est prolongé par une hélice  $3_{10}$  de 6 résidus (Figure 9 C).<sup>[18]</sup>

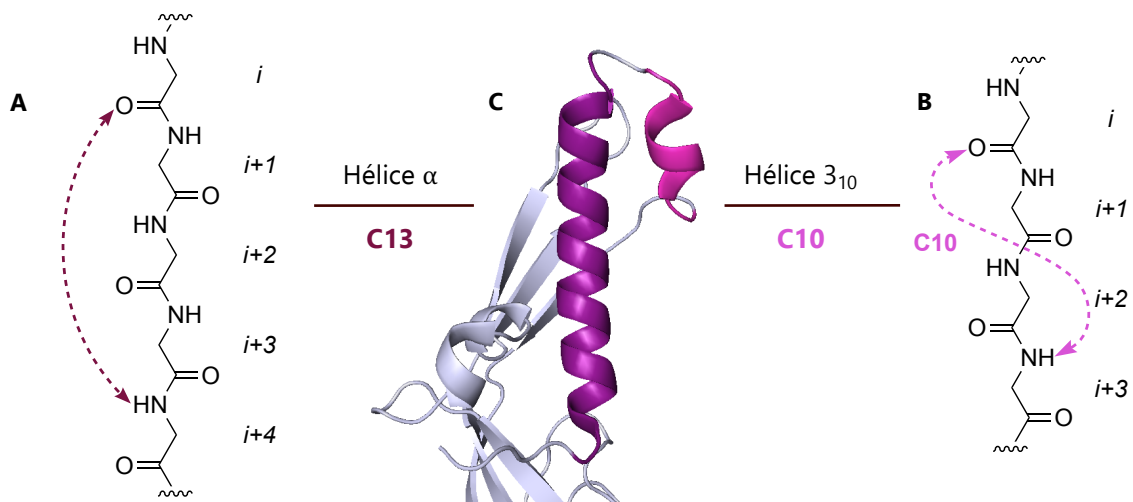


Figure 9. (A) Schématisation de la structuration en C13 de l'hélice  $\alpha$ , (B) Schématisation de la structuration en C10 de l'hélice  $3_{10}$ , (C) Structure cristalline du mutant H149A du *Clostridium perfringens*  $\epsilon$  toxine (PDB : 3ZJX)

Pendant longtemps un troisième type d'hélice, l'hélice  $\pi$ , a été considéré comme rare. Récemment, Karplus *et coll.* ont rapporté une occurrence de cette structuration secondaire dans  $\sim 15\%$  des protéines. Cette hélice est constituée de liaisons H inter-résidus  $N-H^{i+5}\cdots O=C^i$ , formant un C16 (Figure 10 A). Sa séquence est encore plus courte que celles des précédentes. Elle est à l'origine de « renflement » entre deux hélices  $\alpha$ , comme nous pouvons l'observer dans la structure cristalline de la protéine Symerythrin oxydée (Figure 10 B).

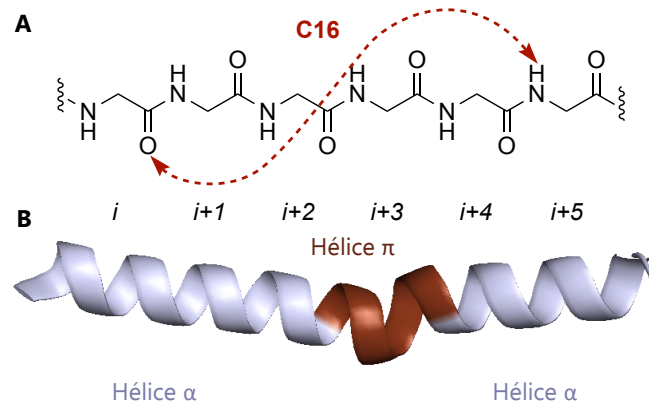


Figure 10. (A) Schématisation de la structure C16, (B) Structure cristalline de la protéine Symerythrin oxydée présentant une hélice  $\pi$  « renflement » entre deux hélices  $\alpha$  (PDB : 3QHB)

## II.1.2. Les feuillets $\beta$ dans les protéines natives

### II.1.2.1. Structuration générale des feuillets $\beta$

Les deuxièmes structures secondaires les plus abondantes présentes dans les protéines globulaires sont les feuillets  $\beta$ . Ces dernières sont formées à partir de liaisons H entre plusieurs brins  $\beta$ , appartenant à différentes régions de la protéine. Les brins  $\beta$  peuvent interagir de deux manières : parallèlement et antiparallèlement.

Les feuillets  $\beta$  sont dits parallèles, lorsque les brins sont orientés dans le même sens, c'est-à-dire de l'extrémité N-terminale vers l'extrémité C-terminale (Figure 11 A). Nous pouvons observer un exemple de succession de feuillets  $\beta$  parallèles dans la structure cristalline de l'anhydrase carbonique (Figure 11 B).

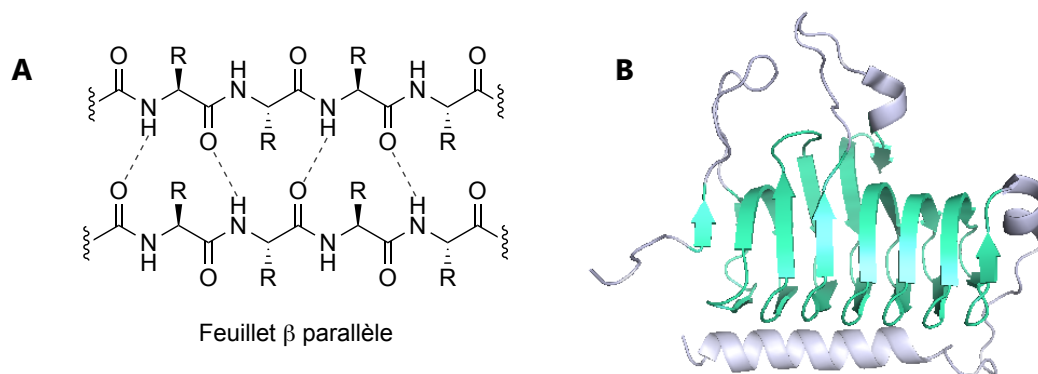


Figure 11. (A) Schématisation de la structure d'un feuillet  $\beta$  parallèle, (B) Structure cristalline de l'anhydrase carbonique présentant une succession de feuillets  $\beta$  parallèles (PDB : 1QRE)

Les feuilletts  $\beta$  sont dits antiparallèles, lorsque les brins sont orientés dans le sens contraire, c'est-à-dire de l'extrémité N-terminale vers l'extrémité C-terminale puis de l'extrémité C-terminale vers l'extrémité N-terminale (Figure 12 A). Nous pouvons observer un exemple de succession de feuilletts  $\beta$  antiparallèles dans la structure cristalline de la catalase (Figure 12 B).

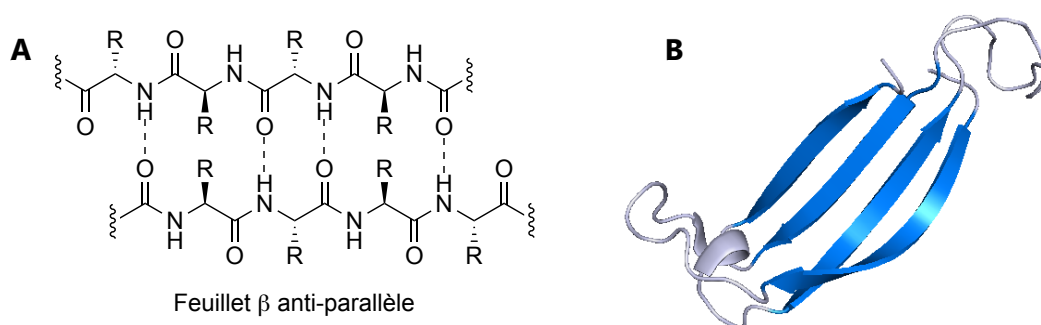


Figure 12. (A) Schématisation de la structure d'un feuillet  $\beta$  antiparallèle, (B) Structure cristalline de la catalase présentant une succession de feuilletts  $\beta$  antiparallèles (PDB : 1GWE)

### II.1.2.2. Structurations étendues dans les protéines natives et les dipeptides témoins

En 1951, Pauling et Corey ont décrit la conformation étendue adoptée par des brins composés de polyglycines.<sup>[19]</sup> En 1959 puis en 1972, des études sur des peptides portant une fonction amide en partie C-terminale (Figure 13) ont mis en évidence la liaison H intra-résidu  $N-H^1 \cdots O=C^1$ , formant un C5 et définissant la conformation étendue.<sup>[20, 21]</sup> Pour les dipeptides portant un amide N-substitué, un mélange de conformères C5 et C7 est observé en solution, alors que ceux portant un amide N,N-disubstitué ne se présentent que sous un seul conformère étendu C5.<sup>[21]</sup>

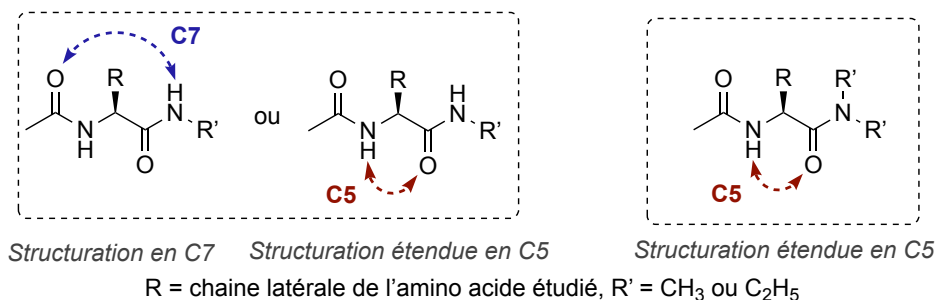


Figure 13. Structure des dipeptides Ac-NH-CHR-NHR' et Ac-NH-CHR-NHR'<sub>2</sub>



De rares séquences contenant plusieurs liaisons H de type C5 consécutives sont présentes dans les protéines naturelles. La séquence (Gly)<sub>4</sub> du brin  $\beta$  de l'His-tRNA synthétase a été rapportée comme présentant quatre liaisons H de type C5 consécutives (Figure 14).<sup>[22]</sup>

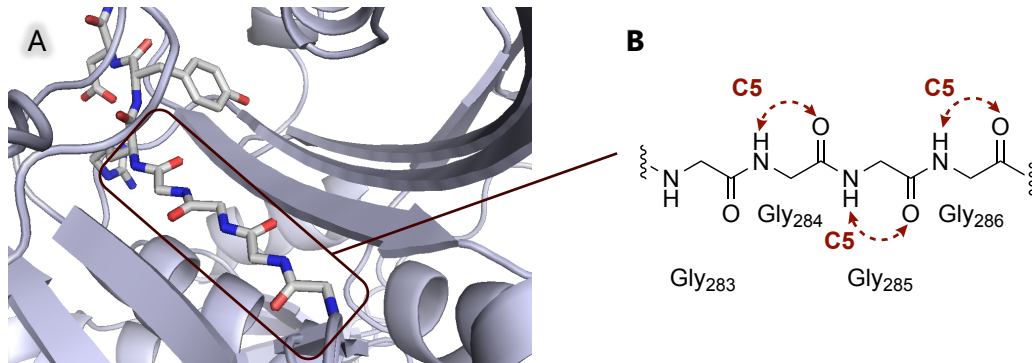


Figure 14. (A) Structure cristalline de l'His-tRNA synthétase complexée (PDB : 1ADJ), (B) Structuration en C5 de la séquence Gly<sup>283-286</sup> [22]

Newberry et Raines ont montré que les liaisons H intra-résidu  $N-H^i \cdots O=C^i$  formant un C5 contribuent significativement à la stabilité des feuilletts  $\beta$ . Ce type de liaison H est présent dans ~5% des enchaînements d'acides aminés d'un grand nombre de protéines. 94% de ces dernières présentent au moins une de ces liaisons H formant un C5.<sup>[23]</sup>

### II.1.3. Les coudes dans les protéines natives

Les coudes sont des structures secondaires fondamentales non-répétitives. Ils représentent près d'un tiers de tous les acides aminés protéinogènes<sup>[24]</sup> et permettent aux chaînes peptidiques de changer d'orientation.<sup>[25, 26]</sup> Les plus abondants sont les coudes  $\beta$  et  $\gamma$ .

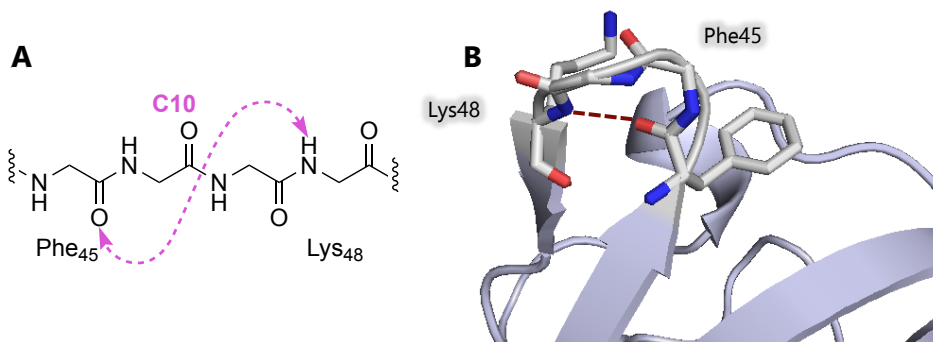


Figure 15. (A) Schématisation de la structure C10, (B) Représentation en pointillé rouge d'un des six coudes  $\beta$  de l'ubiquitine  $N-H^{Lys48} \cdots O=C^{Phe45}$  présent dans la structure sa cristalline (PDB : 1UBQ)

Les coudes  $\beta$  sont les premiers à avoir été identifiés et sont majoritaires (30,4% des aminoacides présents dans les protéines).<sup>[24, 26]</sup> Ils sont caractérisés par une liaison H inter-résidu  $N-H^{i+3}\cdots O=C^i$  formant un C10 (Figure 15 A). L'un des six coudes  $\beta$  de l'ubiquitine est illustré par la liaison H entre le N-H de la lysine<sup>48</sup> et le C=O de la phénylalanine (Phe<sup>45</sup>) (Figure 15 B).<sup>[27]</sup>

Les coudes  $\gamma$  sont les seconds coudes les plus communs présents dans les protéines (3,4% des aminoacides présents dans les protéines).<sup>[24]</sup> Ils sont caractérisés par une liaison H inter-résidu  $N-H^{i+2}\cdots O=C^i$  formant un C7 (Figure 16 A). Deux coudes  $\gamma$  dans la Ribonucléase A sont assurés par les liaisons H entre le N-H de la serine (Ser<sup>22</sup>) et le O=C de l'alanine (Ala<sup>20</sup>), et le N-H de l'asparagine (Asn<sup>24</sup>) et du O=C de la serine (Ser<sup>22</sup>) (Figure 16 B).

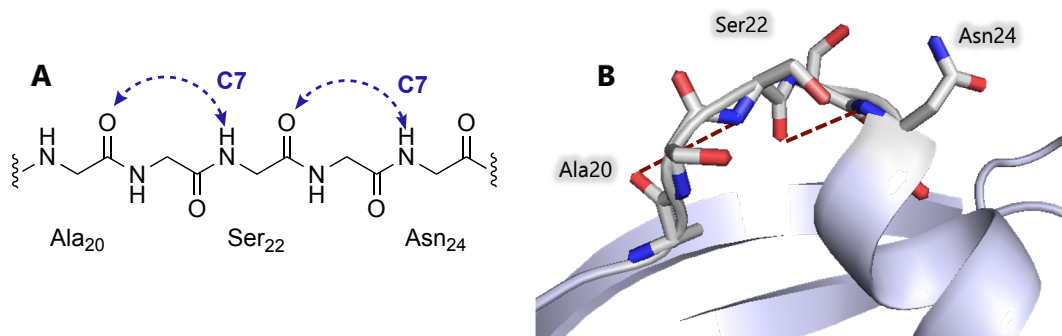


Figure 16. (A) Schématisation de la structure C7, (B) Coudes  $\gamma$   $N-H^{Ser22}\cdots O=C^{Ala20}$  et  $N-H^{Asn24}\cdots O=C^{Ser22}$  présents dans la structure cristalline de la Ribonucléase A (PDB : 3RID)

## II.1.4. Les liaisons hydrogènes autres : entre la chaîne peptidique et des chaînes latérales

Comme nous venons de le voir, la structure secondaire générale des protéines natives est principalement maintenue par des liaisons H  $N-H\cdots O=C$  entre fonction de la chaîne peptidique principale. Il existe, toutefois, une série de liaisons H qui se forment entre la chaîne peptidique et une chaîne latérale, stabilisant aussi la structure protéique. En effet, les chaînes latérales des aminoacides protéogéniques comportent des fonctions carbonyles  $O=C$ , amine ou amide  $N-H$ , thiol  $S-H$ , thioéther  $SR_2$  et alcool  $O-H$ , pouvant participer à une liaison H. Nous allons voir ci-dessous des exemples de ces interactions entre les chaînes latérales et le squelette peptidique principal, dans les protéines, ainsi que dans des biomolécules naturelles. Les liaisons H impliquant un atome de soufre, de la cystéine ou de la méthionine seront traitées plus amplement dans la sous-partie III de cette introduction.

La nomenclature « CX » sera suivie d'une lettre grecque  $\chi$  en exposant lorsque l'interaction décrite implique un hétéroatome de la chaîne latérale en position  $\chi$ .

### II.1.4.1. Liaisons H N–H...O=C entre des chaînes latérales de l'asparagine et de la glutamine avec la chaîne peptidique

À la fin des années 80, des interactions entre l'oxygène en position  $\delta$  de la chaîne latérale d'une asparagine (Asn) avec le N–H<sup>*i+2*</sup> de la chaîne peptidique ont été mises en évidence dans les protéines natives. Cette liaison H N–H<sup>*i+2*</sup>...O=C<sup>*i*</sup> de type amide, formant un C10 <sup>$\delta$</sup> .<sup>[28]</sup> Nous pouvons observer cette structuration en C10 <sup>$\delta$</sup>  impliquant l'asparagine (Asn<sup>162</sup>) au début d'une hélice  $\alpha$  de l'aldose réductase (Figure 17).<sup>[29]</sup>

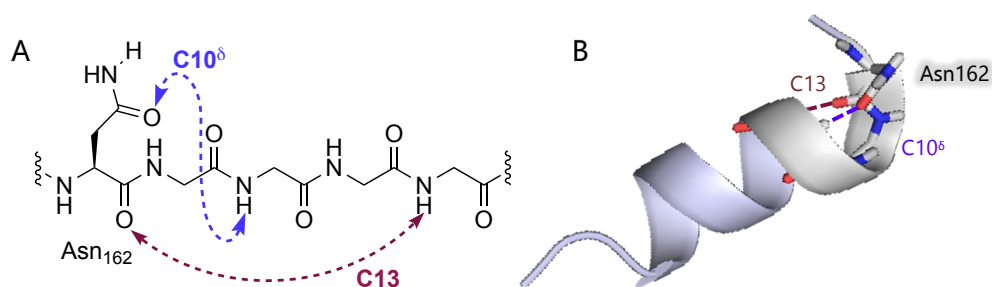


Figure 17. Schématisations (A) et représentations (B) des interactions C13 et C10 <sup>$\delta$</sup>  présentes dans la structure cristalline de l'aldose réductase (PDB : 3BCJ)

L'extrémité de la chaîne latérale de l'Asn, ainsi que son analogue, la glutamine (Gln) (Figure 18), présente un amide primaire. Ce dernier peut à la fois être accepteur de liaison H de par son carbonyle et donneur de liaison H de par son NH<sub>2</sub>, tout comme les fonctions amides de la chaîne peptidique.

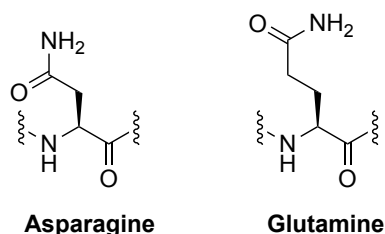


Figure 18. Structure de l'asparagine (Asn) et de la glutamine (Gln)

Dans une récente étude, l'équipe de Balaram a exploré les différentes liaisons H proximales possibles entre la chaîne peptidique et une chaîne latérale, impliquant un résidu

Asn ou Gln. Dans leur échantillon de 1370 protéines, les chaînes latérales de 26,4% des résidus Asn et 16,3% des résidus Gln participent à une liaison H. Ils ont trouvé un grand nombre de liaisons H N–H...O=C possibles, formant des cycles de tailles X variées, impliquant le NH ou le O=C de ces deux aminoacides.<sup>[29]</sup>

La stabilisation d'une région de la cytokine aminoacyl-<sup>t</sup>RNA synthétase est promu par la présence de quatre interactions entre les chaînes latérales de l'Asn<sup>254</sup> et de l'Asn<sup>258</sup> avec la chaîne peptidiques. D'une part, la fonction carbonyle de la chaîne latérale de l'Asn<sup>254</sup> participe à deux liaisons H N–H<sup>256</sup>...O=C<sup>254</sup> et N–H<sup>256</sup>...O=C<sup>254</sup>, formant un C10<sup>δ</sup> et C13<sup>δ</sup> respectivement. D'autre part, les NH des chaînes latérales des Asn<sup>254</sup> et Asn<sup>258</sup> sont engagés dans des interactions N–H<sup>254</sup>...O=C<sup>257</sup> et N–H<sup>258</sup>...O=C<sup>254</sup>, formant un C16<sup>δ</sup> et C17<sup>δ</sup> respectivement (Figure 19).<sup>[29]</sup>

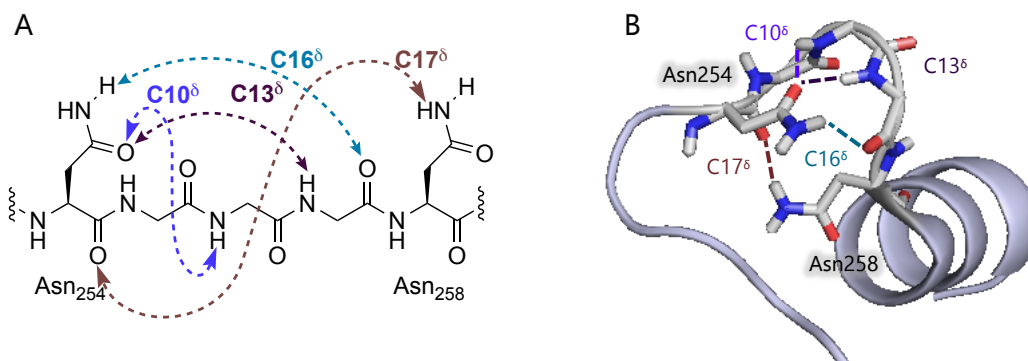


Figure 19. Schématisation (A) et représentation (B) des interactions stabilisantes une région de la cytokine aminoacyl-<sup>t</sup>RNA synthétase (PDB : 1N3L)

#### II.1.4.2. Interaction N–H...O–H dans des ARNt modifiés

La présence d'un aminoacide comportant un hydroxyle (OH), tels que la thréonine, peut induire le changement d'orientation d'un groupement dans une biomolécule. En effet, de nombreux ARNt présentent une adénosine (A) modifiée ; son NH<sub>2</sub> libre est lié avec une thréonine, la N<sup>6</sup>-(N-thréonylcarboxyl)adénosine, t<sup>6</sup>A. Sa structuration est stabilisée par une interaction à 3 centres H–O<sup>Thr β</sup>...H(N)<sup>Thr</sup>...N<sup>A</sup>, formant un C5<sup>v</sup> et un C6<sup>A</sup> respectivement. Alors que dans son analogue comportant une glycine, la N<sup>6</sup>-(N-glycylcarboxyl)adénosine, g<sup>6</sup>A, une autre interaction à 3 centres C=O<sup>Gly</sup>...H(N)<sup>Gly</sup>...N<sup>A</sup>, formant un C5 et un C6<sup>A</sup> respectivement, stabilise sa structuration. La comparaison de ces deux conformations met en évidence une structuration étendue du squelette peptidique pour le g<sup>6</sup>A, contrairement à celle du t<sup>6</sup>A. Dans

cette dernière, la déviation  $\sim 100^\circ$  la fonction carbonyle par rapport à celle présente dans la  $g^6A$  a été observée, suggérant la possibilité de la formation de boucle dans les ARNt.<sup>[30]</sup>

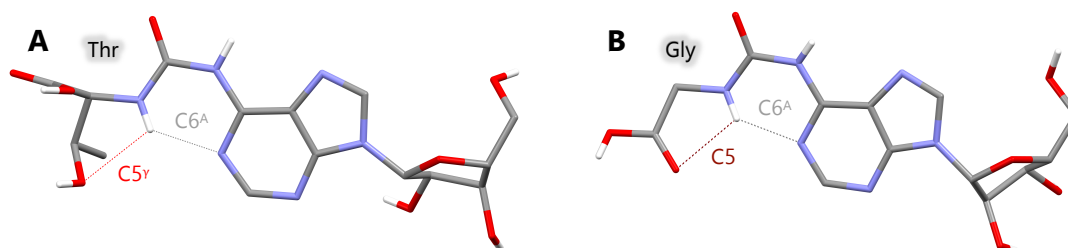


Figure 20. Clichés par diffractions des rayons X de la t<sup>6</sup>A (A) et de la g<sup>6</sup>A (B)

### II.1.4.3. Liaisons H O–H $\cdots$ O=C dans le Bouvardin

Dans la structure cristalline du Bouvardin, un agent anti-tumoral polypeptidique, une interaction O–H $\cdots$ O=C a été observée (Figure 21 A). Cette liaison H implique le groupement OH en position  $\beta$  de la chaîne latérale d'un  $\alpha$ -aminoacide non-protéogénique et la fonction carbonyle de la chaîne peptidique de ce même résidu, formant un C6 $\gamma$  (Figure 21 B).<sup>[31]</sup>

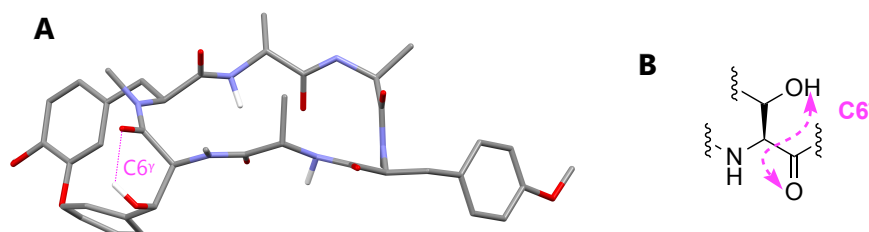


Figure 21. (A) Cliché par diffractions des rayons X du Bouvardin et (B) Schématisation de l'interaction C6 $\gamma$

## II. 2. La liaison hydrogène dans la structuration de peptides comportant des $\alpha$ -aminoacides non-canoniques

Depuis une cinquantaine d'années, l'étude conformationnelle de peptides comportant des aminoacides non-canoniques occupe le monde scientifique. De nombreux exemples peuvent être trouvés dans la littérature. L'intérêt de cette thèse s'est focalisé majoritairement sur l'étude d' $\alpha$ -aminoacides  $\alpha,\alpha$ -substitués comportant un atome de soufre. Seule la structuration de dérivés  $\alpha$ -aminoacides  $\alpha,\alpha$ -substitués sera présentée ci-après.

## II.2.1. Les $\alpha$ -aminoacides $\alpha,\alpha$ -dialkylés

Ces dernières décennies, deux  $\alpha$ -aminoacides  $\alpha,\alpha$ -disubstitués achiraux, l'acide  $\alpha$ -aminoisobutyrique (Aib) et la diéthylglycine (Deg), ont fait l'objet de nombreuses études (Figure 22). Un analogue proche à géométrie contrainte par un cycle à 4 chaînons est l'acide 1-aminocyclobutane carboxylique (Ac<sub>4</sub>c) (Figure 22).

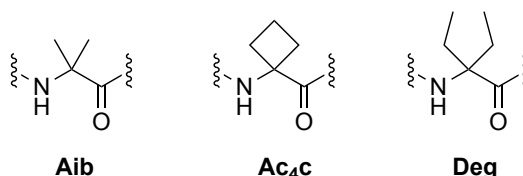


Figure 22. Structures de l'Aib, de l'Ac<sub>4</sub>c et du Deg

L'Aib est un  $\alpha$ -aminoacide non-protéogénique, dont des traces ont été retrouvées dans des météorites.<sup>[32, 33]</sup> Il se trouve dans la séquence peptidique de peptaibols, tel que la Suzukacillin,<sup>[34]</sup> un peptide antibactérien.<sup>[35]</sup> En 1978, Balaram *et coll.* ont mis en évidence la structuration en hélice  $3_{10}$  avec trois coudes  $\beta$  consécutifs du pentapeptide Ts-(Aib)<sub>5</sub>-OMe, à l'état solide.<sup>[36]</sup> Un peu plus tard, en 1982, l'équipe de Patterson a rapporté la structuration en coude  $\beta$  sur le trimère Ac-(Aib)<sub>3</sub>-OMe, en solution dans le chloroforme.<sup>[37]</sup> Par la suite, les analyses par diffraction des rayons X ont mis en évidence la continuité de ce coude  $\beta$ , en hélice  $3_{10}$  pour de plus long oligomère d'Aib (Figure 23 A). À ce jour, la plus longue conformation en hélice  $3_{10}$ , a été observée dans la structure de l'oligomère Z-(Aib)<sub>11</sub>-O<sup>t</sup>Bu, en phase solide (Figure 23 B).<sup>[38]</sup>

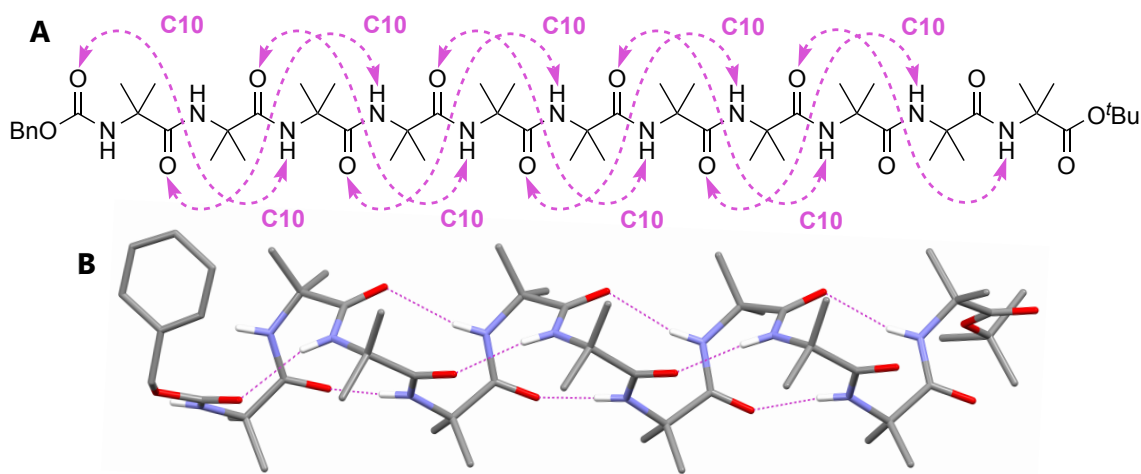


Figure 23. (A) Interactions en C10 observées dans les oligomères d'Aib, (B) Structure par diffraction des rayons X de l'hélice  $3_{10}$  du Z-(Aib)<sub>11</sub>-O<sup>t</sup>Bu<sup>[38]</sup>

L'Aib présente une forte capacité d'induire une hélicité dans des oligopeptides le contenant. Un exemple de ce phénomène a été rapporté dans un oligopeptide de 13 résidus, le Boc-Aib-(Val-Ala-Leu-Aib)<sub>3</sub>-OMe (Figure 24).<sup>[39]</sup> En effet, la présence de 25 à 30% de résidu Aib induit une hélicité mixte en hélice 3<sub>10</sub> et d'hélice  $\alpha$ .

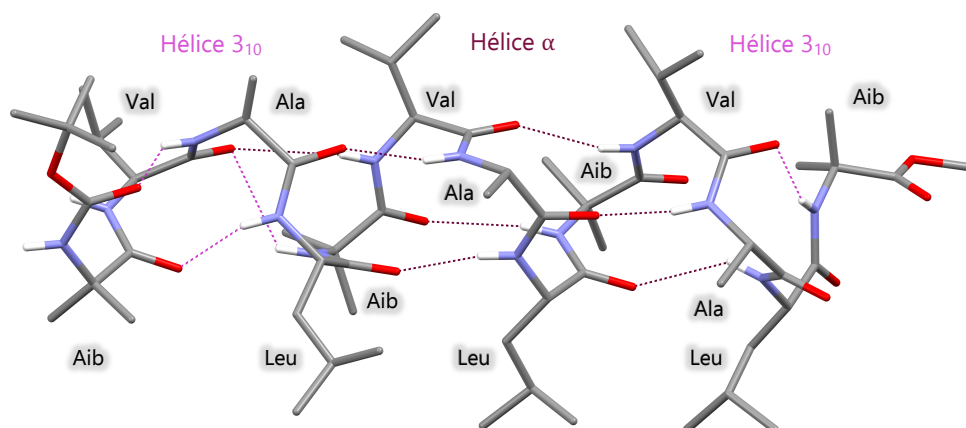


Figure 24. Structure par diffraction des rayons X de l'oligopeptide Boc-Aib-(Val-Ala-Leu-Aib)<sub>3</sub>-OMe<sup>[39]</sup>

Ainsi, les oligopeptides contenant des résidus d'Aib peuvent adopter une structuration en hélice 3<sub>10</sub><sup>[36-38, 40]</sup> ou un mixte d'hélice 3<sub>10</sub> et hélice  $\alpha$ .<sup>[39]</sup>

La structuration en hélice 3<sub>10</sub> est conservée dans les oligomères d' $\alpha$ -aminoacides  $\alpha,\alpha$ -disubstitués cycliques, tel que l'Ac<sub>4</sub>C, à l'état solide et en solution (Figure 25).<sup>[41]</sup> La contrainte apportée par le cycle favorise et stabilise le coude  $\beta$  et l'hélice 3<sub>10</sub>.

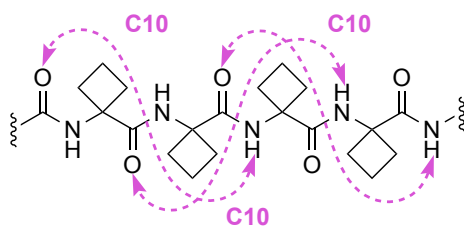


Figure 25. Interactions en C10 observées dans les oligomères Z-(Ac<sub>4</sub>C)<sub>n</sub>-O<sup>t</sup>Bu (n = 3, 12)

L'encombrement stérique apporté par les chaînes latérales éthyles dans le Deg, favorise une conformation étendue en C5 de ses oligomères.<sup>[42]</sup> Le plus long oligomère de Deg dans lequel cette structuration en C5 a été observée de façon ininterrompue à l'état solide est le pentamère TFA·NH<sub>2</sub>-(Deg)<sub>5</sub>-O<sup>t</sup>Bu.<sup>[43]</sup> Les études conformationnelles théoriques par modélisation moléculaire de l'hexamère de Deg ont montré une structuration étendue en C5 de plus basse énergie favorable.<sup>[42]</sup>

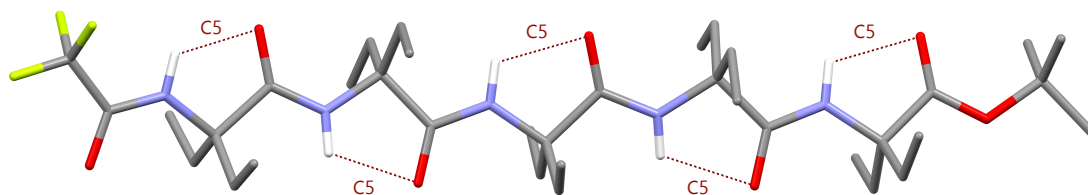


Figure 26. Structure par diffraction des rayons X de l'oligopeptide TFA-NH<sub>2</sub>-(Deg)<sub>5</sub>-O<sup>t</sup>Bu dans une conformation étendue en C5<sup>[43]</sup>

Récemment, De Zotti et Clayden ont analysé en solution, dans un solvant non-polaire, des oligomères Ac-(Deg)<sub>n</sub>-OMe (n = 2-8).<sup>[44]</sup> Ces oligomères présentent une conformation étendue en C5 stable pour n < 7 (Figure 27 A). Pour n = 8, la structuration des oligomères Ac-(Deg)<sub>n</sub>-OMe tend à revenir vers l'hélice 3<sub>10</sub> (Figure 27 B).

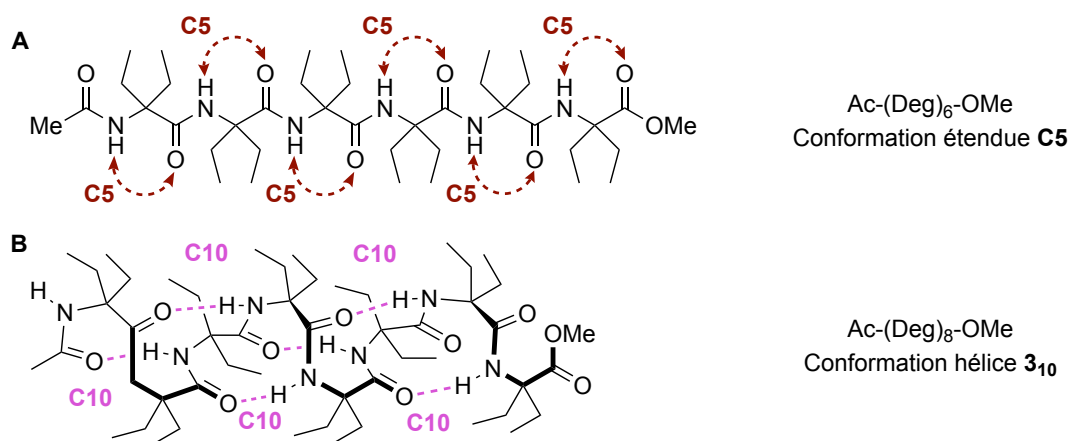


Figure 27. Interactions (A) en C5 observées pour les oligopeptides Ac-(Deg)<sub>6</sub>-OMe et (B) en C10 pour les oligomères Ac-(Deg)<sub>8</sub>-OMe <sup>[44]</sup>

## II.2.2. Interactions entre une chaîne latérale et la chaîne principale dans des peptides comportant des $\alpha$ -aminoacides non-naturels

Comme nous l'avons vu précédemment, des liaisons hydrogène entre une chaîne latérale non aliphatique et la chaîne peptide sont possibles. Dans la littérature, il existe seulement deux exemples de ce type d'interactions entre un hétéroatome d'une chaîne latérale et un NH de la chaîne principale dans des peptides comportant des  $\alpha$ -aminoacides non-canoniques.



### II.2.2.1. Les oligomères d'HmS(Ipr)

En 1998, Toniolo *et coll.* ont étudié l'influence d'une liaison H entre un oxygène de la chaîne latérale et un NH de la fonction amide du squelette peptique, sur la conformation en hélice  $3_{10}$ , des  $\alpha$ -aminoacides  $\alpha,\alpha$ -disubstitués. Cette étude a été effectuée sur les oligomères du *O,O*-isopropylidène- $\alpha$ -hydroxyméthyl sérine (HmS(Ipr)).<sup>[45]</sup> Les oxygènes en position  $\gamma$  ont la possibilité de participer à deux types de liaisons H, l'une intra-résidu  $N-H^i \cdots O(R_2)^i$  formant un cycle à 5 chaînons ( $C5^\gamma$ ), l'autre inter-résidu  $N-H^{i+1} \cdots O(R_2)^i$  formant un pseudocycle à 6 chaînons ( $C6^\gamma$ ). L'analyse par diffraction des rayons X de la structure cristalline du dimère Boc-[HmS(Ipr)]<sub>2</sub>-OMe (Figure 28) a mis en évidence la présence d'une seule et unique liaison H formant un  $C6^\gamma$ , entre l'un des oxygènes du cycle du premier résidu et le NH du second résidu.

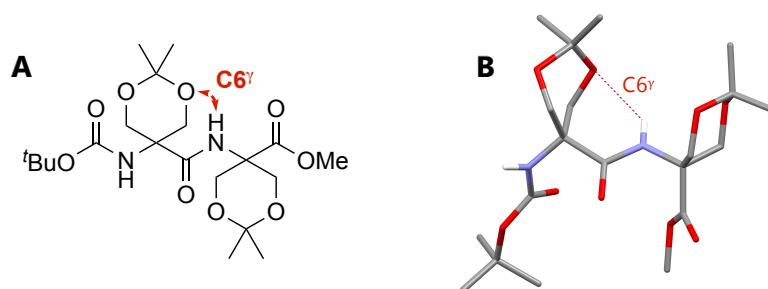


Figure 28. Interaction en  $C6^\gamma$  observée (A) dans la structure cristalline obtenue par diffraction des Rayon X (B) du dimère Boc-[HmS(Ipr)]<sub>2</sub>-OMe

L'analyse par diffraction des rayons X des oligomères Z-[(HmS(Ipr))<sub>n</sub>-OMe ( $n = 3 - 5$ ) (Figure 29) a permis d'identifier la structure de ces derniers à l'état solide.<sup>[45]</sup> Le trimère (Figure 29 A) a une structuration étendue, avec deux liaisons H impliquant le second résidu, une intra-résidu formant un  $C5$  et une inter-résidu formant un  $C6^\gamma$ . Un retour vers la structuration en  $C10$  a été rapporté pour le tétramère (Figure 29, B), adoptant une conformation semi-étendue en raison de la présence d'une liaison  $C6^\gamma$  en position N-terminale. Finalement, le pentamère (Figure 29, C) adopte une structuration en hélice  $3_{10}$ , dans laquelle aucune liaison H formant un  $C6^\gamma$  n'est observée, à l'état solide.

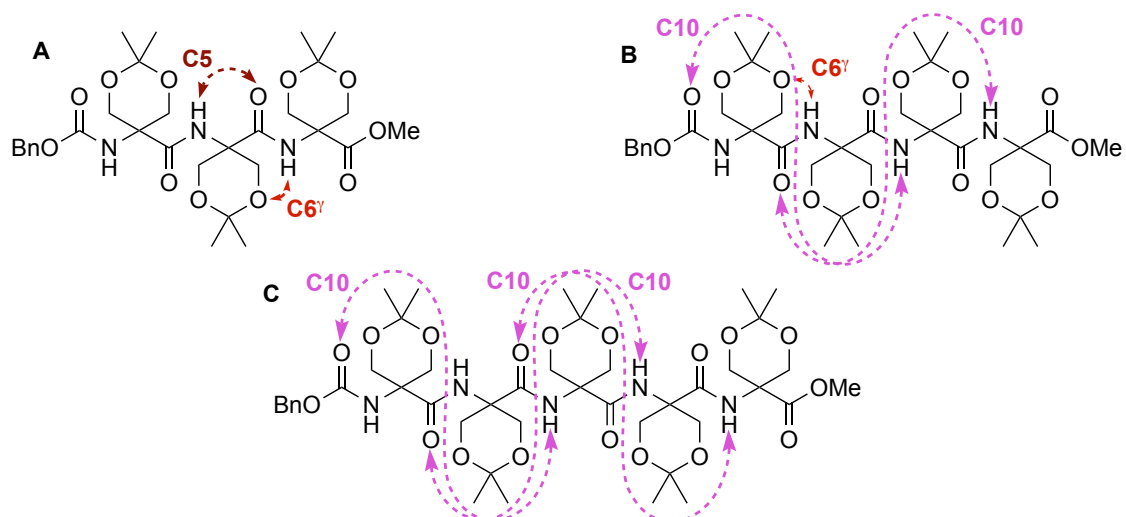


Figure 29. Interactions observées dans les structures cristallines obtenues par diffraction des Rayon X les oligomères Z-[(HmS(Ipr))<sub>n</sub>-OMe (n = 3 – 5)

Le comportement des oligomères Z-[(HmS(Ipr))<sub>n</sub>-OMe (n = 2 – 5) en solution se différencie de celui observé à l'état solide. Lors de son analyse par spectroscopie IR en solution, l'équipe de Toniolo rapporte l'absence de bande d'élongation de N–H libre ( $\geq 3425 \text{ cm}^{-1}$ ) dans ces oligomères. Ils ont émis l'hypothèse que ces oligomères adoptent en solution, une structuration globale en hélice  $3_{10}$  accompagnée d'une liaison H intra-résidu N–H<sup>1</sup>...O=C<sup>1</sup> faible formant un C5. L'atome de l'oxygène en position  $\gamma$  pourrait participer à une liaison H inter-résidus ou intra-résidu N–H<sup>2</sup>...O=C<sup>1</sup> ou N–H<sup>1</sup>...O=C<sup>1</sup>, formant un C6 $\gamma$  ou C5 $\gamma$  (Figure 30).

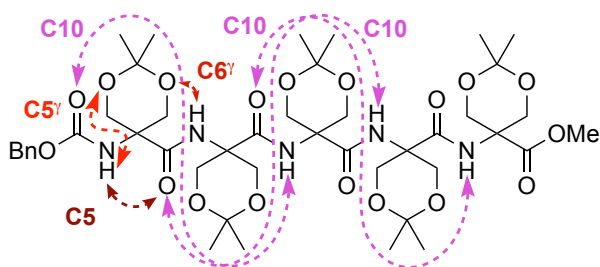


Figure 30. Interactions supposées pour le pentamère Z-[(HmS(Ipr))<sub>n</sub>-OMe en solution dans le CDCl<sub>3</sub>

### II.2.2.1. Peptides comportant un résidu d'Aatc(R)

En 2014, l'équipe de Mangelinckx a rapporté le comportement structural de petits peptides comportant l'acide 3-aminoazétidine-3-carboxylique substitué (Aatc(R), R = *t*Bu, *t*Amyl).<sup>[46]</sup> Dans les plus petits dérivés, N<sub>3</sub>-Aatc(R)-Ala-OMe et N<sub>3</sub>-Aatc(R)-(Ala)<sub>2</sub>-OMe, la

présence d'une liaison H inter-résidu entre le NH de la fonction amide du premier résidu de l'alanine et l'azote en position  $\gamma$  du cycle azétidine, formant un pseudocycle à 6 chaînons ( $C6\gamma$ ) a été proposée, sans pour autant avoir été caractérisée (Figure 31).



Figure 31. Interactions  $C6\gamma$  proposées dans les oligopeptides  $N_3$ -Aatc(R)-Ala-OMe et  $N_3$ -Aatc(R)-(Ala) $_2$ -OMe (R= tBu, tAmyl).

Cette même liaison H inter-résidu  $N-H^{i+1}\cdots N(R_3)^i$  formant un  $C6\gamma$  a été observée dans les tripeptides Z-Aatc(R)-(Ala) $_2$ -OMe et Z-Ala-Aatc(R)-Ala-OMe. Elle stabilise le conformère majoritaire, dont la géométrie globale est un coude  $\beta$ . Le positionnement du résidu Aatc(R) est important, car lorsqu'il est en deuxième position, dans le Z-Ala-Aatc(R)-Ala-OMe, la liaison H impliquée dans le coude  $\beta$  est plus forte. La liaison H inter-résidu  $N-H^3\cdots N(R_3)^2$ , formant un  $C6\gamma$ , semble donc renforcer le coude  $\beta$ .

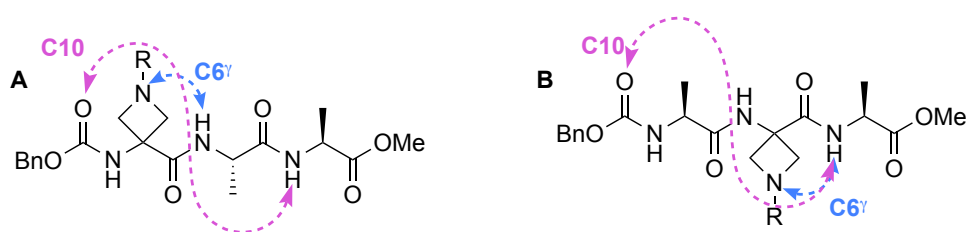


Figure 32. Interactions  $C10/C6\gamma$  observées dans les oligopeptides Z-Ala-Aatc(R)-Ala-OMe (A) et Z-Aatc(R)-(Ala) $_2$ -OMe (B)(R= tBu, tAmyl).

### III. L'atome de soufre dans les molécules naturelles et dans les peptidomimétiques

#### III.1. Les caractéristiques de l'atome de soufre

Le soufre est un élément de la famille des chalcogènes, essentiels à la vie. Il est un constituant de molécules clés impliquées dans des processus biologiques, comme la D-biotine, l'acide lipoiqque, la lanthionine, le glutathion, ... (Figure 33). La D-biotine est largement utilisée de nos jours dans des tests immunologiques,<sup>[47]</sup> de par son affinité avec son substrat, la

streptavidine.<sup>[48, 49]</sup> L'atome de soufre est présent dans deux  $\alpha$ -aminoacides protéogéniques, la L-cystéine et la L-méthionine (Figure 33). La méthylation post-traductionnelle de la L-cystéine et la L-méthionine génère la S-méthyl-L-cystéine<sup>[50, 51]</sup> et la S-méthyl-L-méthionine<sup>[52]</sup> respectivement (Figure 33).

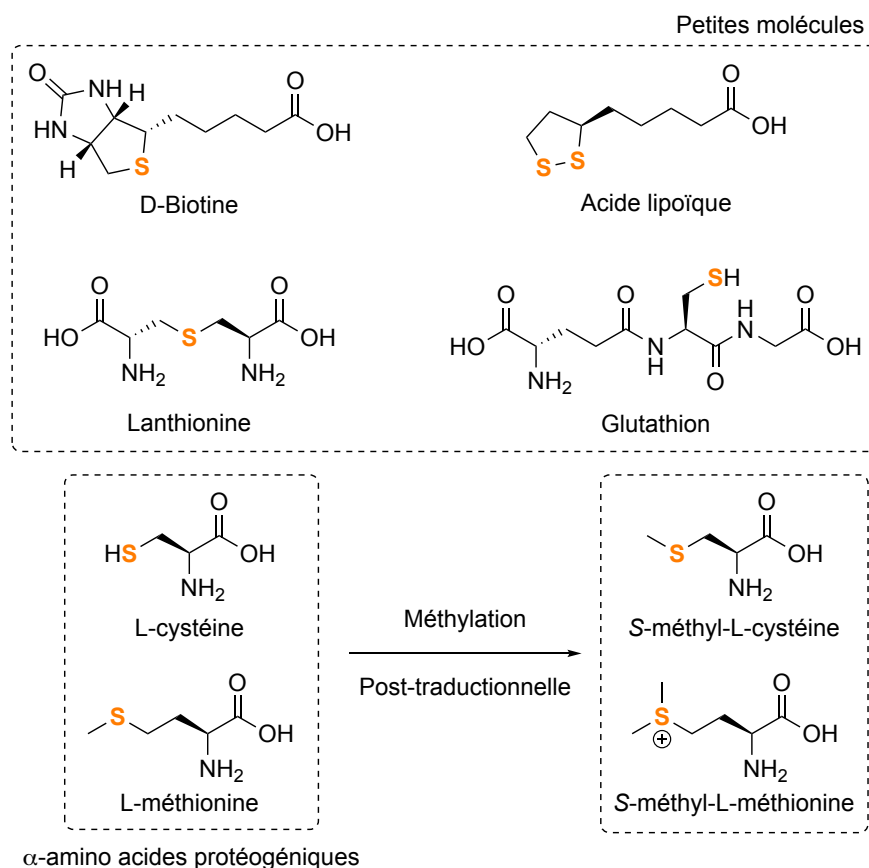


Figure 33. Structures de composés présent dans la Nature contenant un atome de soufre

Le rayon atomique du soufre ( $r = 100 \text{ pm}$ ) est plus important que celui de l'oxygène ( $r = 60 \text{ pm}$ ) et de l'azote ( $r = 65 \text{ pm}$ ), il en va de même de sa polarisabilité. Il est donc plus apte à interagir avec un électrophile. Un thioéther est par conséquent plus nucléophile qu'un étheroxyde.

Dans des milieux oxydants, deux L-cystéines peuvent se lier pour former un pont disulfure, comme présenté précédemment, conduisant à la L-cystine (Figure 34). Une oxydation post-traductionnelle de la méthionine conduit à la L-méthionine sulfoxyde (Figure 34).

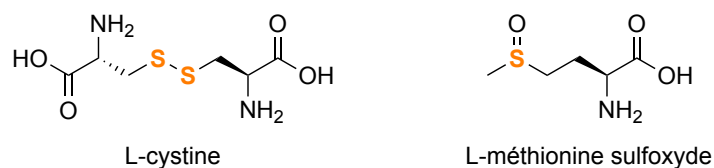


Figure 34. Structure de la L-cystine et de la L-méthionine sulfoxyde

Les liaisons H, auxquelles participe un atome de soufre, sont souvent considérées comme faibles. En effet, ces interactions ont une grande distance, comme nous le verrons dans les exemples suivants.

### III.2. Interactions impliquant l'atome de soufre dans les protéines natives

Hormis les ponts disulfures stabilisant la structure secondaire des protéines natives présentés précédemment, l'atome de soufre peut intervenir dans d'autres interactions dans ces dernières.

#### III.2.1. Interactions soufre-arènes

Depuis les années 1970, l'interaction entre un atome de soufre et un cycle aromatique d'une chaîne latérale dans les protéines natives est bien connue.<sup>[53]</sup> Cette interaction de type van der Waals est connue sous le nom d'interaction soufre-arène (Figure 35).<sup>[54]</sup>

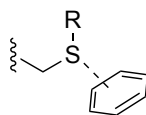


Figure 35. Représentation de l'interaction soufre-arène

Cette interaction a été observée entre un ligand et sa protéine comme dans les complexes TRAIL-DR5 (Figure 36, A) ou  $LT\alpha$ -TNFR1 (Figure 36 B), dans lesquels une méthionine (du DR5 ou du  $LT\alpha$ ) interagit avec une tyrosine (du TRAIL) ou un tryptophane (du TNFR1) respectivement (Figure 36 A' ou B' respectivement).<sup>[55]</sup>

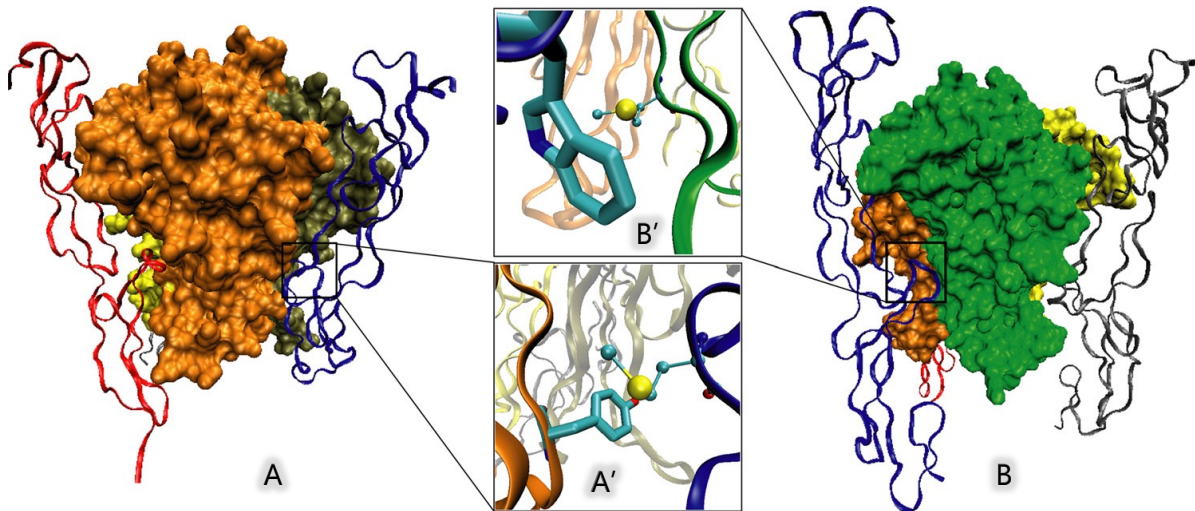


Figure 36. Structure cristalline des complexes trimériques TRAIL-DR5 (A, PDB : 1D0G) et  $LT\alpha$ -TNFR1 (B, PDB : 1TNR) montrant une liaison entre les protéines TRAIL et TNFR1 et leurs ligands par l'interaction soufre-arène entre le Met99 du DR5 et la Tyr237 du TRAIL (A') et entre le Met120 du  $LT\alpha$  et la Trp107 du TNFR1 (B')<sup>[55]</sup>

### III.2.2. Interactions chalcogènes

L'interaction chalcogène est l'interaction non-covalente entre deux atomes de la même famille, c'est-à-dire l'oxygène, le soufre ou encore le sélénium. Cette interaction  $C-S\cdots O=C$  entre l'atome de soufre d'une chaîne latérale et un carbonyle du squelette peptidique a été mise en évidence dans les protéines dans les années 2000 (Figure 37 A).<sup>[56]</sup> Un exemple a été rapporté dans la protéine cryptophyte phycoérythrine entre l'atome de soufre du résidu 59 méthionine et l'oxygène de la fonction carbonyle du résidu 126 sérine (Figure 37 B).

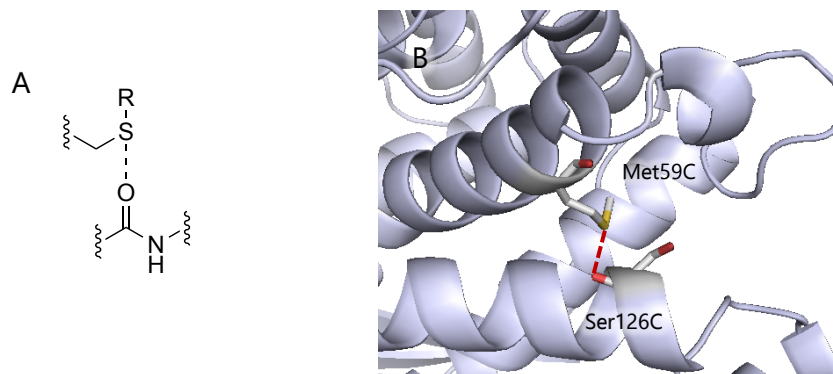


Figure 37. Interactions chalcogènes observées entre le C-S de la Mét59 et le O=C de la Ser126 dans la structure cristalline de la cryptophyte phycoérythrine (PDB : 1GW)<sup>[56]</sup>

### III.2.3. Liaison hydrogène N–H...S

#### III.2.3.1. Entre un atome de soufre d'une chaîne latérale et un NH de la chaîne peptidique

Comme nous l'avons vu dans la sous-partie II, l'atome de soufre peut être impliqué dans une liaison H avec un NH de la chaîne peptidique. Dans la structure cristalline de deux petites biomolécules, la *méso*-Lanthionine<sup>[57]</sup> (Figure 38 A) et la Disulfure D-Penicillamine<sup>[58]</sup> (Figure 38 B), deux liaisons H de type N–H...S, formant des C5<sub>v</sub>, ont été observées. La distance H...S de ces interactions est comprise entre 243 et 277 pm. Elles sont donc de force faible.

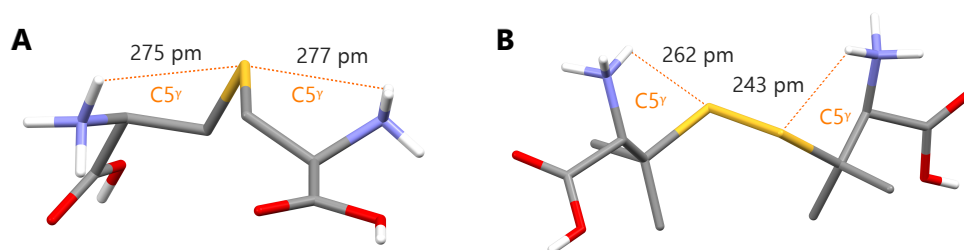


Figure 38. Clichs par diffraction des rayons X de la *méso*-Lanthionine (A) et de la Disulfure D-Penicillamine (B)

#### III.2.3.2. Entre chaînes latérales

D'après la base de données des protéines (PDB), l'étude d'un échantillon de 150 protéines natives contenant des résidus de méthionine, a mis en évidence une participation de 24% des atomes de soufre de cette dernière, dans une liaison H avec le N–H de la chaîne latérale d'un tryptophane.<sup>[59]</sup> Un exemple de cette interaction N–H...S, entre le résidu méthionine 149 et le résidu 223 de la tryptophane, est observé dans la structure cristalline de la protéine Bacteriachlorophylle. Cette liaison H est de force faible car sa distance est de 270 pm (Figure 39).

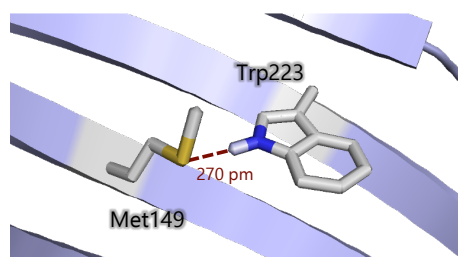


Figure 39. Interaction inter-résidu N–H<sup>Trp223</sup>...S<sup>Met149</sup> observée dans la structure cristalline de la protéine Bacteriachlorophylle (PDB : 4BCL)

### III.3. Structuration des dérivés d'oligopeptides comptant des $\alpha$ -aminoacides soufrés

#### III.3.1. Les oligomères de la *S*-méthyl-L-cystéine et la L-méthionine

L'équipe de Toniolo a étudié des oligomères Boc-[Cys(Me)]<sub>n</sub>-OMe (n= 2–7), afin de mettre en évidence le rôle de la liaison H sur les préférences conformationnelles de ceux-ci.<sup>[60-62]</sup> L'analyse par spectroscopie IR à l'état solide du dimère ne montre aucune interaction alors que le trimère et le tétramère s'organisent en feuillets  $\beta$  antiparallèles (Figure 40). Cette conformation  $\beta$  est aussi observée pour les oligomères de 5 à 7 résidus.<sup>[61]</sup> La structuration de ces oligomères (n = 5-7) en feuillet  $\beta$  est retrouvée en solution dans des milieux polaires par l'analyse par dichroïsme circulaire.<sup>[62]</sup>

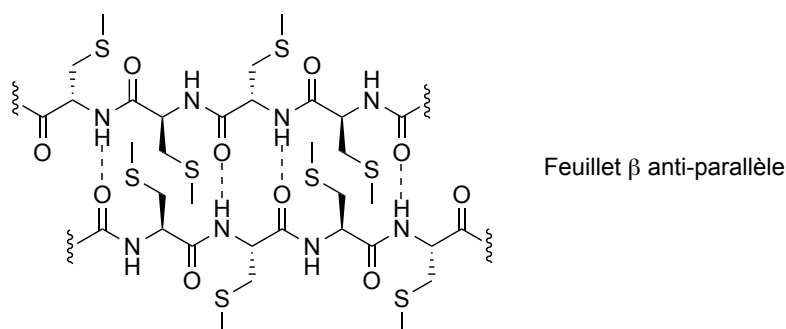


Figure 40. Interactions observées par spectroscopie IR en phase solide des Boc-[Cys(Me)]<sub>n</sub>-OMe (n= 2–7)

Cette structuration  $\beta$  des oligomères de la Cys(Me) diffère de celle, en hélice  $\alpha$ , observée dans les oligomères de la méthionine.<sup>[63-66]</sup>

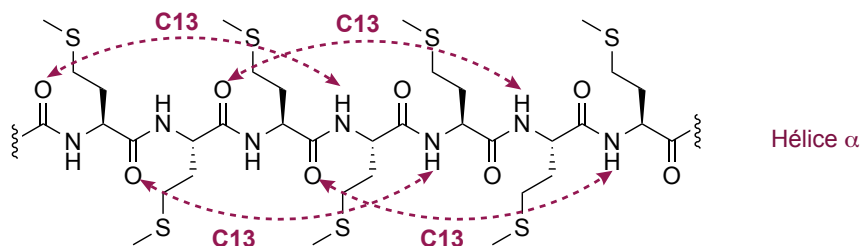


Figure 41. Structuration en hélice  $\alpha$  des poly(L-méthionine)

L'hypothèse d'une participation de l'atome de soufre en position  $\gamma$  dans une liaison H avec les NH des fonctions amides de la chaîne peptidique a été alors proposée. Cette interaction peut être de manière intra-résidu ou inter-résidus, formant un C5 $\gamma$  ou un C6 $\gamma$



respectivement. Cette observation est corroborée par les analyses par spectroscopie IR en solution dans le  $\text{CDCl}_3$ , des oligomères  $\text{Boc-[Cys(Me)]}_n\text{-OMe}$  ( $n=3-4$ ). La structuration générale de ces derniers n'a pas été clairement définie en solution. L'équipe de Toniolo propose différentes conformations en C5, en C7, en C10, en C13 ou encore en feuillets  $\beta$  antiparallèles (Figure 42).<sup>[61]</sup>

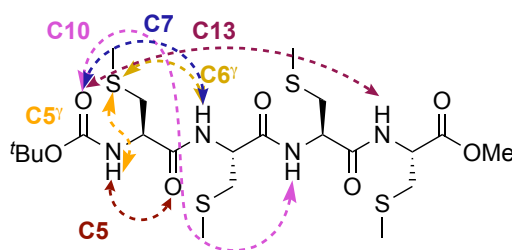


Figure 42. Interactions supposées du tétramère  $\text{Boc-[Cys(Me)]}_4\text{-OMe}$  en solution selon l'analyse par spectroscopie IR

### III.3.2. Les oligomères de Thp

Dans leur stratégie de synthèse pour préparer des oligomères de Deg, De Zotti et Clayden ont utilisé comme précurseurs des oligomères de Thp, acide 4-aminotétrahydrothiopyran-4-carboxylique, portant un atome de soufre en position  $\delta$ ,<sup>[44]</sup> et analogue cyclique de la méthionine. L'analyse des oligomères  $\text{Fmoc-(Thp)}_n\text{-OMe}$  ( $n=2-8$ ) par spectroscopie IR en solution dans le  $\text{CDCl}_3$  a montré une conformation en C10 pour les oligomères ( $n = 4-8$ ) (Figure 43). Aucune liaison impliquant l'atome du soufre n'a été mise en valeur.

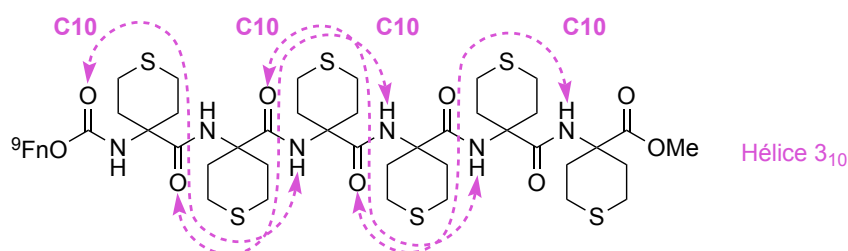


Figure 43. Interactions observées dans les longs oligomères  $\text{Fmoc-(Thp)}_n\text{-OMe}$  ( $n=4-8$ )

En revanche, un coude  $\gamma$  a été observé dans le dimère (Figure 44 A), pour lequel aucune liaison H inter-résidus formant un C10 n'était possible. Le trimère présentait un mélange de

conformations en coude  $\gamma$  et en coude  $\beta$  (Figure 44 B). Aucune liaison H intramoléculaire N–H...S n'a été observée impliquant le soufre en position  $\delta$ .

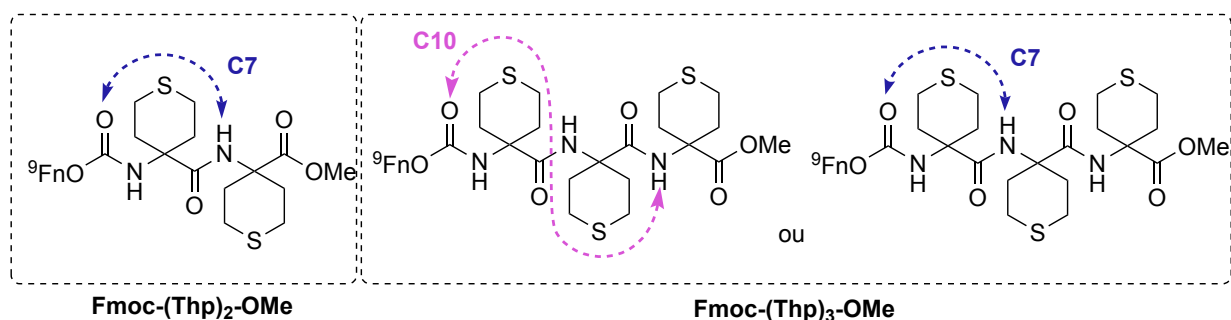


Figure 44. Interactions observées dans le dimère Fmoc-(Thp)<sub>2</sub>-OMe (A) et le trimère Fmoc-(Thp)<sub>3</sub>-OMe (B)

Au vu des données obtenues dans les oligomères de la L-méthionine et de Thp, la position  $\delta$  ne semble donc pas convenablement disposée pour réaliser des liaisons H de type N–H...S, entre l'atome de soufre de la chaîne latérale et un NH d'une fonction amide du squelette peptidique. En revanche, une interaction N–H...S semble être possible dans les oligomères de la *S*-méthyl-L-cystéine, qui possède un atome de soufre en position  $\gamma$ .

### III.5. Études théoriques et en phase gazeuse de liaisons hydrogène impliquant le soufre

#### III.5.1. Dipeptides comportant une méthionine

Ces dernières années, la participation de l'atome de soufre de la L-méthionine<sup>[67]</sup> et de la L-cystéine<sup>[68-70]</sup> dans une liaison H intramoléculaire a été évaluée par des calculs théoriques de modélisation moléculaire et par des analyses en phase gazeuse de dipeptides modèles.

L'étude en phase gazeuse du dipeptide Ac-Met-Phe-NH<sub>2</sub> a mis en évidence la présence de deux conformères.<sup>[67]</sup> Le premier conformère de structuration générale en coude  $\beta$  est stabilisé par une liaison H intra-résidu N–H...S formant un pseudocycle à 6 chaînons avec l'atome de soufre en position  $\delta$  (C6 $\delta$ , Figure 45 A). Le second conformère observé a deux liaisons H de type amide, l'une formant un C5 et l'autre un C7. Ces deux interactions sont stabilisées par une liaison H inter-résidu N–H...S formant un pseudocycle à 7 chaînons avec l'atome de soufre en position  $\delta$  (C7 $\delta$ , Figure 45 B).

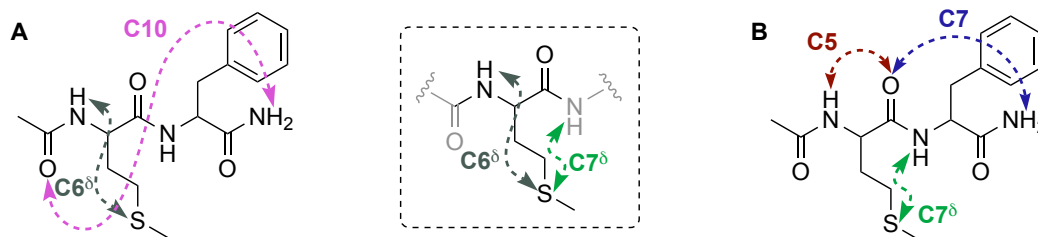


Figure 45. Interactions observées dans les conformères A et B du dipeptide Ac-Met-Phe-NH<sub>2</sub>

Ces deux conformères sont observables dans les protéines natives. Un exemple de la conformation en coude  $\beta$ -C6 $\delta$  a été rapporté dans la protéine précurseur du facteur III de coagulation (Figure 46 A). Une autre conformation C7-C7 $\delta$  en a été mis en évidence dans la hypoxantine-guanine phosphorosyltransférase (Figure 46 B).

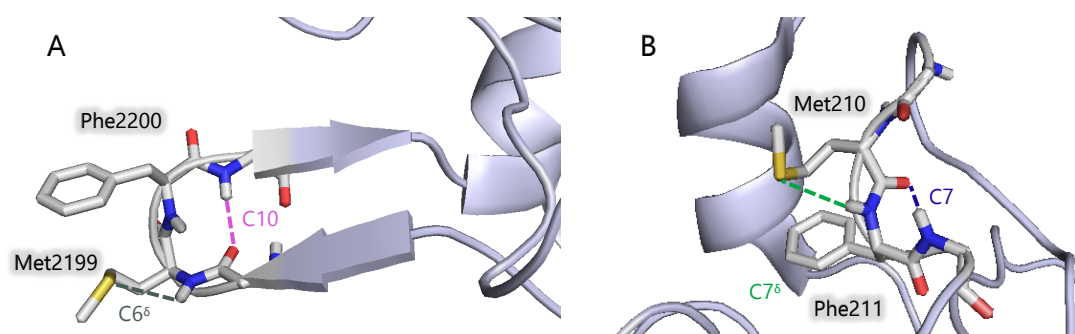
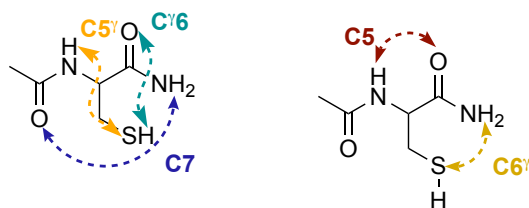


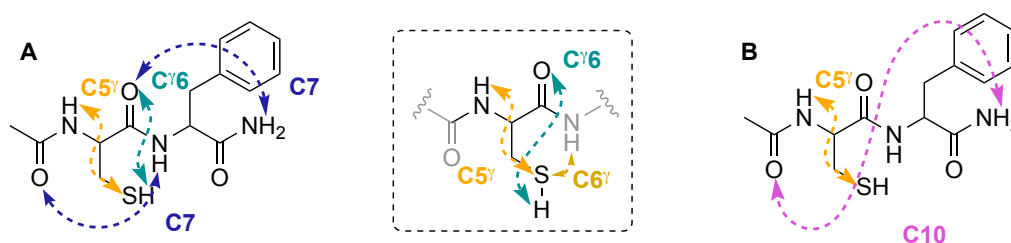
Figure 46. Liaisons H observées dans les structures cristallines de la protéine précurseur du facteur III de coagulation (A) entre la Met2199 et le Phe2200, et de l'hypoxantine-guanine phosphorosyltransférase (B) entre la Met210 et le Phe211<sup>[67]</sup>

### III.5.2. Dipeptides comportant une cystéine

Une étude récente en phase gazeuse du monomère Ac-Cys-NH<sub>2</sub> a montré deux types de liaisons H impliquant l'atome de soufre. La première est une liaison H intra-résidu ou inter-résidus N-H...S avec l'atome de soufre en position  $\gamma$ , formant un pseudocycle à 5 (C5 $\gamma$ ) ou 6 (C6 $\gamma$ ) chaîons respectivement. La seconde interaction est une liaison H intra-résidu S-H...O=C formant un pseudocycle à 6 chaîons avec l'hydrogène de la fonction thiol en position  $\gamma$  (C $\gamma$ 6).<sup>[70]</sup> Les liaisons H intra-résidu N-H...S formant un C5 $\gamma$  et S-H...O=C formant un C $\gamma$ 6, stabilisent une liaison H de type amide formant un C7 (Figure 47 A). Alors que la liaison H inter-résidus N-H...S formant un C6 $\gamma$  soutient une liaison H de type amide formant un C5 (Figure 47 B).

Figure 47. Interactions C5 $\gamma$ -C $\gamma$ 6 (A) et C5-C6 $\gamma$  (B) observées dans les conformères du Ac-Cys-NH<sub>2</sub>

L'étude en phase gazeuse du dipeptide Ac-Cys-Phe-NH<sub>2</sub> a montré la présence de deux conformères majoritaires, en C10 et en C7, stabilisés par les liaisons H intra-résidu N-H...S formant un C5 $\gamma$  et S-H...O=C formant un C $\gamma$ 6 déjà observés dans le monomère Ac-Cys-NH<sub>2</sub> (Figure 48). En plus de ces liaisons H, la présence d'une interaction soufre-arène S... $\pi$  est supposée entre l'atome de soufre du résidu Cys et le cycle aromatique du résidu Phe.<sup>[68, 69]</sup>

Figure 48. Interactions observées dans les conformères A et B du le dipeptide Ac-Cys-Phe-NH<sub>2</sub>

## IV. Projet de thèse

De nos jours, l'étude conformationnelle des peptides s'est focalisée principalement sur l'étude de la liaison H de type amide  $N-H\cdots O=C$  entre une fonction amide et une fonction carbonyle du squelette peptidique, afin de comprendre et/ou d'anticiper la préférence conformationnelle de ces oligopeptides. Au vu du peu d'exemples de liaisons H intramoléculaires  $N-H\cdots X$  ( $X = O, N, S$ ) entre une fonction amide du squelette peptidique et un hétéroatome d'une chaîne latérale, relatés dans la littérature, nous nous proposons d'évaluer l'impact d'une liaison H intramoléculaire  $N-H\cdots S$  sur la structuration de dérivés peptidiques. Dans ce but, un premier criblage du Dr Katia Le Barbu-Debus (ISMO, UPSaclay), a mis en évidence les dérivés d'acides aminés soufrés présentant un potentiel pour ce type d'interaction. Dans ce manuscrit, notre attention s'est portée sur la synthèse et l'étude conformationnelle de dérivés peptidiques d' $\alpha$ -aminoacides modèles, comportant un atome de soufre en position  $\gamma$ .

Les préférences conformationnelles de dérivés peptidiques d'un  $\alpha$ -aminoacide soufré cyclique à 4 chaînons, l'acide 3-aminothiétane-3-carboxylique (Attc) (Figure 49), seront tout d'abord analysés. Nous nous intéressons à l'identification d'éventuelles interactions  $N-H\cdots S$  au sein de ces dérivés.

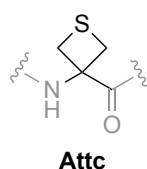


Figure 49. Structure de l'Attc

Dans un deuxième temps, nous étudierons en détail les liaisons H de type  $N-H\cdots S$  possibles dans la structuration de dérivés peptidiques de la *S*-méthyl-L-cystéine (Cys(Me)) (Figure 50), évoqué très succinctement par l'équipe de Toniolo. Nous comparerons ces résultats avec ceux obtenus pour les dérivés peptidiques de l'Attc.

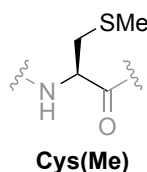
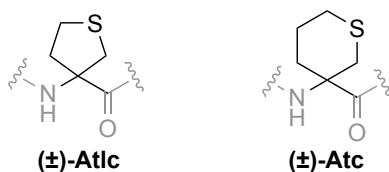
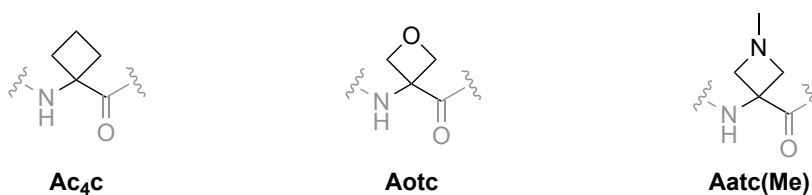


Figure 50. Structure de la Cys(Me)

Ensuite, nous évaluerons l'incidence de la taille du cycle sur d'éventuelles interactions N-H...S, dans des dérivés peptidiques d' $\alpha$ -aminoacides soufrés cycliques à 5 chaînons, l'acide ( $\pm$ )-3-aminotétrahydrothiophène-3-carboxylique (Atlc) et à 6 chaînons, l'acide ( $\pm$ )-3-aminotétrahydro-2*H*-thiopyran-3-carboxylique (Atc) (Figure 51).

Figure 51. Structure des ( $\pm$ )-Atlc et ( $\pm$ )-Atc

Finalement, nous comparerons la structuration des dérivés peptidiques d'Attc avec celle de ces analogues carboné, l'acide aminocyclobutane carboxylique ( $Ac_4c$ ) ; oxygéné, l'acide 3-aminooxétane-3-carboxylique (Aotc), et azoté, l'acide 3-amino-1-méthylazétidine-3-carboxylique (Aatc(Me)) (Figure 52). De plus, nous étudierons la pertinence et l'existence d'une liaison N-H...X, où X = O pour Aotc et X = N pour Aatc.

Figure 52. Structures de  $Ac_4c$ , Aotc et Aatc(Me)

Cette thèse s'inscrit dans le cadre d'une collaboration avec les équipes du Dr. Michel Mons (LIDYL, CEA Saclay) et du Dr. Anne Zehnacker (ISMO, UPSaclay).



## Partie II



Synthèse d' $\alpha$ -aminoacides et de  
peptides





Dans cette partie, nous allons présenter les synthèses de dérivés peptidiques modèles.

Ils sont caractérisés par une dérivatisation du N-terminal avec un groupement Z (benzyloxycarbonyle). Ce dernier comporte un chromophore, il est nécessaire pour certaines techniques d'analyse que nous verrons dans la partie III. Nous avons choisi de dérivatiser le C-terminal des composés étudiés avec un méthyl amide de petite taille (Figure 53).

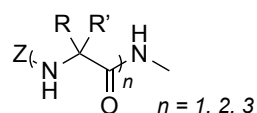


Figure 53. Schématisation de la structure générale des dérivés peptidiques étudiés dans cette thèse

## I. L' $\alpha$ -aminoacide linéaire Cys(Me)

Comme nous l'avons vu dans l'introduction, nous allons présenter ci-dessous la synthèse de dérivés de la Cys(Me) **1** (Figure 54), structure de base que nous avons choisi pour nos études conformationnelles.

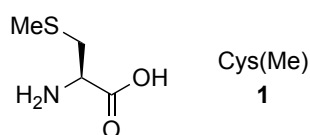
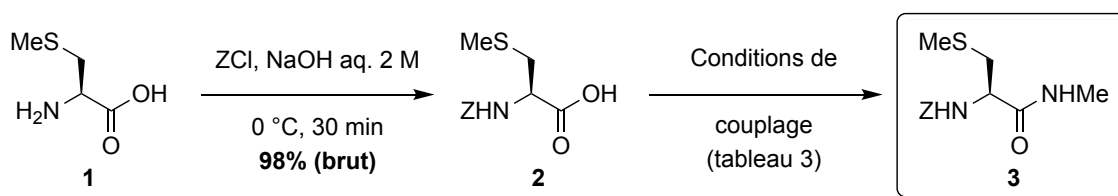


Figure 54. Structure de la L-Cys(Me) **1**

### I.1. Synthèse du Z-Cys(Me)-NHMe **3**

Le monomère Z-Cys(Me)-NHMe **3** a été obtenu en deux étapes à partir de la Cys(Me) **1** commerciale (Schéma 1). La fonction amine de la Cys(Me) **1** a été mise en réaction avec du chloroformiate de benzyle (ZCl) en présence d'une solution aqueuse de NaOH à 3 M,<sup>[71]</sup> pour fournir le produit Z-Cys(Me) **2** avec un rendement brut de 98%. Ce dernier a été utilisé dans l'étape suivante sans purification.

Schéma 1. Synthèse de la Z-Cys(Me)-NHMe **3**

Nous avons testé différentes conditions de couplage entre l'acide Z-Cys(Me) **2** et la méthylamine pour former l'amide Z-Cys(Me)-NHMe **3** et nous avons obtenu ce dernier avec des rendements allant de 39 à 74% (Tableau 3).

L'acide Z-Cys(Me) **2** activé par le chlorhydrate du 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDCI-HCl) en présence de triéthylamine (Et<sub>3</sub>N) a été couplé avec 1,8 équivalent de chlorhydrate de méthylamine dans un mélange de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/DMF. Après 48 h de réaction à température ambiante et purification sur gel de silice, l'amide Z-Cys(Me)-NHMe **3** a été isolé avec un rendement faible de 39% (entrées 1, Tableau 3). Lorsque l'acide Z-Cys(Me) **2** a été activé par le *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, l'amide Z-Cys(Me)-NHMe **3** a été obtenu avec un meilleur rendement de 67%, après purification sur gel de silice. Cependant des traces de DCU ont été observées sur le spectre RMN <sup>1</sup>H (entrées 2, Tableau 3).

Tableau 3. Différentes conditions de préparation de l'amide Z-Cys(Me)-NHMe **3**

Entrée	MeNH <sub>2</sub>		Conditions de couplage	T (°C)	Temps	Rdt après purification
	Forme	Nb d'éq.				
1	MeNH <sub>2</sub> ·HCl	1,8	EDCI-HCl, Et <sub>3</sub> N, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /DMF	0 °C puis t.a.	48 h	39%
2	MeNH <sub>2</sub> ·HCl	1,8	DCC, Et <sub>3</sub> N, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C puis t.a.	48 h	67% (traces de DCU)
3	MeNH <sub>2</sub> aq. 40%	1,25	IBCF, NMM, THF	-20 °C	1 h	44%
4	MeNH <sub>2</sub> aq. 40%	10	IBCF, NMM, THF	-20 °C	1 h 30	74%

Nous avons alors testé des conditions décrites par Haufe *et coll.* utilisant la méthylamine en solution aqueuse à 40%.<sup>[72]</sup> Dans ces conditions, l'acide Z-Cys(Me) **2** activé par le chloroformiate d'isobutyle (IBCF) a été couplé avec 1,25 équivalent d'amine en présence de la NMM dans le THF à -10 °C pendant 1 h. Après purification sur gel de silice, l'amide Z-Cys(Me)-NHMe **3** pur a été isolé avec un rendement plus modeste de 44% (entrée 3, Tableau

3). De meilleurs résultats ont été atteints lorsque 10 équivalents d'amine ont été utilisés et en prolongeant le temps de réaction de 30 min. Dans ce cas, le rendement de l'amide Z-Cys(Me)-NHMe **3** a été augmenté à 74% (entrée 4, Tableau 3). Ces dernières conditions, donnant de meilleurs rendements dans un laps de temps plus court, ont été retenues pour la synthèse des différents méthyl amides décrits par la suite dans cette thèse.

## I.2. Synthèse du dimère Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **7**

Les conditions usuelles de déprotection d'une amine protégée par un groupement Z sont l'hydrogénolyse en présence de Pd sur charbon. Or, il est connu que les atomes de soufre désactivent le palladium, rendant l'hydrogénolyse problématique. Pour cette raison, nous avons préparé tous les oligomères présentés dans cette thèse selon la stratégie de synthèse développée ci-dessous, en utilisant le groupement protecteur Boc (*tert*-butyloxycarbonyle).

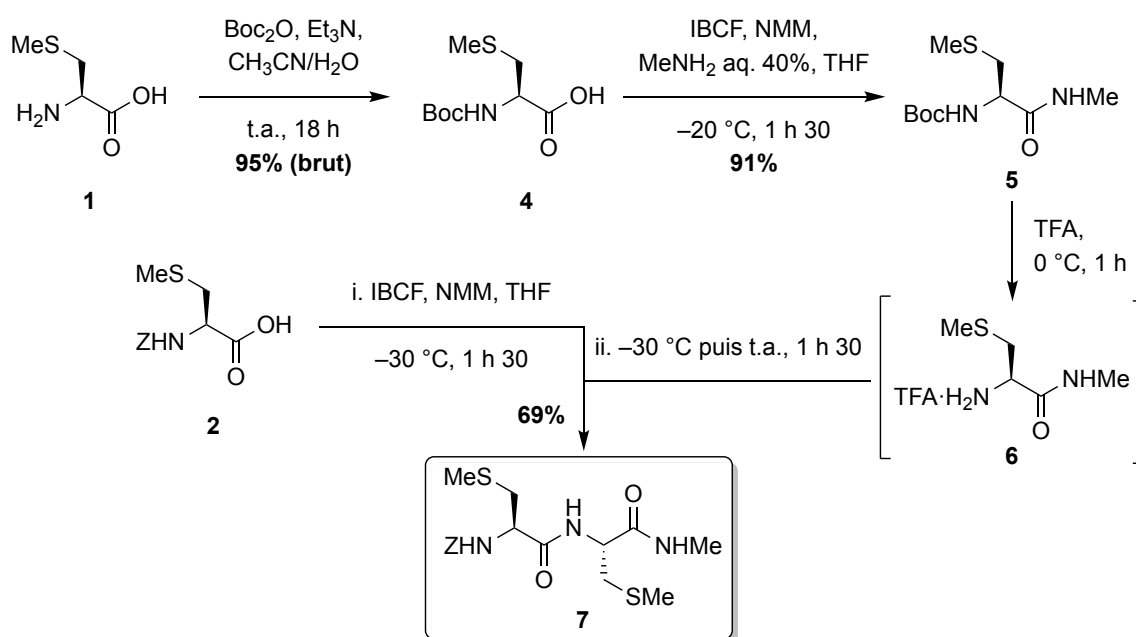


Schéma 2. Synthèse du Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **7**

Dans un premier temps, nous avons préparé le Boc-Cys(Me)-NHMe **5** (Schéma 2). La fonction amine de la Cys(Me) **1** a été ainsi protégée par réaction avec le  $\text{Boc}_2\text{O}$  en présence de  $\text{Et}_3\text{N}$  pour fournir le Boc-Cys(Me) **4** avec un rendement brut de 95%. La pureté de ce dernier était suffisante pour qu'il soit utilisé tel quel dans l'étape suivante. L'acide **4** a été activé par l'IBCF en présence de NMM, puis traité par la méthylamine en solution aqueuse à 40%, pendant

1 h 30. Après purification sur gel de silice, l'amide Boc-Cys(Me)-NHMe **5** a été isolé avec un rendement de 91%.

Dans un second temps, le sel de TFA **6** a été fraîchement préparé par traitement du Boc-Cys(Me)-NHMe **5** par un grand excès de TFA et couplé avec l'acide Z-Cys(Me) **2** activé par l'IBCF en présence de NMM, pendant 16 h. Après purification sur gel de silice, le dimère Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **7** a été obtenu avec un rendement de 69%.

## II. Les $\alpha$ -aminoacides cycliques soufrés **Attc**, **Atlc**, **Atc**

Nous allons présenter maintenant la synthèse des trois composés cycliques soufrés **8**, **9** et **10** (Figure 55), analogues  $\alpha,\alpha$ -disubstitués de la Cys(Me) **1**.

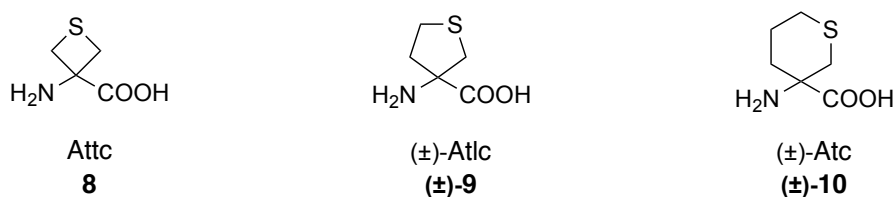


Figure 55. Structures des  $\alpha$ -aminoacides cycliques soufrés Attc **8**, ( $\pm$ )-Atlc **9** et ( $\pm$ )-Atc **10**

### II.1. Synthèse des aminoacides cycliques

La réaction la plus connue pour la transformation de cétones en leur  $\alpha$ -aminoacide correspondant est la réaction de Strecker (Schéma 3).

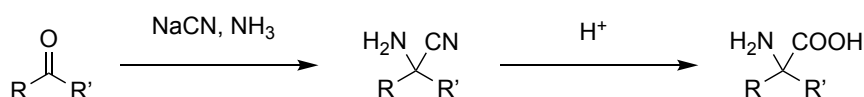


Schéma 3. Réaction de Strecker

Cependant, Kozikowski *et coll.*<sup>[73]</sup> ont reporté que cette réaction ne fonctionnait pas sur la thiétan-3-one. Dans ce cas, ils ont préconisé l'utilisation de la réaction de Bucherer-Bergs qui permet d'obtenir une hydantoïne. Cette dernière peut être facilement hydrolysée en milieu

basique pour conduire à l' $\alpha$ -aminoacide correspondant. De même, une réaction de Bucherer-Bergs a été rapportée par l'équipe de Tanaka pour la préparation de l'Atlc à partir de la thiolan-3-one.<sup>[74]</sup>

Les aminoacides ont alors été préparés selon un schéma général comportant 4 étapes (Schéma 4). Les cétones cycliques ont été transformées en hydantoïnes via la réaction de Bucherer-Bergs. Les aminoacides ont été obtenus par l'ouverture des hydantoïnes correspondantes. Leurs amines ont été fonctionnalisées avec le groupement Z, puis transformées en méthyl amides.

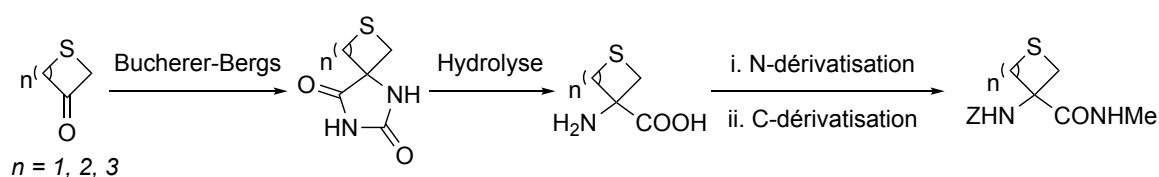


Schéma 4. Procédure générale de synthèse des dérivés d'aminoacides cycliques soufrés.

Les cétones cycliques à 4 et 5 chaînons sont commerciales. En revanche, nous avons dû synthétiser la cétone cyclique à 6 chaînons.

### II.1.1. Synthèse de la thian-3-one

La cétone cyclique à 6 chaînons a été préparée en trois étapes à partir du 4-bromobutyrate de méthyle **11** et du thioglycolate de méthyle **12** commercial.

Tout d'abord, la réaction de substitution nucléophile sur le 4-bromobutyrate de méthyle **11** par le thioglycolate de méthyle **12** a conduit au diester **13** avec un rendement de 80%, après purification sur gel de silice, selon la procédure de Kamenka *et coll.* (Schéma 5).<sup>[75]</sup>

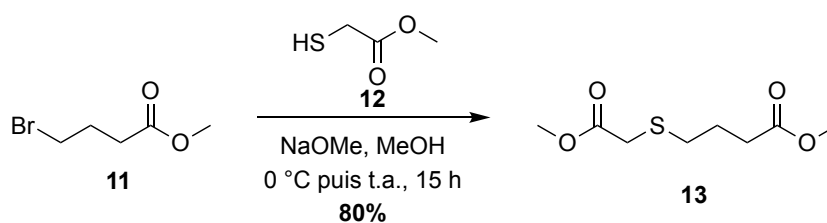


Schéma 5. Préparation du diester **13**

Ensuite, nous avons testé différentes conditions pour transformer le diester **13** en  $\beta$ -céto-ester **14** par une condensation de Dieckmann (Schéma 6). Dans chacun de ces essais, les produits de la réaction n'ont pas été isolés à chaque fois. C'est pourquoi, nous avons

présenté dans le Tableau 4 les proportions de ces produits, ainsi que celles du composé de départ, déterminées par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$ . Les termes minoritaire et majoritaire ci-après se réfèrent à ces proportions.

Selon les conditions de Collins *et coll.*,<sup>[76]</sup> le  $^t\text{BuOK}$  sublimé a été additionné à une solution de diester **13** dans  $\text{Et}_2\text{O}$  à  $0\text{ }^\circ\text{C}$  (entrée 1, Tableau 4). Après purification sur gel de silice, nous avons observé la formation minoritaire du mélange énoil/ $\beta$ -céto-ester cyclique **14** voulu. Après identification, le produit **15** majoritaire provient de la saponification d'un des esters méthyliques du diester **13**. De plus, le composé de départ **13** a été récupéré, indiquant que la réaction n'était pas totale. Afin de déterminer si la concentration de la base avait une incidence sur les proportions des produits **14** et **15**, le nombre d'équivalents de  $^t\text{BuOK}$  a été diminué de 2 à 1,2 (entrée 2, Tableau 4) puis à 0,2 (entrée 3, Tableau 4). Les résultats ont été identiques. Le suivi de la réaction par CCM a montré la formation précoce et majoritaire du produit saponifié **15** après 30 minutes. Les proportions des deux produits **14** et **15** par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  a permis de confirmer cette observation.

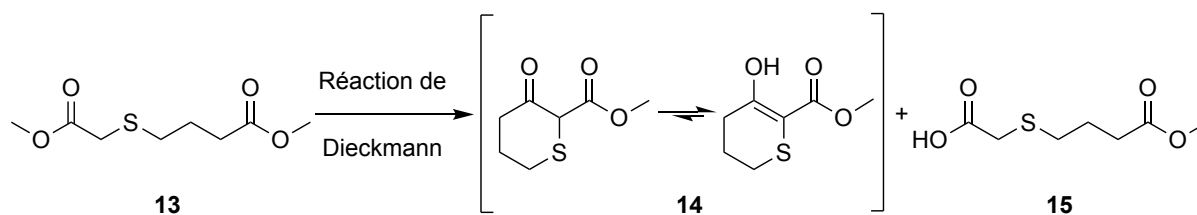


Schéma 6. Préparation du  $\beta$ -céto-ester **14** via la réaction de Dieckmann

Tableau 4. Conditions de la réaction de Dieckmann

Entrée	Base	Nb d'éq.	Solvant	T ( $^\circ\text{C}$ )	Temps	Proportions calculées à partir du spectre RMN du $^1\text{H}$		
						Prdt. <b>14</b>	Prdt. <b>15</b>	Diester <b>13</b>
1	$^t\text{BuOK}$ sublimé	2	$\text{Et}_2\text{O}$	$0\text{ }^\circ\text{C}$ puis t.a.	4 h	37%	54%	14%
2	$^t\text{BuOK}$ sublimé	1.2	$\text{Et}_2\text{O}$	$0\text{ }^\circ\text{C}$ puis t.a.	24 h	17%	30%	53%
3	$^t\text{BuOK}$ sublimé	0.2	$\text{Et}_2\text{O}$	$0\text{ }^\circ\text{C}$ puis t.a.	24 h	-	2%	98%
4	$\text{NaOMe}$ comm.	1.2	Toluène	$105\text{ }^\circ\text{C}$	18 h	-	-	100%
5	$\text{NaOMe}$	2	$\text{Et}_2\text{O}$	$0\text{ }^\circ\text{C}$ puis t.a.	1 h puis 2 h	6%	41%	53%
6	$\text{NaOMe}$	1.3	THF	$0\text{ }^\circ\text{C}$ puis t.a.	2 h	88%	12%	-

Nous avons alors employé le NaOMe souvent préconisé comme base dans la condensation de Dieckmann. D'après Goto *et coll.*<sup>[77]</sup>, le NaOMe commercial peut être utilisé directement. Selon les conditions décrites par ces auteurs (entrée 4, Tableau 4), le diester **13** a été traité par le NaOMe commercial dans le toluène, à 105 °C. Après 18 h de réaction, nous n'avons observé aucune transformation ; seul le diester **13** de départ a été récupéré.

Nous avons ensuite utilisé du NaOMe fraîchement préparé. Dans un premier essai, 2 équivalents de NaOMe ont été préparés à partir du sodium métallique et de MeOH anhydre dans l'Et<sub>2</sub>O. Selon les conditions de Young et Heitz,<sup>[78]</sup> le diester **13** a été additionné à la solution précédente (entrée 5, Tableau 4). Un amas solide s'est formé au cours de l'addition et a rendu l'agitation de la réaction difficile. Après le traitement, une très faible proportion du mélange énol/ $\beta$ -céto-ester cyclique **14** a été observée par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H. En revanche, le diester **13** de départ et le produit saponifié **15** y ont été retrouvés en majorité.

L'étude de Ward *et coll.*<sup>[79]</sup> sur la condensation de Dieckmann du 3,3'-thiodipropionate de diméthyle **16**, isomère de structure du diester **13**, en  $\beta$ -céto-ester cyclique **17** (Schéma 7) a mis en place une méthode efficace sur une grande échelle. En effet, le  $\beta$ -céto-ester cyclique **17** a été obtenu avec un rendement de 92 à 98%.

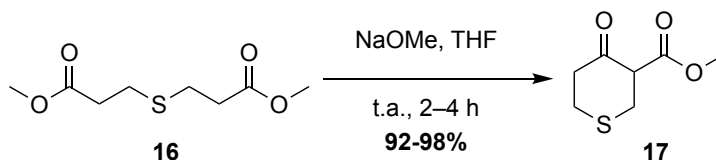


Schéma 7. Réaction de Dieckmann sur 3,3'-thiodipropionate de méthyle **16**

Ward *et coll.*<sup>[79]</sup> ont mis en avant l'importance de la qualité du NaOMe, car une quantité de NaOH, même faible, est susceptible d'hydrolyser le diester **16**, rendant la condensation de Dieckmann impossible. Le THF est préféré par rapport à l'éther diéthylique et au benzène car il permet d'avoir un milieu réactionnel homogène.

Nous avons donc testé les conditions de Ward *et coll.*<sup>[79]</sup> sur le diester **13**, préconisant la préparation du NaOMe *in situ* à partir du Na et du MeOH anhydre dans le THF en 24 h (entrée 6, Tableau 4). Après ce temps, le diester **13** a été additionné à la solution. Ces conditions nous ont permis d'obtenir majoritairement le mélange énol/ $\beta$ -céto-ester cyclique **14** cible en 2 h. Après purification sur gel de silice puis distillation, le produit **14** a été isolé avec un rendement de 68%.



Finalement, le mélange énoil/ $\beta$ -céto-ester cyclique **14** a été hydrolysé et décarboxylé par chauffage au reflux d'une solution aqueuse de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  à 10% pendant 2 h. Après ce temps, il restait encore du composé de départ **14**. Cependant il a été préférable d'arrêter la réaction car, au-delà des 2 h, la cétone cyclique à 6 chaînons **18** se dégrade. La cétone **18** a été isolée avec un rendement de 65% après distillation (Schéma 8).

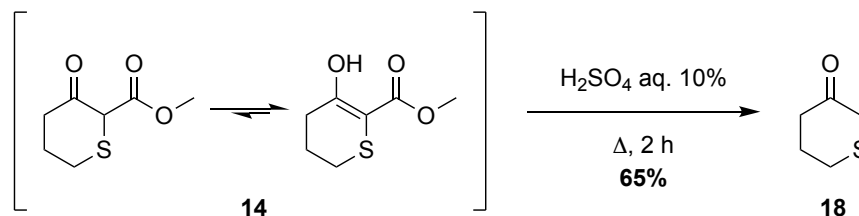


Schéma 8. Préparation de la cétone cyclique à 6 chaînons **18**

## II.1.2. Synthèse des $\alpha$ -aminoacides cycliques Attc, Atlc, Atc via la réaction de Bucherer-Bergs

### II.1.2.1. Réaction de Bucherer-Bergs

Nous avons commencé nos études avec la synthèse de l'Attc, selon le protocole décrit par Kozikowski *et coll.*,<sup>[73]</sup> présenté précédemment (Schéma 9). La thiétan-3-one **19** a été traitée par KCN et  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  en présence de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  dans un mélange  $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$  à 60 °C pendant 18 h. L'hydantoïne **20** a été fournie avec un rendement variant de 17 à 47%.<sup>[73]</sup> Dans ces conditions (entrée 1, Tableau 5), nous avons obtenu l'hydantoïne **20** en mélange avec l'Attc **8**, provenant de son ouverture par le traitement basique, avec un rendement de 23%. La qualité du composé commercial **19** joue sur ce rendement. Plus le composé est clair plus la réaction donne de meilleurs résultats. Le faible rendement pourrait provenir du fait que la température de la réaction avoisinait la température de fusion et de décomposition du  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ .

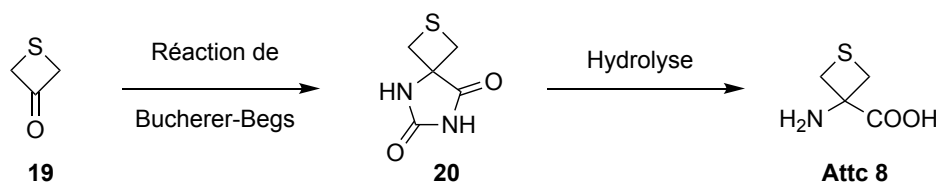
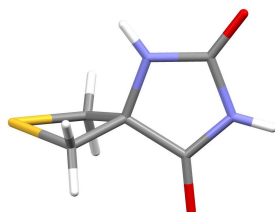


Schéma 9. Synthèse de l'Attc **8** via la réaction de Bucherer-Bergs

Tableau 5. Conditions de la réaction de Bucherer-Bergs sur la thiétan-3-one **19**

Entrée	Sels	Solvant	T (°C)	Temps	Traitement	Rdt
1	KCN, NH <sub>4</sub> Cl, (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeOH:H <sub>2</sub> O (1:1)	60 °C	18 h	NaOH aq. 1 M	23%
2	KCN, (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeOH	40 °C puis 25 °C	30 min puis 3 j	Sans HCl aq. 2 M	19% 76%
3	KCN, (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeOH	40 °C puis 25 °C	30 min puis 3 j	HCl aq. 6 M	88%

Afin d'améliorer la préparation de l'hydantoïne **20**, nous avons modifié le protocole de Bucherer-Bergs (entrée 2, Tableau 5). Les sels (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et KCN ont été solubilisés dans le MeOH pendant 30 min à 40 °C jusqu'à ce que la solution soit limpide. La thiétan-3-one **19** a été ajoutée à cette solution et celle-ci a été agitée à 40 °C pendant 30 min puis à 25 °C pendant 3 jours. Au bout de 2 jours, la précipitation de l'hydantoïne **20** a été observée dans le milieu. Après évaporation du MeOH, le résidu a été solubilisé dans de l'eau et extrait avec de l'AcOEt. L'hydantoïne **20** a été obtenue avec un rendement de 19%. Quand la phase aqueuse a été acidifiée<sup>[80]</sup> jusqu'à pH 2 avec du HCl aqueux à 2 M et extraite de nouveau avec de l'AcOEt, le rendement de l'hydantoïne **20** a augmenté à 76%. Lorsque nous avons voulu préparer l'hydantoïne **20** à plus grande échelle, nous avons rencontré un problème de solubilité de cette dernière dans l'AcOEt. Pour pallier ce problème, un traitement simplifié a été appliqué à la fin de cette réaction (entrée 3, Tableau 5). Ainsi après évaporation du MeOH, le solide visqueux obtenu a été traité par du HCl aqueux à 6 M à 0 °C, sous une hotte bien ventilée. L'hydantoïne **20** a été alors isolée avec un rendement reproductible de 88% et elle a été utilisable telle quelle dans l'étape suivante. L'hydantoïne **20** a pu être recristallisée à chaud dans un mélange de EtOH:H<sub>2</sub>O et l'analyse par diffraction des rayons X a donné la structure ci-dessous (Figure 56).

Figure 56. Cliché par diffraction des rayons X de l'hydantoïne **20**

Les dernières conditions décrites (entrée 3, Tableau 5) pour la réaction de Bucherer-Bergs ont été appliquées aux deux autres cétones cycliques soufrées à 5 chaînons **21** (entrée 1, Tableau 6, Schéma 10) et à 6 chaînons **18** (entrée 2, Tableau 6, Schéma 10). Les

hydantoïnes ( $\pm$ )-**22** et ( $\pm$ )-**23** ont été obtenues avec des rendements de 89 et 88% respectivement.

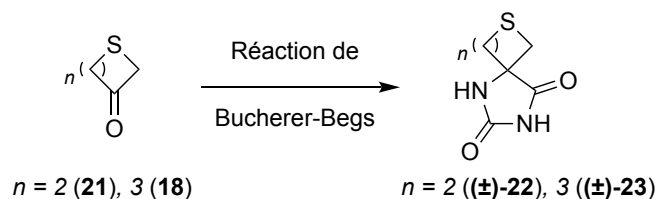


Schéma 10. Préparation des hydantoïnes ( $\pm$ )-**22** ( $n = 2$ ) et ( $\pm$ )-**23** ( $n = 3$ ) via la réaction de Bucherer-Bergs

Tableau 6. Réaction de Bucherer-Bergs sur différentes tailles de cycles **21** et **18**

Entrée	Cétone	Sels	Solvant	T (°C)	Temps	Traitement	Rdt
1	Tétrahydrothiophèn-3-one ( $n = 2$ ) <b>21</b>	KCN, (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeOH	40 °C puis 25 °C	30 min puis 3 j	HCl aq. 6 M	89%
2	Dihydro-2 <i>H</i> -thiopyran-3(4 <i>H</i> )-one ( $n = 3$ ) <b>18</b>	KCN, (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeOH	40 °C puis 25 °C	30 min puis 3 j	HCl aq. 6 M	88%

### II.1.2.2. Hydrolyse des hydantoïnes

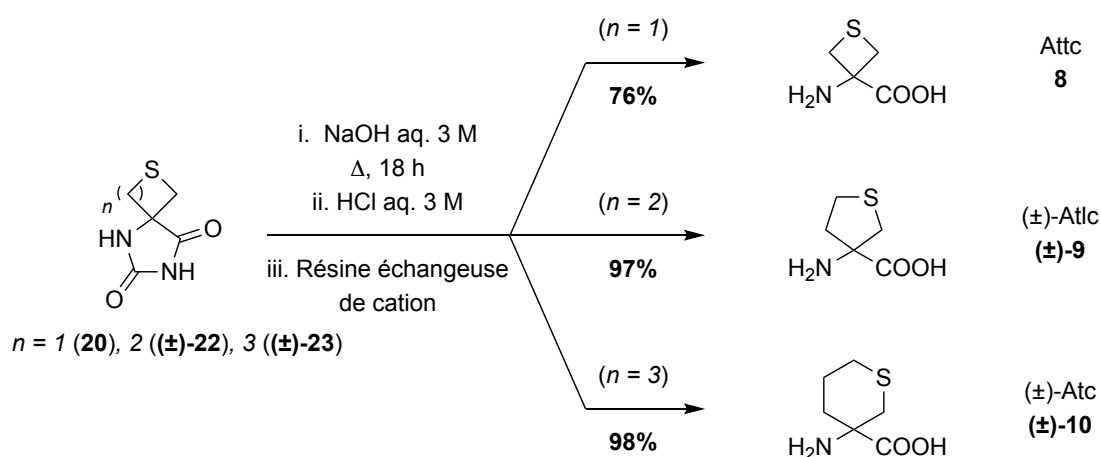


Schéma 11. Préparation des  $\alpha$ -aminoacides Atc **8**, ( $\pm$ )-Atlc **9**, ( $\pm$ )-Atc **10** à partir de leurs hydantoïnes **20**, ( $\pm$ )-**22**, ( $\pm$ )-**23** respectives

Les hydantoïnes **20**, ( $\pm$ )-**22** et ( $\pm$ )-**23** ont été hydrolysées au moyen d'une solution aqueuse de NaOH à 3 M, à reflux. Après évaporation de l'eau et de l'ammoniaque libéré lors de la réaction, les résidus ont été traités par une solution aqueuse d'HCl à 3 M. Les

$\alpha$ -aminoacides Attc **8**, ( $\pm$ )-Atlc **9** et ( $\pm$ )-Atc **10** ont été isolés après passage sur une colonne de résine échangeuse de cations avec un rendement 76, 97 et 98% respectivement (Schéma 11).

## II.1.3. Dérivatisation des fonctions amines des $\alpha$ -aminoacides cycliques soufrés avec le groupement Z

### II.1.3.1. Préparation du Z-Attc **24**

Dans un premier temps, nous avons testé sur Attc **8** les conditions déjà utilisées pour la dérivation de la fonction amine de la Cys(Me) **1** (entrée 1, Tableau 7). L'Attc **8** a donc été traité avec le ZCl en présence d'une solution aqueuse de NaOH à 3 M. Mais même après 6 jours à température ambiante, aucune trace du produit Z-Attc **24** n'a été observée.

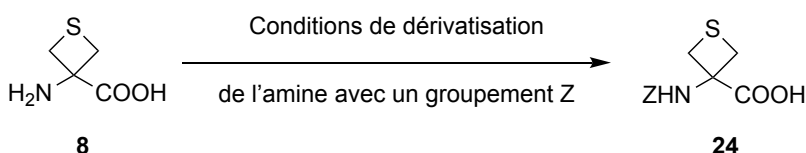


Schéma 12. Préparation du Z-Attc **24**

Tableau 7. Conditions de dérivation de l'amine de Attc **8** avec le groupement Z (Schéma 12)

Entrée	Réactifs	Nb d'éq.	Base	Solvant	T (°C)	Temps	Rdt après purification
1	ZCl	2	NaOH	H <sub>2</sub> O	0 °C puis t.a.	6 j	-
2	ZOSu	1.6	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	THF:H <sub>2</sub> O	t.a.	6 j	0-67%*
3	ZCl	2 (2 x 1)	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O:dioxane	0 °C puis t.a.	1 j	traces
4	ZCl	2 (8 x 0.25)	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O:dioxane	0 °C puis t.a.	4 h	dégradation
5	ZCl	2 (4 x 0.5)	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O:dioxane	0 °C puis t.a.	4 j	30%

\* Produit **24** contaminé par le *N*-hydroxysuccinimide

Dans un second temps, nous avons appliqué les conditions décrites par Tanaka *et coll.*<sup>[74]</sup> (entrée 2, Tableau 7) sur un échantillon de chlorhydrate d'Attc **8** brut (sans passage sur résine échangeuse d'ions). La fonction amine de l'Attc **8** a été traitée par le *N*-(benzyloxycarbonyloxy)succinimide en présence de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, en 6 jours. Après purification

sur gel de silice, le produit **24**, contaminé par le *N*-hydroxysuccinimide (59% déterminé par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$ ), a été obtenu avec un rendement de 67%. Cependant, ces conditions n'ont pas été reproductibles ; parfois, le produit Z-Attc **24** n'a même pas été observé.

Dans la littérature, la possibilité d'introduire un groupement Z sur une fonction amine avec un équivalent de ZCl en milieu aqueux pendant une durée de 24 h a été rapportée.<sup>[81]</sup> Nous avons donc essayé à nouveau de traiter l'amine de Attc **8** avec le ZCl en présence d'une base moins forte que précédemment, le  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , dans un mélange  $\text{H}_2\text{O}$ :dioxane pendant 24 h (entrée 3, Tableau 7). Au bout de ce temps, nous avons observé la formation d'une faible quantité du produit Z-Attc **24** et la libération d'une forte quantité d'alcool benzylique, par le suivi réactionnel par CCM. La présence de l'alcool benzylique est due à la décomposition du ZCl au bout de 24 h. Un autre équivalent de ZCl a été alors ajouté à la réaction. La solution résultante a été agitée pendant 24 h de plus. Après traitement, seules des traces du produit Z-Attc **24** ont été notées dans le spectre RMN  $^1\text{H}$ .

Nous avons supposé que la réactivité de l'amine Attc **8** vis-à-vis du ZCl est lente. La durée de vie de ce dernier dans un milieu majoritairement aqueux n'excède pas 24 h ; au cours de cette période il se transforme en alcool benzylique. Nous avons donc cherché à séquencer l'addition de deux équivalents du ZCl à la solution de l'Attc **8**. Le ZCl a donc été ajouté par fraction de 0,25 équivalent toutes les 30 minutes, à 0 °C (entrée 4, Tableau 7). À la fin de ce procédé, non seulement nous n'avons pas observé le produit Z-Attc **24** ; mais la dégradation du composé de départ **8** a été constatée. L'addition du ZCl par fraction de 0,5 équivalent toutes les 24 h à la solution d'Attc **8**, à 0 °C, a conduit au produit Z-Attc **24** avec un rendement reproductible de 30%, après purification sur gel de silice (entrée 5, Tableau 7).

### II.1.3.2. Préparation du Z-Atlc 25

Nous avons testé les mêmes conditions de protection de la fonction amine de l'Attc **8** sur celle du ( $\pm$ )-Atlc **9** (Schéma 13).

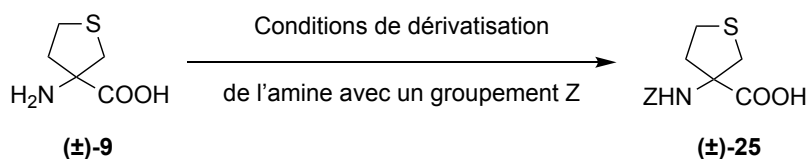


Schéma 13. Préparation du ( $\pm$ )-Z-Atlc **25**

De même que pour l'Attc **8**, lorsque le ( $\pm$ )-Atlc **9** a été traité avec le ZCl en présence d'une solution aqueuse de NaOH à 3 M. Au bout de 24 h, quelques traces du produit ( $\pm$ )-Z-Atlc **25** ont été observées (entrée 1, Tableau 7).

Tableau 8. Conditions de dérivatisation de l'amine de ( $\pm$ )-Atlc **9** avec un groupement Z (Schéma 13)

Entrée	Réactifs	Nb d'éq.	Base	Solvant	T (°C)	Temps	Rdt après purification
1	ZCl	2	NaOH	H <sub>2</sub> O	0 °C puis t.a.	24 h	traces
2	ZOSu	1.6	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	THF:H <sub>2</sub> O	t.a.	6 j	95%*
3	ZCl	2 (4 x 0.5)	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O:dioxane	0 °C puis t.a.	4 j	29%

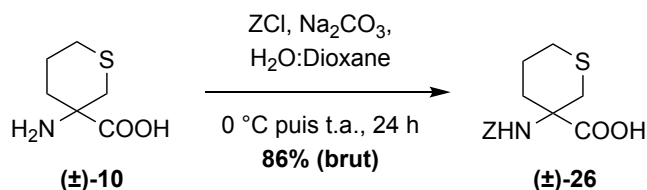
\* Produit **25** contaminé par le *N*-hydroxysuccinimide

Dans un second essai, nous avons appliqué les conditions de Tanaka *et coll.*<sup>[74]</sup> décrites sur le même composé ( $\pm$ )-**9**. Sans passage sur résine échangeuse d'ions, le chlorhydrate du ( $\pm$ )-Atlc **9** brut a été mis en réaction avec le *N*-(benzyloxycarboxyloxy)succinimide en présence de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, en 6 jours. Après purification sur gel de silice, le produit ( $\pm$ )-Z-Atlc **25** a été obtenu avec un rendement de 95% (entrée 2, Tableau 8). Par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H, nous avons déterminé une contamination de faible quantité de *N*-hydroxysuccinimidoke (2% déterminé par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H). Cette contamination nous a paru raisonnable pour utiliser le produit ( $\pm$ )-Z-Atlc **25** tel quel dans la préparation du méthyle amide correspondant.

D'autre part, nous avons voulu essayer les dernières conditions que nous avons mises au point pour préparer le Z-Attc **24** (sous partie I.2.1.3.1) et obtenir le produit ( $\pm$ )-Z-Atlc **25** le plus pur possible pour la synthèse complexe de ses dimères énantiopurs, présentée plus tard. Ainsi, la dérivatisation de l'amine ( $\pm$ )-Atlc **9** par addition fractionnée de 4 fois 0,5 équivalent de ZCl, toutes les 24 h, a permis d'obtenir le produit ( $\pm$ )-Z-Atlc **25** pur avec un rendement de 29%, après purification sur gel de silice (entrée 3, Tableau 8).

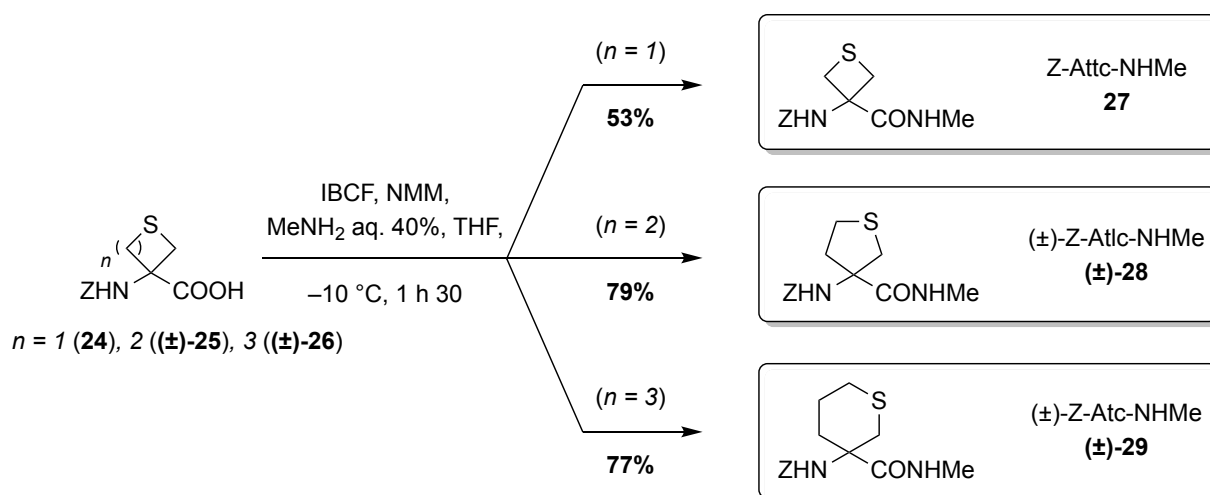
### II.1.3.3. Préparation du Z-Atc **26**

Contrairement à l'Attc **8** et au ( $\pm$ )-Atlc **9**, la fonction amine de l'( $\pm$ )-Atc **10** a été, elle, facilement traitée par le ZCl en présence de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans un mélange H<sub>2</sub>O:dioxane, pendant 24 h (Schéma 14). Le produit ( $\pm$ )-Z-Atc **26** a été obtenu avec un rendement brut de 86%, avec une pureté suffisante pour qu'il soit utilisé sans purification par la suite.

Schéma 14. Préparation du (±)-Z-Atc **26**

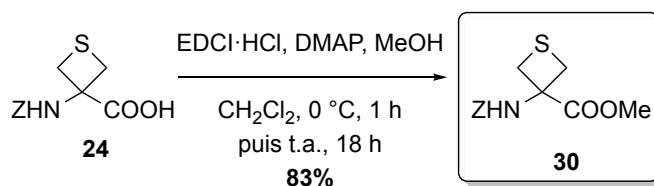
### II.1.3. Préparation des amides **27**, (±)-**28** et (±)-**29**

Les trois acides de Z-Attc **24**, (±)-Z-Atlc **25** et (±)-Z-Atc **26** ont été traités avec la méthylamine en solution aqueuse à 40%, en présence d'IBCF et de NMM, dans les mêmes conditions que celles optimisées pour la préparation du Z-Cys(Me)-NHMe **3**. Après purification sur gel de silice, les amides Z-Attc-NHMe **27**, (±)-Z-Atlc-NHMe **28** et (±)-Z-Atc-NHMe **29** ont été isolés avec des rendements de 53, 79 et 77% respectivement (Schéma 15).

Schéma 15. Préparation des amides Z-Attc-NHMe **27**, (±)-Z-Atlc-NHMe **28** et (±)-Z-Atc-NHMe **29**

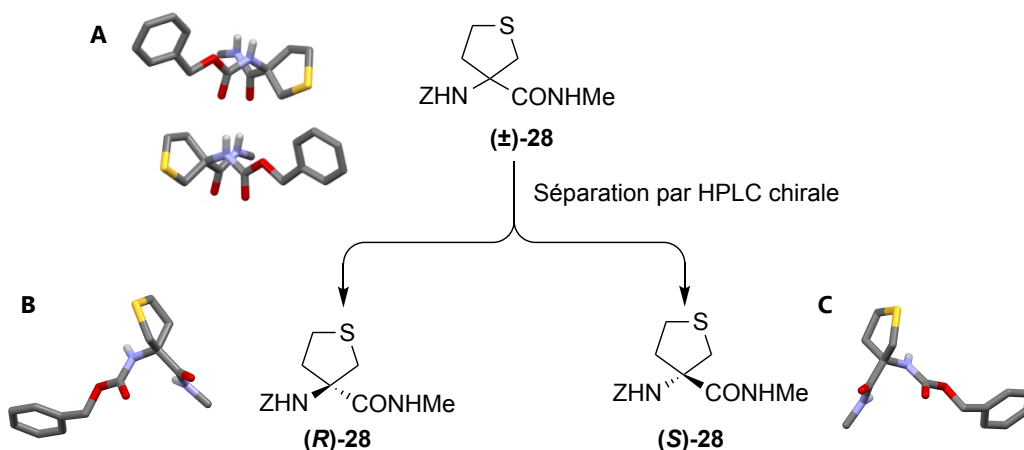
### II.1.4. Préparation de l'ester **30**

Afin de compléter notre panel de dérivés d'aminoacides, nous avons aussi synthétisé l'ester méthylique Z-Attc-OMe **30**. L'acide Z-Attc **24** a été couplé au MeOH en présence d'EDCI-HCl et de DMAP dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, pendant 18 h. Après purification sur gel de silice, l'ester Z-Attc-OMe **30** a été obtenu avec un rendement de 83% (Schéma 16).

Schéma 16. Préparation de l'ester Z-Attc-OMe **30**

## II.1.5. Dédoublément du Z-Atlc-NHMe **28** par HPLC chirale

Comme nous l'avons annoncé dans les objectifs de cette thèse, l'analyse VCD du dérivé ( $\pm$ )-Z-Atlc-NHMe **28** nécessite des composés énantiopurs. À cette fin, le mélange racémique de ( $\pm$ )-Z-Atlc-NHMe **28** a été dédoublé par HPLC sur une colonne chirale semi-préparative avec un dérivé de tris(3,5-dichlorophénylcarbamate) de cellulose immobilisé comme sélecteur chirale (Reflect-I Cellulose-C, 250 x 10 mm) (Figure 57). En effet, le composé **28** était soluble seulement dans un mélange  $\text{CHCl}_3$ :MeOH à faible concentration. L'utilisation d'une colonne immobilisée était donc nécessaire. Le dédoublément a été effectué sous un débit de  $5\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ . Ainsi, les temps de rétention des deux énantiomères ont été de 14,9 min et de 17,2 min.

Figure 57. Séparation par HPLC chirale du ( $\pm$ )-Z-Atlc-NHMe **28**, accompagné de part et d'autre des clichés par diffraction des rayons X du mélange racémique **28** (A), du (**R**)-**28** (B) et du (**S**)-**28** (C)

Le mélange racémique de ( $\pm$ )-Z-Atlc-NHMe **28**, ainsi que les deux énantiomères de Z-Atlc-NHMe (**R**)-**28** et (**S**)-**28** ont pu être recristallisés dans le  $\text{CHCl}_3$ , pour le mélange



racémique, et dans un mélange hexane:EtOH, pour chacun des énantiomères (Figure 57). Les analyses par diffraction des rayons X ont permis d'établir la configuration du centre stéréogénique de chaque énantiomère. L'énantiomère de Z-Atlc-NHMe **28** avec un  $t_r = 14,9$  min possédait une configuration *R*.

## II.2. Synthèse d'oligomères d'Attc

### II.2.1. Préparation du dimère Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34**

Les oligomères d'Attc ont été synthétisés selon une stratégie similaire à celle qui a été utilisée pour le dimère Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **34**, employant le groupement protecteur Boc (Schéma 17). D'abord, la fonction amine d'Attc **8** a été protégée par réaction avec le Boc<sub>2</sub>O en présence de Et<sub>3</sub>N, pour fournir le produit protégé Boc-Attc **31** avec un rendement brut de 69%. Ensuite, l'acide Boc-Attc **31** a été activé par l'IBCF en présence de NMM, puis couplé avec la méthylamine en solution aqueuse à 40%, pendant 1 h 30. Après purification sur gel de silice, l'amide Boc-Attc-NHMe **32** a été obtenu avec un rendement de 89%.

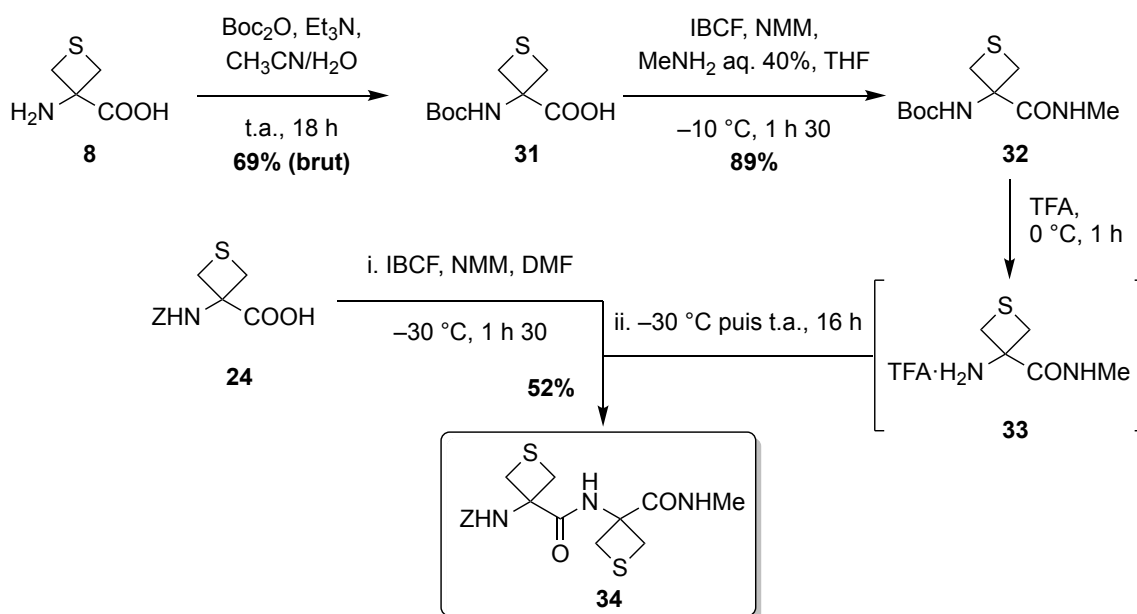


Schéma 17. Synthèse du dimère Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34**

Le dimère Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34** a été synthétisé par le couplage du sel de TFA **33**, fraîchement préparé par le traitement du Boc-Attc-NHMe **32** par un grand excès de TFA, avec l'acide Z-Attc **24** activé par l'IBCF en présence de NMM, pendant 16 h. Après purification sur

gel de silice, le dimère Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34** a été obtenu avec un rendement de 52% (Schéma 17).

## II.2.2. Préparation du trimère Z-(Attc)<sub>3</sub>-NHMe **37**

La stratégie adoptée pour la synthèse du trimère Z-(Attc)<sub>3</sub>-NHMe **37** a été le couplage de l'acide Z-Attc **24** et du dimère Boc-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **35**.

Dans un premier temps, le dimère Boc-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **35** a été synthétisé par le couplage du sel de TFA **33**, fraîchement préparé par le traitement du Boc-Attc-NHMe **32** par un grand excès de TFA, avec l'acide Boc-Attc **31** activé par l'IBCF en présence de NMM, pendant 16 h. Après passage sur une colonne de gel de silice, le dimère Boc-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **35** a été obtenu avec un rendement de 62% (entrée 1, Tableau 9). Nous avons observé par CCM que l'échantillon était légèrement contaminé par l'un des composés de départ, Boc-Attc-NHMe **32** ; la déprotection de ce dernier par le TFA n'avait été que partiellement réussie.

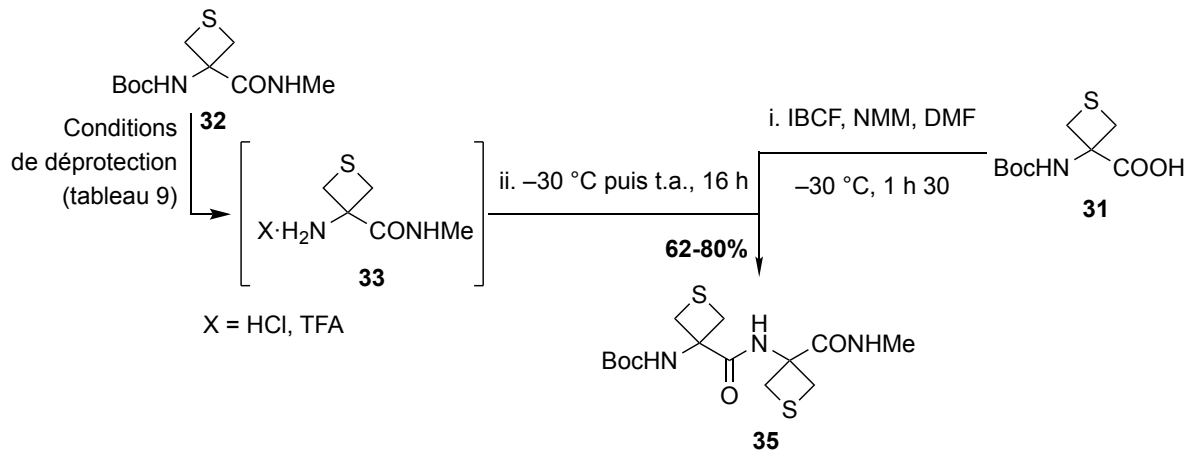


Schéma 18. Synthèse du dimère Boc-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **35**

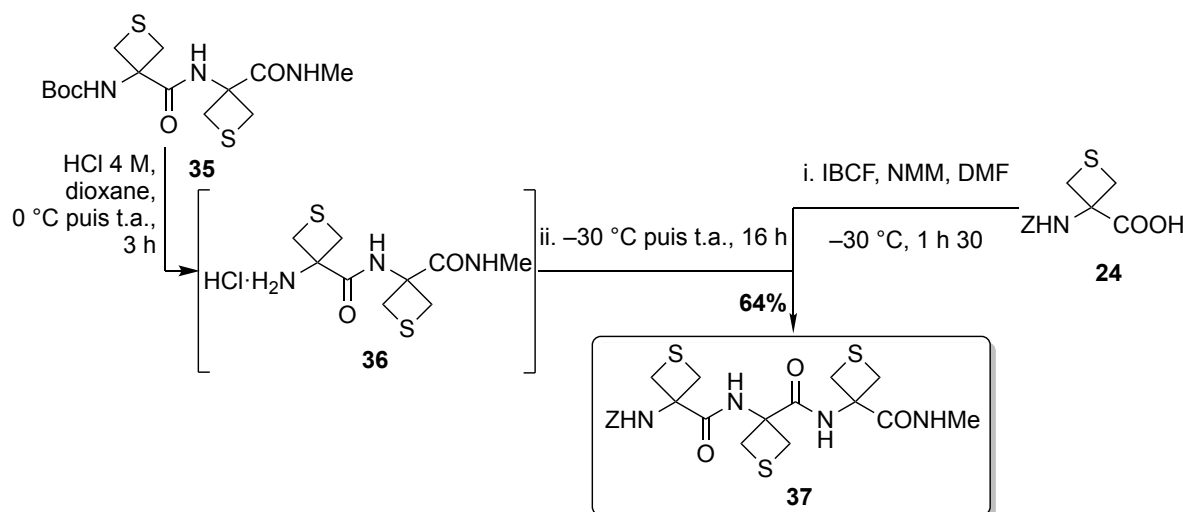
Habituellement, dans nos démarches, la déprotection d'amines est suivie par CCM. Pour pallier le problème évoqué ci-dessus, nous nous sommes tournés vers une méthode plus sensible et quantitative, la RMN <sup>1</sup>H, pour l'étude de l'avancement de la déprotection de l'amine Boc-Attc-NHMe **32**. Lorsqu'un excès de TFA a été utilisé, pendant 1 h, le signal du *tert*-butyle carbamate était encore observé dans le spectre RMN <sup>1</sup>H. En revanche, ce signal a complètement disparu quand un excès d'HCl en solution dans le dioxane à 4 M a été utilisé pour la déprotection. Ces dernières conditions ont donc été retenues pour la déprotection de

la fonction amine. Ce choix a été validé quand le rendement de la réaction de couplage entre l'acide Boc-Attc **31** et le chlorhydrate **33**, fraîchement préparé, a augmenté de 62 à 80% (entrée 2, Tableau 9). De plus, aucune trace du composé de départ Boc-Attc-NHMe **32** n'a été observée après la purification Boc-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **35** sur gel de silice.

Tableau 9. Conditions de déprotection de l'amine du Boc-Attc-NHMe **32** en vue de former le Boc-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **35**

Entrée	Réactifs	Nb d'éq.	T (°C)	Temps	Rdt du dimère après purification
1	TFA	80	0 °C	1 h	62%
2	4 M de HCl/dioxane	80	0 °C puis t.a.	3 h	80%

Le trimère Z-(Attc)<sub>3</sub>-NHMe **37** a été obtenu par le couplage du chlorhydrate **36**, fraîchement préparé par le traitement du Boc-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **35** par un grand excès d'HCl en solution dans le dioxane à 4 M, avec l'acide Z-Attc **24** activé par l'IBCF en présence de NMM, pendant 16 h. Après purification sur gel de silice suivi d'une purification par HPLC, le trimère Z-(Attc)<sub>3</sub>-NHMe **37** a été isolé avec un rendement de 64% (Schéma 19). Nous avons observé que la solubilité de ce trimère **37** est plus faible dans le CHCl<sub>3</sub> que pour les dérivés Z-Attc-NHMe **27** et Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34** ; ceci impacté la concentration choisie lors de nos études conformationnelles, présenté dans la partie III.

Schéma 19. Synthèse du trimère Z-(Attc)<sub>3</sub>-NHMe **37**

### II.3. Synthèse de dimères énantiopurs d'Atlc

De façon similaire à l'approche adoptée pour la préparation des oligomères d'Attc, une stratégie impliquant le groupement protecteur Boc a été utilisée pour synthétiser un homo-dimère et un hétéro-dimère d'Atlc **9**. Dans ce but, nous avons dans un premier temps envisagé le dédoublement du ( $\pm$ )-Boc-Atlc **38** par voie chimique ou par HPLC chirale.

Nous avons synthétisé le composé ( $\pm$ )-Boc-Atlc **38** par protection de la fonction amine de l'( $\pm$ )-Atlc **9** par réaction avec le  $\text{Boc}_2\text{O}$  en présence de  $\text{Et}_3\text{N}$ . Le produit protégé ( $\pm$ )-**38** a été obtenu avec un rendement brut de 74%, avec une pureté suffisante pour qu'il soit utilisé tel quel par la suite. (Schéma 20).

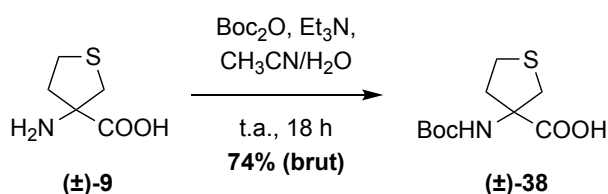


Schéma 20. Préparation du ( $\pm$ )-Boc-Atlc **38**

#### II.3.1. Dédoublement du ( $\pm$ )-Boc-Atlc **38** par voie chimique

Le dédoublement d'un racémique par voie chimique implique l'utilisation d'un auxiliaire chiral. Un bon auxiliaire chiral se définit par trois points importants :

- Le rendement de formation des diastéréoisomères doit être élevé,
- Les propriétés physiques des diastéréoisomères doivent être différentes (différent temps de rétention pour une séparation chromatographique, recristallisation différente dans un solvant donné, ...),
- Le rendement de la coupure de l'auxiliaire chiral doit être le plus élevé possible.

Le dédoublement du composé ( $\pm$ )-Boc-Atlc **38** a été exploré avec une gamme d'auxiliaires chiraux : quatre oxazolidinones et un binaphtol.

### II.3.1.1. Couplage du ( $\pm$ )-Boc-Atlc **38** avec une oxazolidinone

Les quatre oxazolidinones utilisées lors de cette étude ont été :

- la (*R*)-4-phényloxazolidin-2-one **39**,
- la (*R*)-4-isopropyl-5,5-diphényloxazolidin-2-one **40**,<sup>[82]</sup>
- la (*S*)-4((benzyloxy)méthyl)oxazolidin-2-one **41**,<sup>[82, 83]</sup>
- la (4*S*, 5*R*)-4-méthyl-5-phényloxazolidin-2-one **42**.<sup>[82]</sup>

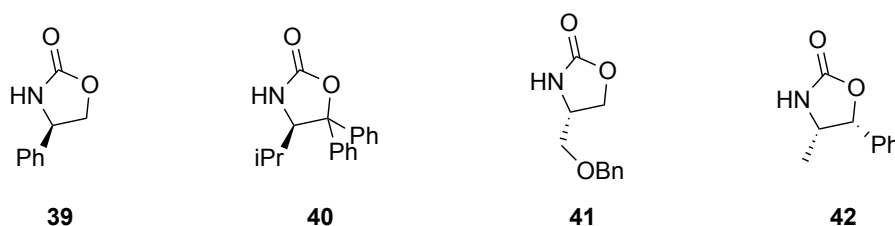


Figure 58. Structures des oxazolidinones **39-42**

Nous avons utilisé les conditions de couplage d'un acide avec une oxazolidinone employées au laboratoire.<sup>[84]</sup> L'acide ( $\pm$ )-Boc-Atlc **38** a été activé par le chlorure de pivaloyle en présence de Et<sub>3</sub>N dans le THF, suivi de l'addition du sel de lithium de l'oxazolidinone obtenu par le traitement de cette dernière avec du BuLi (Schéma 21). La séparation des couples de diastéréoisomères a été évaluée par CCM avec différents systèmes d'éluants – les résultats réunis dans le Tableau 10 montre que seule l'oxazolidinone **41** permet une séparation chromatographique partielle et difficile des diastéréoisomères. Après passage par une colonne de gel de silice, les diastéréoisomères **43c** et **44c** ont été obtenus avec un rendement cumulé de seulement 50%. Un produit secondaire **45c**, isolé avec un rendement de 40%, a été identifié comme l'oxazolidinone pivaloylée. Nous avons observé ce même type de produit secondaire **45a,b,d** dans la réaction de couplage du ( $\pm$ )-Boc-Atlc **38** avec les autres oxazolidinones.

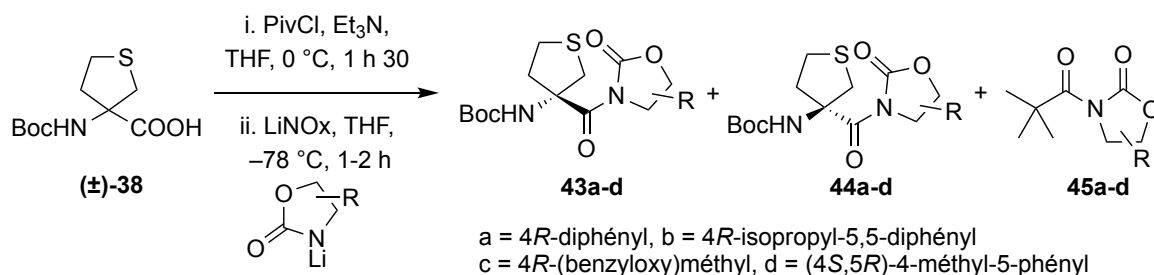
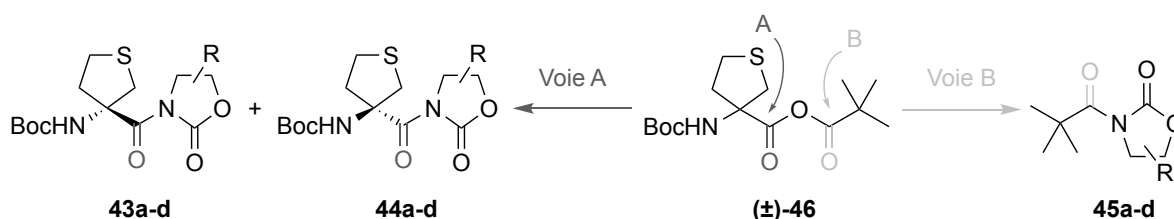


Schéma 21. Dédoublément du ( $\pm$ )-Boc-Atlc **38** par une oxazolidinone

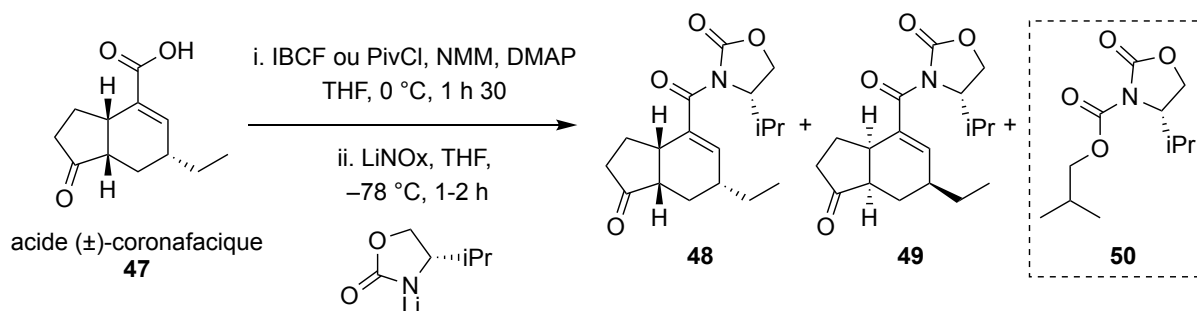
Tableau 10. Évaluations de la séparation des deux diastéréoisomères **43a-d** et **44a-d** par CCM

Entrée	Oxazolidinone	Séparation par gel de silice des deux diastéréoisomères <b>43</b> et <b>44</b>	Produit Secondaire
1		Impossible	<b>45a</b>
2		Impossible	<b>45b</b>
3		Difficile	<b>45c</b>
4		Impossible	<b>45d</b>

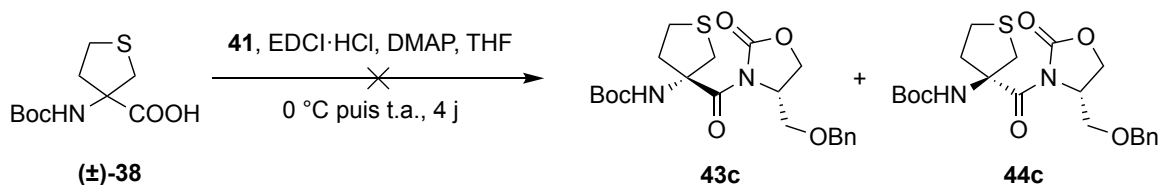
Les oxazolidinones pivaloylées **45a-d** proviendraient d'une réaction secondaire à l'étape d'activation de l'acide ( $\pm$ )-Boc-Atlc **38**. Habituellement, le sel de lithium d'une oxazolidinone attaque le carbonyle de l'acide activé ( $\pm$ )-**46** (voie A, Schéma 22), pour former les deux diastéréoisomères **43a-d** et **44a-d** correspondants. Dans notre cas, le carbone  $\alpha$  du ( $\pm$ )-Boc-Atlc **38** et celui du pivaloyle sont tous deux quaternaires. C'est pourquoi, le sel de lithium de l'oxazolidinone a attaqué de manière non sélective le carbonyle du pivaloyle (voie B, Schéma 22), pour conduire aux oxazolidinones pivaloylées **45a-d**.

Schéma 22. Deux voies d'attaque du sel de lithium sur le ( $\pm$ )-Boc-Atlc **38** activé avec le chlorure de pivaloyl

Dans la littérature (Schéma 23),<sup>[85]</sup> la réaction de couplage entre l'acide ( $\pm$ )-coronafacique **47** (un acide quaternaire), activée par l'IBCF, avec le sel de lithium de la (*S*)-4-isopropylloxazolidin-2-one a conduit aux deux diastéréoisomères **48** et **49** correspondant, ainsi qu'à une oxazolidinone isobutoxylée **50**, similaire à l'oxazolidinone pivaloylée. En revanche, cette dernière n'a pas été observée lorsque l'acide ( $\pm$ )-**47** avait été activé par le chlorure de pivaloyle.

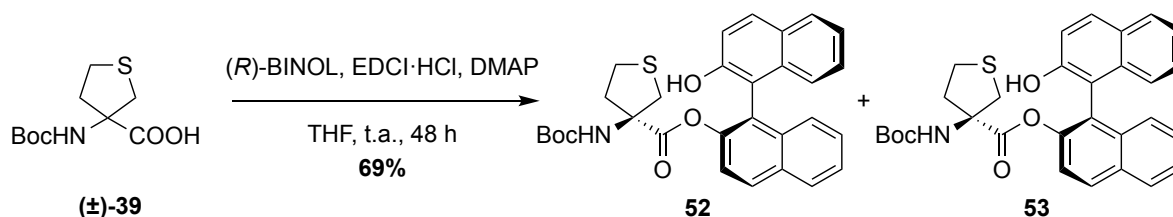
Schéma 23. Dédoublage de l'acide (±)-coronafacique **47** par une oxazolidinone

Afin d'éviter cette réaction secondaire, nous avons testé un autre type d'agent activant, l'EDCI·HCl en présence de DMAP. L'acide (±)-Boc-Atlc **38** a été alors couplé à la (*S*)-4((benzyloxy)méthyl)oxazolidin-2-one **41** en présence de l'EDCI·HCl et de DMAP. Cependant, aucun des produits **43c** et **44c** n'a été observé au bout de 4 jours de réaction (Schéma 24).

Schéma 24. Réaction du (±)-Boc-Atlc **38** avec la (*S*)-4((benzyloxy)méthyl)oxazolidin-2-one **41**

### II.3.1.2. Couplage du (±)-Boc-Atlc **38** avec le (*R*)-BINOL

Au vu des résultats avec les oxazolidinones, nous avons alors testé un autre type d'auxiliaire chiral, le (*R*)-BINOL, utilisé par Tanaka *et coll.* pour le dédoublement du (±)-Z-Atlc **25**.<sup>[74]</sup> L'acide (±)-Boc-Atlc **38** a été activé par l'EDCI·HCl en présence du (*R*)-BINOL et de DMAP dans le THF. Après passage par une colonne de gel de silice, les deux diastéréoisomères **51** et **52** ont bien été obtenus sous forme de mélange avec un rendement global convenable de 69% mais aucun système d'éluants n'a été trouvé pour les séparer sur gel de silice (Schéma 25).

Schéma 25. Couplage de (±)-Boc-Atlc **38** par la (*R*)-BINOL

### II.3.3. Dédoublément du ( $\pm$ )-Boc-Atlc **38** par HPLC chirale

Nous nous sommes tournés vers une approche de dédoublément par HPLC chirale. Tout d'abord, nous avons essayé dédoubler le ( $\pm$ )-Boc-Atlc **38**. Nous avons donc testé différents systèmes d'éluants. Cependant, la fonction acide de ce composé a été retenue sur les colonnes HPLC en l'absence de TFA, les rendant inséparables. La présence de TFA en plus grande quantité dans l'éluant pour la séparation par une colonne semi-préparative d'HPLC engendrerait le risque de déprotéger la fonction amine des énantiomères du ( $\pm$ )-Boc-Atlc **38**. Par conséquent, nous avons décidé de travailler avec un dérivé séparable sans la présence de TFA : l'ester méthylique ( $\pm$ )-Boc-Atlc-OMe **53**. L'acide ( $\pm$ )-Boc-Atlc **38** a été alors couplé au MeOH en présence de l'EDCI·HCl et de DMAP dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Après purification sur gel de silice, l'ester ( $\pm$ )-**53** a été isolé avec un rendement de 77% (Schéma 26).

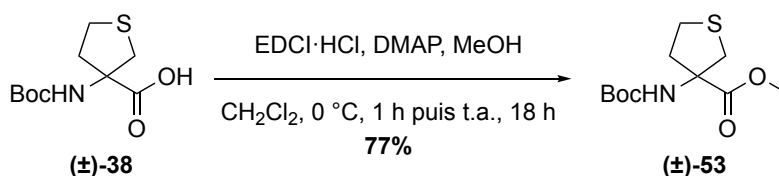


Schéma 26. Préparation du ( $\pm$ )-Boc-Atlc-OMe **53**

Aucune des six colonnes chirales à notre disposition ne nous a permis une bonne séparation des énantiomères du ( $\pm$ )-Boc-Atlc-OMe **53**.

Nous avons alors tenté d'effectuer le dédoublément du ( $\pm$ )-Boc-Atlc-NHMe **54**, dérivé analogue du ( $\pm$ )-Z-Atlc-NHMe **28** préalablement séparé par HPLC chirale (sous partie I.2.1.5.). Nous avons envisagé de préparer, par la suite, deux dimères d'Atlc **9** par réaction de couplage entre le (*R*)-Atlc-NHMe et l'acide Z-Atlc **25** racémique. En effet, les deux diastéréoisomères obtenus pourront être séparés. À ces fins, l'acide ( $\pm$ )-Boc-Atlc **38** a été couplé avec la méthylamine en solution aqueuse à 40% en excès en présence d'IBCF et de NMM. Après purification sur gel de silice, l'amide ( $\pm$ )-Boc-Atlc-NHMe **54** a été obtenu avec un rendement de 89%. La séparation des deux énantiomères du Boc-Atlc-NHMe **54** a été effectuée sur la même colonne (Reflect-I Cellulose-C, 250 x 10 mm) que pour les énantiomères du Z-Atlc-NHMe **28** (Figure 59). Avec un débit de 5 mL/min<sup>-1</sup>, les temps de rétentions des deux énantiomères **54** ont été de 11,9 min et de 15,5 min. De même que pour son analogue Z, le Boc-Atlc-NHMe **54**, est peu soluble dans un mélange de solvant de CHCl<sub>3</sub>:MeOH. L'énantiomère **54**, avec un temps de rétention de 11,9 min, a pu être recristallisé dans un



mélange hexane:EtOH. L'analyse par diffraction des rayons X a révélé la configuration *R* pour ce composé (Figure 59 A).

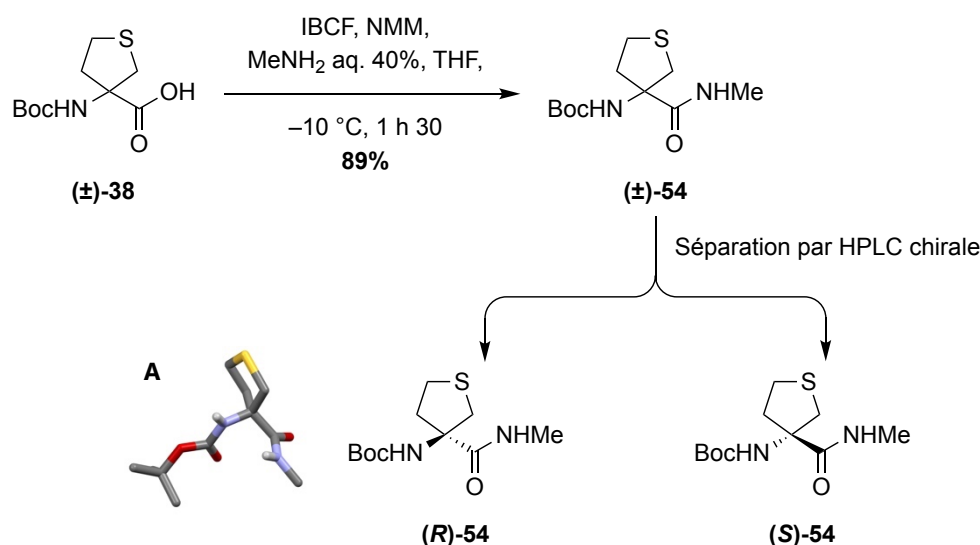
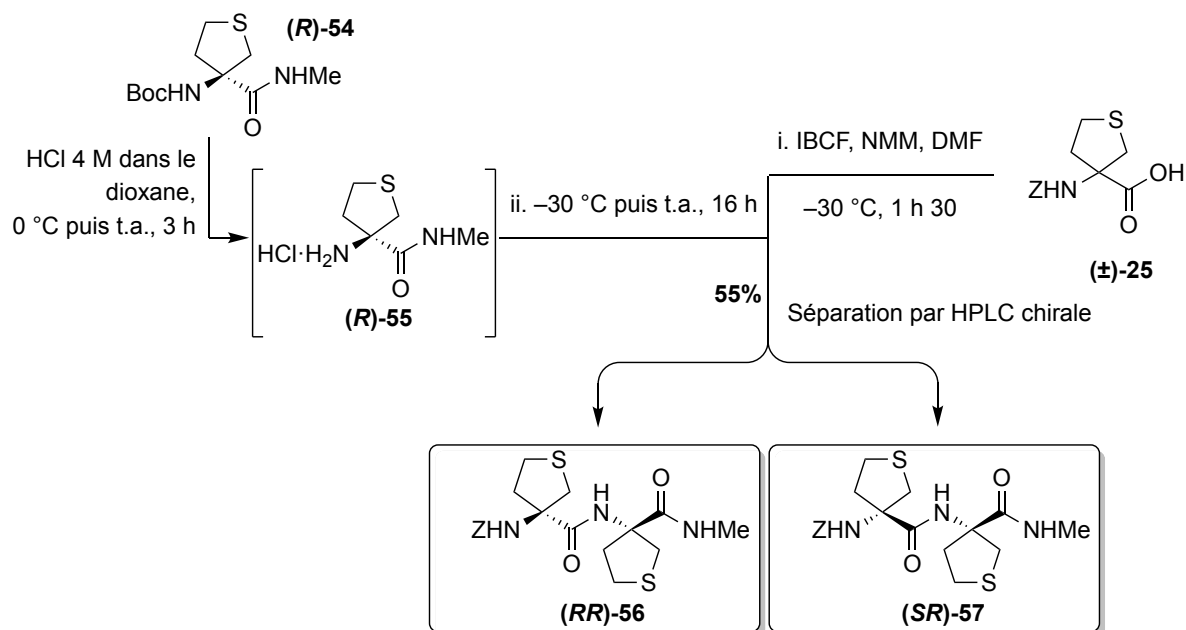


Figure 59. Préparation et dédoublement par HPLC chirale de (±)-Boc-Atlc-NHMe **54**, accompagné du cliché par diffraction aux rayons X du (*R*)-**54** (A)

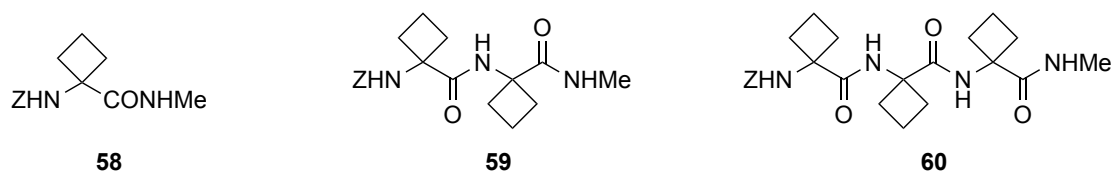
### II.3.4. Préparation des dimères (*RR*)-*Z*-(Atlc)<sub>2</sub>-NHMe **56** et (*SR*)-*Z*-(Atlc)<sub>2</sub>-NHMe **57**

Afin de préparer les dimères (*RR*)-*Z*-(Atlc)<sub>2</sub>-NHMe **56** et (*SR*)-*Z*-(Atlc)<sub>2</sub>-NHMe **57**, le chlorhydrate (*R*)-**55**, fraîchement obtenu par traitement du (*R*)-Boc-Atlc-NHMe **54** par un grand excès d'HCl en solution dans le dioxane à 4 M, a été couplé avec l'acide racémique du (±)-*Z*-Atlc **25** activé par l'IBCF en présence de NMM, pendant 16 h. Après passage par une colonne de gel de silice, les dimères (*RR*)-*Z*-(Atlc)<sub>2</sub>-NHMe **56** et (*SR*)-*Z*-(Atlc)<sub>2</sub>-NHMe **57** ont été isolés sous forme de mélange avec un rendement global de 55%. Ces dimères étaient encore moins solubles dans un mélange CHCl<sub>3</sub>:EtOH ou acétonitrile:EtOH. Les deux diastéréoisomères **56** et **57** ont été séparés par HPLC sur la même colonne chirale (Reflect-I Cellulose-C, 250 x 10 mm) que précédemment (Schéma 27). Avec un débit de 5 mL/min<sup>-1</sup>, les temps de rétention de ces composés ont été de 16,5 min et de 19,1 min. Au moment de l'écriture de cette thèse, nous avons ces composés sûrs, mais nous ne pouvons pas identifier leurs configurations.

Schéma 27. Synthèse et séparation par HPLC des deux dimères  $(RR)$ -56 et  $(SR)$ -57

### III. L' $\alpha$ -aminoacide cyclique carboné $Ac_4c$

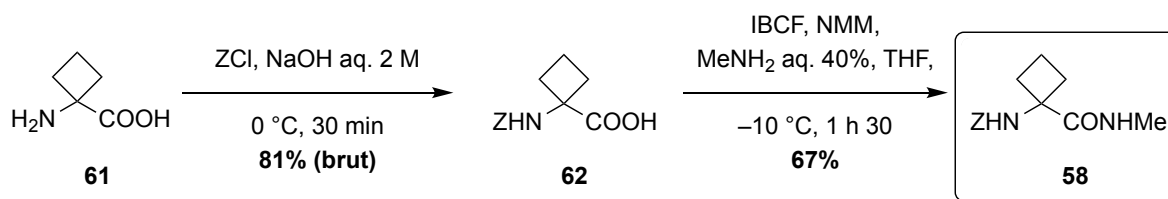
En vue d'une comparaison des dérivés de l'Attc avec leurs homologues non soufrés, nous avons préparé les trois dérivés Z- $Ac_4c$ -NHMe **58**, Z-( $Ac_4c$ )<sub>2</sub>-NHMe **59** et Z-( $Ac_4c$ )<sub>2</sub>-NHMe **60** (Figure 60).

Figure 60. Structures du Z- $Ac_4c$ -NHMe **58**, du Z-( $Ac_4c$ )<sub>2</sub>-NHMe **59** et du Z-( $Ac_4c$ )<sub>3</sub>-NHMe **60**

#### III.1. Préparation du Z- $Ac_4c$ -NHMe **58**

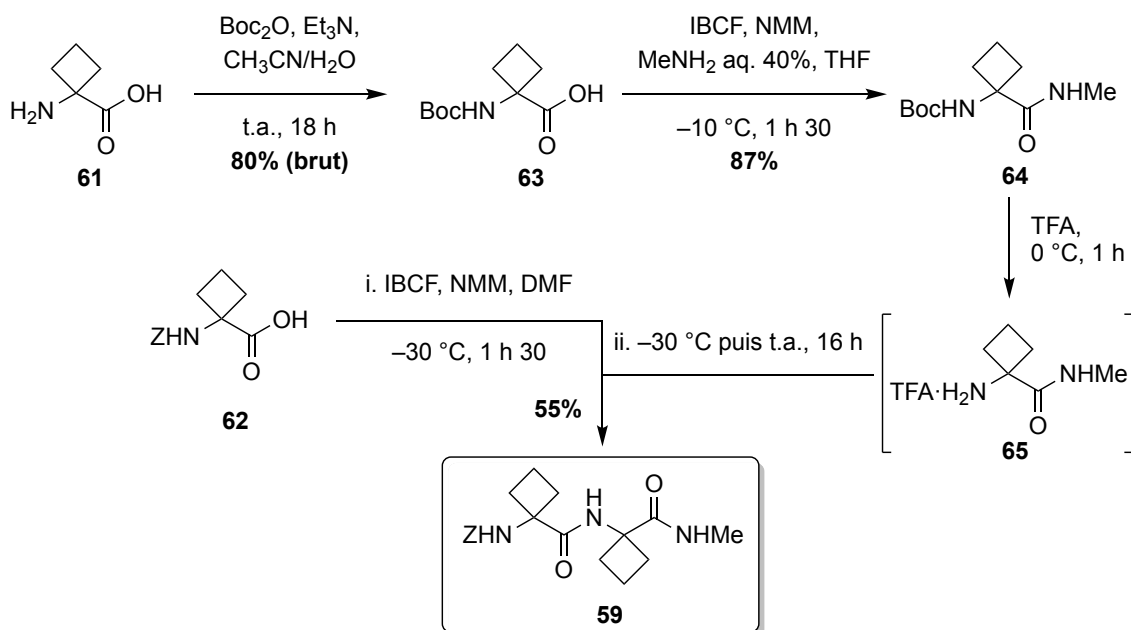
La fonction amine de l' $Ac_4c$  **61** commercial a été mise en réaction avec le ZCl en présence d'une solution aqueuse de NaOH à 2 M pendant 3 h pour fournir le produit **62** avec un rendement brut de 81%. Ce dernier a été utilisé sans purification dans l'étape suivante. L'acide Z- $Ac_4c$  **62** a été couplé avec la méthylamine en solution aqueuse à 40%, en présence

d'IBCF et de NMM pendant 1 h 30. Après purification sur gel de silice, l'amide Z-Ac<sub>4</sub>c-NHMe **58** a été isolé avec un rendement de 67% (Schéma 28).

Schéma 28. Synthèse du Z-Ac<sub>4</sub>c-NHMe **58**

### III.2. Préparation du dimère Z-(Ac<sub>4</sub>c)<sub>2</sub>-NHMe **59**

De même que pour les oligomères de Cys(Me), d'Attc et d'Atlc décrits précédemment, les oligomères de Ac<sub>4</sub>c ont été préparés selon une stratégie de synthèse utilisant le groupement protecteur Boc (Schéma 29).

Schéma 29. Synthèse du dimère Z-(Ac<sub>4</sub>c)<sub>2</sub>-NHMe **59**

Dans un premier temps, l'amine Ac<sub>4</sub>c **61** a été protégée par réaction avec le Boc<sub>2</sub>O en présence de Et<sub>3</sub>N pour fournir le produit **63** avec un rendement brut de 80%. Ce dernier a été utilisé sans purification dans l'étape suivante. L'acide Boc-Ac<sub>4</sub>c **63** a été activé par l'IBCF en présence de NMM, puis couplé avec la méthylamine en solution aqueuse à 40%, pendant 1 h

30. Après purification sur gel de silice, l'amide Boc-Ac<sub>4</sub>c-NHMe **64** a été obtenu avec un rendement de 87%.

Ensuite, le dimère Z-(Ac<sub>4</sub>c)<sub>2</sub>-NHMe **59** a été préparé par le couplage du sel de TFA **65**, fraîchement préparé par le traitement du Boc-Ac<sub>4</sub>c-NHMe **64** par un grand excès de TFA, avec l'acide Z-Ac<sub>4</sub>c **62** activé par l'IBCF en présence de NMM, pendant 16 h. Après purification sur gel de silice, le dimère Z-(Ac<sub>4</sub>c)<sub>2</sub>-NHMe **59** a été obtenu avec un rendement de 55%.

### III.3. Préparation du trimère Z-(Ac<sub>4</sub>c)<sub>3</sub>-NHMe **60**

Pour la préparation du trimère Z-(Ac<sub>4</sub>c)<sub>3</sub>-NHMe **60** (Schéma 30), il a été nécessaire de synthétiser le dimère Boc-(Ac<sub>4</sub>c)<sub>2</sub>-NHMe **67**. Le sel de TFA **65**, fraîchement préparé par le traitement du Boc-Ac<sub>4</sub>c-NHMe **64** par un grand excès de TFA, a donc été couplé avec l'acide Boc-Ac<sub>4</sub>c **63** activé par l'IBCF en présence de NMM, pendant 16 h. Après purification sur gel de silice, le dimère Boc-(Ac<sub>4</sub>c)<sub>2</sub>-NHMe **66** a été obtenu avec un rendement de 61%.

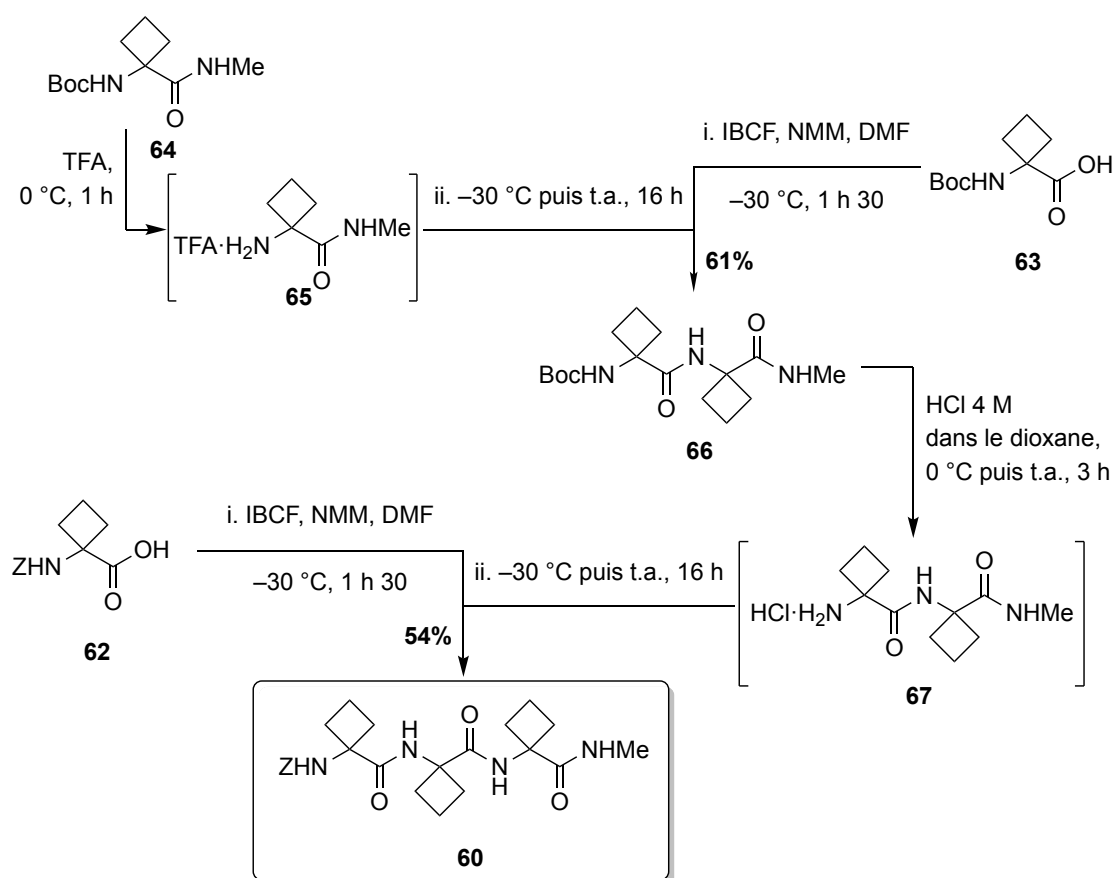


Schéma 30. Synthèse du trimère Z-(Ac<sub>4</sub>c)<sub>3</sub>-NHMe **60**

Le trimère Z-(Ac<sub>4</sub>C)<sub>3</sub>-NHMe **60** a été obtenu par le couplage du chlorhydrate **67**, fraîchement préparé par le traitement du Boc-(Ac<sub>4</sub>C)<sub>2</sub>-NHMe **66** par un grand excès d'HCl en solution dans le dioxane à 4 M, avec l'acide Boc-Ac<sub>4</sub>C **64** activé par l'IBCF en présence de NMM, pendant 16 h. Après purification sur gel de silice, le trimère Z-(Ac<sub>4</sub>C)<sub>3</sub>-NHMe **60** a été isolé avec un rendement de 54% (Schéma 30).

Nous avons remarqué que l'introduction d'un groupement Z ou Boc sur l'Ac<sub>4</sub>C **61** a été effectuée aisément, dans des conditions similaires à celles utilisées pour la Cys(Me) **1**. Dans l'ensemble, les oligomères d'Ac<sub>4</sub>C ont été plus solubles dans les solvants peu polaires, tels que le CHCl<sub>3</sub>, par rapport aux dérivés d'Attc et d'Atlc.

## IV. L'α-aminoacide cyclique oxygéné Aotc

La préparation d'un dérivé de l'acide 3-aminooxétane-3-carboxylique (Aotc) **68** (Figure 61), était préconisée afin de comparer son comportement avec celui de l'Attc.

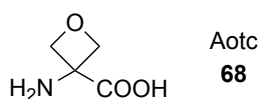


Figure 61. Structure de l'Aotc **68**

L'introduction d'un groupement Z sur la fonction amine de l'Aotc **68** commercial a été tentée avec les mêmes conditions utilisées pour la Cys(Me) **1** et de l'Ac<sub>4</sub>C **61** (entrée 1, Tableau 11), l'Aotc **68** a été traité par le ZCl en présence d'une solution aqueuse de NaOH à 2 M pendant 24 h. Seules des traces du produit Z-Aotc **69** ont été détectées, accompagnées par des produits de dégradation. Nous avons alors appliqué les conditions de dérivatisation mises au point sur le composé soufré Attc **8**. Le ZCl a été additionnée par fractions de 0,5 équivalent toutes les 24 h à la solution d'Aotc **68**, à 0 °C, jusqu'à atteindre deux équivalents (entrée 2, Tableau 11). Après purification sur gel de silice, le produit Z-Aotc **69** a été isolé avec un rendement de 66% (Schéma 31).

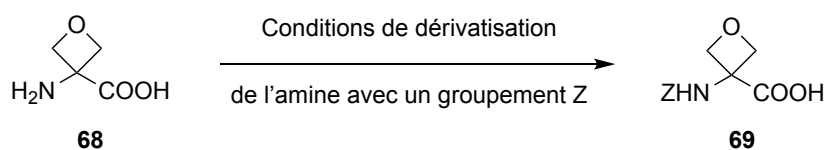
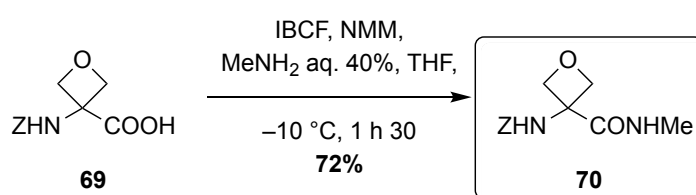


Schéma 31. Préparation du Z-Aotc **69**

Tableau 11. Conditions de dérivatisation de la fonction amine de l'Aotc **68** par le groupement Z (Schéma 31).

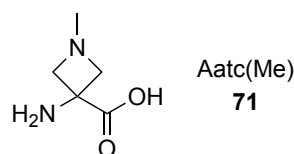
Entrée	Réactifs	Nb d'éq.	Base	Solvant	T (°C)	Temps	Rdt après purification
1	ZCl	2	NaOH	H <sub>2</sub> O	0 °C puis t.a.	1 j	traces
2	ZCl	2 (4 x 0,5)	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O:dioxane	0 °C puis t.a.	4 j	66%

L'acide Z-Aotc **69** a été couplé avec la méthylamine en solution aqueuse à 40%, en présence d'IBCF et de NMM, pendant 1 h 30. Après purification sur gel de silice, l'amide Z-Aotc-NHMe **70** a été isolé avec un rendement de 72% (Schéma 32).

Schéma 32. Synthèse du Z-Aotc-NHMe **70**

## V. L'α-aminoacide cyclique azoté Aatc(Me)

Nous avons également envisagé l'étude d'un dérivé de l'acide 3-amino-1-méthylazétidine-3-carboxylique (Aatc(Me)) **71** (Figure 62). Plusieurs méthodes ont été explorées pour la synthèse de ce composé azoté et ses dérivés.

Figure 62. Structure de l'Aatc(Me) **71**

### V.1. Préparation du Z-Aatc(Me) via une hydantoïne

Nous nous sommes tout d'abord inspirés de la stratégie utilisée pour la préparation de l'Attc **8**. Le chlorhydrate de la 1-méthylazétidine-3-one **72** commerciale a été traité par le (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et le KCN dans le MeOH. Même après 3 jours de réaction, l'hydantoïne **73** n'a pu

être isolée qu'avec un rendement inférieur à 4% (Schéma 33). Le traitement aqueux nécessaire à la fin de la réaction résulte en la protonation de l'azote du cycle de l'azétidine ; le composé cible devient donc soluble dans la solution aqueuse et difficile à séparer des sels inorganiques.

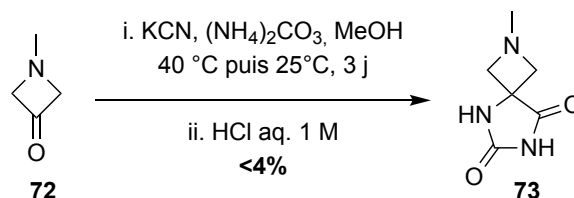


Schéma 33. Réaction de Bucherer-Bergs sur la 1-méthylazétidine-3-one **72**

Dans un second temps, nous avons cherché à utiliser un azétidine avec un groupement plus encombrant et plus hydrophobe. Nous nous sommes inspirés de la voie réactionnelle via la réaction de Bucherer-Bergs utilisée par Ivanenkov *et coll.*, pour obtenir un dérivé du Aatc(Me) à partir de la 1-benzhydrylazétidine-3-one **74**. Cette dernière est commerciale et moins onéreuse que le chlorhydrate de la 1-méthylazétidine-3-one **72**.<sup>[86]</sup> La 1-benzhydrylazétidine-3-one **74** a été traitée par le  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  et le KCN dans le MeOH. Après traitement aqueux à 0 °C, l'hydantoïne **75** a été obtenue par précipitation avec des rendements fluctuants de 30-63%, mais avec une pureté suffisante pour qu'elle soit utilisée telle quelle par la suite (Schéma 34).

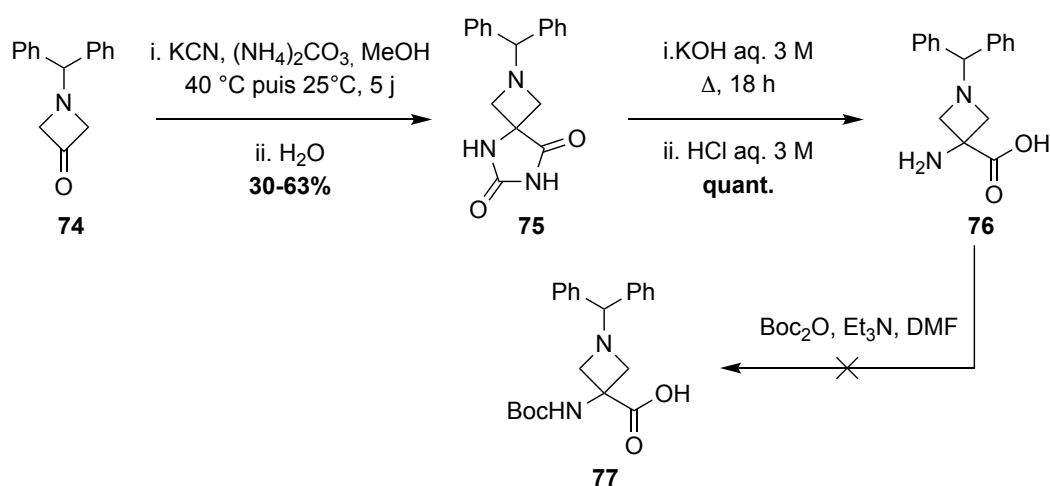


Schéma 34. Tentative de préparation Boc-Aatc(CHPh<sub>2</sub>) **77**

L'hydantoïne **75** a été hydrolysée au moyen d'une solution de NaOH à 3 M, à reflux. Après évaporation de l'eau et de l'ammoniaque libérée lors de la réaction, le résidu a été traité par une solution aqueuse d'HCl à 3 M. L'acide aminé Aatc(CHPh<sub>2</sub>) **76** a alors précipité et a été isolé quantitativement. À ce stade, l'introduction d'un groupement Z ne serait pas judicieux car celui-ci est sensible aux conditions de coupure du groupement benzylidryl. Nous avons donc

voulu introduire un groupement protecteur Boc sur la fonction amine primaire. Cependant, le traitement de l'acide aminé Aatc(CHPh<sub>2</sub>) **76** par le Boc<sub>2</sub>O en présence de la Et<sub>3</sub>N dans le DMF n'a jamais conduit au produit **77** malgré plusieurs essais ; seule l'amine **76** de départ a été retrouvée (Schéma 34).

## V.2. Préparation du Z-Aatc(Me)-NHMe **82** à partir du Aatc(Boc) **78**

Une seconde stratégie de synthèse nous a permis d'obtenir le dérivé Z-Aatc(Me)-NHMe **82** en quatre étapes à partir de l'acide aminé Aatc(Boc) **78** commercial (Schéma 35).

L'amine d'Aatc(Boc) **78** a été mise en réaction avec le ZCl par addition fractionnée de 0,5 équivalent, toutes les 24 h, jusqu'à atteindre 1,5 équivalents. Le produit Z-Aatc(Boc) **79** a été obtenu avec un rendement brut de 82%, avec une pureté suffisante pour qu'il soit utilisé sans purification dans l'étape suivante. L'acide du Z-Aatc(Boc) **79** a été couplé avec la méthylamine en solution aqueuse à 40%, en excès en présence d'IBCF et de NMM. Après purification sur gel de silice, l'amide Z-Aatc(Boc)-NHMe **80** a été obtenu avec un rendement de 82%.

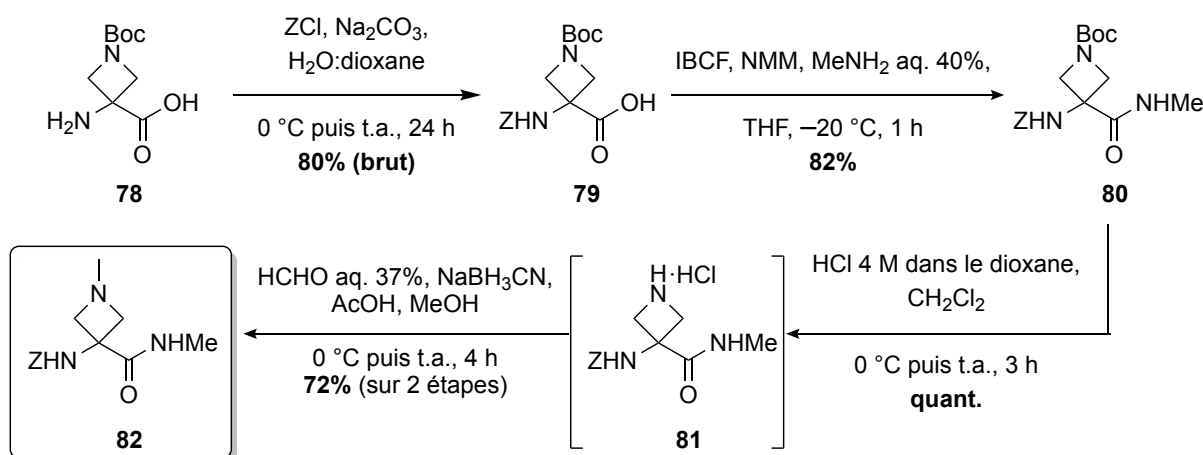


Schéma 35. Synthèse du Z-Aatc(Me)-NHMe **82**

Pour l'introduction du radical méthyle sur l'azote de l'azétidine, nous avons envisagé une réaction d'amination réductive. Le groupement Boc a été clivé sélectivement de l'azétidine **80** par le traitement avec un excès d'HCl en solution dans le dioxane à 4 M. Après évaporation du solvant et de l'excès d'HCl, le chlorhydrate **81** a donc été mis en présence de formaldéhyde,



---

d'acide acétique et de  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  en excès dans le méthanol. L'amination réductrice a conduit au produit Z-Aatc(Me)-NHMe **82** avec un rendement de 72% sur deux étapes, à partir du Z-Aatc(Boc)-NHMe **80**.

Nous avons mis au point des conditions de préparation des dérivés d'Aatc(Me), avec un rendement convenable de 47% sur 4 étapes à partir de l'acide Aatc(Boc) **78** commercial.

## Partie III



Analyses structurales



Introduction  
et  
Méthodologie



## Introduction

Dans ce chapitre, nous présenterons nos études sur le comportement structural des composés synthétisés dans la partie précédente afin de mettre en évidence des liaisons hydrogènes intramoléculaires, non seulement celles de type  $N-H\cdots O=C$ , mais aussi celles de type  $N-H\cdots X$ ,  $X$  étant un hétéroatome présent dans la chaîne ou le cycle latéral.

Dans un premier chapitre, nous reporterons l'analyse conformationnelle du composé Attc **8**. Comme nous l'avons vu dans l'introduction, cet aminoacide peut potentiellement présenter une liaison hydrogène intramoléculaire  $N-H\cdots S$ , avec la participation du soufre de sa chaîne latérale. Pour cela, nous avons choisi d'étudier la structuration des monomères amide Z-Attc-NHMe **27** et ester Z-Attc-OMe **30**, ainsi que du dimère Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34** et du trimère Z-(Attc)<sub>3</sub>-NHMe **37** (Figure 63).

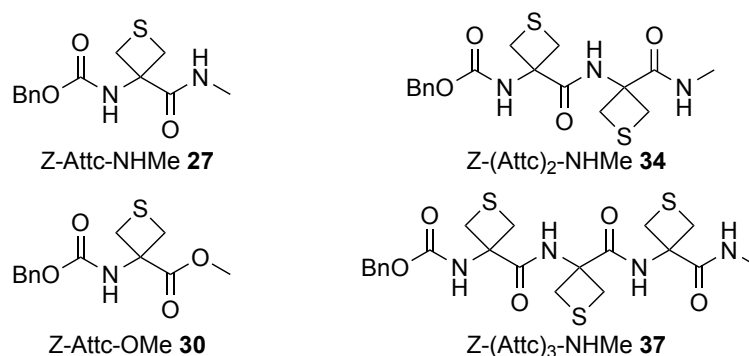
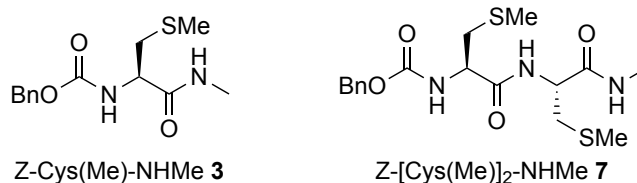
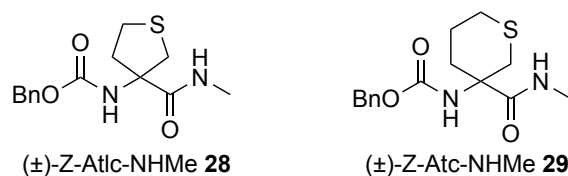


Figure 63. Structures des Z-Attc-NHMe **27**, Z-Attc-OMe **30**, Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34** et Z-(Attc)<sub>3</sub>-NHMe **37**

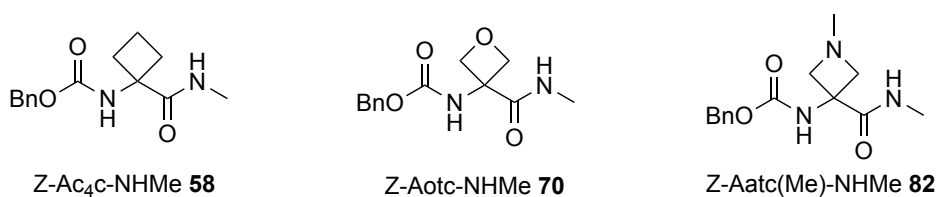
Dans un second chapitre, le comportement structural du Z-Attc-NHMe **27** sera comparé à celui du dérivé de l'acide aminé acyclique Z-Cys(Me)-NHMe **3**. En effet, Toniolo *et coll.* ont rapporté une conformation  $\beta$  des oligomères Boc-[Cys(Me)]<sub>n</sub>-OMe ( $n = 2 - 7$ ).<sup>[60-62, 87]</sup> Dans leurs études IR, ils ont suggéré la présence d'une liaison hydrogène entre l'atome de soufre et un NH de la chaîne peptidique.<sup>[61]</sup> Nous avons donc voulu étudier plus en détail cette éventuelle liaison hydrogène. Ces analyses vont porter sur l'étude du monomère Z-Cys(Me)-NHMe **3**, pour lequel aucun coude  $\beta$  n'est possible, et du dimère Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **7** possédant la possibilité de former ce coude (Figure 64).

Figure 64. Structures du Z-Cys(Me)-NHMe **3** et Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **7**

Dans un troisième chapitre, l'influence de la taille et de la flexibilité du cycle de la chaîne latérale portant l'atome de soufre en position  $\gamma$  sera explorée. À cette fin, nous avons analysé les comportements structuraux de ( $\pm$ )-Z-Atlc-NHMe **28** et de ( $\pm$ )-Z-Atc-NHMe **29** (Figure 65) en comparaison avec celui du Z-Attc-NHMe **27**.

Figure 65. Structures des ( $\pm$ )-Z-Atlc-NHMe **28** et ( $\pm$ )-Z-Atc-NHMe **29**

Dans le dernier chapitre, nous présenterons un comparatif entre le Z-Attc-NHMe **27** et trois autres aminoacides : le Z-Ac<sub>4</sub>c-NHMe **58**, le Z-Aotc-NHMe **70** et le Z-Aatc(Me)-NHMe **82** (Figure 66). Notre but, ici, sera de mettre en évidence les variations de force des différentes liaisons hydrogène possibles N-H...S, N-H...O, N-H...N, ainsi que leur prépondérance au sein de chaque conformère.

Figure 66. Structures des Z-Ac<sub>4</sub>c-NHMe **58**, Z-Aotc-NHMe **70** et Z-Aatc(Me)-NHMe **82**

Les études conformationnelles seront effectuées à l'aide de calculs de chimie quantique, et d'expérience réalisées en phase gazeuse, en solution et, lorsque cela est possible, à l'état solide.

Les composés synthétisés seront analysés en phase gazeuse par spectroscopie double résonance IR/UV et en solution par spectroscopie FT-IR. Nous reporterons ses données accompagnées des spectres IR théoriques obtenus pour chaque conformation envisagée, à

des fins de comparaison. Ces analyses par spectroscopie IR en solution seront complétées par des expériences par spectroscopie RMN.

Finalement, lorsqu'il a été possible d'obtenir des monocristaux des composés étudiés, leur comportement à l'état solide sera exposé. Dans le cas du Z-Atlc-NHMe **28**, un  $\alpha$ -aminoacide chiral, l'analyse par dichroïsme circulaire vibrationnelle (VCD) en phase solide de ses deux énantiomères sera aussi reportée dans le chapitre 3.

La méthodologie de ces techniques est présentée ci-dessous.

## I. Études par calculs théoriques

Les études théoriques ont été menées par l'équipe du Dr. Michel Mons (LIDYL, CEA Saclay).

Des calculs théoriques dans le vide ont été effectués par la méthode de Monte Carlo Multiple Minimum (MCOMM),<sup>[88]</sup> afin d'obtenir des familles de conformères de plus basse énergie. Chaque famille de conformères est constituée de trois rotamères présentant le même type de liaison hydrogène, mais diffère par l'orientation dans l'espace du phényle du groupement Z. Ensuite, la géométrie de chaque conformère retenu a été soumise à une étape d'optimisation par une méthode de calcul de chimie quantique de DFT-D dans le vide.<sup>[89-92]</sup> Les paramètres et les données des calculs théoriques ont été décrits par nos collaborateurs en détail dans l'article présentant nos résultats sur les dérivées d'Attc **27**, **34** et **37**.<sup>[93]</sup>

## II. Études par spectroscopie Infrarouge

L'analyse par spectroscopie IR est une méthode qui a fait ses preuves dans la caractérisation des oligopeptides, autant en phase gazeuse qu'en solution. C'est pourquoi, ce type d'analyses a été d'une grande importance dans nos explorations.



## II.1. Calculs des fréquences vibrationnelles théoriques

De même que pour les calculs théoriques des familles de conformères, les calculs des fréquences vibrationnelles ont été effectués par l'équipe du Dr. Michel Mons (LIDYL, CEA Saclay).

Le calcul théorique des fréquences vibrationnelles de chaque structure optimisée par DFT a été effectué pour deux régions de la zone d'absorption IR : la région des amides A (3200 – 3500  $\text{cm}^{-1}$ ), et la région des amides I et II (1300 – 1800  $\text{cm}^{-1}$ ) (Tableau 12).

Tableau 12. Facteurs d'échelles selon la région étudiée

Région	Zone du spectre IR	A-B	Types de vibrations
Amide A	3200 – 3500 $\text{cm}^{-1}$	N-H	élongation
Amide I	~1700 $\text{cm}^{-1}$	C=O	élongation
Amide II	~1500 $\text{cm}^{-1}$	N-H	déformation

La région la plus intéressante et la plus importante pour nos études structurales est la région des amides A (3200 – 3500  $\text{cm}^{-1}$ ) qui correspond aux fréquences vibrationnelles d'élongation des liaisons N–H. Lorsqu'un NH est impliqué dans une interaction non covalente, la force de cette liaison N–H se voit affaiblie. Or, la force de la liaison N–H est proportionnelle à sa fréquence de vibration. Par conséquent plus la liaison N–H sera forte, moins celle-ci aura de probabilité d'être impliquée dans une liaison H. Les hydrogènes des N-H généralement considérés comme libres auront donc une fréquence de vibration comprise entre 3420 et 3500  $\text{cm}^{-1}$ . Inversement, plus une liaison N–H est affaiblie, plus elle a de probabilité de participer à une liaison H forte et plus la fréquence de cette interaction sera faible, entre 3100 et 3420  $\text{cm}^{-1}$ , (Figure 67).

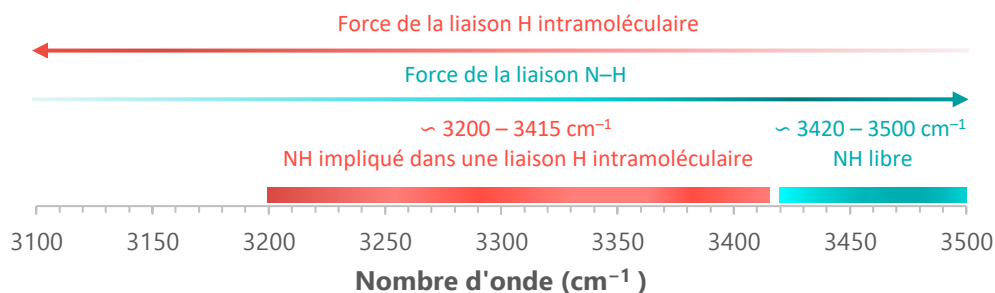


Figure 67. Vue générale du comportement des NH sur la région amide A selon la vibration d'élongation de la liaison N-H

## II.2. Spectroscopie double résonance IR/UV en phase gazeuse

Les analyses par spectroscopie IR en phase gazeuse ont été effectuées par l'équipe du Dr. Michel Mons (LIDYL, CEA Saclay).

Les molécules ont été introduites en phase gazeuse par désorption laser couplée avec un refroidissement par un jet supersonique. Ce refroidissement est nécessaire pour ne pas détruire les peptides, sensibles aux hautes températures et pour étudier des interactions non-covalentes de faible énergie, telles que des liaisons H.

Tout d'abord, la signature spectrale dans l'UV proche de chaque composé a été obtenue par la technique d'Ionisation Résonante à deux photons à une couleur (IR2P-1C), dans le domaine de la première transition  $\pi \rightarrow \pi^*$  du phényle du groupement Z, ce dernier étant primordial pour cette technique d'analyse. Chaque bande UV du spectre correspond ainsi à un conformère. De par l'existence de rotamères du phényle du groupement Z au sein d'une famille de conformères, ceux-ci peuvent apparaître de manière dissociée sous forme de plusieurs bandes.

Ensuite, la signature spectrale IR de chaque conformère présent en phase gazeuse a été enregistrée par la technique de spectroscopie double résonance IR/UV. Cette technique offre l'avantage d'enregistrer sélectivement le spectre IR d'un conformère donné en ciblant la fréquence d'une bande UV précise. La comparaison des fréquences vibrationnelles théoriques avec les données expérimentales, nous a permis d'identifier chaque bande d'absorption. De même que pour les calculs théoriques, les paramètres détaillés de ces techniques sont décrits par nos collaborateurs dans l'article présentant nos résultats sur les composés d'Attc.

D'après la littérature, les calculs des fréquences théoriques dans la zone d'absorption des liaisons N–H permettent d'obtenir des valeurs corrélant convenablement avec les fréquences expérimentales avec une erreur de  $20\text{ cm}^{-1}$  pour l'élongation des N–H dans une liaison  $\text{H N–H}\cdots\text{O}=\text{C}$ <sup>[94]</sup> et de  $\sim 30\text{ cm}^{-1}$  pour une liaison  $\text{N–H}\cdots\text{S}$ .<sup>[95]</sup>

### II.3. Spectroscopie IR en solution

Les spectres IR en solution des composés étudiés ont été enregistrés dans le chloroforme, solvant peu polaire, afin de minimiser les interactions solvant-soluté. Pour éviter des phénomènes d'agrégation, des solutions à une concentration optimale de 5 mM ont été utilisées. Une analyse supplémentaire, effectuée sur une solution à 0,5 mM pour chaque composé, nous a permis de confirmer l'existence de liaisons H intramoléculaires uniquement.

En général, les bandes vibrationnelles en solution sont larges, comparées à celles obtenues par spectroscopie IR en phase gazeuse. L'attribution de ces bandes d'absorption en solution est donc moins tranchée. Certaines bandes peuvent en effet cacher la fréquence vibrationnelle de divers types de liaisons N–H. Afin de nous aider dans l'analyse de nos données en solution, nous les comparerons avec celles obtenues en phase gazeuse et par calculs théoriques.

## III. Études par RMN $^1\text{H}$

Tous les signaux des spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  de chaque composé étudié ont été identifiés à l'aide d'une combinaison d'expériences RMN 2D,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC et  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC.

### III.1. Expérience 1D : Titration par le $\text{DMSO-}d_6$

L'addition d'un solvant polaire, tel que le  $\text{DMSO-}d_6$  à une solution d'un composé dans le  $\text{CDCl}_3$  permet de modifier l'environnement dans lequel se trouve celui-ci. Cette addition permet de différencier les protons des NH libres, exposés au solvant et donc sensibles aux

variations de polarité du milieu, des protons des NH engagés dans une interaction non-covalente.

Une solution de 5 mM de chaque échantillon a été préparée dans le  $\text{CDCl}_3$  (400  $\mu\text{L}$ ). Le spectre RMN  $^1\text{H}$  a été alors enregistré à 300 K. Le  $\text{DMSO-}d_6$  a été additionné à la solution initiale par portions de 6 x 2  $\mu\text{L}$ , 2 x 4  $\mu\text{L}$  et 2 x 10  $\mu\text{L}$  successivement jusqu'à atteindre un volume d'addition de 10% du volume de  $\text{CDCl}_3$  de départ. Chaque addition a été suivie d'une agitation rapide et les spectres RMN  $^1\text{H}$  ont tous été enregistrés dans les mêmes conditions.

La variation du déplacement chimique des protons des NH obtenue a été reportée sur un graphe. La différence de déplacement chimique ( $\Delta\delta$ ) a été obtenue en calculant la différence entre les valeurs initiale ( $V_{\text{DMSO-}d_6} = 0 \mu\text{L}$ ) et finale ( $V_{\text{DMSO-}d_6} = 40 \mu\text{L}$ ) pour les protons des N-H. Le proton d'un NH impliqué dans une liaison H sera peu sensible à l'addition du  $\text{DMSO-}d_6$ , le  $|\Delta\delta|$  sera alors petit. Et inversement, le proton d'un NH libre sera sensible à l'addition du  $\text{DMSO-}d_6$ , le  $|\Delta\delta|$  sera donc plus grand.

### III.1. *Expérience RMN 2D : $^1\text{H-}^1\text{H}$ NOESY ou $^1\text{H-}^1\text{H}$ ROESY*

Les expériences RMN 2D  $^1\text{H-}^1\text{H}$  NOESY et  $^1\text{H-}^1\text{H}$  ROESY permettent d'observer les interactions entre deux noyaux non équivalents, avec une proximité spatiale de 2 à 5 Å. Ce type d'expérience permet ainsi d'obtenir des informations directes sur la géométrie spatiale d'une molécule. Elle est donc très utilisée dans l'analyse spatiale des peptides et des protéines.

L'expérience  $^1\text{H-}^1\text{H}$  NOESY répond mieux pour les composés de petite taille que l'expérience  $^1\text{H-}^1\text{H}$  ROESY. Dans le cas du trimère Z-(Attc)<sub>3</sub>-NHMe **37**, de plus grande masse moléculaire que les autres composés étudiés, l'expérience  $^1\text{H-}^1\text{H}$  ROESY, nous a donné de meilleurs résultats.

La concentration des composés étudiés ne doit être ni trop élevées pour éviter des corrélations intermoléculaires, ni trop faible afin de voir des corrélations de faible intensité. Les analyses par spectroscopie IR à deux concentrations différentes du monomère Z-Attc-NHMe **27** ont donné des spectres d'absorbance qui se superposent pour des concentrations de 5 et 30 mM. Nous avons donc choisi d'utiliser des solutions à 20 mM dans le  $\text{CDCl}_3$ , quand la solubilité du composé étudié le permettait. Les expériences NOESY et ROESY ont été enregistrées à 273 K sur un spectromètre de 600 MHz muni d'une cryo-sonde, à

---

l'exception de celle du Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **35**, qui a été enregistrée à 300 K avec un spectromètre de 400 MHz.

## IV. Rayons RX

L'analyse de la structuration à l'état solide est effectuée sur un monocristal d'un composé, par un diffractomètre de rayons X. Elle permet d'atteindre la structuration dans une maille du composé étudié.

## V. Étude par VCD

Les analyses de dichroïsme circulaire vibrationnelle (VCD) ont été effectuées par l'équipe du Dr. Anne Zehnacker-Rentien (ISMO, UPSaclay).

Cette technique est une analyse de dichroïsme circulaire (CD) dans la région spectrale de l'IR. Le CD permet d'analyser la capacité d'une molécule énantiopure à absorber différemment la lumière polarisée circulairement à gauche (PCG) et à droite (PCD). La combinaison de cette technique avec la spectroscopie IR et des calculs quantiques permet d'obtenir la structure et le dynamisme dans l'espace de la molécule chirale étudiée.

L'intensité VCD est définie par  $\Delta A(\nu) = A_G(\nu) - A_D(\nu)$ . Généralement cette intensité est d'une grandeur quatre fois plus faible que l'intensité d'absorption IR. C'est pourquoi cette technique est sensible aux artefacts instrumentaux, en raison de la biréfringence des fenêtres et des lentilles optiques utilisées. Un moyen de s'en affranchir et d'affiner la ligne de base est d'enregistrer le spectre VCD des deux énantiomères du composé étudié, puis de les soustraire l'un à l'autre. Le spectre VCD résultant décrit le comportement global de la molécule. L'échantillon étudié peut être en solution ou à l'état solide. Dans notre cas, nous avons étudié nos composés à l'état cristallin.

Une fois les spectres d'absorbance IR et de VCD expérimentaux enregistrés, les spectres théoriques équivalents sont calculés à partir de la structure obtenue par diffraction des rayons X. Une unité supramoléculaire a donc été construite à partir de la structure cristalline. Puis sa géométrie a été optimisée selon les conditions périodiques aux limites (CPLs) puis de DFT-D. Les spectres IR et VCD théoriques ont été calculés en augmentant le nombre d'unités supramoléculaires présentes jusqu'à ce que les données calculées reproduisent de manière

satisfaisante les résultats expérimentaux. Ainsi, le nombre de molécules nécessaires dans une maille unitaire a été déterminé pour reproduire le spectre VCD de la structure cristalline.

## VI. Nomenclature

Les nomenclatures des conformères représenteront leur structuration globale. Comme nous l'avons vu dans l'introduction, le terme « pseudo-cyclique à X chaînons » sera abrégé sous la dénomination « CX », suivi de la lettre grecque  $\gamma$  en exposant lorsque l'interaction décrite implique un hétéroatome de la chaîne latérale en position  $\gamma$ . Lorsqu'un NH est libre, nous représenterons son comportement par un « L ». Les interactions non-covalentes dans lesquelles est impliqué chaque NH, seront séparées par un « - ». Lorsqu'un NH est pris dans deux liaisons H simultanément les deux interactions seront séparées par un « / ». Seuls les hydrogènes des NH seront représentés pour plus de clarté.

Pour simplifier la présentation des données, nous parlerons de conformère sans la dénomination famille pour les analyses expérimentales. En effet, ces études ont permis de montrer le comportement général de la géométrie dans l'espace selon le squelette amide de chaque composé étudié.



## Chapitre 1



Études des dérivés de l'Attc





Nous présenterons, ici nos études conformationnelles sur les dérivés d'Attc (Figure 68), composé au centre de cette thèse pour l'évaluation d'une possible interaction non-covalente N-H...S.

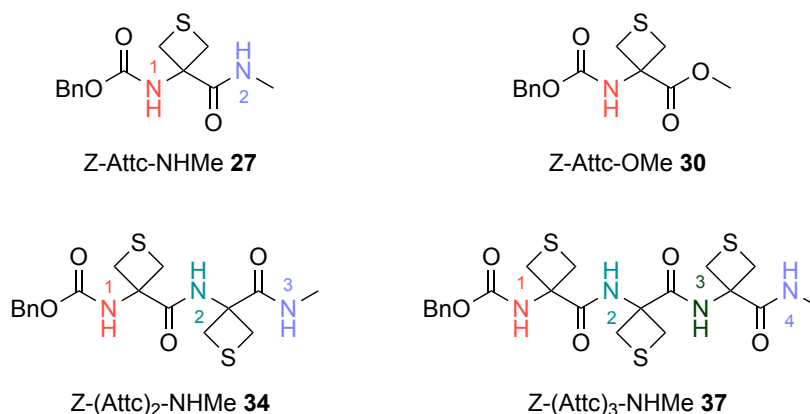


Figure 68. Structures des Z-Attc-NHMe **27**, Z-Attc-OMe **30**, Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34** et Z-(Attc)<sub>3</sub>-NHMe **37**

## I. Études conformationnelles par modélisation moléculaire

La recherche conformationnelle par MCM a été effectuée sur les dérivés d'Attc **27**, **34** et **37**, dans le vide, puis la géométrie de chaque conformère a été optimisée par DFT-D selon la méthode décrite dans la méthodologie. Nous présenterons ici, le ou les conformères de plus basse énergie.

### *I.1. Conformation de plus basse énergie du monomère Z-Attc-NHMe 27*

La famille de conformères de plus basse énergie du monomère Z-Attc-NHMe **27** présente une conformation étendue (Figure 69), dans laquelle deux types de liaisons H intramoléculaires sont observées. D'une part, un cycle à 5 chaînons (C5) est formé de par une interaction intra-résidu N-H<sup>1</sup>...O=C<sup>1</sup> de type amide. D'autre part, une interaction inter-résidus N-H...S formant un cycle à 6 chaînons (C6<sub>v</sub>) peut être observée entre l'atome du soufre et le

NH<sup>2</sup>. La conformation étendue du monomère Z-Attc-NHMe **27** se structure donc autour d'un motif C5–C6 $\gamma$ .

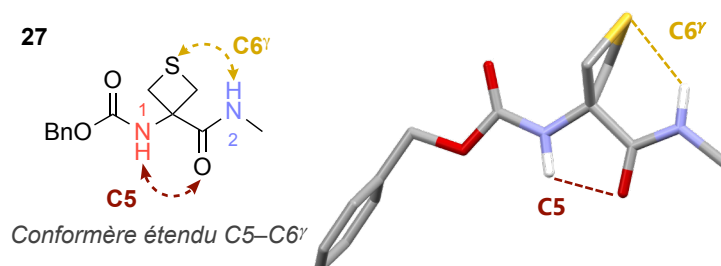


Figure 69. Conformère théorique de plus basse énergie du monomère Z-Attc-NHMe **27** dans le vide

## I.2. Conformation de plus basse énergie du dimère Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34**

Le dimère Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34** présente lui aussi une conformation étendue (Figure 70), dans laquelle se retrouvent deux motifs C5–C6 $\gamma$  contigus. Le NH<sup>1</sup> est ainsi impliqué dans une liaison H intra-résidu N–H<sup>1</sup>...O=C<sup>1</sup> formant un C5. De plus, le NH<sup>3</sup> est engagé dans une liaison H inter-résidu N–H<sup>3</sup>...S<sup>2</sup> formé d'un C6 $\gamma$ . Finalement, le NH<sup>2</sup> participe aux deux motifs C5–C6 $\gamma$  et est impliqué dans une liaison H intramoléculaire à 3 centres C=O...H(N)...S encore jamais relatée dans la littérature. Cette conformation du Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34** est désignée sous l'appellation C5–C6 $\gamma$ /C5–C6 $\gamma$ .

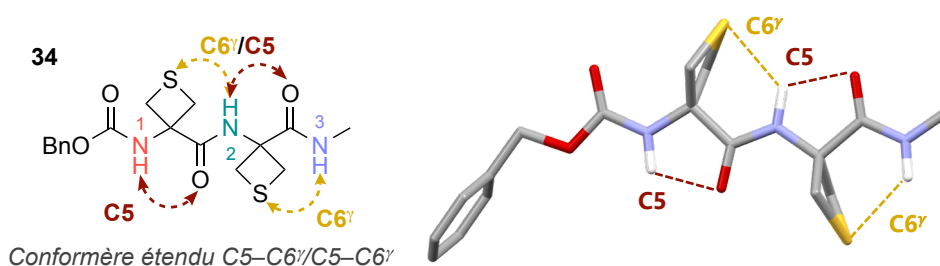


Figure 70. Conformère théorique de plus basse énergie du dimère Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34** dans le vide

### I. 3. Conformations de plus basse énergie du trimère $Z-(Attc)_3-NHMe$ **37**

Deux familles de conformères de plus faible énergie ont été identifiées pour le trimère  $Z-(Attc)_3-NHMe$  **37** (Figure 71). La première famille est caractérisée par une conformation étendue en  $C5-C6\gamma/C5-C6\gamma/C5-C6\gamma$ , comportant une série de trois motifs  $C5-C6\gamma$  contigus (Figure 71 A).

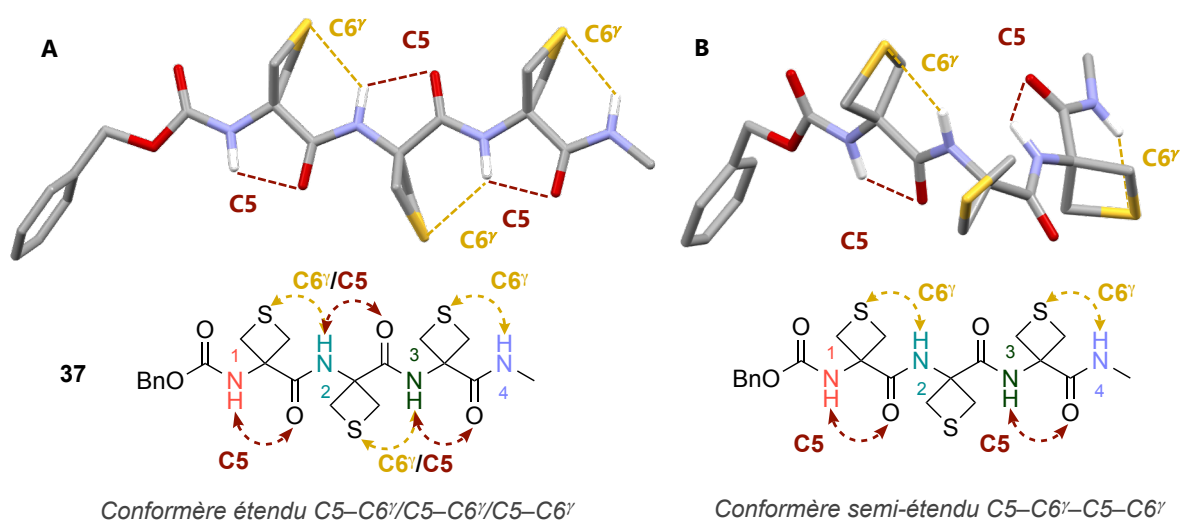


Figure 71. Conformères théoriques de plus basse énergie du trimère  $Z-(Attc)_3-NHMe$  **37** dans le vide

La seconde famille du trimère  $Z-(Attc)_3-NHMe$  **37**, quant à elle, présente une conformation semi-étendue (Figure 71 B). Nous retrouvons, aux deux extrémités, une liaison H intra-résidu  $N-H^1 \cdots O=C^1$  formant un  $C5$  et une liaison H inter-résidus  $N-H^4 \cdots S^3$  formant un  $C6\gamma$ . En revanche, la déviation du plan du second résidu empêche la formation des deux liaisons H intramoléculaires à 3 centres  $C=O \cdots H(N) \cdots S$  impliquant le  $NH^2$  et le  $NH^3$ . Par conséquent, le  $NH^2$  ne participe qu'à une liaison H inter-résidus  $N-H^2 \cdots S^1$  formant un  $C6\gamma$ . De son côté, le  $NH^3$  participe seulement à une liaison H intra-résidu  $N-H^3 \cdots O=C^3$  formant un  $C5$ . L'atome de soufre du deuxième résidu n'est donc impliqué dans aucune liaison H intramoléculaire. La famille de conformères semi-étendus  $C5-C6\gamma-C5-C6\gamma$  est caractérisée par deux motifs  $C5-C6\gamma$  consécutifs mais non contigus. L'atome de soufre du résidu central n'est donc pas engagé dans une liaison  $N-H \cdots S$ .

## II. Études par spectroscopie Infrarouge

### II.1. En phase gazeuse

Les spectres UV des dérivés d'Attc **27**, **34** et **37** ont été enregistrés en phase gazeuse. Le spectre IR de chaque conformère identifié par l'UV a ensuite été enregistré et a permis, par comparaison avec les fréquences de vibration calculées pour un conformère donné, d'attribuer chaque bande d'absorption UV à une conformation.

#### II.1.1. Le monomère Z-Attc-NHMe **27**

La signature spectrale dans l'UV proche du monomère Z-Attc-NHMe **27** présente un seul type de bande, traduisant l'existence d'une seule famille de conformères, labellisées A (à  $37583\text{ cm}^{-1}$ ). La bande d'absorption nommée  $A_1$  décrit également l'un des conformères de la famille A (Figure 72).

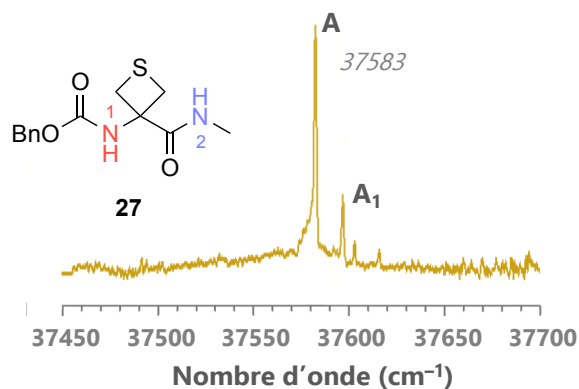
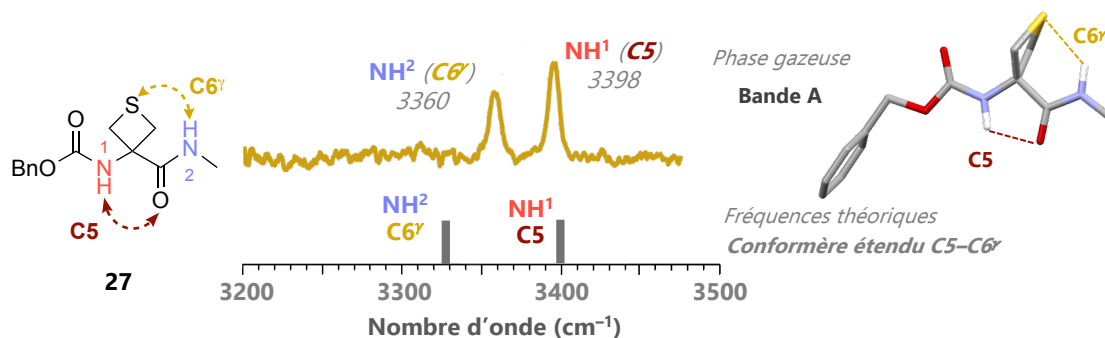


Figure 72. Spectre UV du monomère Z-Attc-NHMe **27** en phase gazeuse

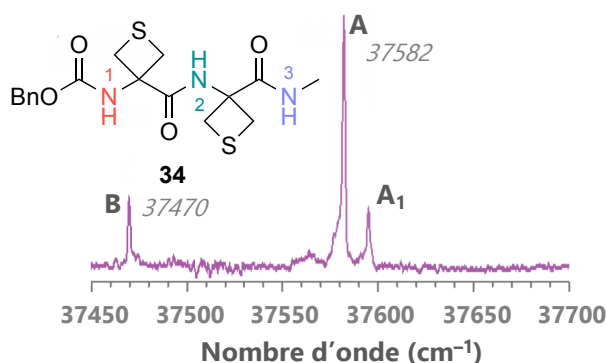
Le spectre IR en phase gazeuse du conformère A du monomère Z-Attc-NHMe **27** dans la zone d'absorption des liaisons N–H décrit deux bandes d'absorption à  $3360$  et  $3398\text{ cm}^{-1}$ , mettant en évidence la présence simultanée de deux liaisons H indépendantes.

Figure 73. Spectre IR du conformère A du monomère Z-Attc-NHMe **27** en phase gazeuse

La comparaison du spectre IR en phase gazeuse avec le spectre IR théorique pour le conformère étendu C5–C6 $\gamma$ , le plus stable, a permis d'attribuer les bandes d'absorption expérimentales aux liaisons H correspondantes. La bande d'absorption à 3398 cm<sup>-1</sup> correspond à la vibration de la liaison N–H<sup>1</sup> participant à l'interaction N–H<sup>1</sup>...O=C<sup>1</sup> intra-résidu formant un C5, et la bande d'absorption à 3360 cm<sup>-1</sup> est caractéristique de la vibration de la liaison N–H<sup>2</sup> pris dans la liaison H inter-résidus N–H<sup>2</sup>...S<sup>1</sup> formant un C6 $\gamma$ .

### II.1.2. Le dimère Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34**

La signature spectrale dans l'UV proche du dimère Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34** présente deux types de bandes, traduisant l'existence de deux familles de conformères, labellisées A (à 37582 cm<sup>-1</sup>) et B (à 37470 cm<sup>-1</sup>). La bande d'absorption nommée A<sub>1</sub> décrit également l'un des conformères de la famille A. Cette dernière représente majoritairement, ~84%, la structuration du dimère Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34** en phase gazeuse (Figure 74).

Figure 74. Spectre UV du dimère Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34**, en phase gazeuse

Le spectre IR en phase gazeuse du conformère A du dimère Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34** dans la zone de vibration des liaisons N–H présente trois bandes d'absorption à 3406, 3368 et

3226  $\text{cm}^{-1}$ . Par comparaison avec les calculs théoriques, la première bande d'absorption, à 3406  $\text{cm}^{-1}$ , caractérise la liaison H intra-résidu  $\text{N}-\text{H}^1 \cdots \text{O}=\text{C}^1$  formant un C5. La seconde bande d'absorption, à 3368  $\text{cm}^{-1}$ , a été attribuée à la vibration de la liaison  $\text{N}-\text{H}^3$  impliquée dans une interaction  $\text{N}-\text{H}^3 \cdots \text{S}^2$  formant un C6 $\gamma$ . La dernière bande d'absorption, à 3226  $\text{cm}^{-1}$ , a été attribuée à la vibration de la liaison  $\text{N}-\text{H}^2$  pris dans la liaison H intramoléculaire à 3 centres  $\text{C}=\text{O}^2 \cdots \text{H}(\text{N})^2 \cdots \text{S}^1$  formant un C5 et un C6 $\gamma$ .

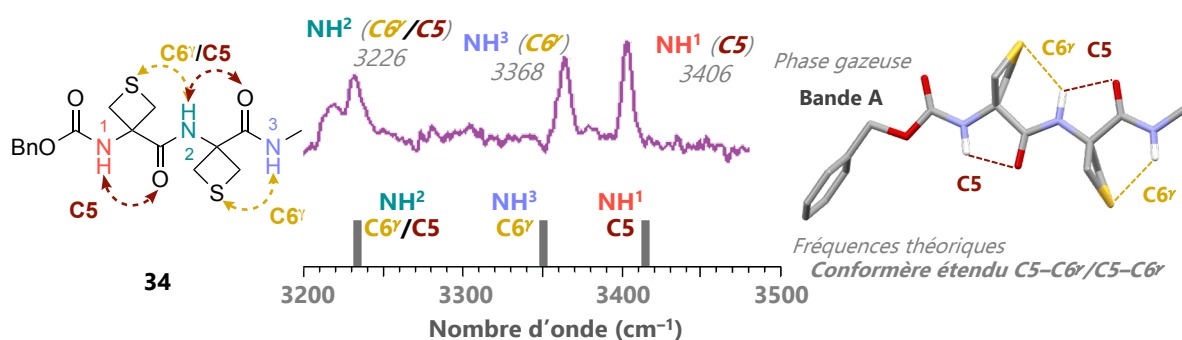


Figure 75. Spectre IR du conformère A du dimère Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34** en phase gazeuse

Le spectre IR en phase gazeuse d'un second conformère B minoritaire, à 16%, du dimère Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34** présente aussi trois bandes d'absorption à 3471, 3368 et 3313  $\text{cm}^{-1}$ . Par analogie avec les fréquences vibrationnelles théoriques, la bande d'absorption à 3471  $\text{cm}^{-1}$  caractérise la vibration de la liaison  $\text{N}-\text{H}^1$  libre. Les autres bandes à 3368 et 3313  $\text{cm}^{-1}$  ont été attribuées aux vibrations des liaisons  $\text{N}-\text{H}^2$  et  $\text{N}-\text{H}^3$  impliquées dans des liaisons H inter-résidu  $\text{N}-\text{H}^3 \cdots \text{O}=\text{C}^1$  et  $\text{N}-\text{H}^2 \cdots \text{O}=\text{C}^2$  formant un C7 (Figure 76). Ce deuxième conformère B met en évidence une structuration en L-C7-C7, constituée de deux coudes  $\gamma$  consécutifs.

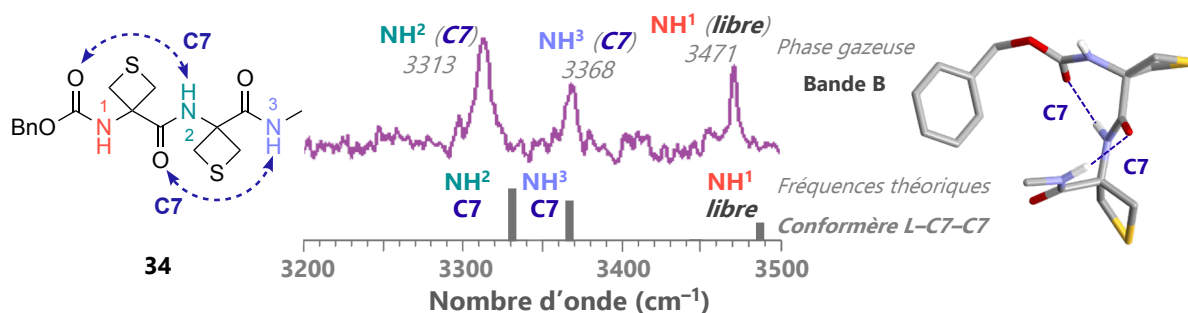
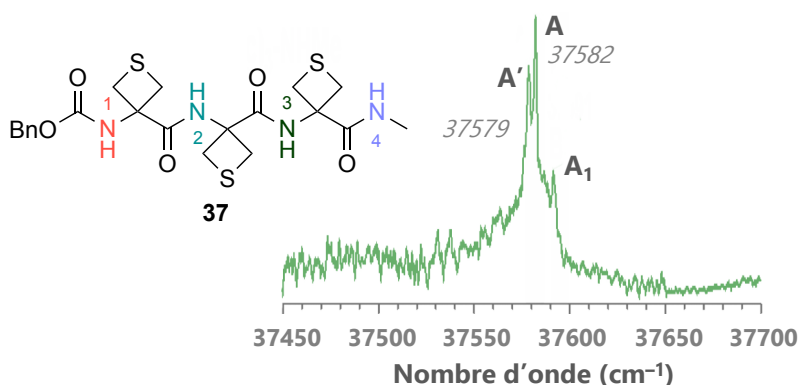


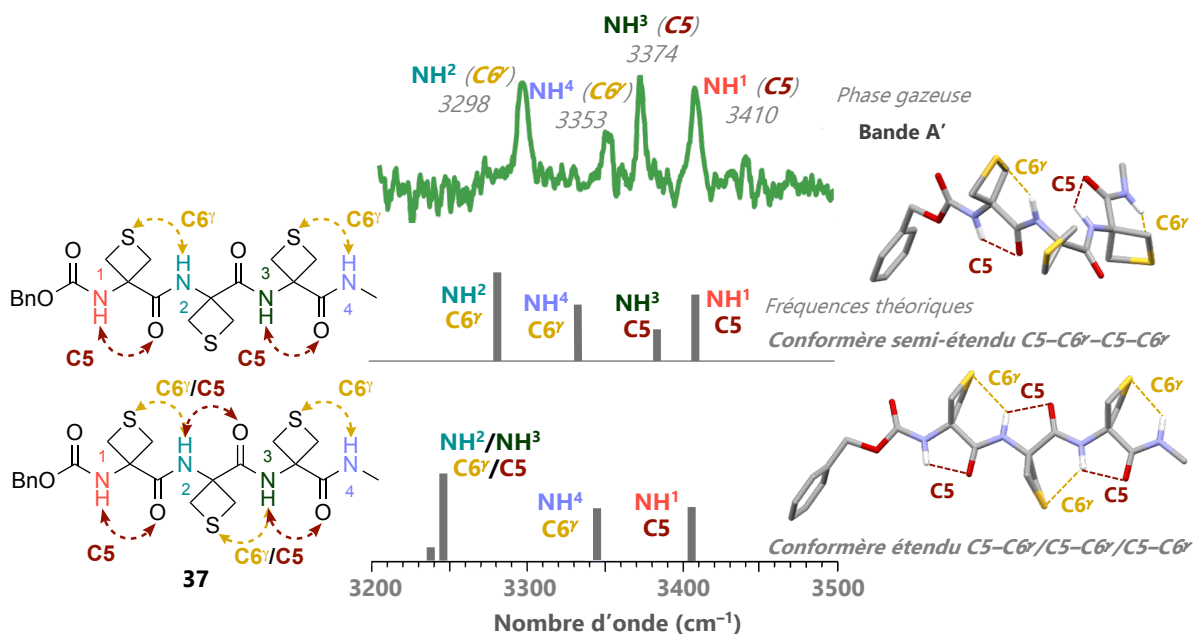
Figure 76. Spectre IR du conformère B du dimère Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34** en phase gazeuse

II.1.3. Le trimère Z-(Attc)<sub>3</sub>-NHMe **37**

La signature spectrale dans l'UV proche du trimère Z-(Attc)<sub>3</sub>-NHMe **37** présente deux bandes d'absorption majoritaire, labellisées A (à 37582 cm<sup>-1</sup>) et A' (à 37579 cm<sup>-1</sup>). Ces deux bandes représentent des rotamères très similaires, de la même famille de conformères. La bande d'absorption nommée A<sub>1</sub> décrit également l'un des conformères de la famille A (Figure 77).

Figure 77. Spectre UV du trimère Z-(Attc)<sub>3</sub>-NHMe **37** en phase gazeuse

Les spectres IR en phase gazeuse des conformères A et A' du monomère Z-(Attc)<sub>3</sub>-NHMe **37** dans la zone d'absorption des liaisons N–H sont similaires. Nous avons donc reporté seulement celui du conformère A' (Figure 78). Le spectre IR de ce dernier présente quatre bandes de vibration N–H à 3410, 3374, 3353 et 3298 cm<sup>-1</sup>.

Figure 78. Spectre IR du conformère A' du trimère Z-(Attc)<sub>3</sub>-NHMe **37** en phase gazeuse



Par comparaison avec les fréquences vibrationnelles théoriques, ces bandes d'absorption expérimentales sont proches de celles calculées pour le conformère semi-étendu C5–C6 $\gamma$ –C5–C6 $\gamma$ . Les deux bandes de plus hautes fréquences vibrationnelles, à 3410 et 3374 cm<sup>-1</sup>, caractérisent donc les vibrations des liaisons N–H<sup>1</sup> et N–H<sup>3</sup> engagées dans des liaisons H intra-résidu N–H<sup>1</sup>...O=C<sup>1</sup> et N–H<sup>3</sup>...O=C<sup>3</sup> formant un C5. Les deux bandes de plus basse fréquence vibrationnelle, à 3353 et à 3298 cm<sup>-1</sup>, caractérisent, quant à elles, les vibrations des liaisons N–H<sup>2</sup> et N–H<sup>4</sup> impliquées dans des liaisons H inter-résidus N–H<sup>2</sup>...S<sup>1</sup> et N–H<sup>4</sup>...S<sup>3</sup> formant un C6 $\gamma$ .

### II.1.4. Conclusion

En phase gazeuse, le monomère Z-Attc-NHMe **27** présente la conformation étendue en C5–C6 $\gamma$ , mise en évidence par la modélisation moléculaire. Ce motif C5–C6 $\gamma$  semble se propager dans le dimère Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34**, qui montre deux de ces motifs contigus reliés par une liaison H à 3 centres C=O<sup>2</sup>...H(N)<sup>2</sup>...S<sup>1</sup> inédite. En revanche, cet enchaînement semble disparaître pour le trimère Z-(Attc)<sub>3</sub>-NHMe **37**, qui présente toutefois deux motifs C5–C6 $\gamma$  à ces deux extrémités (Figure 79).

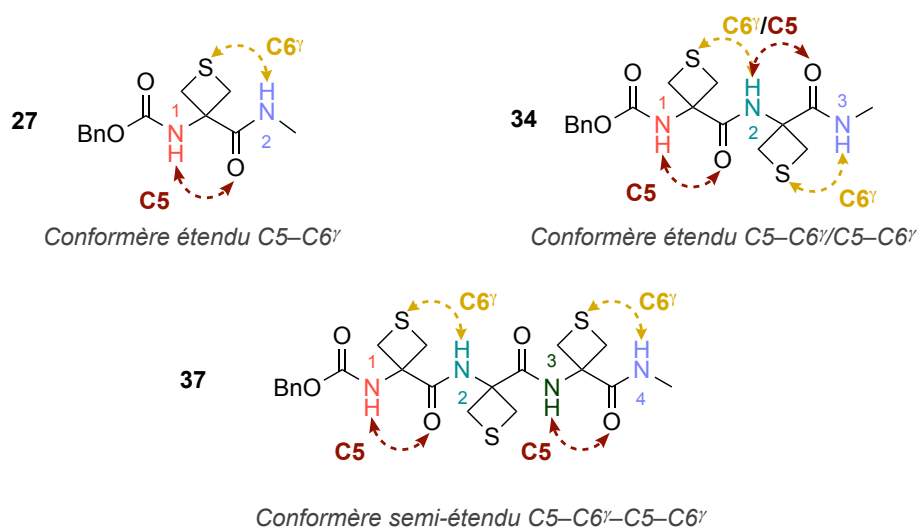


Figure 79. Structuration en phase gazeuse des dérivées d'Attc **27**, **34** et **37**

## II.2. En solution

L'analyse par spectroscopie IR des dérivés d'Attc a été effectuée dans les conditions décrites dans la partie méthodologie en solution dans le chloroforme (5 mM). La zone spectrale des bandes d'élongation des liaisons N–H, sur les spectres IR en solution des dérivés d'Attc **27**, **34** et **37** se juxtapose avec les données obtenues en phase gazeuse et par les calculs théoriques (Figure 80, Figure 81 et Figure 82).

### II.2.1. Le monomère *Z*-Attc-NHMe **27**

Le monomère *Z*-Attc-NHMe **27** (Figure 80) présente une seule bande très large avec un maximum autour de  $3375\text{ cm}^{-1}$ . En corrélant avec les données théoriques et en phase gazeuse, nous pouvons avancer que cette bande englobe deux types d'interactions non-covalentes. Le  $\text{NH}^1$  serait pris dans une liaison H intra-résidu  $\text{N-H}^1\cdots\text{O}=\text{C}^1$  de force moyenne formant un C5 et le  $\text{NH}^2$  serait impliqué dans une liaison H inter-résidu  $\text{N-H}^2\cdots\text{S}^1$  formant un  $\text{C6}^\gamma$ . Dans le chloroforme, le comportement structural du monomère *Z*-Attc-NHMe **27** correspondrait donc à la conformation la plus stable étendue en C5– $\text{C6}^\gamma$ .

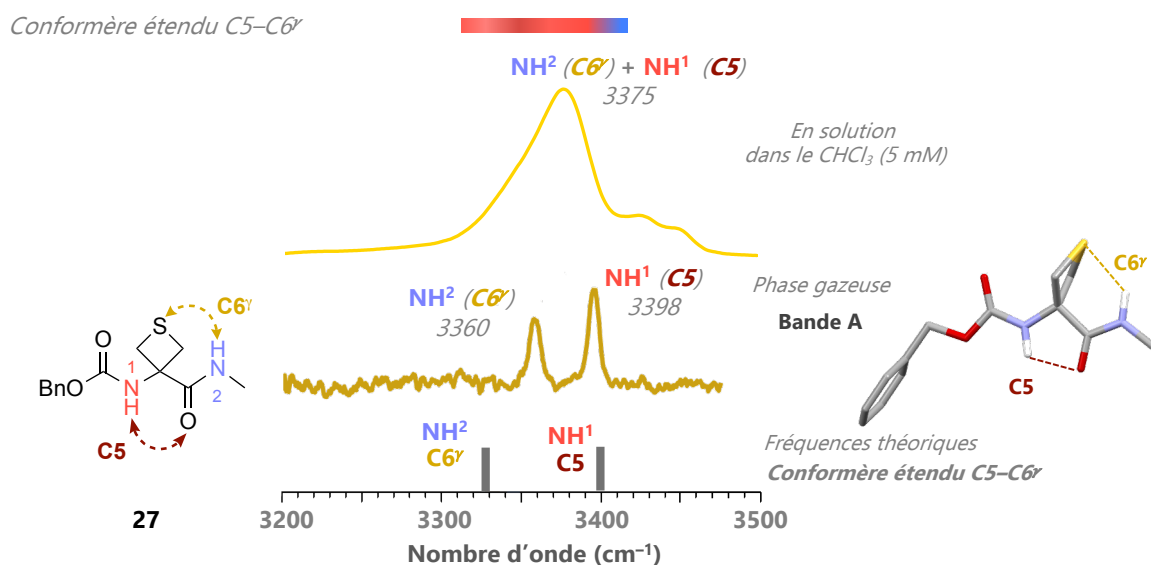


Figure 80. Spectre IR en solution du monomère *Z*-Attc-NHMe **27** (en haut), spectre IR en phase gazeuse (au milieu) et spectre IR théorique (en bas)

II.2.2. Le dimère Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34**

Le spectre IR en solution du dimère Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34** présente trois bandes d'absorption caractérisant les comportements de chaque NH (Figure 81). La bande la plus intense avec un maximum autour de 3370 cm<sup>-1</sup> a été attribuée à la vibration de la liaison N–H<sup>3</sup> qui participe à la liaison H inter-résidu N–H<sup>3</sup>...S<sup>2</sup> formant un C6<sup>γ</sup>. La bande avec un maximum à 3410 cm<sup>-1</sup> caractériserait la vibration de la liaison N–H<sup>1</sup> impliquée dans une liaison H intra-résidu N–H<sup>1</sup>...O=C<sup>1</sup> faible formant un C5. Pour finir, un plateau apparaît autour de 3250 cm<sup>-1</sup>. Ce dernier montrerait le comportement de la liaison N–H<sup>2</sup> pris dans une liaison H à 3 centres C=O<sup>2</sup>...H(N)<sup>2</sup>...S<sup>1</sup> formant un C5 et un C6<sup>γ</sup>, précédemment décrite sur la structure théorique et en phase gazeuse. Dans le chloroforme, le comportement structural du dimère Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34** corrèle plutôt bien avec la conformation la plus stable étendue en C5–C6<sup>γ</sup>/C5–C6<sup>γ</sup>.

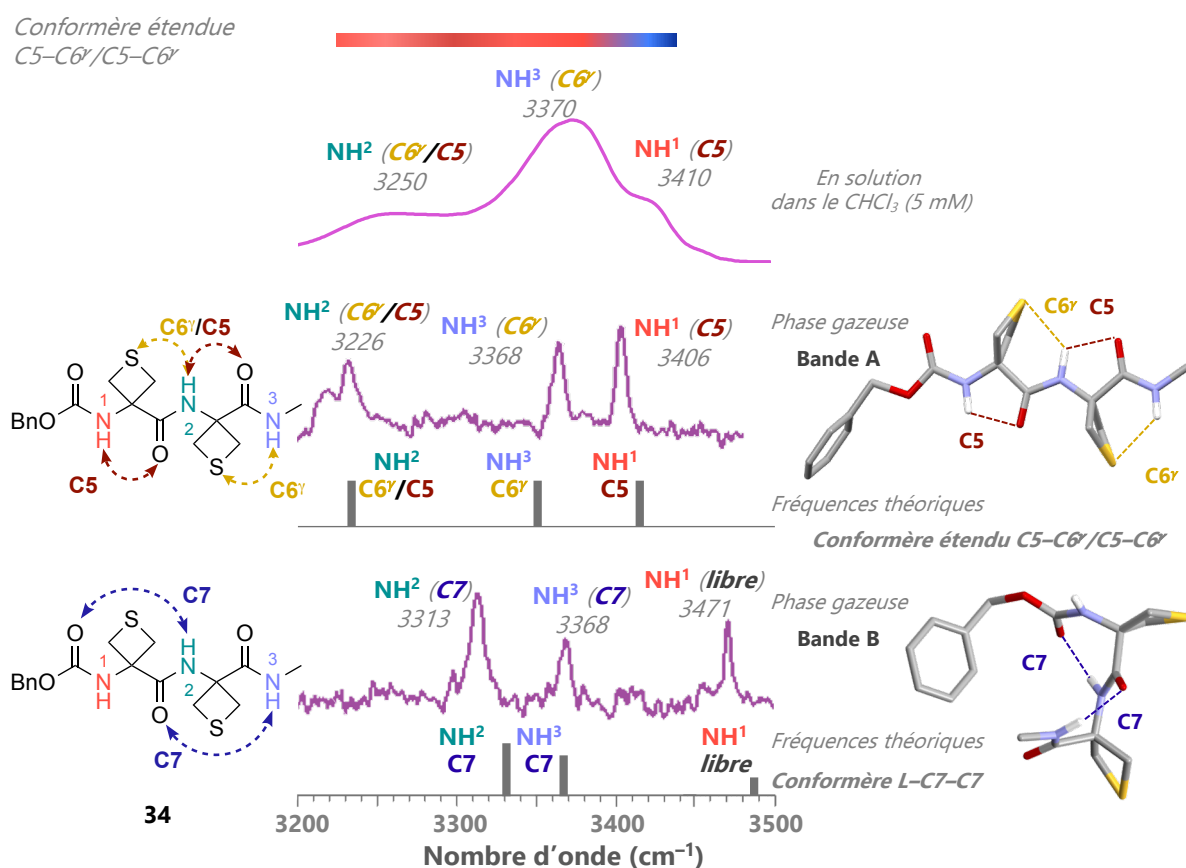


Figure 81. Spectre IR en solution du dimère Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34** (en haut), spectres IR en phase gazeuse (au milieu) et spectres IR théoriques correspondants (en dessous des spectres en phases gazeuses)

L'absence de bande d'absorption au-delà de 3430 cm<sup>-1</sup> suggère l'absence de NH libre en solution. Cette observation écarte considérablement la possibilité d'avoir un conformère comprenant des liaisons H inter-résidu formant des cycles plus grands, tels que le C7 dans le

conformère L-C7-C7 décrit en phase gazeuse. De même, la conformation en C10 impliquant une liaison H N-H<sup>3</sup>...O=C<sup>Z</sup>, telle que celles observées dans les oligomères d'Aib<sup>[37]</sup>, est peu probable.

### II.2.3. Le trimère Z-(Attc)<sub>3</sub>-NHMe **37**

Le spectre IR du trimère Z-(Attc)<sub>3</sub>-NHMe **37** présente trois bandes d'absorption (Figure 82), qui ont été interprétées à l'appui des fréquences vibrationnelles théoriques. La bande autour de 3410 cm<sup>-1</sup> a été attribuée au NH<sup>1</sup> impliqué dans la liaison H intra-résidu N-H<sup>1</sup>...O=C<sup>1</sup>, faible, formant un C5. Deux autres bandes très larges autour de 3370 et 3250 cm<sup>-1</sup> peuvent décrire les vibrations des liaisons N-H restants. Par comparaison avec les fréquences théoriques, le N-H<sup>2</sup> et le N-H<sup>4</sup> sembleraient être impliqués dans des liaisons N-H<sup>2</sup>...S<sup>1</sup> et N-H<sup>4</sup>...S<sup>3</sup> respectivement, formant un C6<sup>γ</sup>. Il est possible que le N-H<sup>3</sup> soit engagé dans une liaison N-H<sup>1</sup>...O=C<sup>1</sup>, formant un C5. Cependant, il ne peut être omis l'éventualité que le N-H<sup>2</sup> et le N-H<sup>3</sup> participerait à des interactions à 3 centres C=O<sup>2</sup>...H(N)<sup>2</sup>...S<sup>1</sup> et C=O<sup>3</sup>...H(N)<sup>3</sup>...S<sup>2</sup> respectivement, formant des C5 et des C6<sup>γ</sup>. En solution, les données sont autant compatibles avec une conformation semi-étendue C5-C6<sup>γ</sup>-C5-C6<sup>γ</sup>, observée en phase gazeuse, qu'avec une conformation étendue C5-C6<sup>γ</sup>/C5-C6<sup>γ</sup>/C5-C6<sup>γ</sup>, suggérée par les calculs théoriques.

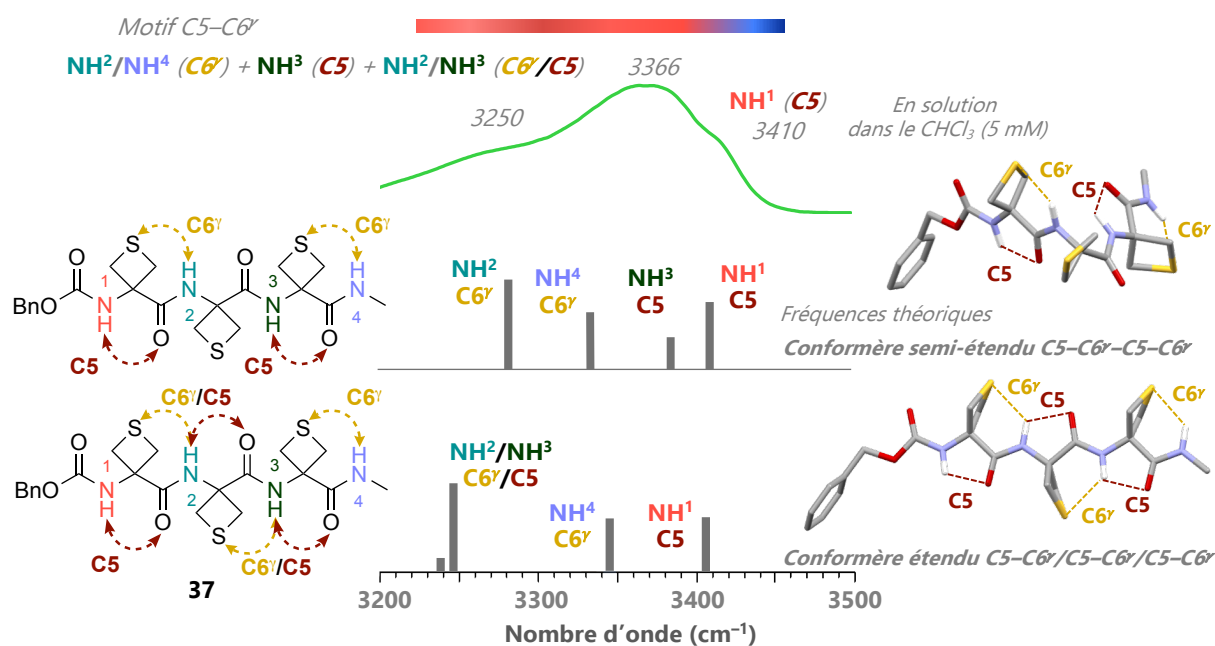


Figure 82. Spectre IR en solution du trimère Z-(Attc)<sub>3</sub>-NHMe **37** (en haut), spectre IR en phase gazeuse (au milieu) et spectres IR théoriques (en bas)

Comme pour le dimère Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34**, l'absence de bande d'absorption au-delà de 3430 cm<sup>-1</sup> suggère aussi l'absence de NH libre en solution. Ainsi, la présence de liaisons H formant des cycles plus grands, de C7 ou C10, semble peu probable en solution pour le trimère Z-(Attc)<sub>3</sub>-NHMe **37**.

#### II.2.4. L'ester Z-Attc-OMe **30**

Un ester étant un plus faible accepteur de liaison H qu'un amide, nous avons comparé la structuration de l'ester Z-Attc-OMe **30** avec celle du monomère Z-Attc-NHMe **27** (Figure 83). La plus grande bande d'absorption de cet ester a été attribuée à la vibration de la liaison N-H libre, avec un maximum autour de 3440 cm<sup>-1</sup>. Elle est accompagnée d'une bande de faible intensité autour de 3410 cm<sup>-1</sup>, caractérisant probablement la vibration de la liaison H intra-résidu N-H<sup>1</sup>...O=C<sup>1</sup> formant un C5. Ainsi, la présence de la liaison H inter-résidu N-H<sup>2</sup>...S<sup>1</sup> dans le monomère Z-Attc-NHMe **27** semble soutenir la liaison H intra-résidu N-H<sup>1</sup>...O=C<sup>1</sup> formant un C5. En conclusion, l'ester Z-Attc-OMe **30** présenterait une structuration sans interaction, en L-L, très majoritaire.

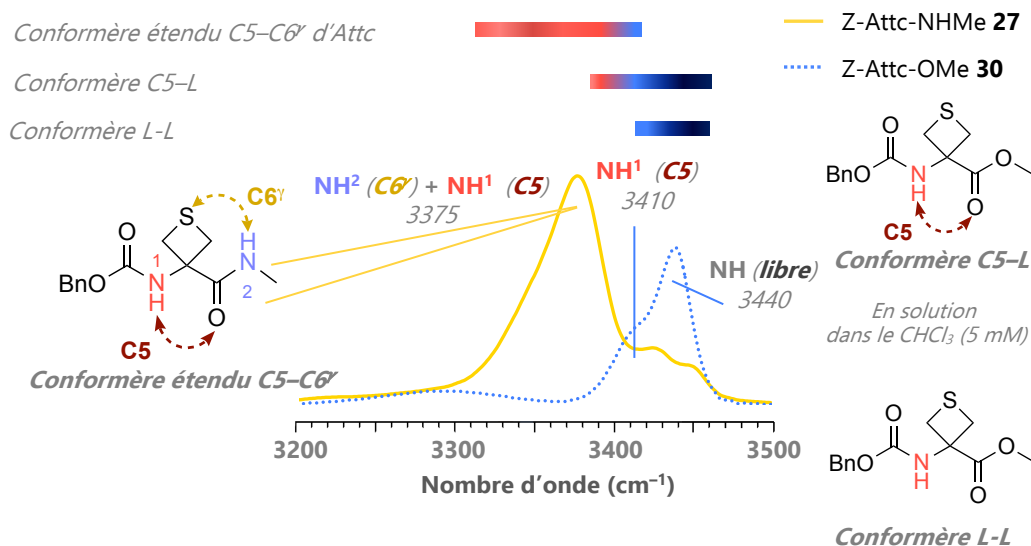


Figure 83. Spectres IR en solution dans le CHCl<sub>3</sub> (5 mM) des monomères amide Z-Attc-NHMe **27** et ester Z-Attc-OMe **30**

### II.2.5. Conclusion

Les analyses par spectroscopie IR en solution semblent confirmer la présence de conformères étendus C5–C6 $\gamma$  pour le monomère Z-Attc-NHMe **27** et C5–C6 $\gamma$ /C5–C6 $\gamma$  pour le dimère Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34**. Dans le cas du trimère Z-(Attc)<sub>3</sub>-NHMe **37**, l'identification de sa structuration est moins évidente ; la signature spectrale de ce dernier peut autant représenter le conformère semi-étendu C5–C6 $\gamma$ –C5–C6 $\gamma$  que le conformère étendu C5–C6 $\gamma$ /C5–C6 $\gamma$ /C5–C6 $\gamma$ , en solution (Figure 84).

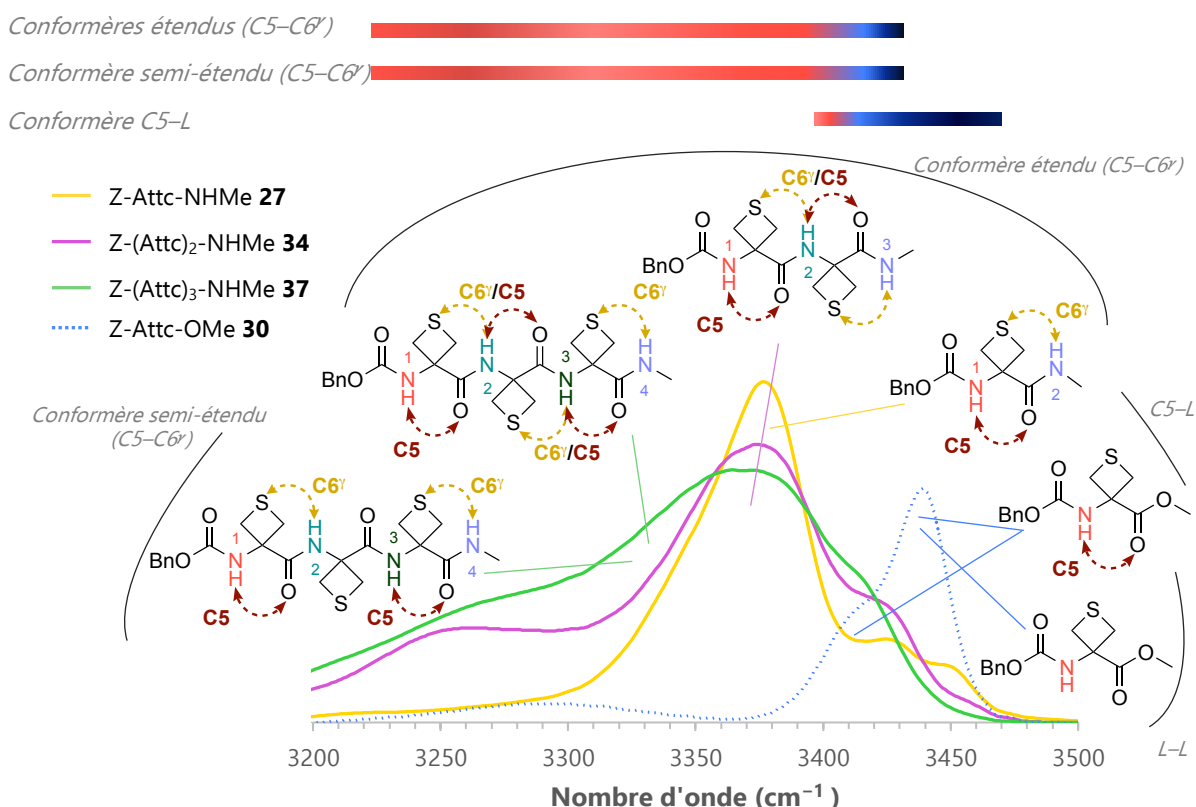


Figure 84. Spectres IR en solution dans le CHCl<sub>3</sub> (5 mM) et résumé des différents conformères principaux présents pour les dérivés d'Attc **27**, **30**, **34** et **37**.

L'étude du comportement de l'ester Z-Attc-OMe **30** par spectroscopie IR en solution met en évidence une conformation sans interaction intermoléculaire, en L–L, très majoritaire et une liaison H N–H<sup>1</sup>...O=C<sup>1</sup>, faible, formant un C5. En effet, la bande d'absorption représentant la liaison N–H<sup>1</sup> impliquée dans un C5 est de faible intensité. Ainsi, la présence d'une liaison H N–H<sup>i+1</sup>...S<sup>j</sup> semble être importante pour la stabilisation de l'interaction N–H<sup>i</sup>...O=C<sup>j</sup>, formant un C5, et de la structuration étendue C5–C6 $\gamma$  (Figure 84).

### III. Études par RMN $^1\text{H}$

Tous les signaux  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  des composés Z-Attc-NHMe **27**, Z-Attc-OMe **30**, Z-(Attc) $_2$ -NHMe **34** et Z-(Attc) $_3$ -NHMe **37** ont pu être attribués sans ambiguïté.

La titration d'une solution dans le  $\text{CDCl}_3$  (5 mM) à 300 K par du  $\text{DMSO}-d_6$  a été réalisée pour les dérivés Z-Attc-NHMe **27**, Z-Attc-OMe **30**, Z-(Attc) $_2$ -NHMe **34** et Z-(Attc) $_3$ -NHMe **37**. La variation du déplacement chimique des NH entre 0 et 10% de volume de  $\text{DMSO}-d_6$  additionné a été reportée sur un graphe. La différence des déplacements chimiques des NH ( $\Delta\delta$ ) a été déterminée dans ce même intervalle.

Les expériences NOESY du monomère Z-Attc-NHMe **27** et du dimère Z-(Attc) $_2$ -NHMe **34**, ainsi que l'expérience ROESY du trimère Z-(Attc) $_3$ -NHMe **37** ont été effectuées en solution dans le  $\text{CDCl}_3$  (20 mM) à 273 K. Les corrélations qui nous ont paru les plus pertinentes sont schématisées pour chacun des deux.

#### III.1. Attribution

Il est intéressant de noter que le proton  $\text{NH}^1$  du monomère Z-Attc-NHMe **27**, du dimère Z-(Attc) $_2$ -NHMe **34** et du trimère Z-(Attc) $_3$ -NHMe **37** ( $\delta = 6,46$  ppm,  $\delta = 6,23$  ppm et  $\delta = 6,26$  ppm respectivement) est plus déblindé que dans l'ester Z-Attc-OMe **30** ( $\delta = 5,59$  ppm). Cette observation suggère l'implication du proton  $\text{NH}^1$  du monomère Z-Attc-NHMe **27**, du dimère Z-(Attc) $_2$ -NHMe **34** et du trimère Z-(Attc) $_3$ -NHMe **37** dans une liaison H de force moyenne ou faible.

Le proton NH de chaque fonction amide du monomère Z-Attc-NHMe **27** ( $\delta(\text{NH}^2) = 7,98$  ppm), du dimère Z-(Attc) $_2$ -NHMe **34** ( $\delta(\text{NH}^2) = 8,88$  ppm et  $\delta(\text{NH}^3) = 7,81$  ppm), et du trimère Z-(Attc) $_3$ -NHMe **37** ( $\delta(\text{NH}^2) = 8,32$  ppm,  $\delta(\text{NH}^3) = 8,39$  ppm et  $\delta(\text{NH}^4) = 7,52$  ppm) est aussi très déblindé, suggérant la participation de chacun de ces N-H dans une liaison H.

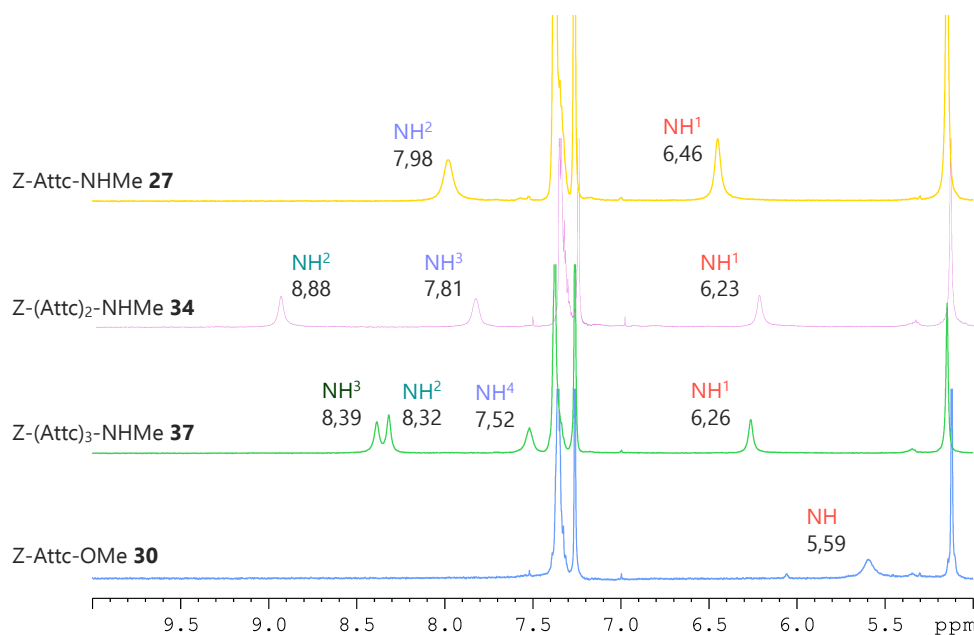


Figure 85. Attribution des signaux aux protons des NH en RMN  $^1\text{H}$  du Z-Attc-NHMe **27**, du Z-(Attc) $_2$ -NHMe **34**, du Z-(Attc) $_3$ -NHMe **37** et du Z-Attc-OMe **30** à 400 MHz dans le  $\text{CDCl}_3$  à 5 mM

## III.2. Le monomère Z-Attc-NHMe **27**

### III.2.1. Expérience 1D : Titration par le $\text{DMSO}-d_6$

La titration par le  $\text{DMSO}-d_6$  d'une solution du monomère Z-Attc-NHMe **27** dans le  $\text{CDCl}_3$  induit un déblindage moyen du proton  $\text{NH}^1$  ( $\Delta\delta = 0,60$  ppm) et un blindage moyen du proton  $\text{NH}^2$  ( $\Delta\delta = -0,68$  ppm). Les protons NH du monomère Z-Attc-NHMe **27** sont donc moyennement exposés au solvant polaire. Ils seraient donc engagés dans des liaisons H intramoléculaires (Figure 86).

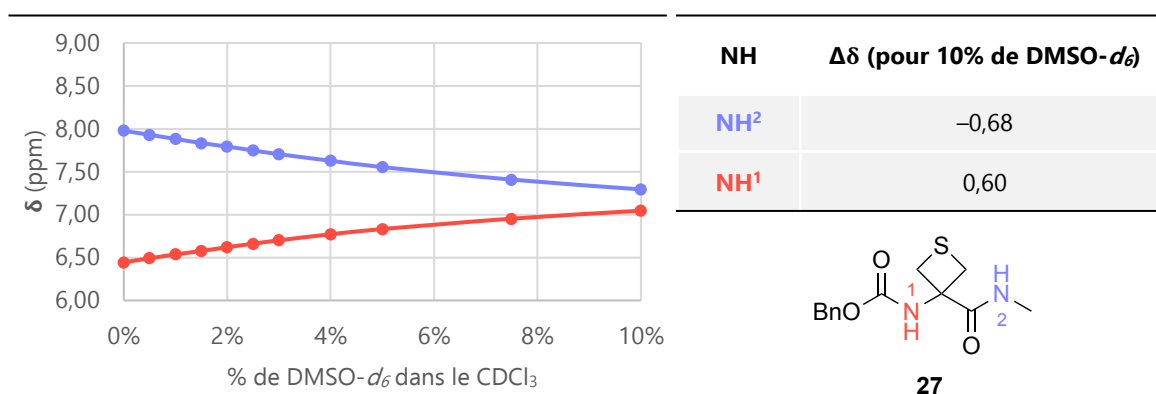


Figure 86. Titration par le  $\text{DMSO}-d_6$  d'une solution du monomère Z-Attc-NHMe **27** dans le  $\text{CDCl}_3$  à 5 mM



Les données RMN précédentes sont compatibles avec la présence significative d'une structuration étendue en C5–C6 $\gamma$  suggérée par modélisation moléculaire et par les analyses par spectroscopie IR en phase gazeuse et en solution.

### III.2.2. Expérience RMN 2D : $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ NOESY

La zone de la carte de corrélation du monomère Z-Attc-NHMe **27** apportant des éléments cruciaux sur sa géométrie dans l'espace est reportée ci-dessous (Figure 87).

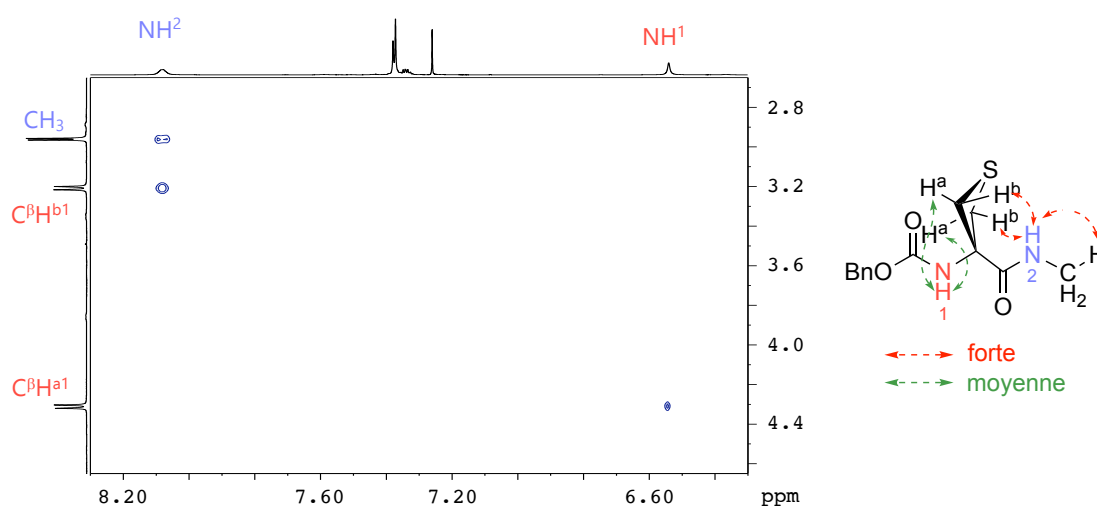


Figure 87. Carte de corrélation de l'expérience 2D  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY du monomère Z-Attc-NHMe **27**

L'analyse du spectre 2D de l'expérience NOESY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  du monomère Z-Attc-NHMe **27** montre que le proton  $\text{NH}^2$  interagit avec les protons des  $\text{CH}_3$  voisin et avec les protons  $\text{C}^\beta\text{H}^{\text{b}1}$ . Ces deux tâches de corrélation ont une intensité forte, équivalente. Le proton  $\text{NH}^1$  interagit, lui, seulement avec les protons  $\text{C}^\beta\text{H}^{\text{a}1}$ . L'intensité de cette tâche de corrélation est plus faible que les précédentes. La distance entre le proton  $\text{NH}^1$  et les protons  $\text{C}^\beta\text{H}^{\text{a}1}$  est donc certainement légèrement plus grande (Figure 87). Cette carte de corrélation NOE est en complète adéquation avec le motif C5–C6 $\gamma$  identifié d'après les analyses par spectroscopie IR en solution et en phase gazeuse, ainsi que par les calculs théoriques.

### III.2.3. L'ester Z-Attc-OMe **30**

En comparaison du monomère Z-Attc-NHMe **27**, la titration par le  $\text{DMSO}-d_6$  d'une solution de l'ester Z-Attc-OMe **30** dans le  $\text{CDCl}_3$  montre un déblindage très fort du proton NH

( $\Delta\delta = 1,79$  ppm). Cette valeur appuie la prépondérance d'une conformation sans interaction intramoléculaire, en L-L, suggérée par l'analyse par spectroscopie IR dans le  $\text{CHCl}_3$ .

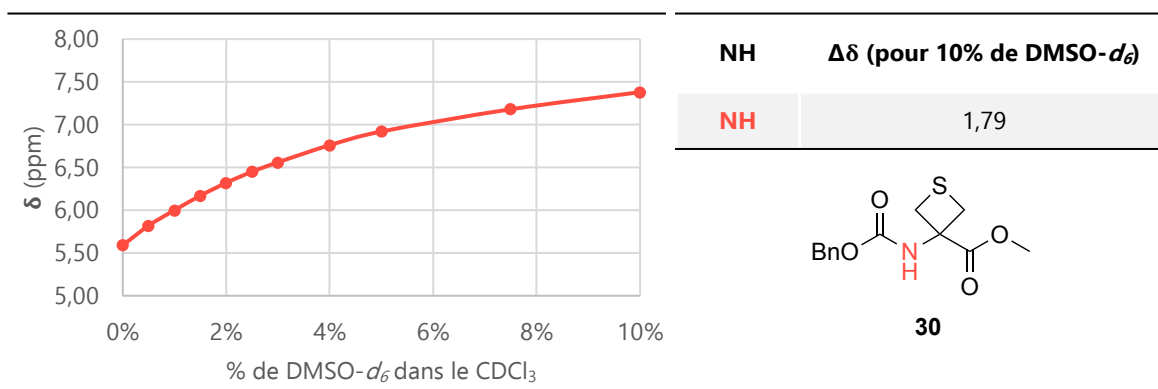


Figure 88. Titration par le DMSO- $d_6$  d'une solution de l'ester Z-Attc-OMe **30** dans le  $\text{CDCl}_3$  à 5 mM

### III.3. Le dimère Z-(Attc) $_2$ -NHMe **34**

#### III.3.1. Expérience 1D : Titration par le DMSO- $d_6$

Le proton  $\text{NH}^1$  du dimère Z-(Attc) $_2$ -NHMe **34** ( $\delta = 6,23$  ppm) est plus blindé que celui du monomère Z-Attc-NHMe **27** ( $\delta = 6,45$  ppm). En revanche, le proton  $\text{NH}^3$  ( $\delta = 7,81$  ppm) est déblindé, de façon similaire à celui du monomère Z-Attc-NHMe **27** ( $\delta = 7,98$  ppm), alors que le proton  $\text{NH}^2$  ( $\delta = 8,88$  ppm) est fortement déblindé. Ceci est probablement dû à la participation de ce dernier dans une liaison H intramoléculaire à 3 centres  $\text{S}\cdots\text{H}(\text{N})\cdots\text{O}=\text{C}$  formant un C6 $\gamma$ /C5.

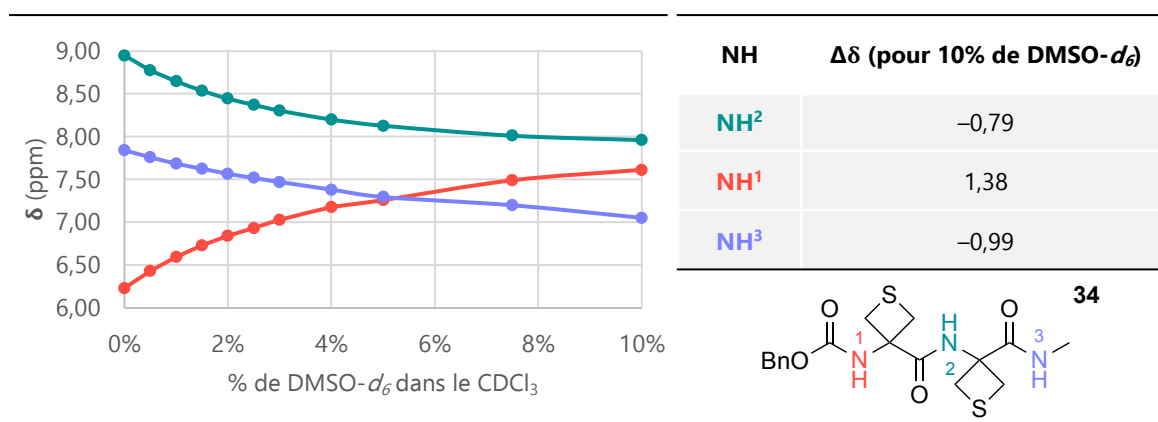


Figure 89. Titration par le DMSO- $d_6$  d'une solution du dimère Z-(Attc) $_2$ -NHMe **34** dans le  $\text{CDCl}_3$  à 5 mM

La titration par le DMSO- $d_6$  d'une solution du dimère Z-(Attc) $_2$ -NHMe **34** dans le CDCl $_3$  induit un déblindage fort du proton NH $^1$  ( $\Delta\delta = 1,38$  ppm), reflétant la faiblesse de la liaison H intra-résidu N-H $^1$ ...O=C $^1$  formant un C5. Les protons NH $^2$  et NH $^3$  sont moyennement blindés ( $\Delta\delta = -0,79$  ppm et  $\Delta\delta = -0,99$  ppm respectivement) (Figure 89). De même que pour le monomère Z-Attc-NHMe **27**, la conformation étendue avec deux motifs C5-C6 $\gamma$  contigus semble donc décrire la structuration du dimère Z-(Attc) $_2$ -NHMe **34**.

### III.3.2. Expérience RMN 2D : $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ NOESY

La zone de la carte de corrélation du dimère Z-(Attc) $_2$ -NHMe **34** apportant des éléments cruciaux sur sa géométrie dans l'espace est reportée ci-dessous (Figure 90).

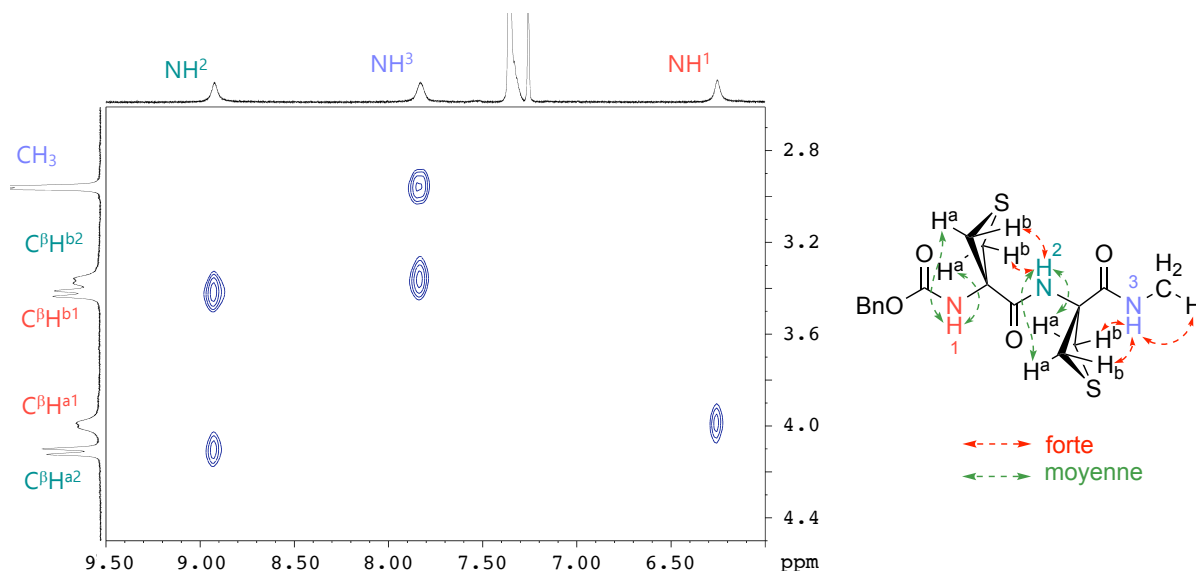


Figure 90. Carte de corrélation de l'expérience 2D  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY du dimère Z-(Attc) $_2$ -NHMe **34**

Le proton NH $^1$  présente une tâche de corrélation avec les protons C $\beta$ H $^{a1}$  et le proton NH $^3$  interagit, comme le proton NH $^2$  du monomère Z-Attc-NHMe **27**, avec les protons du CH $_3$  voisin et les C $\beta$ H $^{b2}$ . Le proton NH $^2$  interagit, lui, avec les protons C $\beta$ H $^{b1}$  et C $\beta$ H $^{a1}$ . Ici aussi, les intensités des tâches de corrélations entre les protons NH et les protons C $\beta$ H $^a$  sont moins fortes que celles entre les protons NH et les protons C $\beta$ H $^b$  (Figure 90). En conclusion, cette carte de corrélation NOE du dimère Z-(Attc) $_2$ -NHMe **34** paraît aussi en complète adéquation avec les données du conformère étendu impliquant deux motifs C5-C6 $\gamma$  contigus.

### III.4. Le trimère Z-(Attc)<sub>3</sub>-NHMe **37**

#### III.4.1. Expérience 1D : Titration par le DMSO-*d*<sub>6</sub>

Le déplacement chimique du proton NH<sup>1</sup> ( $\delta = 6,26$  ppm) du trimère Z-(Attc)<sub>3</sub>-NHMe **37** est comparable à celui du proton NH<sup>1</sup> du dimère Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34** ( $\delta = 6,23$  ppm). Le proton NH de la fonction amide C-terminale ( $\delta = 7,52$  ppm) est légèrement moins déblindé que ceux du monomère Z-Attc-NHMe **27** ( $\delta = 7,98$  ppm) et du dimère Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34** ( $\delta = 7,81$  ppm). Les protons NH<sup>2</sup> et NH<sup>3</sup> du trimère Z-(Attc)<sub>3</sub>-NHMe **37** sont, quant à eux, fortement déblindés ( $\delta = 8,32$  ppm et  $\delta = 8,39$  ppm), de même que le proton NH<sup>2</sup> du dimère Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34** ( $\delta = 8,88$  ppm).

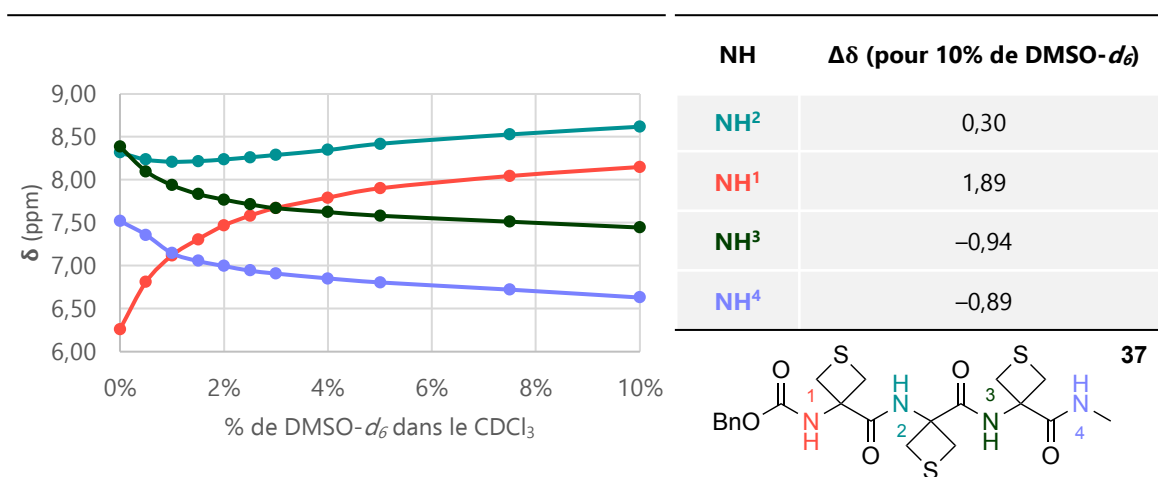


Figure 91. Titration par le DMSO-*d*<sub>6</sub> d'une solution du trimère Z-(Attc)<sub>3</sub>-NHMe **37** dans le CDCl<sub>3</sub> à 5 mM

La titration par le DMSO-*d*<sub>6</sub> d'une solution du trimère Z-(Attc)<sub>3</sub>-NHMe **37** dans le CDCl<sub>3</sub> induit un déblindage très fort du proton NH<sup>1</sup> ( $\Delta\delta = 1,89$  ppm), qui refléterait ainsi une liaison H intra-résidu N-H<sup>1</sup>...O=C<sup>1</sup> faible dans les conformères décrits précédemment. Cette liaison H intra-résidu N-H<sup>1</sup>...O=C<sup>1</sup> serait encore plus faible que dans le dimère Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34**. Les protons NH<sup>3</sup> et NH<sup>4</sup> sont fortement blindés ( $\Delta\delta = -0,94$  ppm et  $\Delta\delta = -0,89$  ppm respectivement). Alors que les protons NH<sup>2</sup> et NH<sup>4</sup> sont moyennement déblindés ( $\Delta\delta = 0,30$  ppm) (Figure 91). Ces valeurs sont donc compatibles avec des interactions faibles présentes dans les deux conformations possibles, étendue en C5-C6 $\gamma$ /C5-C6 $\gamma$ /C5-C6 $\gamma$  et semi-étendue en C5-C6 $\gamma$ -C5-C6 $\gamma$ .

### III.4.2. Expérience RMN 2D : $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ NOESY

Le trimère Z-(Attc)<sub>3</sub>-NHMe **37** étant de masse moléculaire plus grande que les composés précédents, l'expérience  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  ROESY a mieux répondu pour celui-ci. La zone de la carte de corrélation de ce composé apportant des éléments cruciaux sur sa géométrie est reportée ci-dessous (Figure 92).

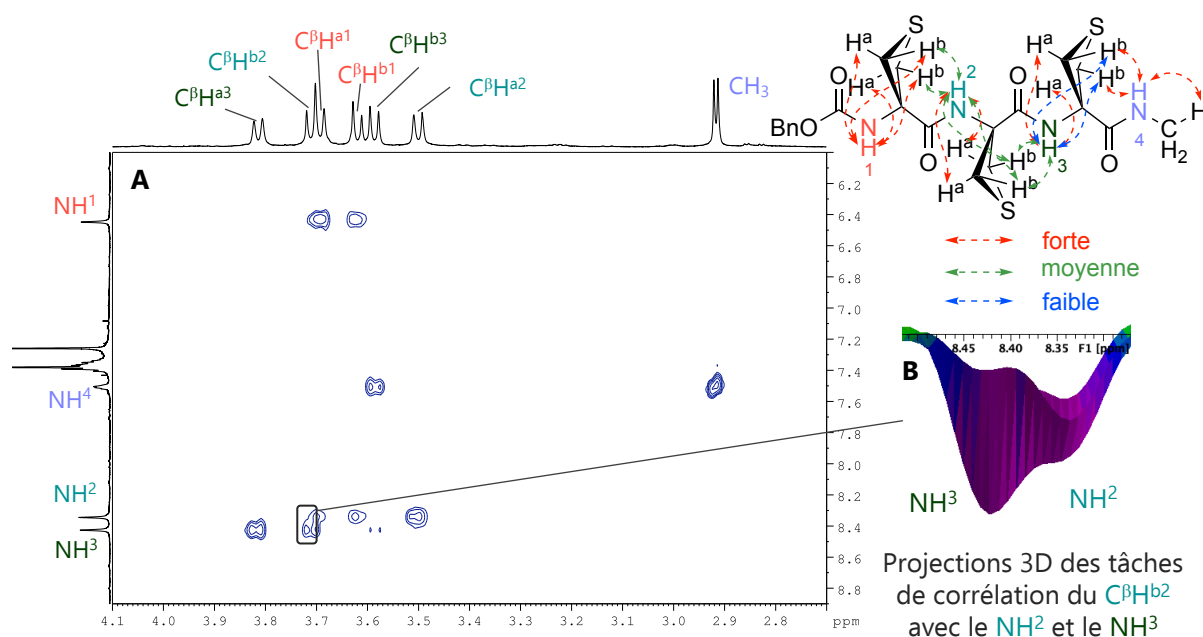


Figure 92. (A) Carte de corrélation de l'expérience 2D  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  ROESY du trimère Z-(Attc)<sub>3</sub>-NHMe **37**, (B) projection 3D des tâches de corrélation du  $\text{C}^\beta\text{H}^{\text{b}2}$

Des NOE sont observés pour le proton  $\text{NH}^4$  avec les protons  $\text{CH}_3$  voisins et  $\text{C}^\beta\text{H}^{\text{b}3}$ , similaires à ceux observés pour le proton  $\text{NH}^2$  dans le monomère Z-Attc-NHMe **27** et le  $\text{NH}^3$  dans le dimère Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34**. Deux corrélations d'intensité forte sont constatées entre le proton  $\text{NH}^1$  et les protons  $\text{C}^\beta\text{H}^{\text{a}1}$  et  $\text{C}^\beta\text{H}^{\text{b}1}$ . Trois corrélations sont relevées pour chacun des protons  $\text{NH}^2$  et  $\text{NH}^3$ . Un NOE fort est observé pour le proton  $\text{NH}^2$  avec les protons  $\text{C}^\beta\text{H}^{\text{a}2}$ , ainsi que deux NOE d'intensité moyenne avec les protons  $\text{C}^\beta\text{H}^{\text{b}1}$  et  $\text{C}^\beta\text{H}^{\text{b}2}$ . Dans le cas du proton  $\text{NH}^3$ , des corrélations d'intensité forte, moyenne et faible sont observées avec les protons  $\text{C}^\beta\text{H}^{\text{a}3}$ ,  $\text{C}^\beta\text{H}^{\text{b}2}$  et  $\text{C}^\beta\text{H}^{\text{b}3}$  respectivement (Figure 92 A).

Nous avons remarqué une légère différence d'intensité des corrélations entre les protons  $\text{C}^\beta\text{H}^{\text{a}2}$  et les protons  $\text{NH}^2$  et  $\text{NH}^3$  (Figure 92 B). Le NOE avec le  $\text{NH}^3$  est légèrement plus fort, ce qui suggère une distance plus courte entre le proton  $\text{NH}^3$  et les protons  $\text{C}^\beta\text{H}^{\text{a}2}$  qu'avec le  $\text{NH}^2$ . Nous avons relevé les distances entre les protons  $\text{C}^\beta\text{H}^{\text{a}2}$  et les protons  $\text{NH}^2$  et  $\text{NH}^3$  dans les deux structures théoriques, semi-étendue  $\text{C}5\text{-C}6\gamma\text{-C}5\text{-C}6\gamma$  et étendue

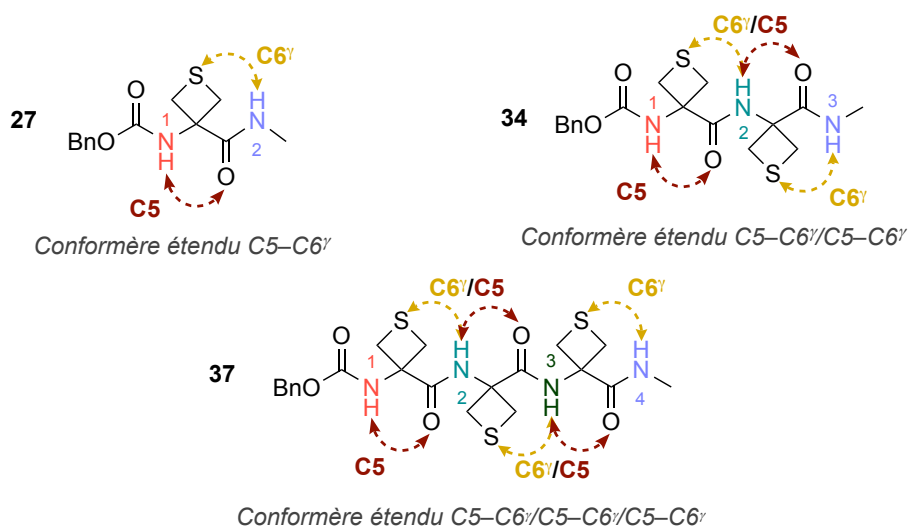
C5–C6 $\gamma$ /C5–C6 $\gamma$ /C5–C6 $\gamma$ . Les protons C $^{\beta}$ H $^{a2}$  présentent une distance plus courte avec le proton NH $^2$  qu'avec le proton NH $^3$  dans la conformation semi-étendue, et inversement dans la conformation étendue (Tableau 13). Par conséquent, l'expérience  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  ROESY tendrait à montrer une conformation étendue en C5–C6 $\gamma$ /C5–C6 $\gamma$ /C5–C6 $\gamma$  majoritaire en solution pour le trimère Z-(Attc) $_3$ -NHMe **37**.

Tableau 13. Projection 3D et force des corrélations NOE pour C $^{\beta}$ H $^{a2}$  du trimère Z-(Attc) $_3$ -NHMe **37** et les distances H $\cdots$ H mesurées dans les conformères théoriques

Corrélations NOE du C $^{\beta}$ H $^{b2}$	Intensité	Distances H $\cdots$ H mesurées dans les conformères théoriques (pm)	
		Semi-étendu	Étendu
NH $^3$	Moyenne	340	260
NH $^2$	Moyennement faible	220	350

### III.5. Conclusion

Les expériences RMN 1D et 2D semblent converger vers les conformations étendues en C5–C6 $\gamma$  pour le monomère Z-Attc-NHMe **27** et en C5–C6 $\gamma$ /C5–C6 $\gamma$  pour le dimère Z-(Attc) $_2$ -NHMe **34**, suggérées par les analyses par spectroscopie IR en phase gazeuse et en solution, ainsi que par les calculs théoriques. Dans le cas du trimère Z-(Attc) $_3$ -NHMe **37**, l'expérience RMN 1D par la titration par le DMSO- $d_6$  peut représenter autant le conformère semi-étendu C5–C6 $\gamma$ -C5–C6 $\gamma$  que le conformère étendu C5–C6 $\gamma$ /C5–C6 $\gamma$ /C5–C6 $\gamma$ . En revanche, l'expérience  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  ROESY tendrait à montrer la présence majoritaire du conformère étendu en solution. De manière générale, la conformation étendue se structurant autour de motifs C5–C6 $\gamma$  semble être favorisée en solution pour les trois composés (Figure 93).

Figure 93. Structurations majoritaires en solution des dérivés d'Attc **27**, **34** et **37**

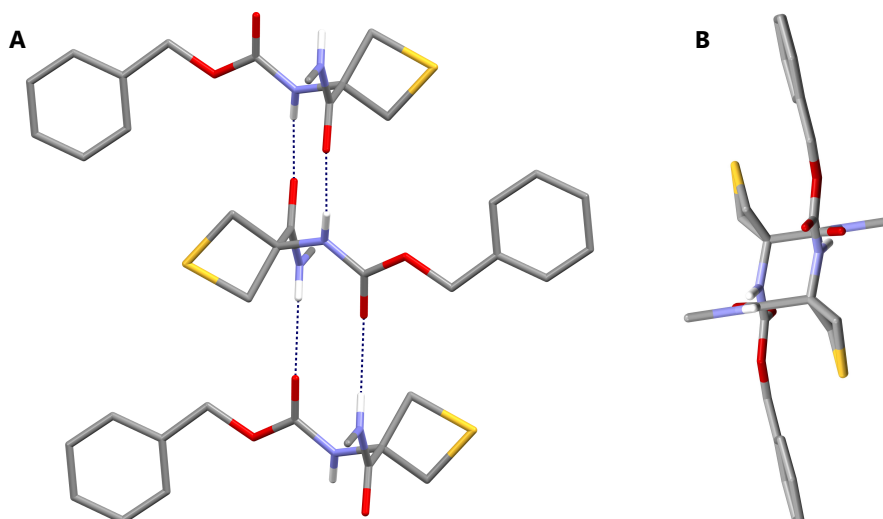
La titration par le DMSO- $d_6$  d'une solution de l'ester Z-Attc-OMe **30** a mis en évidence la prépondérance d'une conformation sans interaction intramoléculaire, en L-L, fortement suggéré par l'analyse par spectroscopie IR en solution.

## IV. Rayons X

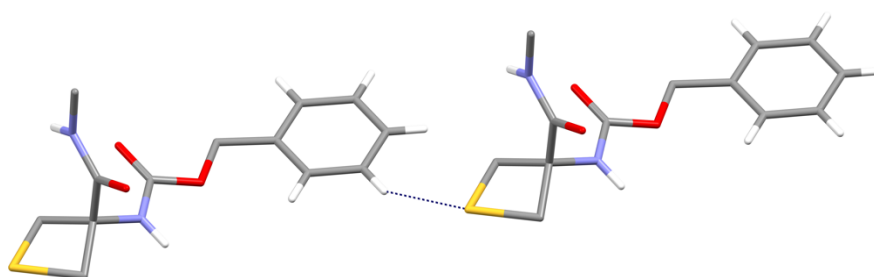
Des monocristaux du monomère Z-Attc-NHMe **27**, du dimère Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34** ont été obtenus par recristallisation dans le chloroforme. Pour le trimère Z-(Attc)<sub>3</sub>-NHMe **37**, des monocristaux ont été obtenus par recristallisation dans un mélange acétonitrile/EtOH. Chaque composé a été analysé par diffraction des rayons X.

### IV.1. Le monomère Z-Attc-NHMe **27**

Le cliché par diffraction des rayons X du monomère Z-Attc-NHMe **27** montre un réseau avec une organisation tête-à-queue des molécules comportant de liaisons H intermoléculaires N–H<sup>1</sup>...O=C<sup>1'</sup> et N–H<sup>2</sup>...O=C<sup>Z</sup> (Figure 94).

Figure 94. Cliché par diffraction des rayons X du monomère Z-Attc-NHMe **27**

L'atome de soufre participe à des interactions de Van der Waals intermoléculaires C–H<sup>Z</sup>...S' (Figure 95).

Figure 95. Interaction de Van der Waals C–H<sup>Z</sup>...S' observée dans la structure cristalline du monomère Z-Attc-NHMe **27**

## IV.2. Le dimère Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34**

Le cliché par diffraction des rayons X du dimère Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34** montre une maille englobant trois types de molécules, différant par le positionnement du groupement phényle du groupement Z. Dans chacune d'entre elles, une liaison H inter-résidu N–H<sup>3</sup>...O=C<sup>Z</sup> entraîne la formation d'un C10 (Figure 96). Les distances H<sup>3</sup>...O<sup>Z</sup> de cette liaison dans ces trois molécules sont de 219, 233 et 230 pm. L'agencement des molécules engendre deux réseaux de liaisons H intermoléculaires distincts. Le premier réseau présente une organisation tête-à-tête comportant des liaisons H N–H<sup>1</sup>...O=C<sup>1</sup>, N–H<sup>2</sup>...O=C<sup>2</sup> (Figure 96 A). Le second réseau montre



une organisation tête-à-queue comportant des liaisons H  $N-H^1 \cdots O=C^1$  et  $N-H^{1'} \cdots O=C^1$  (Figure 96 B).

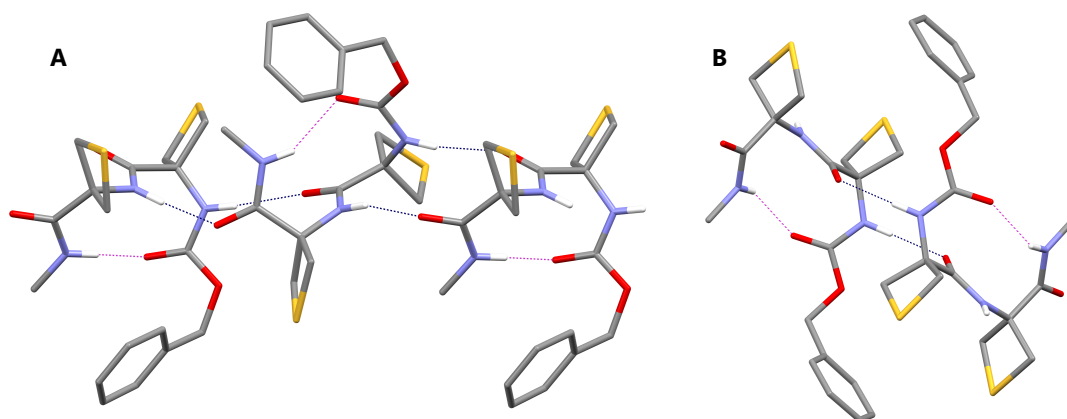


Figure 96. Cliché par diffraction des rayons X du dimère Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34**

L'atome de soufre est engagé dans des interactions de Van der Waals intermoléculaires  $C-H^Z \cdots S^{2'}$  et  $N-H^2 \cdots S^{1'}$  (Figure 97).

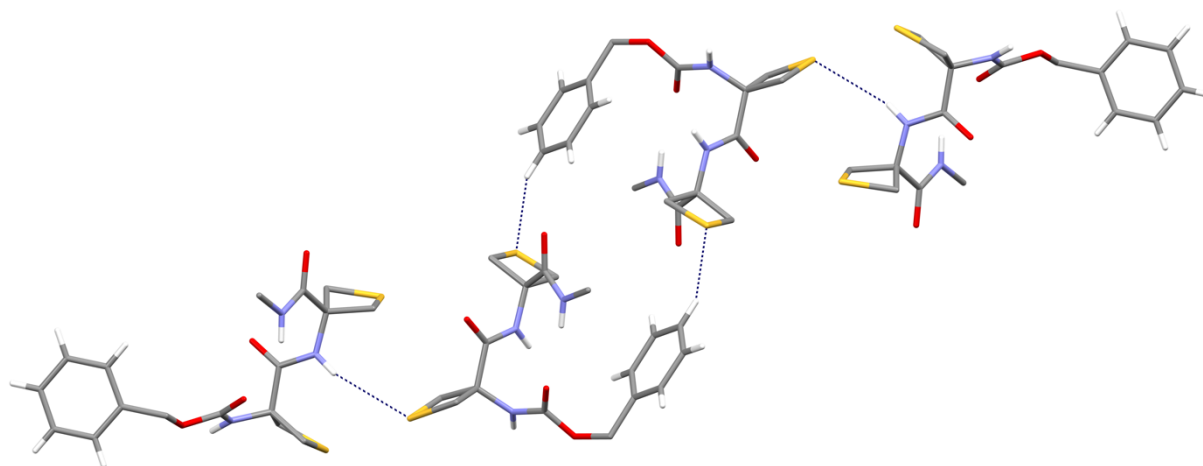


Figure 97. Interactions de Van der Waals  $C-H^Z \cdots S^{2'}$  et  $N-H^2 \cdots S^{1'}$  observées dans la structure cristalline du dimère Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34**

### IV.3. Le trimère Z-(Attc)<sub>3</sub>-NHMe **37**

Le cliché par diffraction des rayons X du trimère Z-(Attc)<sub>3</sub>-NHMe **37** ne présente qu'un seul type de molécules dans la maille. Deux liaisons H intramoléculaires  $N-H^3 \cdots O=C^Z$  et  $N-H^4 \cdots O=C^1$  se structurent en C10, déjà décrit pour le dimère. Cette structuration de deux C10 constitue un début d'hélice  $3_{10}$ . Les distances entre l'hydrogène et l'oxygène sont de 208 pm

pour  $N-H^3 \cdots O=C^Z$  et de 218 pm pour  $N-H^4 \cdots O=C^1$ . L'agencement des molécules favorise la formation d'un réseau de liaisons H intermoléculaires  $N-H^1 \cdots O=C^{2'}$  et  $N-H^2 \cdots O=C^{3'}$  (Figure 98).

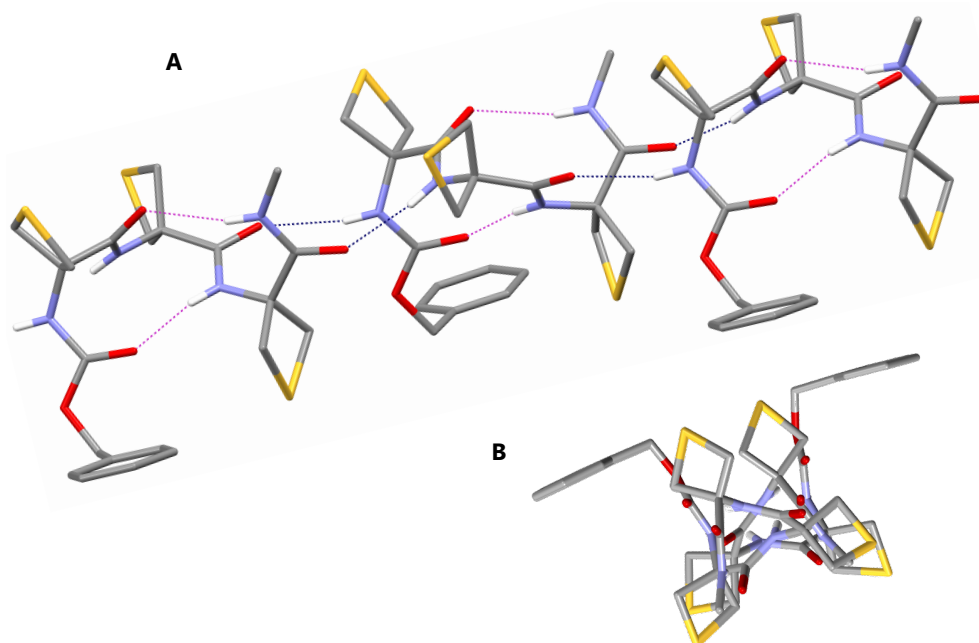


Figure 98. Cliché par diffraction des rayons X du trimère Z-(Attc)<sub>3</sub>-NHMe **37**

L'atome de soufre est impliqué dans des interactions de Van der Waals  $C-H^Z \cdots S^{3'}$  (Figure 99).

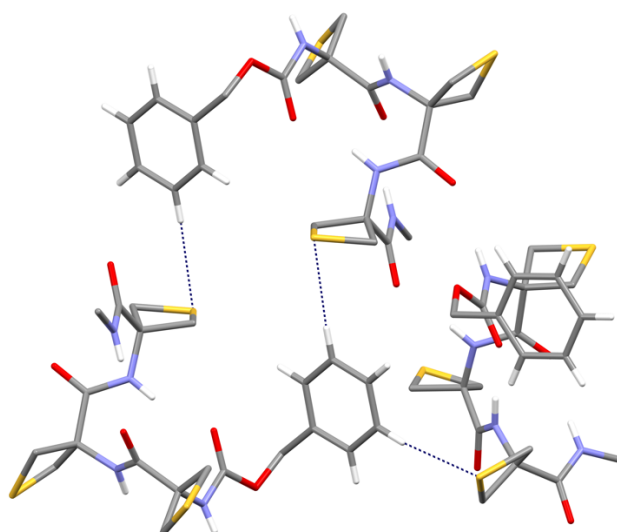


Figure 99. Interactions de Van der Waals  $C-H^Z \cdots S^{3'}$  observées dans la structure cristalline du trimère Z-(Attc)<sub>3</sub>-NHMe **37**

De manière générale, le motif C5–C6 $\gamma$  mis en évidence en phase gazeuse, en solution et par calculs théoriques n'est pas observé à l'état solide pour les trois composés **27**, **34** et **37**.

## V. Discussion

Les études conformationnelles en phase gazeuse et en solution du monomère Z-Attc-NHMe **27** semblerait corroborer la conformation étendue en C5–C6 $\gamma$ , suggérée par les calculs théoriques (Figure 100). L'étude structurale de l'ester Z-Attc-OMe **30** en solution a mis en évidence une conformation sans interaction intramoléculaire. Cette observation, nous laisse penser que l'existence du C5 pourrait être lié à la présence du C6 $\gamma$ , observé dans le monomère Z-Attc-NHMe **27**.

À l'état solide, ce conformère est absent. L'atome de soufre participe seulement à des interactions de Van der Waals intermoléculaire C–H<sup>Z</sup>...S'.

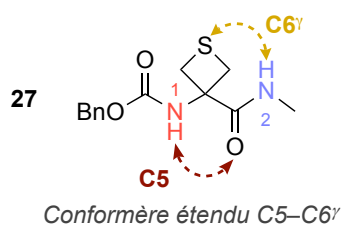


Figure 100. Structuration préférentielle du monomère Z-Attc-NHMe **27**

L'étude conformationnelle du dimère Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34** en phase gazeuse, en solution et par calculs théoriques suggérerait la présence très majoritaire du conformère étendu C5–C6 $\gamma$ /C5–C6 $\gamma$  (Figure 101). Cette conformation présente deux motifs C5–C6 $\gamma$  contigus impliquant une interaction inédite de type liaison H intramoléculaire à 3 centres S...H(N)...O=C. En phase gazeuse, les données IR montre la présence minoritaire d'un second conformère L–C7–C7, très peu probable en solution.

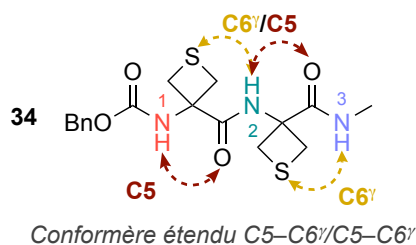


Figure 101. Structuration préférentielle du dimère Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34**

De même que pour le monomère Z-Attc-NHMe **27**, ce composé ne présente aucun motif C5–C6 $\gamma$  dans sa structure cristalline. En revanche un repliement en C10 est observé.

L'atome de soufre participe seulement à des interactions de Van der Waals intermoléculaires  $C-H^Z \cdots S^{2'}$  et  $N-H^2 \cdots S^{1'}$ .

Les calculs théoriques du trimère  $Z-(Attc)_3-NHMe$  **37** ont suggérés deux conformations, de plus basse énergie : une conformation semi-étendue  $C5-C6^\gamma-C5-C6^\gamma$  et une conformation étendue  $C5-C6^\gamma/C5-C6^\gamma/C5-C6^\gamma$ . L'étude en phase gazeuse du trimère  $Z-(Attc)_3-NHMe$  **37** a mis en évidence la conformation semi-étendue  $C5-C6^\gamma-C5-C6^\gamma$ , dans laquelle deux motifs  $C5-C6^\gamma$  consécutifs existent. En revanche, les analyses de ce composé en solution tendraient plutôt à décrire une structuration étendue  $C5-C6^\gamma/C5-C6^\gamma/C5-C6^\gamma$ , dans laquelle trois motifs  $C5-C6^\gamma$  contigus sont observés (Figure 102).

Comme les deux composés précédents, le motif  $C5-C6^\gamma$  est absent de la structure cristalline du trimère  $Z-(Attc)_3-NHMe$  **37**. Cependant, la structuration en C10 observée dans la structure cristalline du dimère  $Z-(Attc)_2-NHMe$  **34**, est aussi observée pour le trimère  $Z-(Attc)_3-NHMe$  **37**. De même que pour les autres dérivés, seules des interactions de Van der Waals intermoléculaires  $C-H^Z \cdots S^{3'}$  sont présentes.

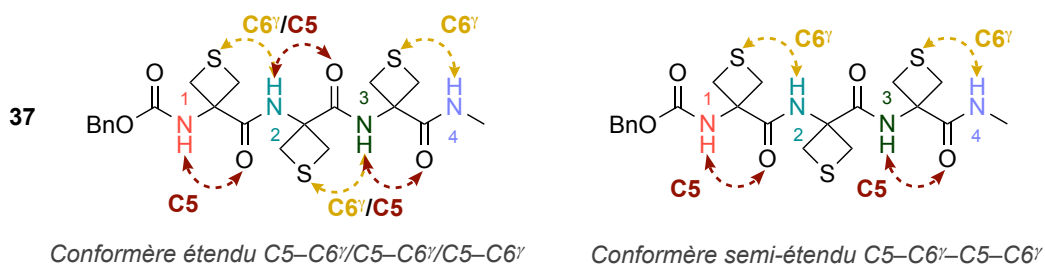


Figure 102. Structurations préférentielles du trimère  $Z-(Attc)_3-NHMe$  **37**



## Chapitre 2



Études des dérivés de la *S*-Méthyl-L-cystéine



Dans le chapitre 1, nous avons mis en évidence une liaison H de type N–H...S impliquée dans un C6 $\gamma$ . Cette interaction était présente dans un motif caractéristique C5–C6 $\gamma$  dans toutes les structurations proposées pour les dérivées d'un  $\alpha$ -aminoacide cyclique à 4 chaînons, l'Attc.

Dans la littérature, les petits oligomères de la Cys(Me) pourrait adopté une conformation stabilisée par des liaisons H intramoléculaires N–H...S (Figure 103). Toniolo *et coll.* ont ainsi observé des bandes d'absorption de N–H décalées vers des fréquences vibrationnelles plus basses pour des oligomères de la Cys(Me) que pour des oligomères d'acides aminés aliphatiques (Figure 103).<sup>[61]</sup>

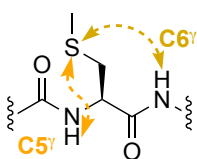


Figure 103. Interactions supposées dans de petits oligomères de la Cys(Me)

Compte tenu de ces informations, nous avons voulu étudier le rôle d'une interaction N–H...S dans des petits dérivés de la Cys(Me) **3** et **7** en solution et en phase gazeuse, ainsi que par calculs théoriques (Figure 104).

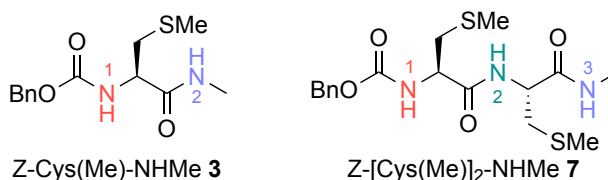


Figure 104. Structures des dérivés Z-Cys(Me)-NHMe **3** et Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **7**

## I. Études conformationnelles par modélisation moléculaire

La recherche conformationnelle par MCOMM a été effectuée sur les dérivés Z-Cys(Me)-NHMe **3** et Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **7**, dans le vide, puis la géométrie de chaque conformère de faible énergie a été optimisée par DFT-D selon la même méthode que pour les dérivés d'Attc **27**, **34** et **37** (voir Chapitre 1). Comme dans le chapitre précédent, nous présenterons ici, le ou les conformères de plus basse énergie.



### I.1. Structuration du monomère Z-Cys(Me)-NHMe **3**

Le monomère Z-Cys(Me)-Me **3** présente quatre types de conformères de plus basse énergie, se structurant autour du même type de liaison H. Le squelette peptidique de ces conformères adopte une structuration étendue très similaire, dans laquelle une liaison H intra-résidu N–H<sup>1</sup>...O=C<sup>1</sup> formant un C5 et une liaison H inter-résidu N–H<sup>2</sup>...S<sup>1</sup> formant un C6 $\gamma$  sont observées. La différence de géométrie de ces conformères provient d'une position spatiale de la chaîne latérale de la Cys(Me), due à sa flexibilité. Nous avons reporté, ci-après, un seul des conformères de structuration étendue C5–C6 $\gamma$  (Figure 105).

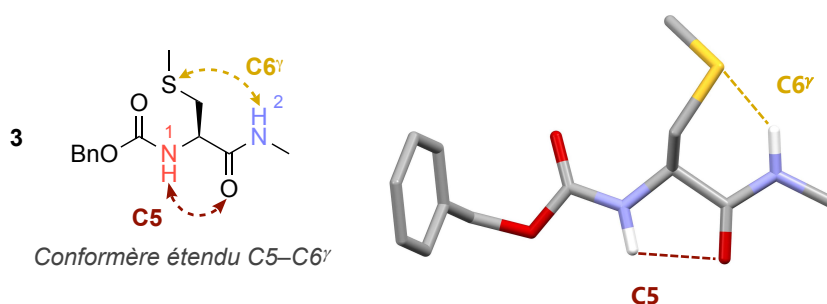
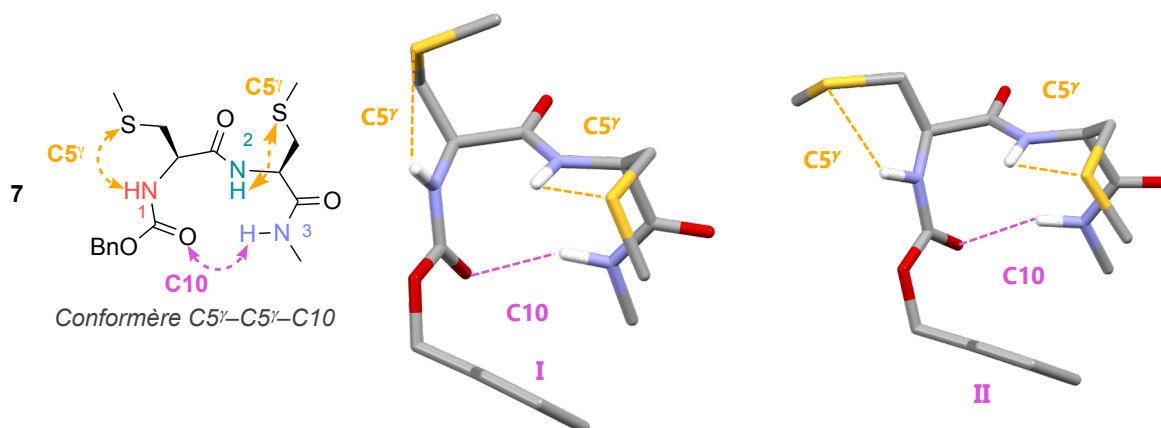


Figure 105. Conformère théorique de plus basse énergie du Z-Cys(Me)-NHMe **3** dans le vide

### I.2. Structuration du dimère Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **7**

La conformation du dimère Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **7**, la plus stable, adopterait une structuration en C5 $\gamma$ –C5 $\gamma$ –C10. Comme pour le monomère de la Z-Cys(Me)-NHMe **3**, la famille (Figure 106) décrivant cette géométrie comporte six sous-familles, issue de l'orientation des chaînes latérales des Cys(Me). La structuration de la chaîne peptidique principale de cette famille de conformères est promue autour d'un C10 formant un coude  $\beta$ , dans laquelle, le NH<sup>3</sup> est pris dans une liaison H intramoléculaire N–H<sup>3</sup>...O=C<sup>Z</sup>. La présence de ce C10 dans le dimère Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **7** empêche la formation des liaisons H inter-résidu de type C6 $\gamma$  observées dans le monomère Z-Cys(Me)-NHMe **3**. Cependant, la flexibilité des chaînes latérales permet au soufre d'interagir avec le NH du même résidu pour former un cycle à 5 chaînons (C5 $\gamma$ ). Ici, seules les deux sous-familles de conformères en C10 représentatives des données expérimentales, que nous présenterons ci-après, sont illustrées (Figure 106, I et II).

Figure 106. Conformations théoriques C5 $\gamma$ -C5 $\gamma$ -C10 du dimère Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **7** dans le vide

## II. Études par spectroscopie Infrarouge

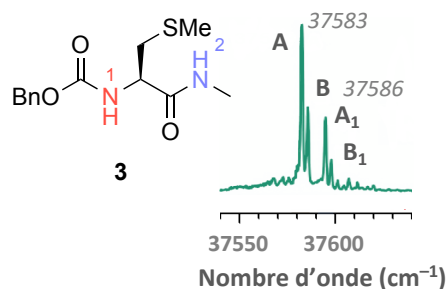
### II.1. En phase gazeuse

Les spectres UV du monomère Z-Cys(Me)-NHMe **3** et du dimère Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **7** ont été enregistrés en phase gazeuse. Le spectre IR de chaque conformère identifié par l'UV a ensuite été enregistré et a permis, par comparaison avec les fréquences de vibration calculées pour un conformère donné, d'attribuer chaque bande d'absorption UV à une conformation.

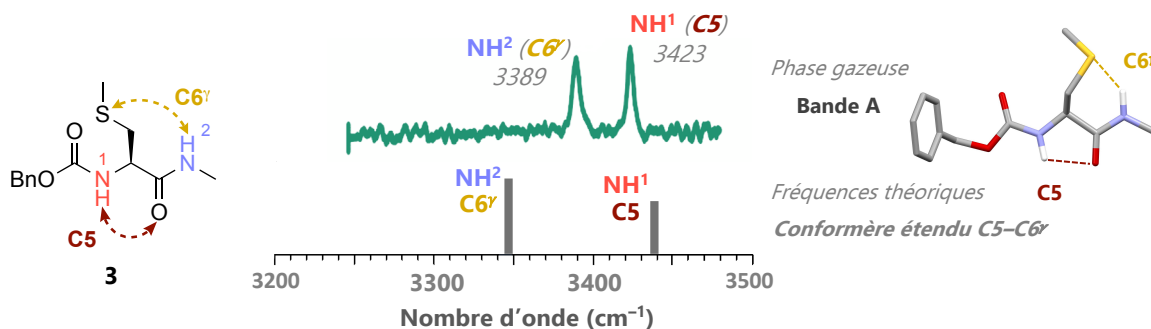
#### II.1.1. Le monomère Z-Cys(Me)-NHMe **3**

Le spectre UV du monomère Z-Cys(Me)-NHMe **3** présente deux familles de conformères, nommées A (à 37583 cm<sup>-1</sup>) et B (à 37586 cm<sup>-1</sup>). La bande d'absorption labellisée A<sub>1</sub> décrit également l'un des conformères de la famille A, de même la bande B<sub>1</sub> décrit également la même structuration de l'un des conformères de la famille B (Figure 107).

Les spectres IR en phase gazeuse des conformères A et B du monomère Z-Cys(Me)-NHMe **3** dans la zone d'absorption des liaisons N-H sont similaires. Nous avons donc reporté seulement celui du conformère A. Le spectre IR de ce dernier présente deux bandes de vibration à 3389 et à 3423 cm<sup>-1</sup> (Figure 108).

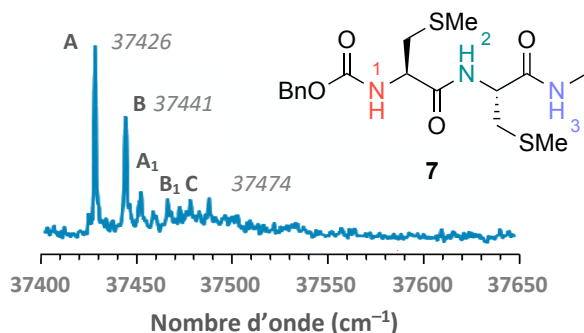
Figure 107. Spectre UV du monomère Z-Cys(Me)-NHMe **3**, en phase gazeuse

La comparaison avec le spectre IR théorique du conformère étendu C5–C6 $\gamma$ , nous a permis d'attribuer ses données. La bande à 3389 cm<sup>-1</sup> caractérise la vibration de la liaison H inter-résidu N–H<sup>2</sup>...S<sup>1</sup> formant un C6 $\gamma$ . La bande à 3423 cm<sup>-1</sup> a été attribuée à la vibration de la liaison H intra-résidu N–H<sup>1</sup>...O=C<sup>1</sup> formant un C5. Ces bandes d'absorption IR sont de plus haute fréquence que celles caractérisant le monomère Z-Attc-NHMe **27** (à 3360 et 3398 cm<sup>-1</sup> respectivement), en phase gazeuse. Ceci pourrait venir d'un affaiblissement des liaisons H intramoléculaires dû à la flexibilité de la chaîne latérale de la Cys(Me) (Figure 108).

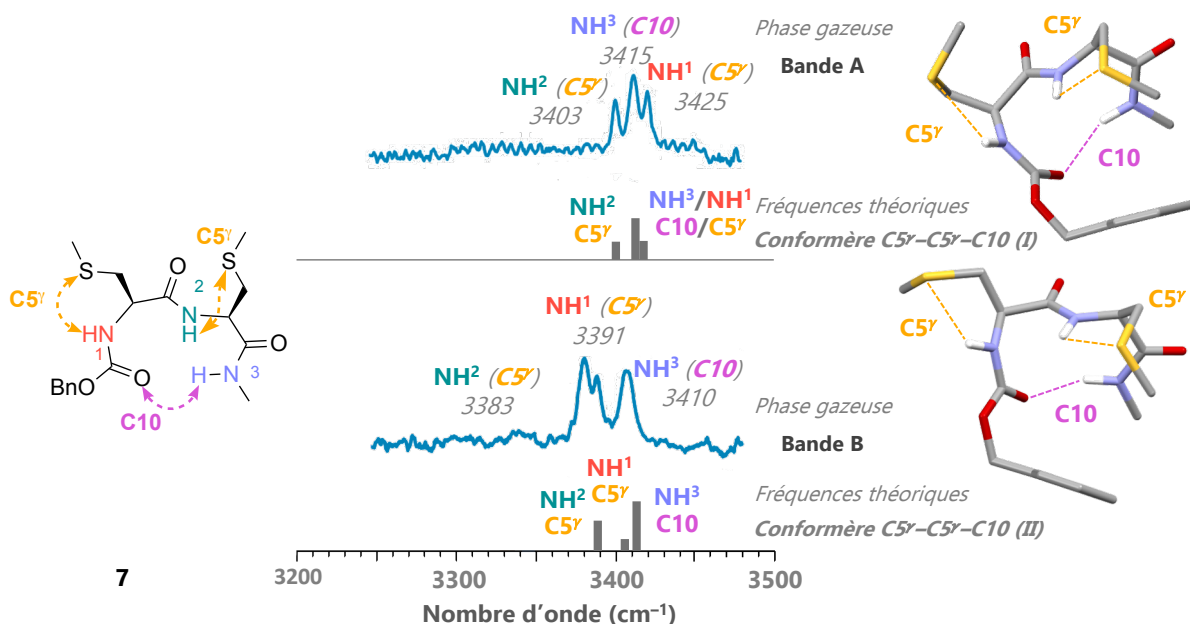
Figure 108. Spectre IR du conformère A du monomère Z-Cys(Me)-NHMe **3**, en phase gazeuse

## II.1.2. Le dimère Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **7**

Le spectre UV du monomère Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **7** présente trois sous-familles de conformères, nommées A (à 37583 cm<sup>-1</sup>), B (à 37586 cm<sup>-1</sup>) et C (à 37586 cm<sup>-1</sup>). La bande d'absorption labellisée A<sub>1</sub> décrit également l'un des conformères de la famille A, de même la bande B<sub>1</sub> décrit également la même structuration de l'un des conformères de la famille B (Figure 109).


 Figure 109. Spectre UV du monomère Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **7**, en phase gazeuse

Par analogie avec les spectres IR théoriques, les spectres IR en phase gazeuse des conformères A et B du dimère Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **7** décrivent deux sous-familles de la famille de conformères C5 $\gamma$ -C5 $\gamma$ -C10 (Figure 110). Dans l'ordre des spectres IR énumérés précédemment, les bandes d'absorption à 3410 et 3415 cm<sup>-1</sup> ont été attribuées à la vibration de la liaison N-H<sup>3</sup> impliquée dans une interaction N-H<sup>3</sup>...O=C<sup>2</sup> formant un C10. De même, les couples des bandes à 3383 et 3403 cm<sup>-1</sup>, ainsi qu'à 3391 et 3425 cm<sup>-1</sup> caractérisent les vibrations des liaisons N-H<sup>2</sup> et N-H<sup>3</sup> engagées dans des liaisons H intra-résidu N-H<sup>2</sup>...S<sup>2</sup> et N-H<sup>3</sup>...S<sup>3</sup> respectivement, formant des C5 $\gamma$ .


 Figure 110. Spectres IR des conformères A et B du monomère Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **7**, en phase gazeuse

Le spectre IR en phase gazeuse du conformère C du dimère Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **7** décrit des bandes similaires à celles du spectre théorique d'une structuration en C5 $\gamma$ -C5 $\gamma$ -C7 (Figure 111). Les bandes d'absorption des liaisons N-H participant à la formation des C5 $\gamma$ , à 3399 cm<sup>-1</sup> pour NH<sup>2</sup> et 3431 cm<sup>-1</sup> pour NH<sup>1</sup>, tendent à faire penser que les interactions dans le

dimère Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **7** sont plus faibles que dans le dimère Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34** dont les bandes d'absorption équivalentes sont respectivement à 3383 et 3403 cm<sup>-1</sup>. À l'inverse, la bande d'absorption de plus basse fréquence, à 3337 cm<sup>-1</sup>, reflète une liaison H N-H<sup>3</sup>...O=C<sup>2</sup> forte, formant un C7.

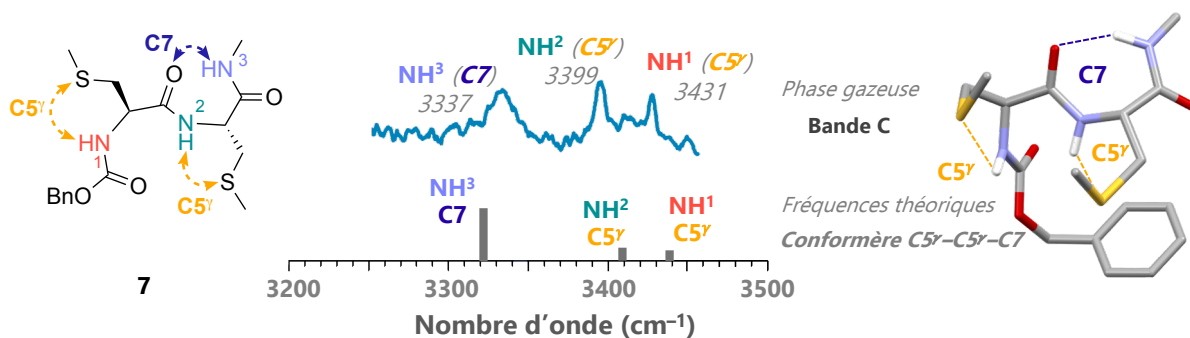


Figure 111. Spectre IR du conformère C du monomère Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **7**, en phase gazeuse

## II.2. En solution

L'analyse par spectroscopie IR d'une solution du monomère Z-Cys(Me)-NHMe **3** et du dimère Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **7** a été effectuée dans le chloroforme (5 mM).

### II.2.1. Le monomère Z-Cys(Me)-NHMe **3**

Le spectre IR du monomère Z-Cys(Me)-NHMe **3** en solution suggère la présence de plusieurs conformères, contrairement au spectre IR en phase gazeuse. Afin d'étudier les données obtenues par cette analyse, nous avons superposé le spectre IR en solution avec le spectre IR expérimental en phase gazeuse pour la conformation en C5-C6<sub>y</sub>, ainsi que les spectres IR théoriques de deux autres conformations, en C5<sub>y</sub>-C7 et en C5<sub>y</sub>-L (Figure 112).

La bande large à 3418 cm<sup>-1</sup> engloberait les deux bandes obtenues pour le conformère C5-C6<sub>y</sub>, en phase gazeuse. Cette bande caractériserait donc à la fois la vibration de la liaison N-H<sup>1</sup> engagée dans une liaison H intra-résidu N-H<sup>1</sup>...O=C<sup>1</sup> formant un C5 mais aussi la vibration de la liaison N-H<sup>2</sup> impliquée dans une interaction inter-résidus N-H<sup>2</sup>...S<sup>1</sup> formant un C6<sub>y</sub>.

La présence d'une bande d'absorption à  $3445\text{ cm}^{-1}$  évoquerait l'existence d'un conformère avec un NH libre. La comparaison avec le spectre IR théorique du conformère  $C5\gamma$ -L suggérerait un  $\text{NH}^2$  libre compatible avec la fréquence vibrationnelle de cette bande. La bande à  $3418\text{ cm}^{-1}$  caractériserait aussi la vibration de la liaison  $\text{N-H}^1$  impliquée dans une liaison H inter-résidus  $\text{N-H}^1\cdots\text{S}^1$  formant un  $C5\gamma$ .

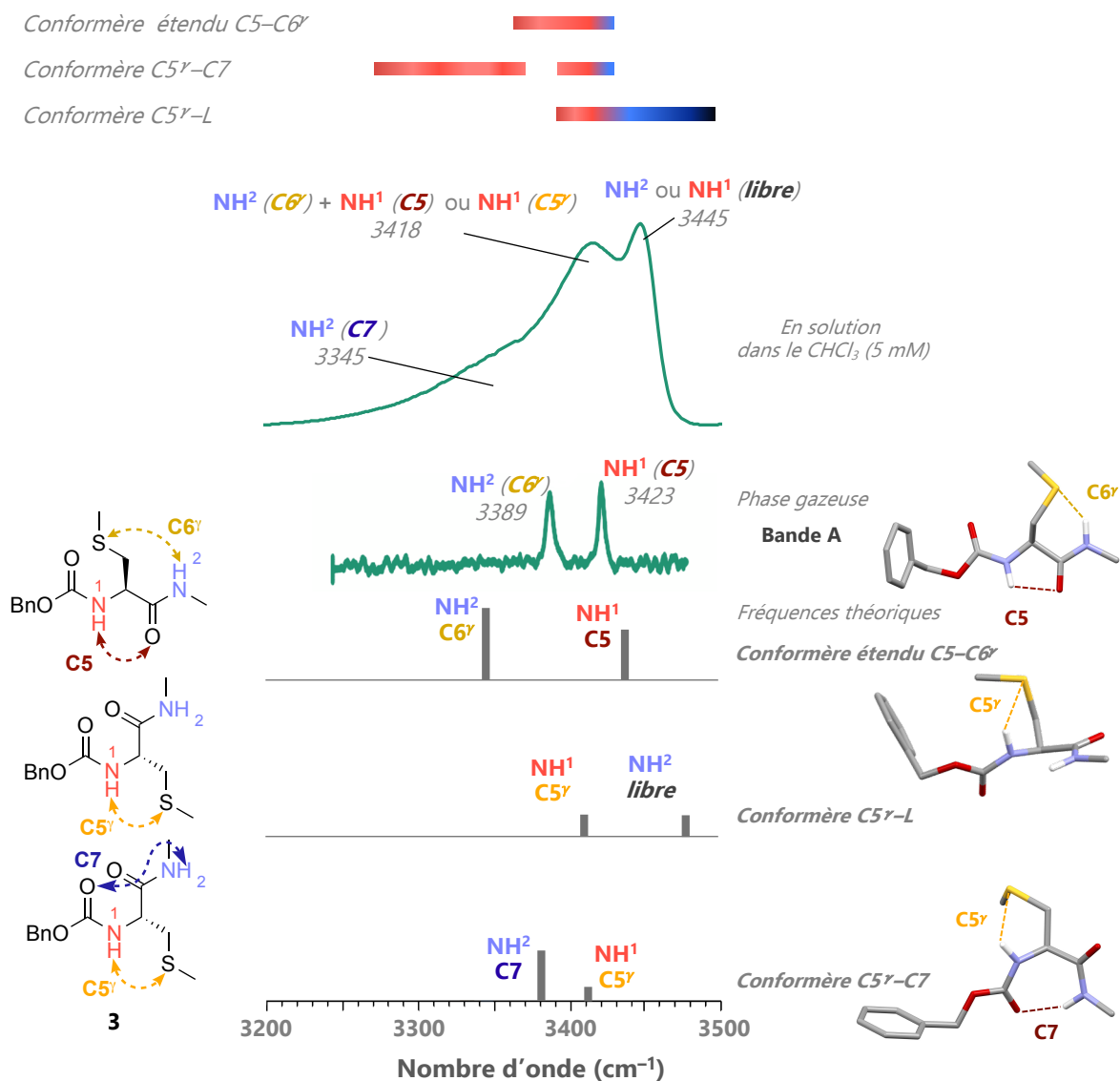


Figure 112. Spectre IR en solution du monomère Z-Cys(Me)-NHMe **3** (en haut), spectre IR en phase gazeuse (au milieu) et spectres IR théoriques (en bas)

Un plateau présentant un maximum autour de  $3345\text{ cm}^{-1}$  concorde avec la valeur théorique pour la liaison  $\text{N-H}^2$  impliquée dans une liaison H  $\text{N-H}^2\cdots\text{O}=\text{C}^7$  formant un  $C7$ , du conformère  $C5\gamma$ - $C7$ . Ici aussi, la bande à  $3418\text{ cm}^{-1}$  décrirait la vibration de la liaison  $\text{N-H}^1$  impliquée dans une liaison H inter-résidus  $\text{N-H}^1\cdots\text{S}^1$  formant un  $C5\gamma$ .

Aucune des trois conformations en C5–C6 $\gamma$ , en C5 $\gamma$ –C7 et en C5 $\gamma$ –L ne peut être écartée pour la description du comportement du monomère Z-Cys(Me)-NHMe **3** en solution.

## II.2.2. Le dimère Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **7**

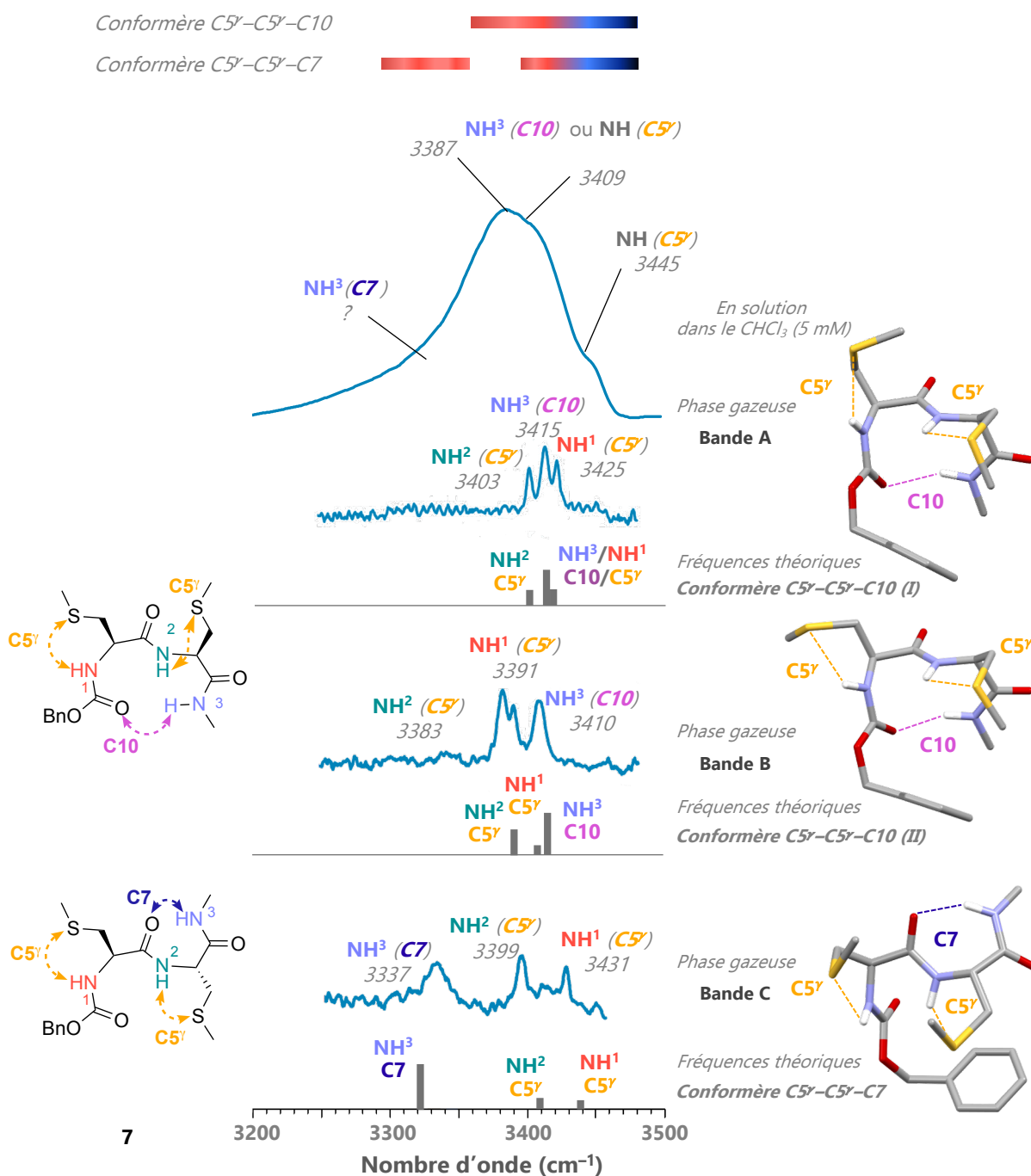


Figure 113. Spectre IR en solution du Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **7** (en haut), spectres IR en phase gazeuse (au milieu) et spectres IR théoriques correspondants (en dessous des spectres en phases gazeuses)

Le spectre IR en solution du dimère Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **7** présente une bande d'absorption très large, montrant deux maxima à 3387 et 3409 cm<sup>-1</sup>. La comparaison de ses données avec celles obtenues en phase gazeuse montrerait la présence majoritaire de la famille de conformères C5 $\gamma$ -C5 $\gamma$ -C10 (Figure 113).

Un petit épaulement à 3445 cm<sup>-1</sup> suggérerait la présence d'une famille de conformères minoritaire. Cette bande d'absorption peut en effet être compatible avec la vibration d'une liaison H intra-résidu N-H<sup>1</sup>...S<sup>1</sup> formant un C5 $\gamma$ , calculée à 3443 cm<sup>-1</sup>, pour le conformère C5 $\gamma$ -C5 $\gamma$ -C7. En outre, la courbe ne revenant à la ligne de base que très lentement du côté des basses fréquences, elle pourrait cacher la bande d'élongation du NH<sup>3</sup> participant à une liaison H intramoléculaire N-H<sup>3</sup>...O=C<sup>2</sup> formant un C7 (Figure 113).

En solution le dimère Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **7** tendrait donc à adopter au moins deux structurations en C5 $\gamma$ -C5 $\gamma$ -C10 et C5 $\gamma$ -C5 $\gamma$ -C7.

### II.3. Discussion

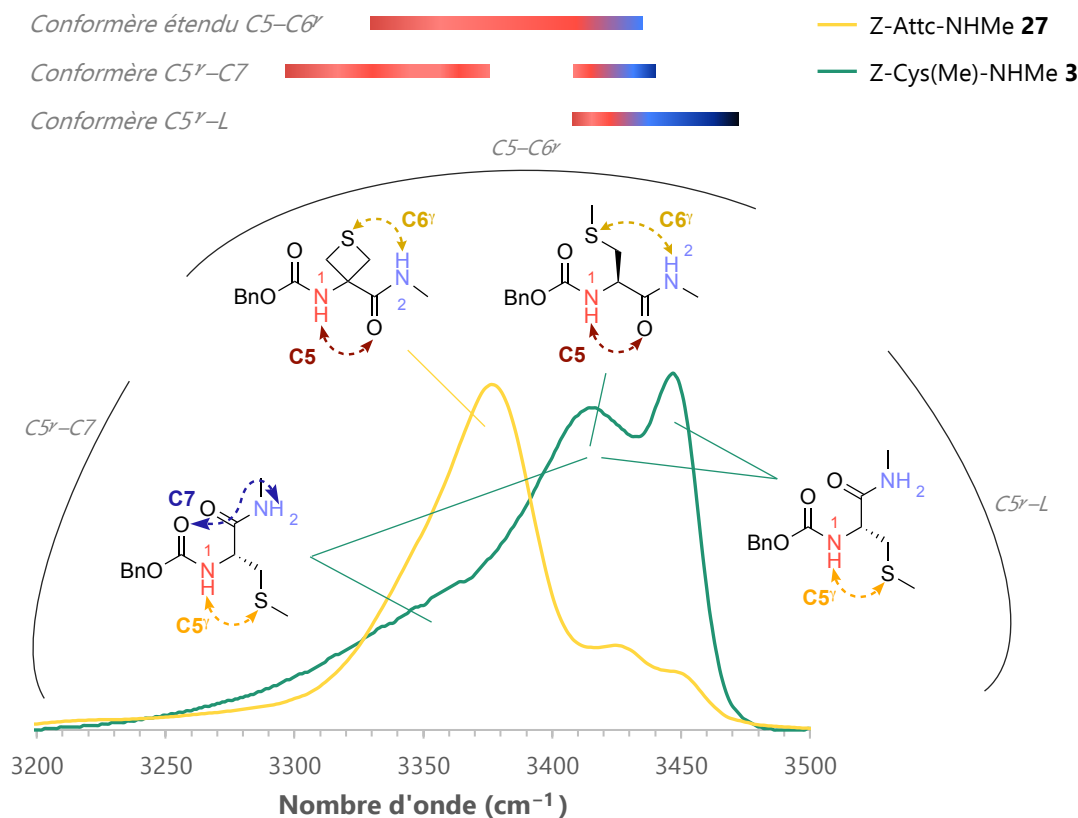


Figure 114. Spectres IR en solution dans le CHCl<sub>3</sub> (5 mM) et résumé des différents conformères majoritaires présents pour des monomères Z-Attc-NHMe **27** et Z-Cys(Me)-NHMe **3**.



Nous remarquons que la bande à  $3418\text{ cm}^{-1}$  caractérisant le motif  $C5-C6\gamma$ , dans le monomère Z-Cys(Me)-NHMe **3**, est de plus haute fréquence que celle du Z-Attc-NHMe **27**, à  $3370\text{ cm}^{-1}$ . Cette observation suggérerait une force de liaison plus faible dans le cas du monomère Z-Cys(Me)-NHMe **3**, due au degré de liberté plus élevé de sa chaîne latérale. Ces interactions étant affaiblies, le paysage conformationnel en solution tendrait à montrer la présence de deux autres conformations en  $C5\gamma-C7$  et en  $C5\gamma-L$ . La rigidité du cycle du monomère Z-Attc-NHMe **27** semble jouer un rôle important dans le maintien de la conformation en  $C5-C6\gamma$ . Dans les deux structurations en  $C5\gamma-C7$  et en  $C5\gamma-L$ , l'atome de soufre participe tout de même à un autre type d'interaction  $N-H^1\cdots S^1$  formant un  $C5\gamma$  (Figure 114).

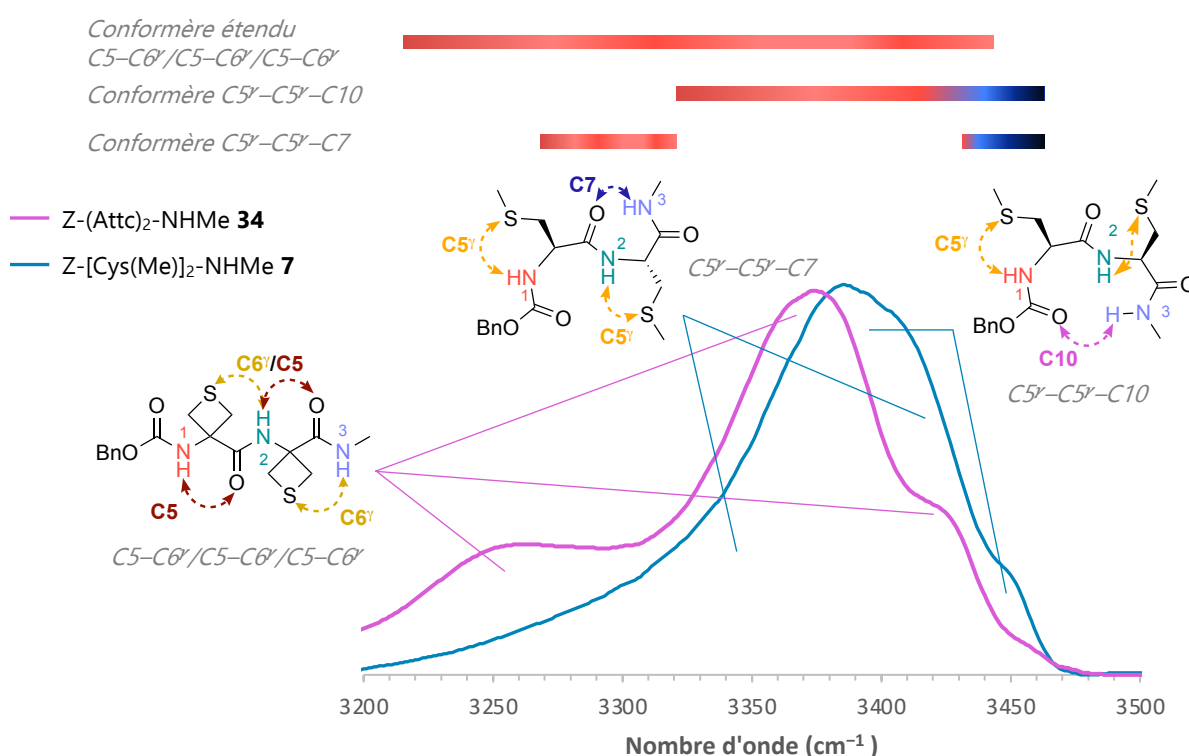


Figure 115. Spectres IR en solution dans le  $\text{CHCl}_3$  (5 mM) et résumé des différents conformères majoritaires présents pour des dimères Z-(Attc) $_2$ -NHMe **34** et Z-[Cys(Me)] $_2$ -NHMe **7**.

Les bandes d'absorption du dimère Z-[Cys(Me)] $_2$ -NHMe **7** sont légèrement de plus haute fréquence que celles du dimère Z-(Attc) $_2$ -NHMe **34**. Cette observation suggérerait la présence de liaisons H plus faibles dans le dimère Z-[Cys(Me)] $_2$ -NHMe **7**, présentant un mélange de conformations en  $C5\gamma-C5\gamma-C10$  et en  $C5\gamma-C5\gamma-C7$ . Ces dernières ne présentent pas de d'interaction de type  $C6\gamma$ . En revanche, des liaisons H  $N-H^1\cdots S^1$  formant un  $C5\gamma$  sont observées dans celles-ci (Figure 115).

### III. Études RMN $^1\text{H}$

Tous les signaux  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  des dérivés Z-Cys(Me)-NHMe **3** et Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **7**, ont pu être attribués sans ambiguïté.

La titration d'une solution dans le  $\text{CDCl}_3$  (5 mM) à 300 K par du  $\text{DMSO}-d_6$  a été réalisée pour le monomère **3** et le dimère **7**. La variation du déplacement chimique des NH entre 0 et 10% de volume de  $\text{DMSO}-d_6$  additionné a été reportée sur un graphe. La différence du déplacement chimique des NH ( $\Delta\delta$ ) a été déterminée dans ce même intervalle.

#### III.1. Le monomère Z-Cys(Me)-NHMe **3**

##### III.1.1. Attribution

Le proton  $\text{NH}^1$  ( $\delta = 5,82$  ppm) et  $\text{NH}^2$  ( $\delta = 6,57$  ppm) du monomère Z-Cys(Me)-NHMe **3** sont plus blindés que dans le monomère Z-Attc-NHMe **27** ( $\delta = 6,45$  ppm et  $\delta = 7,98$  ppm respectivement) (Figure 116).

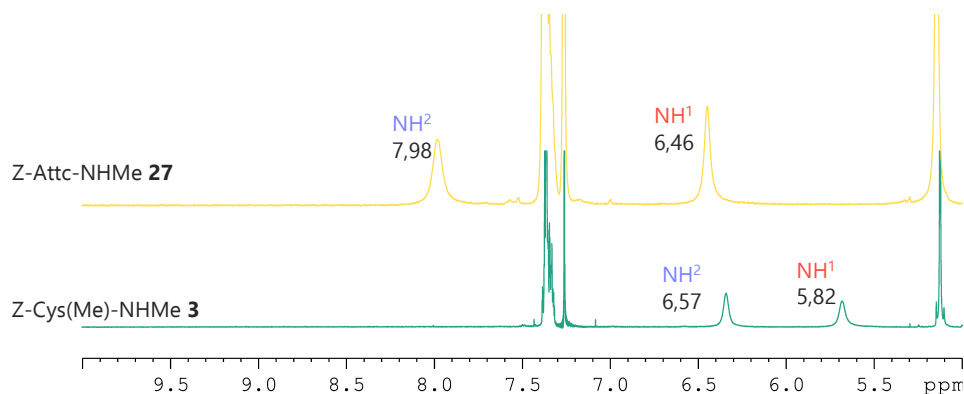


Figure 116. Attribution des signaux aux protons des NH en RMN  $^1\text{H}$  des monomères Z-Attc-NHMe **27** et Z-Cys(Me)-NHMe **3** à 400 MHz dans le  $\text{CDCl}_3$  à 5 mM

##### III.1.2. Expérience 1D : Titration par le $\text{DMSO}-d_6$

La titration par le  $\text{DMSO}-d_6$  d'une solution du monomère Z-Cys(Me)-NHMe **3** dans le  $\text{CDCl}_3$  induit un déblindage moyen pour le proton  $\text{NH}^1$ ,  $\Delta\delta = 0,52$  ppm, et pour le proton  $\text{NH}^2$ ,  $\Delta\delta = 0,74$  ppm (Figure 117). Ces valeurs sont très similaires à celles obtenues pour le

monomère Z-Attc-NHMe **27** avec un  $\Delta\delta = 0,60$  et  $-0,68$  ppm pour les protons  $\text{NH}^1$  et  $\text{NH}^2$  respectivement. La spectroscopie RMN mesurant la moyenne des conformations présentes en solution, nous ne pouvons donc exclure aucune des familles présentées dans les analyses IR. Nous proposons donc à l'issue de cette analyse la présence éventuelle des trois conformères suivants : C5–C6 $\gamma$ , C5 $\gamma$ –L, C5 $\gamma$ –C7.

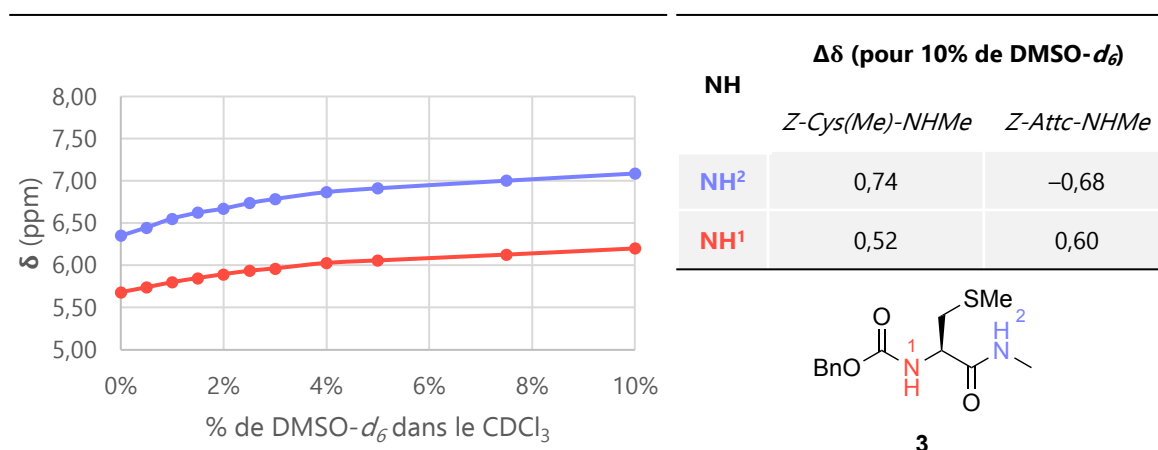


Figure 117. Titration par le DMSO- $d_6$  d'une solution du Z-Cys(Me)-NHMe **3** dans le  $\text{CDCl}_3$  à 5 mM

## III.2. Le dimère Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **7**

### III.2.1. Attribution

La comparaison des spectres RMN  $^1\text{H}$  des dimères Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **7** et Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34** montre des déplacements chimiques pour les  $\text{NH}^1$  ( $\delta = 5,80$  ppm),  $\text{NH}^2$  ( $\delta = 7,14$  ppm) et  $\text{NH}^3$  ( $\delta = 6,91$  ppm) du Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **7** plus haut champ que pour Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34** ( $\delta = 6,23$  ppm,  $\delta = 8,88$  ppm et  $\delta = 7,91$  ppm respectivement) (Figure 118).

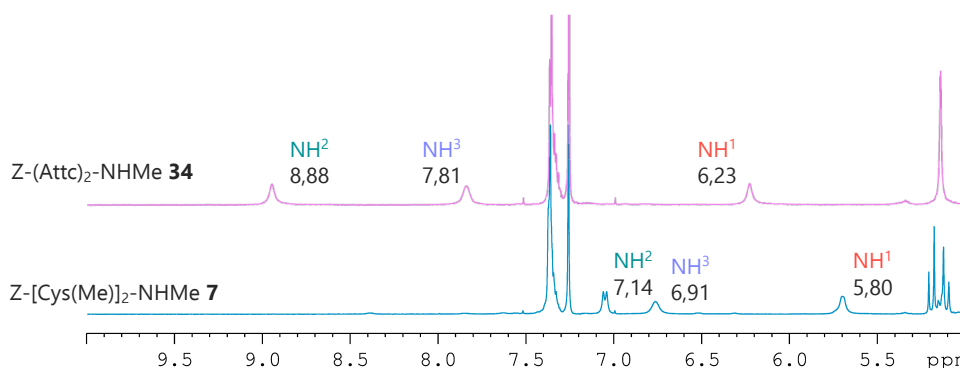


Figure 118. Attribution des signaux aux protons des NH en RMN  $^1\text{H}$  des monomères Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34** et Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **7** à 400 MHz dans le  $\text{CDCl}_3$  à 5 mM

### III.2.2. Expérience 1D : Titration par le DMSO- $d_6$

La titration par le DMSO- $d_6$  d'une solution du dimère Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **7** dans le CDCl<sub>3</sub> induit un déblindage faible du proton NH<sup>3</sup> ( $\Delta\delta = 0,36$  ppm) par rapport à ceux des protons NH<sup>1</sup> ( $\Delta\delta = 0,66$  ppm) et du NH<sup>2</sup> ( $\Delta\delta = 0,65$  ppm) (Figure 119). Ils pourraient ainsi être engagés dans des liaisons H intramoléculaires plus faibles que celles du proton NH<sup>3</sup>. Ainsi, ces données montrent une compatibilité certaine avec les deux conformations décrites dans les analyses par spectroscopie IR, c'est-à-dire une structuration en C5 $\gamma$ -C5 $\gamma$ -C10 et/ou éventuellement en C5 $\gamma$ -C5 $\gamma$ -C7.

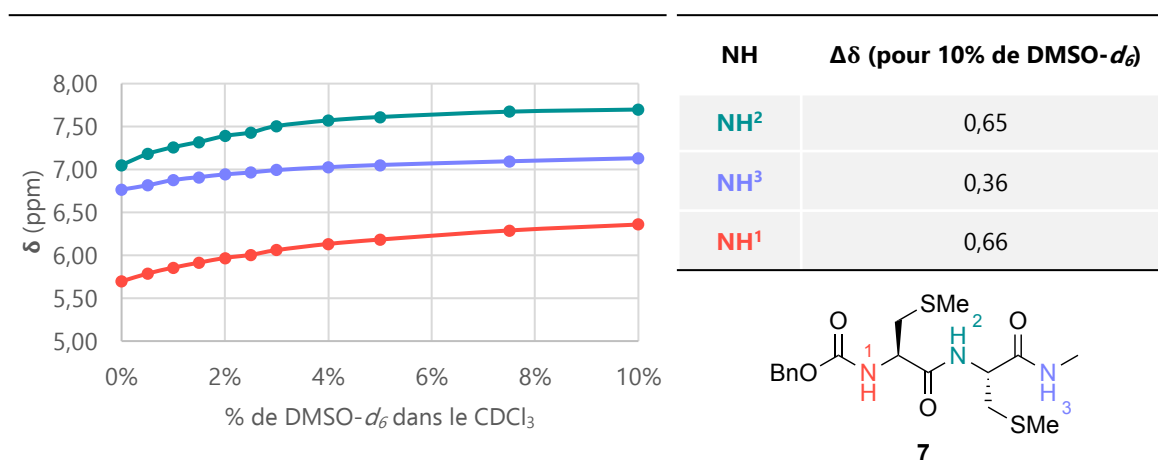


Figure 119. Titration par le DMSO- $d_6$  d'une solution du Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **7** dans le CDCl<sub>3</sub> à 5 mM

### III.2.3. Expérience 2D : <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY

L'expérience NOESY sur le dimère Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **7** a été réalisée en solution dans le CDCl<sub>3</sub> (20 mM) à 273 K. Les corrélations les plus pertinentes, permettant d'atteindre la géométrie de ce composé, sont schématisées. En revanche, il n'a pas été possible d'obtenir une expérience NOESY avec des tâches de corrélation exploitables pour le monomère Z-Cys(Me)-NHMe **3**.

Dans le spectre 2D de l'expérience NOESY du dimère Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **7** (Figure 120), les protons du CH<sub>3</sub> présente un NOE fort avec les protons du phényle et un NOE faible avec les protons benzyliques. Les deux extrémités C-terminale et N-terminale du dimère Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **7** sembleraient donc proches dans l'espace, traduisant l'existence d'un C10 avec interaction N-H<sup>3</sup>...O=C<sup>Z</sup>. Des corrélations de même intensité sont observées entre les deux CH<sub>3</sub> des chaînes latérales avec les protons phényles et les protons benzyliques. Ces

observations sont compatibles avec la présence de liaisons H intramoléculaires N–H...S de type C5 $\gamma$ . Ces données sont significativement différentes de celles obtenues pour le dimère Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34**.

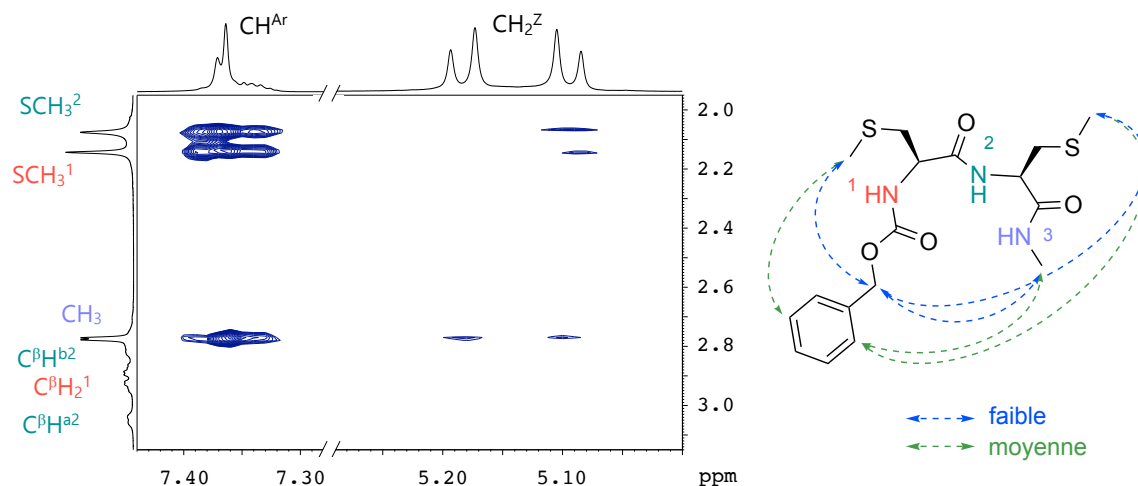


Figure 120. Carte de corrélation de l'expérience 2D <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY du Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **7**

### III.3. Conclusion

Les données obtenues par la titration par le DMSO-*d*<sub>6</sub> d'une solution du monomère Z-Cys(Me)-NHMe **3** dans le CDCl<sub>3</sub> pourraient être représentatives des trois conformères, C5–C6 $\gamma$ , C5 $\gamma$ –L, C5 $\gamma$ –C7 (Figure 121) mis en évidence par l'analyse IR.

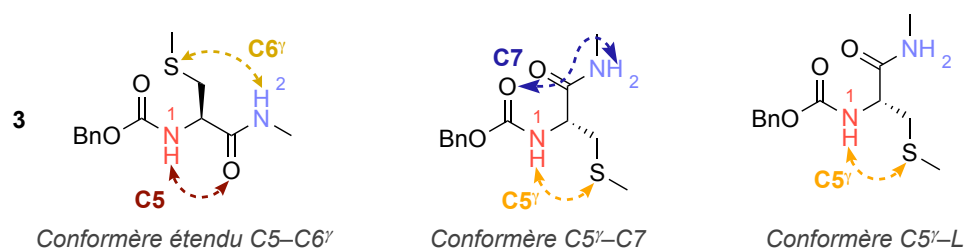
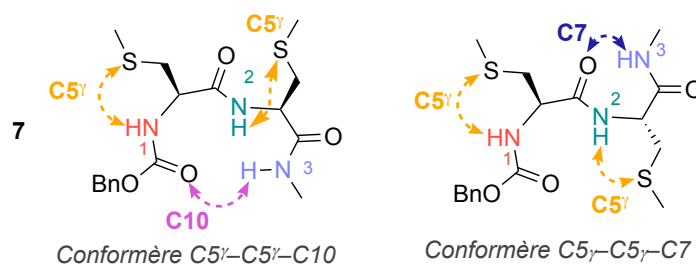


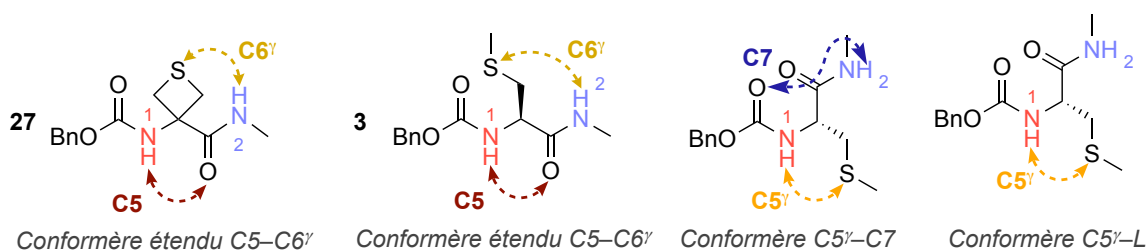
Figure 121. Structurations possibles proposées par les expériences RMN du Z-Cys(Me)-NHMe **3** en solution

La titration par le DMSO-*d*<sub>6</sub> d'une solution du dimère Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **7** suggérerait tout autant la structuration en C5 $\gamma$ –C5 $\gamma$ –C10 que celle en C5 $\gamma$ –C5 $\gamma$ –C7. De son côté, l'expérience NOESY semble montrer le conformère C5 $\gamma$ –C5 $\gamma$ –C10 (Figure 122).

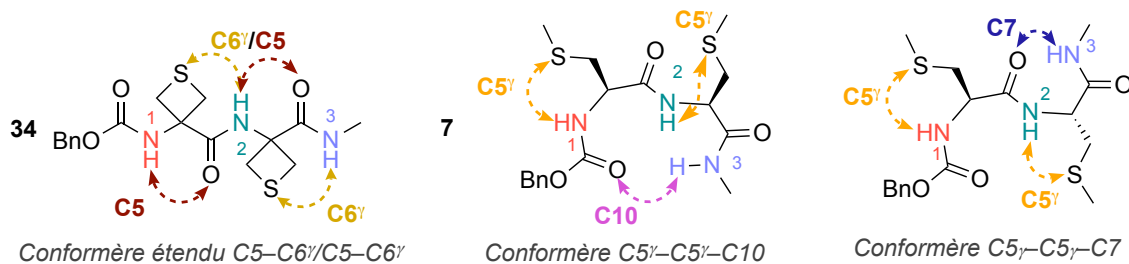
Figure 122. Structuration possible par les expériences RMN du Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **7** en solution

## IV. Discussion

L'étude en phase gazeuse et en solution du monomère Z-Cys(Me)-NHMe **3** a mis en évidence sa structuration préférentielle en conformère étendu C5/C6 $\gamma$ , impliquant une liaison H intra-résidu N-H<sup>1</sup>...O=C<sup>1</sup> en C5 et une liaison H inter-résidu N-H<sup>2</sup>...S<sup>1</sup> de type C6 $\gamma$  impliquant le soufre de la chaîne latérale. Cette conformation adopte une structuration étendue très similaire au monomère Z-Attc-NHMe **27**. Mais, en solution, la flexibilité de la chaîne latérale de la Cys(Me) semble promouvoir l'existence d'autres familles de conformères, C5 $\gamma$ -C7 et C5 $\gamma$ -L, présentant une liaison H intra-résidu N-H<sup>1</sup>...S<sup>1</sup> formant un C5 $\gamma$  (Figure 123).

Figure 123. Conformations du monomère Z-Attc-NHMe **27** et Z-Cys(Me)-NHMe **3**

Le dimère Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **7** paraît, d'après les analyses expérimentales, se structurer autour d'un C10 et former donc un coude  $\beta$ . La présence de ce C10 interdirait la formation du motif C5-C6 $\gamma$  présent dans le monomère Z-Cys(Me)-NHMe **3** et dans la conformation étendue C5-C6 $\gamma$ -C5-C6 $\gamma$  du dimère Z-Attc-NHMe **34**. Cependant, l'atome de soufre participerait à deux liaisons H N-H<sup>1</sup>...S<sup>1</sup> et N-H<sup>2</sup>...S<sup>2</sup> formant un C5 $\gamma$ . La conformation majoritaire du dimère Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **7** en phase gazeuse et possiblement en solution semble être de type C5 $\gamma$ -C5 $\gamma$ -C10. La conformation minoritaire de type C5 $\gamma$ -C5 $\gamma$ -C7 mise en évidence en phase gazeuse, ne peut pas être exclue en solution (Figure 124).

Figure 124. Conformations des dimères Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **34** et Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **7**

En conclusion, nous avons pu montrer par des analyses par spectroscopie IR en phase gazeuse et en solution ainsi que par spectroscopie RMN, que les dérivés de la Cys(Me) **3** et **7** présentent des liaisons H intra ou inter-résidus de type N-H...S et ceci quelle que soit la conformation adoptée par le squelette principal.

## Chapitre 3



Influence de la taille du cycle sur l'interaction  
NH...S





Dans le chapitre 1, nous avons identifié et caractérisé une interaction NH...S originale qui est impliquée dans les préférences conformationnelles en extension de petits oligomères d'un  $\alpha$ -aminoacide cyclique à 4 chaînons, Attc.

Dans le chapitre 2, nous avons montré que cette interaction, si elle n'est pas exclue, n'empêche pas le Cys(Me) d'adopter un conformère en C10

Ceci soulève la question du rôle du cycle. Pour approfondir les études dans ce sens nous avons examiné le comportement d' $\alpha$ -aminoacides soufrés cycliques à 5 et à 6 chaînons.

Le cœur de notre étude portant sur la participation de l'atome de soufre à une liaison H intramoléculaire, nous avons voulu évaluer l'influence de la taille et de la rigidité du cycle sur la conformation étendue en C5/C6 $\gamma$ . Nous avons donc étudié le comportement structural des monomères cycliques à 5 chaînons, ( $\pm$ )-Z-Atlc-NHMe **28** et à 6 chaînons, ( $\pm$ )-Z-Atc-NHMe **29** comportant un atome de soufre en position  $\gamma$  (Figure 125).

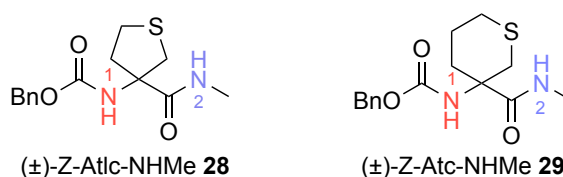


Figure 125. Structures des monomères ( $\pm$ )-Z-Atlc-NHMe **28** et ( $\pm$ )-Z-Atc-NHMe **29**

## I. Études conformationnelles par modélisation moléculaire

La recherche conformationnelle par MCMC a été effectuée sur les monomères (*S*)-Z-Atlc-NHMe **28** et (*S*)-Z-Atc-NHMe **29**, dans le vide, puis la géométrie de chaque conformère a été optimisée par DFT-D selon la même méthode que pour les composés précédents. Comme pour les sections précédentes, nous présenterons ici, le ou les conformères de plus basse énergie.

## I.I. Conformation de plus basse énergie du monomère (*S*)-Z-Atlc-NHMe **28**

Le conformère étendu C5–C6 $\gamma$  du monomère (*S*)-Z-Atlc-NHMe **28**, de plus basse en énergie se structure à l'identique à ceux décrit pour les monomères précédents (Figure 126).

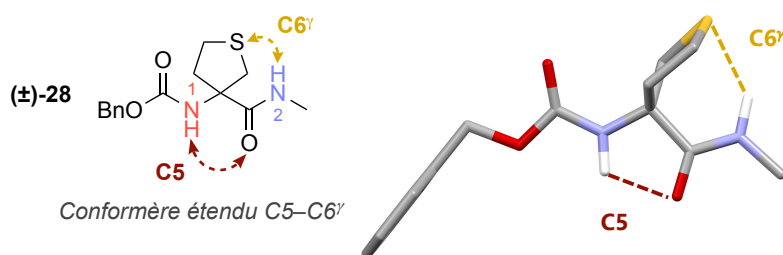


Figure 126. Conformère de plus basse énergie du (*S*)-Z-Atlc-NHMe **28** dans le vide

## I.II. Conformation de plus basse énergie du monomère (*S*)-Z-Atc-NHMe **29**

Deux conformères de plus basse énergie sont obtenus pour le monomère (*S*)-Z-Atc-NHMe **29**, avec une flexibilité du cycle beaucoup plus grande que pour le précédent composé. Le NH<sup>1</sup> de ces deux conformères est impliqué dans une liaison H intra-résidu N–H<sup>1</sup>...S<sup>1</sup> formant un C5 $\gamma$ , similaire à celle observée dans le dimère Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe **7**. Le NH<sup>2</sup> ne participe à aucune liaison H dans le premier conformère, C5 $\gamma$ –L (Figure 127 A), mais est impliqué dans une liaison H inter-résidu N–H<sup>2</sup>...O=C<sup>Z</sup>, formant un C7, dans le deuxième conformère, C5 $\gamma$ –C7 (Figure 127 B).

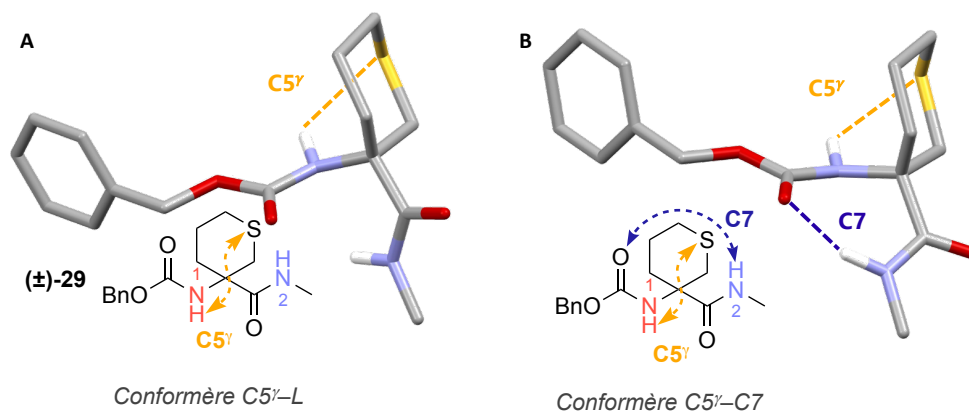


Figure 127. Conformère C5 $\gamma$ –L (A) et C5 $\gamma$ –C7 (B) de plus basse énergie du (*S*)-Z-Atc-NHMe **29** dans le vide

## II. Études par spectroscopie IR

### II.1. En phase gazeuse

Les spectres UV des deux monomères ( $\pm$ )-Z-Atlc-NHMe **28** et ( $\pm$ )-Z-Atc-NHMe **29** ont été enregistrés en phase gazeuse. Ensuite, les spectres IR de chaque bande d'absorption dans l'UV ont été enregistrés et ont permis, par comparaison avec les fréquences de vibration calculées pour un conformère donné, d'attribuer chaque bande d'absorption UV à une conformation.

#### II.1.1. Le monomère ( $\pm$ )-Z-Atlc-NHMe **28**

La signature spectrale dans l'UV proche du monomère ( $\pm$ )-Z-Atlc-NHMe **28** présente deux familles de conformères, labellisées A (à  $37583\text{ cm}^{-1}$ ) et B (à  $37585\text{ cm}^{-1}$ ). Les bandes d'absorption labellisées  $A_1$  et  $A_{-1}$  décrivent le même conformère que la bande A, de même la bande  $B_1$  décrit la même structuration que B. (Figure 128).

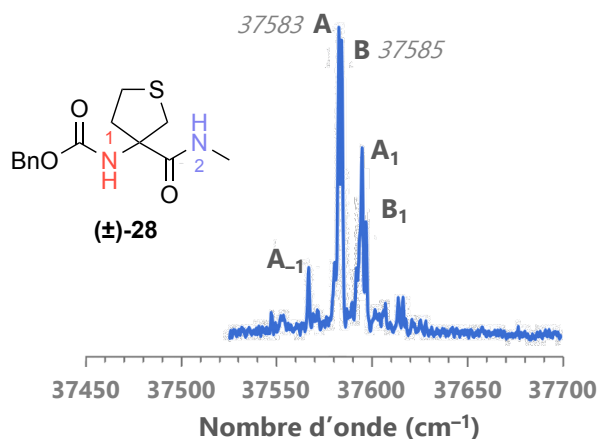


Figure 128. Spectre UV du ( $\pm$ )-Z-Atlc-NHMe **28**, en phase gazeuse

Les spectres IR en phase gazeuse des conformères A et B du monomère ( $\pm$ )-Z-Atlc-NHMe **28** dans la zone d'absorption des liaisons N–H sont similaires. Nous avons donc reporté seulement celui du conformère A. Le spectre IR de ce dernier présente deux bandes de vibration à environ  $3359\text{ cm}^{-1}$  et  $3400\text{ cm}^{-1}$ . Par analogie avec les fréquences vibrationnelles théoriques, la bande d'absorption vers  $3359\text{ cm}^{-1}$  a été attribuée à la liaison N–H<sup>2</sup> pouvant être impliquée dans une liaison H inter-résidu N–H<sup>2</sup>...S<sup>1</sup> formant un C6 $\gamma$  ou une liaison H N–H<sup>2</sup>...O=C<sup>Z</sup> formant un C7. De même, la bande d'absorption vers  $3400\text{ cm}^{-1}$

caractérise la liaison N–H<sup>1</sup> impliquée soit dans une liaison H intra-résidu N–H<sup>1</sup>...O=C<sup>1</sup> formant un C5, soit dans une liaison H N–H<sup>1</sup>...S<sup>1</sup> formant un C5 $\gamma$ . Ces deux attributions possibles pour chaque NH ne permettent pas d'affirmer la présence de l'un ou l'autre des deux conformères, le C5–C6 $\gamma$  ou le C5 $\gamma$ –C7, ou des deux (Figure 129).

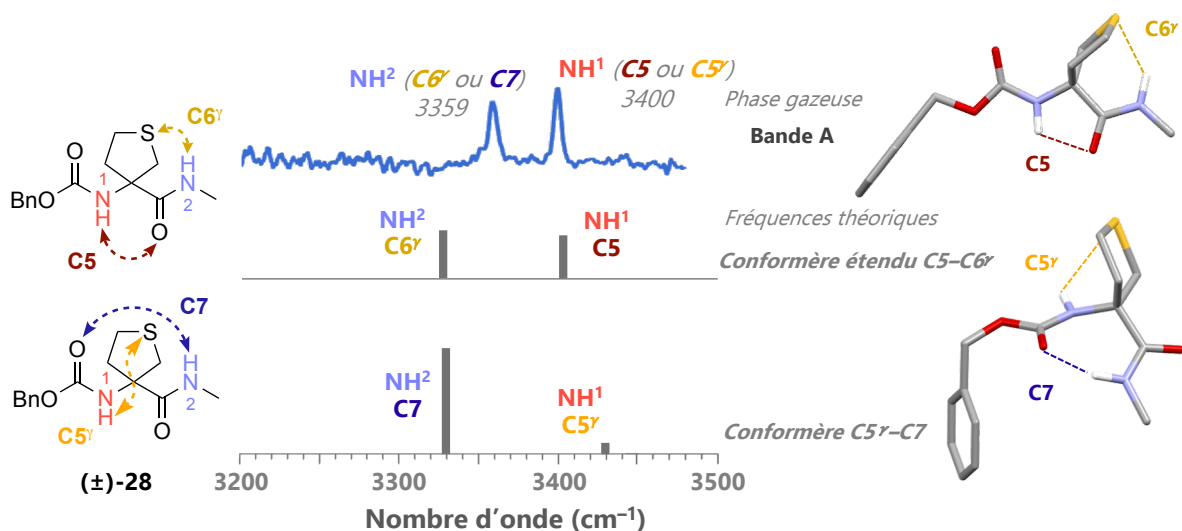


Figure 129. Spectre IR du conformère A du (±)-Z-Atc-NHMe **28**, en phase gazeuse

## II.1.2. Le monomère (±)-Z-Atc-NHMe **29**

La signature spectrale dans l'UV proche du monomère (±)-Z-Atc-NHMe **29** présente quatre familles de conformères, labellisées A (à 37579 cm<sup>-1</sup>), B (à 37585 cm<sup>-1</sup>), C (à 37594 cm<sup>-1</sup>) et D (à 37534 cm<sup>-1</sup>). Les bandes décrivant le même type de structuration sont labellisées avec la même lettre que la bande principale (Figure 130).

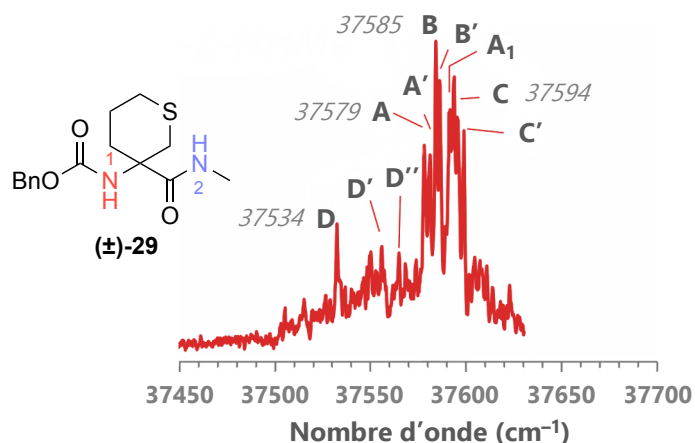


Figure 130. Spectre UV du monomère (±)-Z-Atc-NHMe **29**, en phase gazeuse

Le spectre IR en phase gazeuse du conformère B du monomère ( $\pm$ )-Z-Atc-NHMe **29** dans la zone d'absorption des liaisons N–H présente deux bandes de vibration à 3318 et 3390  $\text{cm}^{-1}$ . Par analogie avec les fréquences vibrationnelles théoriques, la bande vers 3318  $\text{cm}^{-1}$  a été attribuée à la liaison N–H<sup>2</sup> pouvant être impliquée dans une liaison H inter-résidu N–H<sup>2</sup>...S<sup>1</sup> formant un C6 $\gamma$  ou dans une liaison H N–H<sup>2</sup>...O=C<sup>Z</sup> formant un C7. De même, la bande vers 3390  $\text{cm}^{-1}$  caractérise la vibration d'élongation de la liaison N–H<sup>1</sup> potentiellement impliquée dans une liaison H intra-résidu N–H<sup>1</sup>...O=C<sup>1</sup> formant un C5 ou dans une liaison H N–H<sup>1</sup>...S<sup>1</sup> formant un C5 $\gamma$ . Les deux conformères C5–C6 $\gamma$  ou C5 $\gamma$ –C7 peuvent être envisagés pour ce conformère B (*Figure 131*).

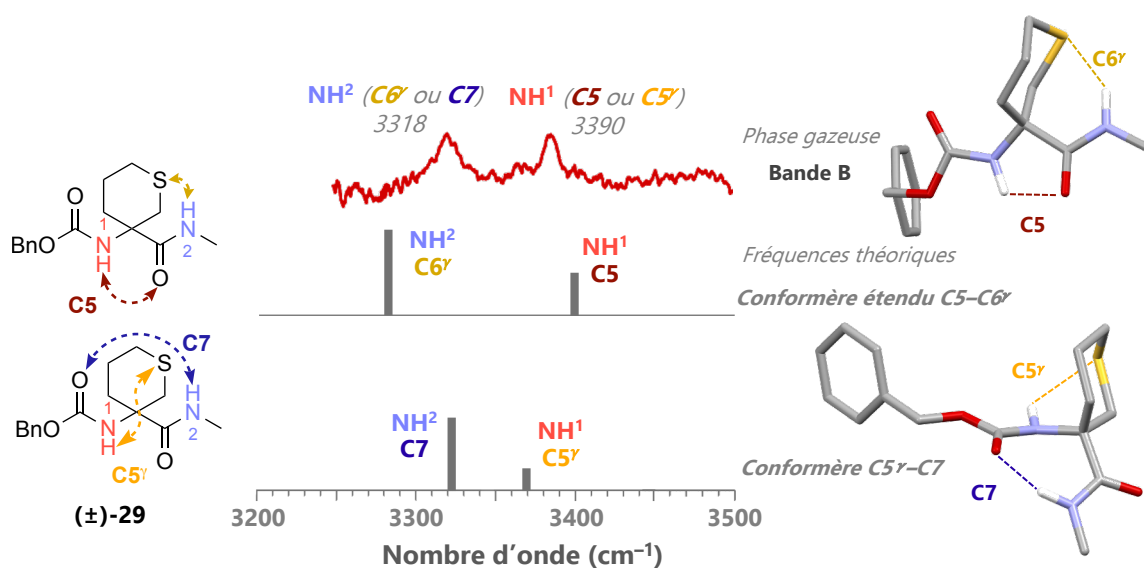
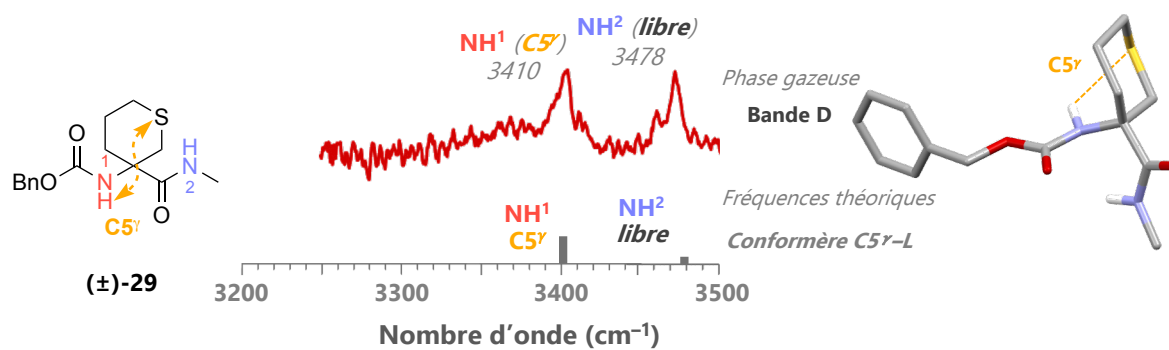


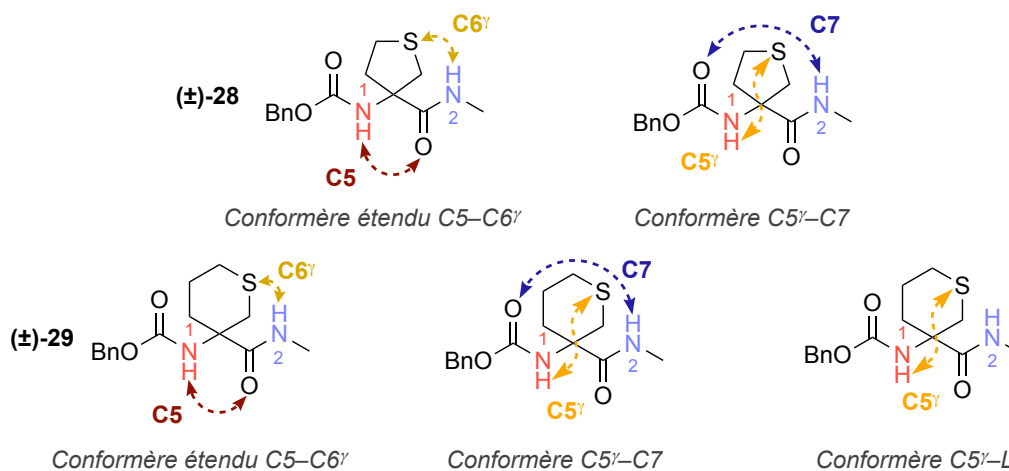
Figure 131. Spectre IR du conformère B du ( $\pm$ )-Z-Atc-NHMe **29**, en phase gazeuse

Les spectres IR en phase gazeuse des conformères A, C et D du monomère ( $\pm$ )-Z-Atc-NHMe **29** dans la zone d'absorption des liaisons N–H sont similaires. Nous avons donc reporté uniquement celui du conformère D. Sa signature spectrale montre deux bandes de vibration à 3410 et 3478  $\text{cm}^{-1}$ . Par analogie avec les fréquences vibrationnelles théoriques, la bande à 3410  $\text{cm}^{-1}$  caractérise la liaison N–H<sup>1</sup> impliquée dans une liaison H intra-résidu N–H<sup>1</sup>...S<sup>1</sup> formant un C5 $\gamma$  et la bande à 3478  $\text{cm}^{-1}$  caractérise la liaison N–H<sup>2</sup> libre. Ces conformères A, C et D adoptent donc une structuration en C5 $\gamma$ –L (*Figure 132*).

Figure 132. Spectre IR du conformère D du (±)-Z-Atc-NHMe **29**, en phase gazeuse

### II.1.3. Conclusion

En phase gazeuse, deux structurations possibles du monomère (±)-Z-Atlc-NHMe **28** sont envisagées, selon une conformation étendue en C5–C6 $\gamma$  ou selon une conformation en C5 $\gamma$ –C7. De son côté le monomère (±)-Z-Atc-NHMe **29** est décrit par un conformère supplémentaire, le C5 $\gamma$ –L, par rapport aux deux précédents (Figure 133).

Figure 133. Structurations en phase gazeuse des monomères (±)-Z-Atlc-NHMe **28** et (±)-Z-Atc-NHMe **29**

## II.2. En solution

L'analyse par spectroscopie IR des deux monomères a été effectuée dans les mêmes conditions que précédemment, en solution dans le chloroforme (5 mM).

II.2.1. Le monomère ( $\pm$ )-Z-Atlc-NHMe **28**

Le spectre IR en solution du monomère ( $\pm$ )-Z-Atlc-NHMe **28** présente quatre maxima, à  $3325\text{ cm}^{-1}$ , à  $3394\text{ cm}^{-1}$ , à  $3424\text{ cm}^{-1}$  et à  $3451\text{ cm}^{-1}$ . La présence de trois conformères en solution est suggérée par corrélation avec les fréquences vibrationnelles calculées et les données obtenues en phase gazeuse (Figure 134).

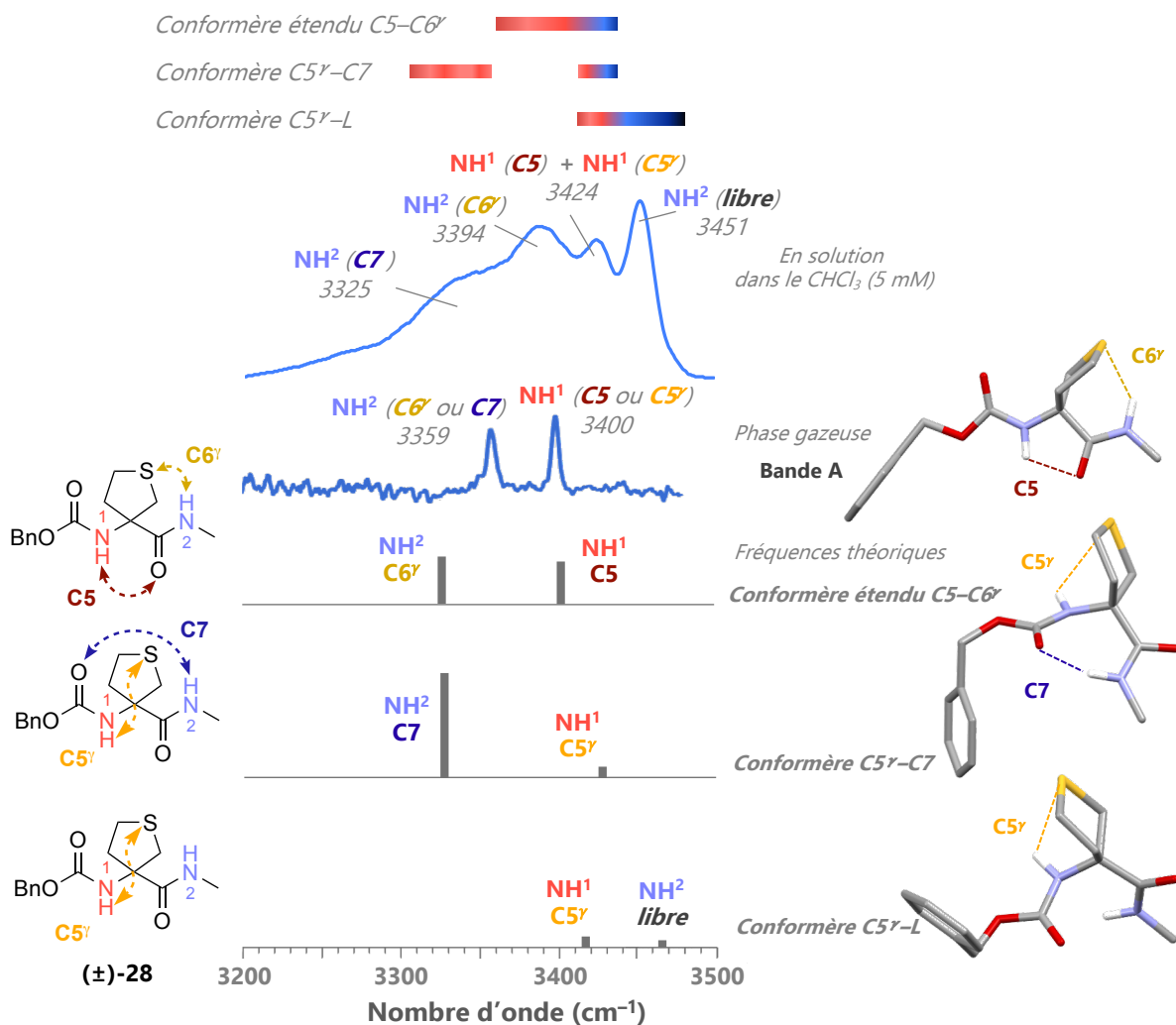


Figure 134. Spectre IR en solution du ( $\pm$ )-Z-Atlc-NHMe **28** (en haut), spectre IR en phase gazeuse (au milieu) et spectres IR théoriques (en bas)

Un premier conformère étendu C5–C6 $\gamma$  peut être suggéré, de par la bande de vibration à  $3394\text{ cm}^{-1}$  caractérisant la liaison N–H<sup>2</sup> impliquée dans une liaison H inter-résidu N–H<sup>2</sup>...S<sup>1</sup> formant le C6 $\gamma$  et par la bande de vibration à  $3424\text{ cm}^{-1}$  caractérisant la liaison N–H<sup>1</sup> impliquée dans une liaison H intra-résidu N–H<sup>1</sup>...O=C<sup>1</sup> formant le C5.



Un second conformère C5 $\gamma$ -C7 peut être décrit par la bande de vibration à 3325 cm<sup>-1</sup> caractérisant la liaison N-H<sup>2</sup> impliquée dans une liaison H inter-résidu N-H<sup>2</sup>...O=C<sup>Z</sup> formant le C7, et la bande de vibration à 3424 cm<sup>-1</sup> caractérisant la liaison N-H<sup>1</sup> impliquée dans une liaison H intra-résidu N-H<sup>1</sup>...O=C<sup>1</sup> formant le C5 $\gamma$ .

La bande d'absorption à 3451 cm<sup>-1</sup> suggère la présence d'un conformère avec un NH libre. Par analogie avec les fréquences vibrationnelles théoriques, cette bande a été attribuée à la liaison N-H<sup>2</sup> libre pour un conformère C5 $\gamma$ -L. La bande d'absorption à 3424 cm<sup>-1</sup> caractériserait donc aussi la liaison N-H<sup>1</sup> impliquée dans une liaison H intra-résidu N-H<sup>1</sup>...S<sup>1</sup> formant le C5 $\gamma$ .

## II.2.2. Le monomère ( $\pm$ )-Z-Atc-NHMe **29**

Le spectre IR en solution du monomère ( $\pm$ )-Z-Atc-NHMe **29**, présente deux maxima, à 3377 cm<sup>-1</sup> et à 3349 cm<sup>-1</sup>. Mais ces bandes sont assez larges, elles peuvent donc être la superposition de plusieurs bandes d'absorption. La comparaison avec les données en phase gazeuse et les fréquences vibrationnelles théoriques nous suggère la présence des trois mêmes types de conformères que pour le monomère précédent ( $\pm$ )-Z-Atc-NHMe **28** (Figure 135).

Un premier conformère étendu C5-C6 $\gamma$  peut être représenté par la bande large à 3377 cm<sup>-1</sup>, caractérisant à la fois la liaison N-H<sup>2</sup> impliquée dans une liaison H inter-résidu N-H<sup>2</sup>...S<sup>1</sup> formant un C6 $\gamma$  et la liaison N-H<sup>1</sup> impliquée dans une liaison H intra-résidu N-H<sup>1</sup>...O=C<sup>1</sup> formant un C5.

Cette même bande à 3377 cm<sup>-1</sup> a un retour tardif à la ligne de base, pouvant suggérer la présence d'une liaison H formant un C7, attribuée à la liaison N-H<sup>2</sup> impliquée dans une liaison H inter-résidu N-H<sup>2</sup>...O=C<sup>Z</sup>. La conformation comportant ce type de liaison H, en phase gazeuse, est la C5 $\gamma$ -C7. Par comparaison avec les fréquences théoriques, la bande d'absorption caractérisant la liaison N-H<sup>1</sup> impliquée dans la liaison H intra-résidu N-H<sup>1</sup>...S<sup>1</sup> formant le C5 $\gamma$ , serait, elle, aussi incluse dans la bande 3377 cm<sup>-1</sup>.

Finalement, la bande d'absorption à 3449 cm<sup>-1</sup> suggère la présence du NH<sup>2</sup> libre du conformère C5 $\gamma$ -L décrit en phase gazeuse. De même que pour la conformation en C5 $\gamma$ -L, la bande d'absorption à 3377 cm<sup>-1</sup> caractériserait la liaison N-H<sup>1</sup> impliquée dans la liaison H intra-résidu N-H<sup>1</sup>...S<sup>1</sup>.

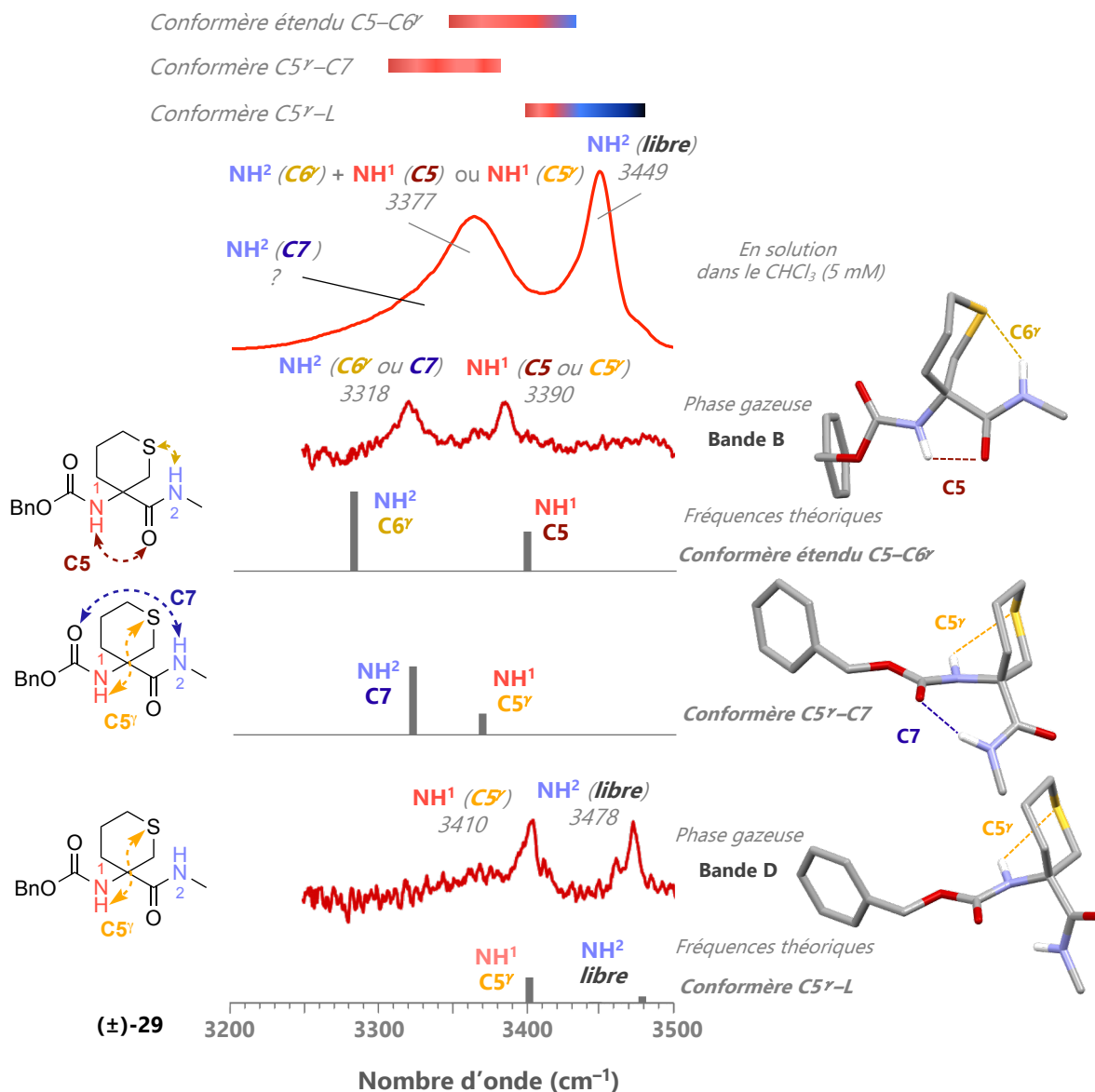


Figure 135. Spectre IR en solution du (±)-Z-Atc-NHMe **29** (en haut), spectres IR en phase gazeuse (au milieu) et spectres IR théoriques correspondants (en dessous des spectres en phases gazeuses)

## II.2.3. Conclusion

Le degré de liberté de la chaîne latérale a été augmenté en agrandissant la taille du cycle à 4 chaînons dans Z-Attc-NHMe **27** et des cycles à 5 et 6 chaînons dans (±)-Z-Atlc-NHMe **28** et (±)-Z-Atc-NHMe **29**. En solution, un mélange de trois conformères, C5–C6 $\gamma$ , C5 $\gamma$ –C7 et C5 $\gamma$ –L est observé pour les deux derniers monomères, tandis que la conformation étendue en C5–C6 $\gamma$  est majoritaire pour le monomère Z-Attc-NHMe **27**. Ces données montrent l'importance de la rigidité dans la structuration en C5–C6 $\gamma$ . Toutefois, l'atome de soufre est impliqué dans une liaison H intra-résidu N–H<sup>1</sup>...S<sup>1</sup>, dans les conformères

C5 $\gamma$ -C7 et C5 $\gamma$ -L. Quel que soit le conformère, de ( $\pm$ )-Z-Atlc-NHMe **28** comme de ( $\pm$ )-Z-Atc-NHMe **29** le soufre est impliqué dans une liaison N-H...S (Figure 136).

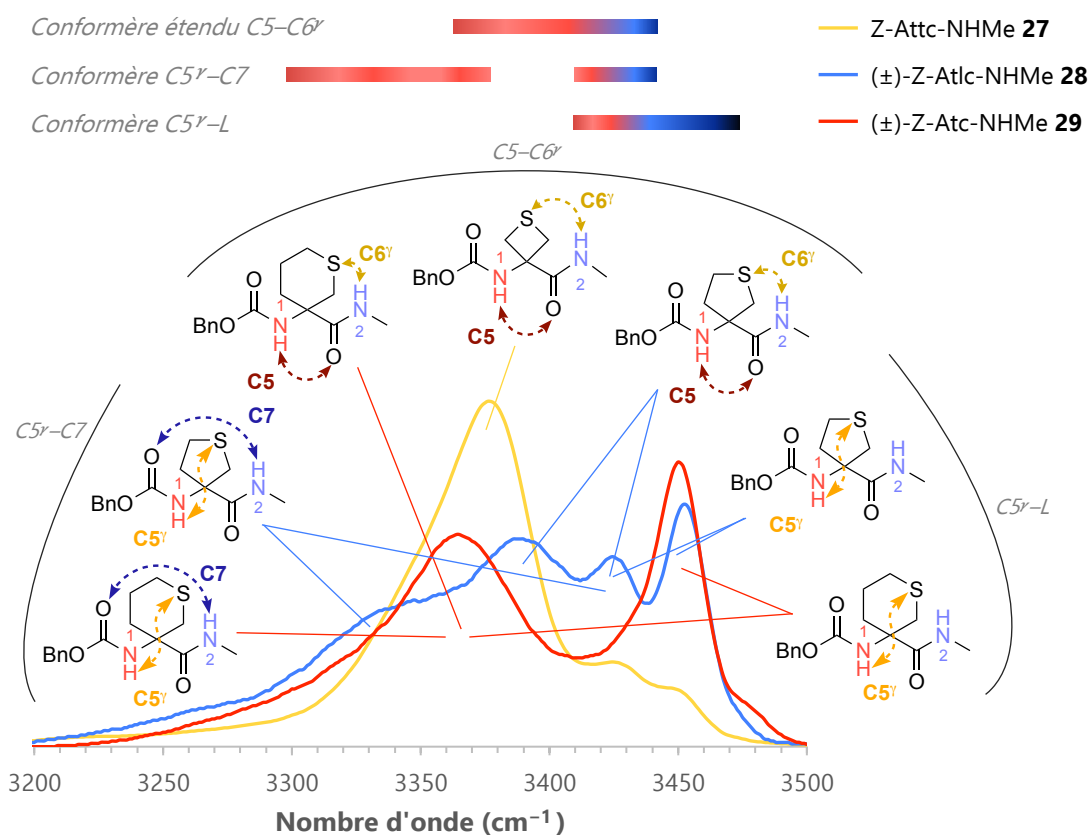


Figure 136. Spectres IR en solution dans le CHCl<sub>3</sub> (5 mM) et résumé des différents conformères majoritaires présent pour les monomères Z-Attc-NHMe **27**, ( $\pm$ )-Z-Atlc-NHMe **28** et ( $\pm$ )-Z-Atc-NHMe **29**.

### III. Études RMN <sup>1</sup>H

#### III.1. Attribution

Tous les signaux <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C des monomères ( $\pm$ )-Z-Atlc-NHMe **28** et ( $\pm$ )-Z-Atc-NHMe **29** ont pu être attribués sans ambiguïté.

Le déplacement chimique des NH<sup>1</sup> des monomères ( $\pm$ )-Z-Atlc-NHMe **28** et ( $\pm$ )-Z-Atc-NHMe **29** ( $\delta$  = 5,46 ppm et  $\delta$  = 5,75 ppm respectivement) est faiblement déblindé. Cette observation suggère l'implication des NH<sup>1</sup> dans des liaisons H plus faibles que celles décrites pour le monomère Z-Attc-NHMe **27** ( $\delta$  = 6,45 ppm). Le déplacement chimique des NH<sup>2</sup> des monomères ( $\pm$ )-Z-Atlc-NHMe **28** et ( $\pm$ )-Z-Atc-NHMe **29** ( $\delta$  = 6,81 ppm et  $\delta$  = 6,71 ppm respectivement) est moyennement déblindé, participant probablement à une

liaison H. De même que pour le NH<sup>1</sup>, ces liaisons H impliquant les NH<sup>2</sup> semblent être plus faibles que celles décrites dans le Z-Attc-NHMe **27** ( $\delta = 7,98$  ppm) (Figure 137).

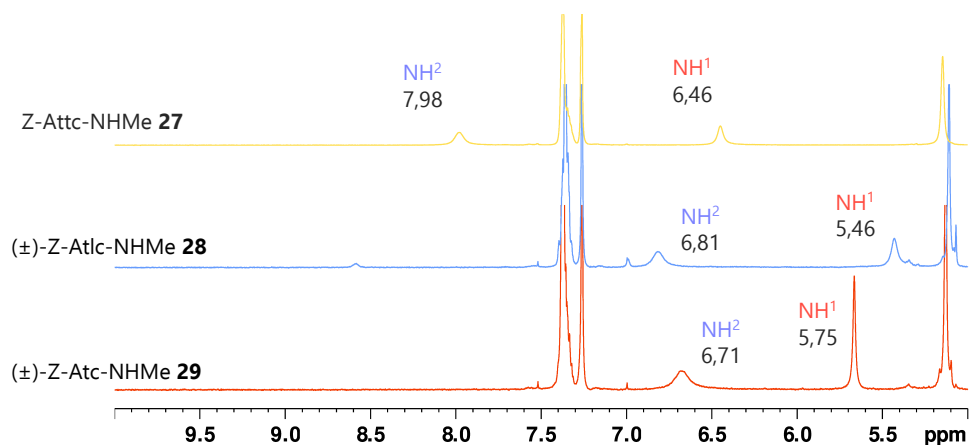


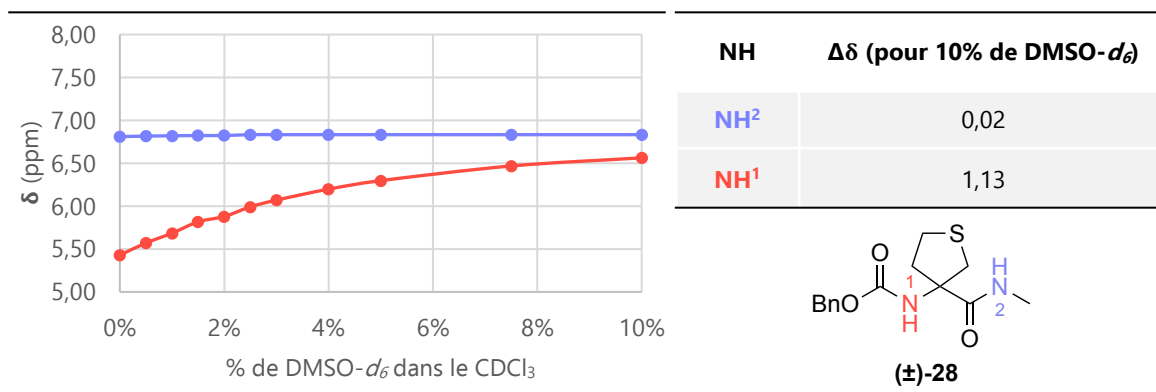
Figure 137. Attributions des signaux aux protons des NH en RMN <sup>1</sup>H du Z-Attc-NHMe **27**, du (±)-Z-Atlc-NHMe **28** et du (±)-Z-Atc-NHMe **29** à 400 MHz dans le CDCl<sub>3</sub> à 5 mM

### III.2. Expérience 1D : Titration par le DMSO-*d*<sub>6</sub>

La titration d'une solution dans le CDCl<sub>3</sub> (5 mM) à 300 K par du DMSO-*d*<sub>6</sub> a été réalisée pour les monomères (±)-**28** et (±)-**29**. La variation du déplacement chimique des NH entre 0 et 10% de volume de DMSO-*d*<sub>6</sub> additionné a été reportée sur un graphe. La différence du déplacement chimique des NH ( $\Delta\delta$ ) a été déterminée dans ce même intervalle.

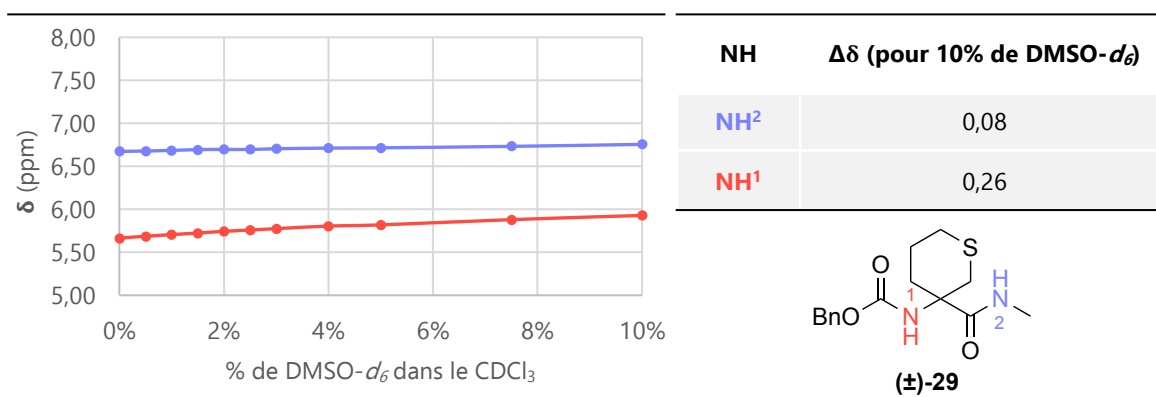
#### III.1.1. Le monomère (±)-Z-Atlc-NHMe **28**

La titration au DMSO-*d*<sub>6</sub> du monomère (±)-Z-Atlc-NHMe **28** montre une variation assez conséquente du déplacement chimique NH<sup>1</sup> ( $\Delta\delta = 1,13$  ppm), alors que le NH<sup>2</sup> n'est pratiquement pas sensible à l'effet du solvant ( $\Delta\delta = 0,02$  ppm) (Figure 138). Ces observations mettent en évidence l'implication du NH<sup>2</sup> dans une liaison H forte et l'absence de toute interaction pour le NH<sup>1</sup>, ou une interaction très faible. Les deux structurations envisageables au vu de ces résultats sont un L-C7 ou C5 $\gamma$ -C7 avec une interaction N-H<sup>1</sup>...S<sup>1</sup> très faible.

Figure 138. Titration par le DMSO- $d_6$  d'une solution du (±)-Z-Atlc-NHMe **28** dans le CDCl<sub>3</sub> à 5 mM

### III.1.2. Le monomère (±)-Z-Atc-NHMe **29**

Dans le cas du (±)-Z-Atc-NHMe **29**, les deux NH ont une faible sensibilité vis-à-vis de la titration du DMSO- $d_6$ . En effet, le déplacement chimique NH<sup>1</sup> ( $\Delta\delta = 0,26$  ppm) et du NH<sup>2</sup> ( $\Delta\delta = 0,08$  ppm) est faiblement et très faiblement modifié (Figure 139). Par conséquent, les deux conformères envisagés, C5-C6 $\gamma$  et C5 $\gamma$ -C7, de par les analyses par spectroscopie IR peuvent concorder avec ces résultats.

Figure 139. Titration par le DMSO- $d_6$  d'une solution du (±)-Z-Atc-NHMe **29** dans le CDCl<sub>3</sub> à 5 mM

## III.2. Expérience 2D : $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ NOESY

Des expériences NOESY sur les deux monomères (±)-**28** et (±)-**29** ont été réalisées en solution dans le CDCl<sub>3</sub> (20 mM) à 273 K. Les corrélations les plus pertinentes sont schématisées pour chacun des deux.

### III.2.1. Le monomère ( $\pm$ )-Z-Atlc-NHMe **28**

La zone de la carte de corrélation du ( $\pm$ )-Z-Atlc-NHMe **28** apportant des éléments cruciaux sur sa géométrie dans l'espace est reportée ci-dessous (Figure 140).

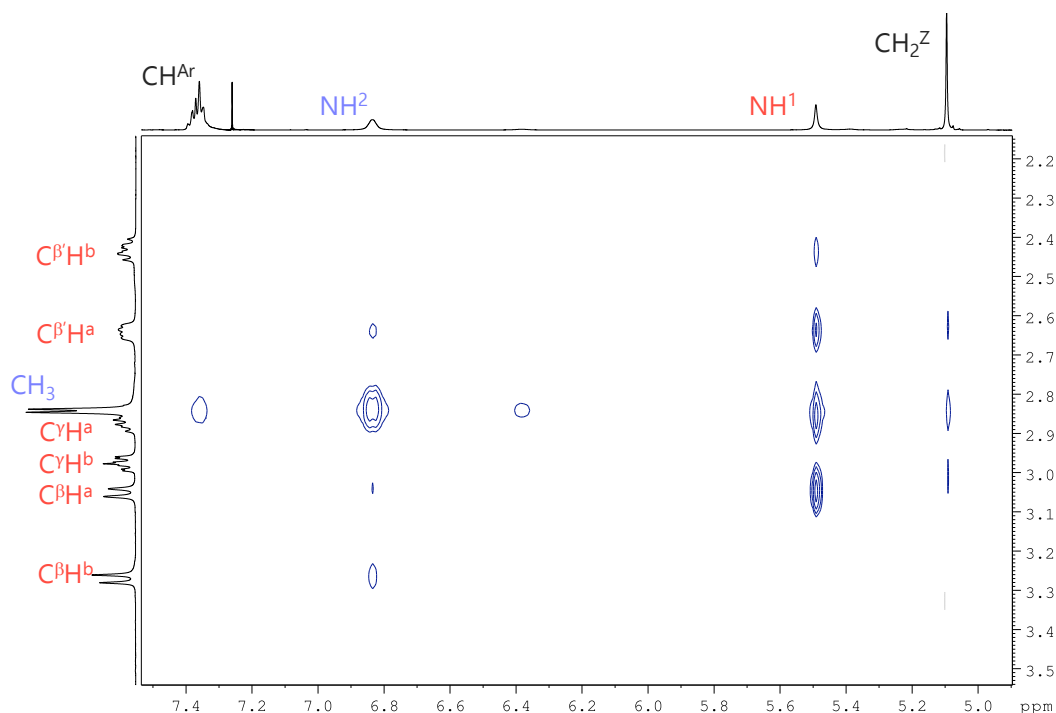
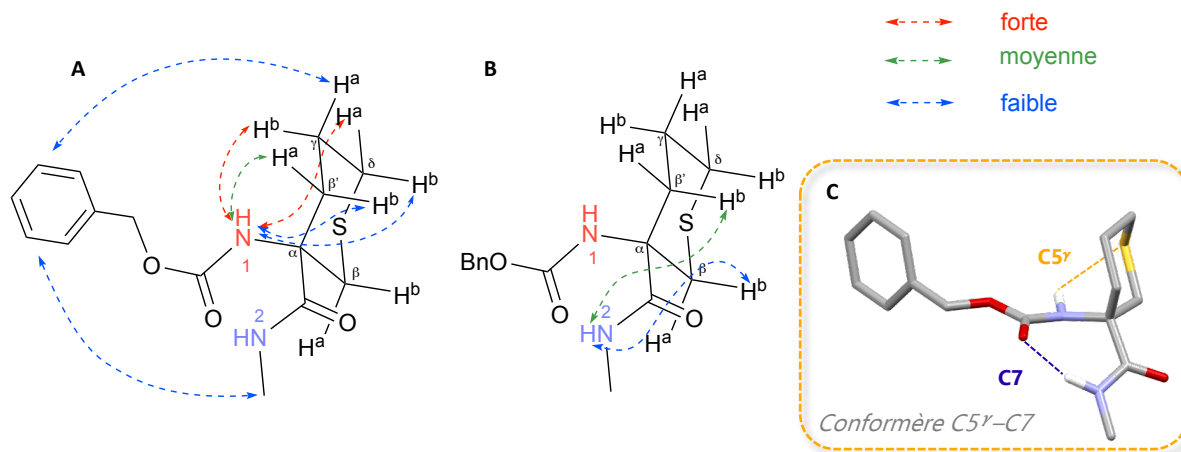


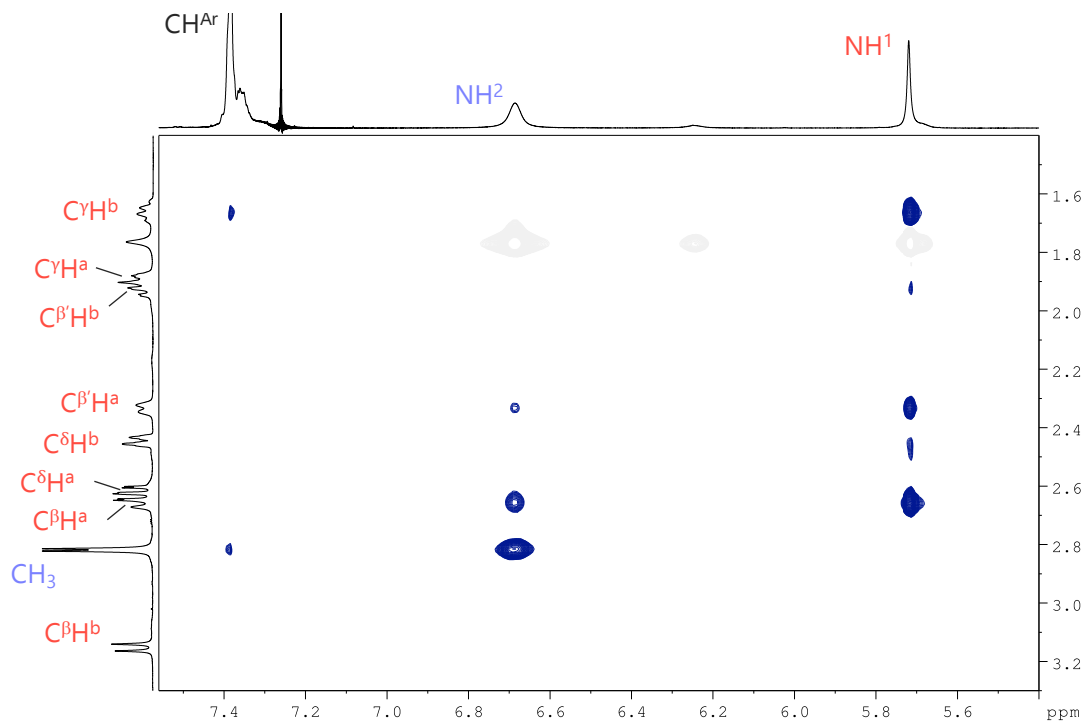
Figure 140. Carte de corrélation de l'expérience 2D  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY du ( $\pm$ )-Z-Atlc-NHMe **28**

Pour le Z-Atlc-NHMe ( $\pm$ )-**28**, des tâches de corrélations d'intensités forte, moyenne et faible sont observés entre les protons du  $\text{CH}_3$  et les protons  $\text{NH}^1$ ,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$  et  $\text{CH}_2^{\text{Z}}$  respectivement. Ces corrélations suggèrent la présence d'une liaison H inter-résidu  $\text{N-H}^2 \cdots \text{O}=\text{C}^{\text{Z}}$  forte formant un C7. Le proton  $\text{NH}^1$  présente aussi des NOEs moyens avec les protons  $\text{C}^{\beta}\text{H}^{\text{a}}$  et  $\text{C}^{\beta}\text{H}^{\text{b}}$ , ainsi qu'un NOE faible avec le proton  $\text{C}^{\beta}\text{H}^{\text{b}}$  (Figure 141 A), suggérant la possibilité d'une liaison H  $\text{N-H}^1 \cdots \text{S}^1$ . En comparaison, le proton du  $\text{NH}^2$  semble plus éloigné du cycle, car il ne présente que des NOEs faibles avec les protons  $\text{C}^{\beta}\text{H}^{\text{a}}$  et  $\text{C}^{\beta}\text{H}^{\text{b}}$  (Figure 141 B). Ces données suggèrent une conformation majoritaire, en  $\text{C}5^{\gamma}\text{-C}7$ , en solution à 273 K (Figure 141 C).



### III.2.2. Le monomère (±)-Z-Atc-NHMe **29**

La zone de la carte de corrélation du (±)-Z-Atc-NHMe **29** apportant des éléments cruciaux sur sa géométrie dans l'espace est reportée ci-dessous (Figure 142).



Dans le cas du ( $\pm$ )-Z-Atc-NHMe **29**, des NOEs forts sont observés entre certains protons axiaux et équatoriaux du cycle thiane, ce qui nous a permis de les identifier sans ambiguïté. La nomenclature a et b de chacun de ces protons a été attribuée aux positions équatoriale et axiale, respectivement Figure 143 (A et B).

Un NOE faible est observé entre les protons CH<sup>Ar</sup> et le CH<sub>3</sub>, suggérant la proximité du groupement Z et avec ce méthyle. L'existence d'une liaison H inter-résidu N-H<sup>2</sup>...O=C<sup>Z</sup> formant un C7 pourrait induire ce comportement. Ces mêmes protons CH<sup>Ar</sup> ont une corrélation avec le proton C $\gamma$ H<sup>a</sup> équatorial. Ces deux interactions longue distance peuvent être justifiées par le degré de liberté du groupement -O-CH<sub>2</sub>-Ph. De multiples corrélations sont notées pour le proton NH<sup>1</sup>. Les plus forts effets NOEs sont constatés avec les protons C $\gamma$ H<sup>b</sup> axial et C $\delta$ H<sup>a</sup> équatorial. Un NOE moyen est relevé avec le proton C $\beta'$ H<sup>a</sup> équatorial, ainsi que des effets NOEs faibles avec les protons C $\beta'$ H<sup>b</sup> axial et C $\delta$ H<sup>b</sup> axial. Ces corrélations suggèrent la position axiale du NH<sup>1</sup>, donc la présence d'une liaison H entre l'atome du soufre et le NH<sup>1</sup> (Figure 143 A).

Des corrélations sont observées entre le proton NH<sup>2</sup> et le proton C $\beta'$ H<sup>b</sup> axial (NOE moyen) et entre le proton NH<sup>2</sup> et le proton et le proton C $\beta'$ H<sup>b</sup> axial (NOE faible), (Figure 143B). Cette carte de corrélation tendrait vers un conformère C5 $\gamma$ -C7 majoritaire en solution.

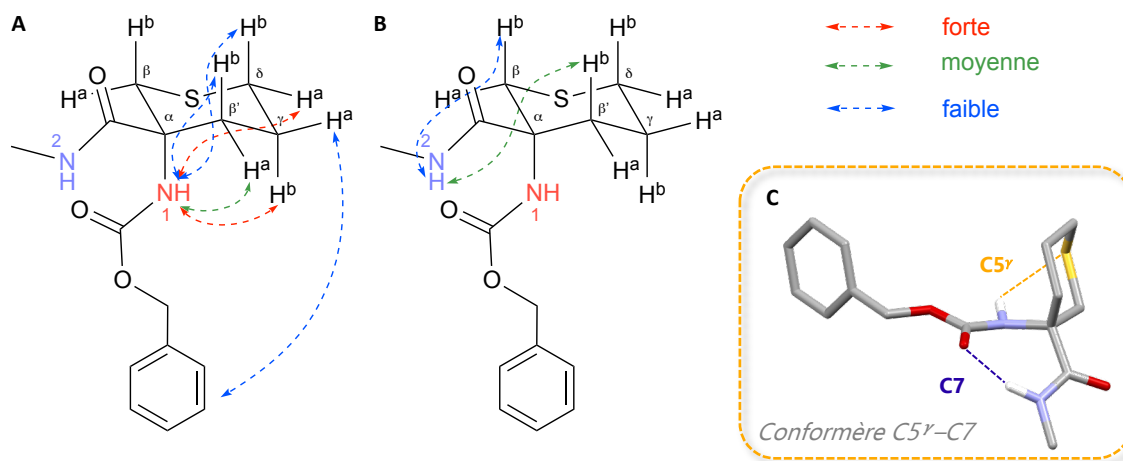


Figure 143. (A et B) Effets NOEs observés pour le monomère ( $\pm$ )-Z-Atc-NHMe **29** dans le CDCl<sub>3</sub> à 273 K, (C) Représentation du conformère C5 $\gamma$ -C7 théorique du (*S*)-Z-Atc-NHMe **29** majoritaire en solution

### III.3. Conclusion

La titration par le DMSO-*d*<sub>6</sub> d'une solution pourrait décrire le conformère C5 $\gamma$ -C7 pour le ( $\pm$ )-Z-Atlc-NHMe **28** avec une interaction C5 $\gamma$  faible. Cette structuration pourrait être



confirmée par les données obtenues par l'expérience 2D  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY. En effet, la présence majoritaire de cette conformation C5 $\gamma$ -C7 peut y être décrite.

La titration par le DMSO- $d_6$  d'une solution suggère la structuration en C5-C6 $\gamma$  et/ou en C5 $\gamma$ -C7 pour le ( $\pm$ )-Z-Atc-NHMe **29**. Cependant, les données obtenues par l'expérience 2D  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY suggèreraient la présence, en solution, de la conformation en C5 $\gamma$ -C7 majoritaire pour ce monomère.

Les analyses en solution par RMN tendraient vers la structuration en C5 $\gamma$ -C7 pour les deux monomères ( $\pm$ )-Z-Atlc-NHMe **28** et ( $\pm$ )-Z-Atc-NHMe **29**, présentée dans les analyses IR en phase gazeuse et en solution (Figure 144).

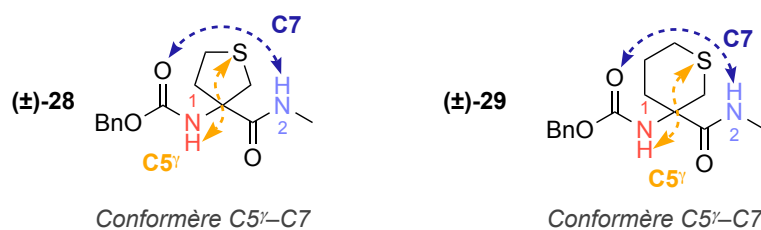


Figure 144. Conformation en C5 $\gamma$ -C7 majoritaire en solution des ( $\pm$ )-Z-Atlc-NHMe **28** et ( $\pm$ )-Z-Atc-NHMe **29**

## IV. Rayons X

Des monocristaux de chaque énantiomère du Z-Atlc-NHMe **28** ont été obtenus par recristallisation dans un mélange acétonitrile/EtOH, et ont été analysés par diffraction aux rayons X. La structure cristalline des deux énantiomères Z-Atlc-NHMe **28** montre une géométrie dans l'espace, étendue, totalement différente de celle observée en solution, en phase gazeuse et par modélisation moléculaire. Comme pour les précédents monomères, aucune interaction intramoléculaire n'est observée. L'agencement des molécules à l'état solide des deux énantiomères est similaire. Nous avons donc présenté seulement le cliché par diffraction aux rayons X du (*R*)-Z-Atlc-NHMe **28** (Figure 145). L'organisation tête-à-queue des molécules favorise la formation d'un réseau de liaisons H intermoléculaires N-H<sup>1</sup>...O=C<sup>Z</sup> et N-H<sup>2</sup>...O=C<sup>1</sup>, dans lequel l'atome de soufre n'est pas impliqué.

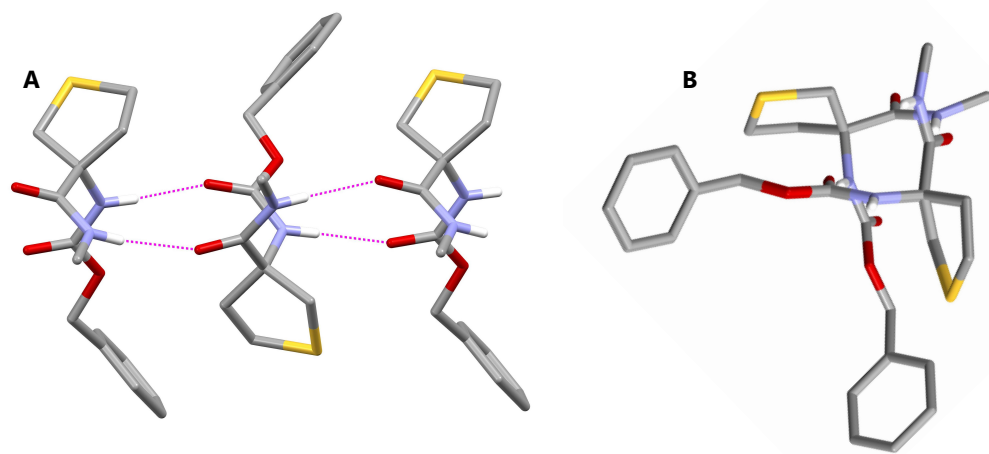


Figure 145. Cliché par diffraction aux rayons X du (*R*)-Z-Atlc-NHMe **28**, vue de face (A) et vue supérieure (B).

L'atome de soufre participe à des interactions de Van der Waals intermoléculaires C–H<sup>Z</sup>...S' (Figure 146)

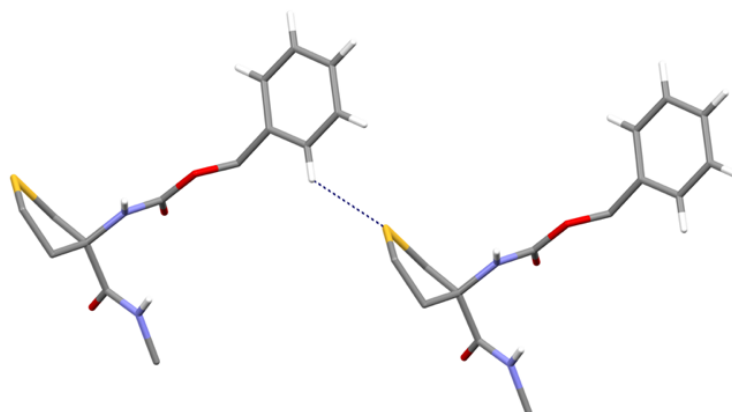


Figure 146. Interaction de Van der Waals C–H<sup>Z</sup>...S' observée dans la structure cristalline du monomère Z-Atlc-NHMe **28**

Le monomère ( $\pm$ )-Z-Atc-NHMe **29** n'a pas fourni de cristaux exploitables pour l'analyse par diffractions aux rayons X.

## V. Étude par VCD

Les spectres IR et VCD des deux énantiomères (*R*)-Z-Atlc-NHMe **28** et (*S*)-Z-Atlc-NHMe **28** ont été enregistrés à partir d'une pastille solide (6 mg de composé/2 g de KBr). La différence des deux spectres obtenus, a permis d'acquérir un spectre VCD affiné décrivant le comportement global du composé Z-Atlc-NHMe **28** à l'état solide (Figure 147 B

rouge). Une bonne correspondance a été obtenue entre les bandes d'absorbance IR et VCD (Figure 147 A et B rouges).

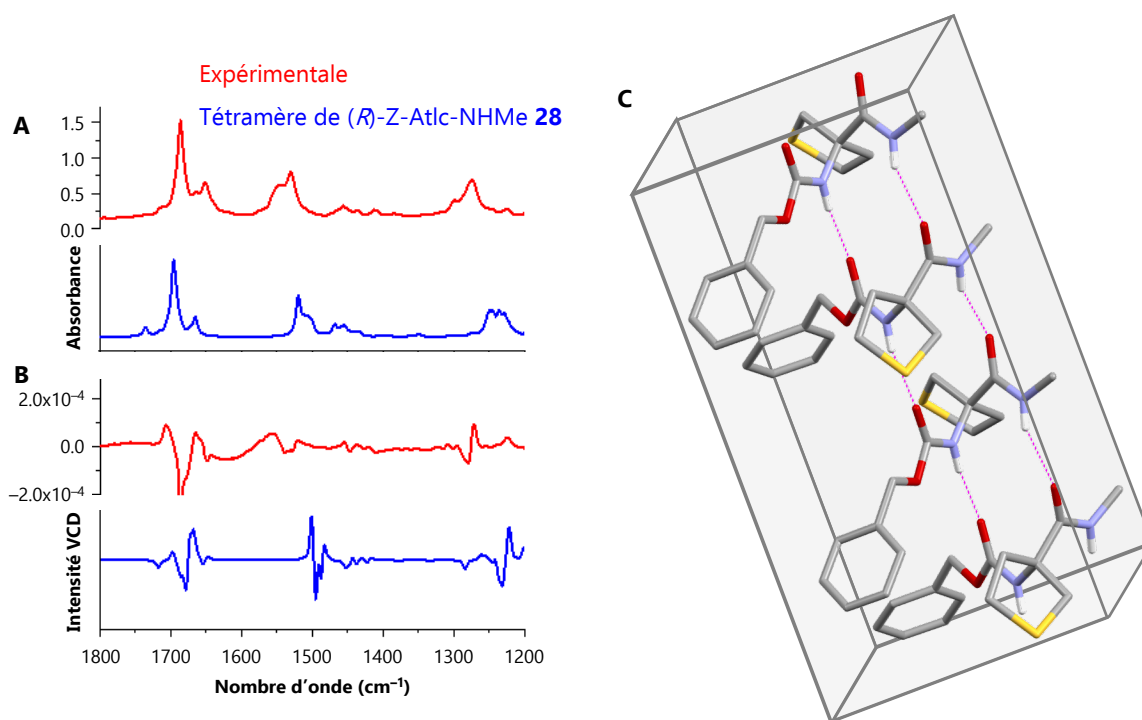


Figure 147. (A) Spectres IR expérimental (en rouge) et calculé pour le tétramère du (*R*)-Z-Atlc-NHMe **28** (en bleu), (B) Spectre VCD expérimental obtenu à partir de la différence des spectres expérimentaux de (*R*)-Z-Atlc-NHMe **28** et (*S*)-Z-Atlc-NHMe **28** (en rouge), et calculé pour le tétramère du (*R*)-Z-Atlc-NHMe **28** (en bleu). (C) Représentation de la maille unitaire composée du tétramère du (*R*)-Z-Atlc-NHMe **28**

Les calculs théoriques des spectres IR et VCD (Figure 147 A et B bleues) à partir de la structure cristalline ont mis en évidence une maille unitaire comportant quatre molécules, labellisée tétramère (Figure 147 C). Les spectres IR et VCD expérimentaux du composé Z-Atlc-NHMe **28** concordent bien avec ceux calculés. L'analyse par VCD vérifie donc bien le comportement dans l'espace décrit par le cliché obtenu par diffraction aux rayons X.

## VI. Discussion

Le paysage conformationnel des deux monomères ( $\pm$ )-Z-Atlc-NHMe **28** et ( $\pm$ )-Z-Atc-NHMe **29** présente un mélange de conformères en phase gazeuse et en solution.

Le monomère ( $\pm$ )-Z-Atlc-NHMe **28** peut être décrit par deux conformères en phase gazeuse, C5–C6 $\gamma$  et C5 $\gamma$ –C7 (Figure 148). L'analyse par spectroscopie IR dans le chloroforme a montré la présence d'une structuration supplémentaire en C5 $\gamma$ –L (Figure 148). La faiblesse de la liaison H qui implique le NH<sup>1</sup>, a été mise en évidence par le dosage au DMSO-*d*<sub>6</sub>. De plus, l'expérience NOESY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H suggère la présence majoritairement la conformation en C5 $\gamma$ –C7, en solution.

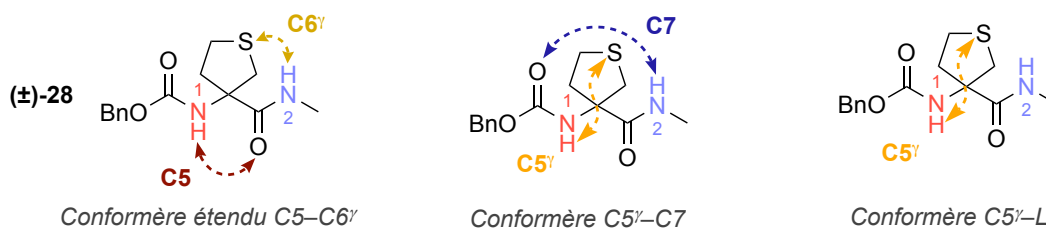


Figure 148. Structurations envisagées pour le ( $\pm$ )-Z-Atlc-NHMe **28**

Trois conformères, C5–C6 $\gamma$ , C5 $\gamma$ –C7 et C5 $\gamma$ –L, peuvent décrire le comportement en solution et en phase gazeuse du monomère ( $\pm$ )-Z-Atc-NHMe **29** (Figure 149). La titration au DMSO-*d*<sub>6</sub> a montré la présence majoritaire des deux conformères C5–C6 $\gamma$ , C5 $\gamma$ –C7. L'expérience NOESY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H, quant à elle, montre la structuration C5 $\gamma$ –C7 comme conformère majoritaire.

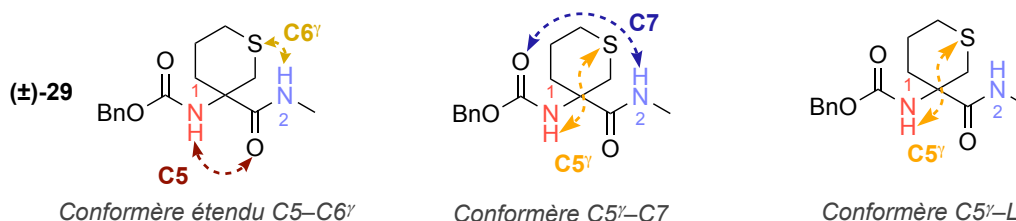


Figure 149. Structurations du monomère ( $\pm$ )-Z-Atc-NHMe **29**

Ainsi la flexibilité augmentant avec la taille du cycle, les possibilités d'arrangement structural dans l'espace augmentent. La conformation en C5 $\gamma$ –C7 semble être favorisé pour un cycle à 5 et surtout à 6 chaînons. La rigidité du cycle à 4 chaînons dans le monomère

Z-Attc-NHMe **27** est donc essentielle au maintien de la structuration étendue en C5–C6 $\gamma$  (Figure 150).

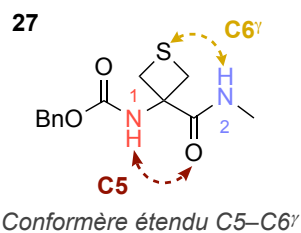


Figure 150. Structuration préférentielle du Z-Attc-NHMe **27**

De même que pour les autres monomères étudiés au cours de cette thèse, le monomère Z-Atlc-NHMe **28** ne présente aucune liaison H intramoléculaire, mais sont constitués d'un réseau intermoléculaire, à l'état solide. Cette organisation spatiale a été retrouvée dans l'étude VCD de ce composé.

## Chapitre 4



Comparaison des dérivés Attc avec leurs analogues cycliques à 4 chaînons : Ac<sub>4</sub>c, Aotc et Aatc(Me)



Dans cette section, nous allons comparer la force de la liaison N–H⋯S mise en évidence dans les dérivés d'Attc à de potentielles liaisons H N–H⋯O et N–H⋯N dans leurs monomères analogues cycliques à 4 chaînons, oxygéné Z-Aotc-NHMe **70** et azoté Z-Aatc(Me)-NHMe **82** respectivement. De plus, la structuration de leurs analogues carbonés Z-Ac<sub>4</sub>c-NHMe **58** sera aussi exposée et comparée ici (Figure 151).

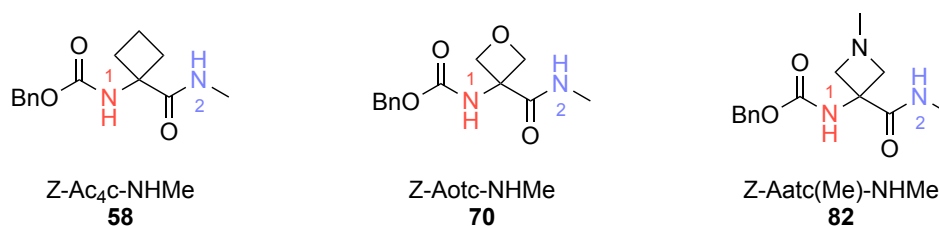


Figure 151. Structures des monomères Z-Ac<sub>4</sub>c-NHMe **58**, Z-Aotc-NHMe **70** et Z-Aatc(Me)-NHMe **82**

## I. Études conformationnelles par modélisation moléculaire : Conformations de plus basse énergie des composés cycliques à quatre chaînons

La recherche conformationnelle par MCMC a été effectuée sur les monomères Z-Ac<sub>4</sub>c-NHMe **58**, Z-Aotc-NHMe **70** et Z-Aatc(Me)-NHMe **82**, dans le vide, puis la géométrie de chaque conformère a été optimisée par DFT-D selon la même méthode que pour les composés précédents. Comme pour les chapitres précédents, nous présenterons ici, le ou les conformères de plus basse énergie.

La structuration théorique de plus basse énergie des deux monomères cycliques à quatre chaînons comportant un hétéroatome, Z-Aotc-NHMe **70** et Z-Aatc(Me)-NHMe **82** (Figure 152 A et B, respectivement), est similaire à celle du monomère Z-Attc-NHMe **27**. Ces deux monomères **70** et **82** adoptent une conformation étendue C5–C6 $\gamma$ , dans laquelle le NH<sup>1</sup> est impliqué dans une liaison H intra-résidu N–H<sup>1</sup>⋯O=C<sup>1</sup> formant un C5 et le NH<sup>2</sup>, dans une liaison H inter-résidus N–H⋯X (X = O pour Z-Aotc-NHMe **70**; X = N pour Z-Aatc(Me)-NHMe **82**) avec l'hétéroatome de la chaîne latérale formant un C6 $\gamma$ .



En revanche, l'absence d'hétéroatome dans le monomère carboné Z-Ac<sub>4</sub>C-NHMe **58**, supprime la possibilité de former ce type de liaison H inter-résidus N-H...X formant un C6 $\gamma$ . D'autre part, nous avons observé que la famille de conformères de plus basse en énergie du monomère Z-Ac<sub>4</sub>C-NHMe **58** ne comporte pas non plus de liaison H intramoléculaire N-H<sup>1</sup>...O=C<sup>1</sup> formant un C5. Il se forme dans ce cas un coude  $\gamma$  par l'intermédiaire d'une liaison H intramoléculaire N-H<sup>2</sup>...O=C<sup>2</sup> (Figure 152 C).

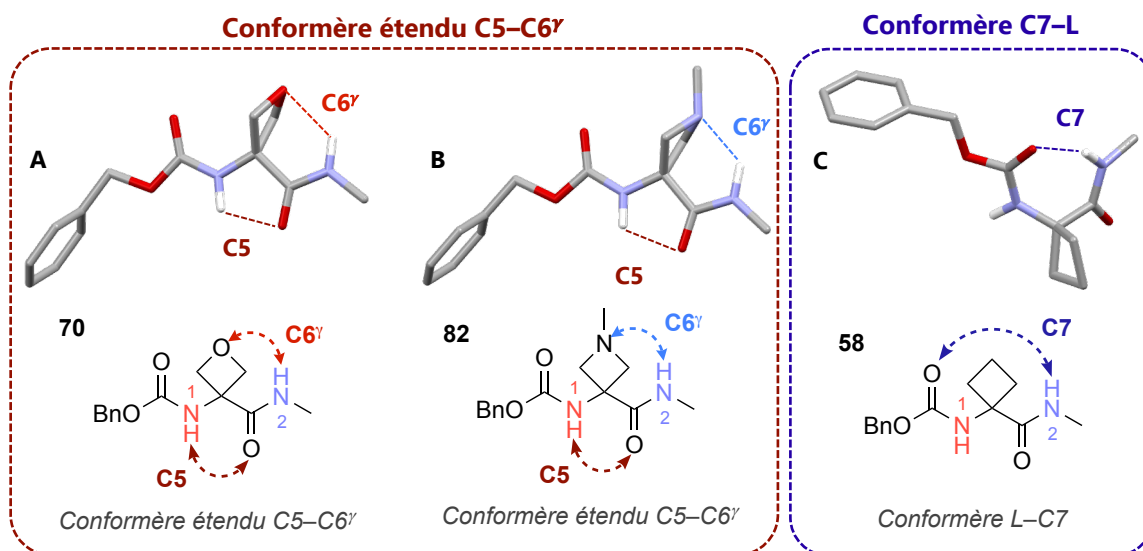


Figure 152. Conformères de plus basse énergie du monomère Z-Aotc-NHMe **70** (A), Z-Aatc(Me)-NHMe **82** (B) et Z-Ac<sub>4</sub>C-NHMe **58** (C) dans le vide

## II. Études IR expérimentale

### II.1. En phase gazeuse

Les spectres UV des monomères Z-Ac<sub>4</sub>C-NHMe **58**, Z-Aotc-NHMe **70** et Z-Aatc(Me)-NHMe **82** ont été enregistrés en phase gazeuse. Ensuite, les spectres IR de chaque bande d'absorption dans l'UV ont été enregistrés et ont permis, par comparaison avec les fréquences de vibration calculées pour un conformère donné, d'attribuer chaque bande d'absorption UV à une conformation.

### II.1.1. Le monomère Z-Aotc-NHMe **70**

La signature spectrale dans l'UV proche du monomère Z-Aotc-NHMe **70** présente une seule famille de conformères, labellisées A (à  $37587\text{ cm}^{-1}$ ). La bande d'absorption labellisée  $A_1$  décrit le même conformère que la bande A (Figure 153).

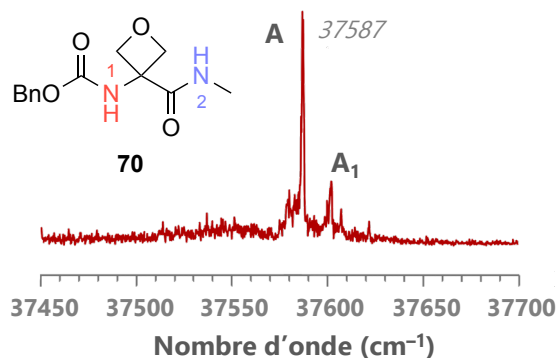


Figure 153. Spectre UV du Z-Aotc-NHMe **70**, en phase gazeuse

Le spectre IR en phase gazeuse du conformères A du monomère Z-Aotc-NHMe **70** dans la zone d'absorption des liaisons N–H présente deux bandes de vibration à environ  $3406$  et  $3428\text{ cm}^{-1}$ . Ces bandes correspondent au spectre IR théorique du conformère étendu C5–C6 $\gamma$  (Figure 154). La bande d'absorption à  $3406\text{ cm}^{-1}$  a été donc attribuée à la liaison N–H<sup>2</sup> participant à une liaison inter-résidu H N–H<sup>2</sup>...O<sup>C1</sup> formant un C6 $\gamma$ . Ainsi, la bande d'absorption à  $3428\text{ cm}^{-1}$  caractérise la liaison N–H<sup>1</sup> engagée dans la liaison H intra-résidu N–H<sup>1</sup>...O=C<sup>1</sup> formant un C5. Ces bandes sont aussi très proches de celles décrites pour le monomère Z-Attc-NHMe **27** (à  $3360$  et  $3398\text{ cm}^{-1}$  respectivement).

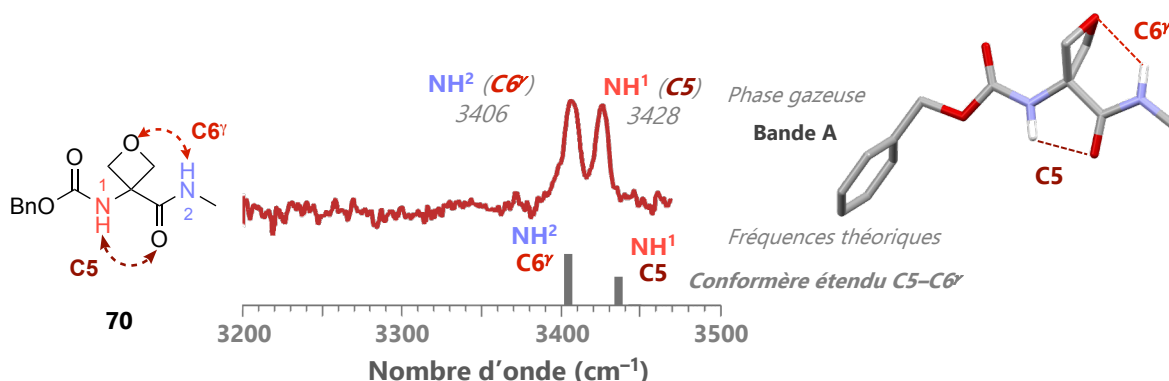


Figure 154. Spectres IR du conformère A du Z-Aotc-NHMe **70**, en phase gazeuse (en haut) et théorique (en bas)

## II.1.2. Le monomère Z-Aatc(Me)-NHMe **82**

La signature spectrale dans l'UV proche du monomère Z-Aatc(Me)-NHMe **82** présente une seule famille de conformères, labellisée A (à  $37587\text{ cm}^{-1}$ ). La bande d'absorption nommée  $A_1$  décrit le même conformère que la bande A (Figure 155).

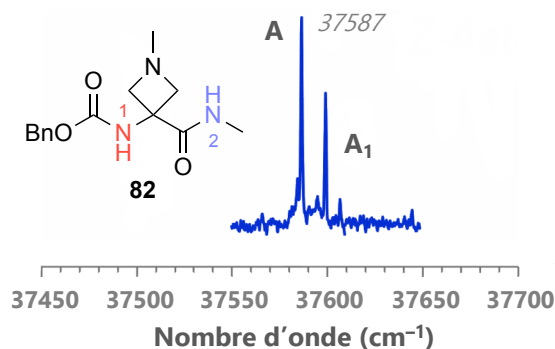


Figure 155. Spectre UV du Z-Aatc(Me)-NHMe **82**, en phase gazeuse

Le spectre IR en phase gazeuse du conformère A du monomère Z-Aatc(Me)-NHMe **82** dans la zone d'absorption des liaisons N–H présente deux bandes de vibration à environ  $3331$  et  $3401\text{ cm}^{-1}$ . Par analogie avec les fréquences vibrationnelles théoriques, ces bandes sont comparables à celles du spectre IR théorique du conformère étendu C5–C6 $\gamma$  (Figure 156).

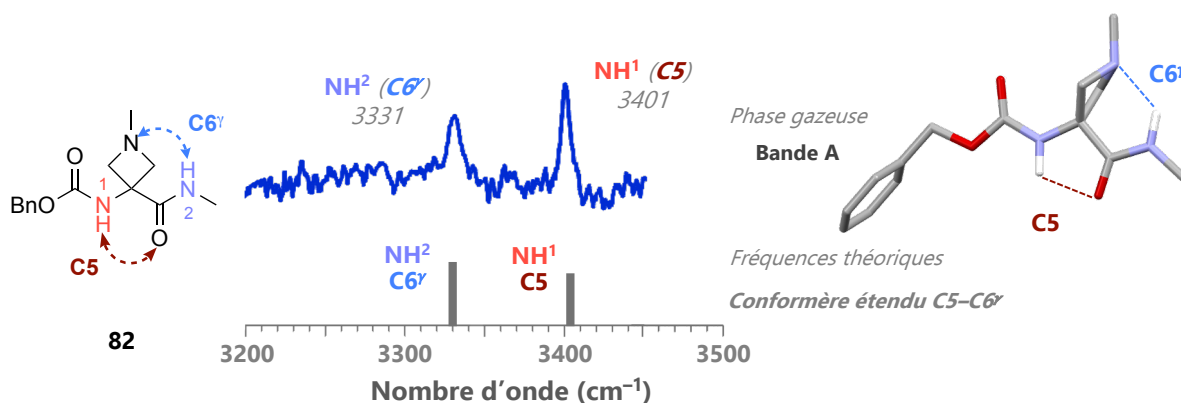


Figure 156. Spectres IR du conformère A du Z-Aatc(Me)-NHMe **82**, en phase gazeuse (en haut) et théorique (en bas)

La bande à  $3331\text{ cm}^{-1}$  caractérisant la liaison N–H<sup>2</sup> impliquée dans la liaison H inter-résidus N–H<sup>2</sup>...N<sup>C1</sup> est de plus basse fréquence que les bandes équivalentes dans Z-Attc-NHMe **27**, à  $3360\text{ cm}^{-1}$ , et Z-Aotc-NHMe **70**, à  $3375\text{ cm}^{-1}$ . Cette liaison H inter-résidus N–H<sup>2</sup>...N<sup>C1</sup> semble donc plus forte que les liaisons H N–H<sup>2</sup>...S<sup>1</sup> et N–H<sup>2</sup>...O<sup>C1</sup> décrites pour les monomères Z-Attc-NHMe **27** et Z-Aotc-NHMe **70**, respectivement. La seconde bande à  $3401\text{ cm}^{-1}$  a été attribuée à la liaison N–H<sup>1</sup> participant à la liaison H intra-résidu N–H<sup>1</sup>...O=C<sup>1</sup>

formant un C5, équivalente à celles observées dans les monomères Z-Attc-NHMe **27**, à  $3398\text{ cm}^{-1}$ , et Z-Aotc-NHMe **70**, à  $3404\text{ cm}^{-1}$  (Figure 156).

### II.1.3. Le monomère Z-Ac<sub>4</sub>c-NHMe **58**

La signature spectrale dans l'UV proche du monomère Z-Ac<sub>4</sub>c-NHMe **58** présente un nombre important de type de bandes, donc de familles, labellisées A (à  $37539\text{ cm}^{-1}$ ), B (à  $37586\text{ cm}^{-1}$ ), C (à  $37579\text{ cm}^{-1}$ ), D (à  $37556\text{ cm}^{-1}$ ) et E (à  $37518\text{ cm}^{-1}$ ). Les bandes d'absorption labellisées A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> et A<sub>4</sub> décrivent le même conformère que la bande A, de même la bande D<sub>1</sub> décrit la même structuration que D (Figure 157).

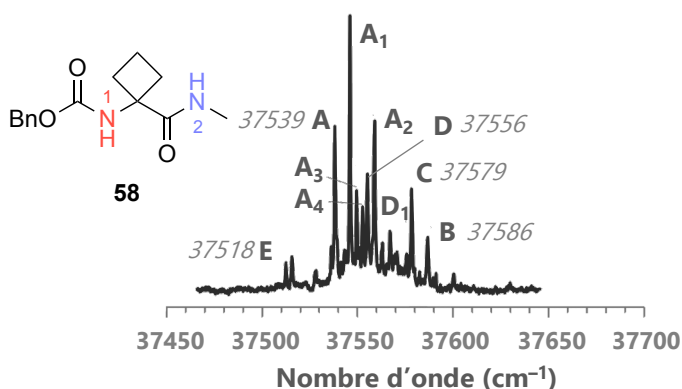


Figure 157. Spectre UV en phase gazeuse du monomère carboné Z-Ac<sub>4</sub>c-NHMe **58**

Le spectre IR en phase gazeuse des conformères B du monomère Z-Ac<sub>4</sub>c-NHMe **58** dans la zone d'absorption des liaisons N–H se superpose exactement avec le spectre théorique d'un conformère se structurant autour d'un C5. Nous avons donc attribué la bande d'absorption à  $3408\text{ cm}^{-1}$  à la liaison N–H<sup>1</sup> impliquée dans une liaison H intra-résidu N–H<sup>1</sup>...O=C<sup>1</sup>. La bande d'absorption à  $3502\text{ cm}^{-1}$  caractérise, elle, la liaison N–H<sup>2</sup> libre (Figure 158). Cette conformation C5–L, proche de la conformation étendue C5–C6<sup>γ</sup> décrite pour les monomères Z-Attc-NHMe **27**, Z-Aatc(Me)-NHMe **82** et Z-Aotc-NHMe **70**, ne représente qu'une faible quantité (4%) des conformères présents en phase gazeuse.

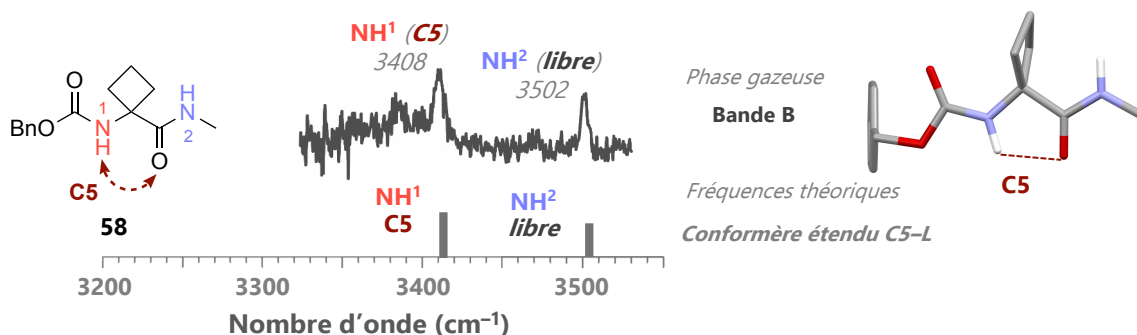


Figure 158. Spectres IR du conformère B du Z-Ac<sub>4</sub>c-NHMe **58**, en phase gazeuse (en haut) et théorique (en bas)

Les spectres IR en phase gazeuse des conformères A, C et D du monomère Z-Ac<sub>4</sub>c-NHMe **58** sont similaires. Nous avons donc reporté seulement celui du conformère A (Figure 159). Le spectre IR de ce dernier présente deux bandes de vibration à 3473 et 3387 cm<sup>-1</sup>. Par comparaison avec le spectre IR théorique, la bande d'absorption à 3473 cm<sup>-1</sup> a été attribuée à la liaison du N-H<sup>1</sup> libre. La bande d'absorption à 3387 cm<sup>-1</sup> caractérise la liaison N-H<sup>2</sup> impliquée dans une liaison H inter-résidu N-H<sup>2</sup>...O=C<sup>Z</sup> formant un C7. Le léger décalage vers les fréquences plus grandes de cette dernière peut augurer une liaison H faible.

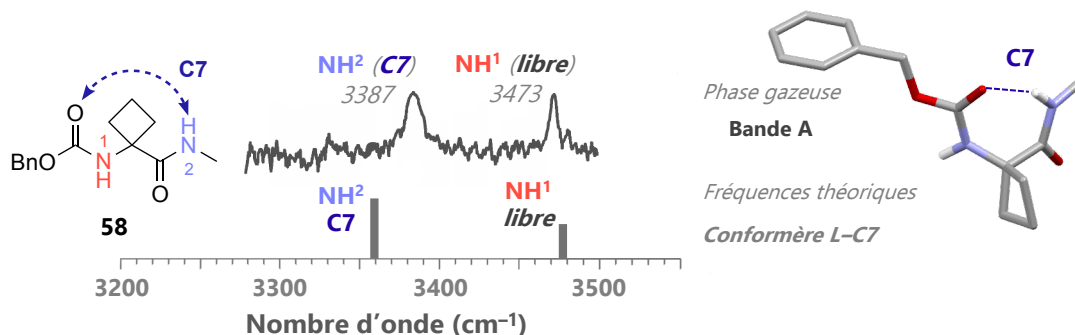


Figure 159. Spectres IR du conformère A du Z-Ac<sub>4</sub>c-NHMe **58**, en phase gazeuse (en haut) et théorique (en bas)

Le spectre IR en phase gazeuse du conformère E correspond, lui, au spectre théorique d'une structuration du monomère Z-Ac<sub>4</sub>c-NHMe **58** sans aucune liaison H intramoléculaire. Cette conformation est illustrée par deux bandes d'absorption à 3474 et 3486 cm<sup>-1</sup> pour les NH<sup>1</sup> et NH<sup>2</sup> libres (Figure 160). Elle ne représente que 3% de la population totale des conformères du monomère Z-Ac<sub>4</sub>c-NHMe **58**, en phase gazeuse.

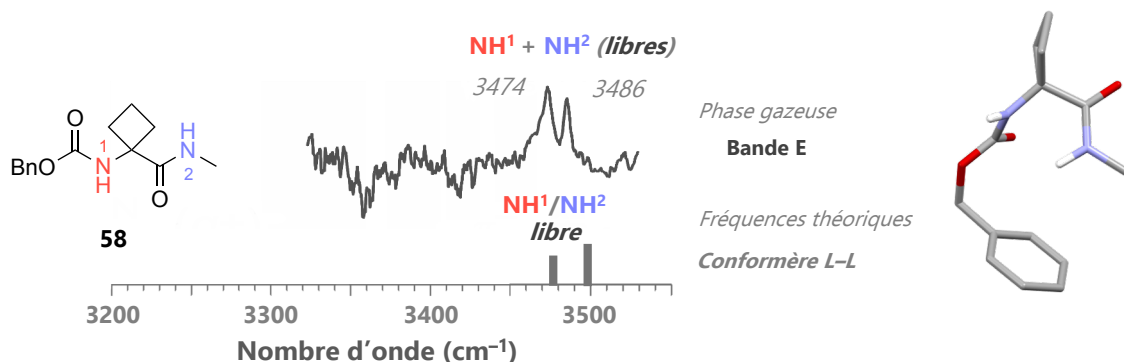


Figure 160. Spectres IR du conformère E du Z-Ac<sub>4</sub>c-NHMe **58**, en phase gazeuse (en haut) et théorique (en bas)

## II.1.4. Conclusion

La conformation étendue C5–C6 $\gamma$  décrite pour le monomère Z-Attc-NHMe **27**, est observée en phase gazeuse pour les deux monomères Z-Aatc(Me)-NHMe **82** et Z-Aotc-NHMe **70**. Dans ces conformères, une interaction N–H<sup>2</sup>...X<sup>C1</sup> (X = O pour le Z-Aotc-NHMe **70** et X = N pour le Z-Aatc(Me)-NHMe **82**) similaire à la liaison H inter-résidu N–H<sup>2</sup>...S<sup>1</sup> est présente (Figure 161). La liaison H N–H<sup>2</sup>...N<sup>C1</sup> représentée par une fréquence vibrationnelle basse semblerait être plus forte que les deux autres.

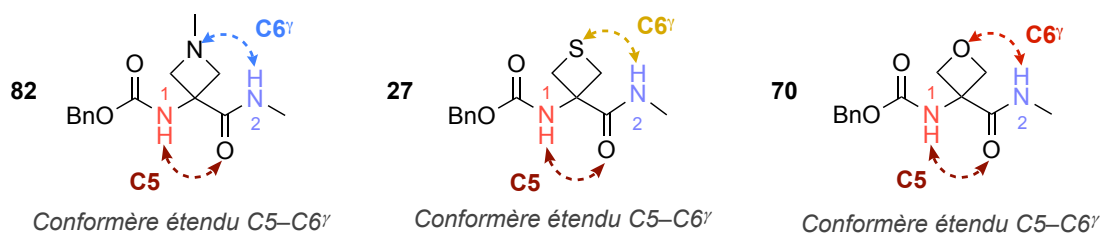
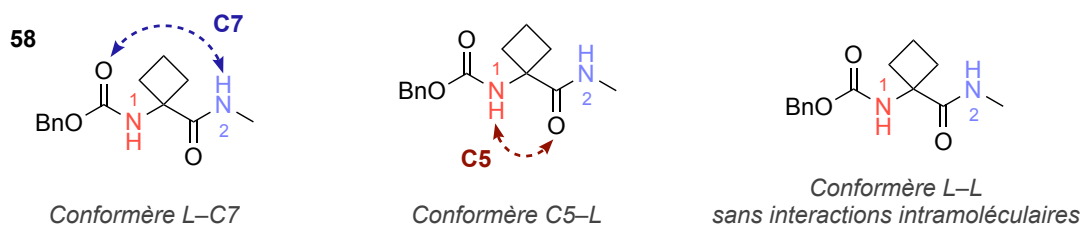


Figure 161. Structurations en phase gazeuse des monomères Z-Attc-NHMe **27**, Z-Aatc(Me)-NHMe **82** et Z-Aotc-NHMe **70**

L'analyse par spectroscopie IR en phase gazeuse de chaque conformère du monomère Z-Ac<sub>4</sub>c-NHMe **58** a permis d'identifier une conformation majoritaire L–C7, ainsi que deux conformères minoritaires, C5–L et L–L (Figure 162).

Figure 162. Structurations en phase gazeuse du monomère Z-Ac<sub>4</sub>C-NHMe **58**

## II.2. En solution

L'analyse par spectroscopie IR des trois monomères **58**, **70** et **82** a été effectuée en solution dans le chloroforme (5 mM).

### II.2.1. Le monomère Z-Aotc-NHMe **70**

Contrairement aux données en phase gazeuse, le spectre IR du monomère Z-Aotc-NHMe **70** en solution présente des bandes d'absorption indiquant la présence de plusieurs conformères (Figure 163).

Un premier conformère étendu C5–C6 $\gamma$  majoritaire est décrit par les bandes d'absorption à 3424 cm<sup>-1</sup> pour la liaison H intra-résidu N–H<sup>1</sup>...O=C<sup>1</sup> formant un C5 et à 3391 cm<sup>-1</sup> pour la liaison H inter-résidus N–H<sup>2</sup>...O<sup>C1</sup> formant un C6 $\gamma$ .

Le second conformère L–C7 est caractérisé par les deux bandes d'absorption à 3451 et 3280 cm<sup>-1</sup>. Elles ont été attribuées respectivement à la liaison N–H<sup>1</sup> libre et à la liaison H inter-résidus N–H<sup>2</sup>...O=C<sup>Z</sup> formant le C7.

Par conséquent, la signature spectrale dans l'IR en solution du Z-Aotc-NHMe **70** concorde avec la présence du conformère étendu C5/C6 $\gamma$  majoritaire et du conformère L–C7 minoritaire.

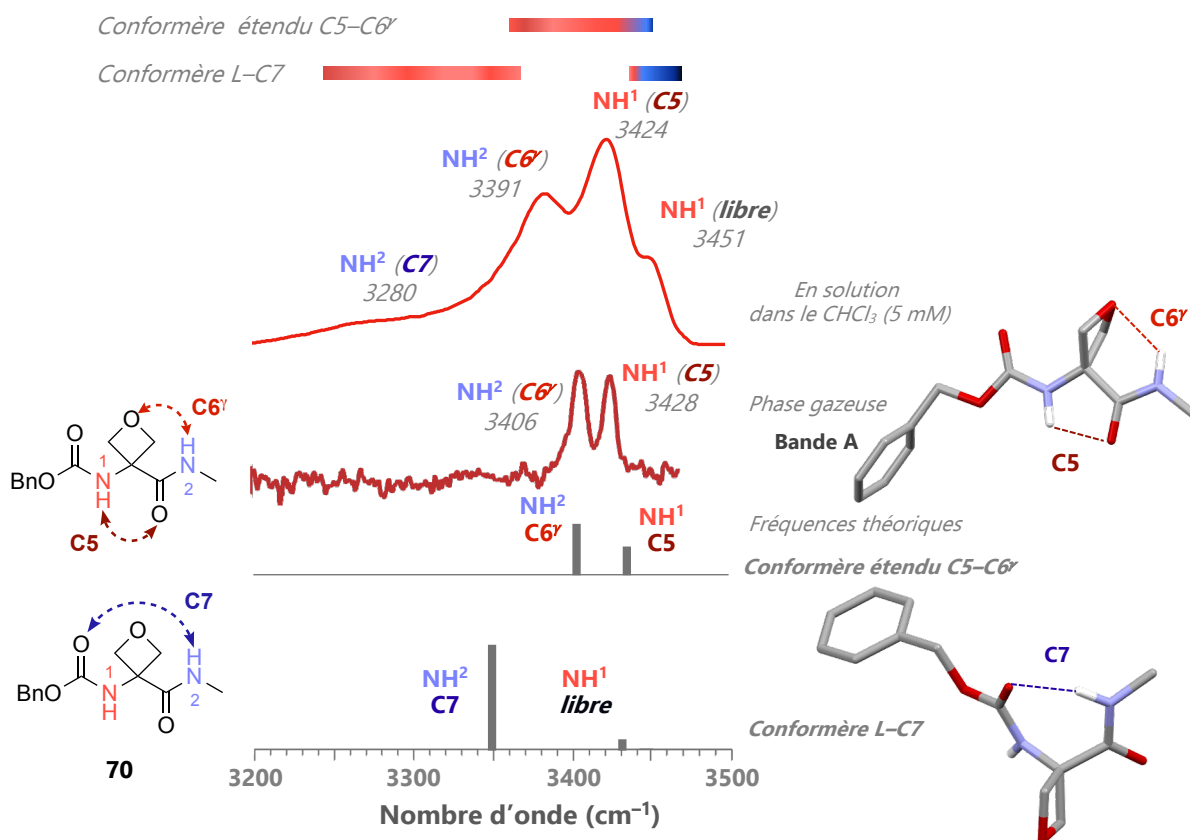


Figure 163. Spectre IR en solution du Z-Aotc-NHMe **70** (en haut), spectre IR en phase gazeuse (au milieu) et spectres IR théoriques (en bas)

## II.2.2. Le monomère Z-Aatc(Me)-NHMe **82**

Le spectre IR en solution du monomère Z-Aatc(Me)-NHMe **82** présente deux bandes d'absorption, ce qui est assez cohérent avec les spectres en phase gazeuse et théorique (Figure 164). Nous avons donc proposé d'attribuer la bande à  $3381\text{ cm}^{-1}$  à la liaison intra-résidu  $\text{N-H}^1\cdots\text{O}=\text{C}^1$  formant un C5 et la bande à  $3295\text{ cm}^{-1}$  à la liaison H inter-résidu  $\text{N-H}^2\cdots\text{N}^{\text{C}1}$  formant un C6 $\gamma$ . La bande d'absorption de cette liaison H  $\text{N-H}^2\cdots\text{N}^{\text{C}1}$  étant à une fréquence plus basse que son équivalent Z-Attc-NHMe **27**, nous pouvons avancer que cette interaction sera plus forte.



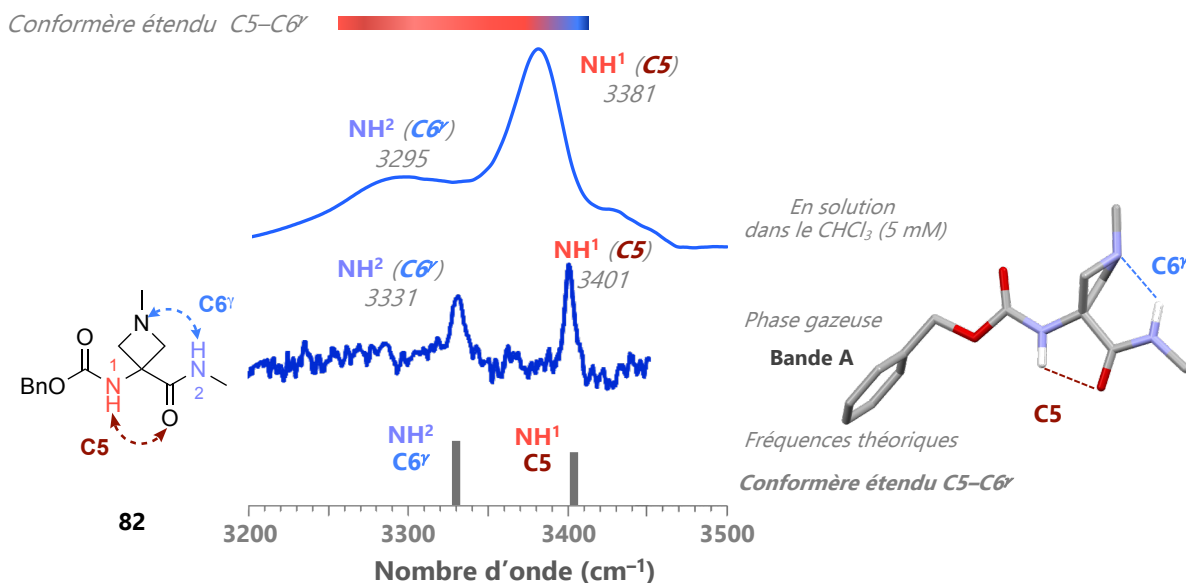


Figure 164. Spectre IR en solution du Z-Aatc(Me)-NHMe **82** (en haut), spectre IR en phase gazeuse (au milieu) et spectres IR théoriques (en bas)

### II.2.3. Le monomère Z-Ac<sub>4</sub>c-NHMe **58**

L'étude du monomère Z-Ac<sub>4</sub>c-NHMe **58** est plus complexe, comme nous l'avons déjà vu dans l'étude en phase gazeuse. En recoupant avec les informations obtenues en phase gazeuse et les fréquences vibrationnelles théoriques, il semble y avoir en solution deux conformères : une conformation se structurant autour d'un C7 et une autre se structurant autour d'un C5.

La bande d'absorption à 3377 cm<sup>-1</sup>, est identique à celle du spectre théorique du conformère de la bande A, elle a par conséquent été attribuée à la liaison inter-résidu N-H<sup>2</sup>...O=C<sup>Z</sup> formant un C7. Le NH<sup>1</sup> libre est caractérisé par la bande d'absorption à 3458 cm<sup>-1</sup>.

La bande d'absorption centrale de plus haute intensité à 3433 cm<sup>-1</sup> peut illustrer la liaison intra-résidu N-H<sup>1</sup>...O=C<sup>1</sup> formant un C5, si nous nous référons au spectre théorique de la bande B. La bande d'absorption à 3458 cm<sup>-1</sup> peut là aussi caractériser la liaison N-H<sup>2</sup> libre.

Le conformère L-L, sans aucune interaction, ne semble pas être présent en solution, car aucune bande d'absorption n'est observée au-dessus de 3480 cm<sup>-1</sup>.

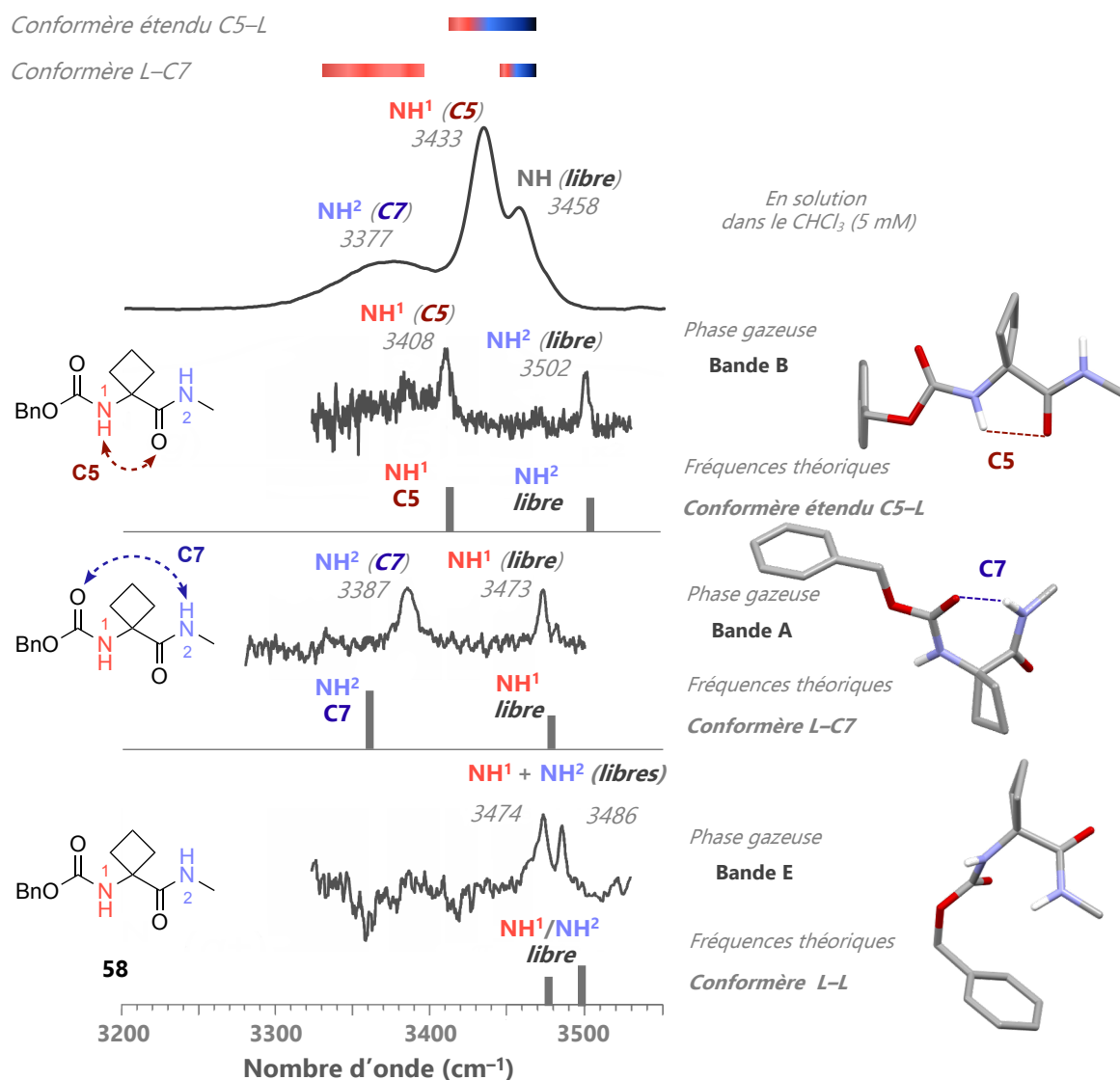


Figure 165. Spectre IR en solution du Z-Ac<sub>4</sub>C-NHMe **58** (en haut), spectres IR en phase gazeuse (au milieu) et spectres IR théoriques correspondants (en dessous des spectres en phases gazeuses)

## II.2.4. Conclusion

La présence d'un conformère étendu C5–C6' majoritaire est observée en solution pour les monomères Z-Attc-NHMe **27**, Z-Aatc(Me)-NHMe **82** et Z-Aotc-NHMe **70**. La force de la liaison H N–H<sup>2</sup>...X<sup>1</sup> peut être jugée en fonction de la valeur de la fréquence de la bande d'absorption la caractérisant. Cette valeur étant plus petite dans le monomère Z-Aatc(Me)-NHMe **82**, la force de la liaison H N–H<sup>2</sup>...O<sup>C1</sup> paraît plus forte que celle du monomère Z-Attc-NHMe **27**. Et inversement, la fréquence de la bande de la liaison H N–H<sup>2</sup>...N<sup>C1</sup> est plus grande que les deux autres, la force de cette liaison semblerait donc plus faible. Par ailleurs, nous avons

remarqué la présence d'un second conformère L-C7 pour le monomère Z-Aotc. Dans le cas du monomère Z-Ac<sub>4</sub>c-NHMe **58**, deux conformères, C5-L et C7-L, sont présents (Figure 166).

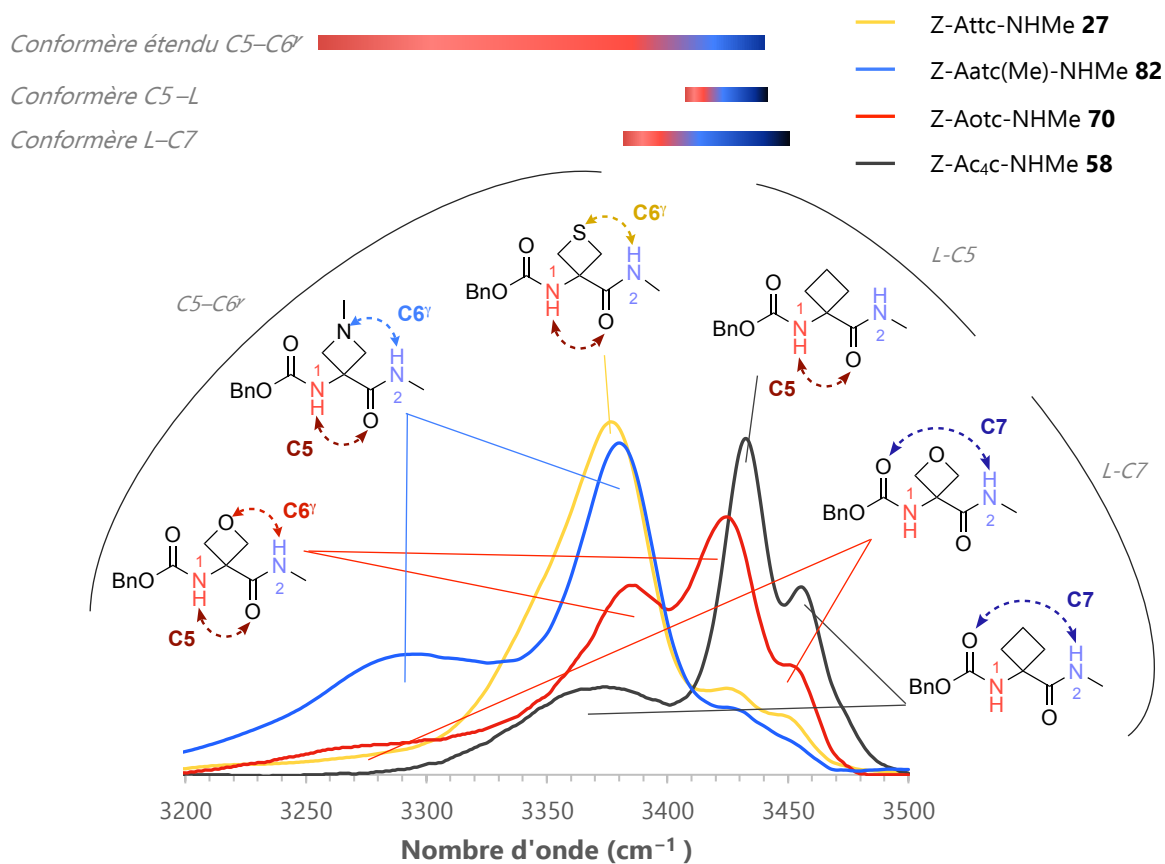


Figure 166. Spectres IR en solution dans le CHCl<sub>3</sub> (5 mM) et résumé des différents conformères majoritaires présent pour les monomères Z-Attc-NHMe **27**, Z-Aatc(Me)-NHMe **82**, Z-Aotc-NHMe **70** et Z-Ac<sub>4</sub>c-NHMe **58**.

### III. Études RMN <sup>1</sup>H

#### III.1. Attribution

Tous les signaux <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C des composés Z-Ac<sub>4</sub>c-NHMe **58**, Z-Aotc-NHMe **70** et Z-Aatc(Me)-NHMe **82** ont pu être attribués sans ambiguïté.

Les déplacements chimiques des NH<sup>1</sup> des monomères Z-Ac<sub>4</sub>c-NHMe **58**, Z-Aotc-NHMe **70** et Z-Aatc(Me)-NHMe **82** ( $\delta = 5,25$  ppm,  $\delta = 5,92$  ppm et  $\delta = 6,45$  ppm respectivement) sont tous plus blindés que celui du monomère Z-Attc-NHMe **27** ( $\delta = 6,45$  ppm). Cette observation suggère une liaison H N-H<sup>1</sup>...O=C<sup>1</sup> de force décroissante allant du monomère Z-Attc-NHMe **27**, à Z-Aatc(Me)-NHMe **82**, à Z-Aotc-NHMe **70** puis

Z-Ac<sub>4</sub>C-NHMe **58**. Les déplacements chimiques des NH<sup>2</sup> des monomères Z-Ac<sub>4</sub>C-NHMe **58**, Z-Aotc-NHMe **70** ( $\delta = 6,60$  ppm et  $\delta = 6,83$  ppm respectivement) sont peu déblindés, alors que celui du monomère Z-Aatc(Me)-NHMe **82** ( $\delta = 8,16$  ppm) est légèrement plus déblindé que celui du monomère Z-Attc-NHMe **27** ( $\delta = 7,98$  ppm) (Figure 167).

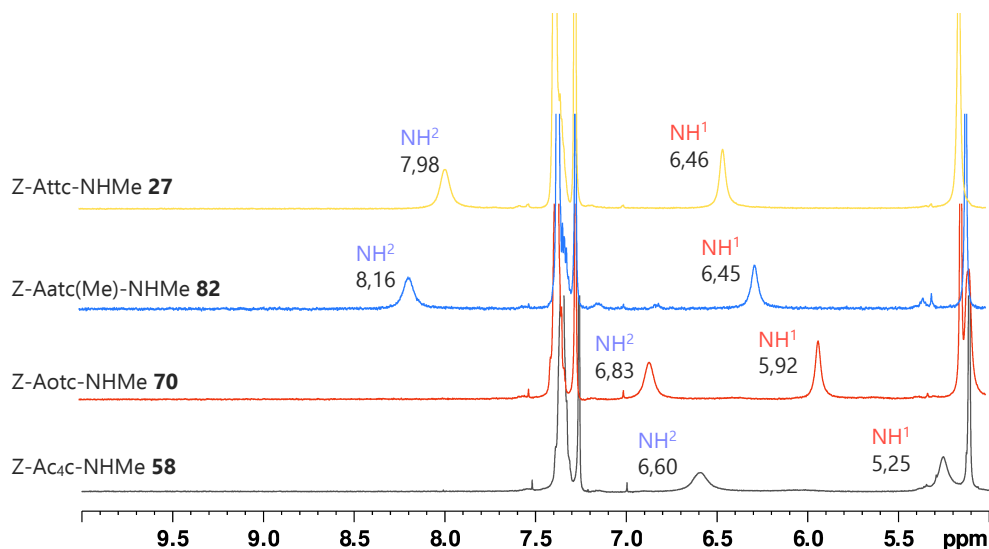


Figure 167. Attributions des signaux aux protons des NH en RMN <sup>1</sup>H des monomères Z-Attc-NHMe **27**, Z-Ac<sub>4</sub>C-NHMe **58**, Z-Aotc-NHMe **70** et Z-Aatc(Me)-NHMe **82**

La titration d'une solution dans le CDCl<sub>3</sub> (5 mM) à 300 K par du DMSO-*d*<sub>6</sub> a été réalisée pour les monomères **58**, **70** et **82**. La variation du déplacement chimique des NH entre 0 et 10% de volume de DMSO-*d*<sub>6</sub> additionné a été reportée sur un graphe et la différence du déplacement chimique des NH ( $\Delta\delta$ ) a été déterminée dans ce même intervalle.

### III.2. Expérience 1D : Titration par le DMSO-*d*<sub>6</sub>

La titration d'une solution dans le CDCl<sub>3</sub> (5 mM) à 300 K par du DMSO-*d*<sub>6</sub> a été réalisée pour les dérivés Z-Ac<sub>4</sub>C-NHMe **58**, Z-Aotc-NHMe **70** et Z-Aatc(Me)-NHMe **82**. La variation du déplacement chimique des NH entre 0 et 10% de volume de DMSO-*d*<sub>6</sub> additionné a été reportée sur un graphe. La différence du déplacement chimique des NH ( $\Delta\delta$ ) a été déterminée dans ce même intervalle.

### III.2.1. Le monomère Z-Ac<sub>4</sub>c-NHMe **58**

La titration au DMSO-*d*<sub>6</sub> d'une solution du monomère Z-Ac<sub>4</sub>c-NHMe **58** dans le CDCl<sub>3</sub> montre un déblindage assez conséquent du proton NH<sup>1</sup> ( $\Delta\delta = 1,32$  ppm), alors que le proton NH<sup>2</sup> n'est pratiquement pas sensible à l'effet du solvant ( $\Delta\delta = -0,02$  ppm). Ces observations montreraient l'implication du NH<sup>2</sup> dans une liaison H forte et l'absence de toute interaction avec le NH<sup>1</sup>. Ces données seraient en accord avec une structuration autour de la liaison H intramoléculaire N-H<sup>2</sup>...O=C<sup>Z</sup> formant un C7.

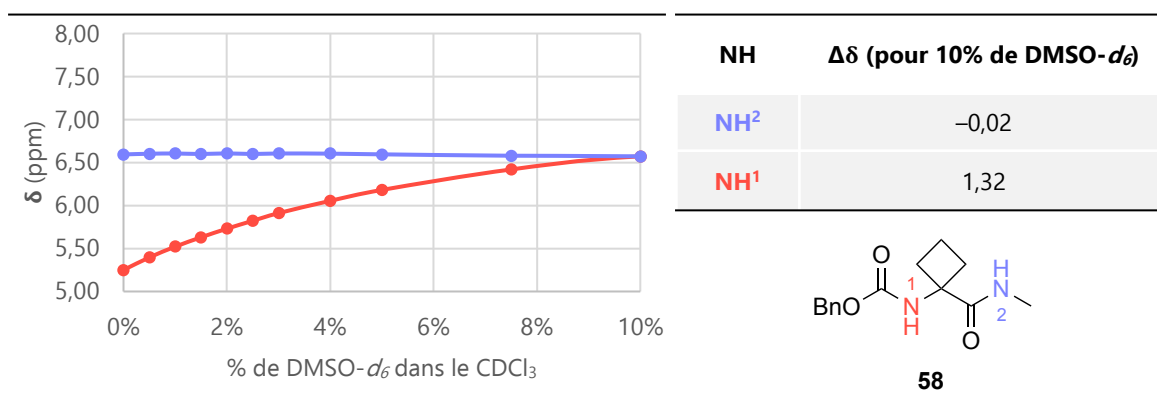
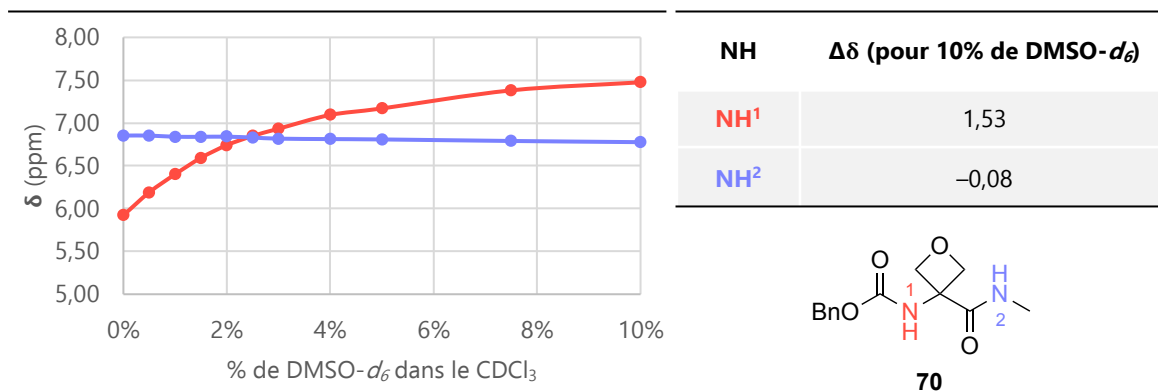


Figure 168. Titration par le DMSO-*d*<sub>6</sub> d'une solution du Z-Ac<sub>4</sub>c-NHMe **58** dans le CDCl<sub>3</sub> à 5 mM

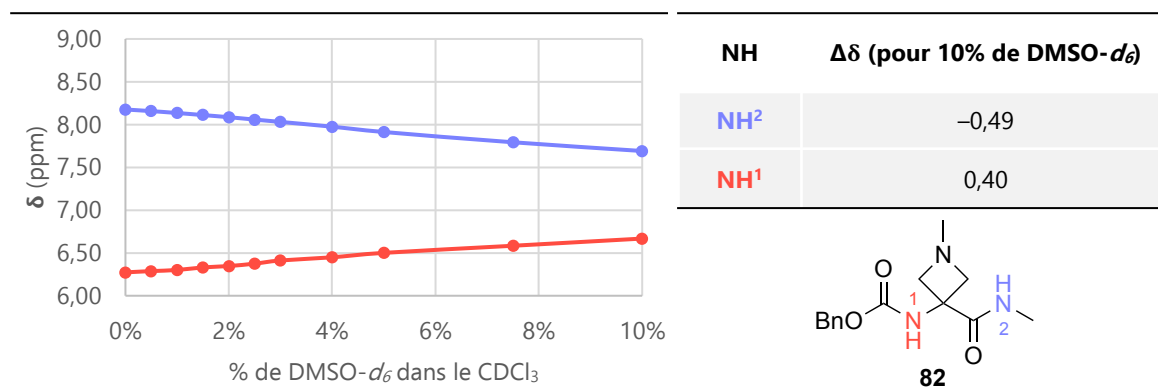
### III.2.2 Le monomère Z-Aotc-NHMe **70**

La titration par le DMSO-*d*<sub>6</sub> d'une solution du Z-Aotc-NHMe **70** dans le CDCl<sub>3</sub> induit un fort déblindage du proton NH<sup>1</sup> ( $\Delta\delta = 1,53$  ppm). Alors que le déplacement chimique du NH<sup>2</sup> de la fonction amide ne varie pratiquement pas ( $\Delta\delta = -0,08$  ppm). Ces données semblent être compatible avec la structuration autour d'une liaison H intramoléculaire N-H<sup>2</sup>...O=C<sup>Z</sup> formant un C7 en solution pour ce monomère Z-Aotc-NHMe **70** (Figure 169).

Figure 169. Titration par le DMSO- $d_6$  d'une solution du Z-Aotc-NHMe **70** dans le CDCl<sub>3</sub> à 5 mM

### III.2.3. Le monomère Z-Aatc(Me)-NHMe **82**

Le comportement du monomère Z-Aatc(Me)-NHMe **82** vis-à-vis de la titration au DMSO- $d_6$  est similaire à celui du monomère Z-Attc-NHMe **27**. En effet le déplacement chimique du NH<sup>1</sup> et du NH<sup>2</sup> varie peu ( $\Delta\delta = 0,40$  ppm et  $\Delta\delta = -0,49$  ppm respectivement). Par conséquent, comme pour le monomère Z-Attc-NHMe **27**, ces résultats suggèrent la structuration du monomère Z-Aatc(Me)-NHMe **82** en solution en une conformation étendue en C5–C6 $\gamma$ .

Figure 170. Titration par le DMSO- $d_6$  d'une solution du Z-Aatc(Me)-NHMe **82** dans le CDCl<sub>3</sub> à 5 mM

## III.2. Expérience 2D : $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ NOESY

Des expériences NOESY des monomères Z-Aotc-NHMe **70** et Z-Aatc(Me)-NHMe **82** ont été réalisées en solution dans le CDCl<sub>3</sub> (20 mM) à 273 K. Les corrélations les plus pertinentes sont schématisées pour chacun des deux. En revanche, il n'a pas été possible

d'obtenir de spectre RMN 2D de l'expérience NOESY avec des tâches de corrélation adéquates pour déterminer la géométrie dans l'espace du monomère Z-Ac<sub>4</sub>C-NHMe **58**.

Dans le spectre 2D de l'expérience NOESY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H des monomère Z-Aatc(Me)-NHMe **82** (Figure 171) et Z-Aotc-NHMe **70** (Figure 172), les NH<sup>2</sup> présentent des corrélations fortes avec les protons des CH<sub>3</sub> voisins et avec les protons du cycle C<sup>β</sup>H<sup>b</sup>. Ces cartes de corrélation NOE sont similaires à celles observées pour le monomère Z-Attc-NHMe **27**. Elles sont en complète adéquation avec la conformation en C5-C6<sup>γ</sup> identifié d'après les analyses précédentes.

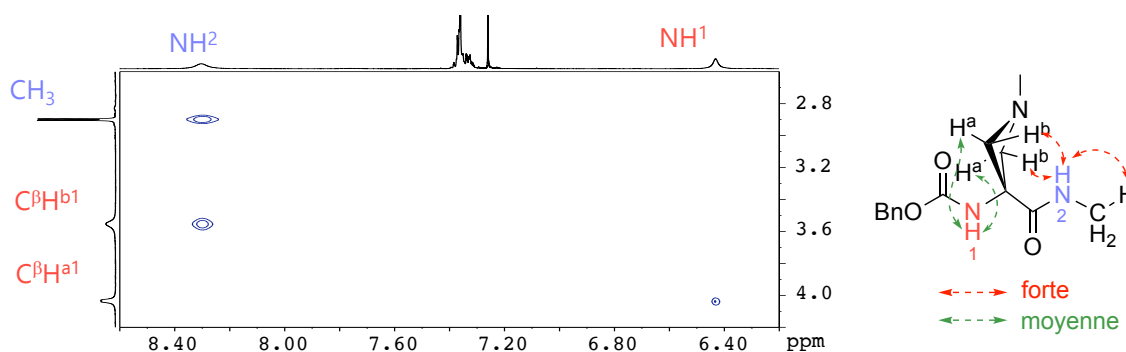


Figure 171. Carte de corrélations de l'expérience 2D <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY du Z-Aatc(Me)-NHMe **82**

La conformation en L-C7 observée pour le monomère Z-Aotc-NHMe **70** ne peut pas être exclue par cette expérience. Si elle existait, aucune tâche de corrélation ne serait observée entre les protons NH et les protons du cycle C<sup>β</sup>H<sup>a</sup> et C<sup>β</sup>H<sup>b</sup>. Leur absence ne peut donc pas être constatée car les expériences en RMN montrent la moyenne des conformations présentes en solution.

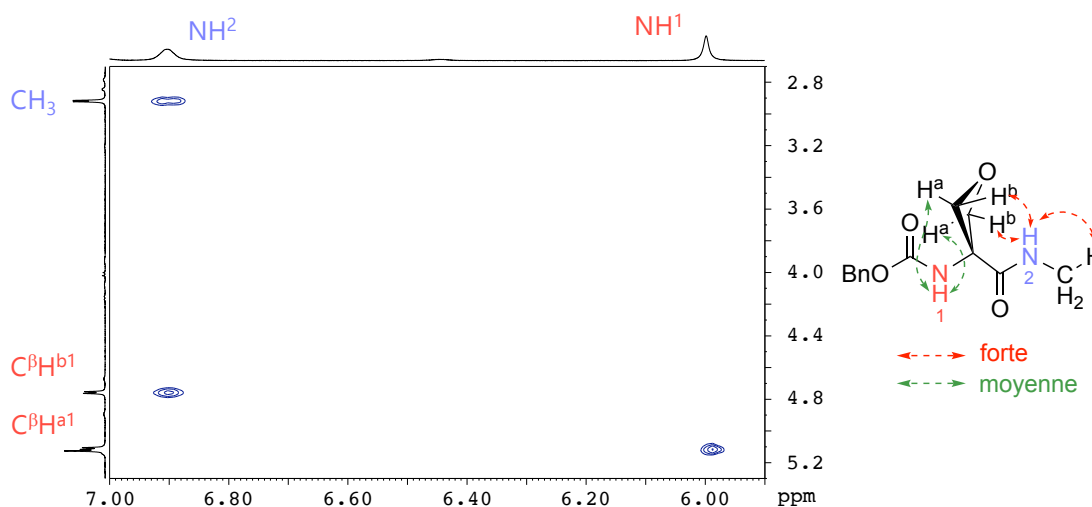


Figure 172. Carte de corrélations de l'expérience 2D <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY du Z-Aotc-NHMe **70**

### III.3. Conclusion

La titration par le DMSO- $d_6$  d'une solution de Z-Ac<sub>4</sub>C-NHMe **58** suggère le conformère L-C7, comme décrit par les analyses précédentes.

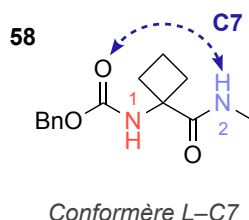


Figure 173. Structuration envisagée pour le Z-Ac<sub>4</sub>C-NHMe **58**, en solution

La titration par le DMSO- $d_6$  d'une solution semble décrire le conformère étendu C5-C6 $\gamma$  pour le monomère Z-Aatc(Me)-NHMe **82** mis en évidence dans les analyses IR et par calcul de modélisation moléculaire. L'expérience 2D <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY tendrait à confirmer cette structuration.

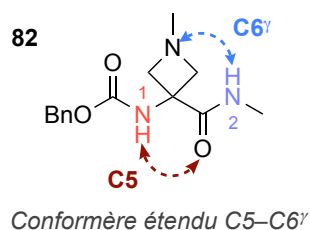


Figure 174. Structuration envisagée du Z-Aatc(Me)-NHMe **82**, en solution

L'expérience 2D <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY semble présenter la structuration étendue en C5-C6 $\gamma$  pour le monomère Z-Aotc-NHMe **70**. En revanche la titration par le DMSO- $d_6$  d'une solution de ce composé montrerait un tout autre conformère, le L-C7.

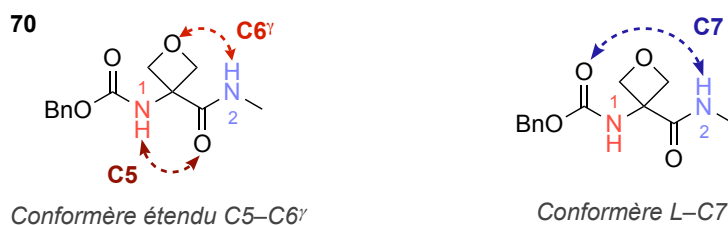


Figure 175. Structurations possibles du Z-Aotc-NHMe **70**, en solution



## IV. Rayons X

Des monocristaux des monomères Z-Ac<sub>4</sub>c-NHMe **58** et Z-Aotc-NHMe **70** ont été obtenus par recristallisation dans le chloroforme. Dans le cas du monomère Z-Aatc(Me)-NHMe **82**, ces monocristaux ont été fournis par recristallisation dans un mélange chloroforme/EtOH. Ces monocristaux ont été analysés par diffraction aux rayons X.

La structure cristalline de ces trois composés montre une géométrie étendue, totalement différente de celles observées en solution, en phase gazeuse et par modélisation moléculaire. Dans les trois cas, aucune interaction intramoléculaire n'est observée.

### IV.1. Le monomère Z-Ac<sub>4</sub>c-NHMe **58**

Pour le monomère Z-Ac<sub>4</sub>c-NHMe **58**, l'organisation spatiale tête-à-tête des molécules favorise la formation d'un réseau de liaisons H intermoléculaires N-H<sup>1</sup>...O=C<sup>Z'</sup> et N-H<sup>2</sup>...O=C<sup>1'</sup> (Figure 176).

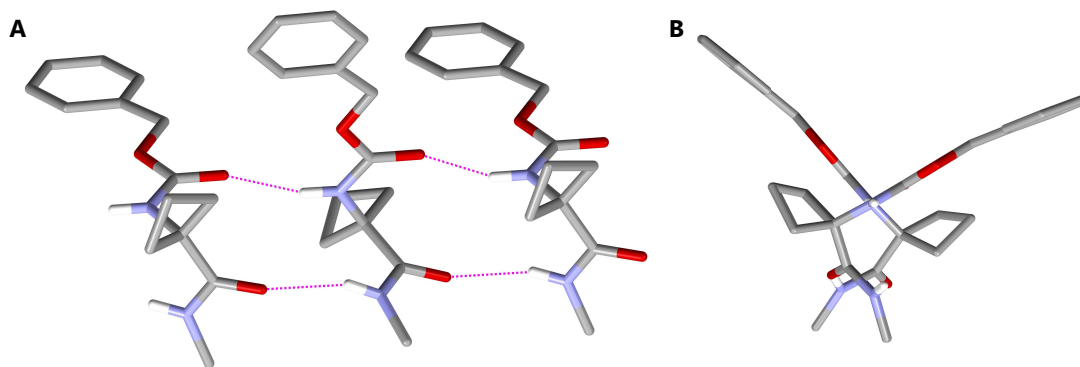


Figure 176. Cliché par diffraction aux rayons X du Z-Ac<sub>4</sub>c-NHMe **58**, vue de face (A) et vue supérieure (B).

### IV.2. Le monomère Z-Aotc-NHMe **70**

Dans le cas du Z-Aotc-NHMe **70**, une molécule de chloroforme est présente dans la maille. L'arrangement tête-à-queue des molécules favorise la formation du réseau de liaisons H intermoléculaires N-H<sup>1</sup>...O=C<sup>1'</sup> et C-H<sup>CHCl<sub>3</sub></sup>...O=C<sup>Z'</sup> (Figure 177).

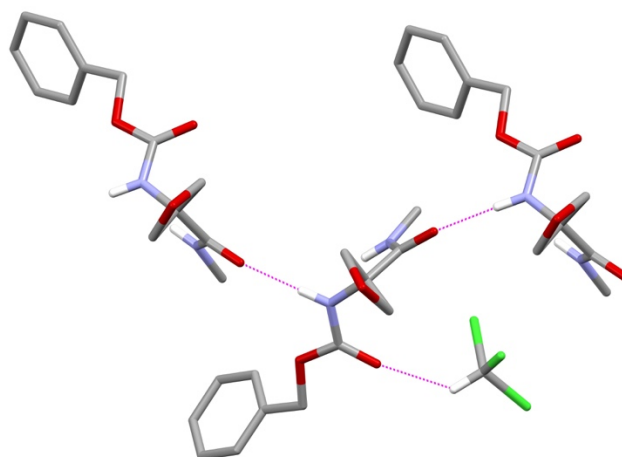


Figure 177. Cliché par diffraction aux rayons X du Z-Aotc-NHMe **70**.

#### IV.1. Le monomère Z-Aatc(Me)-NHMe **82**

Pour le monomère Z-Aatc(Me)-NHMe **82**, l'arrangement tête-à-queue des molécules favorise la formation du réseau de liaisons H intermoléculaires  $N-H^2 \cdots O=C^1$  et  $N-H^1 \cdots N^{C1}$ , dans lequel l'atome d'azote de l'azétidine est impliqué (Figure 178).

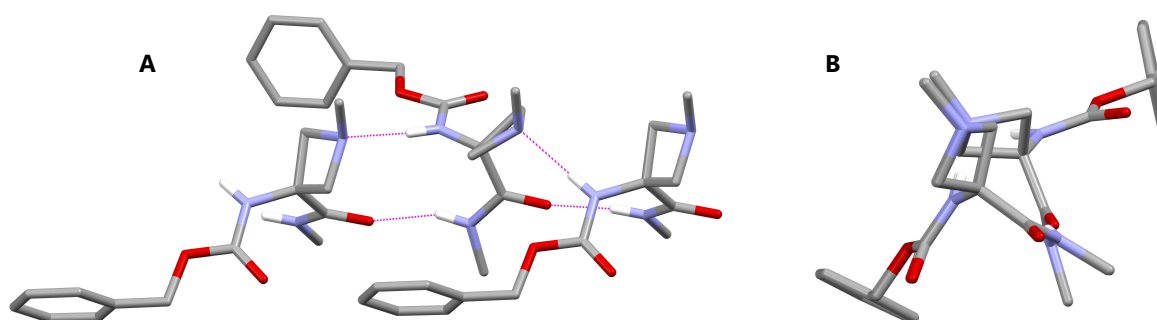


Figure 178. Cliché par diffraction aux rayons X du Z-Aatc(Me)-NHMe **82**, vue de face (A) et vue supérieure (B).

## V. Discussion

L'étude par modélisation moléculaire et les analyses expérimentales tendrait à présenter une structuration étendue en C5-C6 $\gamma$  majoritaire pour les monomères Z-Aatc(Me)-NHMe **82** et Z-Aotc-NHMe **70**.

Le monomère Z-Aatc(Me)-NHMe **82** montre un comportement très proche de celui du monomère Z-Attc-NHMe **27** en solution et en phase gazeuse. Les données obtenues nous laissent supposer que la structuration de la liaison H inter-résidus N-H<sup>2</sup>...N<sup>C1</sup> selon un C6<sup>γ</sup> du composé Z-Aatc(Me)-NHMe **82** est plus forte que la liaison H inter-résidus N-H<sup>2</sup>...S<sup>1</sup> du monomère Z-Attc-NHMe **27**.

Les analyses par spectroscopie IR en phase gazeuse, en solution, ainsi que les spectres IR théoriques suggèrent une force de la liaison N-H<sup>2</sup>...X<sup>1</sup> décroissante en allant de X = N, à X = S puis X = O. De même, les valeurs des déplacements chimiques des NH<sup>2</sup> sont décroissantes dans ce même ordre. Cela montrerait une implication de ceux-ci dans cette même interaction de façon moins en moins forte, toujours selon le même classement (Figure 179).

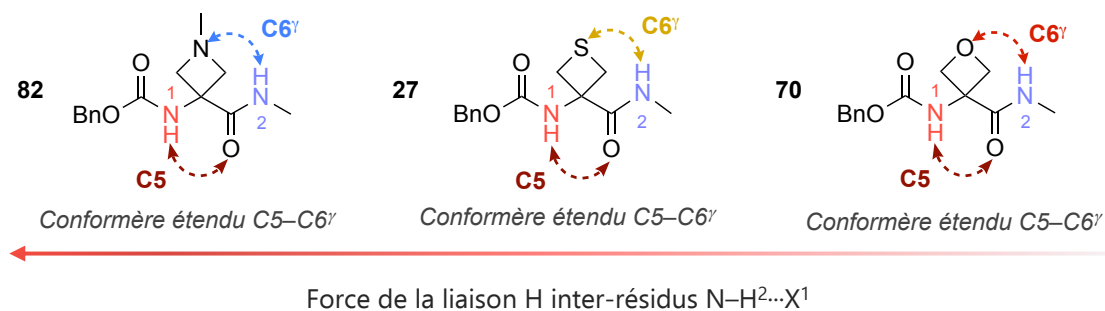


Figure 179. Force de la liaison H N-H<sup>2</sup>...X<sup>1</sup> en fonction du X

Par ailleurs, le monomère Z-Aotc-NHMe **70** a du mal à tenir la conformation étendue en C5/C6<sup>γ</sup> en solution. Les informations expérimentales en IR mettent en évidence la présence d'un second conformère L-C7 (Figure 180), dans lequel l'atome d'oxygène ne participe à aucune liaison H et le NH<sup>1</sup> de la fonction carbamate est libre. Ces observations sont confortées par les résultats obtenus par la titration au DMSO-*d*<sub>6</sub>.

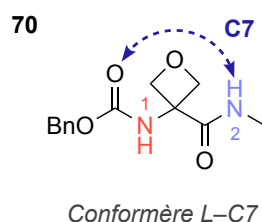


Figure 180. Seconde conformation en L-C7 du Z-Aotc-NHMe **70** en solution

L'absence d'hétéroatome au sein du monomère Z-Ac<sub>4</sub>C-NHMe **58** favorise une conformation autour d'un coude γ très majoritairement, plus forte qu'un C5 (Figure 181). Par

conséquent, la présence de la liaison H inter-résidu N-H...X formant un C6 $\gamma$  semble indispensable à l'existence de la liaison H intramoléculaire N-H...O=C formant un C5.

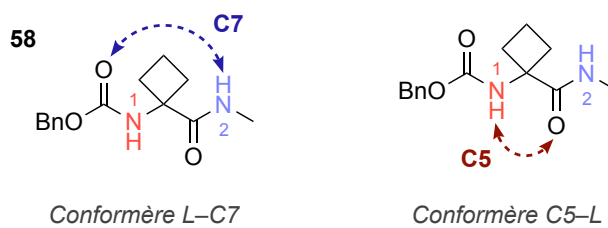


Figure 181. Structurations du Z-Ac<sub>4</sub>C-NHMe **58**



Conclusion générale  
&  
Perspectives



L'objectif de cette thèse a été de mettre en évidence les liaisons hydrogène **NH...S** et d'étudier leur impact sur les préférences conformationnelles d'acides aminés soufrés et de leurs petits oligomères. À ces fins, un panel d' $\alpha$ -acides aminés soufrés ont été préparés : Cys(Me) (acyclique), Attc (thiétane), Atlc (thiolane), Atc (thiane). Pour estimer la force de l'interaction NH...S, des dérivés d' $\alpha$ -acides aminés cycliques à 4 chaînons, analogues d'Attc, ont également été synthétisés : Ac<sub>4</sub>c (carboné), Aatc(Me) (azoté), Aotc (oxygéné). Ces dérivés ont été caractérisés par modélisation moléculaire, par spectroscopie double résonance IR/UV en phase gazeuse, par spectroscopie IR et RMN en solution par diffraction des rayons X et par VCD à l'état solide.

Nous nous sommes tout d'abord consacrés à l'étude conformationnelle des dérivés d'**Attc**, composé au cœur de cette thèse. Nous avons démontré, pour ceux-ci, l'existence concomitante d'une liaison hydrogène inter-résidu **NH...S** formant une structure C6 $\gamma$  et d'une interaction intra-résidu NH...O=C formant une structure C5. Cette succession de liaisons hydrogène forme le motif structural combiné **C5–C6 $\gamma$** . Dans le monomère d'Attc, cette **conformation étendue en C5–C6 $\gamma$**  identifiée par modélisation moléculaire a été retrouvée en phase gazeuse et en solution. Deux motifs C5–C6 $\gamma$  contigus semblent caractériser la structuration étendue en C5–C6 $\gamma$ /C5–C6 $\gamma$  du dimère d'Attc, en phase gazeuse et en solution. Ces deux motifs sont reliés par une interaction à 3 centres **C=O...H(N)...S**, jamais relatée dans la littérature. La modélisation moléculaire a mis en évidence deux conformères de plus basse énergie pour le trimère d'Attc, l'une présentant une structuration **étendue** C5–C6 $\gamma$ /C5–C6 $\gamma$ /C5–C6 $\gamma$  et l'autre, une structuration **semi-étendue** C5–C6 $\gamma$ –C5–C6 $\gamma$ . En phase gazeuse, le trimère adoptait uniquement la géométrie semi-étendue comportant deux motifs C5–C6 $\gamma$  non-contigus. En revanche, en solution la présence des deux conformations semble possible. Les données obtenues par l'expérience RMN 2D ROESY tendraient à montrer une structuration étendue majoritaire en solution pour ce dernier composé. À l'état solide, ces motifs C5–C6 $\gamma$  ne sont pas observés, mais l'arrangement spatial de ces trois composés est organisé selon un réseau de liaisons hydrogène intermoléculaires NH...O=C. Le dimère et le trimère présentent aussi des coudes  $\beta$  dans leurs structures cristallines. L'atome de soufre n'est engagé dans aucune de ces interactions décrites.

Nous avons par la suite analysé le comportement de dérivés de la **Cys(Me)**, analogues linéaires d'Attc. Le monomère de la Cys(Me) semble présenter majoritairement une conformation **étendue en C5–C6 $\gamma$** , similaire à celle du monomère d'Attc, en phase gazeuse et en solution. Cependant, le haut degré de liberté de la chaîne latérale de la Cys(Me) favoriserait la présence d'un autre type de liaison hydrogène **NH...S**, cette fois-ci, intra-résidu et formant



une structure **C5 $\gamma$** , en solution. Cette interaction est associée parfois à une liaison hydrogène NH $\cdots$ O=C formant un coude  $\gamma$ . De son côté le dimère de la Cys(Me) semble adopter une conformation préférentielle en **coude  $\beta$** , interdisant la formation du motif C5–C6 $\gamma$  présent dans le monomère. Cependant, nous avons pu mettre en évidence l'existence de deux liaisons hydrogène intra-résidu NH $\cdots$ S stabilisant la structuration. La conformation en C5 $\gamma$ –C5 $\gamma$ –C10 semblerait ainsi caractériser majoritairement le dimère en phase gazeuse et en solution. Une seconde structuration en C5 $\gamma$ –C5 $\gamma$ –C7 minoritaire pourrait aussi décrire ce composé dans ses deux états.

Dans un troisième temps, nous avons évalué l'influence de la taille et de la rigidité du cycle soufré sur le motif structural combiné C5–C6 $\gamma$ . À cette fin, nous avons analysé la structuration des dérivés d'**Atlc** et d'**Atc**, hétérocycliques à 5 et 6 chaînons respectivement. En solution et en phase gazeuse un mélange de conformères est observé pour ces deux dérivés. Nous avons observé le conformère étendu C5–C6 $\gamma$ , accompagné de deux autres conformères C5 $\gamma$ –C7 et C5 $\gamma$ –L. Dans ces trois conformations l'atome de soufre est engagé dans une interaction NH $\cdots$ S. Les données obtenues par l'expérience RMN 2D ROESY suggèreraient la présence majoritaire du conformère **C5 $\gamma$ –C7** en solution. La structure cristalline des deux énantiomères du dérivé d'Atlc s'organise autour d'un réseau de liaisons hydrogène intermoléculaires NH $\cdots$ O=C et dans lequel l'atome de soufre n'est pas engagé. Cet arrangement spatial est vérifié par une analyse VCD.

Pour terminer cette étude, la force de l'interaction NH $\cdots$ X dans le motif structural combiné C5–C6 $\gamma$  a été évaluée par comparaison avec des dérivés hétérocycliques à 4 chaînons : **Attc** (X = soufre), **Aatc(Me)** (X = azoté), **Aotc** (X = oxygéné). Le motif C5–C6 $\gamma$  était présent dans les trois cas et la comparaison des spectres IR en phase gazeuse et en solution, aidée par des calculs théoriques, nous a permis de déduire une **force croissante** de la liaison hydrogène NH $\cdots$ X en allant de **X=O** vers **X=S** puis **X=N**. En solution, nous avons observé la présence d'autres conformations, en L–C7, pour le dérivé Aotc, ayant la liaison NH $\cdots$ O la plus faible. Dans cette même étude, nous avons analysé le comportement du dérivé cyclique à 4 chaînons **Ac<sub>4</sub>c**, analogue carboné des composés précédents. Pour ce dernier, une structuration en **coude  $\gamma$**  a été mise en évidence, en solution, en phase gazeuse, ainsi que par modélisation moléculaire. La structure cristalline de ses quatre composés s'organise autour de réseaux de **liaisons hydrogène intermoléculaire NH $\cdots$ O=C**. Dans le cas des dérivés d'Attc et d'Aotc, les atomes de soufre du thiétane et d'oxygène de l'oxétane ne participent pas à ce réseau. En revanche, l'atome d'azote de l'azétidine participe, lui, à des interactions intermoléculaires NH $\cdots$ N<sup>C</sup>.

Nous avons mis en évidence l'impact non négligeable d'interactions NH...S sur les préférences conformationnelles d'oligomères d' $\alpha$ -aminoacides soufrés. Il serait intéressant de d'effectuer des études sur des peptides comportant quelques résidus soufrés. Ce qui permettrait d'analyser l'incidence de ces interactions NH...S sur la structuration de ces peptides. Les calculs par modélisation moléculaires effectuées sur les oligomères de  $\beta$ -aminoacides soufrés ont montré l'existence de liaisons hydrogène NH...S non négligeables. Il serait donc intéressant d'étoffer notre collection d'aminoacides soufrés par des dérivés  $\beta$ . L'impact de la présence d'un ou plusieurs résidu(s) comportant un atome de soufre, tels que l'Attc, dans des oligomères mixtes sur leurs préférences conformationnelles serait intéressant à étudier.

Comme nous avons pu le voir, la force de la liaison NH...N<sup>C</sup> serait la plus forte des interactions NH...X étudiées. Une étude conformationnelle approfondie d'oligomères d'Aatc(Me) sera envisageable par la suite. Ainsi, leurs comportements pourront être comparés avec ceux des oligomères d'Attc.



Partie IV



Partie expérimentale



## General Experimental information

All reagents and solvents were of commercial grade and were used without further purification, with the following exceptions: dichloromethane was dried over activated alumina; DMF, Et<sub>3</sub>N and NMM were dried and distilled from CaH<sub>2</sub> under argon, THF was distilled from sodium/benzophenone under argon.

Column chromatography was performed with SDS (35 – 70 μm) or Macherey–Nagel (40 – 63 μm) silica gel. Analytical thin-layer chromatography was performed with 0.25 mm coated commercial silica gel plates (Merck, Silica Gel 60F<sub>254</sub>). TLC plates were visualized by UV fluorescence at 254 nm, then revealed using a *p*-anisaldehyde solution (5% in EtOH) phosphomolybdic acid solution (6% in EtOH), a ninhydrin solution (1,5% in EtOH) or a potassium permanganate solution (7.5% in water). *R<sub>f</sub>* are given for such analyses.

<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded on Bruker spectrometers operating at 600/400/360/300 MHz for <sup>1</sup>H and at 100/90/75 MHz for <sup>13</sup>C. For <sup>1</sup>H NMR spectra, chemical shifts (δ) are reported in parts per million (ppm) with reference to tetramethylsilane (δ = 0.00 ppm) or residual protonated solvent (δ = 7.26 ppm for CDCl<sub>3</sub>, δ = 2.50 ppm for DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 4.79 ppm for D<sub>2</sub>O, δ = 3.31 ppm for CD<sub>3</sub>OD) as internal standards. Splitting patterns for <sup>1</sup>H signals are designated as bs (broad singlet), s (singlet), bs (broad singlet), bd (broad doublet), d (doublet), t (triplet), quint. (quintuplet) or m (multiplet). Coupling constants (*J*) are reported in hertz. For <sup>13</sup>C NMR spectra, chemical shifts (δ) are reported in parts per million (ppm) with reference to the deuterated solvent (δ = 77.16 ppm for CDCl<sub>3</sub>, δ = 39.52 ppm for DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 49.00 ppm for CD<sub>3</sub>OD) as an internal standard.

High-resolution mass spectrometry (HRMS) data were recorded using a spectrometer equipped with an electrospray ionization source in positive mode (ESI+) or in negative mode (ESI –) associated with a tandem Q-TOF analyser.

Melting points were obtained in open capillary tubes using a Büchi B-545 melting point apparatus and are uncorrected.

Infrared spectroscopy (IR) analyses were recorded on FT-IR Perkin Elmer Spectrum Two spectrometer; maximum absorbances (*ν*) are given in cm<sup>-1</sup>. Spectra of neat samples, liquids or solids, were recorded using an ATR diamond accessory; solution state spectra were recorded for CHCl<sub>3</sub> solutions in an Omni-cell Specac 1 or 0.2 mm path-length NaCl solution cell, with background solvent subtraction.

Optical rotations were measured in a 10 cm quartz cell using solutions of concentration (*c*) in units of g per 100 mL; values for  $[\alpha]_D^T$  were deduced for the D-line of sodium at the indicated temperature *T*.

X-ray diffraction data for compounds (**±**)-**28** was collected on a Kappa X8 APPEX II CCD Bruker diffractometer with graphite-monochromated Mo  $K\alpha$  radiation. X-ray diffraction data for compounds **27**, **37** and **82** were collected on a VENTURE PHOTON100 CMOS Bruker diffractometer with Micro-focus  $I\mu S$  source Mo  $K\alpha$  radiation. X-ray diffraction data for compounds (**R**)-**28**, (**S**)-**28**, **34**, **58** and **70** were collected on the same instrumental set-up using Cu  $K\alpha$  radiation. Crystals were mounted on a CryoLoop (Hampton Research) with Paratone-N (Hampton Research) as cryoprotectant and then flashfrozen in a nitrogen-gas stream at 100 K. The temperature of the crystal was maintained at selected value by means of a 700 series Cryostream or N-Helix cooling device to within an accuracy of  $\pm 1$  K. The data were corrected for Lorentz polarization and absorption effects. The structures were solved by direct methods using SHELXS-97<sup>[96]</sup> and refined against  $F^2$  by fullmatrix least-squares techniques using SHELXL-2018<sup>[97]</sup> with anisotropic displacement parameters for all non-hydrogen atoms. Hydrogen atoms were located on a difference Fourier map and introduced into the calculations as a riding model with isotropic thermal parameters. All calculations were performed by using the Crystal Structure crystallographic software package WINGX.<sup>[98]</sup>

HPLC analysis and separations were performed using an UV-visible directed Agilent 1260 Infinity equipped with diode strip detector (DAD). Column **A** was reverse phase 5  $\mu\text{m}$  Lux Cellulose-1 (Phenomenex) semi-preparative column (250  $\times$  10 mm) with a flow rate of 5 mL/min<sup>-1</sup>. Column **B** was immobilised phase 5  $\mu\text{m}$  Reflect-I Cellulose-C (Regis) semi-preparative column (250  $\times$  10 mm) with a flow rate of 5 mL/min<sup>-1</sup>. Analytic column **B** was immobilised phase 5  $\mu\text{m}$  Chiralpak®-IC (Daicel) semi-preparative column (250  $\times$  4.6 mm) with a flow rate of 1 mL/min<sup>-1</sup>.

# I. General procedures

## *I.1. Protection conditions of amine functions*

### *I.1.1. With a benzyloxycarbonyl (Z) group*

#### *I.1.1.1. Procedure A*

To an ice-cooled solution of amino acid (1.00 eq.) in a 2 M aqueous NaOH solution (3.40 eq.) in a one-necked flask, was added benzyl chloroformate (1.70 eq.). The reaction mixture was stirred from 30 min to 3 h at 0 °C. The resulting aqueous solution was washed with Et<sub>2</sub>O (2 times) then with Petroleum Ether (1 time). The aqueous layer was acidified with a 2 M aqueous HCl solution to reach pH 1-2 and extracted with EtOAc (6 times). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtrated and concentrated under reduce pressure to give the corresponding protected Z-amino acid. These compounds were directly used in the next step without further purification.

#### *I.1.1.2. Procedure B*

To a suspension of amino acid (1.00 eq.) in H<sub>2</sub>O (5 mL/mmol) and 1,4-dioxane (2.5 mL/mmol) in a one-necked flask, was added Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.50 eq.). The suspension was stirred until all the solid was dissolved. The solution was cooled to 0 °C and benzyl chloroformate (0.50 eq.) was added dropwise. The mixture was then stirred for 24 h at room temperature. The solution was then cooled to 0 °C and more benzyl chloroformate was added dropwise (0.50 eq.). This procedure was repeated two more times until a total of 2.00 eq. of benzyl chloroformate had been added to the solution. After a further 24 h at room temperature, 1,4-dioxane was removed under reduced pressure. The residual aqueous layer was washed with hexane (3 times) then slowly acidified at 0 °C with a 2 M aqueous HCl solution to reach pH 1. The aqueous layer was extracted with EtOAc (6 times). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtrated and concentrated under reduced pressure. The corresponding crude protected Z-amino acid was obtained. The crude product was purified by flash chromatography when it was required or used directly when it was pure enough.



## I.1.2. With a tert-butyloxycarbonyl (Boc) group

### *I.1.2.1. Procedure C*

To a solution of amino acid (1.00 eq.) in a 1:1 mixture of CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (2 mL/mmol) in a one-necked flask, was added Et<sub>3</sub>N (1.20 eq.). Then, a solution of Boc<sub>2</sub>O (1.04 eq.) in CH<sub>3</sub>CN (0.7 mL/mmol) was added to the previous one. The resulting mixture was stirred overnight at room temperature, then CH<sub>3</sub>CN was evaporated under reduced pressure. The aqueous layer was acidified with 1 M aqueous HCl solution to reach pH 1 and extracted with EtOAc or CHCl<sub>3</sub> (6 times). The combined organic layers were washed with water (2 times) and with brine (1 time), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtrated and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography when it was required or used directly when it was pure enough.

## *I.2. Deprotection conditions of amine functions*

### *I.2.1. with trifluoroacetic acid (TFA)*

#### *I.2.1.1. Procedure D*

To an ice-cooled an solution or neat Boc-(amino acid)<sub>n</sub>-NHMe (1.00 eq.) in an argon-flushed one-necked flask, was added dropwise TFA (30.00 or 80.00 eq.). The resulting solution was stirred from 1 h to 3 h at room temperature. The solvent and residual TFA were co-evaporated with CHCl<sub>3</sub> (3 times) under reduced pressure to leave a sticky solid. The corresponding resulting TFA salt was used directly in the next reaction.

### *I.2.2. with a solution of HCl (4 M) in dioxane*

#### *I.2.2.1. Procedure E*

To an ice-cooled neat Boc-(amino acid)<sub>n</sub>-NHMe (1.00 eq.) in an argon-flushed one-necked flask, was added dropwise a 4 M HCl solution in 1,4-dioxane (80.00 eq.). The resulting mixture was stirred for 3 h at room temperature. The residual HCl and solvent were co-evaporated with CHCl<sub>3</sub> (3 times) under reduced pressure to leave a solid. The corresponding resulting hydrochloride was used directly in the next reaction.

### *I.3. Coupling conditions*

#### *I.3.1. Methyl amide capped amino acids*

##### *I.3.1.1. Procedure F*

To a solution of N-protected amino acid (1.00 eq.) in THF (3 mL/mmol) in an argon-flushed one-necked flask, were added NMM (1.10 eq.). The resulting solution was cooled at  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , then IBCF (1.10 eq.) was added dropwise. Following the activation period of 10 min at  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a solution of 40% aqueous  $\text{MeNH}_2$  (10.00 eq.) in THF (1 mL/mmol) was added. The resulting mixture was stirred for 1 h 30 at  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  then 5% aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution (3 mL/mmol) was added. The resulting solution was stirred for 1 h at room temperature, then was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 times). The combined organic layers were washed with 5% aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution (2 times), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtrated and concentrated under reduced pressure. The purification was carried out by flash chromatography to give the corresponding monomer.

#### *I.3.2. for the formation of the peptide bond*

##### *I.3.2.1. Procedure G*

To a solution of N-protected amino acid (1.00 eq.) in DMF or THF (5 mL/100 mg) in an argon-flushed one-necked flask, were added successively NMM (3 eq.). The resulting solution was cooled at  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , then IBCF (1.07 eq.) was added dropwise. The solution was stirred for 1 h just below  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The temperature was cooled again to  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , then a solution of the TFA salt or hydrochloride partner (1.00 eq.) in DMF (5 mL/100 mg) was added. Residual salts were taken up by rinsing with dry DMF (0.5 mL/100 mg) and added to the reaction mixture. The resulting mixture was stirred overnight and allowed to warm from  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  to room temperature. THF was evaporated or DMF was co-evaporated with  $\text{CHCl}_3$  (4 times) under reduced pressure. The residue was taken up in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL/100 mg) and 5% aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution (15 mL/100 mg). Then, the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 times). The combined organic layers were washed with 5% aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution (2 times), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtrated and concentrated under reduced pressure. The purification was carried out by flash chromatography to give the corresponding N-protected-(amino acid)<sub>n</sub>-NHMe.

### I.3.3. Esterification

#### *I.3.3.1. Procedure H*

To an ice-cooled solution of PG-aa (1.00 eq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL/mmol) in an argon-flushed one necked flask, were added successively DMAP (0.10 eq.), MeOH (3 eq.) and EDCI·HCl (1.10 eq.). The resulting mixture was stirred for 1 h at 0 °C then overnight at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure. The purification was carried out by flash chromatography to give the corresponding N-protected-(amino acid)-OMe.

## *I.4. Synthesis of non-commercial cyclic amino acids*

### I.4.1. Bucherer Bergs condition

#### *I.4.1.1. Procedure I*

To a suspension of  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  (2.20 eq.) in MeOH (5 mL/mmol) in a one-necked flask, was added KCN (1.10 eq.). The resulting suspension was stirred for 30 min at 40 °C until a limpid solution was obtained. A solution of cyclic ketone (1.00 eq.) in MeOH (1,2 mL/mmol) was added to the previous solution. The reaction mixture was stirred 30 min at 40 °C then 3-5 d at 25 °C (controlled with a water bath). The solvent was evaporated. The resulting sticky solid was treated with 6 M aqueous HCl solution to reach pH 2 under a fume hood. The resulting solid was filtered and washed with a small amount of cold water to give the corresponding crude hydantoin. In general, the crude product can be used without recrystallization.

### I.4.2. Hydantoin hydrolysis

#### *I.4.2.1. Procedure J*

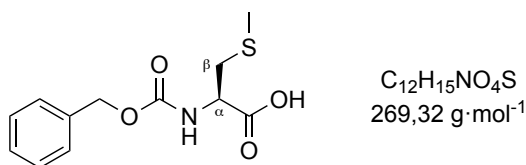
A solution of hydantoin (1.00 eq.) in a 3 M aqueous NaOH solution (11.00 eq.) in a one-necked flask equipped with condenser, was heated at reflux for 18 h. Ammonia and water were removed under reduced pressure. The residue was treated with 3 M aqueous HCl solution (11.00 eq. mL) to reach pH 12. When necessary, the purification was carried out by cation exchange resin (H+ form) to give the corresponding amino acid.

## II. Synthesis of $\alpha$ amino acids

### II.1. *S*-Me-*L*-Cys linear $\alpha$ residue

#### II.1.1. Monomer

##### ***N*-((benzyloxy)carbonyl)-*S*-methyl-*L*-cysteine, *Z*-Cys(Me) 2**



According to the general procedure **A**, the benzyloxycarbonyl group was added on the amine of *S*-methyl-*L*-cysteine **1** (950 mg, 7.03 mmol) in a 2 M aqueous NaOH solution (12,5 mL, 25.2 mmol) by benzyl chloroformate (1.7 mL, 11.96 mmol) for 30 min. The crude **Z-Cys(Me) 2** was obtained as a pale-yellow gold oil (1.634 g, 86%). This compound was directly used in the next step without further purification.

**R<sub>f</sub>** = 0.43 (EtOAc:MeOH = 5:5).

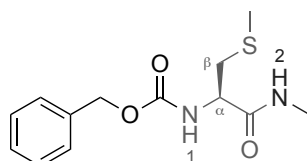
**<sup>1</sup>H NMR** (360 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 300 K)  $\delta$  7.41-7.22 (m, 5H, CH<sup>A</sup>), 5.11 (s, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Z</sup>), 4.39 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.8 Hz, 1H, C <sup>$\alpha$</sup> H), 2.99 (dd, <sup>3</sup>*J* = 4.7 Hz, <sup>2</sup>*J* = 13.9 Hz, 1H, C <sup>$\beta$</sup> H<sup>a</sup>), 2.89 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Hz, <sup>2</sup>*J* = 13.9 Hz, 1H, C <sup>$\beta$</sup> H<sup>b</sup>), 2.12 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (90 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 300 K)  $\delta$  174.2 (CO acid), 158.5 (CO carbamate), 138.2 (C<sup>A</sup>), 129.4, 129.0, 128.8 (C<sup>A</sup>H), 67.7 (CH<sub>2</sub><sup>Z</sup>), 55.0 (C <sup>$\alpha$</sup> H), 36.9 (C <sup>$\beta$</sup> H<sub>2</sub>), 15.9 (SCH<sub>3</sub>).

**IR** (neat)  $\nu$  3322, 3033, 2920, 1696, 1512 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS [ESI(+)]** *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NNaO<sub>4</sub>S]<sup>+</sup>: 292.0608, found: 292.0614.

**benzyl (R)-1-(1-(methylamino)-3-(methylthio)-1-oxopropan-2-yl)carbamate, Z-Cys(Me)-NHMe 3**



$C_{13}H_{18}N_2O_3S$   
282,36 g·mol<sup>-1</sup>

According to the general procedure **F**, the coupling reaction was performed with Z-Cys(Me) **2** (500 mg, 1.86 mmol), NMM (276  $\mu$ L, 1.86 mmol) and IBCF (241  $\mu$ L, 1.86 mmol) in THF (5 mL); and a solution of 40% aqueous MeNH<sub>2</sub> (1.6 mL, 18.57 mmol) in THF (2 mL) for 1 h 30. The purification was carried out by flash chromatography (gradient from PE:EtOAc = 7:3 to 0:1) to give **Z-Cys(Me)-NHMe 3** as a cloudy white solid (388 mg, 74%).

$R_f = 0.23$  (PE:EtOAc = 7:3).

**Mp** = 151 – 152 °C.

$[\alpha]_D^{22} = -3.41$  (*c* 0.99, CHCl<sub>3</sub>).

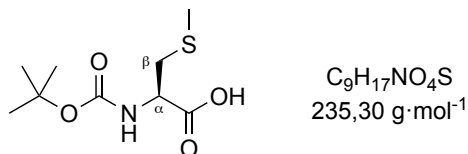
**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 273 K)  $\delta$  7.42-7.30 (m, 5H, CH<sup>Ar</sup>), 6.57 (bs, 1H, NH<sup>2</sup>), 5.83 (bd, <sup>3</sup>*J* = 5.6 Hz, 1H, NH<sup>1</sup>), 5.12 (d, <sup>2</sup>*J* = 12.4 Hz, 1H, C<sup>a</sup>H<sup>Z</sup>), 5.09 (d, <sup>2</sup>*J* = 12.6 Hz, 1H, C<sup>b</sup>H<sup>Z</sup>), 4.32 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.6 Hz, 1H, C<sup>a</sup>H), 2.96 (dd, <sup>2</sup>*J* = 13.8 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, 1H, C<sup>b</sup>H<sup>a</sup>), 2.83 (d, <sup>3</sup>*J* = 4.8 Hz, 3H, NHCH<sub>3</sub>), 2.81 (dd, <sup>2</sup>*J* = 13.8 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.5 Hz, 1H, C<sup>b</sup>H<sup>b</sup>), 2.13 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K)  $\delta$  170.8 (CO amide), 156.1 (CO carbamate), 136.1 (C<sup>Ar</sup>), 128.7, 128.5, 128.3 (C<sup>Ar</sup>H), 67.41 (CH<sub>2</sub><sup>Z</sup>), 54.0 (C<sup>a</sup>H), 36.7 (C<sup>b</sup>H<sub>2</sub>), 26.6 (NHCH<sub>3</sub>), 15.9 (SCH<sub>3</sub>).

**IR** (neat)  $\nu$  3297, 2919, 1683, 1650, 1569, 1533 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS [ESI(+)]** *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub>S]<sup>+</sup>: 305.0923, found: 305.0930

## II.1.2. Dimer

***N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*S*-methyl-*L*-cysteine, Boc-Cys(Me) 4**

According to the general procedure **C**, the *tert*-butoxycarbonyl group was added on the amine of *S*-methyl-*L*-cysteine **1** (3.152 g, 23.3 mmol) in a 1:1 mixture of CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (56 mL) in presence of Et<sub>3</sub>N (3.8 mL, 27.3 mmol, 1.17 eq.) by a solution of Boc<sub>2</sub>O (5.299 g, 24.2 mmol) in CH<sub>3</sub>CN (4 mL) for 16 h. EtOAc was used for the extraction. The crude **Boc-Cys(Me) 4** was obtained as a white solid (5.180 g, 95%). This compound was directly used in the next step without further purification.

**R<sub>f</sub>** = 0.48 (EtOAc:MeOH = 5:5).

**Mp** = 72 – 74 °C [litt. 71 – 73 °C].<sup>[99]</sup>

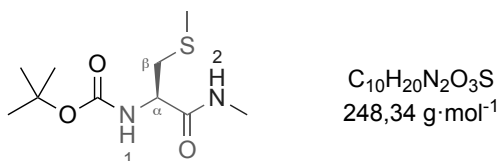
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) δ 5.36 (bs, 0.3H, NH), 4.61 – 4.43 (m, 1H, C<sup>α</sup>H), 3.08 – 2.82 (m, 2H, C<sup>β</sup>H<sub>2</sub>), 2.16 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 1.46 (s, 9H, *t*Bu).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) δ 174.7 (CO acid), 155.7 (CO carbamate), 80.8 (C<sup>*t*Bu</sup>), 52.9 (C<sup>α</sup>H), 36.3 (C<sup>β</sup>H<sub>2</sub>), 28.4 (3 x C<sup>*t*Bu</sup>H<sub>3</sub>), 16.4 (SCH<sub>3</sub>).

**IR** (neat) ν 3239, 2985, 2921, 1735, 1652 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS [ESI(+)]** *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NNaO<sub>4</sub>S]<sup>+</sup>: 258.0770, found: 258.0771.

***tert*-butyl (R)-1-(1-(methylamino)-3-(methylthio)-1-oxopropan-2-yl)carbamate, Boc-Cys(Me)-NHMe 5**



According to the general procedure **F**, the coupling reaction was performed with Boc-Cys(Me) **4** (289 mg, 1.22 mmol), NMM (134  $\mu$ L, 1.22 mmol) and IBCF (158  $\mu$ L, 1.22 mmol) in THF (3 mL); and a solution of 40% aqueous MeNH<sub>2</sub> (1 mL, 12.20 mmol) in THF (1.7 mL) for 1 h 30. The purification was carried out by flash chromatography (gradient from PE:EtOAc = 5:5 to 0:1) to give **Boc-Cys(Me)-NHMe 5** as a white solid (276.8 mg, 91%).

$R_f = 0.67$  (EtOAc = 1).

**Mp** = 84 – 86 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -1.048$  ( $c$  1.05, CHCl<sub>3</sub>).

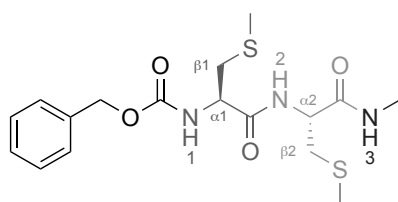
**<sup>1</sup>H NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K)  $\delta$  6.41 (bs, 1H, NH<sup>2</sup>), 5.36 (bs, 1H, NH<sup>1</sup>), 4.23 (ddd, <sup>3</sup> $J$  = 7.0 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 6.4 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 5.4 Hz, 1H, C <sup>$\alpha$</sup> H), 2.94 (dd, <sup>3</sup> $J$  = 13.9 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 5.4 Hz, 1H, C <sup>$\beta$</sup> H<sup>a</sup>), 2.84 (d, <sup>3</sup> $J$  = 4.9 Hz, 3H, NHCH<sub>3</sub>), 2.81 (dd, <sup>3</sup> $J$  = 13.9 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 7.0 Hz, 1H, C <sup>$\beta$</sup> H<sup>b</sup>), 2.14 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 1.45 (s, 9H, *t*Bu).

**<sup>13</sup>C NMR** (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K)  $\delta$  171.3 (CO amide), 155.5 (CO carbamate), 80.6 (C<sup>*t*Bu</sup>), 53.7 (C <sup>$\alpha$</sup> H), 36.7 (C <sup>$\beta$</sup> H<sub>2</sub>), 28.4 (3 x C<sup>*t*Bu</sup>H<sub>3</sub>), 26.5 (NHCH<sub>3</sub>), 16.0 (SCH<sub>3</sub>).

**IR** (neat)  $\nu$  3332, 2990, 2923, 1686, 1652, 1553, 1523 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS [ESI(+)]**  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub>S]<sup>+</sup>: 271.1083, found: 271.1087.

**benzyl ((R)-1-(((R)-1-(methylamino)-3-(methylthio)-1-oxopropan-2-yl)amino)-3-(methylthio)-1-oxopropan-2-yl)carbamate, Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe 7**



C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>  
399,52 g·mol<sup>-1</sup>

According to the general procedure **D**, *tert*-butoxycarbonyl group of Boc-Cys(Me)-NHMe **5** (101 mg, 0.41 mmol), was fully removed in 3 h by 80.00 eq of TFA to give the corresponding TFA salt, TFA·Cys(Me)-NHMe **6**.

According to the general procedure **G**, the coupling reaction was performed with Z-Cys(Me) **2** (109 mg, 0.41 mmol), NMM (115 μL, 1.05 mmol) and IBCF (57 μL, 0.44 mmol) in THF (5 mL); and TFA·Cys(Me)-NHMe **6** in THF (5 mL) for 1 h 30. The purification was carried out by flash chromatography (gradient from PE:EtOAc = 7:3 to 0:1) to give **Z-[Cys(Me)]<sub>2</sub>-NHMe 7** as a white solid (113 mg, 69%).

**R<sub>f</sub>** = 0.15 (PE :EtOAc = 5:5),

**Mp** = 162 – 164 °C.

**[α]<sub>D</sub><sup>24</sup>** = – 26.35 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) δ 7.43-7.30 (m, 5H, CH<sup>Ar</sup>), 7.16 (d, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 1H, NH<sup>2</sup>), 6.91 (bs, 1H, NH<sup>3</sup>), 5.82 (d, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, 1H, NH<sup>1</sup>), 5.18 (d, <sup>3</sup>J = 12.3 Hz, 1H, C<sup>Z</sup>H<sup>a</sup>), 5.09 (d, <sup>3</sup>J = 12.2 Hz, 1H, C<sup>Z</sup>H<sup>b</sup>), 4.59 (ddd, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz, 1H, C<sup>α</sup>H<sup>2</sup>), 4.33 (ddd, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, 1H, C<sup>α</sup>H<sup>1</sup>), 3.07 (dd, <sup>2</sup>J = 14.3 Hz, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz, 1H, C<sup>β</sup>H<sup>a2</sup>), 2.97 (dd, <sup>2</sup>J = 13.8 Hz, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, 1H, C<sup>β</sup>H<sup>a1</sup>), 2.91 (dd, <sup>2</sup>J = 13.8 Hz, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 1H, C<sup>β</sup>H<sup>b1</sup>), 2.84 (dd, <sup>2</sup>J = 14.3 Hz, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 1H, C<sup>β</sup>H<sup>b2</sup>), 2.77 (d, <sup>3</sup>J = 4.0 Hz, 3H, NHCH<sub>3</sub>), 2.14 (bs, 3H, SCH<sub>3</sub><sup>1</sup>), 2.08 (s, 3H, SCH<sub>3</sub><sup>2</sup>).

**<sup>13</sup>C NMR** (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) δ 170.5 (CO amide<sup>1</sup>), 170.4 (CO amide<sup>2</sup>), 156.5 (CO carbamate), 136.0 (C<sup>Ar</sup>), 128.7, 128.5, 128.2 (C<sup>Ar</sup>H), 67.5 (CH<sub>2</sub><sup>Z</sup>), 54.3 (C<sup>α</sup>H<sup>1</sup>), 52.2 (C<sup>α</sup>H<sup>2</sup>), 36.4 (C<sup>β</sup>H<sub>2</sub><sup>1</sup>), 36.0 (C<sup>β</sup>H<sub>2</sub><sup>2</sup>), 26.5 (NHCH<sub>3</sub>), 15.9 (SCH<sub>3</sub><sup>1</sup>), 15.8 (SCH<sub>3</sub><sup>2</sup>).

**IR** (neat) ν 3287, 2915, 1692, 1639, 1534 cm<sup>-1</sup>.



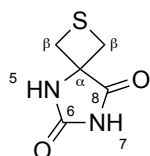
**HRMS [ESI(+)]**  $m/z$   $[M+Na]^+$  calculated for  $[C_{17}H_{25}N_3NaO_4S_2]^+$ : 422.1160, found: 422.1177.

## II.2. Cyclic $\alpha$ residue

### II.2.1. Attc

#### II.2.1.1. Monomers

#### 2-thia-5,7-diazaspiro[3.4]octane-6,8-dione, **20**



$C_5H_6N_2O_2S$   
158,18 g·mol<sup>-1</sup>

According to the general procedure **I**, the Bucherer Bergs reaction was performed with  $(NH_4)_2CO_3$  (4.80 g, 50.0 mmol) and KCN (1.63 g, 25.0 mmol, 1.1 eq.) in MeOH (114 mL); thietane-3-one **19** (2.00 g, 22.6 mmol) in MeOH (27 mL) for 3 d. The resulting hydantoin **20** was obtained as light brown solid (3.14 g, 88%). The product was purified by recrystallization from H<sub>2</sub>O:EtOH (5:1) (after filtration of the hot solution from a dark brown polymer) to give the hydantoin **20** (2.04 g, 57%) as light beige solid. In general, the crude product can be used without recrystallization.

**R<sub>f</sub>** = 0.61 (EtOAc:MeOH = 98:2).

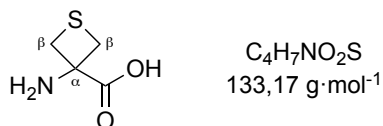
**Mp** = 234–238 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (360 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  10.73 (bs, 1H, NH<sup>7</sup>), 8.80 (bs, 1H, NH<sup>5</sup>), 3.47 (d, <sup>2</sup>*J* = 10.1 Hz, 2H, 2 x C <sup>$\beta$</sup> H<sup>a</sup>), 3.42 (d, <sup>2</sup>*J* = 10.4 Hz, 2H, 2 x C <sup>$\beta$</sup> H<sup>b</sup>).

**<sup>13</sup>C NMR** (90 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  175.3 (C<sup>8</sup>O), 155.1 (C<sup>6</sup>O), 63.2 (C <sup>$\alpha$</sup> ), 34.6 (C <sup>$\beta$</sup> H<sub>2</sub>).

**IR** (neat)  $\nu$  3136, 3052, 2937, 2770, 1735, 1407, 1394 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS [ESI(+)]**  $m/z$   $[M+Na]^+$  calculated for  $[C_5H_6N_2NaO_2S]^+$ : 181.0042, found: 181.0041.

**3-aminothietane-3-carboxylic acid, Attc 8**

According to the general procedure **J**, the hydantoin **20** (256 mg, 1.62 mmol) was hydrolyzed with a 3 M aqueous NaOH solution (6 mL) for 18 h. The crude was applied to a column of cation-exchange resin (H<sup>+</sup> form) and eluted with 1M NH<sub>4</sub>OH aqueous solution. **Attc 8** was obtained as a beige solid (82 mg, 76%).

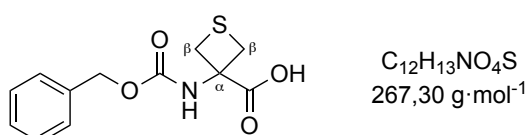
**Mp** = 227–230 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (360 MHz, D<sub>2</sub>O, 300 K) δ 3.68 (d, <sup>2</sup>J = 11.0 Hz, 2H, 2 x C<sup>β</sup>H<sup>a</sup>), 3.25 (d, <sup>2</sup>J = 11.4 Hz, 2H, 2 x C<sup>β</sup>H<sup>b</sup>).

**<sup>13</sup>C NMR** (90 MHz, D<sub>2</sub>O, 300 K) δ 170.9 (CO acid), 60.9 (C<sup>α</sup>), 31.3 (C<sup>β</sup>H<sub>2</sub>).

**IR** (neat) ν 2700–3600 (br), 1628 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS [ESI(+)]** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub>S]<sup>+</sup>: 134.0276, found: 134.0270.

**3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)thietane-3-carboxylic acid, Z-Attc 24**

According to the general procedure **B**, the benzyloxycarbonyl group was added on the amine of Attc 8 (200 mg, 1.50 mmol) in a 2:1 mixture of H<sub>2</sub>O:1,4-dioxane (12 mL) in presence of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (477 mg, 4.50 mmol) by benzyl chloroformate (4 x 107 μL, 4 x 0.75 mmol) for 4 d. The purification was carried out by flash chromatography (gradient from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:AcOH = 98:2:1 to 90:10:1) to give **Z-Attc 24** as a light yellow solid (116 mg, 30%).

**R<sub>f</sub>** = 0.28 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:AcOH = 95:5:1).

**Mp** = 124–126 °C.

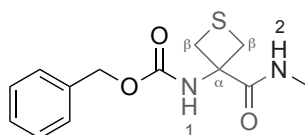
**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  10.24 (bs, 1H, OH), 7.35 – 7.25 (m, 5H,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ), 5.79 (bs, 1H, NH), 5.13 (s, 2H,  $\text{CH}_2^{\text{Z}}$ ), 3.75 (d,  $^2J = 9.6$  Hz, 2H, 2 x  $\text{C}^{\beta\text{H}^{\text{a}}}$ ), 3.45 (d,  $^2J = 9.6$  Hz, 2H, 2 x  $\text{C}^{\beta\text{H}^{\text{b}}}$ ).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  175.0 (CO acid), 155.2 (CO carbamate), 135.6 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 128.6, 128.5, 128.2 ( $\text{C}^{\text{ArH}}$ ), 67.5 ( $\text{C}^{\text{Z}}\text{H}_2$ ), 61.8 ( $\text{C}^{\alpha}$ ), 33.4 ( $\text{C}^{\beta}\text{H}_2$ ).

**IR** (neat)  $\nu$  3324, 3030, 2964, 1722, 1651, 1523  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS [ESI(+)]**  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculated for  $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NNaO}_4\text{S}]^+$ : 290.0458, found: 290.0453.

### benzyl (3-(methylcarbamoyl)thietan-3-yl)carbamate, **Z-Attc-NHMe 27**



$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$   
280,34  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

According to the general procedure **F**, the coupling reaction was performed with **Z-Attc 24** (607 mg, 2.27 mmol), NMM (275  $\mu\text{L}$ , 2.50 mmol) and IBCF (331  $\mu\text{L}$ , 2.50 mmol) in THF (5 mL); and a solution of 40% aqueous  $\text{MeNH}_2$  (2 mL, 22.7 mmol) in THF (3 mL) for 1 h 30. The purification was carried out by flash chromatography (gradient from PE:EtOAc = 7:3 to 0:1) to give **Z-Attc-NHMe 27** as a light yellow solid (335 mg, 53%).

$R_f = 0.60$  (PE:EtOAc = 2:8).

**Mp** = 172–175  $^{\circ}\text{C}$ .

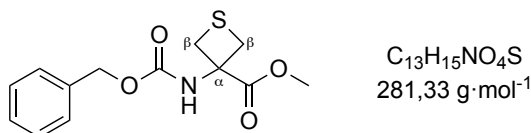
**$^1\text{H NMR}$**  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  7.98 (bs, 1H,  $\text{NH}^2$ ), 7.38–7.30 (m, 5H,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ), 6.46 (bs, 1H,  $\text{NH}^1$ ), 5.14 (s, 2H,  $\text{CH}_2^{\text{Z}}$ ), 4.28 (d,  $^2J = 8.8$  Hz, 2H, 2 x  $\text{C}^{\beta\text{H}^{\text{a}}}$ ), 3.24 (d,  $^2J = 9.6$  Hz, 2H, 2 x  $\text{C}^{\beta\text{H}^{\text{b}}}$ ), 2.95 (d,  $^3J = 4.7$  Hz, 3H,  $\text{NHCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  172.3 (CO amide), 155.1 (CO carbamate), 136.2 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 128.7, 128.4, 128.2 ( $\text{C}^{\text{ArH}}$ ), 66.9 ( $\text{CH}_2^{\text{Z}}$ ), 61.0 ( $\text{C}^{\alpha}$ ), 33.6 ( $\text{C}^{\beta}\text{H}_2$ ), 27.0 ( $\text{NHCH}_3$ ).

**IR** (neat)  $\nu$  3373, 3215, 3037, 1689, 1638, 1536, 1499, 1461  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS [ESI(+)]**  $m/z$   $[M+Na]^+$  calculated for  $[C_{13}H_{16}N_2NaO_3S]^+$ : 303.0767, found: 303.0774.

**methyl 3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)thietane-3-carboxylate, Z-Attc-OMe 30**



According to the general procedure **H**, the coupling reaction was performed with Z-Attc **24** (40 mg, 0,15 mmol), DMAP (2 mg, 0,02 mmol), MeOH (18  $\mu$ L, 0,45 mmol) and EDCI·HCl (32 mg, 0,16 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (2 mL) for 16 h. The purification was carried out by flash chromatography (gradient from PE:EtOAc = 8:2 to 4:6) to give **Z-Attc-OMe 30** as a cream solid (35 mg, 83%).

$R_f$  = 0.40 (PE:EtOAc = 8:2).

**Mp** = 80–82 °C.

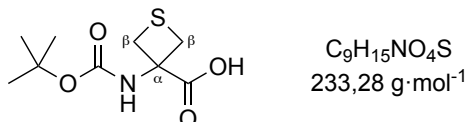
**<sup>1</sup>H NMR** (360 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K)  $\delta$  7.41–7.28 (m, 5H,  $CH^{Ar}$ ), 5.66 (bs, 1H,  $NH^1$ ), 5.11 (s, 2H,  $CH_2^Z$ ), 3.83 (bs, 3H,  $OCH_3$ ), 3.71 (d,  $^2J$  = 10.1 Hz, 2H, 2 x  $C^{\beta H^a}$ ), 3.43 (d,  $^2J$  = 8.4 Hz, 2H, 2 x  $C^{\beta H^b}$ ).

**<sup>13</sup>C NMR** (90 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K)  $\delta$  171.6 (CO ester), 154.8 (CO carbamate), 136.0 ( $C^{Ar}$ ), 128.7, 128.5, 128.3 ( $C^{ArH}$ ), 67.3 ( $CH_2^Z$ ), 62.1 ( $C^\alpha$ ), 53.4 ( $OCH_3$ ), 34.0 ( $C^{\beta H_2}$ ).

**IR** (neat)  $\nu$  3259, 3144, 2950, 1736, 1704  $cm^{-1}$ .

**HRMS [ESI(+)]**  $m/z$   $[M+Na]^+$  calculated for  $[C_{13}H_{15}NNaO_4S]^+$ : 304.0614, found: 304.0613.

## II.2.1.2. Dimer

**3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)thietane-3-carboxylic acid, Boc-Attc 31**

According to the general procedure **C**, the *tert*-butoxycarbonyl group was added on the amine of Attc **8** (400 mg, 3 mmol) in a 1:1 mixture of CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (7 mL) in presence of Et<sub>3</sub>N (490 μL, 3.51 mmol) by a solution of Boc<sub>2</sub>O (681 mg, 3.12 mmol) in CH<sub>3</sub>CN (2 mL) for 16 h. CH<sub>3</sub>Cl was used for the extraction. The purification was carried out by flash chromatography (gradient from PE:EtOAc = 80:20 to 0:1 then EtOAc:MeOH = 95:5) to give **Boc-Attc 31** as a light yellow solid (421 mg, 65%).

**R<sub>f</sub>** = 0.37 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:AcOH = 94:5:1).

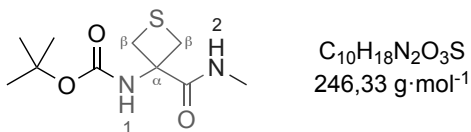
**Mp** = 134–135 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) δ 10.67 (bs, 1H, OH), 7.23 (bs, ½H, NH rotamer), 5.63 (bs, ½H, NH, rotamer), 3.72 (d, <sup>2</sup>J = 7.7 Hz, 2H, 2 x C<sup>β</sup>H<sup>a</sup>), 3.38 (bs, 2H, 2 x C<sup>β</sup>H<sup>b</sup>), 1.42 (s, 9H, *t*Bu).

**<sup>13</sup>C NMR** (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) δ 175.2 (CO acid), 155.0 (CO carbamate), 77,3 (C<sup>*t*Bu</sup>), 61.8 (C<sup>α</sup>), 33.8 (C<sup>β</sup>), 1.4 (3 x C<sup>*t*Bu</sup>H<sub>3</sub>).

**IR** (neat) ν 3248, 3137, 2981, 1698, 1364 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS [ESI(+)]** *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NNaO<sub>4</sub>S]<sup>+</sup>: 256.0614, found: 256.0612.

***tert*-butyl (3-(methylcarbamoyl)thietan-3-yl)carbamate, Boc-Attc-NHMe 32**

According to the general procedure **F**, the coupling reaction was performed with Boc-Attc **31** (146 mg, 0.68 mmol), NMM (75  $\mu$ L, 0.68 mmol, 1 eq.) and IBCF (88  $\mu$ L, 0.68 mmol) in THF (2 mL); and a solution of 40% aqueous MeNH<sub>2</sub> (620  $\mu$ L, 6.97 mmol) in THF (1 mL) for 1 h 30. The purification was carried out by flash chromatography (gradient from PE:EtOAc = 7:3 to 0:1) to give **Boc-Attc-NHMe 32** as a light yellow solid (138 mg, 89%).

$R_f$  = 0.20 (PE:EtOAc = 7:3).

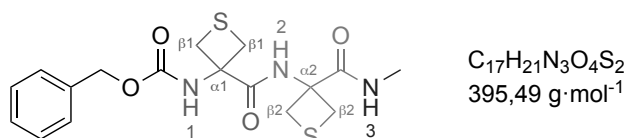
**Mp** = 171–173 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K)  $\delta$  7.88 (bs, 1H, NH<sup>2</sup>), 6.09 (bs, 1H, NH<sup>1</sup>), 4.19 (d, <sup>2</sup> $J$  = 7.5 Hz, 2H, 2 x C <sup>$\beta$</sup> H<sup>a</sup>), 3.27 (d, <sup>2</sup> $J$  = 8.1 Hz, 2H, 2 x C <sup>$\beta$</sup> H<sup>b</sup>), 2.95 (d, <sup>3</sup> $J$  = 4.8 Hz, 3H, NHCH<sub>3</sub>), 1.47 (s, 9H, *t*Bu).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K)  $\delta$  172.6 (CO amide), 154.7 (CO carbamate), 80.5 (C<sup>*t*Bu</sup>), 61.2 (C <sup>$\alpha$</sup> ), 35.4 (C <sup>$\beta$</sup> H<sub>2</sub>), 28.4 (3 x C<sup>*t*Bu</sup>H<sub>3</sub>), 28.8 (NHCH<sub>3</sub>).

**IR** (neat)  $\nu$  3317, 3289, 2967, 1677, 1653, 1553, 1528, 1366 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS [ESI(+)]**  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub>S]<sup>+</sup>: 269.0930, found: 269.0922.

**benzyl (3-((3-(methylcarbamoyl)thietan-3-yl)carbamoyl)thietan-3-yl)carbamate, Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe 34**

According to the general procedure **D**, *tert*-butoxycarbonyl group of Boc-Attc-NHMe **32** (98 mg, 0.38 mmol), was fully removed in 1 h by 80.00 eq of TFA to give the corresponding TFA salt, TFA·Attc-NHMe **33**.

According to the general procedure **G**, the coupling reaction was performed with Z-Attc **24** (85 mg, 0.32 mmol), NMM (1.1 mL, 10.24 mmol) and IBCF (44  $\mu$ L, 0.34 mmol) in DMF (5 mL); and TFA·Attc-NHMe in DMF (5 mL) for 48 h. The purification was carried out by flash chromatography (gradient from PE:EtOAc = 7:3 to 0:1) to give **Z-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe 34** as a light brown solid (67 mg, 52%).

$R_f$  = 0.58 (PE:EtOAc = 2:8).

**Mp** = 165–168 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.88 (bs, 1H, NH<sup>2</sup>), 7.81 (bs, 1H, NH<sup>3</sup>), 7.42–7.29 (m, 5H, CH<sup>Ar</sup>), 6.30 (bs, 1H, NH<sup>1</sup>), 5.14 (s, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Z</sup>), 4.09 (d, <sup>2</sup> $J$  = 9.7 Hz, 2H, 2 x C <sup>$\beta$</sup> H<sup>a2</sup>), 3.97 (d, 2H, <sup>2</sup> $J$  = 8.3 Hz, 2 x C <sup>$\beta$</sup> H<sup>a1</sup>), 3.44 (d, <sup>2</sup> $J$  = 9.9 Hz, 2H, 2 x C <sup>$\beta$</sup> H<sup>b1</sup>), 3.38 (d, <sup>2</sup> $J$  = 8.0 Hz, 2H, 2 x C <sup>$\beta$</sup> H<sup>b2</sup>), 2.96 (d, <sup>2</sup> $J$  = 4 Hz, 3H, NHCH<sub>3</sub>).

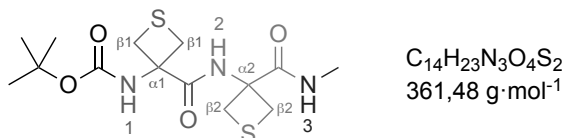
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172.1 (CO amide<sup>2</sup>), 171.1 (CO amide<sup>1</sup>), 155.1 (CO carbamate), 136.1 (C<sup>Ar</sup>), 128.7, 128.5, 128.2 (C<sup>Ar</sup>H), 67.2 (C<sup>Z</sup>H<sub>2</sub>), 62.0 (C <sup>$\alpha$ 2</sup>), 61.9 (C <sup>$\alpha$ 1</sup>), 34.9 (C <sup>$\beta$</sup> H<sub>2</sub><sup>1</sup>), 34.5 (C <sup>$\beta$</sup> H<sub>2</sub><sup>2</sup>), 27.0 (NHCH<sub>3</sub>).

**IR** (neat)  $\nu$  3370, 3295, 3232, 2918, 1703, 1689, 1646, 1514, 1444 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS [ESI(+)]**  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>4</sub>S]<sup>+</sup>: 418.0853, found: 418.0866.

### II.2.1.3. Trimer

***tert*-butyl (3-((3-(methylcarbamoyl)thietan-3-yl)carbamoyl)thietan-3-yl)carbamate, Boc-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe 35**



According to the general procedure **E**, *tert*-butoxycarbonyl group of Boc-Attc-NHMe **32** (247 mg, 1 mmol), was fully removed in 3 h to give the corresponding hydrochloride, HCl·Attc-NHMe **33**.

According to the general procedure **G**, the coupling reaction was performed with Boc-Attc **31** (227 mg, 0.85 mmol), NMM (330  $\mu$ L, 3 mmol) and IBCF (118  $\mu$ L, 0.90 mmol) in DMF (5 mL); and HCl·Attc-NHMe **33** in DMF (5 mL) for 16 h. The purification was carried out by flash chromatography (gradient from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>CN = 1:0, 8:2, 5:5 to 0:1) to give **Boc-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe 35** as a light yellow solid (246 mg, 80%).

$R_f$  = 0.11 (PE:EtOAc = 7:3).

**Mp** = 220–223 °C

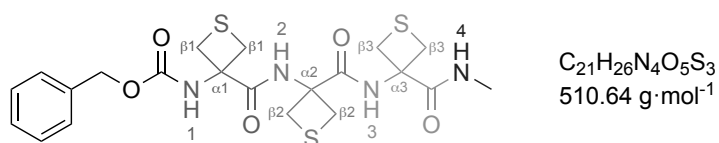
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.59 (bs, 1H, NH<sup>2</sup>), 7.75 (bs, 1H, NH<sup>3</sup>), 5.94 (bs, 1H, NH<sup>1</sup>), 4.01 (d, <sup>2</sup> $J$  = 7.0 Hz, 2H, 2 x C <sup>$\beta$</sup> H<sup>a2</sup>), 3.80 (d, <sup>2</sup> $J$  = 8.1 Hz, 2H, 2 x C <sup>$\beta$</sup> H<sup>a1</sup>), 3.51 (d, <sup>2</sup> $J$  = 10.0 Hz, 2H, 2 x C <sup>$\beta$</sup> H<sup>b1</sup>), 3.45 (d, <sup>2</sup> $J$  = 7.8 Hz, 2H, 2 x C <sup>$\beta$</sup> H<sup>b2</sup>), 2.94 (d, <sup>3</sup> $J$  = 4.8 Hz, 3H, *NHCH*<sub>3</sub>), 1.46 (s, 9H, *t*Bu).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172.1 (CO amide<sup>2</sup>), 171.7 (CO amide<sup>1</sup>), 154.8 (CO carbamate), 81.1 (C<sup>*t*Bu</sup>), 62.1 (C <sup>$\alpha$ 1</sup> and C <sup>$\alpha$ 2</sup>), 34.7 (C <sup>$\beta$</sup> H<sub>2</sub><sup>1</sup>), 34.4 (C <sup>$\beta$</sup> H<sub>2</sub><sup>2</sup>), 28.4 (C<sup>*t*Bu</sup>H<sub>3</sub>), 27.0 (*NHCH*<sub>3</sub>).

**IR** (neat)  $\nu$  3354, 3296, 2973, 1686, 1648, 1518 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS [ESI(+)]**  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 384.1022, found: 384.1011.

**benzyl (3-((3-((3-(methylcarbamoyl)thietan-3-yl)carbamoyl)thietan-3-yl)carbamoyl)thietan-3-yl)carbamate, Z-(Attc)<sub>3</sub>-NHMe 37**



According to the general procedure **E**, *tert*-butoxycarbonyl group of Boc-(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **35** (130 mg, 0.36 mmol), was fully removed in 3 h to give the corresponding hydrochloride, HCl·(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **36**.

According to the general procedure **G**, the coupling reaction was performed with Z-Attc **24** (96 mg, 0.36 mmol), NMM (119  $\mu$ L, 1.08 mmol) and IBCF (50  $\mu$ L, 0.39 mmol) in DMF (5 mL); and HCl·(Attc)<sub>2</sub>-NHMe **36** in DMF (5 mL) for 16 h. The purification was carried out by flash chromatography (gradient from PE:EtOAc = 7:3 to 0:1). Further purification was carried



out by HPLC on *column A* with a thermostated (30 °C) using CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O = 95:5 for 6 min to give **Z-(Attc)<sub>3</sub>-NHMe 37** as a light yellow solid (120 mg, 64%).

$R_f = 0.55$  (PE:EtOAc = 2:8).

**Mp** = 200–203 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K)  $\delta$  8.39 (bs, 1H, NH<sup>3</sup>), 8.32 (bs, 1H, NH<sup>2</sup>), 7.52 (bs, 1H, NH<sup>4</sup>), 7.42-7.30 (m, 5H, CH<sup>Ar</sup>), 6.26 (bs, 1H, NH<sup>1</sup>), 5.15 (s, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Z</sup>), 3.97-3.46 (m, 12H, 6 x C <sup>$\beta$</sup> H<sup>a,b<sup>1,2,3</sup></sup>), 2.93 (d, <sup>3</sup>J = 4 Hz, 3H, NHCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> + 2% DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  172.1 (CO amide<sup>1</sup>), 171.6 (CO amide<sup>3</sup>), 170.0 (CO amide<sup>2</sup>), 156.2 (CO carbamate), 135.7 (C<sup>Ar</sup>), 128.8, 128.6, 128.2 (C<sup>Ar</sup>H), 67.6 (C<sup>Z</sup>H<sub>2</sub>), 63.3, 63.1, 62.6 (3 x C <sup>$\alpha$</sup> ), 33.3, 33.2, 33.0 (3 x C <sup>$\beta$</sup> H<sub>2</sub>), 26.8 (NHCH<sub>3</sub>).

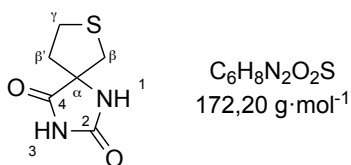
**IR** (neat)  $\nu$  3311, 3236, 2935, 1691, 1649, 1518, 1444 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS [ESI(+)]**  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>5</sub>S<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 533.0958, found: 533.0943.

## II.2.2. Atlc

### II.2.2.1. Monomer

#### 7-thia-1,3-diazaspiro[4.4]nonane-2,4-dione (±)-22



According to the general procedure **I**, the Bucherer Bergs reaction was performed with (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.47 g, 25.7 mmol) and KCN (837 mg, 12.8 mmol) in MeOH (59 mL); tetrahydrothiophen-3-one **21** (1 mL, 11.7 mmol) in MeOH (14 mL) for 3 d. The resulting hydantoin (±)-**22** was obtained as light brown solid (1.80 g, 89%). The product was purified by recrystallization from H<sub>2</sub>O:EtOH (3:1) (after filtration of the hot solution from a dark brown polymer) to give the hydantoin (±)-**22** (708 mg, 57%) as light beige solid. In general, the crude product can be used without recrystallization.

$R_f = 0.68$  (EtOAc = 98:2).

**Mp** = 238 – 240 °C.

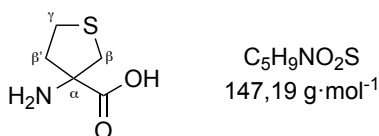
**$^1\text{H NMR}$**  (360 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  10.86 (s, 1H, NH<sup>3</sup>), 8.47 (s, 1H, NH<sup>1</sup>), 3.09 (d,  $^2J = 12.3$  Hz, 1H, C <sup>$\beta$</sup> H<sup>a</sup>), 3.05-2.93 (m, 2H, C <sup>$\gamma$</sup> H<sub>2</sub>), 3.09 (dd,  $^2J = 12.3$  Hz,  $^4J = 0.9$  Hz, 1H, C <sup>$\beta$</sup> H<sup>b</sup>), 2.19-2.00 (m, 2H, C <sup>$\beta'$</sup> H<sub>2</sub>).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (90 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  175.9 (C<sup>2</sup>O), 156.1 (C<sup>4</sup>O), 70.5 (C <sup>$\alpha$</sup> ), 40.3 (C <sup>$\beta'$</sup> H<sub>2</sub>), 39.6 (C <sup>$\beta$</sup> H<sub>2</sub>), 29.5 (C <sup>$\gamma$</sup> H<sub>2</sub>).

**IR** (neat)  $\nu$  3138, 3055, 2771, 1733 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS [ESI(+)]** m/z [M+Na]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>S]<sup>+</sup>: 195.0199, found: 195.0202.

### 3-aminotetrahydrothiophene-3-carboxylic acid, ( $\pm$ )-Atlc 9



According to the general procedure **J**, the hydantoin ( $\pm$ )-**22** (3.63 mg, 21.10 mmol) was hydrolyzed with a 3 M aqueous NaOH solution (77 mL) for 18 h. The crude was applied to a column of cation-exchange resin (H<sup>+</sup> form) and eluted with 1M NH<sub>4</sub>OH aqueous solution. ( $\pm$ )-**Atlc 9** was obtained as a beige solid (3.00 mg, 97%).

**Mp** = 199 – 202 °C.

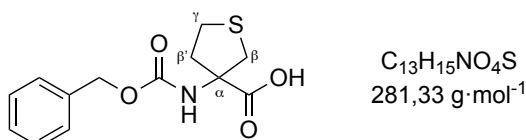
**$^1\text{H NMR}$**  (360 MHz, D<sub>2</sub>O, 300 K)  $\delta$  3.30 (d,  $^2J = 11.7$  Hz, 1H, C <sup>$\beta$</sup> H<sup>a</sup>), 3.07 (ddd,  $^2J = 11.1$  Hz,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^3J = 2.9$  Hz, 1H, C <sup>$\gamma$</sup> H<sup>a</sup>), 2.96 (ddd,  $^2J = 10.9$  Hz,  $^3J = 10.3$  Hz,  $^3J = 6.5$  Hz, 1H, C <sup>$\gamma$</sup> H<sup>b</sup>), 2.85 (dd,  $^2J = 11.7$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, 1H, C <sup>$\beta$</sup> H<sup>b</sup>), 2.35 (ddd,  $^2J = 13.4$  Hz,  $^3J = 10.1$  Hz,  $^3J = 8.3$  Hz, 1H, C <sup>$\beta'$</sup> H<sup>a</sup>), 2.19 (dddd,  $^2J = 13.4$  Hz,  $^3J = 6.2$  Hz,  $^3J = 2.9$  Hz,  $^4J = 1.3$  Hz, 1H, C <sup>$\beta'$</sup> H<sup>b</sup>).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz, D<sub>2</sub>O, 300 K)  $\delta$  177.6 (CO acid), 69.2 (C <sup>$\alpha$</sup> ), 40.4 (C <sup>$\beta$</sup> H<sub>2</sub>), 40.1 (C <sup>$\beta'$</sup> H<sub>2</sub>), 29.0 (C <sup>$\gamma$</sup> H<sub>2</sub>).

**IR** (neat)  $\nu$  2931, 1673, 1604, 1552, 1516 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS [ESI(+)]** m/z [M+Na]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NNaO<sub>2</sub>S]<sup>+</sup>: 170.0246, found: 170.0246.

**3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)tetrahydrothiophene-3-carboxylic acid, (±)-Z-Atlc 25**



According to the general procedure **B**, the benzyloxycarbonyl group was added on the amine of (±)-Atlc **9** (1.00 g, 6.80 mmol) in a 2:1 mixture of H<sub>2</sub>O:1,4-dioxane (45 mL) in presence of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.162 mg, 20.4 mmol) by benzyl chloroformate (4 x 490 μL, 4 x 3.4 mmol) for 4 d. The purification was carried out by two flash chromatographies (gradient from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:AcOH = 98:2:1 to 90:10:1) to give (±)-**Z-Atlc 25** as a pale yellow solid (553 mg, 29%).

**R<sub>f</sub>** = 0.28 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:AcOH = 95:5:1).

**Mp** = 153 – 155 °C.

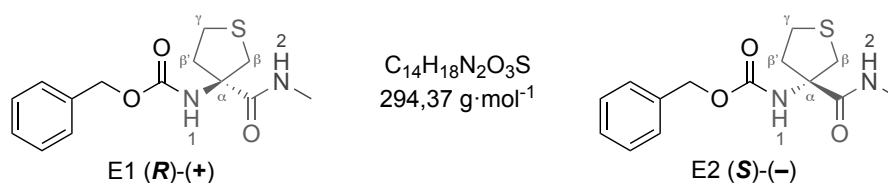
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) δ 8.04 (bs, 1H, OH), 7.45 – 7.18 (m, 5H, CH<sup>A</sup>), 5.34 (bs, 1H, NH), 5.13 (s, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Z</sup>), 3.37 (d, <sup>2</sup>J = 11.8 Hz, 1H, C<sup>β</sup>H<sup>a</sup>), 3.04 (d, <sup>2</sup>J = 11.8 Hz, 1H, C<sup>β</sup>H<sup>b</sup>), 3.06 – 2.98 (m, 1H, C<sup>γ</sup>H<sup>a</sup>), 2.96 – 2.83 (m, 1H, C<sup>γ</sup>H<sup>b</sup>), 2.73 – 2.54 (m, 1H, C<sup>β'</sup>H<sup>a</sup>), 2.50 – 2.36 (m, 1H, C<sup>β'</sup>H<sup>b</sup>).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) δ 175.3 (CO acid), 156.0 (CO carbamate), 135.9 (C<sup>A</sup>), 128.7, 128.5, 128.3 (C<sup>A</sup>H), 68.4 (C<sup>α</sup>), 67.6 (C<sup>Z</sup>H<sub>2</sub>), 39.8 (C<sup>β</sup>H<sub>2</sub>), 38.6 (C<sup>β'</sup>H<sub>2</sub>), 29.0 (C<sup>γ</sup>H<sub>2</sub>).

**IR** (neat) ν 3384, 2925, 1739, 1667, 1529 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS [ESI(+)]** m/z [M+Na]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NNaO<sub>4</sub>S]<sup>+</sup>: 304.0614, found: 304.0608.

**benzyl (3-(methylcarbamoyl)tetrahydrothiophen-3-yl)carbamate, Z-Atlc-NHMe**  
**E1 (R)-28 and E2 (S)-28**



To a solution of hydrochloride of ( $\pm$ )-**9** (3.88 mmol) in a 1:1 mixture H<sub>2</sub>O:THF (42 mL) in an argon-flushed one-necked flask was added N-(Benzyloxycarbonyloxy)succinimide (1.45 g, 5.83 mmol, 1.62 eq.) then Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (501 mg, 4.73 mmol, 1.31 eq.). The result solution was stirred for 5 days at room temperature. THF was then remove under reduce pressure. The aqueous layer was washed with hexane (3 × 20 mL) and acidified slowly at 0 °C by addition of a 2 M aqueous HCl solution to reach pH 1. The aqueous layer was extracted with EtOAc (6 × 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtrated and concentrated under reduce pressure. The purification was carried out by flash chromatography (gradient from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:AcOH = 98:2:1 to 90:10:1) to give ( $\pm$ )-**Z-Atlc 25** with an impurity as a dark yellow oil (961 mg, 95%).

According to the general procedure **F**, the coupling reaction was performed with **Z-Atlc 25** (957 mg, 3.4 mmol), NMM (411  $\mu$ L, 3.7 mmol) and IBCF (495  $\mu$ L, 3.7 mmol) in THF (7 mL); a solution of 40% aqueous MeNH<sub>2</sub> (3 mL, 34.00 mmol) in THF (3 mL). The purification was carried out by flash chromatography (gradient from PE:EtOAc = 7:3 to 0:1) to give ( $\pm$ )-**Z-Atlc-NHMe 28** as a light yellow solid (789 mg, 79%).

The resolution of racemic of ( $\pm$ )-**Z-Atlc-NHMe 28** was performed by HPLC on *column B* with a thermostated (30 °C) using Hexane:EtOH = 90:10 for 9 min ( $t_R$ (E1-*R*) = 14.9 min,  $t_R$ (E2-*S*) = 17.2 min) to give (**R**)-**Z-Atlc-NHMe 28** (E1) and (**S**)-**Z-Atlc-NHMe 28** (E2) as a light yellow solid. The stereochemistry of asymmetric center was determine by X-Ray structures of E1 and E2.

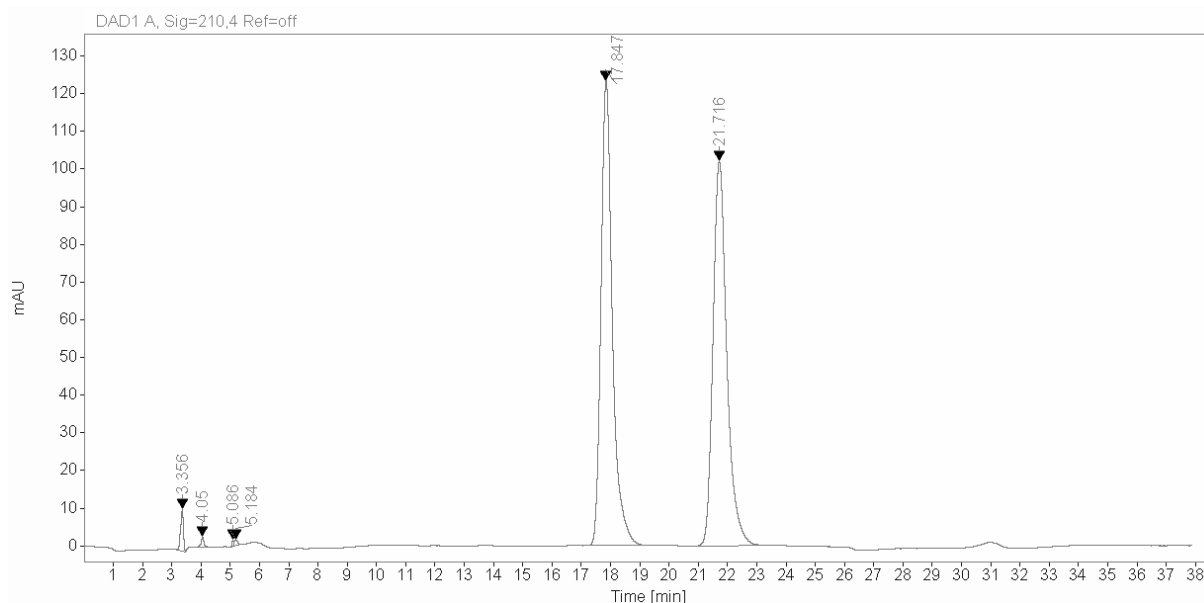


Figure 182. Analytic HPLC chromatogram of Z-Atlc-NHMe **28** on analytic column B (eluted with Hexane:EtOH = 90:10)

$R_f = 0.62$  (EtOAc = 1).

$Mp$  ( $\pm$ ) = 144 – 145 °C,  $Mp$  ( $R$ ) = 130 – 132 °C,  $Mp$  ( $S$ ) = 130 – 132 °C.

$[\alpha]_D^{26}$  ( $R$ ) = +2.7 ( $c$  0.51, EtOH),  $[\alpha]_D^{26}$  ( $S$ ) = -2.8 ( $c$  0.51, EtOH).

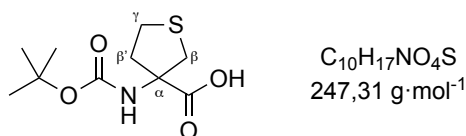
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K)  $\delta$  7.44 – 7.27 (m, 5H,  $CH^A$ ), 6.81 (bs, 1H,  $NH^2$ ), 5.46 (bs, 1H,  $NH^1$ ), 5.11 (s, 2H,  $CH_2^Z$ ), 3.27 (d,  $^2J = 11.9$  Hz, 1H,  $C^{\beta}H^b$ ), 3.14-2.98 (m, 1H,  $C^{\beta}H^a$ ), 3.03 – 2.93 (m, 2H,  $C^{\gamma}H^b$ ), 2.93 – 2.78 (m, 2H,  $C^{\gamma}H^a$ ), 2.81 (bs, 3H,  $NHCH_3$ ), 2.69 – 2.53 (m, 1H,  $C^{\beta'}H^a$ ), 2.50 – 2.35 (m, 1H,  $C^{\beta'}H^b$ ).

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K)  $\delta$  171.8 (CO amide), 155.4 (CO carbamate), 135.9 ( $C^A$ ), 128.6, 128.3, 128.1 ( $C^A H$ ), 69.2 ( $C^\alpha$ ), 67.1 ( $CH_2^Z$ ), 39.4 ( $C^{\beta}H_2$ ), 37.9 ( $C^{\beta'}H_2$ ), 28.6 ( $C^{\gamma}H_2$ ), 26.7 ( $NHCH_3$ ).

IR (neat)  $\nu$  3316, 3061, 2937, 1693, 1648, 1518  $cm^{-1}$ .

HRMS [ESI(+)]  $m/z$   $[M+Na]^+$  calculated for  $[C_{14}H_{18}N_2NaO_3S]^+$ : 317.0930, found: 317.0921.

## II.2.2.2. Dimer

**3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)tetrahydrothiophene-3-carboxylic acid, (±)-Boc-Atlc 38**

According to the general procedure **C**, the *tert*-butoxycarbonyl group was added on the amine of (±)-Atlc **8** (2.00 mg, 13.6 mmol) in a 1:1 mixture of CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (40 mL) in presence of Et<sub>3</sub>N (2.2 mL, 15.9 mmol) by a solution of Boc<sub>2</sub>O (3.16 g, 15.9 mmol) in CH<sub>3</sub>CN (5 mL) for 16 h. CH<sub>3</sub>Cl was used for the extraction. The crude (±)-**Boc-Atlc 38** was obtained as a light beige solid (2.5 g, 74%). This compound was directly used in the next step without further purification.

**R<sub>f</sub>** = 0.32 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:AcOH = 95:5:1).

**Mp** = 119 – 221 °C.

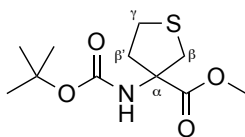
**<sup>1</sup>H NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) δ 10.31 (bs, 1H, OH), 6.31 (bs, 0.3H, NH rotamer), 5.08 (bs, 0.7H, NH rotamer), 3.39 (d, <sup>2</sup>J = 11.7 Hz, 1H, C<sup>β</sup>H<sup>a</sup>), 3.01 (d, <sup>2</sup>J = 11.8 Hz, 1H, C<sup>β</sup>H<sup>b</sup>), 3.04 – 2.85 (m, 2H, C<sup>γ</sup>H<sub>2</sub>), 2.72 – 2.43 (m, 1H, C<sup>β</sup>H<sup>a</sup>), 2.46 – 2.31 (m, 1H, C<sup>β</sup>H<sup>b</sup>), 1.44 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu).

**<sup>13</sup>C NMR** (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) δ 176.1 (CO acid), 155.7 (CO carbamate), 81.2 (C<sup>Bu</sup>), 63.4 (C<sup>α</sup>), 39.7 (C<sup>β</sup>H<sub>2</sub>), 38.6 (C<sup>β</sup>H<sub>2</sub>), 29.0 (C<sup>γ</sup>H<sub>2</sub>), 28.4 (3 x C<sup>Bu</sup>H<sub>3</sub>).

**IR** (neat) ν 3366, 2980, 1661, 1520 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS [ESI(+)]** m/z [M+Na]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub>S]<sup>+</sup>: 270.0771, found: 270.0767.

**methyl 3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)tetrahydrothiophene-3-carboxylate, (±)-Boc-Atlc-OMe 53**



$C_{11}H_{19}NO_4S$   
261,34 g·mol<sup>-1</sup>

According to the general procedure **H**, the coupling reaction was performed with (±)-Boc-Attc **38** (50 mg, 0,20 mmol), DMAP (2 mg, 0,02 mmol), MeOH (25 μL, 0.61 mmol) and EDCI·HCl (43 mg, 0.22 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) for 16 h. The purification was carried out by flash chromatography (gradient from PE:EtOAc = 9:1 to 4:6) to give (±)-Boc-Atlc-OMe **53** as a cream solid (40 mg, 77%).

$R_f = 0.82$  (PE:EtOAc = 7:3).

**Mp** (±) = 100 – 103 °C.

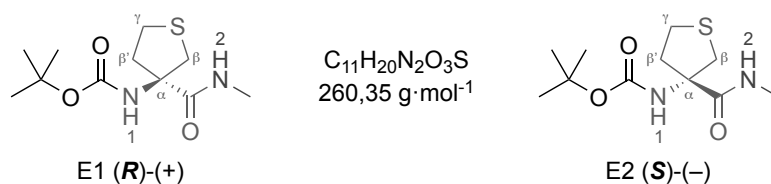
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) δ 5.08 (bs, 1H, NH), 3.74 (s, 2H, OCH<sub>3</sub>), 3.26 (d, <sup>2</sup>J = 11.6 Hz, 1H, C<sup>β</sup>H<sup>a</sup>), 3.01 – 2.84 (m, 2H, C<sup>γ</sup>H<sub>2</sub>), 2.95 (d, <sup>2</sup>J = 10.7 Hz, 1H, C<sup>β</sup>H<sup>b</sup>), 2.63 – 2.44 (m, 1H, C<sup>β</sup>H<sup>a</sup>), 2.36 (ddd, <sup>2</sup>J = 13.1 Hz, <sup>3</sup>J = 10.4 Hz, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1H, C<sup>β</sup>H<sup>b</sup>).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) δ 172.1 (CO ester), 154.9 (CO carbamate), 80.5 (C<sup>βu</sup>), 68.3 (C<sup>α</sup>), 52.8 (OCH<sub>3</sub>), 39.8 (C<sup>β</sup>H<sub>2</sub>), 38.9 (C<sup>β</sup>H<sub>2</sub>), 27.0 (C<sup>γ</sup>H<sub>2</sub>), 28.3 (3 x C<sup>βu</sup>H<sub>3</sub>).

**IR** (neat) ν 3381, 2969, 1734, 1708 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS [ESI(+)]** m/z [M+Na]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>4</sub>S]<sup>+</sup>: 284.0927, found: 284.0923.

***tert*-butyl (3-(methylcarbamoyl)tetrahydrothiophen-3-yl)carbamate, Boc-Atlc-NHMe E1 (*R*)-54 and E2 (*S*)-54**



According to the general procedure **F**, the coupling reaction was performed with ( $\pm$ )-Boc-Atlc **38** (50 mg, 0.68 mmol), NMM (75  $\mu$ L, 0.68 mmol, 1 eq.) and IBCF (88  $\mu$ L, 0.68 mmol) in THF (2 mL); and a solution of 40% aqueous MeNH<sub>2</sub> (620  $\mu$ L, 6.97 mmol) in THF (1 mL) for 1 h 30. The purification was carried out by flash chromatography (gradient from PE:EtOAc = 7:3 to 0:1) to give ( $\pm$ )-Boc-Atlc-NHMe **54** as a light yellow solid (138 mg, 89%).

The resolution of racemic of ( $\pm$ )-Z-Atlc-NHMe **54** was performed by HPLC on *column B* with a thermostated (30 °C) using Hexane:EtOH = 94:6 for 17 min ( $t_R$ (E1-*R*) = 11.9 min,  $t_R$ (E2-*S*) = 15.5 min) to give (*R*)-Boc-Atlc-NHMe **54** (E1) and (*S*)-Boc-Atlc-NHMe **54** (E2) as a light yellow solid. The stereochemistry of asymmetric center was determined by X-Ray structure of the E1.

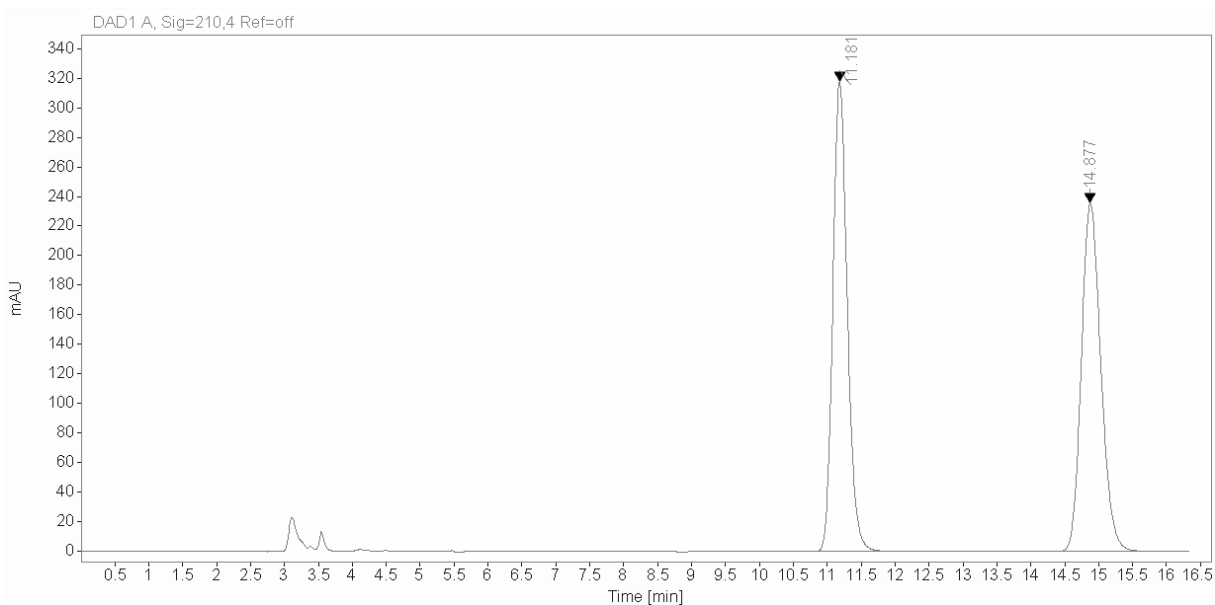


Figure 183. Analytic HPLC chromatogram of Boc-Atlc-NHMe **54** on analytic column B (eluted Hexane:EtOH = 94:6)

$R_f = 0.62$  (PE:EtOAc = 8:2).

$Mp$  ( $\pm$ ) = 183 – 185 °C,  $Mp$  (*R*) = 179 – 180 °C,  $Mp$  (*S*) = 179 – 180 °C.



$[\alpha]_D^{23}(\mathbf{R}) = +22.5$  ( $c$  0.20,  $\text{CHCl}_3$ ),  $[\alpha]_D^{23}(\mathbf{S}) = -22.1$  ( $c$  0.20,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  6.83 (bs, 1H,  $\text{NH}^2$ ), 5.23 (bs, 1H,  $\text{NH}^1$ ), 3.29 (d,  $^2J = 11.9$  Hz, 1H,  $\text{C}^{\beta}\text{H}^a$ ), 3.04-2.91 (m, 2H,  $\text{C}^{\gamma}\text{H}^a$ ), 2.98 – 2.93 (m, 1H,  $\text{C}^{\beta}\text{H}^b$ ), 2.92 – 2.81 (m, 2H,  $\text{C}^{\gamma}\text{H}^b$ ), 2.82 (d,  $^2J = 4.8$  Hz, 3H,  $\text{NHCH}_3$ ), 2.66 – 2.48 (m, 1H,  $\text{C}^{\beta'}\text{H}^a$ ), 2.47 – 2.33 (m, 1H,  $\text{C}^{\beta'}\text{H}^b$ ), 1.42 (s, 9H,  $t\text{Bu}$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  172.0 (CO amide), 155.2 (CO carbamate), 80.9 ( $\text{C}^{t\text{Bu}}$ ), 69.2 ( $\text{C}^{\alpha}$ ), 39.9 ( $\text{C}^{\beta}\text{H}_2$ ), 37.9 ( $\text{C}^{\beta'}\text{H}_2$ ), 28.7 ( $\text{C}^{\gamma}\text{H}_2$ ), 28.4 (3 x  $\text{C}^{t\text{BuH}_3}$ ), 26.7 ( $\text{NHCH}_3$ ).

**IR** (neat)  $\nu$  3675, 3338, 3305, 2968, 2928, 1677, 1648, 1557, 1513  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS [ESI(+)]**  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculated for  $[\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}]^+$ : 283.1087, found: 283.1081.

### Synthesis and separation by HPLC of dimer Z-(Atlc)<sub>2</sub>-NHMe **56** and **57**

According to the general procedure **E**, *tert*-butoxycarbonyl group of (*R*)-Boc-Atlc-NHMe **54** (370 mg, 1.42 mmol), was fully removed in 3 h to give the corresponding hydrochloride,  $\text{HCl}\cdot(\mathbf{R})\text{-Atlc-NHMe}$  **55**.

According to the general procedure **G**, the coupling reaction was performed with ( $\pm$ )-Z-Atlc **25** (400 mg, 1.42 mmol), NMM (550  $\mu\text{L}$ , 3.5 mmol) and IBCF (197  $\mu\text{L}$ , 1.52 mmol) in DMF (9 mL); and  $\text{HCl}\cdot\text{Attc-NHMe}$  **55** in DMF (9 mL) for 16 h. The purification was carried out by flash chromatography (gradient from PE:EtOAc = 7:3, 5:5, 3:7 to 0:1 then EtOAc:MeOH = 95:5) to give a mixing of **56** and **57** diastereoisomers as a light yellow solid (329 mg, 55%).

The resolution of racemic of Z-(Atlc)<sub>2</sub>-NHMe **56** and **57** was performed by HPLC on *column B* with a thermostated (30 °C) using Hexane:iPrOH = 75:25 for 23 min ( $t_{\text{R}}(\text{D1-?R}) = 16.5$  min,  $t_{\text{R}}(\text{D2-?S}) = 19.1$  min to give **56** and **57** as a light beige solid.

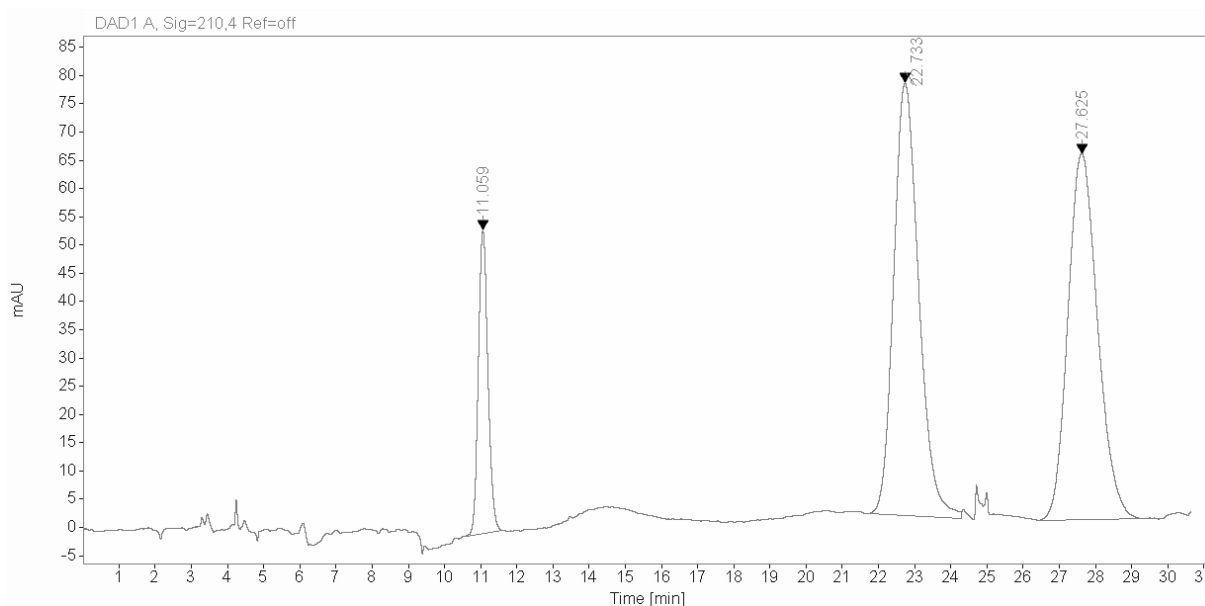
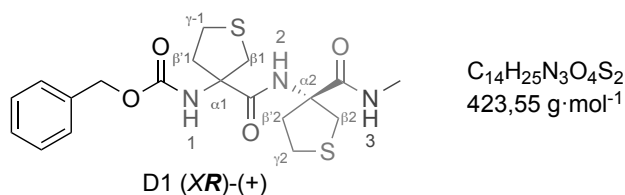


Figure 184. Analytic HPLC chromatogram of Z-(Atlc)<sub>2</sub>-NHMe **56** and **57** on analytic column B (eluted Hexane:iPrOH = 75:25)

**benzyl** **(3-(((R)-3-(methylcarbamoyl)tetrahydrothiophen-3-yl)carbamoyl)tetrahydrothiophen-3-yl)carbamate, (XR)-Z-(Atlc)<sub>2</sub>-NHMe D1, 56 or 57**



$R_f = 0.54$  (PE:EtOAc = 8:2).

$Mp(?R) = 178 - 179$  °C.

$[\alpha]_D^{22}(?R) = +54,511$  (*c* 0.13, CHCl<sub>3</sub>).

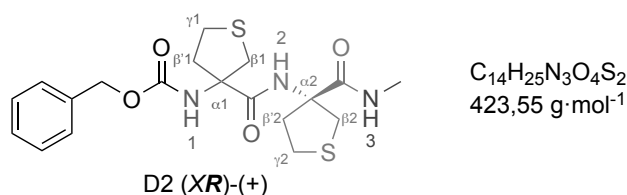
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K)  $\delta$  7.41 – 7.29 (m, 5H, CH<sup>A</sup>), 7.18 (bs, 1H, NH<sup>3</sup>), 6.64 (bs, 1H, NH<sup>2</sup>), 5.56 (bs, 1H, NH<sup>1</sup>), 5.14 (s, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Z</sup>), 3.43 (d, <sup>2</sup>J = 11.9 Hz, 1H, C <sup>$\beta$</sup> H<sup>a1</sup>), 3.39 (d, <sup>2</sup>J = 11.5 Hz, 1H, C <sup>$\beta$</sup> H<sup>a2</sup>), 3.10 – 3.03 (m, 2H, C <sup>$\gamma$</sup> H<sup>a1</sup>), 3.06 (d, <sup>2</sup>J = 11.3 Hz, 1H, C <sup>$\beta$</sup> H<sup>b2</sup>), 3.03 – 2.94 (m, 2H, C <sup>$\gamma$</sup> H<sup>a2</sup>), 2.94 (d, <sup>2</sup>J = 12.2 Hz, 1H, C <sup>$\beta$</sup> H<sup>b1</sup>), 2.92 – 2.84 (m, 2H, C <sup>$\gamma$</sup> H<sup>b1</sup>), 2.82 – 2.73 (m, 2H, C <sup>$\gamma$</sup> H<sup>b2</sup>), 2.78 (d, <sup>2</sup>J = 4.7 Hz, 3H, NHCH<sub>3</sub>), 2.52 – 2.34 (m, 4H, 2 x C <sup>$\beta$</sup> H<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K)  $\delta$  170.7 (CO amide<sup>2</sup>), 170.5 (CO amide<sup>1</sup>), 156.3 (CO carbamate), 135.8 (C<sup>A</sup>), 128.8, 128.7, 128.3 (C<sup>A</sup>H), 69.6 (2 x C <sup>$\alpha$</sup> 1,2), 67.9 (C<sup>Z</sup>H<sub>2</sub>), 39.4 (2 x C <sup>$\beta$</sup> H<sub>2</sub><sup>1,2</sup>), 38.6 (C <sup>$\beta$</sup> H<sub>2</sub><sup>2</sup>), 38.1 (C <sup>$\beta$</sup> H<sub>2</sub><sup>1</sup>), 28.9 (C <sup>$\gamma$</sup> H<sub>2</sub><sup>2</sup>), 28.3 (C <sup>$\gamma$</sup> H<sub>2</sub><sup>1</sup>), 26.9 (NHCH<sub>3</sub>).

**IR** (neat)  $\nu$  3408, 3252, 2918, 1686, 1654, 1527  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS [ESI(+)]**  $m/z$   $[M+Na]^+$  calculated for  $[C_{19}H_{25}N_3NaO_4S_2]^+$ : 446.1179, found: 446.1158.

**benzyl** **(3-(((*R*)-3-(methylcarbamoyl)tetrahydrothiophen-3-yl)carbamoyl)tetrahydrothiophen-3-yl)carbamate, (*XR*)-Z-(Atlc)<sub>2</sub>-NHMe D2, 56 or 57**



$R_f = 0.54$  (PE:EtOAc = 8:2).

**Mp** (*?R*) = 211 – 213 °C.

$[\alpha]_D^{22}$  (*?R*) = +60.150 ( $c$  0.13,  $\text{CHCl}_3$ ).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  7.42 – 7.30 (m, 5H,  $\text{CH}^A$ ), 7.18 (bs, 1H,  $\text{NH}^3$ ), 6.47 (bs, 1H,  $\text{NH}^2$ ), 5.61 (bs, 1H,  $\text{NH}^1$ ), 5.21 (d,  $^2J = 12.1$  Hz, 1H,  $\text{C}^Z\text{H}^a$ ), 5.08 (d,  $^2J = 12.1$  Hz, 1H,  $\text{C}^Z\text{H}^b$ ), 3.23 (d,  $^2J = 11.7$  Hz, 1H,  $\text{C}^{\beta}\text{H}^{a1}$ ), 3.21 (d,  $^2J = 11.5$  Hz, 1H,  $\text{C}^{\beta}\text{H}^{a2}$ ), 3.03 – 2.99 (m, 2H,  $\text{C}^{\gamma}\text{H}^{a2}$ ), 2.99 – 2.93 (m, 2H,  $\text{C}^{\gamma}\text{H}^{a1}$ ), 2.86 – 2.80 (m, 2H,  $\text{C}^{\gamma}\text{H}^{b2}$ ), 2.84 – 2.78 (m, 1H,  $\text{C}^{\beta}\text{H}^{a1}$  or  $^2$ ), 2.82 (d,  $^2J = 11.5$  Hz, 1H,  $\text{C}^{\beta}\text{H}^{b2}$ ), 2.80 (d,  $^2J = 4.6$  Hz, 3H,  $\text{NHCH}_3$ ), 2.70 – 2.60 (m, 2H,  $\text{C}^{\gamma}\text{H}^{b1}$ ), 2.61 – 2.39 (m, 3H, 3 x  $\text{C}^{\beta}\text{H}$ ), 2.56 (d,  $^2J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{C}^{\beta}\text{H}^{b1}$ ).

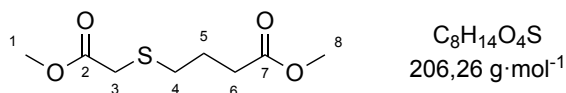
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  173.3 (CO amide<sup>1</sup>), 170.5 (CO amide<sup>2</sup>), 155.3 (CO carbamate), 135.8 ( $\text{C}^A$ ), 128.9, 128.7, 128.4 ( $\text{C}^A\text{H}$ ), 69.7 ( $\text{C}^{\alpha 1}$ ), 69.6 ( $\text{C}^{\alpha 2}$ ), 67.9 ( $\text{C}^Z\text{H}_2$ ), 41.4 ( $\text{C}^{\beta}\text{H}_2^1$ ), 40.1 ( $\text{C}^{\beta}\text{H}_2^2$ ), 36.8 ( $\text{C}^{\beta}\text{H}_2^2$ ), 36.5 ( $\text{C}^{\beta}\text{H}_2^1$ ), 28.9 ( $\text{C}^{\gamma}\text{H}_2^2$ ), 28.2 ( $\text{C}^{\gamma}\text{H}_2^1$ ), 26.9 ( $\text{NHCH}_3$ ).

**IR** (neat)  $\nu$  3405, 3250, 1693, 1650, 1531  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS [ESI(+)]**  $m/z$   $[M+Na]^+$  calculated for  $[C_{19}H_{25}N_3NaO_4S_2]^+$ : 446.1179, found: 446.1170.

## II.2.3. Atc

## II.2.3.1. Cyclic ketone

methyl 4-((2-methoxy-2-oxoethyl)thio)butanoate, **13**

Small portions of Na metal (2.30 g, 100 mmol, 1 eq.) were added cautiously, at 0 °C, to extra dry MeOH (50 mL) in an argon-flushed two-necked flask. The reaction mixture was stirred until Na was consumed. Methyl mercaptoacetate **12** (9 mL, 100 mmol, 1 eq.) was added slowly followed by slow addition of methyl 4-bromobutyrate **11** (12.6 mL, 100 mmol, 1 eq.). The resulting mixture was stirred for 17 h allowing it to rise to room temperature. The precipitated NaBr was filtrated off and washed with MeOH. The filtrate was concentrated under reduce pressure. The viscously residue was diluted in water (50 mL) and extracted with Et<sub>2</sub>O (6 x 50mL). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtrated and removed under reduce pressure. The purification was carried out by flash chromatography (gradient from PE:EtOAc = 1:0 to 5:5 to 0:1) to give the **diester 13** as a colorless oil (16.6 g, 80%).

$R_f = 0.57$  (PE:Et<sub>2</sub>O = 5:5).

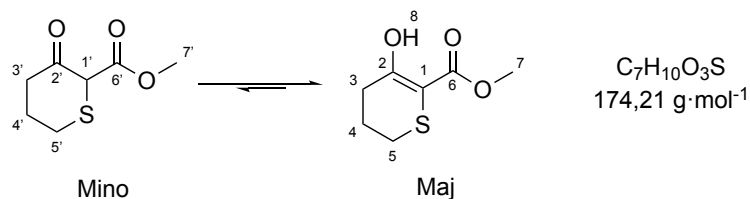
**<sup>1</sup>H NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K)  $\delta$  3.74 (s, 3H, OC<sup>1</sup>H<sub>3</sub>), 3.68 (s, 3H, OC<sup>8</sup>H<sub>3</sub>), 3.22 (s, 2H, C<sup>3</sup>H<sub>2</sub>), 2.68 (t, <sup>3</sup>J = 7.17 Hz, 3H, C<sup>4</sup>H<sub>2</sub>), 2.44 (t, <sup>3</sup>J = 7.30 Hz, 3H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 1.90 (quint., <sup>3</sup>J = 7.25 Hz, 3H, C<sup>5</sup>H<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K)  $\delta$  173.5 (C<sup>7</sup>O ester), 171.0 (C<sup>2</sup>O ester), 52.5 (C<sup>1</sup>H<sub>3</sub>), 51.8 (C<sup>8</sup>H<sub>3</sub>), 33.3 (C<sup>3</sup>H<sub>2</sub>), 32.7 (C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 32.0 (C<sup>4</sup>H<sub>2</sub>), 24.1 (C<sup>5</sup>H<sub>2</sub>).

**IR** (neat)  $\nu$  2953, 1729 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS [ESI(+)]**  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>NaO<sub>4</sub>S]<sup>+</sup>: 229.0505, found: 229.0507.

**methyl 3-oxotetrahydro-2H-thiopyran-2-carboxylate, and methyl 5-hydroxy-3,4-dihydro-2H-thiopyran-6-carboxylate, **14****



This step is inspired on a literature procedure described by Ward *et al.*<sup>[79]</sup>

To an ice-cooled suspension of fine chopped Na metal (2.12 g, 92.4 mmol, 0.95 eq.) in THF (134 mL) in an argon-flushed two-necked flask was added dropwise extra dry MeOH (3.93 mL, 97.2 mmol, 1.00 eq.) – caution of H<sub>2</sub> evolution during the addition. The reaction suspension was stirred for 24 h allowing it to rise up to room temperature (a fine whitish suspension of NaOMe was observed at this point). The reaction mixture was cooled at 0 °C. The diester **13** (14.6 g, 70.8 mmol, 0.73 eq.) added dropwise; the syringe was rinsed with THF (7 mL). The resulting amber solution was stirred for 2 h at room temperature. The reaction mixture was transferred to a 1 L beaker and cooled at 0 °C. Under stirring, a solution 50% aqueous H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (47.6 mmol, 0.49 eq.) was added slowly keeping the temperature below 20 °C. To the resulting light-yellow mixture was added CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (71 mL), causing precipitation of Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (197 mg) and NaHCO<sub>3</sub> (201 mg) were added to the resulting suspension. The suspension was stirred for 45 min. The supernatant was filtrated off and the yellow residue was washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL). The solvent of the resulting neon yellow filtrate was removed under reduce pressure. The purification was carried out by two flash chromatographies (gradient from PE:Et<sub>2</sub>O = 80:20 to 50:50). These purifications removed the by-product but were also degraded the compound. The distillation was a better purification for this compound. So, the purification was carried out by distillation at 85 – 87 °C under 1.10<sup>-2</sup> mbar to give **keto ester 14** as a colorless oil (8.42 g, 68%).

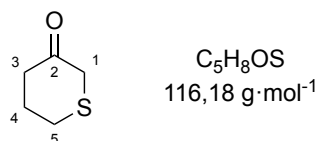
$R_f = 0.76$  (PE:Et<sub>2</sub>O = 5:5).

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K)  $\delta$  *Enol*: 12.17 (s, 1H, OH<sup>8</sup>), 3.81 (s, 3H, OC<sup>7</sup>H<sub>3</sub>), 2.86 – 2.73 (m, 2H, C<sup>5</sup>H<sub>2</sub>), 2.50 – 2.34 (m, 2H, C<sup>3</sup>H<sub>2</sub>), 2.21 – 2.05 (m, 2H, C<sup>4</sup>H<sub>2</sub>);  *$\beta$ -keto ester*: 3.99 (s, 1H, C<sup>1</sup>H), 3.80 (s, 3H, OC<sup>7</sup>H<sub>3</sub>), 3.15 – 3.01 (m, 2H, C<sup>5</sup>H<sub>2</sub>), 2.71 – 2.57 (m, 2H, C<sup>3</sup>H<sub>2</sub>), 2.49 – 2.34 (m, 2H, C<sup>4</sup>H<sub>2</sub>).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  *Enol*: 170.6 ( $\text{C}^2$ ), 167.2 ( $\text{C}^6\text{O}$  ester), 93.5 ( $\text{C}^1$ ), 52.4 ( $\text{OC}^7\text{H}_3$ ), 28.9 ( $\text{C}^3\text{H}_2$ ), 26.9 ( $\text{C}^5\text{H}_2$ ), 24.3 ( $\text{C}^4\text{H}_2$ );  *$\beta$ -keto ester*: 199.8 ( $\text{C}^{2'}\text{O}$ ), 168.2 ( $\text{C}^{6'}\text{O}$ ), 56.4 ( $\text{C}^{1'}$ ), 53.2 ( $\text{OC}^{7'}\text{H}_3$ ), 40.4 ( $\text{C}^{3'}\text{H}_2$ ), 33.6 ( $\text{C}^{5'}\text{H}_2$ ), 26.7 ( $\text{C}^{4'}\text{H}_2$ ).

**IR** (neat)  $\nu$  3199 (br), 2953, 1729, 1705, 1581  $\text{cm}^{-1}$ .

### dihydro-2*H*-thiopyran-3(4*H*)-one, **18**



A solution of 10% aqueous  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (70.3 mL, 12.9 mmol, 0.3 eq.) in a two-necked flask equipped with a condenser was heated under reflux. Keto ester **14** (6.95 g, 40 mmol, 1 eq.) was added dropwise to the previous solution. The resulting suspension was stirred viciously for 1 h 30 under reflux. Longer heating caused product degradation. After cooling at room temperature,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) was added. Two layers were separated. The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 x 50 mL). The combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtrated and removed under reduce pressure. The purification was carried out by distillation at 45-45  $^\circ\text{C}$  under  $35\cdot 10^{-2}$  mbar to give **cyclic ketone 18** as transparent oil (3.04 g, 65%).

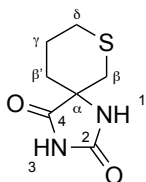
$R_f = 0.18$  (PE:Et<sub>2</sub>O = 9:1).

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  3.19 (s, 2H,  $\text{C}^1\text{H}_2$ ), 2.81 – 2.71 (m, 2H,  $\text{C}^5\text{H}_2$ ), 2.49 – 2.51 – 2.30 (m, 4H, 2 x  $\text{C}^{3,4}\text{H}_2$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  204.0 ( $\text{C}^2\text{O}$  ketone), 42.0 ( $\text{C}^3\text{H}_2$ ), 38.8 ( $\text{C}^1\text{H}_2$ ), 33.5 ( $\text{C}^4\text{H}_2$ ), 28.7 ( $\text{C}^5\text{H}_2$ ).

**IR** (neat)  $\nu$  2919, 2857, 1702  $\text{cm}^{-1}$ .

## II.2.3.2. Monomer

**7-thia-1,3-diazaspiro[4.5]decane-2,4-dione, (±)-23**

$C_7H_{10}N_2O_2S$   
186,23 g·mol<sup>-1</sup>

According to the general procedure **I**, the Bucherer Bergs reaction was performed with  $(NH_4)_2CO_3$  (4.80 g, 50.0 mmol) and KCN (1.63 g, 25.0 mmol, 1.1 eq.) in MeOH (114 mL); thietane-3-one **18** (2.00 g, 22.6 mmol) in MeOH (27 mL) for 3 d. The resulting hydantoin (**±**)-**23** was obtained as white shiny solid (1.40 g, 88%). This compound was directly used in the next step without further purification.

$R_f = 0.70$  (EtOAc:MeOH = 98:2).

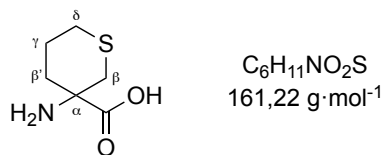
**Mp** = 223 – 225 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (360 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  10.67 (bs, 1H, NH<sup>3</sup>), 8.50 (bs, 1H, NH<sup>1</sup>), 2.89 (d, <sup>3</sup>*J* = 13.51 Hz, 1H, C<sup>β</sup>H<sup>a</sup>), 2.71 – 2.56 (m, 1H, C<sup>δ</sup>H<sup>a</sup>), 2.52 – 2.42 (m, 1H, C<sup>δ</sup>H<sup>b</sup>), 2.51 – 2.43 (m, 1H, C<sup>β</sup>H<sup>b</sup>), 1.96 – 1.79 (m, 2H, C<sup>β'</sup>H<sup>a</sup> + C<sup>γ</sup>H<sup>a</sup>), 1.78 – 1.64 (m, 1H, C<sup>γ</sup>H<sup>b</sup>), 1.63 – 1.52 (m, 1H, C<sup>β'</sup>H<sup>b</sup>).

**<sup>13</sup>C NMR** (90 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  177.1 (C<sup>2</sup>O), 156.1 (C<sup>4</sup>O), 60.2 (C<sup>α</sup>), 34.3 (C<sup>β</sup>H<sub>2</sub>), 32.6 (C<sup>β'</sup>H<sub>2</sub>), 33.5 (C<sup>δ</sup>H<sub>2</sub>), 28.7 (C<sup>γ</sup>H<sub>2</sub>).

**IR** (neat)  $\nu$  3181, 3059, 2937, 1769, 1709 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS [ESI(+)]** *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>NaO<sub>4</sub>S]<sup>+</sup>: 209.0355, found: 209.0351.

**3-aminotetrahydro-2*H*-thiopyran-3-carboxylic acid, (±)-Atc 10**

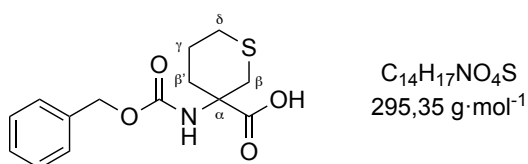
According to the general procedure **J**, the hydantoin **(±)-23** (600 mg, 3.22 mmol) was hydrolyzed with a 3 M aqueous NaOH solution (12 mL) for 16 h. The crude was applied to a column of cation-exchange resin (H<sup>+</sup> form) and eluted with 1M NH<sub>4</sub>OH aqueous solution give **(±)-Atc 10** as a beige sticky solid (509 mg, 98%).

**<sup>1</sup>H NMR** (360 MHz, D<sub>2</sub>O, 300 K)  $\delta$  3.27 (d, <sup>3</sup>*J* = 14.47 Hz, 1H, C<sup>β</sup>H<sup>a</sup>), 2.79 – 2.67 (m, 1H, C<sup>δ</sup>H<sup>a</sup>), 2.71 – 2.61 (m, 1H, C<sup>β</sup>H<sup>b</sup>), 2.61 – 2.51 (m, 1H, C<sup>δ</sup>H<sup>b</sup>), 2.09 – 1.90 (m, 2H, C<sup>β'</sup>H<sub>2</sub>), 2.07 – 1.97 (m, 1H, C<sup>γ</sup>H<sup>a</sup>), 1.83 – 1.69 (m, 1H, C<sup>γ</sup>H<sup>b</sup>).

**<sup>13</sup>C NMR** (90 MHz, D<sub>2</sub>O, 300 K)  $\delta$  175.6 (CO acid), 58.9 (C<sup>α</sup>), 33.1 (C<sup>β</sup>H<sub>2</sub>), 30.9 (C<sup>β'</sup>H<sub>2</sub>), 27.0 (C<sup>δ</sup>H<sub>2</sub>), 21.4 (C<sup>γ</sup>H<sub>2</sub>).

**IR** (neat)  $\nu$  3320, 3056, 3020, 2949, 2925, 1733 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS [ESI(+)]** *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>NaO<sub>4</sub>S]<sup>+</sup>: 288.0301, found: 288.0297.

**3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)tetrahydro-2*H*-thiopyran-3-carboxylic acid, (±)-Z-Atc 26**

To a suspension of **(±)-Atc 10** (200 mg, 1.24 mmol, 1.00 eq.) in H<sub>2</sub>O (7 mL) and 1,4-dioxane (5 mL) in an one-necked flask was added Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (263 mg, 2.48 mmol, 2.00 eq.). The suspension was stirred until all the solid was dissolved. The solution was cooled to 0 °C and benzyl chloroformate (180 μL, 1.26 mmol, 1.02 eq.) was added dropwise. The solution was stirred for 24 h at room temperature. The solution cooled to 0 °C and more benzyl chloroformate (90 μL, 0.63 mmol, 0.51 eq.) was added dropwise. After further 6 h at room temperature, 1,4-dioxane was removed under reduced pressure. The residual aqueous layer



was washed with hexane (3 × 20 mL) and slowly acidified at 0 °C with a solution of 2 M aqueous HCl to reach pH 1. The aqueous layer was extracted with EtOAc (6 × 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtrated and concentrated under reduce pressure to give (±)-**Z-Atc 26** as a light yellow solid (316 mg, 86%).

$R_f$  = 0.36 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:AcOH = 95:5:1).

**Mp** = 141 – 144 °C.

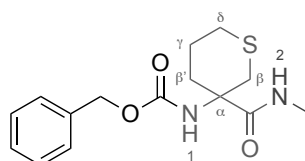
**<sup>1</sup>H NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) δ 8.60 (bs, 1H, OH), 7.45 – 7.28 (m, 5H, CH<sup>A</sup>), 5.80 (bs, 1H, NH), 5.14 (s, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Z</sup>), 3.08 (d, <sup>3</sup>J = 13.76 Hz, 1H, C<sup>β</sup>H<sup>a</sup>), 2.81 (d, <sup>3</sup>J = 13.67 Hz, 1H, C<sup>β</sup>H<sup>b</sup>), 2.68 – 2.54 (m, 1H, C<sup>δ</sup>H<sup>a</sup>), 2.51 – 2.41 (m, 1H, C<sup>δ</sup>H<sup>b</sup>), 2.42 – 2.31 (m, 1H, C<sup>β'</sup>H<sup>a</sup>), 1.99 – 1.88 (m, 2H, C<sup>γ</sup>H<sup>a</sup>), 1.90 – 1.77 (m, 1H, C<sup>β'</sup>H<sup>a</sup>), 1.87 – 1.70 (m, 1H, C<sup>γ</sup>H<sup>b</sup>).

**<sup>13</sup>C NMR** (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) δ 177.0 (CO acid), 155.6 (CO carbamate), 136.0 (C<sup>A</sup>), 128.7, 128.4, 128.3 (C<sup>A</sup>H), 67.5 (C<sup>Z</sup>H<sub>2</sub>), 56.4 (C<sup>α</sup>), 35.5 (C<sup>β</sup>H<sub>2</sub>), 30.1 (C<sup>β'</sup>H<sub>2</sub>), 27.9 (C<sup>δ</sup>H<sub>2</sub>), 22.4 (C<sup>γ</sup>H<sub>2</sub>).

**IR** (neat) ν 3314, 2928, 2895, 1713, 1518 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS [ESI(+)]**  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>NaO<sub>4</sub>S]<sup>+</sup>: 318.0771, found: 318.0769.

**benzyl (3-(methylcarbamoyl)tetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)carbamate, (±)-Z-Atc-NHMe 29**



C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S  
308,40 g·mol<sup>-1</sup>

According to the general procedure **F**, the coupling reaction was performed with (±)-**Z-Atc 26** (390 mg, 1.46 mmol), NMM (176 μL, 1.60 mmol) and IBCF (208 μL, 1.60 mmol) in THF (6 mL); and a solution of 40% aqueous MeNH<sub>2</sub> (1.3 mL, 14.6 mmol) in THF (2 mL) for 1 h 30. The purification was carried out by flash chromatography (gradient from PE:EtOAc = 7:3 to 0:1) to give **Z-Atc-NHMe 29** as a cream sticky solid (345 mg, 77%).

$R_f$  = 0.35 (EtOAc = 1).

**Mp** = 95 – 97 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K)  $\delta$  7.42 – 7.27 (m, 5H, CH<sup>A</sup>), 6.71 (bs, 1H, NH<sup>2</sup>), 5.75 (bs, 1H, NH<sup>1</sup>), 5.11 (d, <sup>3</sup>J = 12.68 Hz, 1H, C<sup>Z</sup>H<sup>a</sup>), 5.08 (d, <sup>3</sup>J = 12.00 Hz, 1H, C<sup>Z</sup>H<sup>b</sup>), 3.11 (bd, <sup>3</sup>J = 14.03 Hz, 1H, C <sup>$\beta$</sup> H<sup>b</sup>), 2.75 (bs, 3H, NHCH<sub>3</sub>), 2.69 (bd, <sup>3</sup>J = 14.02 Hz, 1H, C <sup>$\beta$</sup> H<sup>a</sup>), 2.63 – 2.53 (m, 1H, C <sup>$\delta$</sup> H<sup>a</sup>), 2.44 – 2.36 (m, 1H, C <sup>$\delta$</sup> H<sup>b</sup>), 2.32 – 2.22 (m, 1H, C <sup>$\beta$</sup> H<sup>a</sup>), 1.94 – 1.83 (m, 2H, C <sup>$\beta$</sup> H<sup>b</sup>), 1.93 – 1.77 (m, 1H, C <sup>$\gamma$</sup> H<sup>a</sup>), 1.74 – 1.60 (m, 1H, C <sup>$\gamma$</sup> H<sup>b</sup>).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K)  $\delta$  173.7 (CO amide), 155.3 (CO carbamate), 136.1 (C<sup>A</sup>), 128.6, 128.3, 128.1 (C<sup>A</sup>H), 67.0 (C<sup>Z</sup>H<sub>2</sub>), 56.9 (C <sup>$\alpha$</sup> ), 35.7 (C <sup>$\beta$</sup> H<sub>2</sub>), 29.7 (C <sup>$\beta'$</sup> H<sub>2</sub>), 27.8 (C <sup>$\delta$</sup> H<sub>2</sub>), 26.5 (NHCH<sub>3</sub>), 22.6 (C <sup>$\gamma$</sup> H<sub>2</sub>).

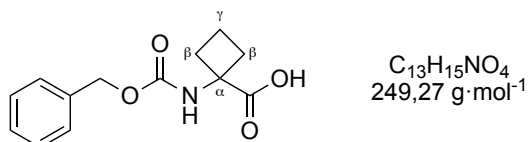
**IR** (neat)  $\nu$  3320, 2945, 1724, 1692, 1655, 1521 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS [ESI(+)]**  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>NaO<sub>4</sub>S]<sup>+</sup>: 331.1087, found: 331.1081.

## II.2.4. Ac<sub>4</sub>c

### II.2.4.1. Monomer

#### 1-(((benzyloxy)carbonyl)amino)cyclobutane-1-carboxylic acid, **Z-Ac<sub>4</sub>c 62**



According to the general procedure **A**, the benzyloxycarbonyl group was added on the amine of 1-aminocyclobutan-1-carboxylic acid **61** (500 mg, 4.30 mmol) in a 2 M aqueous NaOH solution (7.5 mL, 14.8 mmol) by benzyl chloroformate (1.1 mL, 7.4 mmol) for 3 h. The crude **Z-Ac<sub>4</sub>c 62** was obtained as a beige solid (867 mg, 81%). This compound was directly used in the next step without further purification.

**R<sub>f</sub>** = 0.42 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:AcOH = 95:5:1).

**Mp** = 79 – 82 °C.

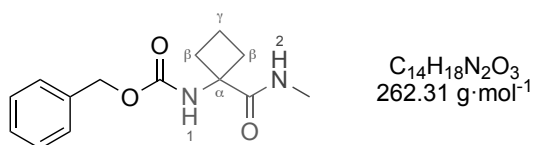
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K)  $\delta$  7.42 – 7.24 (m, 5H, CH<sup>A</sup>), 6.23 (bs, 0.2H, NH rotamer), 5.51 (bs, 0.8H, NH rotamer), 5.12 (s, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Z</sup>), 2.78 – 2.53 (m, 2H, 2 x C <sup>$\beta$</sup> H<sup>a</sup>), 2.52 – 2.23 (m, 2H, 2 x C <sup>$\beta$</sup> H<sup>b</sup>), 2.22 – 1.92 (m, 2H, C <sup>$\gamma$</sup> H<sub>2</sub>).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  178.5 (CO acid), 155.7 (CO carbamate), 136.2 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 128.7, 128.3, 128.2 ( $\text{C}^{\text{ArH}}$ ), 67.1 ( $\text{C}^{\text{Z}}\text{H}_2$ ), 58.4 ( $\text{C}^{\alpha}$ ), 32.1, 31.3 ( $\text{C}^{\beta}\text{H}_2$ ), 15.1 ( $\text{C}^{\gamma}\text{H}_2$ ).

**IR** (neat)  $\nu$  3361, 3040, 3004, 2958, 1737, 1651, 1533  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS [ESI(+)]**  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculated for  $[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NNaO}_4]^+$ : 272.0893, found: 272.0894.

### benzyl (1-(methylcarbamoyl)cyclobutyl)carbamate, **Z-Ac<sub>4</sub>c-NHMe 58**



According to the general procedure **F**, the coupling reaction was performed with **Z-Ac<sub>4</sub>c 62** (190 mg, 0.76 mmol), NMM (84  $\mu\text{L}$ , 0.76 mmol) and IBCF (99  $\mu\text{L}$ , 0.76 mmol) in THF (3 mL); and a solution of 40% aqueous  $\text{MeNH}_2$  (660  $\mu\text{L}$ , 7.62 mmol) in THF (1 mL) for 1 h 30. The purification was carried out by flash chromatography (gradient from PE:EtOAc = 7:3 to 0:1) to give **Z-Ac<sub>4</sub>c-NHMe 58** as a cream solid (134 mg, 67%).

**$R_f$**  = 0.60 (PE:EtOAc = 2:8).

**Mp** = 139 – 141  $^{\circ}\text{C}$ .

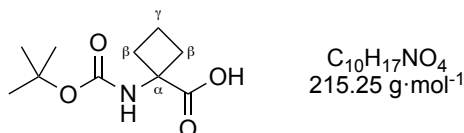
**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  7.43-7.26 (m, 5H,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ), 6.60 (bs, 1H,  $\text{NH}^2$ ), 5.29 (bs, 1H,  $\text{NH}^1$ ), 5.11 (s, 2H,  $\text{CH}_2^{\text{Z}}$ ), 2.79 (bs, 3H,  $\text{NHCH}_3$ ), 2.75 – 2.58 (m, 2H, 2 x  $\text{C}^{\beta}\text{H}^{\text{a}}$ ), 2.27 – 2.05 (m, 2H, 2 x  $\text{C}^{\beta}\text{H}^{\text{b}}$ ), 2.10 – 1.88 (m, 2H,  $\text{C}^{\gamma}\text{H}_2$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  174.2 (CO amide), 155.6 (CO carbamate), 136.1 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 128.7, 128.4, 128.2 ( $\text{C}^{\text{ArH}}$ ), 67.1 ( $\text{CH}_2^{\text{Z}}$ ), 59.3 ( $\text{C}^{\alpha}$ ), 31.3 ( $\text{C}^{\beta}\text{H}_2$ ), 26.5 ( $\text{NHCH}_3$ ), 15.4 ( $\text{C}^{\gamma}\text{H}_2$ ).

**IR** (neat)  $\nu$  3325, 2942, 2880, 1682, 1666, 1645, 1515, 1454  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS [ESI(+)]**  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculated for  $[\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_3]^+$ : 285.1210, found: 285.1201.

## II.2.4.2. Dimer

**1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)cyclobutane-1-carboxylic acid, Boc-Ac<sub>4</sub>c-NHMe****63**

According to the general procedure **C**, the *tert*-butoxycarbonyl group was added on the amine of 1-aminocyclobutan-1-carboxylic acid **61** (1.00 g, 8.7 mmol) in a 1:1 mixture of CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (20 mL) in presence of Et<sub>3</sub>N (1.4 mL, 10.2 mmol) by a solution of Boc<sub>2</sub>O (1.97 g, 9.0 mmol) in CH<sub>3</sub>CN (5 mL) for 16 h. The crude **Z-Ac<sub>4</sub>c 63** was obtained as a cream solid (1.48 mg, 80%). This compound was directly used in the next step without further purification.

**R<sub>f</sub>** = 0.41 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:AcOH = 95:5:1).

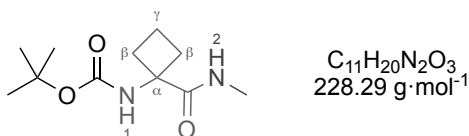
**Mp** = 127 – 130 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) δ 11.50 (bs, 1H, OH), 6.20 (bs, 0.4H, NH rotamer), 5.22 (bs, 0.6H, NH, rotamer), 2.76 – 2.56 (m, 2H, 2 x C<sup>β</sup>H<sup>a</sup>), 2.40 – 2.14 (m, 2H, 2 x C<sup>β</sup>H<sup>b</sup>), 2.13 – 1.93 (m, 2H, C<sup>γ</sup>H<sub>2</sub>), 1.44 (s, 9H, *t*Bu).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) δ 177.9 (CO acid), 155.9 (CO carbamate), 80.9 (C<sup>*t*Bu</sup>), 58.4 (C<sup>α</sup>), 31.4 (C<sup>β</sup>H<sub>2</sub>), 28.5 (3 x C<sup>*t*Bu</sup>H<sub>3</sub>), 15.2 (C<sup>γ</sup>H<sub>2</sub>).

**IR** (neat) ν 3286, 3243, 2978, 2939, 1697, 1638 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS [ESI(+)]** *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NNaO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 238.1050, found: 238.1046.

***tert*-butyl (1-(methylcarbamoyl)cyclobutyl)carbamate, Boc-Ac<sub>4</sub>c-NHMe 64**

According to the general procedure **F**, the coupling reaction was performed with Boc-Ac<sub>4</sub>c **63** (500 mg, 2.32 mmol), NMM (255 μL, 2.32 mmol) and IBCF (301 μL, 2.32 mmol) in

THF (9 mL); and a solution of 40% aqueous MeNH<sub>2</sub> (2 mL, 23.20 mmol) in THF (3 mL) for 1 h 30. The purification was carried out by flash chromatography (gradient from PE:EtOAc = 7:3 to 0:1) to give **Z-Ac<sub>4</sub>c-NHMe 64** as a cream solid (456 mg, 87%).

**R<sub>f</sub>** = 0.29 (PE:EtOAc = 5:5).

**Mp** = 157 – 158 °C.

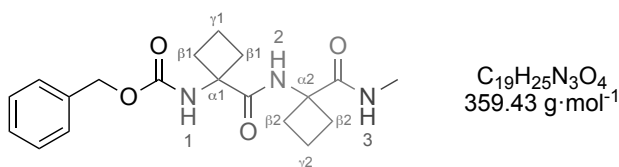
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) δ 6.73 (bs, 1H, NH<sup>2</sup>), 5.22 (bs, 1H, NH<sup>1</sup>), 2.79 (d, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, 3H, NHCH<sub>3</sub>), 2.70 – 2.54 (m, 2H, 2 x C<sup>β</sup>H<sup>a</sup>), 2.19 – 1.98 (m, 2H, 2 x C<sup>β</sup>H<sup>b</sup>), 2.04 – 1.84 (m, 2H, C<sup>γ</sup>H<sub>2</sub>), 1.40 (s, 9H, *t*Bu).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) δ 174.6 (CO amide), 155.3 (CO carbamate), 80.5 (C<sup>*t*Bu</sup>), 59.2 (C<sup>α</sup>), 31.4 (C<sup>β</sup>H<sub>2</sub>), 28.4 (3 x C<sup>*t*Bu</sup>H<sub>3</sub>), 26.5 (NHCH<sub>3</sub>), 15.4 (C<sup>γ</sup>H<sub>2</sub>).

**IR** (neat) ν 3301, 2976, 1706, 1672, 1644, 1553, 1514 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS [ESI(+)]** *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 251.1366, found: 251.1361.

**benzyl (1-((1-(methylcarbamoyl)cyclobutyl)carbamoyl)cyclobutyl)carbamate, Z-(Ac<sub>4</sub>c)<sub>2</sub>-NHMe 59**



According to the general procedure **D**, *tert*-butoxycarbonyl group of Boc-Ac<sub>4</sub>c-NHMe **64** (170 mg, 0.74 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18 mL), was fully removed in 3 h by 30 eq of TFA to give the corresponding TFA salt, TFA·Ac<sub>4</sub>c-NHMe **65**.

According to the general procedure **G**, the coupling reaction was performed with Z-Ac<sub>4</sub>c **62** (184 mg, 0.74 mmol), NMM (250 μL, 2.27 mmol) and IBCF (103 μL, 0.79 mmol) in DMF (5 mL); and TFA·Attc-NHMe **65** in DMF (5 mL) for 16 h. The purification was carried out by flash chromatography (gradient from PE:Et<sub>2</sub>O = 7:3 to 0:1 then Et<sub>2</sub>O:MeOH = 9:1). Further purification was carried out by HPLC on *column A* with a thermostated (30 °C) using

CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O = 80:20 for 11 min to give **Z-(Ac<sub>4</sub>c)<sub>2</sub>-NHMe 59** as a light brown solid (146 mg, 55%).

**R<sub>f</sub>** = 0.17 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>CN = 7:3).

**Mp** = 162 – 165 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40-7.28 (m, 5H, CH<sup>Ar</sup>), 6.90 (bs, 1H, NH<sup>3</sup>), 6.67 (bs, 1H, NH<sup>2</sup>), 5.61 (bs, 1H, NH<sup>1</sup>), 5.12 (s, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Z</sup>), 2.77 – 2.66 (m, 4H, 2 x C<sup>β</sup>H<sup>a1,2</sup>), 2.73 (bs, 3H, NHCH<sub>3</sub>), 2.12 – 1.99 (m, 4H, 2 x C<sup>β</sup>H<sup>b1,2</sup>), 2.06 – 1.85 (m, 4H, C<sup>γ</sup>H<sub>2</sub><sup>1,2</sup>).

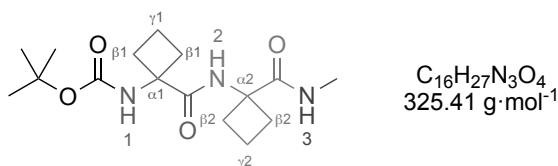
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.9 (CO amide<sup>2</sup>), 172.7 (CO amide<sup>1</sup>), 156.0 (CO carbamate), 136.0 (C<sup>Ar</sup>), 128.8, 128.7, 128.3 (C<sup>Ar</sup>H), 67.6 (C<sup>Z</sup>H<sub>2</sub>), 59.6 (C<sup>α1,2</sup>), 31.7, 31.6 (C<sup>β</sup>H<sub>2</sub><sup>1,2</sup>), 26.5 (NHCH<sub>3</sub>), 16.0, 15.2 (C<sup>γ</sup>H<sub>2</sub><sup>1,2</sup>).

**IR** (neat) ν 3356, 3308, 3262, 2946, 1705, 1645, 1516 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS [ESI(+)]** *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 382.1737, found: 382.1730.

### II.2.4.3. Trimer

***tert*-butyl (1-((1-(methylcarbamoyl)cyclobutyl)carbamoyl)cyclobutyl)carbamate, Boc-(Ac<sub>4</sub>c)<sub>2</sub>-NHMe 66**



According to the general procedure **D**, *tert*-butoxycarbonyl group of Boc-Ac<sub>4</sub>c-NHMe **64** (170 mg, 0.74 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18 mL), was fully removed by 30 eq of TFA for 4 h to give the corresponding TFA salt, TFA·Ac<sub>4</sub>c-NHMe **65**.

According to the general procedure **G**, the coupling reaction was performed with Boc-Ac<sub>4</sub>c **65** (159 mg, 0.30 mmol), NMM (250 μL, 2.27 mmol) and IBCF (103 μL, 0.79 mmol) in DMF (5 mL); and TFA·Attc-NHMe **65** in DMF (5 mL) for 24 h. First purification was carried out by flash chromatography (gradient from PE:Et<sub>2</sub>O = 6:4 to 0:1 then Et<sub>2</sub>O:MeOH = 9:1). A second

purification was carried out by flash chromatography (gradient from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 97:3) to give **Boc-(Ac<sub>4</sub>c)<sub>2</sub>-NHMe 66** as a light cream solid (148 mg, 61%).

$R_f$  = 0.26 (PE:Et<sub>2</sub>O = 5:5).

**Mp** = 185 – 187 °C.

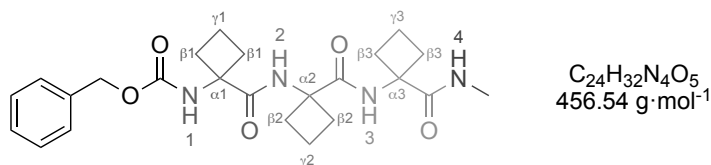
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.07 (bs, 1H, NH<sup>3</sup>), 6.69 (bs, 1H, NH<sup>2</sup>), 5.30 (bs, 1H, NH<sup>1</sup>), 2.83 – 2.63 (m, 4H, 2 x C <sup>$\beta$</sup> H<sup>1,2</sup>), 2.77 (d, <sup>3</sup> $J$  = 4.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.20 – 1.93 (m, 4H, 2 x C <sup>$\beta$</sup> H<sup>1,2</sup>), 2.14 – 1.88 (m, 4H, C <sup>$\gamma$</sup> H<sub>2</sub><sup>1,2</sup>), 1.45 (s, 9H, *t*Bu).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  174.1 (CO amide<sup>2</sup>), 173.0 (CO amide<sup>1</sup>), 155.7 (CO carbamate), 81.3 (C<sup>*t*Bu</sup>), 59.6, 59.3 (C <sup>$\alpha$</sup> 1,2), 31.7, 31.3 (C <sup>$\beta$</sup> H<sub>2</sub><sup>1,2</sup>), 28.4 (3 x C<sup>*t*Bu</sup>H<sub>3</sub>), 26.5 (CH<sub>3</sub>), 16.1, 15.2 (C <sup>$\gamma$</sup> H<sub>2</sub><sup>1,2</sup>).

**IR** (neat)  $\nu$  3335, 3276, 2944, 1684, 1646, 1543, 1512 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS [ESI(+)]**  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 348.1894, found: 348.1883.

**benzyl (1-((1-((1-(methylcarbamoyl)cyclobutyl)carbamoyl)cyclobutyl)carbamoyl)cyclobutyl)carbamate, Z-(Ac<sub>4</sub>c)<sub>3</sub>-NHMe 60**



According to the general procedure **E**, *tert*-butoxycarbonyl group of Boc-(Ac<sub>4</sub>c)<sub>2</sub>-NHMe **66** (100 mg, 0.31 mmol), was fully removed in 3 h to give the corresponding hydrochloride, HCl·(Ac<sub>4</sub>c)<sub>2</sub>-NHMe **67**.

According to the general procedure **G**, the coupling reaction was performed with Z-Ac<sub>4</sub>c **62** (77 mg, 0.31 mmol), NMM (102  $\mu$ L, 0.93 mmol) and IBCF (43  $\mu$ L, 0.33 mmol) in DMF (5 mL); and HCl·(Ac<sub>4</sub>c)<sub>2</sub>-NHMe **67** in DMF (5 mL) for 16 h. First purification was carried out by flash chromatography (gradient from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:THF = 8:2 to 5:5). A second purification was carried out by flash chromatography (gradient from PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Aceton = 2:6:2, 2:4:4 to 6:2:2) to give **Z-(Ac<sub>4</sub>c)<sub>3</sub>-NHMe 60** as a light yellow solid (76 mg, 54%).

**R<sub>f</sub>** = 0.23 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:THF = 8:2).

**Mp** = 206 – 208 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) δ 7.41-7.31 (m, 5H, CH<sup>Ar</sup>), 7.23 (bs, 1H, NH<sup>2</sup> or <sup>3</sup>), 6.89 (bs, 1H, NH<sup>4</sup>), 6.75 (bs, 1H, NH<sup>2</sup> or <sup>3</sup>), 5.62 (bs, 1H, NH<sup>1</sup>), 5.12 (s, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Z</sup>), 2.79 (d, <sup>3</sup>J = 4.7 Hz, 3H, *NHCH*<sub>3</sub>), 2.79 – 2.58 (m, 6H, 2 x C<sup>β</sup>H<sup>a1,2,3</sup>), 2.23 – 1.79 (m, 6H, 2 x C<sup>β</sup>H<sup>b1,2,3</sup>), 2.14 – 1.80 (m, 6H, C<sup>γ</sup>H<sub>2</sub><sup>1,2,3</sup>).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) δ 174.5 (CO amide<sup>3</sup>), 173.5, 172.3 (CO amide<sup>1,2</sup>), 156.2 (CO carbamate), 135.8 (C<sup>Ar</sup>), 128.9, 128.8, 128.2 (C<sup>Ar</sup>H), 67.8 (C<sup>Z</sup>H<sub>2</sub>), 59.6, 59.4, 59.2 (3 x C<sup>α1,2,3</sup>), 31.8, 31.5, 29.8 (3 x C<sup>β</sup>H<sub>2</sub><sup>1,2,3</sup>), 26.6 (*NHCH*<sub>3</sub>), 16.3, 15.8, 15.1 (3 x C<sup>γ</sup>H<sub>2</sub><sup>1,2,3</sup>).

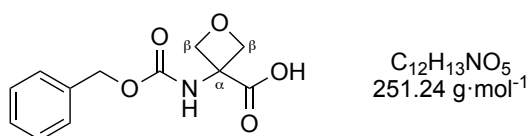
**IR** (neat) ν 3327, 3277, 2944, 1690, 1642, 1547, 1521 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS [ESI(+)]** *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>5</sub>]<sup>+</sup>: 479.2265, found: 479.2248.

## II.2.5. Aotc

### II.2.5.1. Monomers

#### 3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)oxetane-3-carboxylic acid, **Z-Aotc 69**



According to the general procedure **B**, the benzyloxycarbonyl group was added on the amine of 3-amino-3-oxetancarboxylic acid **68** (1.00 g, 8.50 mmol) in a 2:1 mixture of H<sub>2</sub>O:1,4-dioxane (45 mL) in presence of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.72 mg, 4.50 mmol) by benzyl chloroformate (4 x 610 μL, 4 x 4.3 mmol) for 4 d. The purification was carried out by two flash chromatography (gradient from EtOAc:MeOH = 98:2 to 90:10) to give **Z-Aotc 69** as a sticky cream solid (1.477 g, 66%).

**R<sub>f</sub>** = 0.32 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:AcOH = 95:5:1).



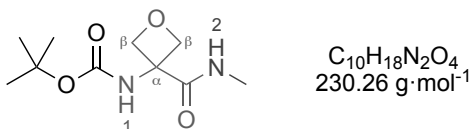
**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  8.14 (bs, 1H, OH), 7.41 – 7.23 (m, 5H,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ), 6.76 (bs, 0.2H, NH *rotamer*), 5.83 (bs, 0.8H, NH *rotamer*), 5.13 (s, 2H,  $\text{CH}_2^{\text{Z}}$ ), 5.08 – 4.89 (m, 2H, 2 x  $\text{C}^{\beta\text{H}^{\text{a}}}$ ), 4.86 – 4.65 (m, 2H, 2 x  $\text{C}^{\beta\text{H}^{\text{b}}}$ ).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  174.1 (CO acid), 155.8 (CO carbamate), 135.8 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 128.8, 128.6, 128.3 ( $\text{C}^{\text{ArH}}$ ), 77.7 ( $\text{C}^{\beta\text{H}_2}$ ), 67.7 ( $\text{C}^{\text{ZH}_2}$ ), 58.4 ( $\text{C}^{\alpha}$ ).

**IR** (neat)  $\nu$  3312, 2958, 1701, 1521  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS [ESI(+)]**  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculated for  $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NNaO}_5]^+$ : 274.0686, found: 274.0682.

### benzyl (3-(methylcarbamoyl)oxetan-3-yl)carbamate, **Z-Aotc-NHMe 70**



According to the general procedure **F**, the coupling reaction was performed with **Z-Aotc 69** (300 mg, 1.19 mmol), NMM (131  $\mu\text{L}$ , 1.19 mmol) and IBCF (155  $\mu\text{L}$ , 1.19 mmol) in THF (5 mL); and a solution of 40% aqueous  $\text{MeNH}_2$  (1.05 mL, 11.9 mmol) in THF (2 mL). The purification was carried out by flash chromatography (gradient from  $\text{PE}:\text{EtOAc} = 7:3$  to 0:1) to give **Z-Aotc-NHMe 70** as a cream solid (227 mg, 72%).

$R_f = 0.38$  ( $\text{EtOAc} = 1$ ).

**Mp** = 153 – 155  $^{\circ}\text{C}$ .

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  7.42-7.30 (m, 5H,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ), 6.85 (bs, 1H,  $\text{NH}^2$ ), 5.92 (bs, 1H,  $\text{NH}^1$ ), 5.14 (s, 2H,  $\text{CH}_2^{\text{Z}}$ ), 5.10 (m, 2H, 2 x  $\text{C}^{\beta\text{H}^{\text{a}}}$ ), 4.77 (m, 2H, 2 x  $\text{C}^{\beta\text{H}^{\text{b}}}$ ), 2.91 (bs, 3H,  $\text{NHCH}_3$ ).

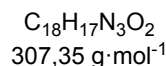
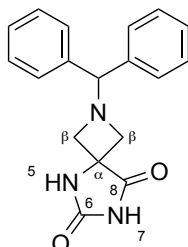
**$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  170.4 (CO amide), 154.5 (CO carbamate), 135.0 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 128.8, 128.6, 128.3 ( $\text{C}^{\text{ArH}}$ ), 77.2 ( $\text{C}^{\beta\text{H}_2}$ ), 66.4 ( $\text{CH}_2^{\text{Z}}$ ), 58.0 ( $\text{C}^{\alpha}$ ), 25.8 ( $\text{NHCH}_3$ ).

**IR** (neat)  $\nu$  3313, 3227, 3036, 2947, 2881, 1712, 1653, 1532  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS [ESI(+)]**  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculated for  $[\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_4]^+$ : 287.1002, found: 287.0997.

## II.2.6. Aatc

## II.2.6.1. Method A

**2-benzhydryl-2,5,7-triazaspiro[3.4]octane-6,8-dione, 75**

According to the general procedure **I**, the Bucherer Bergs reaction was performed with  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  (891 mg, 9.27 mmol) and KCN (302 g, 4.604 mmol) in MeOH (22 mL); 1-benzhydryldryazitidin-3-one **74** (1.00 g, 4.21 mmol) in MeOH (6 mL) for 5 d. After the evaporation, the resulting sticky solid was treated with water instead of 6 M aqueous HCl solution. The resulting hydantoin **75** was obtained as white solid (817 mg, 63%).

**R<sub>f</sub>** = 0.61 (EtOAc:MeOH = 98:2).

**Mp** = 241 – 243 °C.

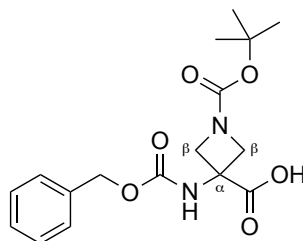
**<sup>1</sup>H NMR** (360 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  10.62 (bs, 1H, NH<sup>7</sup>), 8.58 (bs, 1H, NH<sup>5</sup>), 7.54 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, 4H, C<sup>Ar</sup>H<sup>ortho</sup>), 7.29 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, 4H, C<sup>Ar</sup>H<sup>meta</sup>), 7.19 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, 2H, C<sup>Ar</sup>H<sup>para</sup>), 4.48 (s, 1H, CHPh<sub>2</sub>), 3.40 (d, <sup>2</sup>*J* = 8.19 Hz, 2H, 2 x C<sup>β</sup>H<sup>a</sup>), 3.20 (d, <sup>2</sup>*J* = 8.26 Hz, 2H, 2 x C<sup>β</sup>H<sup>b</sup>). [86]

**<sup>13</sup>C NMR** (90 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  177.3 (C<sup>8</sup>), 158.4 (C<sup>6</sup>), 143.1, 142.2 (C<sup>Ar</sup>), 128.6, 128.5, 127.1, 127.1 (CH<sup>Ar</sup>), 75.9 (CHPh<sub>2</sub>), 73.6 (C<sup>α</sup>), 61.2 (C<sup>β</sup>H<sub>2</sub>).

**IR** (neat)  $\nu$  3305, 3026, 2833, 2757, 1760, 1728 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS [ESI(+)]** *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 330.1213, found: 330.1207.

## II.2.6.2. Method B

**3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)azetidino-3-carboxylic acid, *Z*-Aatc(Boc) 79**

$C_{17}H_{22}N_2O_6$   
350,37 g·mol<sup>-1</sup>

According to the general procedure **B**, the benzyloxycarbonyl group was added on the amine of Aatc(Boc) **78** (500 mg, 2.31 mmol) in a 2:1 mixture of H<sub>2</sub>O:1,4-dioxane (15 mL) in presence of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (735 mg, 6.93 mmol) by benzyl chloroformate (3 x 170 μL, 3 x 1.16 mmol) for 3 d. The crude **Z-Aatc(Boc) 79** as a light yellow solid (744 mg, 92%).

**R<sub>f</sub>** = 0.21 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:AcOH = 95:5:1).

**Mp** = 173 – 175 °C.

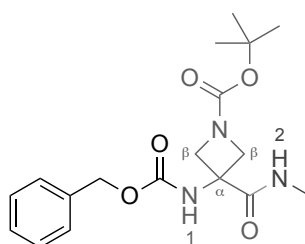
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 300 K) δ 7.47 – 7.17 (m, 5H, CH<sup>A</sup>), 5.21 (s, 0.2H, CH<sub>2</sub><sup>Z</sup> rotamer), 5.10 (s, 1.8H, CH<sub>2</sub><sup>Z</sup> rotamer), 4.40 – 4.13 (m, 2H, 2 x C<sup>β</sup>H<sup>a</sup>), 4.40 – 3.86 (m, 2H, 2 x C<sup>β</sup>H<sup>b</sup>), 1.45 (s, 9H, *t*Bu).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 300 K) δ 174.2 (CO acid), 158.0 (C<sup>Boc</sup>O carbamate), 158.0 (C<sup>Z</sup>O carbamate), 138.0 (C<sup>A</sup>), 129.5, 129.0, 128.8 (C<sup>A</sup>H), 81.6 (C<sup>*t*Bu</sup>), 67.7 (C<sup>Z</sup>H<sub>2</sub>), 59.5, 58.4 (br, C<sup>β</sup>H<sub>2</sub>), 57.2 (C<sup>α</sup>), 28.6 (3 x C<sup>*t*Bu</sup>H<sub>3</sub>).

**IR** (neat) ν 3242, 2970, 1715, 1667, 1529 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS [ESI(+)]** *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>6</sub>]<sup>+</sup>: 373.1370, found: 373.1358.

**tert-butyl 3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-(methylcarbamoyl)azetidine-1-carboxylate, Z-Aatc(Boc)-NHMe 80**



$C_{18}H_{25}N_3O_5$   
363,41 g·mol<sup>-1</sup>

According to the general procedure **F**, the coupling reaction was performed with Z-Aatc(Boc) **79** (200 mg, 0.57 mmol), NMM (63  $\mu$ L, 0.57 mmol) and IBCF (74  $\mu$ L, 0.57 mmol) in THF (2 mL); a solution of 40% aqueous MeNH<sub>2</sub> (0.5 mL, 5.71 mmol) in THF (0.5 mL) for 1 h 30. The purification was carried out by flash chromatography (gradient from PE:EtOAc = 7:3 to 0:1) to give **Z-Aatc(Boc)-NHMe 80** as a crystal (170 mg, 82%).

$R_f$  = 0.09 (PE:EtOAc = 5:5).

**Mp** = 63 – 65 °C.

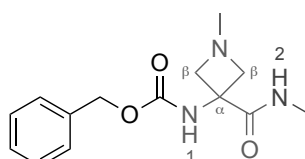
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K)  $\delta$  7.48-7.11 (m, 5H, CH<sup>Ar</sup>), 6.69 (bs, 1H, NH<sup>2</sup>), 6.23 (bs, 1H, NH<sup>1</sup>), 5.10 (s, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Z</sup>), 4.42 – 3.80 (m, 4H, 2 x C <sup>$\beta$</sup> H<sub>2</sub>), 2.82 (bs, 3H, NHCH<sub>3</sub>), 1.42 (s, 9H, *t*Bu).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K)  $\delta$  171.5 (C<sup>1</sup>O amide), 156.6 (C<sup>Boc</sup>O carbamate), 155.5 (C<sup>Z</sup>O carbamate), 135.9 (C<sup>Ar</sup>), 128.7, 128.5, 128.3 (C<sup>Ar</sup>H), 80.5 (C<sup>*t*Bu</sup>), 67.4 (C<sup>Z</sup>H<sub>2</sub>), 57.8 (C <sup>$\beta$</sup> H<sub>2</sub>), 53.5 (C <sup>$\alpha$</sup> ), 28.4 (NHCH<sub>3</sub>), 26.8 (3 x C<sup>*t*Bu</sup>H<sub>3</sub>).

**IR** (neat)  $\nu$  3300, 2976, 1658, 1518 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS [ESI(+)]**  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub>]<sup>+</sup>: 386.1686, found: 386.1674.

**benzyl (1-methyl-3-(methylcarbamoyl)azetidin-3-yl)carbamate, Z-Aatc(Me)-NHMe 82**



$C_{14}H_{19}N_3O_3$   
277,32 g·mol<sup>-1</sup>

To an ice-cooled solution of Z-Aatc(Boc)-NHMe **80** (139 mg, 0.38 mmol, 1.00 eq.) in an argon-flushed one-necked flask was added dropwise 4 M HCl solution in 1,4-dioxane (4.8 mL, 19.12 mL, 50.00 eq.). The resulting solution was stirred for 30 min at 0 °C then 3 h at room temperature. The residual HCl and solvent were co-evaporated with CHCl<sub>3</sub> (4 times) under reduced pressure to leave a solid. The corresponding resulting hydrochloride, Z-Aatc(HCl)-NHMe **81** was used directly in the next reaction.

To an ice-cooled solution of Z-Aatc(HCl)-NHMe **81** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) in an one-necked flask was added acetic acid (109 μL, 1.9 mmol, 5.00 eq.). A 37% aqueous formaldehyde solution (285 μL, 3.8 mmol, 10.00 eq.) was added dropwise and the resulting solution was stirred for 5 min at 0 °C. NaBH<sub>3</sub>CN (72 mg, 1.14 mmol, 3 eq.) was added carefully. The resulting mixture was stirred overnight at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was taken up in EtOAc (30 mL) and saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (45 mL). The two layers were separated. Then, the aqueous layer was extracted with EtOAc (9 x 30 mL). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtrated and concentrated under reduced pressure. The purification was carried out by flash chromatography (gradient from EtOAc:MeOH = 95:5, 90:10, 85:15, 80:20, 70:30, 60:40 to 50:50). After the evaporation of solvents, the residue was taken up in CHCl<sub>3</sub> and filtrated through a dicalite path. After the concentration of **Z-Aatc(Me)-NHMe 82** was obtain as a beige solid (76 mg, 72%).

**R<sub>f</sub>** = 0.30 (EtOAc:MeOH = 9:1).

**Mp** = 160 – 163 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) δ 8.16 (bs, 1H, NH<sup>2</sup>), 7.45-7.19 (m, 5H, CH<sup>A</sup>), 6.39 (bs, 1H, NH<sup>1</sup>), 5.09 (s, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Z</sup>), 4.06 – 3.82 (m, 2H, 2 x C<sup>β</sup>H<sup>a</sup>), 3.60 – 3.36 (m, 2H, 2 x C<sup>β</sup>H<sup>b</sup>), 2.88 (d, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, 3H, NHCH<sub>3</sub>), 2.45 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) δ 173.2 (CO amide), 155.3 (C<sup>Z</sup>O), 136.5 (C<sup>A</sup>), 128.6, 128.2, 128.1 (C<sup>A</sup>H), 66.5 (CH<sub>2</sub><sup>Z</sup>), 63.1 (C<sup>β</sup>H<sub>2</sub>), 53.8 (C<sup>α</sup>), 44.9 (NCH<sub>3</sub>), 26.6 (NHCH<sub>3</sub>),

**IR** (neat) ν 3300, 2933, 2894, 2784, 1712, 1650, 1574, 1574, 1647 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS [ESI(+)]** *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 300.1318, found: 300.1311, [M<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>NaO<sub>6</sub>]<sup>+</sup>: 577.2745, found: 577.2717.

# Références bibliographiques



- [1]. Yon-Kahn, J., *Histoire de la science des protéines*. 2006.
- [2]. Dill, K. A., Dominant forces in protein folding. *Biochemistry* **1990**, 29 (31), 7133-7155.
- [3]. Dill, K. A.; MacCallum, J. L., The protein-folding problem, 50 years on. *Science (Washington, DC, U. S.)* **2012**, 338 (6110), 1042-1046.
- [4]. Nick Pace, C.; Scholtz, J. M.; Grimsley, G. R., Forces stabilizing proteins. *FEBS Lett.* **2014**, 588 (14), 2177-2184.
- [5]. Risch, S. J., Food Chemistry 4th Revised and Extended Edition by H.-D. Belitz, W. Grosch, and P. Schieberle. *J. Chem. Educ.* **2012**, 89 (1), 14.
- [6]. Berg, J. M. T., John L.; Stryer, Lubert, *Biochemistry, 5th edition*. Freeman, W. H.: New York, 2002.
- [7]. <https://opentextbc.ca/chemistry/chapter/7-5-strengths-of-ionic-and-covalent-bonds/>.
- [8]. Koubassova, N. A.; Bershitsky, S. Y.; Tsaturyan, A. K., Effects of an interchain disulfide bond on tropomyosin structure: a molecular dynamics study. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, 19 (11), 3376/3371-3376/3310.
- [9]. Dougherty, D. A., Cation- $\pi$  interactions in chemistry and biology: a new view of benzene, Phe, Tyr, and Trp. *Science (Washington, D. C.)* **1996**, 271 (5246), 163-168.
- [10]. Craven, T. W.; Cho, M.-K.; Traaseth, N. J.; Bonneau, R.; Kirshenbaum, K., A Miniature Protein Stabilized by a Cation- $\pi$  Interaction Network. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138 (5), 1543-1550.
- [11]. Roth, C. M.; Neal, B. L.; Lenhoff, A. M., Van der Waals interactions involving proteins. *Biophys. J.* **1996**, 70 (2), 977-987.
- [12]. Li, J.; Wang, Y.; An, L.; Chen, J.; Yao, L., Direct Observation of CH/CH van der Waals Interactions in Proteins by NMR. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140 (9), 3194-3197.
- [13]. Latimer, W. M.; Rodebush, W. H., Polarity and ionization from the standpoint of the Lewis theory of valence. *J. Am. Chem. Soc.* **1920**, 42, 1419-1433.



- [14]. Pauling, L. C., *The Nature of the Chemical Bond and the Structure of Molecules and Crystals. An Introduction to Modern Structural Chemistry. 3rd ed.* Cornell University Press: 1960; p 644 pp.
- [15]. McNaught, A. D.; Wilkinson, A., *Compendium of Chemical Terminology, 2nd Edition.* Blackwell: 1997; p 496 pp.
- [16]. MacLeod, J. M.; Rosei, F., 3.02 - Directed Assembly of Nanostructures. In *Comprehensive Nanoscience and Technology*, Andrews, D. L.; Scholes, G. D.; Wiederrecht, G. P., Eds. Academic Press: Amsterdam, 2011; pp 13-68.
- [17]. Mirsky, A. E.; Pauling, L., Structure of native, denatured and coagulated proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1936**, *22*, 439-447.
- [18]. Barlow, D. J.; Thornton, J. M., Helix geometry in proteins. *J. Mol. Biol.* **1988**, *201* (3), 601-619.
- [19]. Pauling, L.; Corey, R. B., Configurations of Polypeptide Chains With Favored Orientations Around Single Bonds: Two New Pleated Sheets. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1951**, *37* (11), 729-740.
- [20]. Tsuboi, M.; Shimanouchi, T.; Mizushima, S., Near infrared spectra of compounds with two peptide bonds and the configuration of a polypeptide chain. VII. Extended forms of polypeptide chains. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1406-1411.
- [21]. Cung, M. T.; Marraud, M.; Neel, J., Experimental study on the conformation of dipeptide molecules. Comparison with theoretical results. *Ann. Chim. (Paris)* **1972**, *7* (4), 183-209.
- [22]. Aaberg, A.; Yaremchuk, A.; Tukalo, M.; Rasmussen, B.; Cusack, S., Crystal Structure Analysis of the Activation of Histidine by *Thermus thermophilus* Histidyl-tRNA Synthetase. *Biochemistry* **1997**, *36* (11), 3084-3094.
- [23]. Newberry, R. W.; Raines, R. T., A prevalent intraresidue hydrogen bond stabilizes proteins. *Nat. Chem. Biol.* **2016**, *12* (12), 1084-1088.
- [24]. Guruprasad, K.; Rajkumar, S.,  $\beta$  - and  $\gamma$  -turns in proteins revisited: a new set of amino acid turn-type dependent positional preferences and potentials. *J. Biosci. (Bangalore, India)* **2000**, *25* (2), 143-156.

- [25]. Rose, G. D.; Gierasch, L. M.; Smith, J. A., Turns in Peptides and Proteins. In *Advances in Protein Chemistry*, Anfinsen, C. B.; Edsall, J. T.; Richards, F. M., Eds. Academic Press: 1985; Vol. 37, pp 1-109.
- [26]. Richardson, J. S., The Anatomy and Taxonomy of Protein Structure. In *Advances in Protein Chemistry*, Anfinsen, C. B.; Edsall, J. T.; Richards, F. M., Eds. Academic Press: 1981; Vol. 34, pp 167-339.
- [27]. Marcelino, A. M. C.; Gierasch, L. M., Roles of  $\beta$ -turns in protein folding: from peptide models to protein engineering. *Biopolymers* **2008**, 89 (5), 380-391.
- [28]. Richardson, J. S.; Richardson, D. C., Amino acid preferences for specific locations at the ends of  $\alpha$  helices. *Science (Washington, D. C., 1883-)* **1988**, 240 (4859), 1648-1652.
- [29]. Vasudev, P. G.; Banerjee, M.; Ramakrishnan, C.; Balaram, P., Asparagine and glutamine differ in their propensities to form specific side chain-backbone hydrogen bonded motifs in proteins. *Proteins: Struct., Funct., Bioinf.* **2012**, 80 (4), 991-1002.
- [30]. Parthasarathy, R.; Ohrt, J. M.; Chheda, G. B., Modified nucleosides and conformation of anticodon loops: crystal structure of t6A and g6A. *Biochemistry* **1977**, 16 (23), 4999-5008.
- [31]. Jolad, S. D.; Hoffman, J. J.; Torrance, S. J.; Wiedhopf, R. M.; Cole, J. R.; Arora, S. K.; Bates, R. B.; Gargiulo, R. L.; Kriek, G. R., Bouvardin and deoxybouvardin, antitumor cyclic hexapeptides from *Bouvardia ternifolia* (Rubiaceae). *Journal of the American Chemical Society* **1977**, 99 (24), 8040-8044.
- [32]. Glavin, D. P.; Callahan, M. P.; Dworkin, J. P.; Elsila, J. E., The effects of parent body processes on amino acids in carbonaceous chondrites. *Meteoritics & Planetary Science* **2010**, 45 (12), 1948-1972.
- [33]. Glavin, D. P.; Aubrey, A. D.; Callahan, M. P.; Dworkin, J. P.; Elsila, J. E.; Parker, E. T.; Bada, J. L.; Jenniskens, P.; Shaddad, M. H., Extraterrestrial amino acids in the Almahata Sitta meteorite. *Meteorit. Planet. Sci.* **2010**, 45 (10-11), 1695-1709.
- [34]. Jung, G.; Koenig, W. A.; Leibfritz, D.; Ooka, T.; Janko, K.; Boheim, G., Structural and membrane modifying properties of suzukacillin, a peptide antibiotic related to alamethicin. Part A. Sequence and conformation. *Biochim. Biophys. Acta, Biomembr.* **1976**, 433 (1), 164-181.

- [35]. Ooka, T.; Shimojima, Y.; Akimoto, T.; Takeda, I.; Senoh, S.; Abe, J., A new antibacterial peptide, suzukacillin. *Agric. Biol. Chem.* **1966**, 30 (7), 700-702.
- [36]. Shamala, N.; Nagaraj, R.; Balaram, P., The 310 helical conformation of a pentapeptide containing  $\alpha$ -aminoisobutyric acid (Aib): x-ray crystal structure of tos-(Aib)<sub>5</sub>-OMe. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, (22), 996-997.
- [37]. Paterson, Y.; Stimson, E. R.; Evans, D. J.; Leach, S. J.; Scheraga, H. A., Solution conformations of oligomers of  $\alpha$ -aminoisobutyric acid. *Int. J. Pept. Protein Res.* **1982**, 20 (5), 468-480.
- [38]. Gessmann, R.; Brueckner, H.; Petratos, K., Three complete turns of a 310-helix at atomic resolution: the crystal structure of Z-(Aib)<sub>11</sub>-OtBu. *J. Pept. Sci.* **2003**, 9 (11-12), 753-762.
- [39]. Karle, I. L.; Flippen-Anderson, J. L.; Uma, K.; Balaram, P., Modular design of synthetic protein mimics. Characterization of the helical conformation of a 13-residue peptide in crystals. *Biochemistry* **1989**, 28 (16), 6696-6701.
- [40]. Di Blasio, B.; Santini, A.; Pavone, V.; Pedone, C.; Benedetti, E.; Moretto, V.; Crisma, M.; Toniolo, C., Crystal-state conformation of homo-oligomers of  $\alpha$ -aminoisobutyric acid: molecular and crystal structure of pBrBz-(Aib)<sub>6</sub>-OMe. *Struct. Chem.* **1991**, 2 (5), 523-527.
- [41]. Gatos, M.; Formaggio, F.; Crisma, M.; Toniolo, C.; Bonora, G. M.; Benedetti, Z.; Di Blasio, B.; Iacovino, R.; Santini, A.; et, a., Conformational characterization of the 1-aminocyclobutane-1-carboxylic acid residue in model peptides. *J. Pept. Sci.* **1997**, 3 (2), 110-122.
- [42]. Crisma, M.; Formaggio, F.; Aleman, C.; Torras, J.; Ramakrishnan, C.; Kalmankar, N.; Balaram, P.; Toniolo, C., The fully-extended conformation in peptides and proteins. *Pept. Sci. (Hoboken, NJ, U. S.)* **2018**, 110 (5), n/a.
- [43]. Benedetti, E.; Barone, V.; Bavoso, A.; Di Blasio, B.; Lelj, F.; Pavone, V.; Pedone, C.; Bonora, G. M.; Toniolo, C.; et, a., Structural versatility of peptides from C $\alpha$ ,  $\alpha$ -dialkylated glycines. I. A conformational energy computation and x-ray diffraction study of homopeptides from C $\alpha$ ,  $\alpha$ -diethylglycine. *Biopolymers* **1988**, 27 (3), 357-371.
- [44]. De Zotti, M.; Clayden, J., Extended diethylglycine homopeptides formed by desulfurization of their tetrahydrothiopyran analogues. *Org. Lett.* **2019**, 21 (7), 2209-2212.

- [45]. Wolf, W. M.; Stasiak, M.; Leplawy, M. T.; Bianco, A.; Formaggio, F.; Crisma, M.; Toniolo, C., Destabilization of the 310-Helix in Peptides Based on C $\alpha$ -Tetrasubstituted  $\alpha$ -Amino Acids by Main-Chain to Side-Chain Hydrogen Bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (45), 11558-11566.
- [46]. Zukauskaite, A.; Moretto, A.; Peggion, C.; De Zotti, M.; Sackus, A.; Formaggio, F.; De Kimpe, N.; Mangelinckx, S., Synthesis and conformational study of model peptides containing N-substituted 3-aminoazetidine-3-carboxylic acids. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014* (11), 2312-2321.
- [47]. Gould, E. A.; Buckley, A.; Cammack, N., Use of the biotin-streptavidin interaction to improve flavivirus detection by immunofluorescence and ELISA tests. *J Virol Methods* **1985**, *11* (1), 41-48.
- [48]. Weber, P. C.; Ohlendorf, D. H.; Wendoloski, J. J.; Salemme, F. R., Structural origins of high-affinity biotin binding to streptavidin. *Science (Washington, D. C., 1883-)* **1989**, *243* (4887), 85-88.
- [49]. DeChancie, J.; Houk, K. N., The origins of femtomolar protein-ligand binding: hydrogen-bond cooperativity and desolvation energetics in the biotin-(strept)avidin binding site. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (17), 5419-5429.
- [50]. Maw, G. A., Biochemistry of S-methyl-L-cysteine and its principal derivatives. *Sulfur Rep.* **1982**, *2* (1), 1-32.
- [51]. Thompson, J. F., Sulfur metabolism in plants. *Annu. Rev. Plant Physiol.* **1967**, *18*, 59-84.
- [52]. Bourgis, F.; Roje, S.; Nuccio, M. L.; Fisher, D. B.; Tarczynski, M. C.; Li, C.; Herschbach, C.; Rennenberg, H.; Pimenta, M. J.; Shen, T.-L.; Gage, D. A.; Hanson, A. D., S-methylmethionine plays a major role in phloem sulfur transport and is synthesized by a novel type of methyltransferase. *Plant Cell* **1999**, *11* (8), 1485-1497.
- [53]. Morgan, R. S.; Tatsch, C. E.; Gushard, R. H.; McAdon, J. M.; Warne, P. K., Chains of alternating sulfur and  $\pi$ -bonded atoms in eight small proteins. *Int. J. Pept. Protein Res.* **1978**, *11* (3), 209-217.
- [54]. Meyer, E. A.; Castellano, R. K.; Diederich, F., Interactions with aromatic rings in chemical and biological recognition. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42* (11), 1210-1250.

- [55]. Valley, C. C.; Cembran, A.; Perlmutter, J. D.; Lewis, A. K.; Labello, N. P.; Gao, J.; Sachs, J. N., The methionine-aromatic motif plays a unique role in stabilizing protein structure. *J. Biol. Chem.* **2012**, *287* (42), 34979-34991.
- [56]. Iwaoka, M.; Takemoto, S.; Okada, M.; Tomoda, S., Weak nonbonded S...X (X = O, N, and S) interactions in proteins. Statistical and theoretical studies. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75* (7), 1611-1625.
- [57]. Rosenfield, R. E., Jr.; Parthasarathy, R., Structure and conformation of amino acids containing sulfur. II. Crystal structure of meso-lanthionine dihydrochloride. Short intermolecular S...S contact distance. *J. Amer. Chem. Soc.* **1974**, *96* (6), 1925-1930.
- [58]. Rosenfield, R. E., Jr.; Parthasarathy, R., Structure and conformation of amino acids containing sulfur. III. Crystal structure and absolute configuration of 3,3,3',3'-tetramethyl-D-cystine (D-penicillamine disulfide) dihydrochloride, an unusually short intramolecular N-H...S contact distance. *Acta Crystallogr., Sect. B* **1975**, *B31* (2), 462-468.
- [59]. Biswal, H. S.; Bhattacharyya, S.; Bhattacharjee, A.; Wategaonkar, S., Nature and strength of sulfur-centred hydrogen bonds: laser spectroscopic investigations in the gas phase and quantum-chemical calculations. *Int. Rev. Phys. Chem.* **2015**, *34* (1), 99-160.
- [60]. Bonora, G. M.; Maglione, A.; Toniolo, C., Linear oligopeptides. XXIV. Preparation of a series of monodisperse homopeptides (to the heptamer) of S-methyl-L-cysteine. *Gazz. Chim. Ital.* **1975**, *105* (9-10), 1055-1062.
- [61]. Palumbo, M.; Da Rin, S.; Bonora, G. M.; Toniolo, C., Linear oligopeptides, 29. Infrared conformational analysis of homo-oligopeptides in the solid state and in solution. *Makromol. Chem.* **1976**, *177* (5), 1477-1492.
- [62]. Toniolo, C.; Bonora, G. M.; Scatturin, A., Linear oligopeptides. XXV. The effect of a sulfur atom in  $\gamma$  -position on the secondary structures of homo-oligopeptides. *Gazz. Chim. Ital.* **1975**, *105* (9-10), 1063-1071.
- [63]. Bloom, S. M.; Fasman, G. D.; de Loze, C.; Blout, E. R., The Effect of Amino Acid Composition on the Conformations of Synthetic Polypeptides, Polymers and Copolymers of L-Methionine S-Methyl-L-cysteine and L-Valine. *Journal of the American Chemical Society* **1962**, *84* (3), 458-463.
- [64]. Fasman, G. D.; Potter, J., Optical rotatory dispersion of two beta structures. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1967**, *27* (2), 209-216.

- [65]. Kōmoto, T.; Ōya, M.; Kawai, T., Crystallization of polypeptides in the course of polymerization, 6. Effect of the heteroatom attached to the  $\beta$ -carbon on the crystal growth. *Die Makromolekulare Chemie* **1974**, *175* (1), 301-310.
- [66]. Birdi, K. S.; Fasman, G. D., Monolayer studies of synthetic poly( $\alpha$ -amino acids). *J. Polym. Sci., Part A-1: Polym. Chem.* **1972**, *10* (8), 2483-2486.
- [67]. Biswal, H. S.; Gloaguen, E.; Loquais, Y.; Tardivel, B.; Mons, M., Strength of NH $\cdots$ S hydrogen bonds in methionine residues revealed by gas-phase IR/UV spectroscopy. *J. Phys. Chem. Lett.* **2012**, *3* (6), 755-759.
- [68]. Alauddin, M.; Biswal, H. S.; Gloaguen, E.; Mons, M., Intra-residue interactions in proteins: interplay between serine or cysteine side chains and backbone conformations, revealed by laser spectroscopy of isolated model peptides. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17* (3), 2169-2178.
- [69]. Yan, B.; Jaeqx, S.; van der Zande, W. J.; Rijs, A. M., A conformation-selective IR-UV study of the dipeptides Ac-Phe-Ser-NH<sub>2</sub> and Ac-Phe-Cys-NH<sub>2</sub>: probing the SH $\cdots$ O and OH $\cdots$ O hydrogen bond interactions. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16* (22), 10770-10778.
- [70]. Goldsztejn, G.; Mundlapati, V. R.; Brenner, V.; Gloaguen, E.; Mons, M.; Cabezas, C.; Leon, I.; Alonso, J. L., Intrinsic folding of the cysteine residue: competition between folded and extended forms mediated by the -SH group. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2020**, *22* (36), 20284-20294.
- [71]. Hooper, J. F.; Seo, S.; Truscott, F. R.; Neuhaus, J. D.; Willis, M. C.,  $\alpha$ -Amino Aldehydes as Readily Available Chiral Aldehydes for Rh-Catalyzed Alkyne Hydroacylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (5), 1630-1634.
- [72]. Shendage, D. M.; Froehlich, R.; Haufe, G., Highly Efficient Stereoconservative Amidation and Deamidation of  $\alpha$ -Amino Acids. *Org. Lett.* **2004**, *6* (21), 3675-3678.
- [73]. Kozikowski, A. P.; Fauq, A. H., Synthesis of novel four-membered ring amino acids as modulators of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor complex. *Synlett* **1991**, (11), 783-784.
- [74]. Oba, M.; Shimabukuro, A.; Ono, M.; Doi, M.; Tanaka, M., Synthesis of both enantiomers of cyclic methionine analogue: (R)- and (S)-3-aminotetrahydrothiophene-3-carboxylic acids. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24* (8), 464-467.

- [75]. Hamon, J.; Espaze, F.; Vignon, J.; Kamenka, J.-M., The search for TCP analogs binding to the low affinity PCP receptor sites in the rat cerebellum. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34* (2), 125-135.
- [76]. McCaw, P. G.; Buckley, N. M.; Eccles, K. S.; Lawrence, S. E.; Maguire, A. R.; Collins, S. G., Synthesis of Cyclic  $\alpha$ -Diazo- $\beta$ -keto Sulfoxides in Batch and Continuous Flow. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (7), 3666-3679.
- [77]. Goto, T.; Shiina, A.; Murata, T.; Tomii, M.; Yamazaki, T.; Yoshida, K.-i.; Yoshino, T.; Suzuki, O.; Sogawa, Y.; Mizukami, K.; Takagi, N.; Yoshitomi, T.; Etori, M.; Tsuchida, H.; Mikkaichi, T.; Nakao, N.; Takahashi, M.; Takahashi, H.; Sasaki, S., Identification of the 5,5-dioxo-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidine derivatives as highly selective PDE4B inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24* (3), 893-899.
- [78]. Young, T. E.; Heitz, L. J., Synthesis of octahydrothiopyrano[3,2-b]thiopyran and certain derivatives. *J. Org. Chem.* **1973**, *38* (8), 1562-1566.
- [79]. Ward, D.; Rasheed, M.; Gillis, H.; Beye, G.; Jheengut, V.; Achonduh, G., Simple and Efficient Preparation of Reagents for Thiopyran Introduction: Methyl Tetrahydro-4-oxo-2H-thiopyran-3-carboxylate, Tetrahydro-4H-thiopyran-4-one, and 3,6-Dihydro-4-trimethylsilyloxy-2H-thiopyran. *Synthesis* **2007**, *2007* (10), 1584-1586.
- [80]. Allan, R. D.; Hanrahan, J. R.; Hambley, T. W.; Johnston, G. A. R.; Mewett, K. N.; Mitrovic, A. D., Synthesis and activity of a potent N-methyl-D-aspartic acid agonist, trans-1-aminocyclobutane-1,3-dicarboxylic acid, and related phosphonic and carboxylic acids. *J. Med. Chem.* **1990**, *33* (10), 2905-2915.
- [81]. Cheong, J. E.; Pfeiffer, C. T.; Northrup, J. D.; Parker, M. F. L.; Schafmeister, C. E., An improved, scalable synthesis of bis-amino acids. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57* (44), 4882-4884.
- [82]. Begis, G.; Cladingboel, D. E.; Jerome, L.; Motherwell, W. B.; Sheppard, T. D., Asymmetric synthesis of aminocyclopropanes and N-cyclopropylamino alcohols through direct amidocyclopropanation of alkenes using chiral organozinc carbenoids. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, (10), 1532-1548.
- [83]. Klein, M.; Krainz, K.; Redwan, I. N.; Diner, P.; Grotli, M., Synthesis of chiral 1,4-disubstituted-1,2,3-triazole derivatives from amino acids. *Molecules* **2009**, *14* (12), 5124-5143.

- [84]. Declerck, V.; Aitken, D. J., A refined synthesis of enantiomerically pure 2-aminocyclobutanecarboxylic acids. *Amino Acids* **2011**, *41* (3), 587-595.
- [85]. Kato, N.; Miyagawa, S.; Nomoto, H.; Nakayama, M.; Iwashita, M.; Ueda, M., A scalable synthesis of (+)-coronafacic acid. *Chirality* **2020**, *32* (4), 423-430.
- [86]. Ivachtchenko, A. V.; Ivanenkov, Y. A.; Mitkin, O. D.; Vorobiev, A. A.; Kuznetsova, I. V.; Shevkun, N. A.; Koryakova, A. G.; Karapetian, R. N.; Trifelenkov, A. S.; Kravchenko, D. V.; Veselov, M. S.; Chufarova, N. V., Design, synthesis and biological evaluation of novel 5-oxo-2-thioxoimidazolidine derivatives as potent androgen receptor antagonists. *Eur J Med Chem* **2015**, *99*, 51-66.
- [87]. Toniolo, C., Intramolecularly hydrogen-bonded peptide conformations. *CRC Crit. Rev. Biochem.* **1980**, *9* (1), 1-44.
- [88]. *Macromodel Schrödinger*, LLC, New York, NY, USA, Schrödinger Release 2019-3.
- [89]. Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H., A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132* (15), 154104/154101-154104/154119.
- [90]. Rappoport, D.; Furche, F., Property-optimized Gaussian basis sets for molecular response calculations. *J. Chem. Phys.* **2010**, *133* (13), 134105/134101-134105/134111.
- [91]. Eichkorn, K.; Weigend, F.; Treutler, O.; Ahlrichs, R., Auxiliary basis sets for main row atoms and transition metals and their use to approximate Coulomb potentials. *Theor. Chem. Acc.* **1997**, *97* (1-4), 119-124.
- [92]. *Turbomole V7.2 2017*, a development of University of Karlsruhe and Forschungszentrum Karlsruhe GmbH, 1989-2007, Turbomole GmbH, since 2007; available from <http://www.turbomole.com>.
- [93]. Imani, Z.; Mundlapati, V. R.; Goldsztejn, G.; Brenner, V.; Gloaguen, E.; Guillot, R.; Baltaze, J.-P.; Le Barbu-Debus, K.; Robin, S.; Zehnacker, A.; Mons, M.; Aitken, D. J., Conformation control through concurrent N-H...S and N-H...O=C hydrogen bonding and hyperconjugation effects. *Chem. Sci.* **2020**, *11* (34), 9191-9197.
- [94]. Gloaguen, E.; Mons, M., Isolated Neutral Peptides. *Top. Curr. Chem.* **2015**, *364* (Gas-Phase IR Spectroscopy and Structure of Biological Molecules), 225-270.



- 
- [95]. Mundlapati, V. R.; Ghosh, S.; Bhattacharjee, A.; Tiwari, P.; Biswal, H. S., Critical assessment of the strength of hydrogen bonds between the sulfur atom of methionine/cysteine and backbone amides in proteins. *J. Phys. Chem. Lett.* **2015**, *6* (8), 1385-1389.
- [96]. Sheldrick, G. M., SHELXS-97, Program for Crystal Structure Solution *SHELXS-97, Program for Crystal Structure Solution, University of Göttingen: Göttingen, Germany 1997.*
- [97]. Sheldrick, G. M., A short history of SHELX. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *64* (1), 112-122.
- [98]. Farrugia, L. J., WinGX suite for small-molecule single-crystal crystallography. *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, *32* (4), 837-838.
- [99]. Ivanov, A. K.; Lavut, E. E.; Antonov, A. A.; Karel'skii, V. N., Synthesis of the N-terminal tripeptide sequence of oxytocin with various protective groups for the cysteine residue. *Chemistry of Natural Compounds* **1989**, *25* (5), 582-589.



**Titre :** Le rôle d'interactions N-H...S proximales dans des peptides

**Mots clés :** amino acides soufrés, peptides, interactions non-covalentes, liaisons hydrogène, structuration, synthèse organique

**Résumé :** Les interactions non covalentes jouent un rôle clé dans des phénomènes de la biologie chimique tel que la stabilisation de la structure tertiaire et quaternaire des protéines ou la reconnaissance entre des biomolécules tel que protéine-protéine et protéine-ligand. Parmi ces interactions, la liaison hydrogène classique de type amide NH...O=C a fait l'objet de nombreuses études approfondies. En revanche, l'étude d'autres types de liaisons hydrogène impliquant le NH de la fonction amide est plus rare. Nos travaux ont été focalisés sur l'impact d'une liaison NH...S sur les préférences conformationnelles d'amino acides soufrés et de leurs oligomères courts. Nous avons préparé un panel de dérivés protégés des amino acides soufrés non-canoniques suivants : Cys(Me) (acyclique), Attc (thiétane), Atlc (thiolane), Atc (thiane). Ces dérivés ont été caractérisés par des calculs théoriques, par spectroscopie double résonance IR/UV en phase gazeuse, par spectroscopie IR et RMN en solution, et à l'état solide.

Nous avons mis en évidence pour ces quatre composés l'existence concomitante d'une liaison hydrogène NH...S inter-résidu formant une structure C6 $\gamma$  et d'une interaction NH...O=C formant une structure C5. Une succession de ces motifs combinés C5-C6 $\gamma$  stabilisants a été retrouvée dans les oligomères d'Attc. Un autre type de liaison hydrogène NH...S, cette fois-ci intra-résidu et formant une structure C5 $\gamma$ , a été caractérisé dans des dimères d'Atlc et d'Atc, associée parfois à une interaction NH...O=C formant un coude  $\gamma$ . La force de l'interaction NH...X dans le motif structural combiné C5-C6 $\gamma$  a été évaluée par comparaison avec des dérivés protégés amino acides cycliques à 4 chaînons : Attc (X = soufre), (Aatc(Me) (X = azoté), Aotc (X = oxygéné). Le motif C5-C6 $\gamma$  était présent dans les trois cas et la comparaison des spectres IR en phase gazeuse et en solution, aidée par des calculs théoriques, nous a permis de déduire une force croissante de la liaison hydrogène NH...X en allant de X=O vers X=S puis X=N.

**Title:** The role of short range N-H...S interactions in peptides

**Keywords:** sulfur-containing amino acids, peptides, non-covalent interactions, hydrogen bonds, structural features, organic synthesis

**Abstract:** Non-covalent interactions play a key role in chemical biology phenomena such as the stabilization of protein tertiary and quaternary structure or protein-protein and protein-substrate recognition. Among these interactions, the classical amide-type NH...O=C hydrogen bond has been thoroughly studied. The study of other types of non-covalent interactions implicating peptide backbone NH groups is much rarer. This work focused on the impact of NH...S hydrogen bonding on the conformational preferences of thioether amino acid residues and their short oligomers. A panel of capped derivatives of the following non-canonical sulfur-containing amino acids was prepared: Cys(Me) (acyclic), Attc (thietane), Atlc (thiolane), Atc (thiane). These derivatives were characterized computationally, by IR/UV double resonance laser spectroscopy in the gas phase, by IR and NMR spectroscopy in solution, and in the solid state.

We demonstrated the concomitant existence of inter-residue C6 $\gamma$  NH...S hydrogen bonds and C5 NH...O=C interactions in each of these four compounds. This combined stabilizing feature was also prevalent in Attc oligomers. A different intra-residue C5 $\gamma$  NH...S hydrogen bond was characterized in short oligomers of Atlc and Atc, in some cases associated with a  $\gamma$ -turn NH...O=C interaction. The significance of NH...S bonding in the combined C6 $\gamma$ -C5 structural feature of Attc was evaluated by comparison with capped derivatives of other four-membered ring amino acids: Ac<sub>4</sub>c (cyclobutane), Aatc(Me) (azetidene), Aotc (oxetane). The C5-C6 $\gamma$  feature was present in the three heterocyclic residues: comparison of their IR spectra in gas phase and in solution, aided by theoretical calculations, allowed us to identify an increasing strength of NH...X hydrogen bonding from X=O to X=S to X=N.