HAL open science

Synthèses et études structurales de nouveaux peptoïdes et de leurs conjugués avec des métallophtalocyanines

Maha Rzeigui

To cite this version:

Maha Rzeigui. Synthèses et études structurales de nouveaux peptoïdes et de leurs conjugués avec des métallophtalocyanines. Chimie organique. Université Clermont Auvergne [2017-2020]; Université de Carthage (Tunisie), 2020. Français. NNT : 2020CLFAC025 . tel-03738073

HAL Id: tel-03738073

https://theses.hal.science/tel-03738073v1

Submitted on 25 Jul 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.

N° d'ordre :

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

ECOLE DOCTORALE DES SCIENCES FONDAMENTALES

THÈSE EN COTUTELLE INTERNATIONALE

Présentée pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université Clermont Auvergne

Spécialité : Chimie organique, minérale, industrielle

Par « **RZEIGUI Maha** »

Synthèses et études structurales de nouveaux peptoïdes et de leurs conjugués avec des métallophtalocyanines

Soutenue le 10 Juillet 2020 devant la Commission d'Examen :

Rapporteurs :

Gaetano ANGELICI, Professeur Associé, Université de Pise, Italie.

Raoudha ABDERRAHIM, Professeur, Université de Carthage, Faculté des Sciences de Bizerte, Tunisie.

Examinateurs :

Fabienne DUMOULIN, Professeur, Université de Gebze, Turquie.

Jameleddine KHIARI, Professeur, ISEFC, Université de Carthage, Institut Préparatoire aux Etudes d'Ingénieurs de Bizerte, Tunisie (Directeur de thèse).

Claude TAILLEFUMIER, Professeur, ICCF, Université Clermont-Auvergne, France (Directeur de thèse).

Remerciements

Au terme de ce travail, je souhaite exprimer ma profonde gratitude à toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont participé à sa réalisation et à son aboutissement.

Ce travail a été réalisé sous la direction de Pr. Claude TAILLEFUMIER à l'Institut de Chimie de Clermont-Ferrand et la co-direction du Pr. Jameleddine KHIARI, de l'Unité de Recherche Chimie Supramoléculaire et Didactique des Sciences Expérimentales de l'ISEFC Tunis dans le cadre d'une collaboration entre l'Université de Clermont-Auvergne et la Faculté des Sciences de Bizerte.

Je tiens tout d'abord à remercier très chaleureusement mes deux directeurs de thèse Claude TAILLEFUMIER et Jameleddine KHIARI qui ont fortement contribué à cet apprentissage et au bon déroulement de ces quatre années. Je tiens à les remercier pour leur disponibilité, leur gentillesse et la patience dont ils ont su faire preuve à mon égard. Claude, je tiens particulièrement à te remercier pour l'aide et le soutien que tu m'as apporté tout au long de ces années. Merci également pour tes conseils, tes remarques, ta confiance et pour les moments de discussion et de détente qui m'ont permis de mener à bien cette thèse.

Je souhaite exprimer ma reconnaissance à Monsieur Gaetano ANGELICI, Professeur Associé, à l'Université de Pise et Madame Raoudha ABDERRAHIM, Professeur de la Faculté des Sciences de Bizerte qui ont accepté d'être les rapporteurs de ce travail. Je tiens également à remercier Madame Fabienne DUMOULIN, Professeur à l'Université de Gebze, d'avoir accepté d'examiner cette thèse.

Je remercie sincèrement Olivier ROY et Sophie FAURE pour leur aide technique, leur disponibilité et pour la richesse de nos échanges et pour leur soutien constant. Je tiens à remercier également Aurélie JOB pour la réalisation des analyses HPLC et Mounir TRAIKIA pour l'étude HSQCAD-NMR qu'il a réalisé. Vos contributions ont été indispensables.

Un grand merci à tous mes amis de l'équipe COM et de l'ISEFC : Nassirine, Maxime, El-Mehdi, Ayman, Laura, Asma, Safa, Asma et Sabrine. Notamment, je remercie les stagiaires que j'ai eu l'occasion de croiser au cours de ma thèse et avec qui j'ai passé de très bons moments de travail et de détente : Sifeddine, Rolande, Yoann, Cassandra, et Amina.

Evidemment, je ne peux pas clore ces lignes sans penser à mes proches, ma famille et mes amis. Une attention très particulière va à mon ami d'enfance et mon confident, Meher. H qui me soutienne et m'encouragent en toutes circonstances depuis toujours.

Ces remerciements ne peuvent s'achever, sans remercier mes parents Ridha et Assia, mes sœurs Malek, Mouna, Nounou (Nourhène) et mon frère Mohamed-Rayen. Votre présence et vos encouragements, malgré les distances, sont pour moi les piliers fondateurs de ce que je suis et de ce que je fais. Je vous AIME très fort.

Sommaire

INTRODUCTION…….……....9

Chapitre I : Introduction Bibliographique……...12

1. Peptides et protéines 13

1.1. Les hélices 14

1.1.1. Hélice α 15

1.1.2. Hélice polyproline.....16

1.2. Les feuillets β 18

2. Les foldamères.....19

2.1. Définition 19

2.2. Diversité des foldamères.....19

3. Les peptoïdes 23

3.1. Généralités.....23

3.2. Méthodes de synthèse des peptoïdes 25

3.2.1. Les α-peptoïdes.....25

3.2.2. Les β-peptoïdes.....27

3.2.3. Les α,β-peptoïdes.....28

3.3. Conformation des peptoïdes – structures secondaires 30

3.3.1. Structures secondaires hélicoïdales 31

3.3.2. La conformation ‘threaded loop’ 38

3.3.3. Structuration en feuillet.....39

3.3.4. Autres structures secondaires 39

3.4. Applications des peptoïdes.....41

4. Les porphyrines 42

4.1. Structure des porphyrines.....42

4.2. Synthèse des porphyrines.....44

4.3. Propriétés spectroscopiques des porphyrines.....47

5. Les phtalocyanines 48

5.1. Structure des phtalocyanines 50

5.2. Synthèse des phtalocyanines 51

5.3. Propriétés photophysiques des phtalocyanines 53

5.4. Applications des phtalocyanines 54

Chapitre II : Synthèse et Etude conformationnelle de peptoïdes structurés en hélice….56

1. Oligomères hybrides constitués d'unités *N*-(*tert*-butyléthyl) glycines (*N*tBu) et (S)-*N*-(1-*tert*-butyléthyl)glycines (*N*s1tbe). 57

1.1. Introduction-contexte 57

1.2. Conception et synthèse 58

1.2.1. Synthèse des oligomères **II.1-II.16**. 60

1.3. Etude conformationnelle 61

1.3.1. Diffraction des rayons X 61

1.3.2. Détermination des constantes K*cis/trans* 63

1.3.3. Etude des peptoïdes **II.1-II.16** par dichroïsme circulaire 65

2. Oligomères hybrides constitués d'unités *N*-(1-méthyl-1-propargylamideéthyl) glycines (*N*gP) et (*S*)-N-(1-*tert*-butyléthyl)glycines (*N*s1tbe) 73

2.1. Stratégie de synthèse 74

2.1.1. Synthèse de l'amine **II.19** et du monomère modèle *N*gP acétylé 75

2.1.2. Synthèse du trimère Ac-(*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*gP)-OEt **II.27** 76

2.1.3. Synthèse de l'hexamère Ac-(*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*gP)$_2$-OEt **II.29** 77

2.2. Etude conformationnelle 78

2.2.1. Diffraction des rayons X 78

2.2.2. Etude conformationnelle en solution 81

Chapitre III: Synthèse des conjugués peptoïdesphotosensibilisateurs……..85

1. Introduction-contexte 86

1. Conjugués peptoïdes-phtalocyanine 89

1.1. Design des oligomères 89

1.2. Synthèse des oligomères peptoïdes 90
1.3. Etude des peptoïdes **III.2**, **III.4** et **III.6** par dichroïsme circulaire 98
1.4. Détermination des $K_{cis/trans}$ des oligomères **III.2**, **III.4** et **III.6** 99
1.5. Synthèse des conjugués **III.8**, **III.9** et **III.10** 100
1.6. Détermination des $K_{cis/trans}$ des oligomères **III.8**, **III.9** et **III.10** 104
2. Conjugués peptoïdes-phtalocyanine/porphyrine 106
2.1. Design des oligomères 106
2.2. Synthèse de l'oligomères **III.13** 106
2.3. Etude du peptoïde III.13 par DC 108
2.4. Essais de conjugaison du nonamère **III.13** 108

Chapitre IV : Synthèse des conjugués peptoïdes cycliques-photosensibilisateurs……..114

1. Introduction- Contexte 115
2. Synthèse des précurseurs linéaires.....119
2.1. Synthèse du tétramère β-peptoïde **IV.1** 119
2.2. Synthèse du tétramère α,β-peptoïde **IV.2** 119
2.3. Synthèse des α-peptoïdes **IV.3** et **IV.4** 120
2.4. Macrocyclisation des peptoïdes **IV.1-IV.4** 121
3. Conjugaison des peptoïdes cycliques.....124
3.1. Propriétés photophysiques 127
3.1.1. Absorption des conjugués peptoïde-TPP(Zn), **IV.10** et **IV.12**.....127
3.1.2. Fluorescence 128

Conclusion et Perspectives……..…….130

Experimental Section……...…….133

Références Bibliographiques……...…….216

Liste des abréviations

Ar	argon
Boc	tertbutyloxycarbonyl
Cbz	benzyloxycarbonyl
COSY	correlation spectroscopy
CuAAC	cycloaddition azoture-alcyne catalysée au cuivre
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DC	dichroïsme circulaire
DCM	dichlorométhane
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
$DDQH_2$	2,3-dichloro-5,6-dicyanohydroquinone
DIC	*N,N'*-diisopropylcarbodiimide
DIPEA	*N,N*-diisopropyléthylamine
DMAP	4-Dimethylaminopyridine
DMF	diméthylformamide
DMT-MM	4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride
DPPA	Azoture de diphénylphosphoryle
ECA	Erythrina cristagalli
équiv.	équivalent
FDPP	diphénylphosphinate de pentafluorophényl
H_2TMP	tétraméthylporphyrine base libre
HATU	hexafluorophosphate de-*N,N*-diméthylméthaniminium
HFIP	hexafluoroisopropanol
HMBA-PEG	4-(Hydroxymethyl)benzoylamidyl polyethyleneglycol
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HPLC	chromatographie liquide à haute performance
HSQCAD	heteronuclear single quantum coherence adiabatic
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
M	$mol.litre^{-1}$
MALDI-TOF	Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight

MBHA	4-Methylbenzhydrylamine
Mol	mole
mmol	millimole
min	minute
***N*em**	*N*-éthynylméthylglycine
***N*me**	*N*-méthoxyéthylglycine
***N*pm**	*N*-phénylméthylglycine
***N*s1tbe**	*N*-(*S*)-1-*tert*butyléthylglycine
***Nt*Bu**	*N*-*tert*butylglycine
NHS	N-Hydroxysuccinimide
PA-IL	Pseudomonas aeruginosa lectin I
Pc	phtalocyanine
PPI	polyproline I
PPII	polyproline II
ppm	partie par million
PyBOP	benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate
RMN	résonance magnétique nucléaire
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TIS	triisopropylsilane
TPP	tétraphénylporphyrine
ZnPc	phtalocyanine métallée au zinc
ZnTMP	tétraméthylporphyrine métallée au zinc
ZnTPP	tétraphénylporphyrine métallée au zinc

Introduction

La structuration tridimensionnelle des biomolécules est primordiale à la régulation de nombreux processus vitaux ayant lieu dans l'organisme. La recherche d'oligomères capables d'adopter des structures prédictibles et stables en solution, et ce, à partir de courtes séquences, est un domaine en pleine essor. C'est le domaine des foldamères. Différents squelettes, biotiques ou abiotiques, peuvent être utilisés en fonction des applications visées. Cette approche permet notamment de concevoir des mimes de peptides d'intérêt en disposant autour d'un squelette organisé les chaînes latérales des acides aminés.

Parmi les oligoamides dits « biotiques », les peptoïdes (α-peptoïdes) occupent une place de premier ordre. Ce terme « peptoïde » désigne la famille des oligomères constitués de glycines *N*-substituées. Leur squelette est donc proche de celui des peptides. Ils peuvent être synthétisés selon une approche « submonomère » qui est une méthode d'allongement itérative en deux étapes, qui d'une part est aisée à mettre en œuvre, et d'autre part permet une diversité de chaîne latérale exceptionnelle. Les peptoïdes possèdent des propriétés de structuration à la fois diverses et singulières. Au-delà de leur capacité à se structurer, ils présentent de meilleures propriétés pharmacocinétiques que celles des peptides (stabilité métabolique, passage membranaire…). Ils sont donc très intéressants en tant que peptidomimétiques.

Les peptoïdes peuvent également être conçus comme des plateformes moléculaires afin de présenter correctement dans l'espace des pharmacophores ou des molécules effectrices.

Dans ce contexte, mes travaux de thèse se sont intéressés en premier lieu aux propriétés de structuration de nouveaux squelettes de type peptoïde. Cela a concerné le développement de stratégies de contrôle de la conformation basées sur des interactions stériques et/ou électroniques entre les chaînes latérales et le squelette peptoïde ou bien encore la réalisation de macrocyclisations de chaînes peptoïdes. Des peptoïdes structurés en hélice ou bien sous forme cycliques ont ensuite servis comme plateformes présentatrices de macrocycles photosensibilisateurs (phtalocyanines et porphyrines). Les édifices synthétisés ouvrent la voie vers des applications dans le domaine médical (thérapie photodynamique, théranostique) mais aussi pour le développement de systèmes photosynthétiques artificiels.

Le **chapitre I** constitue une rapide mise en perspective du sujet dans le contexte scientifique actuel. Il inclut des rappels bibliographiques sur l'aspect structural des protéines et des peptides. Il se poursuit par une description des différentes familles de foldamères (squelettes,

structures secondaires), et ensuite de façon plus détaillée sur les différents modes de repliement des peptoïdes en fonction des chaînes latérales et de la présence d'amides *cis* ou *trans*. Ce chapitre se conclut par une étude bibliographique sur les photosensiblisateurs (porphyrine et phtalocyanine) utilisés comme chromophores dans mes travaux.

Le **chapitre II** décrit le début de mes recherches doctorales qui a concerné la conception, la synthèse et l'étude structurale de nouveaux peptoïdes structurés en hélice de type polyproline I (PPI), dont le squelette oligoamide est « tout » *cis*. Une première partie s'inscrit dans la continuité de travaux menés dans le groupe Peptoid sur les homooligomères *Nt*Bu d'une part et *N*s1tbe d'autre part. Nous avons étudié des séquences mixtes afin de déterminer le meilleur placement relatif des unités *Nt*Bu achirales (qui conduisent à des amides 100% cis) par rapport aux unités chirales *N*s1tbe, ainsi que leur nombre l'une par rapport à l'autre. Cette étude permet notamment de montrer qu'un positionnement judicieux des unités peut favoriser le processus de transfert de chiralité, ce qui alors conduit à des hélices plus stables conformationnellement. Ce chapitre décrit également la mise au point d'une nouvelle chaîne latérale très structurante mais également fonctionnelle de façon à pouvoir réaliser des post-modifications.

Le **chapitre III** concerne la synthèse de conjugués multivalents construits à partir de peptoïdes hélicoïdaux servant de plateformes sur lesquels sont attachés des phtalocyanines et/ou porphyrines par le biais de méthodes de conjugaison (CuAAC et formation de liens amides). La structuration hélicoïdale permet de présenter les molécules photosensibilisatrices selon différentes topologies. Les propriétés photophysiques de ces nouveaux complexes sont également abordées.

Enfin le **chapitre IV** correspond aux peptoïdes cycliques. La macrocyclisation des oligomères a été étudiée dans l'objectif d'obtenir des plateformes plus rigides. La conjuguaison de ces plateformes avec des phtalocyanines et des porphyrines est également décrite.

Chapitre I
Introduction Bibliographique

1. Peptides et protéines

Les peptides et protéines, polymères naturels d'acides aminés, sont parmi les molécules les plus complexes et les plus diverses des êtres vivants dans lesquels ils remplissent une multitude de fonctions. Les protéines assurent notamment un rôle structurel comme le collagène, elles jouent un rôle dans la signalisation cellulaire, dans la régulation de l'expression génétique ou bien encore comme catalyseurs enzymatiques. Ces processus sont très souvent corrélés au type d'organisation tridimensionnelle adoptée par les séquences polypeptidiques. Celles-ci sont construites à partir de 21 acides aminés différents chez les mammifères, conduisant à un nombre de combinaisons quasi illimité. Les chaînes polypeptidiques naturelles peuvent adopter plusieurs degrés d'organisation[1], on distingue essentiellement quatre niveaux de structuration :

- **La structure primaire** correspond à la séquence en acides aminés de la chaîne polypeptidique.
- **La structure secondaire** décrit le repliement local de la chaîne polypeptidique. Les structures secondaires les plus courantes sont les hélices, les feuillets et les coudes.
- **La structure tertiaire** est une structure globale plus compacte qui résulte d'un assemblage de plusieurs structures secondaires au sein d'une même molécule.
- **La structure quaternaire,** dans le cas d'une protéine multimérique, correspond à l'assemblage de deux ou plusieurs chaînes polypeptidiques, chacune ayant sa propre structure tertiaire (comme l'hémoglobine).

Ramachandran a montré que la structuration secondaire des chaînes peptidiques pouvait être définie par la succession des angles dièdres du squelette, où chaque angle résulte de l'agencement tridimensionnel de quatre atomes consécutifs (3 liaisons).

- $\boldsymbol{\Phi}$ (*Phi*), est définie par l'enchaînement d'atomes CO-NH-C_α-CO.
- $\boldsymbol{\psi}$ (*Psi*), est définie par les atomes NH-C_α-CO-NH.
- $\boldsymbol{\omega}$ (omega) correspond à l'amide, il implique les atomes C_α-CO-NH-$C_{\alpha+1}$.

[1] Linderstrøm-Lang, K.U.; Schellman, J.A. Protein Structure and Enzyme Activity in "The Enzymes" Vol 1 Second Ed. **1959**, 443-510 Boyer, Lardy, Myrbäk Eds. Academic Press, New York.

La résonance du lien amide du squelette peptidique induit une planéité de celui-ci qui est présent très majoritairement sous forme *trans* (ω= 180°) et plus rarement sous forme *cis* (ω= 0°) ; la structuration secondaire du peptide est par conséquent principalement imposée par les angles Φ et ψ.

Le diagramme de Ramachandran[2] identifie les zones énergétiquement favorables en fonction des valeurs de Φ et ψ (Figure I.1). Les zones en bleu montrent les régions dites « autorisées ». Ces régions correspondent principalement aux hélices α et aux feuillets β.

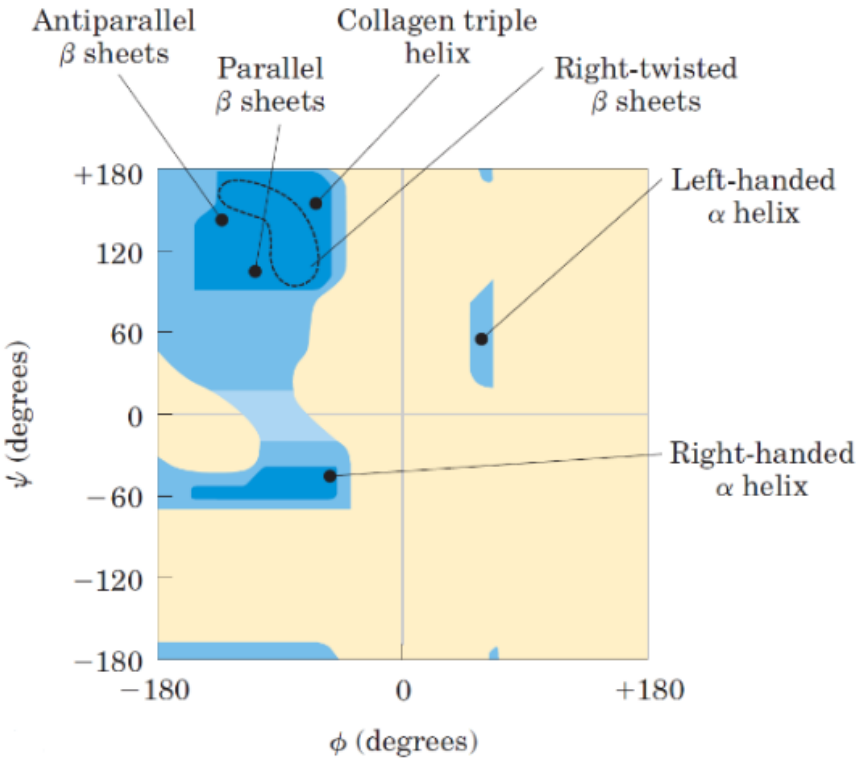


Figure I.1. Diagramme de Ramachandran.

1.1. Les hélices

Elles sont construites par un repliement hélicoïdal du squelette peptidique autour d'un axe central de manière à former des tours réguliers caractérisés par des angles dièdres *Phi* et *Psi* répétés. Elles sont caractérisées par :

- **n** : le nombre de résidus d'acide aminé par tour.

[2] Ramachandran, G. N.; Sasisekharan, V. in *Advances in Protein Chemistry* **1968**, *23*, 283–437.

- **p**: le pas de l'hélice qui est la distance d'avancement de l'hélice pour un tour complet de 360°.

L'enroulement hélicoïdal peut se faire soit dans le sens des aiguilles d'une montre, l'hélice est dite **droite**, soit dans le sens contraire, l'hélice est alors qualifiée de **gauche**.

1.1.1. Hélice α

L'hélice α est la structure secondaire la plus fréquente dans les protéines, elle est décrite pour la première fois par Pauling en 1951.[3] C'est une hélice droite stabilisée par des liaisons hydrogène entre le groupe C=O du résidu *i* et le groupe N-H du résidu *i*+4. Un tour d'hélice moyen contient 3,6 résidus et le pas de l'hélice mesure 5,4 Å (Figure I.2). Les angles dièdres Φ et ψ de la chaîne peptidique prennent respectivement les valeurs -57° et -47° dans une hélice α.

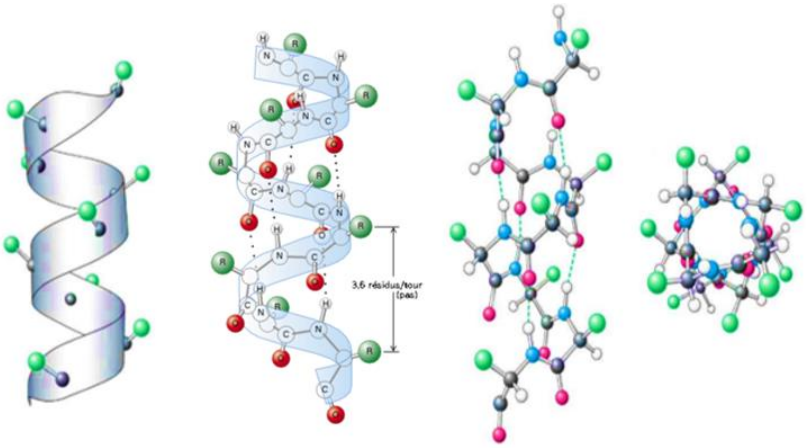


Figure I.2. Représentation d'une hélice α.[4]

Il existe d'autres structures secondaires hélicoïdales moins abondantes que l'hélices α, telle que l'**hélices 3_{10}**, qui est stabilisée par des liaisons hydrogène entre les résidus *i* et *i*+3 et comprend 3 résidus par tour et un pas de 6,0 Å (Figure I.3) ; ou bien encore l'**hélices π** qui est une structure secondaire extrêmement rare dans les protéines. Elle est stabilisée par des liaisons hydrogène entre le carbonyle en position *i* et le proton amidique en position *i+5*. Cette dernière compte 4,1 résidus par tour et un pas d'hélice de 5,0 Å.

[3] Pauling, L.; Corey, R. B.; Branson, H. R. « The structure of proteins: two hydrogen-bonded helical configurations of the polypeptide chain ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1951**, *37*, 205-211.

[4] W.H. Freeman and Company, *Biochemistry, Sixth Edition* **2007**, Figure 2-29b.

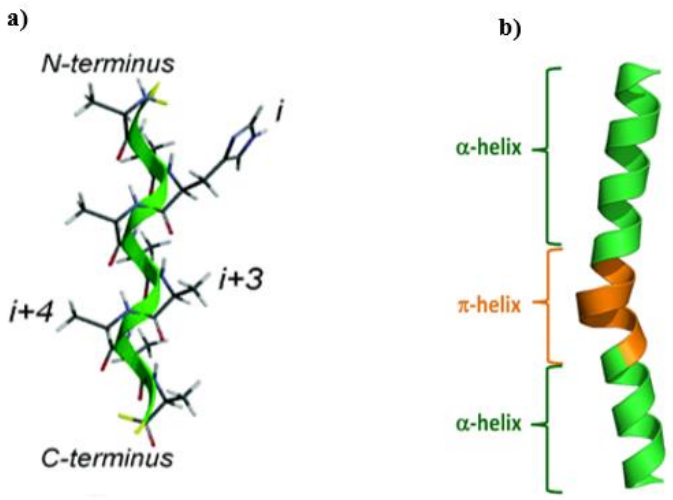


Figure I.3. a) Représentation d'une hélice 3_{10} b) Influence d'une hélice π introduite au sein d'une hélice α.[5]

Enfin, nous mentionnerons les hélices polyprolines qui sont d'un grand intérêt par rapport aux travaux que j'ai réalisés pendant ma thèse.

1.1.2. Hélice polyproline

Les poly(L-prolines) adopent également une structuration hélicoïdale, malgré l'absence de liaison hydrogène intramoléculaire. La structuration repose sur la contrainte conformationnelle imposée par le cycle pyrrolidine de l'unité proline, ainsi que par la présence d'amides tertiaires. Il existe deux types de polyproline nommées type I (**PPI**) et type II (**PPII**) (Figure I.4).[6]

[5] Cooley, R. B.; Rhoads, T. W.; Arp, D. J.; Karplus, P. A. « A diiron protein autogenerates a valine-phenylalanine cross-link ». *Science* **2011**, *332*, 929-929.

[6] Horng, J. C.; Raines, R. T. « Stereoelectronic effects on polyproline conformation ». *Protein Science* **2006**, *15*, 74-83.

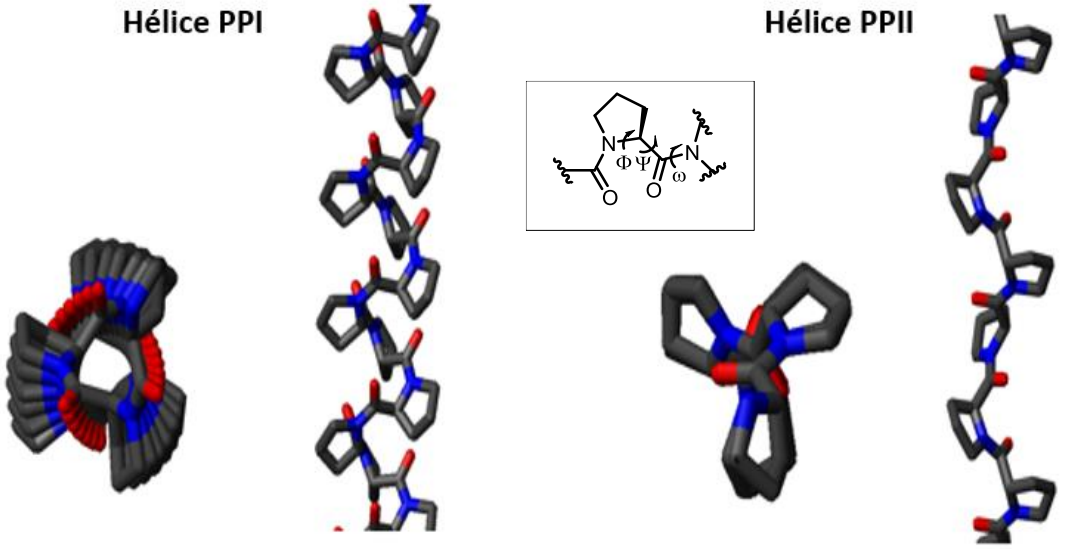


Figure I.4. Angles dièdres et représentation des deux types d'hélices polyprolines.

L'hélice **PPI** est une hélice droite possédant toutes les liaisons peptidiques *cis* (ω = 0°) et des angles dièdres du squelette Φ = -75°et ψ= +160. C'est une hélice compacte de 3,3 résidus par tour et un pas de 5,6 Å. L'hélice **PPII** est plus étendue que l'hélice PPI, c'est une hélice gauche caractérisée par 3 résidus par tour avec un pas de 9,3 Å. Elle possède des liaisons peptidiques *trans* (ω = 180°) et des angles dièdres Φ = -75°et ψ= +145. La forme II tout *trans* est la conformation naturelle présente dans l'eau alors que la forme I, encore jamais observée dans une protéine est celle observée dans les alcools tel que le *n*-propanol. L'équilibre entre ces deux conformations est étroitement lié à la composition du solvant.

Le tableau ci-dessous regroupe les paramètres structuraux des différentes hélices.

Tableau I.1. Paramètres structuraux des hélices décrites (n: nombre de résidus par tour d'hélice, d: pas de l'hélice).

Type d'hélice	Φ (°)	Ψ (°)	ω (°)	n	d (Å)	liaison H
α	-57	-47	+180	3,6	5,4	*i*+4 …*i*
3_{10}	-70	-18	+180	3,0	6,0	*i*+3 …*i*
Π	-57	-70	+180	4,1	5,0	*i*+5 …*i*
PPI	-75	+ 160	0	3,3	5,6	-
PPII	-75	+ 145	+ 180	3,0	9,3	-

1.2. Les feuillets β

Les feuillets β (ou feuillets β plissés) sont la deuxième structure secondaire régulière majeure observée dans les protéines. Il s'agit d'une structure périodique constituée de brins β stabilisés par des liaisons hydrogène entre acides aminés distants. On distingue deux catégories de feuillets en fonction de l'orientation relative des brins au regard de leurs extrémités *N*- et *C*-terminales : les feuillets **parallèles** et feuillets **antiparallèles**.

Les feuillets **antiparallèles**, plus stables que les parallèles, sont constitués de 2 brins disposés dans une même direction spatiale mais orientés en sens inverse, l'extrémité *N*-terminale de l'un est donc adjacente à l'extrémité *C*-terminale de l'autre (Figure I.5). Les feuillets **parallèles** sont quant à eux formés par deux brins orientés dans la même direction et dans le même sens. Les angles dièdres des feuillets **antiparallèles** sont (Φ, ψ) = (-139, 135) et ceux des feuillets parallèles (Φ, ψ) = (-119, 113).

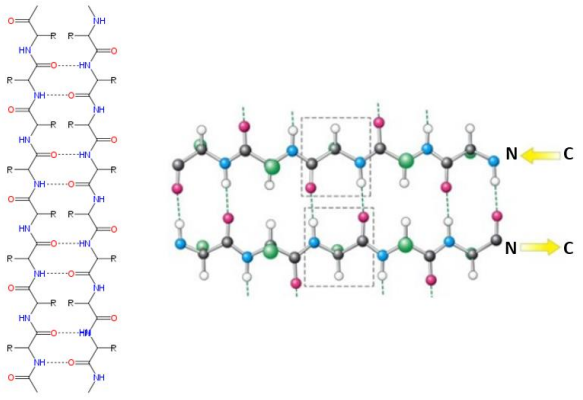
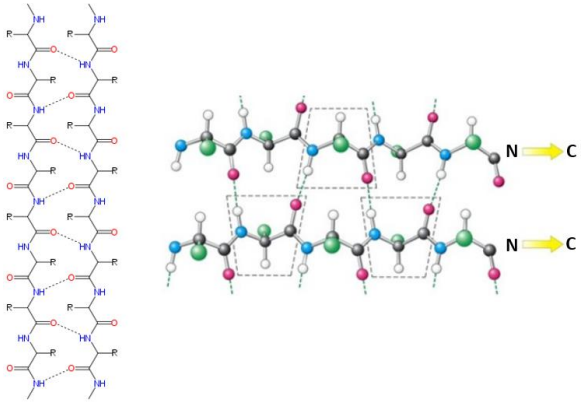
Feuillet antiparallèle	Feuillet parallèle
	

Figure I.5. Feuillets antiparallèles et parallèles.[4]

Les hélices α et les feuillets β sont les structures secondaires les plus répandues dans les protéines.[7] Il existe d'autres types de structures secondaires tels que les **coudes** qui permettent d'induire un changement de direction de la chaîne polypeptidique.

[7] Eisenberg, D. « The discovery of the α-helix and β-sheet, the principal structural features of proteins ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2003**, *100*, 11207-11210.

Afin d'atteindre la complexité structurale et fonctionnelle des biopolymères, en particulier celle des peptides et des protéines, des groupes de recherche, inspirés par la diversité fonctionnelle des systèmes naturels, ont conçu des oligomères artificiels capables d'adopter des structures prédictibles et stables en solution, et ce, à partir de courtes séquences, ce sont les foldamères.

2. Les foldamères

2.1. Définition

Le terme «foldamer» a été proposé pour la première fois par Samuel Gellman, en 1998, comme étant « *tout polymère ayant une forte tendance à adopter une conformation compacte bien définie et prévisible en solution* ».[8] En 2001, Jeffrey S. Moore a proposé une définition s'appuyant sur des paramètres structuraux plus précis, il définit les foldamères comme « *tout oligomère se repliant en une conformation ordonnée en solution et dont la structure est stabilisée par une collection d'interactions non covalentes entre unités monomères non adjacentes* ».[9] Il compare les foldamères à des structures s'apparentant aux structures secondaires des protéines dont la taille ne dépasse pas 5 kDa et il propose également le terme, « tyligomer » pour désigner des molécules artificielles de haut poids moléculaire et plus complexes qui adoptent des structures tertiaires ou quaternaires.

L'approche foldamère permet de concevoir des mimes de peptides d'intérêt en disposant autour d'un squelette structuré conformationnellement les chaînes latérales des acides aminés. Les foldamères peuvent également être présentés comme des plateformes moléculaires afin de présenter correctement dans l'espace des pharmacophores ou des agents bioactifs. Outre la capacité de structuration recherchée, les foldamères possèdent une meilleure stabilité métabolique et une plus grande diversité chimique que les biopolymères.

2.2. Diversité des foldamères

Les foldamères synthétiques étant très nombreux et très divers, il s'avère assez difficile de les classer de façon pertinente. Un classement en deux grandes familles, les foldamères

[8] Gellman, S. H. « Foldamers: a manifesto ». *Accounts of Chemical Research* **1998**, *31*, 173-180.

[9] Hill, D. J.; Mio, M. J.; Prince, R. B.; Hughes, T. S.; Moore, J. S. « A Field guide to foldamers ». *Chemical Reviews* **2001**, *101*, 3893-4012.

biotiques et les foldamères abiotiques, a néanmoins été proposé. Ce classement repose sur la nature des monomères et des fonctions chimiques impliquées pour leur construction. Les foldamères dit « biotiques » sont bio-inspirés, ils sont construits à partir de monomères proches structuralement des monomères naturels tels que les acides α-aminés et adoptent un mode de repliement similaire à celui des biopolymères. Les foldamères dit « abiotiques » diffèrent quant à eux des biopolymères, à la fois par leur squelette (aromatique) et leur mode de repliement (Figure I.6).

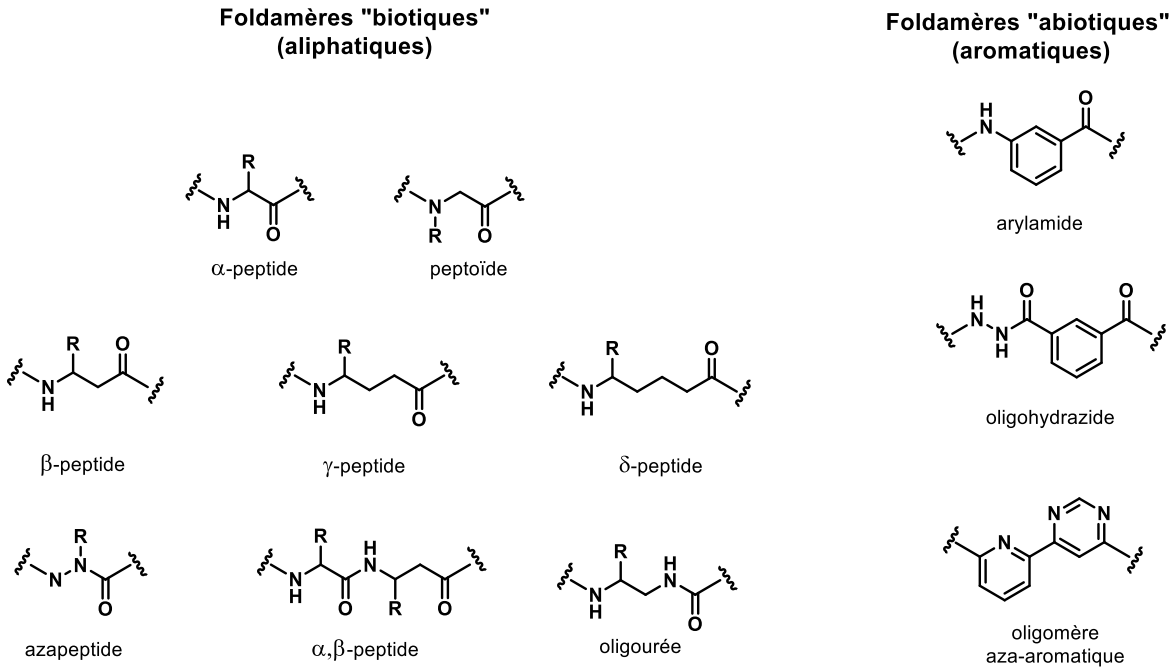


Figure I.6. Exemples d'unités constitutives des foldamères.

Parmi les foldamères **biotiques,** on peut citer à titre d'exemple, les peptoïdes[10,11] qui sont constitués d'unités de glycines *N*-substituées et dont les aspects de structuration seront abordés

[10] Simon, R. J.; Kania, R. S.; Zuckermann, R. N.; Huebner, V. D.; Jewell, D. A.; Banville, S.; Ng, S.; Wang, L.; Rosenberg, S.; Marlowe, C. K. « Peptoids: a modular approach to drug discovery ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1992**, *89*, 9367-9371.

[11] Wu, C. W.; Sanborn, T. J.; Zuckermann, R. N.; Barron, A. E. « Peptoid oligomers with α-chiral, aromatic side chains: effects of chain length on secondary structure ». *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123*, 2958-2963.

ultérieurement dans le manuscrit ; les azapeptides[12,13] qui ont montré une capacité à former des coudes et des hélices, les oligourées qui peuvent être construits avec tout type de chaînes protéinogénes et adoptent une structuration en hélice,[14] les α/β-peptides[15] et également les β-, γ- et δ-peptides.[16,17] Les β-peptides, en particulier, ont fait l'objet d'études approfondies. Ces peptides ont un atome de carbone supplémentaire entre l'atome d'azote et le groupement carbonyle. Seebach et Gellman ont été les pionniers du développement des β-peptides, ils ont montré que ces chaînes homologues sont capables d'adopter des structures secondaires hélicoïdales stables grâce à des liaisons hydrogène intramoléculaires. Cinq nouveaux types d'hélices ont été découvertes pour les oligomères β-peptides : les hélices H14, H10, H10/12 et H8 (Figure I.7).

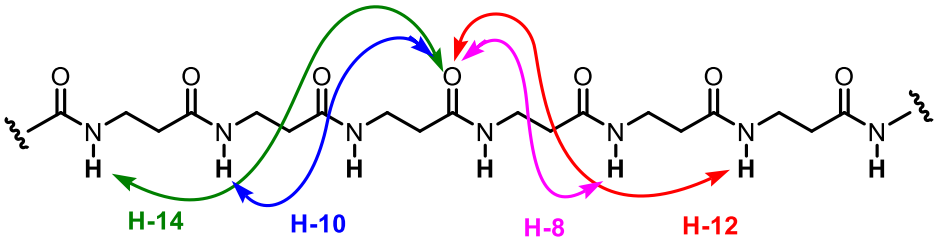


Figure I.7. Liaisons hydrogènes intramoléculaires expliquant la formation des différents types d'hélices par les β-peptides.

Les foldamères aromatiques ou « abiotiques » incorporent dans leur squelette des noyaux plus rigides ce qui limite le coût entropique lié à leur structuration. Ces foldamères, du fait d'un nombre restreint de degré de liberté sont caractérisés par une plus grande stabilité conformationnelle. En 1996 Hamilton a montré la structuration en feuillet des

[12] Salaün, A.; Potel, M.; Roisnel, T.; Gall, P.; Le Grel, P. « Crystal structures of aza-β^3-peptides, a new class of foldamers relying on a framework of hydrazinoturns ». *The Journal of Organic Chemistry* **2005**, *70*, 6499-6502.

[13] Zega, A. « Azapeptides as pharmacological agents ». *Current Medicinal Chemistry* **2005**, *12*, 589-597.

[14] Semetey, V.; Rognan, D.; Hemmerlin, C.; Graff, R.; Briand, J. P.; Marraud, M.; Guichard, G. « Stable helical secondary structure in short-chain *N,N'*-linked oligoureas bearing proteinogenic side chains ». *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41*, 1893-1895.

[15] Pilsl, L. K.; Reiser, O. « α/β-Peptide foldamers: state of the art ». *Amino acids* **2011**, *41*, 709-718.

[16] Seebach, D.; Hook, D. F.; Glättli, A. « Helices and other secondary structures of β-and γ-peptides ». *Peptide Science: Original Research on Biomolecules* **2006**, *84*, 23-37.

[17] Trabocchi, A.; Guarna, F.; Guarna, A. « γ-and δ-amino acids: synthetic strategies and relevant applications ». *Current Organic Chemistry* **2005**, *9*, 1127-1153.

oligoanthranilamides, par contre les oligo(anthranilamide-pyridine-2,6-dicarboxamides) adoptent une structuration hélicoïdale (Figure I.8).

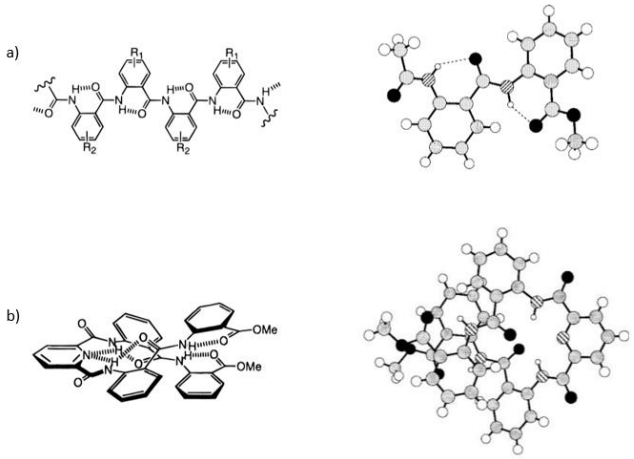


Figure I.8. Foldamères aromatiques décrits par Hamilton : a) oligoanthranilamide et sa structure cristallographique en feuillet correspondante, b) oligo(anthranilamide- pyridine-2,6-dicarboxamide) et sa structure cristallographique en hélice correspondante.[18]

La grande diversité des unités aromatiques a engendré de nombreux foldamères abiotiques qui ont été décrits par différents groupes,[19] tels que l'équipe d'Ivan Huc à Bordeaux qui a développé par exemple des séquences aromatiques construites à partir d'unités acide 8-amino-2-quinoline carboxylique. Ce groupe a en outre montré que les oligomères adoptent une conformation hélicoïdale (Figure I.9).[20]

[18] Hamuro, Y.; Geib, S. J.; Hamilton, A. D. « Oligoanthranilamides. Non-peptide subunits that show formation of specific secondary structure ». *Journal of the American Chemical Society* **1996**, *118*, 7529-7541.

[19] Zhang, D. W.; Zhao, X.; Hou, J. L.; Li, Z. T. « Aromatic amide foldamers: structures, properties, and functions ». *Chemical Reviews* **2012**, *112*, 5271-5316.

[20] Jiang, H.; Léger, J. M.; Dolain, C.; Guionneau, P.; Huc, I. « Aromatic δ-peptides: design, synthesis and structural studies of helical, quinoline-derived oligoamide foldamers ». *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8365-8374.

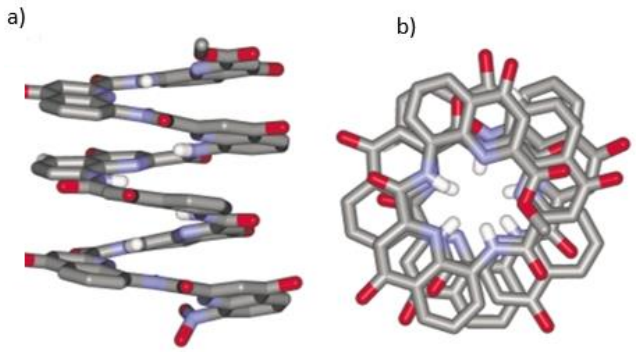


Figure I.9. Structure cristallographique d'un octamère d'acide 8-amino-2-quinoline carboxylique (chaînes latérales omises par souci de clarté). a) Vue de côté. b) Vue du dessus du même octamère.

Notre équipe de recherche s'intéresse tout particulièrement aux **peptoïdes** en tant que foldamères. C'est pourquoi nous allons aborder plus en détail les propriétés de structuration et les applications possibles avec cette famille d'oligomères.

3. Les peptoïdes

3.1. Généralités

Les α-peptoïdes sont des oligomères de glycines *N*-substituées ; ils ont été décrits pour la première fois par R. Zuckermann en 1992.[10] Ce sont des mimes des α-peptides dont la chaîne latérale est déplacée du carbone α vers l'atome d'azote de l'amide adjacent (Figure I.10).

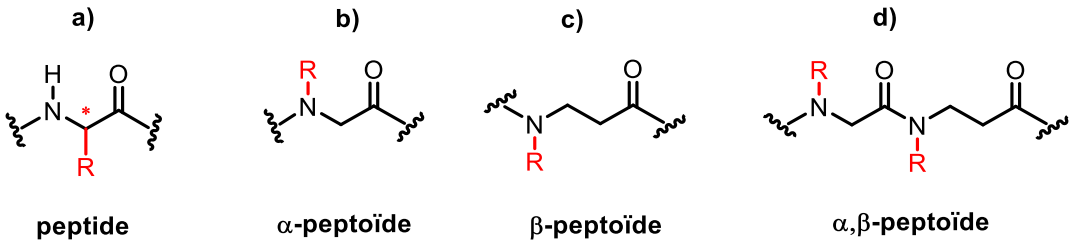


Figure I.10. Comparaison du squelette entre peptides et peptoïdes. a) peptide, b) α-peptoïde, c) β-peptoïde, d) α,β-peptoïde.

Cette migration entraîne une suppression de la substitution sur le carbone α et par conséquent une perte de chiralité du squelette. Par ailleurs, la substitution de l'azote réduit la

capacité d'établir des liaisons hydrogènes intramoléculaires[21] et favorise l'établissement d'équilibres *cis*/*trans* autour des nouveaux liens amides tertiaires. Il en résulte une plus grande flexibilité conformationnelle des chaînes peptoïdes par rapport aux peptides ainsi que des propriétés physicochimiques modifiées. La substitution de l'atome d'azote des amides augmente notamment l'hydrophobie des peptoïdes par rapport aux peptides parents, ce qui peut être intéressant pour des applications ciblant des environnements hydrophobes (membranes). Une autre conséquence très avantageuse dans le domaine des foldamères en tant que peptidomimétiques est la stabilité métabolique des amides tertiaires des peptoïdes.[22]

Les peptoïdes sont également considérés comme une classe très attractive d'oligomères synthétiques en raison de leur facilité de synthèse et de la très grande diversité en matière de chaînes latérales utilisées. L'isomérie *cis/trans* des amides du squelette peptoïde et la possibilité de contrôler cet équilibre confère également une spécificité conformationnelle aux peptoïdes et leur permet d'être impliqués de façon pertinente dans différents domaines d'applications. Certains groupes se sont orientés vers le domaine des biomatériaux,[23,24] d'autres s'intéressent aux peptoïdes comme peptidomimétiques (peptoïdes amphiphiles antibactériens, inhibiteurs d'interaction ARN/protéine...).[25,26,27] Leur résistance envers les enzymes protéolytiques fait des peptoïdes des candidats de choix pour du développement thérapeutique.[28,29,30] De plus des études

---

[21] Yoo, B.; Kirshenbaum, K. « Peptoid architectures: elaboration, actuation, and application ». *Current Opinion in Chemical Biology* **2008**, *12*, 714-721.

[22] Zuckermann, R. N. « Peptoid origins ». *Peptide Science* **2011**, *96*, 545-555.

[23] Knight, A. S.; Zhou, E. Y.; Francis, M. B.; Zuckermann, R. N. « Sequence programmable peptoid polymers for diverse materials applications ». *Advanced Materials* **2015**, *27*, 5665-5691.

[24] Gangloff, N.; Ulbricht, J.; Lorson, T.; Schlaad, H.; Luxenhofer, R. « Peptoids and polypeptoids at the frontier of supra-and macromolecular engineering ». *Chemical Reviews* **2015**, *116*, 1753-1802.

[25] Shyam, R.; Charbonnel, N.; Job, A.; Blavignac, C.; Forestier, C.; Taillefumier, C.; Faure, S. « 1, 2, 3-Triazolium-Based Cationic Amphipathic Peptoid Oligomers Mimicking Antimicrobial Helical Peptides ». *ChemMedChem* **2018**, *13*, 1513-1516.

[26] Patch, J. A.; Barron, A. E. « Helical peptoid mimics of magainin-2 amide ». *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 12092-12093.

[27] Kesavan, V.; Tamilarasu, N.; Cao, H.; Rana, T. M. « A new class of RNA-binding oligomers: peptoid amide and ester analogues ». *Bioconjugate Chemistry* **2002**, *13*, 1171-1175.

[28] Zuckermann, R. N.; Kodadek, T. « Peptoids as potential therapeutics ». *Current Opinion in Molecular Therapeutics* **2009**, *11*, 299-307.

[29] T Dohm, M.; Kapoor, R.; E Barron, A. « Peptoids: bio-inspired polymers as potential pharmaceuticals ». *Current Pharmaceutical Design* **2011**, *17*, 2732-2747.

[30] Horne, W. S. « Peptide and peptoid foldamers in medicinal chemistry ». *Expert Opinion on Drug Discovery* **2011**, *6*, 1247-1262.

récentes montrent l'intérêt des peptoïdes comme plateformes présentatrices[31] de pharmacophores (sucres, porphyrines, phthalocyanines…) ou de molécules effectrices.

D'autres familles de peptoïdes tels que les β- et α,β-peptoïdes ont été développées, nous allons successivement décrire leurs méthodes de synthèse avant d'aborder leurs propriétés de structuration.

3.2. Méthodes de synthèse des peptoïdes

3.2.1. Les α-peptoïdes

La synthèse des premiers oligomères peptoïdes longs d'une dizaine de résidus a été réalisée sur support solide par couplage de monomères, en utilisant la stratégie Fmoc (Schéma I.1), de manière analogue à la synthèse des peptides.

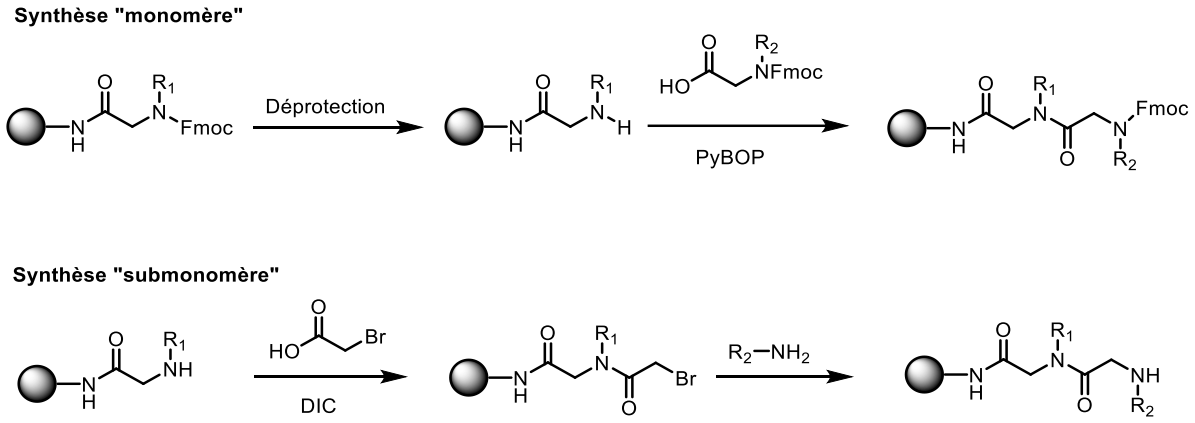


Schéma I.1. Synthèse supportée des α-peptoïdes par couplage de monomères (haut) et selon la méthode « submonomère » (bas).

Cependant, la réaction de couplage peut s'avérer difficile en raison de l'encombrement de l'amine secondaire et la synthèse des différents monomères protégés sur l'amine peut s'avérer longue et coûteuse. Pour contourner ces difficultés, le groupe de Zuckermann a mis au point une nouvelle méthode de synthèse supportée, plus efficace, appelée méthode « submonomère »

[31] Szekely, T.; Roy, O.; Dériaud, E.; Job, A.; Lo-Man, R.; Leclerc, C.; Taillefumier, C. « Design, synthesis, and immunological evaluation of a multicomponent construct based on a glycotripeptoid core comprising B and T cell epitopes and a toll-like receptor 7 agonist that elicits potent immune responses ». *Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, *61*, 9568-9582.

(Schéma I.1).[32] Il s'agit d'une méthode itérative en deux étapes. Une première étape consiste à coupler l'acide bromoacétique à l'extrémité *N*-terminale de l'oligomère porté par la résine. La seconde étape est une substitution nucléophile de l'atome de brome du bromoacétamide intermédiaire par une amine primaire, permettant d'introduire la chaîne latérale désirée.

Ces deux étapes sont répétées jusqu'à l'obtention de l'oligomère de longueur souhaitée, en faisant varier les amines primaires dont l'accessibilité aisée permet une grande diversité chimique des peptoïdes.[33] Des études ont montré que les deux étapes de cette méthode pouvaient être réalisées sous activation micro-ondes,[34] ce qui accélère la réaction et permet parfois une plus grande pureté des produits finaux. Ce mode d'activation augmente notamment l'efficacité du couplage d'amines stériquement encombrées. Des synthèses d'oligomères possédant jusqu'à 50 résidus ont été réalisées par la méthode submonomère. Cette approche supportée souffre néanmoins de quelques limites, des oligomères tronqués peuvent être obtenus dans le cas de couplages d'amines secondaires trop encombrés et la montée en échelle, même si elle est théoriquement possible, ne se fait que très rarement dans un laboratoire académique, pour des raisons de coûts. Pour éviter cette limitation, la méthode submonomère peut également être mise en œuvre en solution. La synthèse submonomère en solution nécessite bien sûr des étapes de traitements et de purifications intermédiaires, ce qui allonge beaucoup le temps des synthèses mais permet de travailler avec des quantités de matières plus importantes. En solution, la première étape d'élongation du squelette, est une acylation de l'amine par le chlorure ou le bromure de bromoacétyle (Schéma I.2).[35]

[32] Zuckermann, R. N.; Kerr, J. M.; Kent, S. B.; Moos, W. H. « Efficient method for the preparation of peptoids [oligo (*N*-substituted glycines)] by submonomer solid-phase synthesis ». *Journal of the American Chemical Society* **1992**, *114*, 10646-10647.

[33] Culf, A. S.; Ouellette, R. J. « Solid-phase synthesis of *N*-substituted glycine oligomers (α-peptoids) and derivatives ». *Molecules* **2010**, *15*, 5282-5335.

[34] Olivos, H. J.; Alluri, P. G.; Reddy, M. M.; Salony, D.; Kodadek, T. « Microwave-assisted solid-phase synthesis of peptoids ». *Organic Letters* **2002**, *4*, 4057-4059.

[35] Hjelmgaard, T.; Faure, S.; Caumes, C.; De Santis, E.; Edwards, A. A.; Taillefumier, C. « Convenient solution-phase synthesis and conformational studies of novel linear and cyclic α, β-alternating peptoids ». *Organic Letters* **2009**, *11*, 4100-4103.

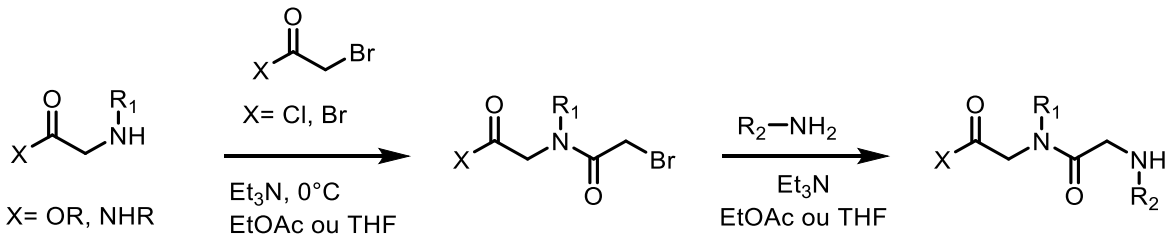


Schéma I.2. Synthèse en solution des α-peptoïdes par la méthode « submonomer ».

3.2.2. Les β-peptoïdes

Ils ont été décrits pour la première fois par Hamper *et al*. en 1998.[36] Ce sont des homologues d'α-peptoïdes et sont définis comme des oligomères de β-alanines *N*-substituées.[37] Ces molécules peuvent également être synthétisées par une méthode submonomère itérative, soit en solution, soit sur support solide (Schéma I.3). Le squelette des oligomères β-peptoïde est formé par acylation de l'extrémité *N*-terminale avec le chlorure d'acryloyle puis la chaîne latérale est introduite par réaction aza-Michael d'une amine primaire sur l'intermédiaire acrylamide.

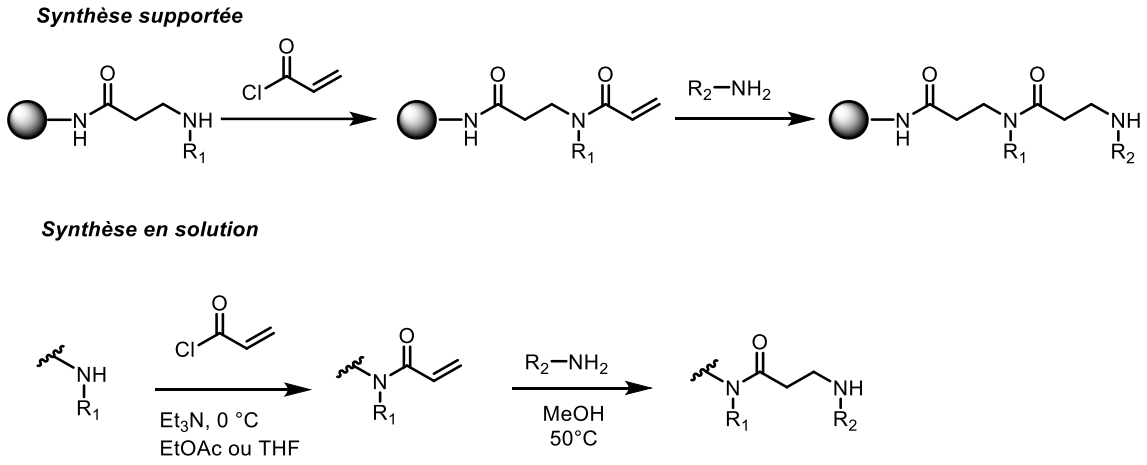


Schéma I.3. Synthèse des β-peptoïdes par la méthode submonomère supportée et en solution.

La synthèse supportée submonomère des β-peptoïdes a été moins étudiée et optimisée que celle des α-peptoïdes. Elle ne permet pas à ce jour l'obtention d'oligomères très longs et d'autre

[36] Hamper, B. C.; Kolodziej, S. A., Scates, A. M.; Smith, R. G.; Cortez, E. « Solid phase synthesis of β-peptoids: *N*-substituted β-aminopropionic acid oligomers ». *The Journal of Organic Chemistry* **1998**, *63*, 708-718.

[37] Olsen, C. A. « β-peptoid "Foldamers"—Why the additional methylene unit? ». *Peptide Science* **2011**, *96*, 561-566.

part les puretés et les rendements sont insuffisants. Shuey *et al*. ont mis au point une approche supportée par couplages de blocs (dimères et trimères β-peptoïdes)[38] qui a permis l'obtention d'oligomères de 18 unités. Notre équipe s'est également intéressée au squelette homologue β-peptoïde. Ainsi en 2011, Caumes *et al.* ont mis au point une nouvelle méthode de synthèse en solution qui fait intervenir des amines primaires volatiles pour l'introduction des chaînes latérales, ce qui a permis la préparation de tétramères à l'échelle de plusieurs grammes de manière rapide et efficace sans aucune purification intermédiaire (Schéma I.4).[39]

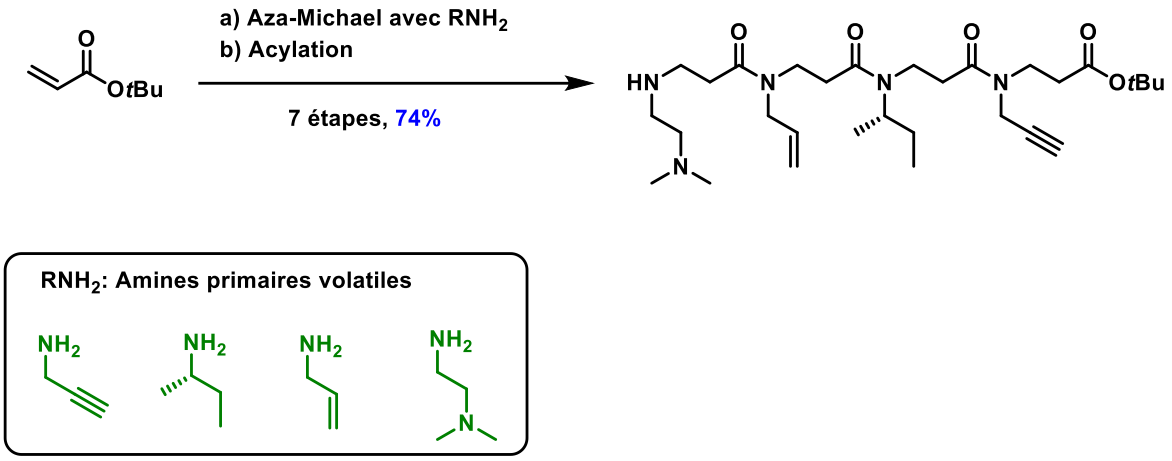


Schéma I.4. β-tétrapeptoïde synthétisé par la méthode submonomère en solution avec des amines volatiles.

3.2.3. Les α,β-peptoïdes

Les α,β-peptoïdes ont été introduits pour la première fois par notre équipe de recherche en 2009.[35,40] La méthode de synthèse a consisté à combiner les méthodes submonomères des α et β-peptoïdes. La figure I.11 montre quelques exemples d'α,β-peptoïdes synthétisés dans l'équipe.

[38] Shuey, S. W.; Delaney, W. J.; Shah, M. C.; Scialdone, M. A. « Antimicrobial β-peptoids by a block synthesis approach ». *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2006**, *16*, 1245-1248.

[39] Caumes, C.; Hjelmgaard, T.; Remuson, R.; Faure, S.; Taillefumier, C. « Highly convenient gram-scale solution-phase peptoid synthesis and orthogonal side-chain post-modification ». *Synthesis* **2011**, *2011*, 257-264.

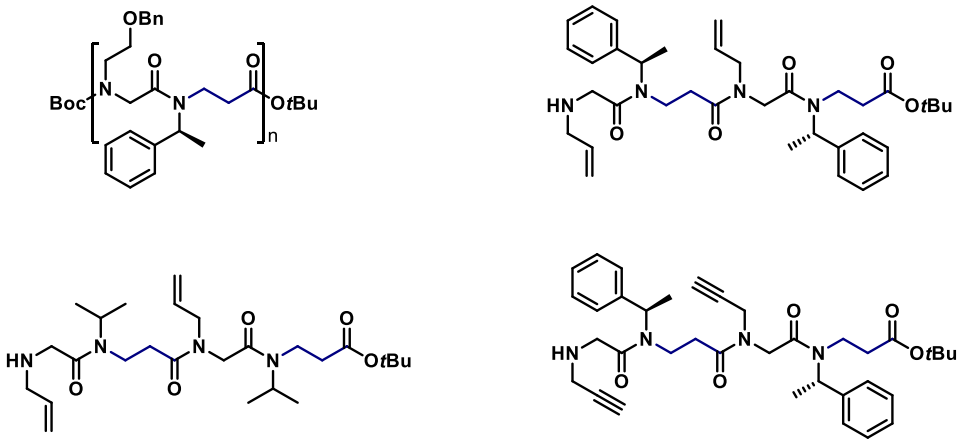


Figure I.11. Quelques composés α,β-peptoïdes synthétisés dans le groupe Peptoid.

En plus des 3 familles de peptoïdes citées (α-, β- et α,β-peptoïdes), il en existe d'autres[40] tels que les arylopeptoïdes[41], les azapeptoïdes[42], les *N*-hydroxy-peptoïdes[43], et les *N*-alcoxy-peptoïdes.[44] Ils sont obtenus également par la méthode submonomère (Figure I.12).

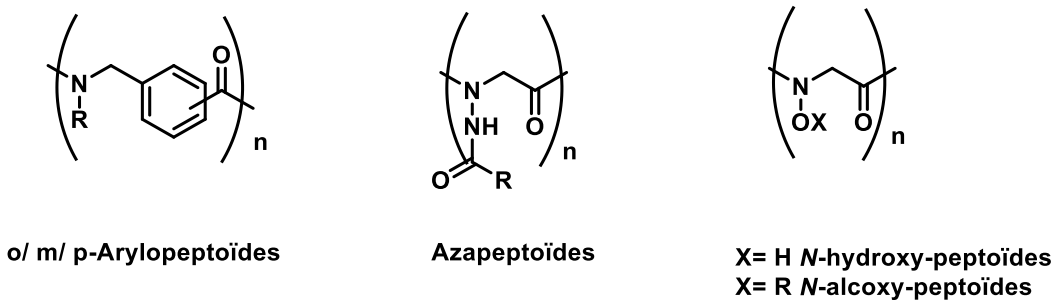


Figure I.12. Architectures d'autres familles analogues des peptoïdes.

[40] Szekely, T.; Caumes, C.; Roy, O.; Faure, S.; Taillefumier, C. « α-Peptoïdes et composés apparentés: synthèse et contrôle de la conformation ». *Comptes Rendus Chimie* **2013**, *16*, 318-330.

[41] Hjelmgaard, T.; Faure, S.; Staerk, D.; Taillefumier, C.; Nielsen, J. « Expedient Solution-Phase Synthesis and NMR Studies of Arylopeptoids ». *European Journal of Organic Chemistry* **2011**, *2011*, 4121-4132.

[42] Aubin, S.; Martin, B.; Delcros, J. G.; Arlot-Bonnemains, Y.; Baudy-Floc'h, M. « Retro hydrazino-azapeptoids as peptidomimetics of proteasome inhibitors ». *Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, *48*, 330-334.

[43] Crapster, J. A.; Stringer, J. R.; Guzei, I. A.; Blackwell, H. E. « Design and conformational analysis of peptoids containing *N*-hydroxy amides reveals a unique sheet-like secondary structure ». *Peptide Science* **2011**, *96*, 604-616.

[44] Jordan, P. A.; Paul, B.; Butterfoss, G. L.; Renfrew, P. D.; Bonneau, R.; Kirshenbaum, K. « Oligo (*N*-alkoxy glycines): Trans substantiating peptoid conformations ». *Peptide Science* **2011**, *96*, 617-626.

3.3. Conformation des peptoïdes – structures secondaires

Comme nous l'avons mentionné précédemment, la substitution sur l'atome d'azote conduit à la formation d'un amide tertiaire dont les conformations *cis* et *trans* peuvent dans bien des cas être proches énergétiquement, se traduisant par un équilibre *cis*/*trans* des amides (Figure I.13).

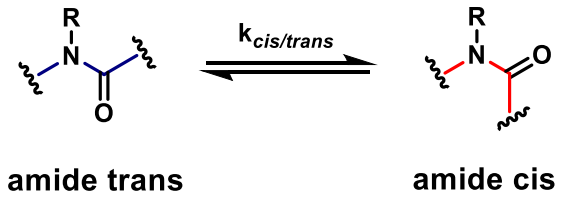


Figure 1.13. Conformation *cis* et *trans* des amides tertiaires.

Ainsi en solution, un peptoïde constitué de n monomères peut potentiellement exister sous forme d'un mélange de 2^{n-1} isomères en équilibre ou de 2^n s'il est acétylé en position *N*-terminale. De ce fait, le spectre RMN d'un peptoïde est en général une combinaison des différents rotamères ce qui explique la complexité de son étude surtout pour les peptoïdes longs qui présentent des spectres hautement dégénérés.

Malgré cette flexibilité conformationelle, les peptoïdes ont montré une capacité importante à adopter des structures secondaires bien définies et stables. A cet égard, beaucoup d'efforts de recherches se sont focalisés sur le développement de stratégies de contrôle local de la conformation, c'est-à-dire au niveau des liens amides entre chaque monomère. Ces stratégies de contrôle de la conformation sont basées sur des interactions stériques[45,46]et/ou l'établissement d'interaction non-covalentes faibles entre chaîne latérale et squelette du petoïde. Il s'agit par exemple d'interactions électroniques $n \rightarrow \pi^*$[47] ou bien encore du rétablissement de liaisons hydrogènes entre carbonyle du squelette et une chaîne latérale spécialement élaborée à cet

[45] Roy, O.; Caumes, C.; Esvan, Y.; Didierjean, C.; Faure, S.; Taillefumier, C. « The *tert*-butyl side chain: A powerful means to lock peptoid amide bonds in the *cis* conformation ». *Organic Letters* **2013**, *15*, 2246-2249.

[46] Stringer, J. R.; Crapster, J. A.; Guzei, I. A.; Blackwell, H. E. « Extraordinarily robust polyproline type I peptoid helices generated via the incorporation of α-chiral aromatic *N*-1-naphthylethyl side chains ». *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133*, 15559-15567.

[47] Caumes, C.; Roy, O.; Faure, S.; Taillefumier, C. « The click triazolium peptoid side chain: a strong *cis*-amide inducer enabling chemical diversity ». *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134*, 9553-9556.

effet.[48] La macrocyclisation d'une chaîne peptoïde est également bien sûr un moyen pertinent pour restreindre sa liberté conformationnelle et viser une structuration particulière.

3.3.1. Structures secondaires hélicoïdales

A l'instar des polyprolines, dont les amides inter-résidus sont tertiaires et qui se replient en hélice polyproline I ou polyproline II (en fonction du solvant), les peptoïdes peuvent également adopter ces deux types de structuration hélicoïdale. L'interconversion entre ces deux types d'hélices n'a par contre jamais été démontrée dans le domaine des peptoïdes. Le caractère PPI ou PPII dépend ici de la nature des chaînes latérales qui doivent être choisies de façon à favoriser soit les amides *cis* (hélice PPI), soit les amides *trans* (hélice PPII). L'hélice de type PPI est la structure secondaire peptoïde qui a été la plus étudiée. Des travaux ont montré la bonne résistance d'hélices peptoïdes PPI à la dénaturation par des agents chimiques mais également leur très bonne stabilité thermique, comparativement aux peptides.[49] L'hélice PPI est favorisée par les chaînes latérales α-chirales stériquement encombrées. La figure I.14 montre quelques monomères portant des chaînes latérales α-chirales représentatives des premiers travaux effectués dans le domaine.

La chaîne latérale 1-phényléthyl (*pe*) est sans doute celle qui a été la plus utilisée pour construire des hélices de type PPI. Elle est notée *spe* lorsque la configuration absolue du carbone asymétrique est *S*, et *rpe* dans le cas d'une configuration *R*. Les monomères correspondants sont notés *N*spe et *N*rpe. On utilisera par la suite ce mode de notation pour décrire des séquences peptoïdes.

[48] Gorske, B. C.; Stringer, J. R.; Bastian, B. L.; Fowler, S. A.; Blackwell, H. E. « New strategies for the design of folded peptoids revealed by a survey of noncovalent interactions in model systems ». *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131*, 16555-16567.

[49] Miller, S. M.; Simon, R. J.; Ng, S.; Zuckermann, R. N.; Kerr, J. M.; Moos, W. H. « Comparison of the proteolytic susceptibilities of homologous L-amino acid, D-amino acid, and *N*-substituted glycine peptide and peptoid oligomers ». *Drug Development Research* **1995**, *35*, 20-32.

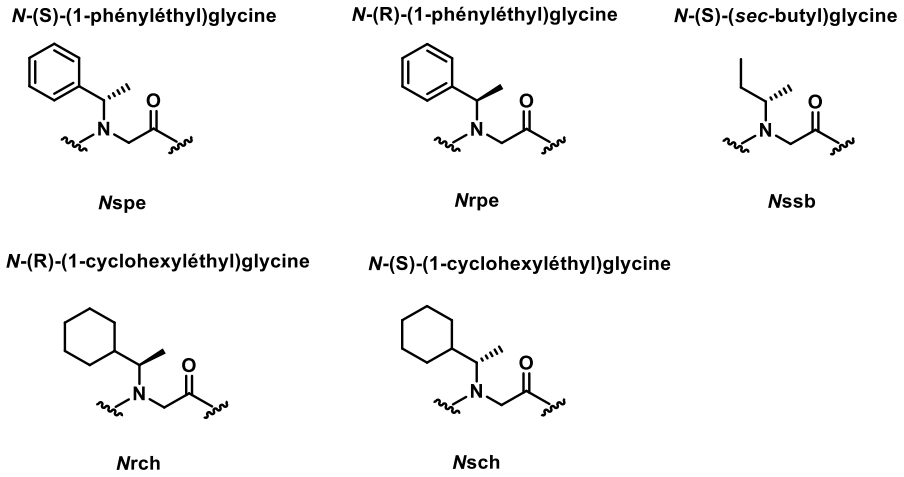


Figure I.14. Quelques monomères utilisés pour induire une conformation en hélice des peptoïdes.

Le squelette des peptoïdes étant par nature achiral, c'est la configuration du centre stéréogène en α de l'azote qui permet de contrôler l'hélicité, droite ou gauche de la structure. Ainsi, les homooligomères *N*spe se structurent en hélice droite (Figure I.15) dont les valeurs d'angles dièdres prédits par modélisation moléculaires confirment l'analogie avec les hélices de type PPI : $\omega = 0°$; $\Phi = 75°$; $\psi = 170°$ *et* $\chi_1 = -120°$.[50]

[50] Armand, P.; Kirshenbaum, K.; Falicov, A.; Dunbrack Jr, R. L.; Dill, K. A.; Zuckermann, R. N.; Cohen, F. E. « Chiral *N*-substituted glycines can form stable helical conformations ». *Folding and Design* **1997**, *2*, 369-375.

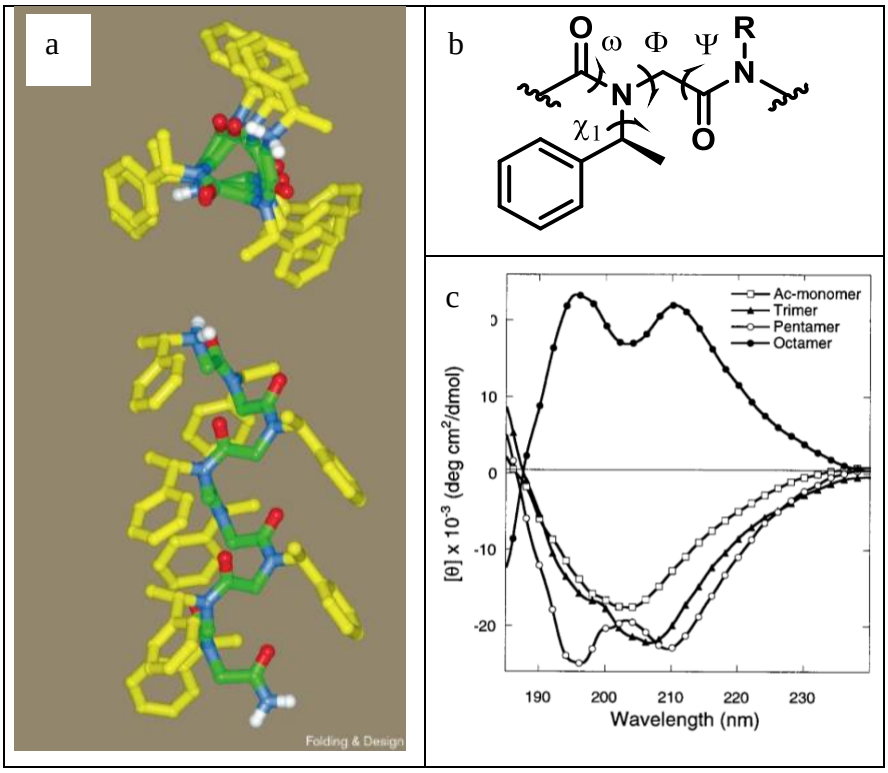


Figure I.15. Structuration des homooligomères *N*spe. (a) Prédiction par modélisation moléculaire de la structure hélicoïdale de (*Nspe*)$_8$.[50] (b) Schéma montrant les angles dièdres d'un monomère. (c) Spectres de DC dans l'acétonitrile d'oligomères *N*spe de différentes longueurs.[51]

Dès 1998, il a également été montré[51] que le profil dichroïque des homooligomères *N*spe était similaire à celui de l'hélice α des peptides avec un maximum vers 180 nm et deux minima vers 195 et 210 nm (Figure I.15c). Cette similitude, assez déconcertante au premier abord, s'explique par le caractère aromatique des chaînes latérales. En effet on retrouve un signal DC cohérent avec celui de séquences poly-(L-prolines) *cis*, dans le cas d'hélices peptoïde *cis* portant des chaînes latérales aliphatiques.[52]

Par ailleurs, une étude systématique d'oligomères de (*R*)-*N*-(1-phényléthyl)glycines (*N*rpe)[11] par dichroïsme circulaire, allant de 3 jusqu'à 20 résidus de longueur, a permis de mettre en évidence un effet coopératif. Celui-ci se manifeste par une augmentation du signal DC par résidu avec

[51] Kirshenbaum, K., Barron, A. E.; Goldsmith, R. A.; Armand, P.; Bradley, E. K.; Truong, K. T.; Zuckermann, R. N. « Sequence-specific polypeptoids: a diverse family of heteropolymers with stable secondary structure ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1998**, *95*, 4303-4308.

[52] Wu, C. W., Kirshenbaum, K.; Sanborn, T. J.; Patch, J. A.; Huang, K.; Dill, K. A.; Barron, A. E. « Structural and spectroscopic studies of peptoid oligomers with α-chiral aliphatic side chains ». *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 13525-13530.

l'allongement de l'oligomère jusqu'au stade du dodécamère. Le même groupe[53] a également établi des règles prédictives de design pour favoriser la structuration des chaînes peptoïdes en hélice de type PPI:

- La séquence doit contenir au moins 50% de chaînes latérales chirales.
- La présence de faces aromatiques est favorable à la stabilisation de l'hélice car elles permettent des interactions aromatiques π-π le long de l'axe de l'hélice.
- La présence d'une chaîne latérale chirale encombrante en position *C*-terminale est favorable, surtout dans le cas de séquences courtes.

Ces facteurs jouent un rôle très important pour la stabilité des oligomères courts (moins de 12 monomères), mais influent peu sur ceux dont la longueur est supérieure à 15 monomères.

Récemment, le groupe de Seo[54] a montré de façon encore plus fine à partir de l'étude DC d'une série d'heptamères constitués majoritairement d'unités achirales *N*pm (pm pour phénylméthyl ou benzyl), le rôle structurant, d'une seule, puis de deux unités *N*spe, judicieusement positionnées dans la séquence. A titre d'exemple, pour des séquences constituées de six unités *N*pm (soldats) et une seule unité *N*spe (sergent), l'effet structurant est maximal lorsque l'unité *N*spe est en seconde position (à partir de l'extrémité *N*-terminale).

Néanmoins, les chaînes latérales α-chirales aromatiques 1-phényléthyl conduisent à une certaine hétérogénéité conformationnelle car elles ne permettent pas un contrôle total de la géométrie des amides du squelette. Par exemple le pentamère Ac-(*N*spe)$_5$-O*t*Bu est caractérisé par une constante d'équilibre $K_{cis/trans}$ = 3,3, calculée sur l'ensemble des amides du squelette, ce qui correspond à seulement 76% en moyenne de conformation *cis* (Figure I.16a). La chaîne latérale aromatique α-chirale 1-naphtyléthyl (1npe) proposée par le groupe de H.E. Blackwell[48] permet un bien meilleur contrôle de la géométrie des amides avec un ${}^{CH_3CN}K_{cis/trans}$ > 19 pour des homooligomères dont la longueur est égale ou supérieure à quatre unités (Figure I.16b). Cette valeur seuil de 19 signifie que plus aucun amide *trans* n'est repéré par RMN. Les oligomères *N*s1npe forment les hélices les plus stables décrites à ce jour pour des peptoïdes portant des chaînes latérales aromatiques (de type benzylique).[46] Des études de DC ont montré que leur

[53] Wu, C. W., Sanborn; T. J., Huang, K.; Zuckermann, R. N.; Barron, A. E. « Peptoid oligomers with α-chiral, aromatic side chains: sequence requirements for the formation of stable peptoid helices ». *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123*, 6778-6784.

[54] Shin, H. M., Kang, C. M.; Yoon, M. H.; Seo, J. « Peptoid helicity modulation: Precise control of peptoid secondary structures via position-specific placement of chiral monomers ». *Chemical Communications* **2014**, *50*, 4465-4468.

structuration croit avec l'allongement de l'oligomère, démontrant ainsi un effet coopératif. La chaîne latérale chirale 1-triazolium-éthyl (Figure I.20c), proposée par l'équipe[47] induit également très fortement la conformation *cis*. Dans les trois cas cités, une interaction $n \rightarrow \pi^*$ entre le C=O et l'aromatique, stabilisant la conformation *cis*, a pu être démontrée, soit par modélisation moléculaire, soit à l'état solide sur des modèles monomère ou dimère (Figure I.16d).

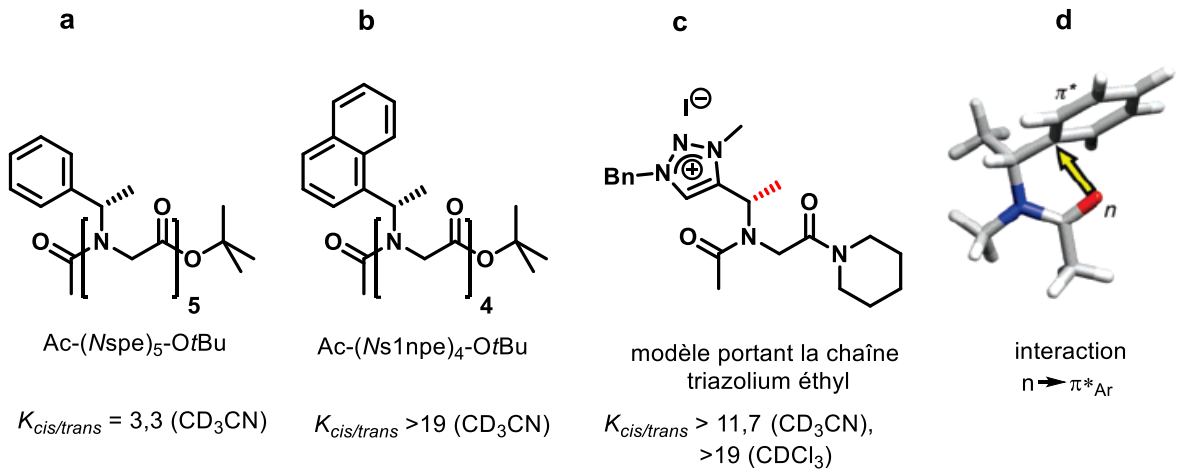


Figure I.16. Exemples de peptoïdes portant des chaînes latérales α-chirales aromatiques

Le repliement en hélice PPI de peptoïdes constitués de monomères substitués par des chaînes latérales non aromatiques a été en revanche beaucoup moins étudié.

En 2003, Barron *et al.* ont montré que les chaînes latérales chirales aliphatiques sont, à l'instar des chaînes aromatiques, capables également d'induire la structuration en hélice. Les homooligomères (*R*)-*N*-(1-cyclohexyléthyl) glycine (*N*rch) par exemple, montrent une structuration hélicoïdale de type polyproline I (PPI). La première structure cristalline d'un oligomère peptoïde rapportée dans la littérature est celle du pentamère (*N*rch)$_5$ (Figure I.17). La constante d'équilibre $K_{cis/trans}$ calculée par RMN dans l'acétonitile pour l'hexamère Ac-(*N*sch)$_6$-O*t*Bu est proche de 1, ce qui est le signe d'une assez grande hétérogénéité conformationnelle.

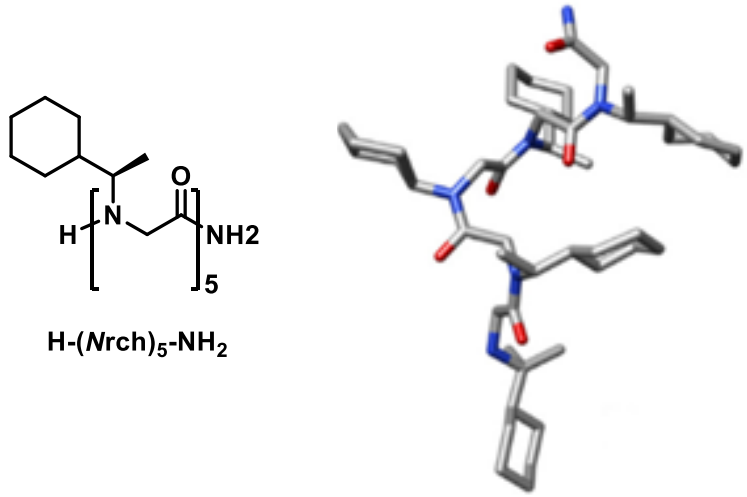


Figure I.17. Structure cristalline de l'oligomère (*Nrch*)$_5$.

Récemment, notre équipe a commencé à explorer deux nouvelles chaînes latérales aliphatiques stériquement encombrées : la chaîne achirale *tert*-butyle (Figure I.18) et la chaîne chirale 1-*tert*-butyléthyle,[55] dont les monomères ont été appelés respectivement *Nt*Bu et *N*s1tbe (configuration S). La chaîne latérale *t*Bu ou plus généralement les chaînes gem-diméthyles très encombrées (*N*gXX) sont les seules connues à ce jour capables de déplacer complètement l'équilibre vers la géométrie *cis*, quel que soit la longueur des oligomères. Les homooligomères *Nt*Bu ont montré une certaine propension à se structurer en hélice de type PPI, malgré l'absence d'unités chirales. Cela a été démontré par une étude de modélisation moléculaire. L'étude montre que l'hélice serait la conformation la plus stable car elle permet l'établissement d'un plus grand nombre d'interactions non-covalentes faibles tels que des interactions de London entre groupes *t*Bu positionnés sur la même face de l'hélice (entre résidus *i* et *i*+3). Des liaisons hydrogène faibles CH--O=C le long du squelette peptoïde contribueraient également à la structuration en hélice.[56]

[55] Roy, O.; Dumonteil, G.; Faure, S.; Jouffret, L.; Kriznik, A.; Taillefumier, C. « Homogeneous and robust polyproline type I helices from peptoids with nonaromatic α-chiral side chains ». *Journal of the American Chemical Society* **2017**, *139*, 13533-13540.

[56] Angelici, G.; Bhattacharjee, N.; Roy, O.; Faure, S.; Didierjean, C.; Jouffret, L.; Taillefumier, C. « Weak backbone CH··· OC and side chain *t*Bu··· *t*Bu London interactions help promote helix folding of achiral *Nt*Bu peptoids ». *Chemical Communications* **2016**, *52*, 4573-4576.

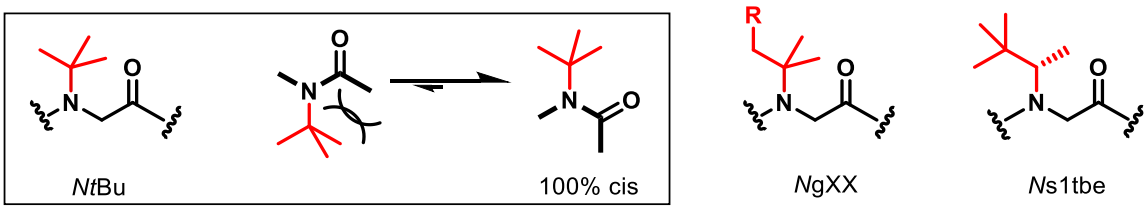


Figure I.18. Représentation d'un modèle avec la chaîne *Nt*Bu.

L'emprunte dichroïques des homooligomères *N*s1tbe a permis de montrer leur structuration en hélice de type PPI. Contrairement aux peptoïdes portant des chaînes aromatiques, le spectre DC de ces oligomères présente de fortes ressemblances avec celui d'(oligo)-L-prolines en solvant alcool. En 2017, le groupe Peptoid a également publié la première étude concernant la synthèse et la structuration d'oligomères mixtes incorporant des monomères *N*s1tbe et *Nt*Bu.[55] La première partie de mon travail de thèse s'est inscrite dans la continuité de cette étude sur laquelle je reviendrai de façon plus détaillée dans le chapitre II.

La structure de type polyproline II (PPII), dont tous les liens amides sont *trans*, moins commune, est observée surtout dans le cas des homooligomères constitués d'unités *N*-(aryl)glycines.[57] L'hélice est caractérisée par 3 résidus par tour et un pas qui mesure environ 9 Å (Figure I.19).

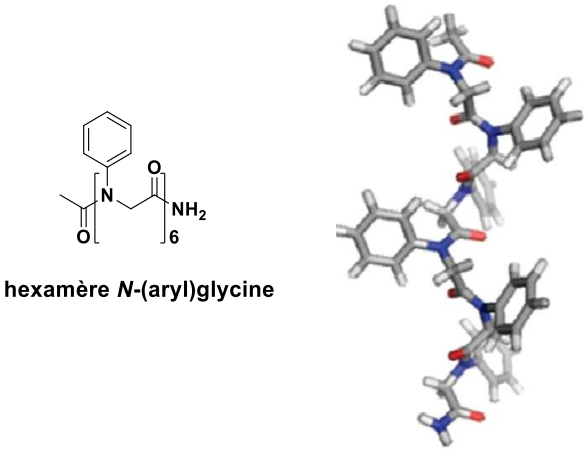


Figure I.19. Structure de l'hexamère *N*-(aryl)glycine calculée par modélisation moléculaire.[57]

[57] Shah, N. H.; Butterfoss, G. L.; Nguyen, K.; Yoo, B.; Bonneau, R.; Rabenstein, D. L.; Kirshenbaum, K. « Oligo (*N*-aryl glycines): a new twist on structured peptoids ». *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130*, 16622-16632.

3.3.2. La conformation 'threaded loop'

Une étude conformationnelle par RMN d'oligomères *Nspe* a mis en évidence une structure secondaire particulière et différente, nommée 'threaded loop'. Une structure unique, très stable et non-hélicoïdale observée uniquement avec le nonamère H-(*Nspe*)$_9$-NH_2 en solution dans l'acétonitrile. Elle est stabilisée par quatre liaisons hydrogène intramoléculaires (Figure I.20), dont trois de ces liaisons sont entre l'extrémité *N*-terminale et les groupes carbonyle des résidus 5, 7 et 9. La quatrième liaison hydrogène est formée entre l'amide primaire *C*-terminal et le carbonyle du résidu 2, ce qui permet d'ailleurs de rapprocher les extrémités *N*- et *C*-terminales de l'oligomère pour fermer la boucle. Cette conformation comporte plus de liaisons amides *cis* que *trans*.[58,59]

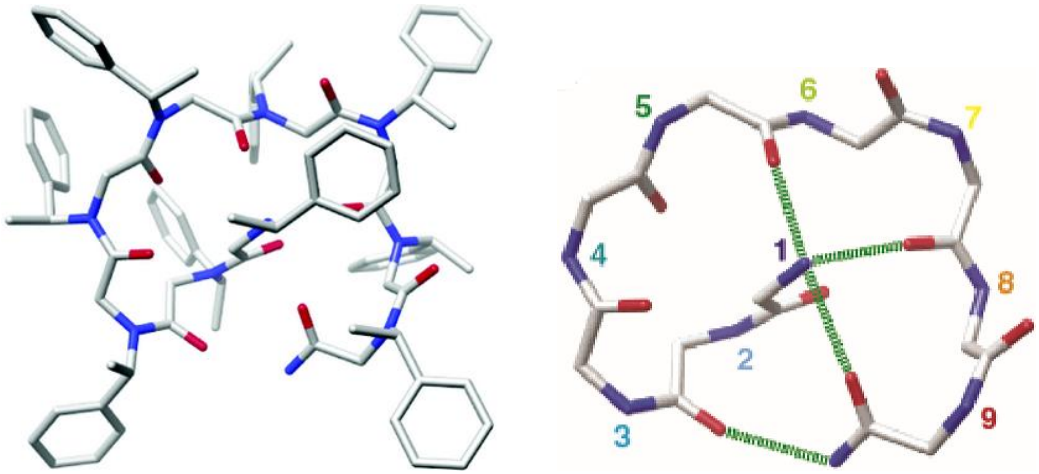


Figure I.20. Structure 'threaded loop' du composé (*Nspe*)$_9$ obtenu par RMN.

Cependant, les spectres DC du peptoïde (*Nspe*)$_9$ montrent que cette structure peut être facilement convertie en hélice par l'ajout d'un solvant polaire, comme le méthanol, ce qui prouve l'importance de la formation de liaisons hydrogène intramoléculaire pour stabiliser la conformation 'threaded loop'.

[58] Huang, K.; Wu, C. W.; Sanborn, T. J.; Patch, J. A.;, Kirshenbaum, K.; Zuckermann, R. N.; Radhakrishnan, I. « A threaded loop conformation adopted by a family of peptoid nonamers ». *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 1733-1738.

[59] Fowler, S. A.; Blackwell, H. E. « Structure–function relationships in peptoids: recent advances toward deciphering the structural requirements for biological function ». *Organic & Biomolecular Chemistry* **2009**, *7*, 1508-1524.

3.3.3. Structuration en feuillet

Blackwell *et al.*[43] ont montré que les oligomères *N*-hydroxy amides peuvent adopter la structure secondaire en feuillet avec les amides dans la conformation *trans*. La figure I.21 représente la structure cristalline d'un dimère et l'établissement de liaisons hydrogènes inter-brins.

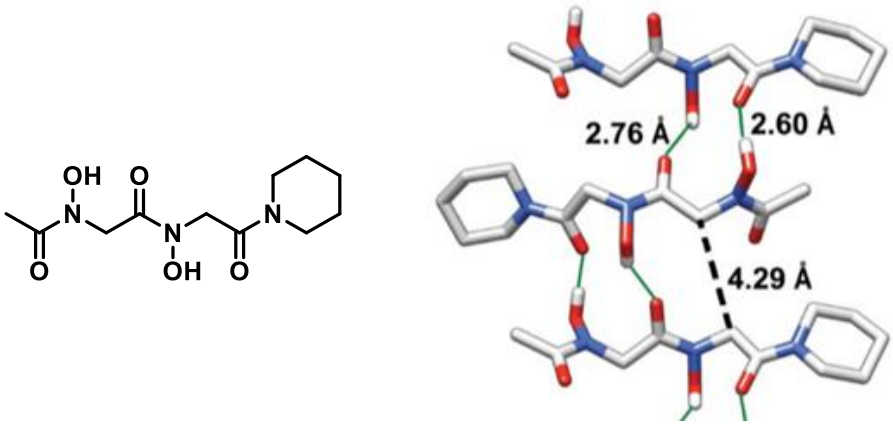


Figure I.21. Conformation en feuillets adoptée par des dimères hydroxylamides.[43]

3.3.4. Autres structures secondaires

Le contrôle possible, grâce aux chaînes latérales, de la géométrie des amides a permis de créer des structures secondaires inédites telles que la structure en ruban,[60] ou encore la *η*-hélice.[61] Dans les deux cas il y a alternance d'amides *cis* et *trans*, ce qui a été réalisé par l'alternance de monomères *N*-1-naphtyléthyl glycines et *N*-aryl glycines. Dans le cas de la *η*-hélice, la configuration absolue de la chaîne 1-naphtyléthyle, inductrice d'amides *cis*, a également été alternée dans la séquence.

On peut également citer quelques exemples de structuration en coudes[59] (turns). Ils sont obtenus notamment par macrocyclisation d'une chaîne peptoïde (Figure I.22).

[60] Crapster, J. A.; Guzei, I. A.; Blackwell, H. E. « A Peptoid Ribbon Secondary Structure ». *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52*, 5079-5084.

[61] Gorske, B. C.; Mumford, E. M.; Gerrity, C. G.; Ko, I. « A peptoid square helix via synergistic control of backbone dihedral angles ». *Journal of the American Chemical Society* **2017**, *139*, 8070-8073.

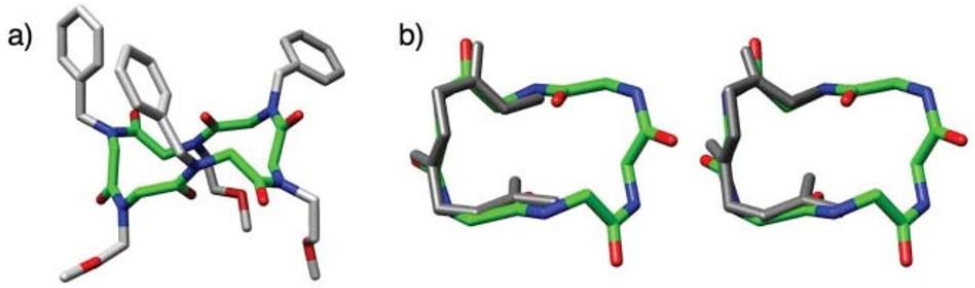


Figure I.22. Cyclopeptoïdes et coudes. a) Structure RX d'un hexamère cyclique publié par Kirshenbaum *et coll.* b) Superposition du squelette de l'hexamère cyclique avec celui d'un coude β de type I (gauche) et de type III (droite).[59]

D'autres travaux importants concernent désormais l'auto assemblage de chaînes peptoïde en nanostructure, ce qui implique également bien sûr une structuration secondaire particulière pour chaque chaîne. Nous montrons à titre d'exemple un autoassemblage en feuillet (Figure I.23), issu des travaux de Zuckermann.[23,62]

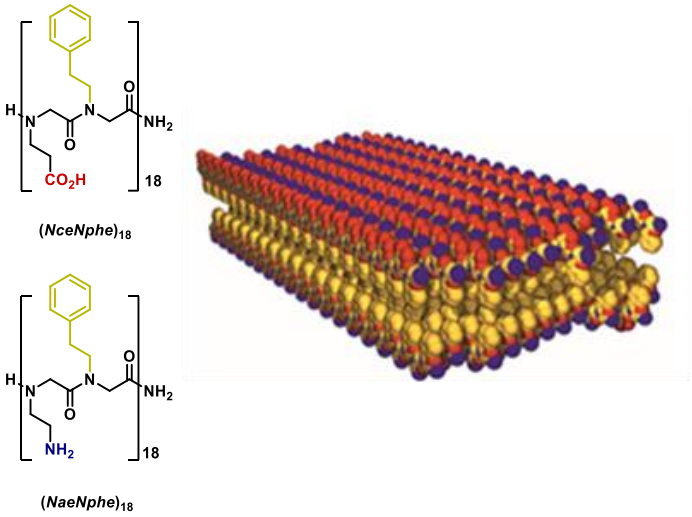


Figure I.23. Feuillets formés par l'autoassemblage de deux polymères peptoïdes de charges opposées. Couleurs des atomes: carbone: jaune, azote: bleu, oxygène: rouge.[63]

[62] Kudirka, R.; Tran, H.; Sanii, B.; Nam, K. T.; Choi, P. H.; Venkateswaran, N.; Zuckermann, R. N. « Folding of a single-chain, information-rich polypeptoid sequence into a highly ordered nanosheet ». *Peptide Science* **2011**, *96*, 586-595.

[63] Nam, K. T.; Shelby, S. A.; Choi, P. H.; Marciel, A. B.; Chen, R.; Tan, L.; Kisielowski, C. « Free-floating ultrathin two-dimensional crystals from sequence-specific peptoid polymers ». *Nature Materials* **2010**, *9*, 454-460.

3.4. Applications des peptoïdes

Les peptoïdes représentent une classe très attractive d'oligomères synthétiques pour plusieurs raisons, allant de leur facilité de synthèse et la très grande diversité en matière de chaînes latérales utilisées, jusqu'à leur spécificité conformationnelle qui leur permet d'être impliqués d'une façon pertinente dans différents domaines. Des travaux de recherche se sont orientés dans le domaine des biomatériaux.[62,64] D'autres se sont intéressés aux peptoïdes comme peptidomimétiques (peptoïdes amphiphiles antibactériens, inhibiteurs d'interactions ARN/protéine...).[25,26,27] De la même manière, leur résistance envers les enzymes surtout la protéolyse fait des peptoïdes des candidats de choix pour le développement de molécules thérapeutiques.[28,29,30] De plus des études récentes montrent l'intérêt du squelette peptoïde qui peut être utilisé comme plateforme présentatrice[31] de pharmacophores (sucres, porphyrines, phthalocyanines…) ou de molécules effectrices.

[64] Gangloff, N.; Ulbricht, J.; Lorson, T.; Schlaad, H.; Luxenhofer, R. « Peptoids and polypeptoids at the frontier of supra-and macromolecular engineering ». *Chemical Reviews* **2015**, *116*, 1753-1802.

4. Les porphyrines

L'origine étymologique du mot « porphyrine » provient du mot grec « *porphura* » qui désignait dans l'antiquité la teinte pourpre. Ce sont des macrocycles organiques très répandus dans la nature[65] qui jouent différents rôles dans les milieux biologiques, principalement dans l'hémoglobine (porphyrine de fer). En effet, elles assurent le transport de petites molécules comme le transport de l'oxygène par l'hème. Ces molécules peuvent absorber l'énergie lumineuse et également produire des réactions de transfert d'énergie et d'électrons notamment dans le cas des systèmes photosynthétiques (Figure I.24).

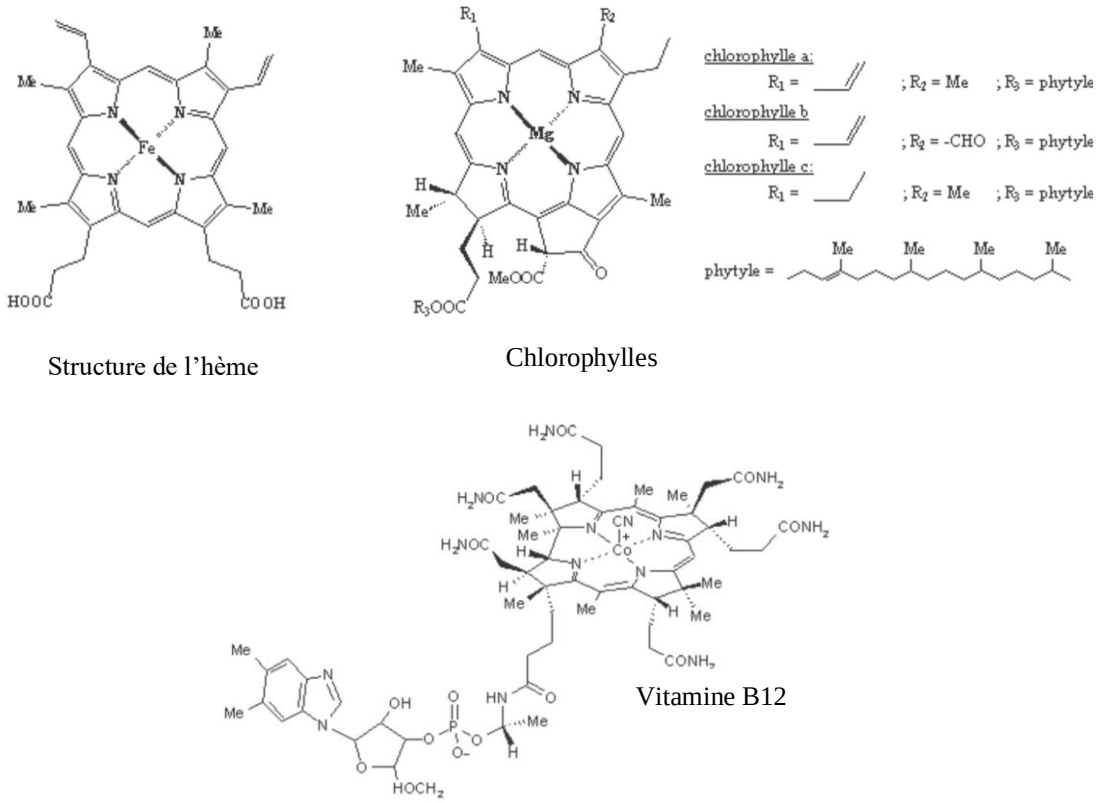


Figure I.24. Exemples de porphyrines naturelles

4.1. Structure des porphyrines

Les porphyrines sont constituées de quatre unités pyrroliques liées entre elles par des ponts méthines. Dans les années 30, le chimiste allemand Fisher propose pour la première fois un système de nomenclature très utilisé par les biochimistes pour désigner les porphyrines

[65] Smith, K. M. (Ed.). *Porphyrins and metalloporphyrins* (p. 381). Amsterdam: Elsevier **1975**.

substituées en position β (Figure I.25a). En 1987,[66] face à la complexité des porphyrines étudiées, une numérotation systématique du macrocycle a été introduite pour simplifier la nomenclature de ces composés. Dans la nomenclature IUPAC, tous les carbones ainsi que les azotes du macrocycle sont numérotés. Les carbones au sommet sont appelés *méso* et portent les numéros 5, 10, 15, 20 ; les positions α et β des cycles pyrroliques sont notées respectivement 1, 4, 6, 9, 11, 14, 16, 19 et 2, 3, 7, 8, 12, 13, 17, 18; enfin les numéros 21, 22, 23, et 24 ont été attribués aux quatre atomes d'azote. Les porphyrines sont des molécules aromatiques planes comportant 22 électrons π délocalisés dont 18 (4n+2, avec n=4, règle de Hückel) participent à l'aromaticité du macrocycle. De ce fait, ces macrocycles sont d'une part particulièrement stable et d'autre part très fortement colorés. La forme tautomère avec les protons pyrroliques en position trans (H21 et H23) est thermodynamiquement la forme la plus favorisée.

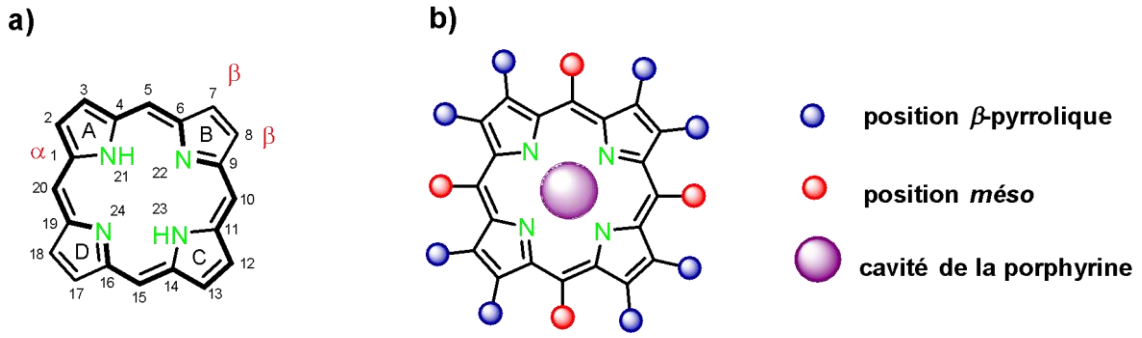


Figure I.25. Nomenclature des porphyrines. a) numérotation suivant le système IUPAC (Le système aromatique est montré par les liaisons en gras). b) Représentation d'une porphyrine et de ses différents sites fonctionnalisables.

Les porphyrines, macrocycles tétrapyroliques, sont très largement représentées dans le vivant. Elles se trouvent soit sous formes libres, dites « bases libres », ou peuvent également être métallées par un grand nombre d'éléments métalliques donnant naissance aux métalloporphyrines. Le métal est ainsi stabilisé par les quatre atomes d'azote de la cavité porphyrinique (Figure I.25b).

Une grande diversité de porphyrines est accessible étant donné le nombre de sites fonctionnalisables et leur cœur coordinant.

[66] Scheidt, W. R.; Lee, Y. J. « Recent advances in the stereochemistry of metallotetrapyrroles ». In *Metal Complexes with Tetrapyrrole Ligands I* **1987**, (pp. 1-70). Springer, Berlin, Heidelberg.

4.2. Synthèse des porphyrines

Les porphyrines, ont été largement étudiées[67] et de nombreuses stratégies de synthèse ont été élaborées. Cependant, la synthèse de ces macrocycles est relativement difficile et les rendements de l'étape de macrocyclisation en porphyrine sont généralement assez faibles, de l'ordre de 20%, mis à part quelques exemples de synthèse de porphyrines totalement symétriques. Deux grandes familles de porphyrines ont été développées :

- Les porphyrines substituées sur la position *méso*.
- Les porphyrines substituées sur la position *β*.

A noter que les porphyrines *méso* substituées n'ont pas leur équivalent dans la nature, mais elles sont plus faciles à synthétiser que les porphyrines β-substituées, qui sont, quant à elles, semblables structuralement aux porphyrines naturelles.

Nous étant intéressés uniquement à la synthèse de porphyrines substituées sur les positions *méso*, nous détaillerons donc ici seulement les voies de synthèses de cette famille.
En 1935, Rothemund isole pour la première fois une porphyrine substituée en positions *meso* par réaction de condensation, sous atmosphère d'azote, entre l'acétaldéhyde et le pyrrole dans le méthanol à diverses températures.[68] Il a obtenu, avec un rendement extrêmement faible, la meso-tétraméthylporphyrine. Six ans plus tard, Rothemund a réussi à améliorer le rendement de sa réaction (jusqu'à 10%) en changeant les conditions,[69] en condensant le pyrrole et le benzaldéhyde dans un réacteur scellé à haute température (220 °C) et en absence d'oxydant en utilisant une solution de pyridine, il a obtenu la meso-tétraphénylporphyrine avec un rendement de l'ordre de 5 à 10% (Schéma I.5).

[67] Kadish, K.; Smith, K. M.; Guilard, R. (Eds.). « The porphyrin handbook». *Elsevier* **2000**, Vol. 3.

[68] Rothemund, P. « Formation of porphyrins from pyrrole and aldehydes ». *Journal of the American Chemical Society* **1935**, *57*, 2010-2011.

[69] Rothemund, P.; Menotti, A. R. « Porphyrin Studies. IV. 1 The Synthesis of α, β, γ, δ-Tetraphenylporphine ». *Journal of the American Chemical Society* **1941**, *63*, 267-270.

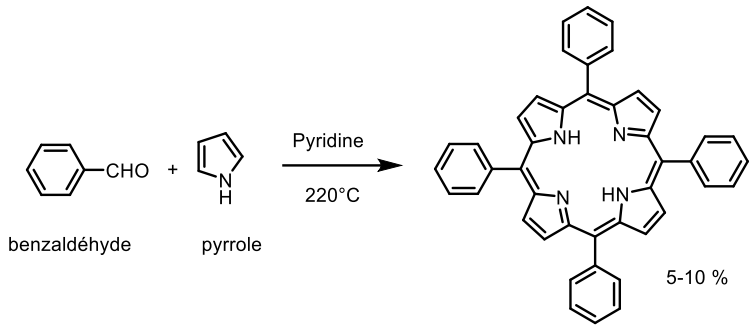


Schéma I.5. Méthode de Rothemund pour la synthèse de la meso-tétraphénylporphyrine.

Plus tard, Adler et Longo[70] ont amélioré la méthode de synthèse des porphyrines en réalisant la réaction de condensation d'aldéhydes et de pyrrole dans l'acide propanoïque à reflux dans un réacteur ouvert, où l'oxygène atmosphérique joue le rôle d'oxydant. Cette méthode de synthèse consiste à former dans un premier temps un intermédiaire porphyrinogène qui s'oxyde en porphyrine désirée avec des rendements supérieurs à 20% (Schéma I.6).

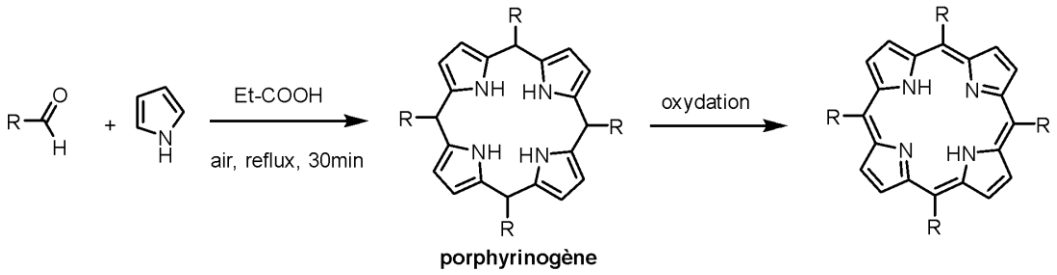


Schéma I.6. Méthode d'Adler et Longo.[70]

En 1975, Little et *al.*[71] ont adopté la synthèse d'Alder et Longo pour obtenir des meso-arylporphyrines non symétriques. Cette méthode, dite des aldéhydes mixtes consiste à condenser dans l'acide propanoïque à reflux du pyrrole et deux aldéhydes différents. La réaction conduit à la formation d'un mélange de plusieurs porphyrines substituées par un, deux, trois ou quatre groupements identiques (Schéma I.7).

[70] Adler, A. D.; Longo, F. R.; Finarelli, J. D.; Goldmacher, J.; Assour, J.; Korsakoff, L. « A simplified synthesis for meso-tetraphenylporphine ». *The Journal of Organic Chemistry* **1967**, *32*, 476-476.

[71] Little, R. G.; Anton, J. A.; Loach, P. A.; Ibers, J. A. « The synthesis of some substituted tetraarylporphyrins ». *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1975**, *12*, 343-349.

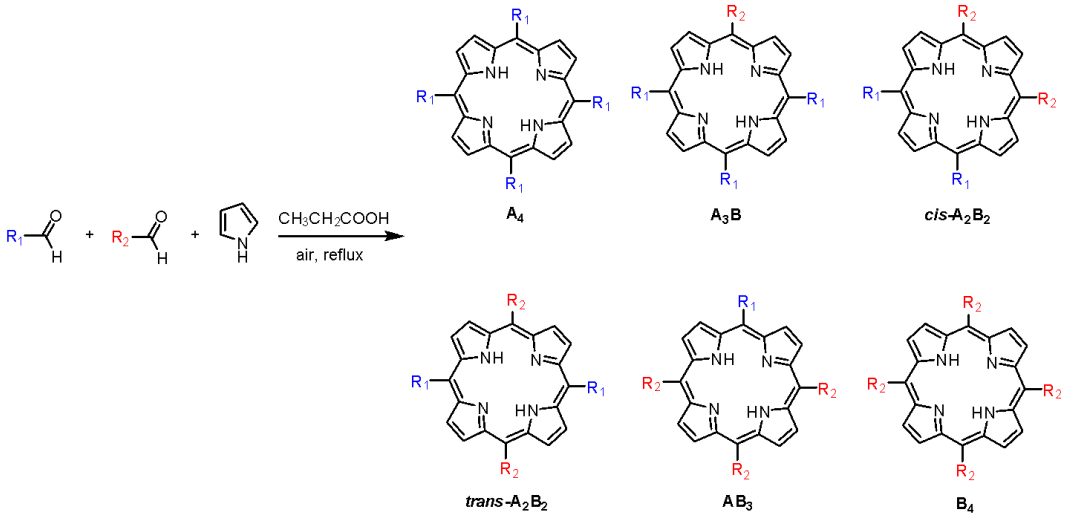


Schéma I.7. Méthode des aldéhydes mixtes par Little *et al.*[71]

Afin d'éviter ce problème des mélanges, MacDonald *et al.*[72] ont mis au point une approche de synthèse en trois étapes. La méthode nécessite l'utilisation d'un dipyrrométhane (Schéma I.8) ou bien un dérivé de dipyrrométhane comme précurseur.

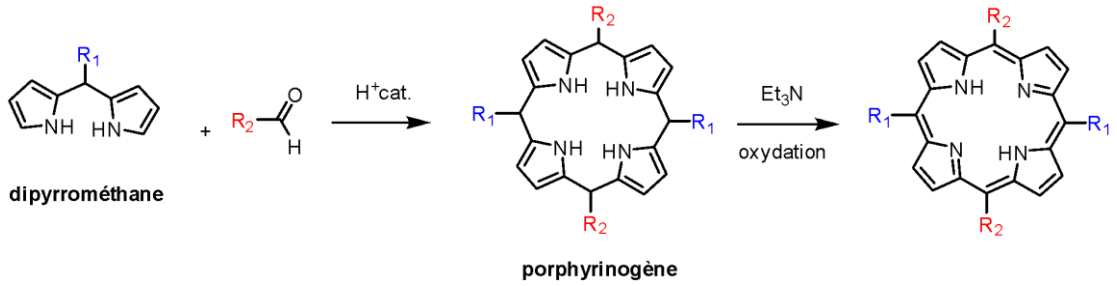


Schéma I.8. Méthode de MacDonald.[72]

Dans les années 80, Lindsey et *al.*[73,74] ont mis au point une nouvelle méthode de synthèse plus douce afin d'introduire un grand nombre d'aldéhydes. Ces derniers ont pu former le porphyrinogène, en utilisant l'acide trifluoroacétique (TFA) ou l'ethérate de trifluorure de bore ($BF_3(OEt_2)$), comme catalyse acide, dans des conditions inertes et diluées. Puis ce

[72] Arsenault, G. P.; Bullock, E.; MacDonald, S. F. « Pyrromethanes and Porphyrins Therefrom ». *Journal of the American Chemical Society* **1960**, *82*, 4384-4389.

[73] Lindsey, J. S.; Hsu, H. C.; Schreiman, I. C. « Synthesis of tetraphenylporphyrins under very mild conditions ». *Tetrahedron Letters* **1986**, *27*, 4969-4970.

[74] Lindsey, J. S.; Schreiman, I. C.; Hsu, H. C.; Kearney, P. C.; Marguerettaz, A. M. « Rothemund and Adler-Longo reactions revisited: synthesis of tetraphenylporphyrins under equilibrium conditions ». *The Journal of Organic Chemistry* **1987**, *52*, 827-836.

porphyrinogène est oxydé par la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) ou le *p*-chloranile (Schéma I.9). Les rendements des porphyrines obtenues par cette méthode sont de l'ordre de 30 à 40%.

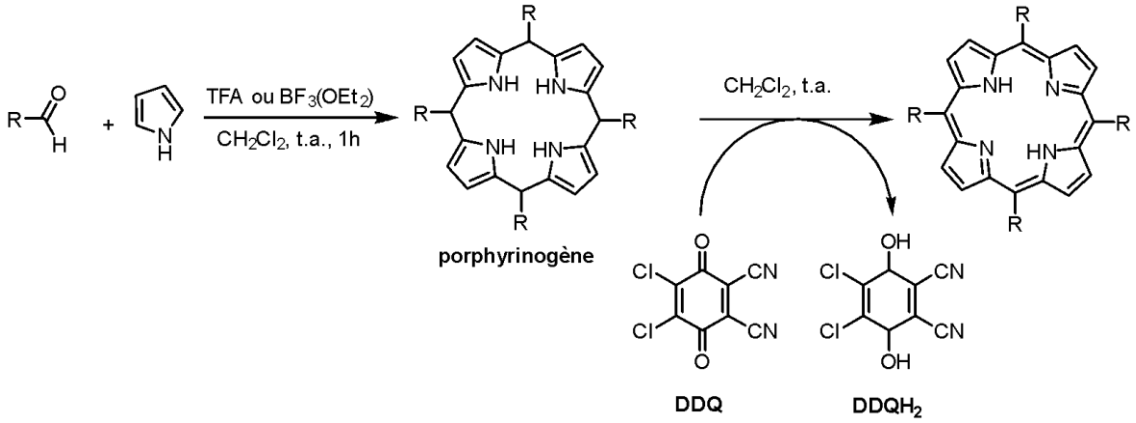


Schéma I.9. Méthode de Lindsey.[73]

4.3. Propriétés spectroscopiques des porphyrines

L'intense coloration des porphyrines résulte d'une forte délocalisation des électrons π. Ces molécules absorbent fortement dans le domaine du visible et présentent un spectre d'absorption très caractéristique qui correspond à la transition π→π*. Le spectre UV-visible possède en général une bande d'absorption très intense entre 390 et 430 nm appelée bande de Soret ou bande B qui est due à la transition de l'état fondamental S0 vers l'état excité S2. Les porphyrines possèdent également des bandes d'intensité beaucoup plus faibles situées entre 500 et 680 nm appelées bandes Q. Ces dernières résultent de la transition de l'état fondamental S0 vers l'état excité S1 et expliquent la forte coloration de ces macrocycles. Le nombre de bandes Q est quatre pour les porphyrines bases libres, tandis que les métalloporphyrines n'ont que deux bandes et parfois une seule (Figure I.26). De plus, l'allure du spectre UV-visible dépend fortement du solvant utilisé lors des analyses, surtout dans le cas des métalloporphyrines.[75]

[75] Kolling, O. W. « Soret red shift for zinc tetraphenylporphine in the presence of uncharged Lewis bases ». *Inorganic Chemistry* **1979**, *18*, 1175-1176.

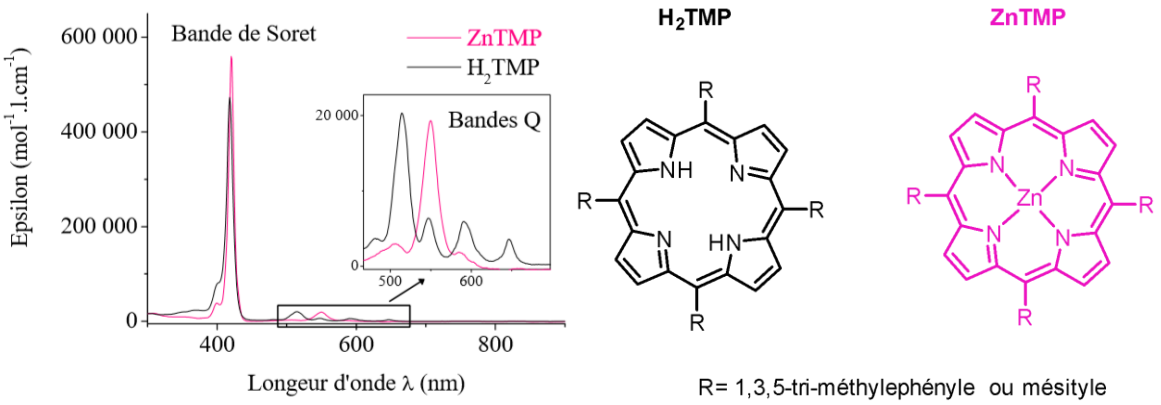


Figure I.26. Exemple de spectres d'absorption des porphyrines H_2TMP et ZnTMP dans CH_2Cl_2 à 25°C.

De plus, les porphyrines sont des molécules fluorescentes caractérisées par deux zones d'émission dont la première qui est centrée entre 400 et 500 nm correspond à la transition S2 vers S0. Zeweil *et al*. ont étudié les propriétés de la tétraphénylporphyrine base libre[76] (TPP) et de la forme métallée au zinc[77] (ZnTPP) par spectroscopie femto seconde. Ils ont montré qu'après l'excitation de la bande Soret, l'observation des bandes d'émission S2 vers S0 était rare et très difficile. Cette difficulté s'explique par l'existence de nombreux facteurs (voies et vitesse de relaxation/conversions internes, rendement quantiques faibles, recouvrement spectraux, etc…). Ainsi, l'excitation de ces macrocycles conduit la plupart du temps à l'observation des bandes d'émission centrées entre 550 et 800 nm (deuxième zone d'émission), correspondant à la transition S1 vers S0, qui sont les plus exploitées dans les systèmes porphyriniques. Notons enfin que les caractéristiques photo-physiques des porphyrines sont très dépendantes de la structure et de l'encombrement du macrocycle tétrapyrrolique.

5. Les phtalocyanines

L'origine du mot phtalocyanine (Pc) provient du mot grec « *naphta* », qui décrit un caractère huileux ou visqueux, et « cyanine » qui désigne la couleur bleu foncé portant sur le vert. Les premières études de synthèse de phthalocyanines ont été conduites en 1907 par Braun

[76] Baskin, J. S.; Yu, H. Z.; Zewail, A. H. « Ultrafast dynamics of porphyrins in the condensed phase: I. Free base tetraphenylporphyrin ». *The Journal of Physical Chemistry A* **2002**, *106*, 9837-9844.

[77] Yu, H. Z.; Baskin, J. S.; Zewail, A. H. « Ultrafast dynamics of porphyrins in the condensed phase: II. Zinc tetraphenylporphyrin ». *The Journal of Physical Chemistry A* **2002**, *106*, 9845-9854.

et Tcherniac[78] qui ont observé la formation d'une impureté colorée, lors d'une synthèse de l'*o*-cyanobenzamide à partir de phtalamide et d'anhydride acétique (Figure I.27). A l'époque l'origine et l'identification complète de l'impureté colorée n'avait pas été déterminée.

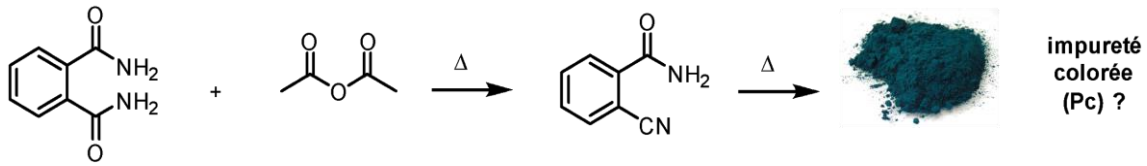


Figure I.27. Première phtalocyanine synthétisée par Braum et Tcherniac.

La structure correcte de la phtalocyanine et la détermination de ses propriétés ne sont publiées qu'à partir de 1934, en particulier dans une série de publications réalisées par Linstead *et al.*[79,80,81,82,83,84] Cette nouvelle classe des composés organiques a été nommée « phtalocyanine », 'phtal' car dérivé de l'acide phtalique, et 'cyanine' pour la couleur bleue intense. Cette équipe a également étudié les voies de synthèse de ces composés ainsi que leur

[78] Braun, A. V.; Tcherniac, J. « Über die produkte der einwirkung von acetanhydridaufphthalamid ». *Berichte der deutschenchemischen Gesellschaft* **1907**, *40*, 2709-2714.

[79] Linstead, R. P. 212. « Phthalocyanines. Part I. A new type of synthetic colouring matters ». *Journal of the Chemical Society* **1934**, 1016-1017.

[80] Byrne, G. T.; Linstead, R. P.; Lowe, A. R. 213. « Phthalocyanines. Part II. The preparation of phthalocyanine and some metallic derivatives from *o*-cyanobenzamide and phthalimide ». *Journal of the Chemical Society* **1934**, 1017-1022.

[81] Linstead, R. P.; Lowe, A. R. 214. « Phthalocyanines. Part III. Preliminary experiments on the preparation of phthalocyanines from phthalonitriles ». *Journal of the Chemical Society* **1934**, 1022-1027.

[82] Dent, C. E.; Linstead, R. P. 215. « Phthalocyanines. Part IV. Copper phthalocyanines ». *Journal of the Chemical Society* **1934**, 1027-1031.

[83] Linstead, R. P.; Lowe, A. R. 216. « Phthalocyanines. Part V. The molecular weight of magnesium phthalocyanine ». *Journal of the Chemical Society* **1934**, 1031-1033.

[84] Dent, C. E.; Linstead, R. P.; Lowe, A. R. 217. « Phthalocyanines. Part VI. The structure of the phthalocyanines ». *Journal of the Chemical Society* **1934**, 1033-1039.

complexation avec les métaux et leur stabilité. Plus tard, Roberston *et al.*[85,86,87] ont rapporté la première étude par diffraction aux rayons X qui a confirmé la structure de la phtalocyanine.

5.1. Structure des phtalocyanines

Les phtalocyanines sont des analogues des porphyrines, appelées aussi tétrabenzotétraazaporphyrines. Elles n'existent que sous forme de trace dans la nature. Ce sont des macrocycles très stables chimiquement et thermiquement. Certaines phtalocyanines peuvent être chauffées jusqu'à 500°C sous vide sans se décomposer, elles peuvent également résister à l'action d'acides et de bases non oxydantes.

Les phtalocyanines présentent un système conjugué à 18 électrons, contenant quatre sous-unités benzènes étendues et quatre atomes d'azote aux positions *méso* du macrocycle. La Pc possède jusqu'à seize sites fonctionnels pour la substitution. Les positions 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25 sont les positions dites « non-périphériques » ou α, et les positions 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24 sont quant à elles dénommées « positions périphériques » ou β. Par ailleurs, la cavité centrale a la possibilité d'incorporer un grand nombre de métaux différents, allant des métaux de transition jusqu'aux lanthanides et actinides (environ 70 métaux), générant ainsi les métallophtalocyanines (Figure I.28).

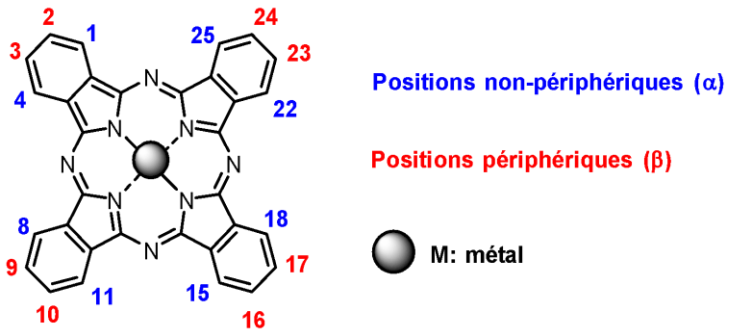


Figure I.28. Structure de la phtalocyanine et de ses sites potentiels pour la substitution.

De nombreux groupes fonctionnels peuvent être ajoutés aux phtalocyanines pour améliorer leurs propriétés. Les Pcs substituées, par exemple, sont pratiquement insolubles dans

[85] Robertson, J. M. 136. « An X-ray study of the structure of the phthalocyanines. Part I. The metal-free, nickel, copper, and platinum compounds ». *Journal of the Chemical Society* **1935**, 615-621.

[86] Robertson, J. M. 255. « An X-ray study of the phthalocyanines. Part II. Quantitative structure determination of the metal-free compound ». *Journal of the Chemical Society* **1936**, 1195-1209.

[87] Robertson, J. M.; Woodward, I. 37. « An X-ray study of the phthalocyanines. Part III. Quantitative structure determination of nickel phthalocyanine ». *Journal of the Chemical Society* **1937**, 219-230.

les solvants organiques usuels. Néanmoins, celles qui sont substituées par des chaînes alkyles, des amines, des thiols ou bien des éthers ont une meilleure solubilité. Les substituants peuvent être introduits directement sur la Pc, ou bien sur le précurseur phtalonitrile, avant la condensation pour former le macrocycle.[88]

5.2. Synthèse des phtalocyanines

Les modes de synthèse et les produits de départ utilisés pour préparer les Pcs sont très nombreux, nous nous limiterons aux voies les plus couramment suivies. Actuellement, la préparation de la plupart des dérivés de Pc se fait selon les voies développées par Linstead.[79-84] La figure I.28 présente les principaux précurseurs utilisés pour la synthèse de ces macrocycles : l'*o*-cyanobenzamide, l'*o*-dibromobenzène, l'anhydride phtalique, l'acide phtalique, le phtalimide, et le phtalonitrile.

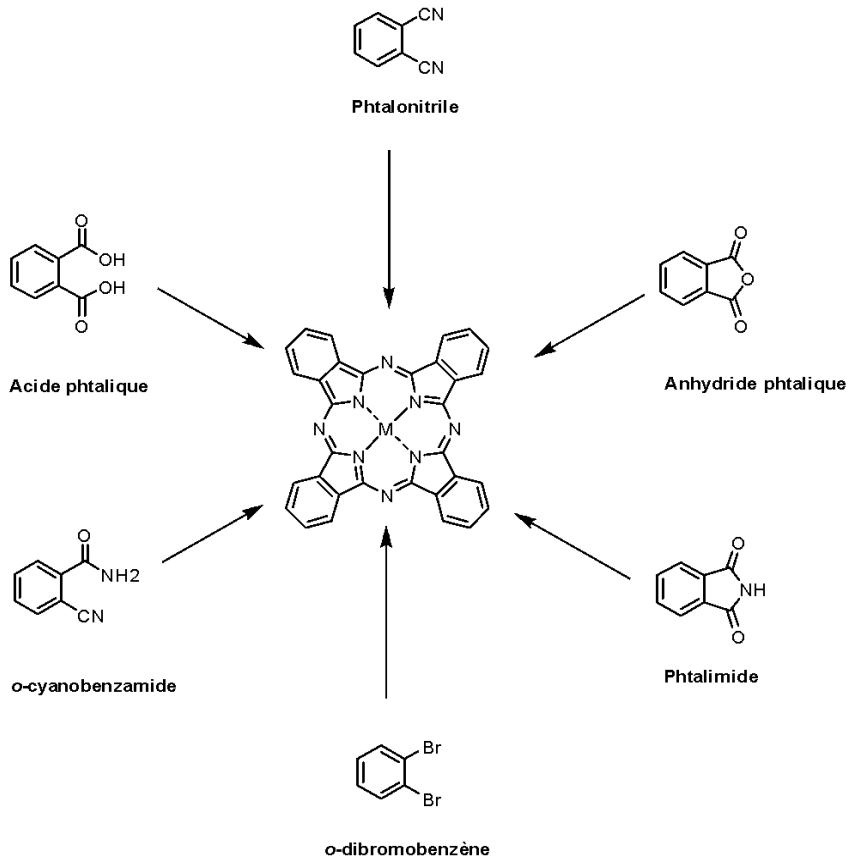


Figure I.28. Différentes voies de synthèse des métallophtalocyanines (MPcs).

[88] Causey, P. W.; Dubovyk, I.; Leznoff, C. C. « Syntheses and characterization of phthalonitriles and phthalocyanines substituted with adamantine moieties ». *Canadian Journal of Chemistry* **2006**, *84*, 1380-1387.

Les phtalonitriles sont les précurseurs qui donnent les meilleurs rendements, c'est la raison pour laquelle ce sont les plus utilisés, surtout pour la formation des métallophtalocyanines (MPcs). La cyclotétramérisation nécessite généralement une température élevée, avec ou sans solvant. Le solvant doit avoir un point d'ébullition élevé, tel que le *N,N*-diméthylaminoéthanol (DMAE) qui conduit habituellement à de bons rendements.

Dans les années 1980, Tomoda *et al.* ont proposé une autre voie de synthèse plus simple des Pcs.[89,90] Cette réaction consiste à chauffer le phtalonitrile en présence de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU) dans l'éthanol à reflux.

Plusieurs voies ont été proposées concernant le mécanisme de formation des Pcs, toutefois il existe des caractéristiques communes à toutes ces propositions mécanistiques.[91,92,93] En général, la cyclisation commence par une attaque du groupement cyano du phtalonitrile par un alcoolate pour former le monomère 1-imido-3-alcoxyindoline (Schéma I.10a). Ensuite cet intermédiaire réagit avec un groupe cyano d'une autre unité phtalonitrile par attaque nucléophile en formant le dimère (Schéma I.10b). Ce dernier réagit soit avec une autre molécule de phtalonitrile, de la même façon, pour former le trimère (Schéma I.10c) soit subit une réaction d'auto-condensation (Schéma I.10d).

[89] Tomoda, H.; Saito, S.; Ogawa, S.; Shiraishi, S. « Synthesis of phthalocyanines from phthalonitrile with organic strong bases ». *Chemistry Letters* **1980**, *9*, 1277-1280.

[90] Tomoda, H.; Saito, S.; Shiraishi, S. « Synthesis of metallophthalocyanines from phthalonitriles with strong organic bases ». *Chemistry Letters* **1983**, *12*, 313-316.

[91] Oliver, S. W.; Smith, T. D. « Oligomeric cyclization of dinitriles in the synthesis of phthalocyanines and related compounds: the role of the alkoxide anion ». *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions* **1987,** *2*, 1579-1582.

[92] Rager, C.; Schmid, G.; Hanack, M. « Influence of Substituents, Reaction Conditions and Central Metals on the Isomer Distributions of 1,4-Tetrasubstituted Phthalocyanines ». *Chemistry–A European Journal* ***1999***, *5*, 280-288.

[93] Leznoff, C. C.; D'Ascanio, A. M.; Yildiz, S. Z. « Phthalocyanine formation using metals in primary alcohols at room temperature ». *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines* **2000**, *4*, 103-111.

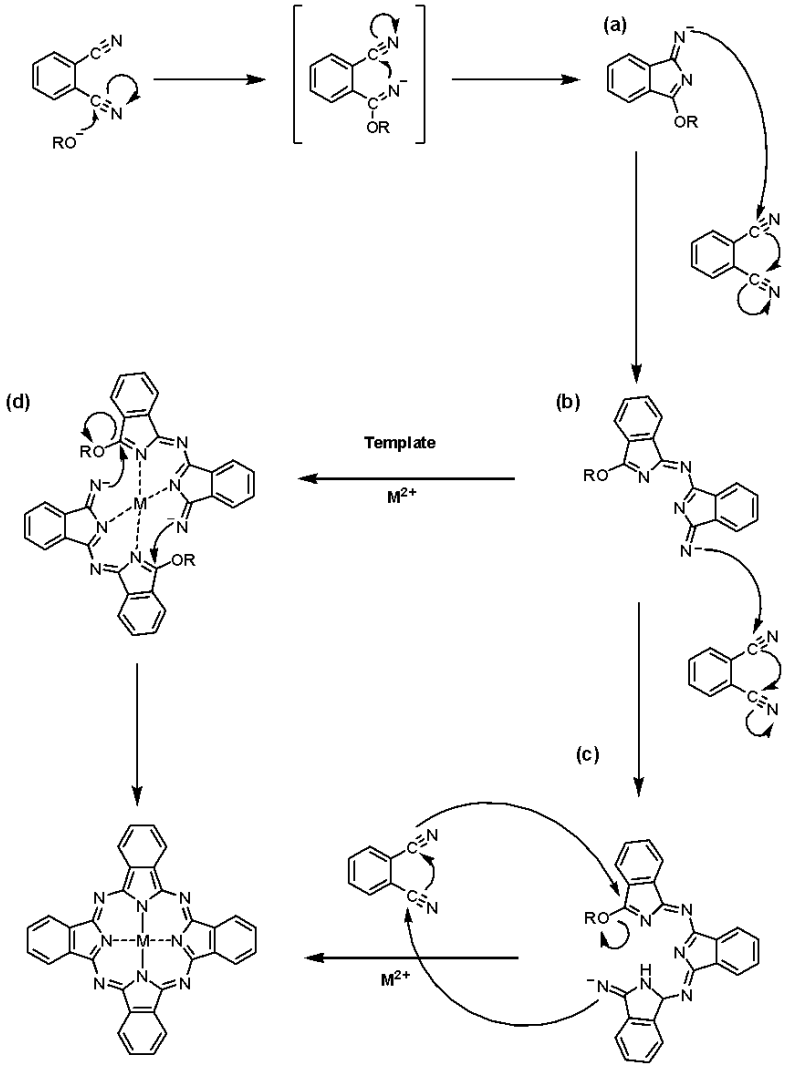


Schéma I.10. Proposition de mécanismes de synthèse des phtalocyanines.

Lors de la cyclotétramérisation, un cation métallique M peut être rajouté comme un template qui réagit avec les phtalonitriles pour former des métallophtalocyanines MPcs.[94]

5.3. Propriétés photophysiques des phtalocyanines

Les phtalocyanines sont des macrocycles qui absorbent fortement dans le domaine du visible. Le spectre UV-visible de ces macrocycles possède deux bandes caractéristiques, une bande intense appelée bande Q entre 600 et 720 nm qui est relative aux transitions entre les niveaux énergétiques : de la HOMO (highest occupied molecular orbital) vers la LUMO (lowest

[94] Busch, D. H.; Stephenson, N. A. « Molecular organization, portal to supramolecular chemistry: structural analysis of the factors associated with molecular organization in coordination and inclusion chemistry, including the coordination template effect ». *Coordination Chemistry Reviews* **1990**, *100*, 119-154.

unoccupied molecular orbital) et qui traduit ainsi leurs couleurs intenses. Une deuxième bande nommée bande B ou bande Soret apparaît entre 300 et 400 nm, elle est généralement moins intense et correspond aux transitions des niveaux profonds vers la LUMO.

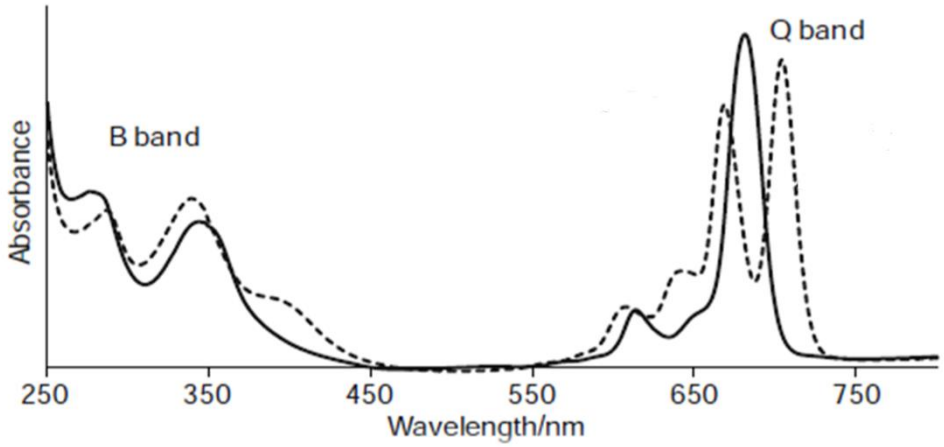


Figure I.30. Spectre d'absorption de H_2Pc (ligne en pointillé) et MPc (trait plein).

La figure I.30 montre que le spectre d'absorption d'une phtalocyanine libre est différent de celui d'une métallophtalocyanine. Un dédoublement de la bande Q est enregistré dans le cas des H_2Pcs. Ce phénomène est dû à la symétrie moléculaire D_2h, dont tous les états sont non dégénérés, ce qui donne naissance à deux transitions électroniques d'énergie différente. Cependant, l'incorporation d'un métal M entraîne des changements sur le profil du spectre d'absorption, en créant un décalage de la bande Q vers le bleu. Cette bande Q provient d'une transition π-π* doublement dégénérée entre l'état fondamental et le premier état excité.

Les phtalocyanines émettent de la fluorescence à des longueurs d'ondes supérieures à 650 nm, tandis que la bande d'émission et le rendement de fluorescence quantique dépendent aussi de la nature du métal central M ainsi que de la nature et de la position des substituants (périphériques ou non-périphériques).

5.4. Applications des phtalocyanines

Depuis leur découverte, les Pcs ont été traditionnellement utilisées comme colorants et pigments dans l'industrie du textile, de la peinture, et de l'imprimerie, en raison de leur couleur bleue-verte très intense.[86,87]

Actuellement, grâce à leurs propriétés, leur application a augmenté d'une manière très remarquable dans différents domaines. Ces molécules de synthèse ont été utilisées en biologie

et en médecine pour le traitement des tumeurs.[95] De plus, les phtalocyanines tétrasulfonatées, qui sont solubles dans l'eau, ont été utilisées comme marqueurs colorés.[96] D'autres domaines d'applications concernent leur utilisation comme capteurs chimiques,[97] détecteurs à gaz,[98] matériaux semi-conducteurs,[99] polymères fonctionnels.[100]

[95] Horne, T. K.; Abrahamse, H.; Cronjé, M. J. « Investigating the efficiency of novel metallo-phthalocyanine PDT-induced cell death in MCF-7 breast cancer cells ». *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* **2012**, *9*, 215-224.

[96] Andersson-Engels, S.; Ankerst, J.; Johansson, J.; Svanberg, K.; Svanberg, S. « Tumour marking properties of different haematoporphyrins and tetrasulfonated phthalocyanine- A comparison ». *Lasers in Medical Science* **1989**, *4*, 115-123.

[97] Guillaud, G.; Simon, J.; Germain, J. P. « Metallophthalocyanines: gassensors, resistors and field effect transistors ». *Coordination Chemistry Reviews* **1998**, *178*, 1433-1484.

[98] Emmelius, M.; Pawlowski, G.; Vollmann, H. W. « Materials for optical data storage ». *Angewandte Chemie International Edition in English* **1989**, *28*, 1445-1471.

[99] Schultz, H.; Lehmann, H.; Rein, M.; Hanack, M. « Phthalocyaninatometal and related complexes with special electrical and optical properties ». *In Metal Complexes with Tetrapyrrole Ligands II* **1990,** (pp. 41-146). Springer, Berlin, Heidelberg.

[100] McKeown, N. B. « Phthalocyanine-containing polymers ». *Journal of Materials Chemistry* **2000**, *10*, 1979-1995.

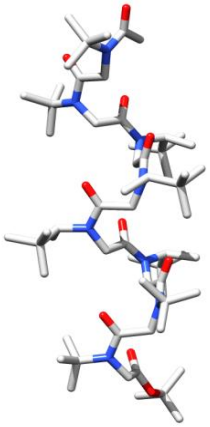
Chapitre II
Synthèse et Etude conformationnelle de peptoïdes structurés en hélice

1. Oligomères hybrides constitués d'unités *N*-(*tert*-butyléthyl) glycines (*N*tBu) et (S)-*N*-(1-*tert*-butyléthyl)glycines (*N*s1tbe)

1.1. Introduction-contexte

La première partie de mes travaux de thèse a porté sur les peptoïdes en tant que foldamères. Nous nous sommes intéressés à des séquences peptoïde incorporant exclusivement des unités *N*-*tert*-butyl glycines (*Nt*Bu) et (*S*)-*N*-(1-*tert*-butylethyl)glycines (*N*s1tbe). Ce travail s'est inscrit dans la continuité des études déjà menées sur les homooligomères *Nt*Bu d'une part et *N*s1tbe d'autre part. Comme évoqué dans la partie bibliographique la chaîne *t*Bu stériquement encombrée conduit exclusivement à des amides *cis*. La chaîne aliphatique et chirale s1tbe favorise également la conformation *cis*. Cet effet s'amplifie avec la longueur des oligomères ce qui permet de parler d'effet coopératif (table II.1). Les constantes $K_{cis/trans}$ sont par exemple aux alentours de 2-3 pour le trimère Ac-(*N*s1tbe)$_3$-O*t*Bu dans les différents solvants testés ($CDCl_3$, CD_3CN et CD_3OD), ce qui correspond au maximum à une population de 75% d'amides cis. En revanche, à partir du stade tétramère la population d'amides *cis* est supérieure à 95% dans le chloroforme et le méthanol deutérés et atteint 90% dans l'acétonitrile. Au cours de l'étude sur la famille *N*s1tbe, les deux oligomères mixtes Ac-*Nt*Bu-(*N*s1tbe)$_4$-*Nt*Bu-O*t*Bu (**II.A**) et Ac-(*Nt*Bu)$_2$-(*N*s1tbe)$_4$-(*Nt*Bu)$_2$-O*t*Bu (**II.B**) avaient été également étudiés par RMN, DC et diffraction des rayons X. Ces deux composés ont révélé une remarquable ellipticité en dépit d'une longueur de chaîne assez modeste pour le premier d'entre eux (hexamère) et un pourcentage de chaînes chirales de seulement 66%(**II.A**) et 50% (**II.B**). Les résultats de dichroïsme circulaire conduisent à penser qu'un transfert de chiralité a lieu au sein de ces oligomères mixtes du centre vers les extrémités. Une structure DRX de l'octamère a été obtenue, révélant une hélice de type PPI très régulière, la plus longue résolue à l'état solide à ce jour (table II.1).

Table II.1. Constantes Kcis/trans mesurées par intégration RMN pour les homo-oligomères Ns1tbe et oligomères mixtes Ac-*Nt*Bu-(*N*s1tbe)4-*Nt*Bu-O*t*Bu et Ac-(*Nt*Bu)$_2$-(*N*s1tbe)$_4$-(*N*tBu)*2*-O*t*Bu. Structure RX de l'octamère **II.B**: Ac-(NtBu)$_2$-(*N*s1tbe)$_4$-(*Nt*Bu)$_2$-O*t*Bu.

nombre de résidues	sequences	$K_{cis/trans}$ moyens calculés pour les résidues *N*s1tbe			Structure RX Ac-(*Nt*Bu)$_2$-(*N*s1tbe)$_4$-(*Nt*Bu)$_2$-O*t*Bu
		$CDCl_3$	CD_3CN	CD_3OD	
1	Ac-(*N*s1tbe)$_1$-O*t*Bu	0,6	0,7	0,8	
2	Ac-(*N*s1tbe)$_2$-O*t*Bu	1,0	1,6	1,7	
3	Ac-(*N*s1tbe)$_3$-O*t*Bu	1,9	2,6	3,0	
4	Ac-(*N*s1tbe)$_4$-O*t*Bu	>19	10,9	>19	
5	Ac-(*N*s1tbe)$_5$-O*t*Bu	18,9	8,0	>19	
6	Ac-(*N*s1tbe)$_6$-O*t*Bu	>19	10,4	>19	
8	Ac-(*N*s1tbe)$_8$-O*t*Bu	>19	8,1	>19	
9	Ac-(*N*s1tbe)$_9$-O*t*Bu	>19	12,1	>19	
6	Ac-*Nt*Bu-(*N*s1tbe)$_4$-*Nt*Bu-O*t*Bu (**II.A**)	>19	>19		
8	Ac-(*Nt*Bu)$_2$-(*N*s1tbe)$_4$-(*Nt*Bu)$_2$-O*t*Bu (**II.B**)	>19	>19		

Mon travail a consisté à étudier d'autres séquences mixtes avec l'objectif de déterminer le meilleur placement relatif des unités *Nt*Bu par rapport aux unités chirales *N*s1tbe, ainsi que leur nombre l'une par rapport à l'autre.

1.2. Conception et synthèse

Dans le design initial, les unités *Nt*Bu ont été placées aux extrémités. Nous avons donc envisagé des séquences avec des unités *Nt*Bu internes dans les séquences. Considérant l'hexamère Ac-*Nt*Bu-(*N*s1tbe)$_4$-*Nt*Bu-O*t*Bu, on pouvait également se poser la question du rôle de chacune des unités *Nt*Bu sur la stabilité conformationnelle. Nous avons ainsi envisagé des séquences hexamériques avec une seule unité *Nt*Bu positionnée soit à l'extrémité *C*-terminale, soit à l'extrémité *N*-terminale. Les quatre autres hexamères avec une seule unité *Nt*Bu placée alternativement en position 2, 3 4 et 5 de la séquence ont également été envisagés. Par rapport au phénomène de transfert de chiralité, se posait également la question de la longueur des segments chiraux et achiraux dans la séquence. Bien évidemment la stabilité conformationnelle dépend également de la longueur des oligomères, ce qui au final fait énormément de paramètres à étudier et donc potentiellement de séquences à étudier. Traditionnellement, le type d'étude proposé ici s'appuie sur des synthèses d'oligomères effectuées sur support. Ce n'était pas possible dans notre cas, car nous ne maîtrisons pas encore la synthèse supportée d'oligomères incorporant des unités *Nt*Bu. Nous avons donc utilisé la synthèse submonomère en solution et restreint le nombre de composés à 16, allant du trimère au nonamère. Sur les 16 oligomères, 10

sont des hexamères car il est intéressant de pouvoir concevoir des oligomères de taille moyenne et présentant une bonne stabilité conformationnelle.

La table **II.2** récapitule les 16 séquences mixtes synthétisées. Les six premières correspondent à des hexamères ne présentant qu'une seule unité *Nt*Bu. Un scan de toutes les positions a été effectué par ce monomère *Nt*Bu. Les peptoïdes **7-11** ont été préparés pour appréhender l'influence sur l'ellipticité de la taille des segments chiraux et achiraux au sein de la séquence. Les oligomères **12-16** sont constitués par la répétition du motif (*Nt*Bu-*N*s1tbe-*N*s1tbe), ce qui conceptuellement doit conduire à une conformation hélicoïdale avec les chaînes latérales *t*Bu positionnées sur la même face de l'hélice. Ce design serait d'un grand intérêt pour le développement d'hélices PPI possédant une face fonctionnelle car les chaînes *t*Bu peuvent potentiellement être remplacées par des groupes gem-diméthyle fonctionnels mimant notamment les chaînes latérales des acides aminés.[101]

Table II.2. Séquences des oligomères synthétisés, puretés et masses observées par HRMS. aNombre de residues. bDéterminée par integration du signal HPLC UV à 214 nm.

Peptoïdes	*l*[a]	Sequences	% pureté[b]	masses observées
II.1	6	Ac-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*Nt*Bu-O*t*Bu	96%	935.75 $[M+H]^+$
II.2	6	Ac-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*Nt*Bu-*N*s1tbe-O*t*Bu	>95%	935.75 $[M+H]^+$
II.3	6	Ac-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*Nt*Bu-*N*s1tbe-*N*s1tbe-O*t*Bu	97%	935.75 $[M+H]^+$
II.4	6	Ac-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*Nt*Bu-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-O*t*Bu	96%	935.74 $[M+H]^+$
II.5	6	Ac-*N*s1tbe-*Nt*Bu-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-O*t*Bu	98%	957.73 $[M+Na]^+$
II.6	6	Ac-*Nt*Bu-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-O*t*Bu	98%	935.75 $[M+H]^+$
II.7	6	Ac-*Nt*Bu-*N*s1tbe-*Nt*Bu-*N*s1tbe-*Nt*Bu-*N*s1tbe-OBn	98%	913.67 $[M+H]^+$
II.8	6	Ac-*Nt*Bu-*N*s1tbe-*Nt*Bu-*N*s1tbe-*Nt*Bu-*N*s1tbe-OH	96%	823.62 $[M+H]^+$
II.9	6	Ac-*Nt*Bu-*Nt*Bu-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*Nt*Bu-*Nt*Bu-O*t*Bu	>99%	851.65 $[M+H]^+$
II.10	7	Ac-*Nt*Bu-*Nt*Bu-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*Nt*Bu-*Nt*Bu-O*t*Bu	>97%	1014.75 $[M+Na]^+$
II.11	9	Ac-*Nt*Bu-*Nt*Bu-*Nt*Bu-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*Nt*Bu-*Nt*Bu-*Nt*Bu-O*t*Bu	95%	1218.93 $[M+H]^+$
II.12	3	Ac-*Nt*Bu-*N*s1tbe-*N*s1tbe -O*t*Bu	>99%	512.40 $[M+H]^+$
II.13	4	Ac-*N*s1tbe-*Nt*Bu-*N*s1tbe-*N*s1tbe-O*t*Bu	99%	653.52 $[M+H]^+$
II.14	5	Ac-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*Nt*Bu-*N*s1tbe-*N*s1tbe -O*t*Bu	98%	794.63 $[M+H]^+$
II.15	6	Ac-*Nt*Bu-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*Nt*Bu-*N*s1tbe-*N*s1tbe-O*t*Bu	>98%	907.72 $[M+H]^+$
II.16	9	Ac-*Nt*Bu-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*Nt*Bu-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*Nt*Bu-*N*s1tbe-*N*s1tbe-O*t*Bu	>99%	1303.03 $[M+H]^+$

[101] Shyam, R.; Nauton, L.; Angelici, G.; Roy, O.; Taillefumier, C.; Faure, S. « *NCα*-gem-dimethylated peptoid side chains: A novel approach for structural control and peptide sequence mimetics ». *Biopolymers* **2019**, *110*, e23273.

1.2.1. Synthèse des oligomères II.1-II.16.

La synthèse des oligomères **II.1-II.16** a été effectuée en solution selon la méthode dite « submonomère », c'est-à-dire que l'allongement d'une unité est réalisé en deux étapes, une première étape d'acylation de l'extrémité *N*-terminale par le bromure d'acide de l'acide bromoacétique et une étape de substitution de l'atome de brome du bromoacétamide obtenu, soit par la *tert*-butylamine, soit par la (2*S*)-3,3-dimethylbutan-2-amine (*s1tbe*-NH_2) commerciale (Schéma II.1). La configuration absolue *S* a été choisie de façon à induire des hélices avec un pas à droite. L'étape de bromoacétylation a été effectuée en présence de triéthylamine à -10 °C (1h) dans le THF ou l'acétate d'éthyle. En fin de réaction les sels formés sont éliminés par filtration et le bromoacétamide est purifié par chromatographie sur gel de silice. Afin de minimiser une dialkylation de l'amine lors de l'étape de substitution, un excès d'amine a systématiquement été utilisé, quatre équivalents dans le cas de *t*BuNH_2 et trois dans le cas de l'amine *s1tbe*-NH_2, plus onéreuse. L'étape de substitution est réalisée à température ambiante, généralement sur une nuit, elle a également lieu en présence de triéthylamine qui pour piéger HBr. Le bromhydrate formé dans la réaction est simplement filtré en fin de réaction. Plusieurs filtrations successives sont parfois nécessaires, l'amine secondaire obtenue est directement engagée dans un nouveau cycle acylation-substitution. Notons également qu'à l'exception du composé **II.7**, toutes les synthèses ont été effectuées à partir du bromoacétate de *tert*-butyle. L'ester de *tert*-butyle est bien sûr plus stable par rapport aux attaques nucléophiles mais notre choix a surtout été guidé par la possibilité de pouvoir ainsi comparer nos résultats avec ceux de la littérature, notamment aux homo-oligomères *N*s1npe[46] également synthétisés sous forme d'ester de *t*Bu. Enfin, tous les oligomères ont été acétylés à leur extrémité *N*-terminale, facilitant ainsi leur purification finale. Cela permettait également de ne pas introduire de groupe donneur de liaison hydrogène qui aurait influencé la structuration. L'acétyl terminal permet également de mimer une partie du résidu suivant et d'avoir autant d'amides que de chaînes latérales. Pour le dichroïsme circulaire l'ellipticité molaire par résidu (MRE) ou l'ellipticité molaire par amide étaient ainsi équivalents.

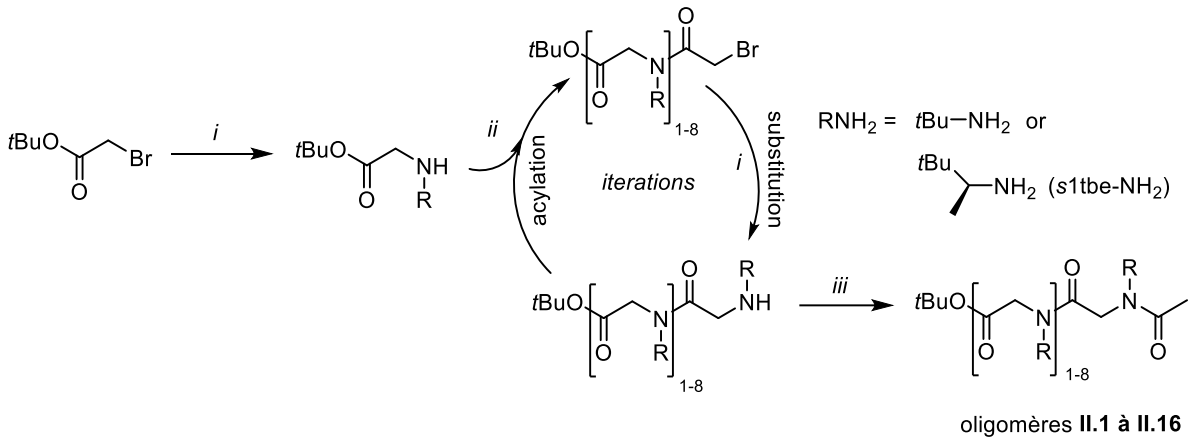


Schéma II.1. Conditions : i) RNH_2 (4,0 équiv. pour $tBuNH_2$, 3,0 équiv. pour s1tbe-NH_2), Et_3N, 2 équiv., AcOEt ou THF, 0,2 M, t.a., une nuit. ii) $BrCH_2COBr$ 1,05 équiv., Et_3N, 1,2 équiv., AcOEt ou THF, 0,2 M, -10 °C, 30 min à 2 h. iii) CH_3COCl, 1,1 équiv., Et_3N, 2,0 équiv., AcOEt, 0,1 M, 0 °C à t.a., 1h.

1.3. Etude conformationnelle

L'étude conformationnelle a consisté à évaluer pour chaque oligomère, la population globale d'amides *cis* et *trans*. Cela a été fait par intégration RMN dans différents solvants. Les oligomères ont également été étudiés par dichroïsme circulaire et deux structures haute résolution ont également été obtenues par diffraction des rayons X.

1.3.1. Diffraction des rayons X

Des monocristaux de bonne qualité ont été obtenus pour les oligomères **II.12** (Ac-*Nt*Bu-*N*s1tbe-*N*s1tbe-O*t*Bu) et **II.14** (Ac-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*Nt*Bu-*N*s1tbe-*N*s1tbe-O*t*Bu) par évaporation lente de ces composés en solution dans l'acétate d'éthyle. Ces composés ont été résolus respectivement dans les groupes d'espace P1 et $P2_12_12_1$ (Figure II.1).

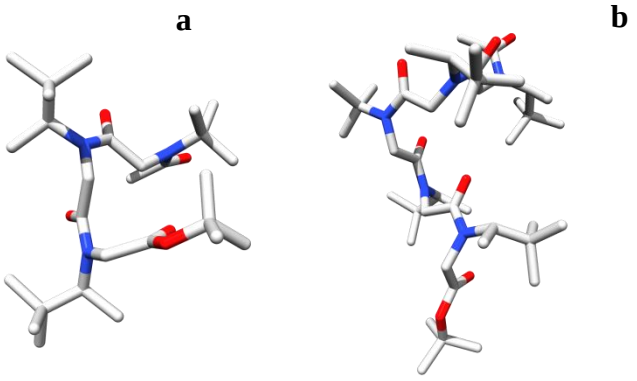
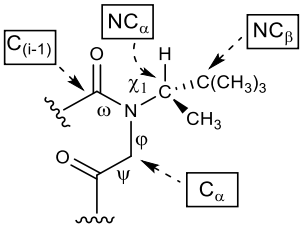


Figure II.1. Structures RX du trimère **II.12** (a) and du pentamère **II.14** (b).

Comme pour les peptides, les angles dièdres du squelette (*ω, φ, ψ*) des peptoïdes sont définis ainsi : *ω* [Cα(i−1); C(i−1); N; Cα], *φ* [C(i−1); N; Cα; C], *ψ* [N; Cα;C;N(i+1)]. L'angle dièdre χ_1 de la chaîne latérale correspond à [C(i−1); N; NCα; NCβ] (voir Tableau II.3).

Tableau II.3. Angles dièdres des structures RX des peptoïdes **II.12** et **II.14** (de l'extrémité *N*-terminale à l'extrémité *C*-terminale).

peptoïde	résidue	*ω*	*ϕ*	*ψ*	χ_1
	*Nt*Bu	11,6	-92,7	-165,6	-81,0
II.12	*N*s1tbe	-2,1	-67,1	174,2	-101,0
	*N*s1tbe	-5,3	-69,1	-	-98,3
	*N*s1tbe	-15,6	-69,5	-178,9	-100,4
	*N*s1tbe	-11,3	-71,7	173,4	-100,0
II.14	*Nt*Bu	-13,0	-88,5	-178,2	-60,6
	*N*s1tbe	-24.7	-71.2	-161,7	-105,1
	*N*s1tbe	-3,02	80,7	-	-102,8



Les angles *ω* correspondant aux amides montrent certes un écart à la planéité avec notamment pour le pentamère **II.14** une valeur *ω* = -24.7 pour le lien amide entre les troisièmes (*Nt*Bu) et quatrième (*N*s1tbe) résidus, mais l'ensemble des valeurs sont comme attendu, caractéristiques de liens amides *cis*. Ces amides *cis* et les angles *ϕ* et *ψ* mesurées correspondent à une structuration en hélices de type PPI. Les angles *ψ* sont en effet proches de 180° et les angles *φ* sont proches de -75°, cette valeur négative correspondant à une hélice droite. A propos des angles *φ*, on peut faire deux remarques. A l'extrémité *C*-terminale du pentamère **II.14**, l'angle *φ* prend une valeur positive (+80,7). Cette inversion de signe sur le dernier amide côté *C*-terminal a déjà été observé par l'équipe et coïncide avec la plus grande flexibilité conformationnelle de cette extrémité. On remarque également que les valeurs de l'angle *φ* sont plus grandes dans le cas des amides impliquant des unités *Nt*Bu (-92,7 et -88,5). La même observation a été faite par l'équipe dans le cas des homo-oligomères *Nt*Bu. Cette différence pourrait être corrélée à l'angle χ_1 qui prend des valeurs différentes pour les unités *Nt*Bu et *N*s1tbe comme illustré dans la figure ci-dessous.

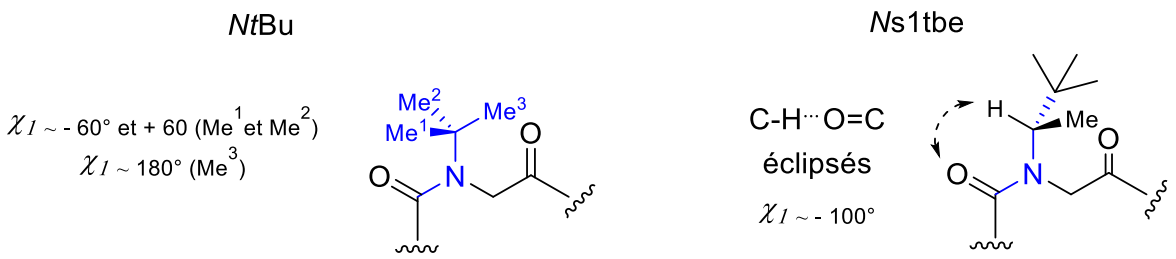


Figure II.2. Différence conformationnelle associée à l'angle χ_1 entre les unités *Nt*Bu et *N*s1tbe.

1.3.2. Détermination des constantes Kcis/trans

Pour la détermination des constantes $K_{cis/trans}$ nous nous sommes appuyés sur l'intégration du signal RMN du proton méthyne de la chaîne latérale s1tbe. En accord avec la littérature pour des chaînes latérales α-chirales de type benzylique ou aliphatique, le proton méthyne est déblindé d'environ 1 ppm dans la conformation *cis* relativement à la conformation *trans* (Figure II.3a). Pour un amide *cis*, ce proton est vers 4,6 ppm, une zone du spectre RMN ^{1}H où il n'y a pas de superposition avec d'autres signaux. En revanche vers 3,6 ppm, les protons méthyne des amides *trans* se superposent avec les protons méthylène du squelette. C'est la raison pour laquelle nous nous sommes tournés vers des expériences RMN bidimensionnelles HSQCAD (heteronuclear single quantum coherence adiabatic) pour mesurer précisément les proportions globales des populations *cis* et *trans* (Table II.4, les unités chirales *N*s1tbe sont notées « c » et les unités achirales *Nt*Bu sont notées « a »). Pour chaque oligomère, le $K_{cis/trans}$ a été évalué dans un premier temps en ne considérant que les unités *N*s1tbe. A partir de la constante ainsi déterminée à partir de la carte HSQCAD, une nouvelle constante a été calculée pour prendre en compte la ou les unités *Nt*Bu présentes dans les oligomères. Pour les amides entre unité *Nt*Bu (résidu *i*) et résidu *i-1* une valeur de $K_{cis/trans}$ = 32 a été choisie, ce qui correspond à un rapport *cis*/*trans* = 97:3 (Figure II.3b). Dans la littérature une valeur seuil $K_{cis/trans}$ = 19 (95% de *cis*) a parfois été utilisée pour signifier que la conformation *trans* n'est pas repérée par l'expérience (RMN). En ce qui nous concerne, sur les cartes HSQCAD, nous avons pu estimer des proportions dont l'ordre de grandeur se situe autour de 98:2. Un exemple de carte HSQCAD est donné dans la figure II.3c.

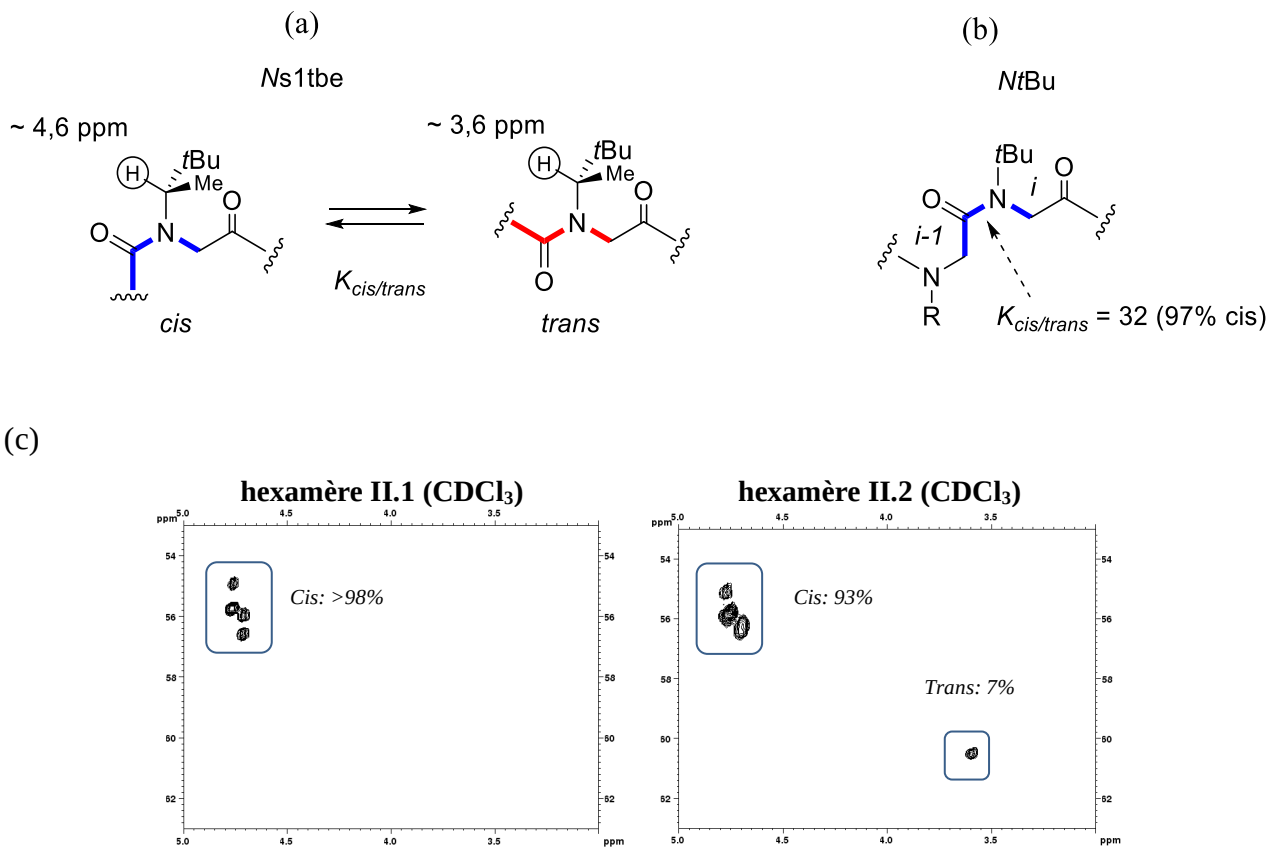


Figure II.3. (a) Différence de déplacement chimique du proton méthyne en RMN dans le cas des unités *N*s1tbe. (b) Valeur de la constante $K_{cis/trans}$ utilisée pour les amides -C(O)-*Nt*Bu-.(c) Exemples de cartes 2D-HSQCAD utilisées pour la détermination des constantes $K_{cis/trans}$.

Table II.4. Séquences des peptoïdes utilisant les notations « a » et « c » pour désigner respectivement les monomères *Nt*Bu et *N*s1tbe et $K_{cis/trans}$ déterminées par intégration de spectres HSQCAD.

Peptoïde	l[a]	% chaînes latérales chirales	séquences[b]	$K_{cis/trans}$ (mesurées pour les amides entre résidus *i-1* et résidus *N*s1tbe)[c]			$K_{cis/trans}$ (calculées sur tous les amides)[d]		
				$CDCl_3$	CD_3CN	CD_3OD	$CDCl_3$	CD_3CN	CD_3OD
II.1	6	83	c-c-c-c-c-a	> 49,0[e]	> 49,0[e]	> 49,0[e]	> 49,0	> 49,0	> 49,0
II.2	6	83	c-c-c-c-a-c	11,9	7,7		> 15,2	> 11,7	
II.3	6	83	c-c-c-a-c-c	11,2	5,9		> 14,6	> 10,2	
II.4	6	83	c-c-a-c-c-c	16,2	6,3		> 18,8	> 10,5	
II.5	6	83	c-a-c-c-c-c	11,0	7,8		> 14,5	> 11,8	
II.6	6	83	a-c-c-c-c-c	18,0	9,7	29,5	> 20,3	> 13,4	32,7
II.7	6	50	a-c-a-c-a-c	2,0	1,7		> 17,0	> 16,8	
II.8	6	50	a-c-a-c-a-c	-	-		-	-	
IIA[55]	6	66	a-c-c-c-c-a	> 19,0	> 19,0		> 23,3	> 23,3	
IIB[55]	8	50	a-a-c-c-c-c-a-a	> 19,0	> 19,0		> 25,5	> 25,5	
II.9	6	33	a-a-c-c-a-a	23,5	19,5	33,3	> 29,1	> 27,8	43,7
II.10	7	43	a-a-c-c-c-a-a	> 49,0[e]	32,8		> 49,0	> 42,0	
II.11	9	33	a-a-a-c-c-c-a-a-a	> 49,0[e]	> 49,0		> 49,0	> 49,0	
II.12	3	66	a-c-c	2,4	-		> 12,2	-	

II.13	4	75	c-a-c-c	2,0	-		> 9,5	-	
II.14	5	80	c-c-a-c-c	3,6	7,7		> 9,3	> 12,5	
II.15	6	66	a-c-c-a-c-c	12,3	6,8	19,6	> 18,8	> 15,2	29,4
II.16	9	66	a-c-c-a-c-c-a-c-c	4,2	15,0	15,9	> 13,4	> 20,6	26,9

L'acétonitrile est un solvant qui est très couramment utilisé pour l'étude conformationnelle des peptoïdes. Il est notamment connu pour minimiser les interactions inter-amides $n \rightarrow \pi^*_{C=O}$, qui ne peuvent s'établir que si l'amide donneur est dans une conformation *trans*. Pour autant, à l'exception des peptoïdes **II.14** et **II.16**, nous observons que la proportion d'amides *cis* est plus grande dans le chloroforme peu polaire que dans l'acétonitrile. Les rapports *cis/trans* ont également été évalués pour quelques composés caractéristiques dans le méthanol-d_4 (composés **II.1**, **II.6**, **II.9**, **II.15** et **II.16**). Dans ce solvant les rotamères *trans* sont totalement supprimés, comme c'est le cas pour l'hexamère **II.1** ($^{CD_3OD}K_{cis/trans}$ > 49), ou bien en proportion infime. La constante qui est la plus faible : 15,9 pour le nonamère **II.16**, quand elle est mesurée uniquement sur les unités *N*s1tbe, et 26,9 quand elle est recalculée sur l'ensemble de l'oligomère, correspond respectivement à des populations de rotamères *cis/trans* égales à 94 :6 et 96,4:3,6.

Si on considère la première famille des hexamères **II.1** à **II.6** qui diffèrent par la position de l'unique unité *Nt*Bu, on s'aperçoit que l'effet de cette unité sur la stabilité conformationnelle est maximal lorsqu'elle est placée à l'extrémité *C*-terminale. Ainsi les rotamères *trans* ne sont plus détectés pour la séquence **II.1** ($K_{cis/trans}$ > 49 dans les trois solvants). Il convient de noter que la séquence de référence Ac-(*N*s1tbe)$_6$-O*t*Bu (**II.A**) a un $K_{cis/trans}$ de seulement 10,4 dans l'acétonitrile (Table II.1). Cette valeur de référence est assez proche des valeurs calculées sur l'ensemble des amides (entre 10,2 et 13,4) pour les peptoïdes **II.2** à **II.6**. Cette étude RMN montre également que les séquences possédant un segment chiral central (2 à 4 *N*s1tbe), entouré par des résidus *Nt*Bu, ont une très bonne homogénéité conformationnelle (composés **II.9** à **II.11**, et peptoïdes de référence **IIA** et **IIB**). Les valeurs de $K_{cis/trans}$ sont en revanche bien plus basses pour la famille **II.12** à **II.16**. Ce design ne semble donc pas optimal par rapport à la stabilité conformationnelle.

1.3.3. Etude des peptoïdes II.1-II.16 par dichroïsme circulaire

Le **dichroïsme circulaire** (**DC**) est une technique largement utilisée pour l'étude des structures secondaires des peptides et protéines. Il mesure la différence d'absorption de la lumière polarisée circulairement à gauche et à droite dans le cas des molécules chirales.

De manière générale les protéines ont une absorption dans la région ultraviolet par les liaisons amides et certaines chaînes latérales. Il existe plusieurs transitions pour un chromophore, ainsi pour un peptide, la transition de plus basse énergie est observée pour la transition n→π* entre 210 et 220 nm et une autre π→π* plus forte en énergie entre 185 et 190 nm. L'hélicité mesurée est donnée en degrés cm^2 $dmol^{-1}$. En outre, chaque structure secondaire possède une empreinte caractéristique en dichroïsme circulaire.[102] L'hélice α possède deux bandes négatives de magnitude comparable vers 222 et 208 nm et une bande positive intense vers 190 nm. Par ailleurs, les peptides structurés en feuillets β possèdent des spectres DC moins intenses, une bande négative vers 217 nm, et une positive vers 195 nm. Concernant le profil dichroïque de l'hélice polyproline,[103] il existe deux types d'hélices distinctes. L'hélice polyproline I (PPI) possède essentiellement une bande positive intense à 215 nm. Le profil de l'hélice polyproline II (PPII) est composé d'une bande négative intense à 205 nm. Cependant, le dichroïsme circulaire doit être combiné aux autres techniques d'analyse spectroscopique afin de caractériser la nature des structures secondaires.

Comme évoqué dans la partie bibliographique, le plus grand nombre d'études sur la structuration des peptoïdes en hélice de type PPI, concerne des oligomères portant des chaînes de type benzylique (phényléthyl, naphtyléthyl), dont les spectres DC sont de façon étonnante ressemblant à ceux d'hélices α. Cela s'explique par la contribution des chromophores aromatiques aux spectres de dichroïsme. Pour les peptoïdes portant des chaînes aliphatiques, comme c'est notre cas, nous avions finalement assez peu de travaux de la littérature sur lesquels nous appuyer pour des études comparatives. A part les travaux récents de l'équipe sur les homo-oligomères *N*s1tbe,[55] la seule autre publication qui, à notre connaissance a décrit des spectres DC de peptoïdes à chaînes aliphatiques date de 2003. Cette publication de Wu *et al*.[52] décrit des homo-oligomères constitués d'unité (*S*)-*N*-(1-cyclohexylethyl)glycine et (*S*)-*N*-(*sec*-butyl)glycine (*N*ssb). La figure II.4 montre que l'hexamère $(Nssb)_6$ n'est pas structuré. La signature caractéristique d'une hélice PPI est révélée pour le dodécamère et avec une intensité bien plus forte pour le pentadécamère. Cette signature est caractérisée par un signal fort positif vers 210 nm et deux minima moins intenses vers 195 et 225 nm. Pour nos comparaisons d'intensité de spectres nous nous focaliserons surtout sur le signal positif à 210 nm.

[102] Woody, R. W. Circular dichroism. In *Methods in Enzymology*; *Academic Press* **1995**, *246*, 34-71.

[103] Manning, M.C.; Woody, R.W. « Theoretical CD studies of polypeptide helices: examination of important electronic and geometric factors ». *Biopolymers* **1991**, *31*, 569-586.

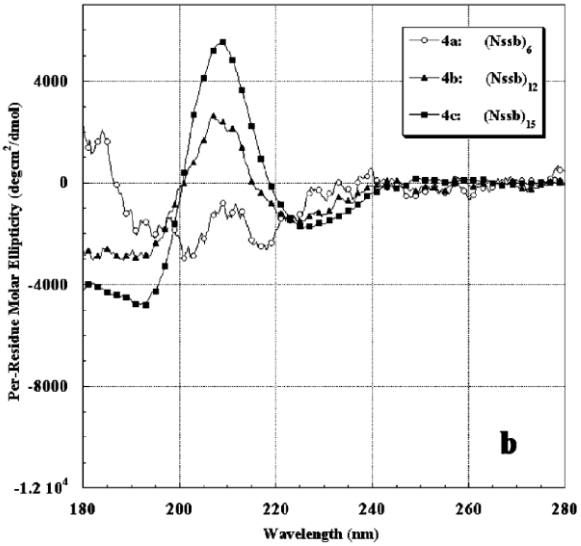


Figure II.4. Spectres DC des homo-oligomères (*N*ssb)$_6$, (*N*ssb)$_{12}$ et (*N*ssb)$_{15}$ dans l'acétonitrile.

*1.3.3.1. Dichroïsme circulaire des hexamères **II.1-II.6***

Les spectres DC des hexamères **II.1** à **II.6** dans l'acétonitrile et le méthanol révèlent la signature attendue pour une hélice de type PPI. L'intensité des maxima est bien supérieure à ceux de la famille (*N*ssb) (Figure II.4). L'ellipticité molaire par résidu (MRE) pour le peptoïde **II.1** est de 11 741 à 208 nm dans l'acétonitrile alors que la MRE avoisine seulement 6 000 pour le pentadécamère (*N*ssb)$_{15}$. Dans les deux solvants, l'hexamère **II.1** est celui de la série qui montre la meilleure structuration, à un niveau proche de celui observé pour le nonamère Ac-(*N*s1tbe)$_9$-O*t*Bu (MRE = 12 673 à 210 nm dans l'acétonitrile).[55]

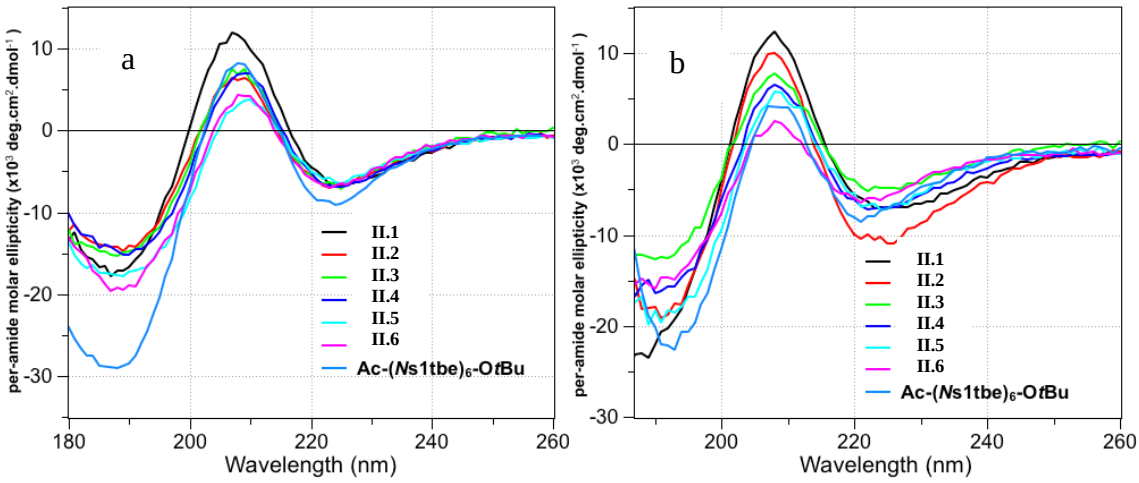


Figure II.5. Spectres DC des oligomères **II.1-II.6** dans l'acétonitrile (a) et dans le méthanol (b).

Les résultats de DC sur cette famille sont cohérents avec les valeurs de $K_{cis/trans}$ déterminées par RMN, notamment le fait que les amides de l'hexamère **II.1** sont totalement *cis* ($K_{cis/trans}$ > 49). Le DC permet néanmoins une analyse beaucoup plus fine. On peut par exemple observer une décroissance progressive de l'intensité à 208 nm, notamment dans le méthanol, lorsque l'unité *Nt*Bu se déplace de l'extrémité *C*-terminale (peptoïde **II.1**) à l'extrémité *N*-terminale (peptoïde **II.6**) (Figure II.5). La position privilégiée pour le *Nt*Bu est donc la position 6 (C-term) > position 5 >position 4 > position 3 > position 2 > position 1 (*N*-term). On peut aussi constater sur la figure II.6 qu'à l'exception de **II.6** (MRE = 2,5 10^3 à 208 nm), tous les autres composés de la série sont mieux structurés que l'hexamère de référence (Ac-(*N*s1tbe)$_6$-O*t*Bu, MRE = 4,1 10^3 à 208 nm). L'introduction d'une seule unité *Nt*Bu est donc bénéfique à la structuration, sauf à l'extrémité *N*-terminale. Globalement, on peut aussi constater que cette première famille de peptoïdes est relativement peu affectée par le passage d'un solvant aprotique à un solvant protique, ce qui est généralement le cas lorsque la structuration repose sur des effets stériques.

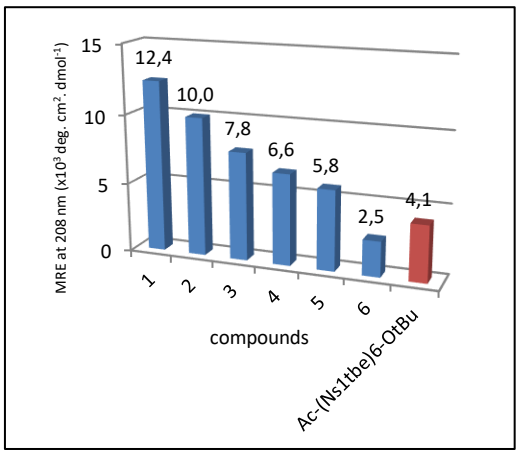


Figure II.6. MRE des composés **II.1-II.6** dans le méthanol à 208 nm.

Nous avons également remarqué que l'hexamère **II.1**, de séquence « c-c-c-c-c-a » avait des spectres DC superposables à ceux de l'hexamère de référence **II.A** « a-c-c-c-c-a » dans l'acétonitrile et le méthanol (Figure II.7). Cela confirme qu'une unité *Nt*Bu à l'extrémité *N*-terminale ne renforce pas la structuration. On peut également observer dans le cas de **II.A** que cette unité achirale supplémentaire affecte peu la stabilité conformationnelle alors que le taux de chiralité passe de 83% (**II.1**) à 66% (**II.A**).

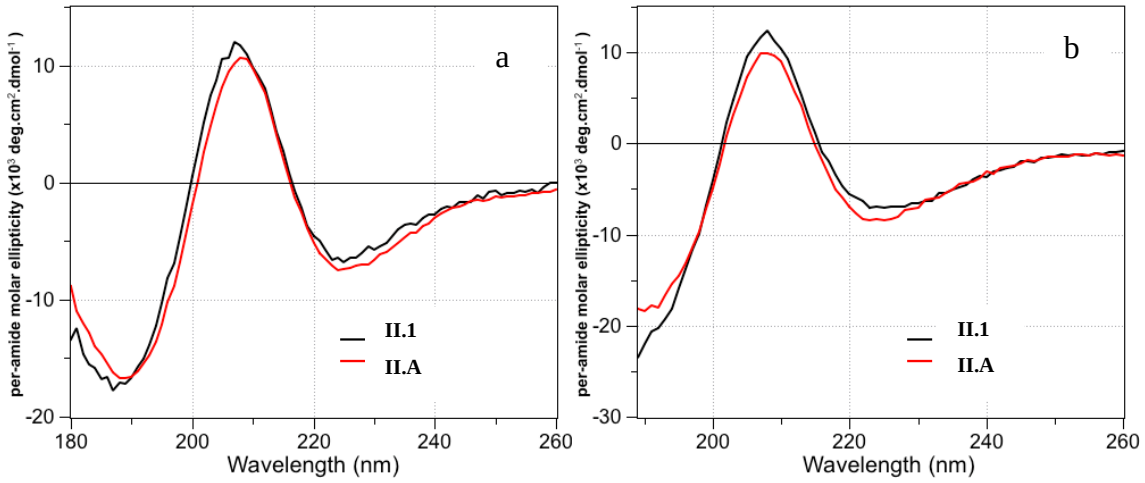


Figure II.7. Comparaison des spectres DC de **II.1** et **II.A** dans l'acétonitrile (a) et dans le méthanol (b)

*1.3.3.2. Dichroïsme circulaire des hexamères **II.7-II.11***

Le composé **II.7** alterné « a-c-a-c-a-c » a été synthétisé sous forme d'ester de benzyle de façon à pouvoir le déprotéger facilement à l'extrémité *C*-terminale par hydrogénolyse et évaluer la stabilité conformationnelle de l'acide libre (composé **II.8**). La première observation concernant **II.7** est que son ellipticité est fortement dépendante du solvant. Il est bien mieux structuré dans le méthanol (Figure II.8a), ce qui contraste avec les observations précédentes. Dans le méthanol, sa courbe de DC est presque superposable à celle de **II.A** « a-c-c-c-c-a » (Figure II.8b), ce qui est assez remarquable compte tenu du fait qu'il est constitué pour la moitié de monomères achiraux. Cela traduit donc un bon transfert de chiralité des unités chirales vers les unités achirales. Sa courbe de DC est également comparable à celle de l'hexamère **II.15** (« a-c-c-a-c-c », 66% de chaînes chirales). La séquence « a-c-a-c-a-c » avec l'extrémité *C*-terminale sous forme acide carboxylique (**II.8**) a été analysée dans le méthanol, l'acétonitrile et un mélange acétonitrile/tampon (Figure II.8c). C'est de nouveau dans le méthanol que ce composé est le plus structuré en hélice de type PPI mais la signature caractéristique persiste dans le mélange acétonitrile/tampon.

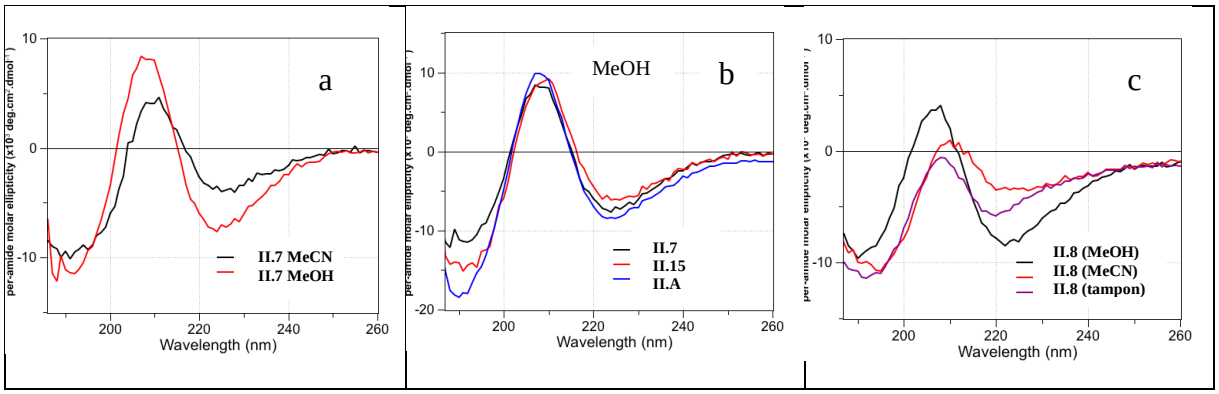


Figure II.8. Analyse DC des peptoïdes **II.7** et **II.8**.

Les composés **II.9-11** et **II.A** et **II.B** sont caractérisés par un bloc central chiral (2 à 4 unités *N*s1tbe consécutives) entouré de façon symétrique par des unités *Nt*Bu (1 à 3 unités) aux extrémités. A part l'hexamère **II.A** insensible au changement de solvant, cette série de peptoïdes est également mieux structurée dans le méthanol que dans l'acétonitrile (figure II.9). Les comparaisons entre ces différents peptoïdes sont relativement difficiles car excepté **II.9** et **II.A**, qui sont tous les deux des hexamères, ils varient à la fois par leur longueur et leur % de chaînes chirales. Dans les points marquants, on peut noter la structuration remarquable de l'hexamère **II.9** « a-a-c-c-a-a » malgré sa longueur modeste et un % de chiralité de seulement 33%. L'ellipticité molaire par résidu de **II.9** à 208 nm est au même niveau que celle de l'hexamère **II.1** (83% de chaînes chirales). De plus, dans le méthanol sa courbe DC est comparable en tout point à celle du nonamère **II.11** (33% de chaînes chirales), plus long de trois unités. Les niveaux de structuration observés pour des peptoïdes relativement courts, et qui plus est, constitués de seulement 1/3 de monomères chiraux sont remarquables et à notre connaissance inédite. Ce design permet donc une bonne synergie entre les monomères. Nous avons constaté une augmentation du signal négatif vers 190 nm avec l'augmentation du taux de chiralité des oligomères. Cette contribution au spectre DC pourrait provenir d'une interaction spécifique entre la chaîne *N*s1tbe et le squelette. Des études préliminaires de simulation de spectres menées par des partenaires (F. Jolibois, LPCNO Toulouse et L. Perrin, ICBMS Lyon) montrent que ce signal dépendrait de l'interaction du proton méthyne de la chaîne avec le C=O d'amide du monomère précédent (Voir Figure II.2).

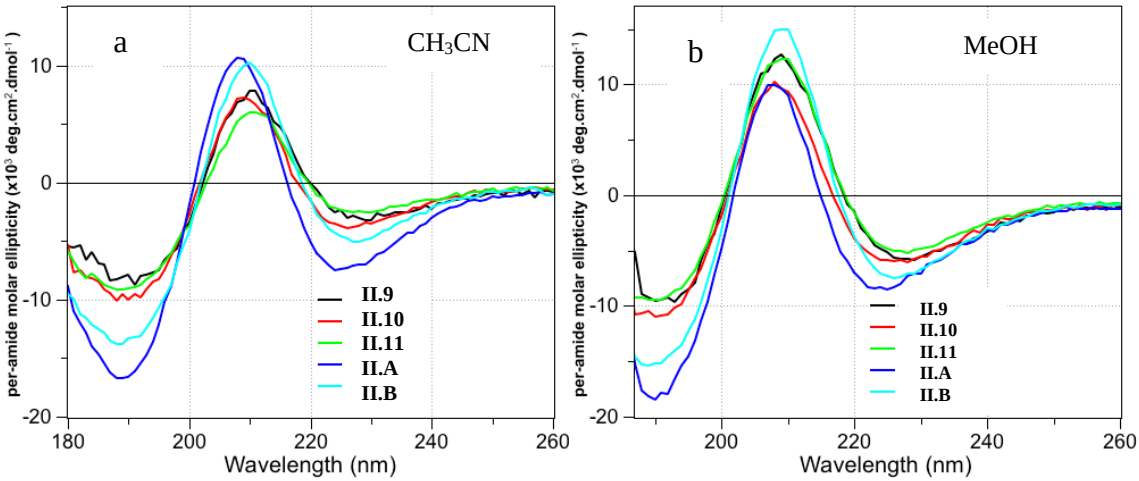


Figure II.9. Analyse DC des peptoïdes **II.9-II.11**. (a) dans l'acétonitrile, (b) dans le méthanol.

*1.3.3.3. Dichroïsme circulaire des hexamères **II.12-II.16***

Les peptoïdes **II.12**, **II.15** et **II.16** correspondent à la séquence (a-c-c)$_n$, du trimère au nonamère. (Figure II.10a). Les tailles d'oligomères intermédiaires entre le trimère **II.12** et l'hexamère **II.15** ont également été analysées. Il s'agit du tétramère **II.13** « c-a-c-c » et du pentamère **II.14** « c-c-a-c-c » (Figure II.10b). Nous n'avons pas observé de différences notoires entre les deux solvants, la figure ci-dessous correspond aux spectres dans le méthanol.

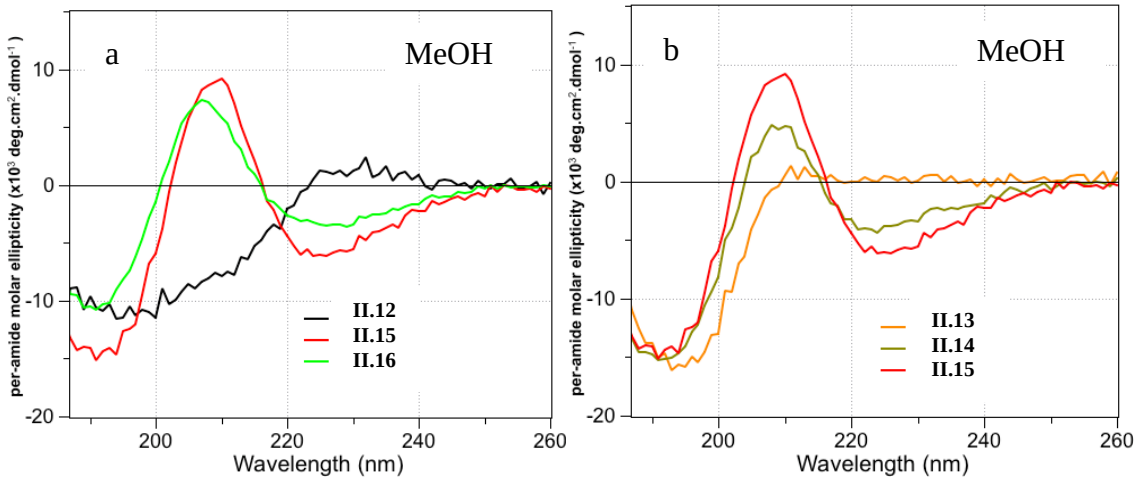


Figure II.10. Analyse DC des peptoïdes **II.12-II.16** dans le méthanol.

Sans surprise on s'aperçoit que la longueur de chaîne minimale conduisant à une structuration est celle du pentamère. Les trimère **II.12** et tétramère **II.13** n'adoptent pas de structuration hélicoïdale mais la bande négative à 190 nm est déjà présente. On peut voir que

l'intensité du signal vers 210 nm croit avec la longueur de l'oligomère entre le pentamère et l'hexamère (**II.14** et **II.15**), mais que cet effet de taille n'est pas vérifié entre l'hexamère et le nonamère (**II.15** et **II.16**). Une fois encore on observe finalement une bonne structuration en hélice au stade hexamère, même si ce n'est pas la meilleure, par rapport aux autres hexamères analysés auparavant.

En conclusion de cette étude, nous avons montré l'effet de synergie entre les monomères *N*s1tbe et *Nt*Bu sur la structuration en hélice de type PPI. Cette synergie dépend notamment du positionnement relatif des deux types d'unités et du taux global de chiralité. L'étude concernant les peptoïdes **II.1-6** a montré que le positionnement d'une seule unité *Nt*Bu à l'extrémité *C*-terminale, connue pour être la partie la moins stable conformationnellement, exerçait un effet structurant remarquable, conduisant à supprimer les rotamères *trans* et à une forte ellipticité. De façon générale, les hexamères étudiés ont montré une bonne structuration. Cette étude confirme que le design consistant à placer des unités chirales au centre de l'oligomère est favorable avec un bon transfert de chiralité vers les extrémités.

2. Oligomères hybrides constitués d'unités *N*-(1-méthyl-1-propargylamideéthyl) glycines (*N*gP) et (*S*)-N-(1-*tert*-butyléthyl)glycines (*N*s1tbe)

Nous avons vu que les monomères *Nt*Bu était inducteur d'amides *cis* et que des chaînes latérales α-gem diméthyle[101] étaient capables d'exercer le même type de contrôle conformationnel (Figure II.11a/b). Ici nous avons envisagé d'utiliser l'acide α-aminoisobutyrique (Aib) - dont la fonction acide a été préalablement convertie en propargylamide - comme amine « sous-monomère » dans la synthèse de peptoïdes (Figure II.11c). Les unités correspondantes *N*-(1-méthyl-1-propargylamideéthyl) glycine seront désignées par *Ng*P. La fonction alcyne doit bien sûr permettre des post-modifications via le lien triazole et la fonction amide secondaire de la chaîne latérale est un donneur de liaison hydrogène pouvant être exploité pour contraindre encore plus fortement la conformation de ces unités. Notre objectif était ici de synthétiser des séquences constituées par la répétition du motif (*N*s1tbe-*N*s1tbe-*Ng*P).

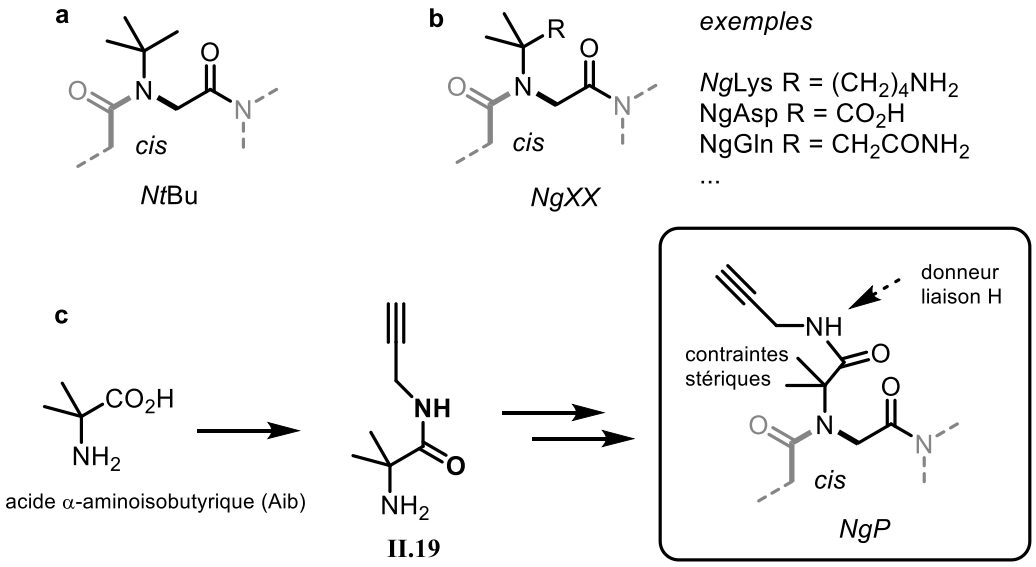


Figure II.11. (a/b) Exemples des chaînes latérales α-gem diméthyle. (c) propargylamide - comme amine « sous-monomère ».

Un examen de la littérature montre que la stratégie consistant à restreindre localement la liberté conformationnelle par l'introduction de groupes donneurs de liaisons hydrogène a déjà

été envisagée (Figure II.12).[48,104,105] Les chaînes *N*-aryle (Figure II.12a-b) induisent une conformation *trans* de l'acétamide alors que la chaîne *fpnan* stériquement encombrée favorise la conformation *cis* (Figure II.12c). Les auteurs ont montré par RMN du modèle monomère représenté que l'acétamide est totalement *cis* dans $CDCl_3$. La structure cristallographique de ce même modèle a par ailleurs montré l'établissement d'une liaison Hydrogène et d'une interaction $n \rightarrow \pi^*$ squelette-chaîne latérale.

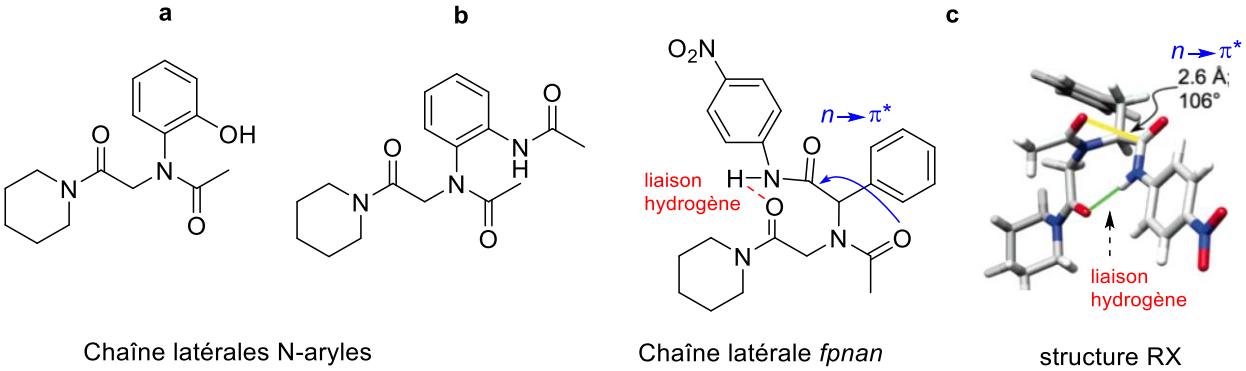


Figure II.12. Exemples de la littérature de chaînes latérales avec un groupe donneur de liaison hydrogène.

2.1. Stratégie de synthèse

L'encombrement stérique de l'unité *Ng*p imposait de nouveau de la synthèse en solution. Afin de minimiser toutefois le nombre d'étapes nous avons opté pour du couplage de fragments (Schéma II.2). Notre approche a consisté à préparer le trimère H-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*Ng*P-OEt (bloc amine). Une partie de ce trimère amine a été acétylée à l'extrémité *N*-terminale puis saponifiée pour donner le bloc acide Ac-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*Ng*P-OH. Le couplage des deux blocs devait conduire à un hexamère, qui lui-même pouvait être transformé en acide et couplé au bloc trimère amine pour conduire à un nonamère.

[104] Gorske, B. C.; Bastian, B. L.; Geske, G. D.; Blackwell, H. E. « Local and tunable n→ π* interactions regulate amide isomerism in the peptoid backbone ». *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129*, 8928-8929.

[105] Stringer, J. R.; Crapster, J. A.; Guzei, I. A.; Blackwell, H. E. « Construction of peptoids with all *trans*-amide backbones and peptoid reverse turns via the tactical incorporation of *N*-aryl side chains capable of hydrogen bonding ». *The Journal of Organic Chemistry* **2010**, *75*, 6068-6078.

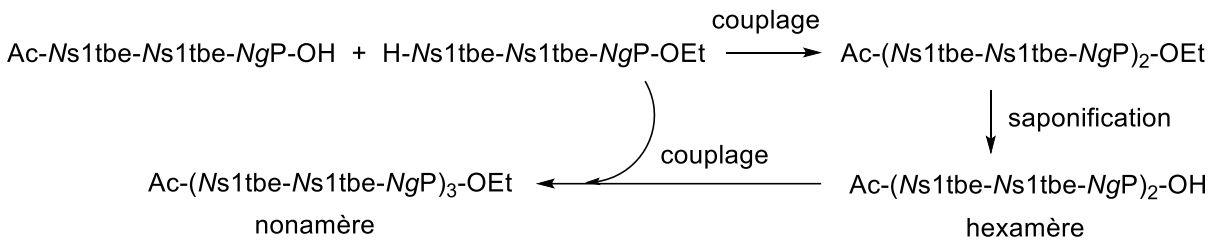


Schéma II.2. Approche par couplage de fragments envisagée.

Avant de débuter la synthèse submonomère d'un trimère, il nous fallait préparer l'amine **II.19** correspondant à la chaîne latérale du monomère *Ng*P. A partir de cette amine, nous avons dans un premier temps synthétisé l'unité *Ng*P acétylée.

2.1.1. Synthèse de l'amine II.19 et du monomère modèle NgP acétylé

L'amine **II.19** correspond à la chaîne latérale de l'unité *Ng*P. Sa synthèse à partir de l'Aib (Schéma II.3) débute par une protection de la fonction amine sous forme de Boc carbamate,[106] la fonction acide carboxylique est ensuite couplée à la propargylamine et le Boc est enlevé en milieu acide.[107]

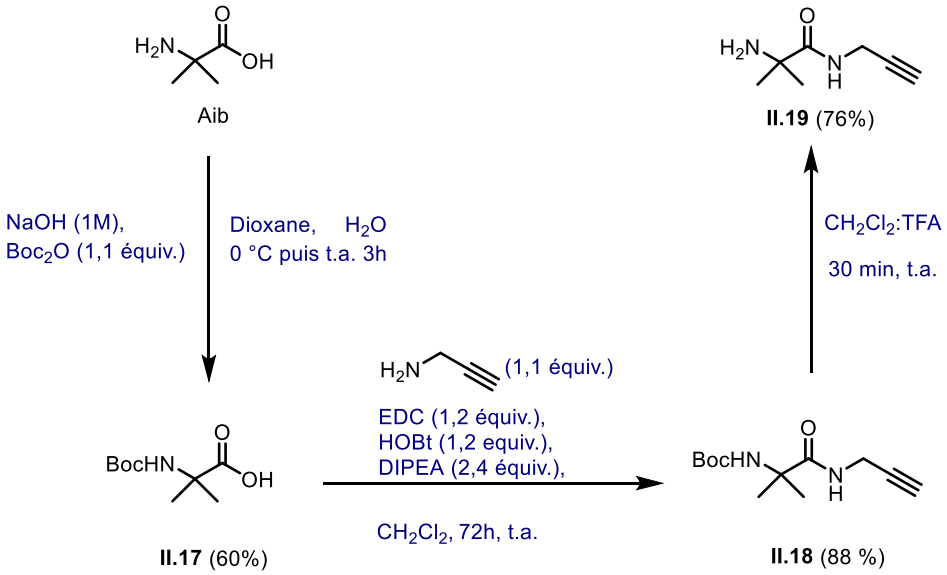


Schéma II.3. Synthèse de l'amine **II.19**.

[106] Torres-Ochoa, R. n. O.; Buyck, T.; Wang, Q.; Zhu, J. « Heteroannulation of Arynes with α-Amino Imides: Synthesis of 2,2-Disubstituted Indolin-3-ones and Application to the Enantioselective Total Synthesis of (+)-Hinckdentine A ». *Angewandte Chemie International Edition* **2018,** *57*, 5679-5683.

[107] Tsuji, G.; Misawa, T.; Doi, M.; Demizu, Y. « Extent of Helical Induction Caused by Introducing α-Aminoisobutyric Acid into an Oligovaline Sequence ». *ACS Omega* **2018,** *3*, 6395-6399.

Pour tester l'étape de substitution de la synthèse submonomère à partir de l'amine **II.19**, nous avons utilisé, comme dans la première partie de mes travaux, le bromoacétate de *tert*-butyle. Le monomère H-*Ng*P-O*t*Bu **II.20** est obtenu avec un rendement modeste de 65% en utilisant trois équivalents d'amine. Il a ensuite été acétylé en utilisant du chlorure d'acétyle, après un premier test sans succès avec de l'anhydride acétique (Schéma II.4).

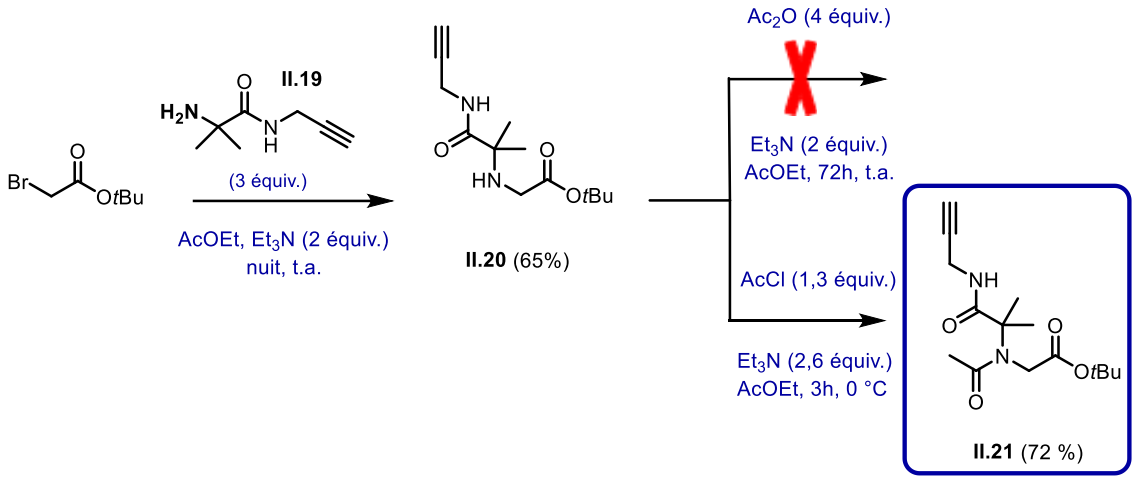


Schéma II.4. Synthèse du monomère *NgP* acétylé **II.21**.

2.1.2. Synthèse du trimère Ac-(Ns1tbe-Ns1tbe-NgP)-OEt II.27

Les étapes de synthèses submonomères ont été conduites cette fois-ci à partir du bromoacétate d'éthyle (Schéma II.5) de façon à pouvoir libérer le moment venu l'acide carboxylique de cette unité par hydrolyse acide. On peut en effet craindre une fragilité de la chaîne latérale gem-diméthylée en milieu acide. Toutes les étapes de substitution ont été effectuées avec trois équivalents d'amine **II.19** ou s1tbe et les étapes d'acylation avec 1,05 équivalent de l'agent acylant et 1,3 équivalents dans le cas de l'acétylation terminale du trimère. Tous les composés au stade amine (**II.22**, **II.24** et **II.26**) et au stade bromoacétamide (**II.23** et **II.25**) ont été purifiés par chromatographie sur silice. Les rendements sont bons, voire très bons sur toute la séquence réactionnelle.

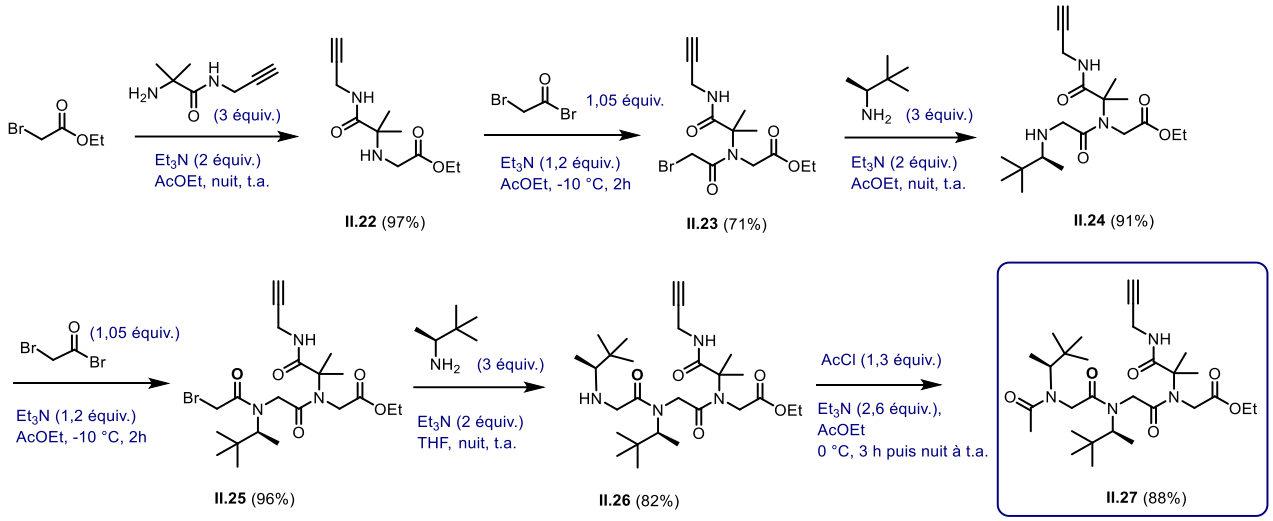


Schéma II.5. Synthèse du trimère acétylé **II.27** (Ac-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*Ng*P-OEt).

2.1.3. Synthèse de l'hexamère Ac-(Ns1tbe-Ns1tbe-NgP)$_2$-OEt II.29

La synthèse de l'hexamère par couplage [3+3] des blocs amine **II.27** et acide **II.28** est représentée dans le schéma II.6. L'acide **II.28** obtenu quantitativement a été préparé par hydrolyse de l'ester d'éthyle par de la lithine dans un mélange THF/MeOH/H_2O. Celui-ci a été engagé dans l'étape de couplage avec un équivalent du bloc amine **II.26** en utilisant deux jeux de conditions réactionnelles. Nous avons tout d'abord testé le pentafluorophényl diphénylphosphinate (FDPP) comme agent de couplage, en présence de diisopropyléthylamine (DIPEA). L'équipe a par le passé utilisé avec succès cet agent de couplage pour la synthèse par fragments d'homo-oligomères *Nt*Bu.[56] Une phase de préactivation du partenaire acide permet de produire un ester actif de pentafluorophényl sur lequel est ensuite ajouté le partenaire amine. L'analyse LC-MS nous a montré la formation de l'hexamère attendu (*m/z* 1013.69 $[M+H]^+$) mais en faible proportion par rapport au bloc amine également présent dans le spectre LC-MS. Nous avons ensuite testé une préactivation en utilisant du HATU (hexafluorophosphate de *N*,*N*-diméthylméthaniminium) mais ces nouvelles conditions n'ont pas permis d'améliorer la conversion. Faute de temps, nous n'avons pas poursuivi cette voie. Il conviendrait de tester d'autres conditions de couplage permettant par exemple de produire un chlorure d'acide *in situ* ou bien encore un fluorure.

Nous allons maintenant décrire les données conformationnelles recueillis sur le monomère **II.21** et le trimère **II.27**.

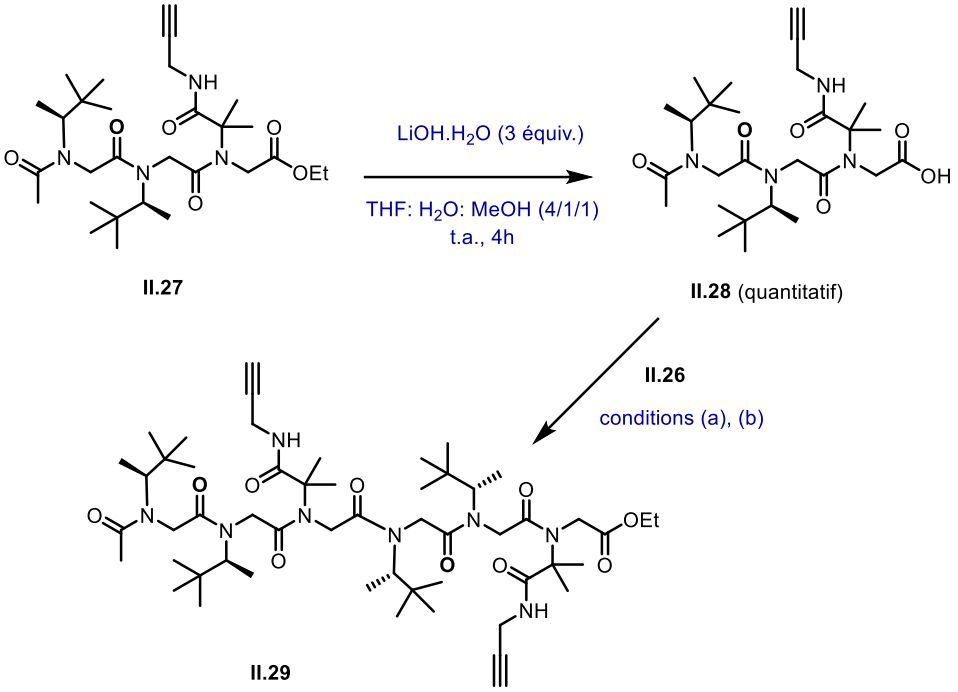


Schéma II.6. Synthèse de l'hexamère **II.29**. Conditions : (a) FDPP (1,2 équiv.), CH_2Cl_2, 5 min de pré-activation puis ajout de **II.26**/CH_2Cl_2 (1,0 équiv.), DIPEA (3 équiv.), 48h, t.a. (b) HATU (2,0 équiv.), DMF, 5 min de pré-activation puis ajout de **II.26** (1,0 équiv.), DIPEA (3 équiv.), 48h, t.a.

2.2. Etude conformationnelle

2.2.1. Diffraction des rayons X

Des monocristaux du monomère **II.21** ont été obtenus par lente évaporation dans l'éther diéthylique. Des monocristaux du trimère **II.27** ont quant à eux été obtenus par évaporation lente dans l'acétate d'éthyle. Comme attendu, les amides sont *cis* (angles ω proches de 0) et les combinaisons (ϕ,ψ) pour chaque unité sont en accord avec un repliement de type PPI. Pour des peptoïdes courts, il est rare d'observer une très bonne régularité au niveau des valeurs d'angles dièdres (Figure II.13). On remarque que l'angle dièdre χ_1 est très différent entre unités *N*s1tbe et unités *N*gP. Pour les unités *N*s1tbe, on retrouve des valeurs proches de -100°, comme observé dans le cas des oligomères mixtes *N*s1tbe/*Nt*Bu. Pour les unités *N*gP, on retrouve des valeurs proches de |60|, caractéristiques des unités *Nt*Bu.

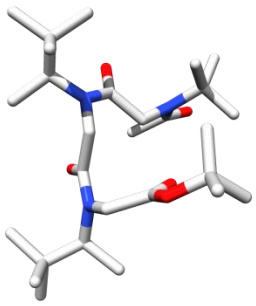
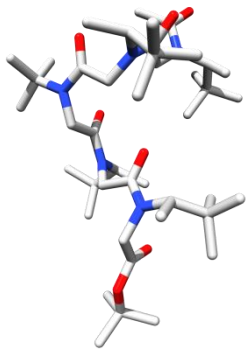
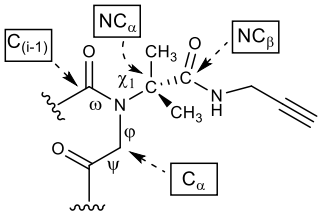
Monomère **II.21**	Trimère **II.27**
	

Figure II.13. Structures de diffractions aux rayons X des composés **II.21** et **II.27**

Table II.5. Angles dièdres des structures RX des peptoïdes **II.21** et **II.27** (de l'extrémité *N*-terminale à l'extrémité *C*-terminale). Définition des angles dièdres : ω [Cα(i−1); C(i−1); N; Cα], φ [C(i−1); N; Cα; C], ψ [N; Cα;C;N(i+1)], |1 [C(i−1); N; NCα; NCβ].

[a]ψ [N; Cα;C;O ester]

peptoïde	residu	ω	ϕ	ψ	χ_1
II.21	*Ng*P	-4.9	103.3	170.2[a]	-54.2
II.27	*N*s1tbe	-16.7	-59.9	175.6	-97.0
	*N*s1tbe	3.0	-73.6	172.9	-100.6
	*Ng*P	1.7	-93.6	-166.2[a]	55.3



*Ng*P

Dans le cas de **II.27** La valeur χ_1 = +55.3 mesurée par rapport au groupe propargylamide, est caractéristique de celle mesurée généralement pour l'un des groupes méthyle des unités *Nt*Bu, ce qui positionne les deux groupes Me à ≈-60° et ≈180°. Le groupe propargylamide sur le carbone *N*Cα de l'unité *N*gP, plus encombré que les groupes méthyles, adopte ainsi une conformation décalée par rapport au squelette de la molécule. L'un des groupes méthyle, comme on peut l'observer généralement pour les unités *Nt*Bu est par conséquent éclipsé au CH_2 du squelette de la même unité. Une valeur de χ_1 à peu près identique mais de signe opposé (-54.2), est observée dans le cas du monomère **II.21**. On peut noter que le signe de cet angle dièdre est corrélé au signe du dièdre *φ,* lui-même dépendant le cas échéant, de la stéréochimie du centre stéréogène des chaînes latérales.

Dans les deux structures, une liaison hydrogène est établie entre le NH du propargylamide et le CO du squelette de la même unité. Une distance NH−O=C de 2.0 Å est mesurée dans le

cas du trimère **II.27** et de 2.1 Å dans le cas de **II.21** (Figure II.14). Les angles C−O−H sont respectivement de 115.6 et 120°. Dans le monomère **II.21**, On observe également une interaction $n \rightarrow \pi^*$ squelette-chaîne latérale entre le groupe carbonyle de l'acétamide (donneur) et celui de la chaîne latérale propargylamide. Cette interaction ne peut s'établir que pour une géométrie *cis* de l'amide entre les deux résidus concernés. La distance *d* $O_{acétamide} \cdots CO_{propargylamide}$ = 2,8 Å est en effet inférieure à une valeur seuil établie à 3,2 Å et l'angle θ $O_{acétamide} \cdots C{=}O_{propargylamide}$ = 106° est très proche de la trajectoire de Bürgi–Dunitz. Les interactions $n \rightarrow \pi^*$ entre amides voisins sont très présentes dans les protéines, notamment dans le cas de l'hélice α. Il a été montré que l'établissement d'une interaction $n \rightarrow \pi^*$ impliquait une corrélation entre la distance d < 3.22 Å et l'angle 95° <θ < 125°.[108] Pour le trimère **II.27** Une interaction $n \rightarrow \pi^*$ est également révélée entre l'atome d'oxygène du CO du résidu central et le carbonyle de la chaîne latérale avec les caractéristiques suivantes : *d* = 2.7 Å et θ = 108°.

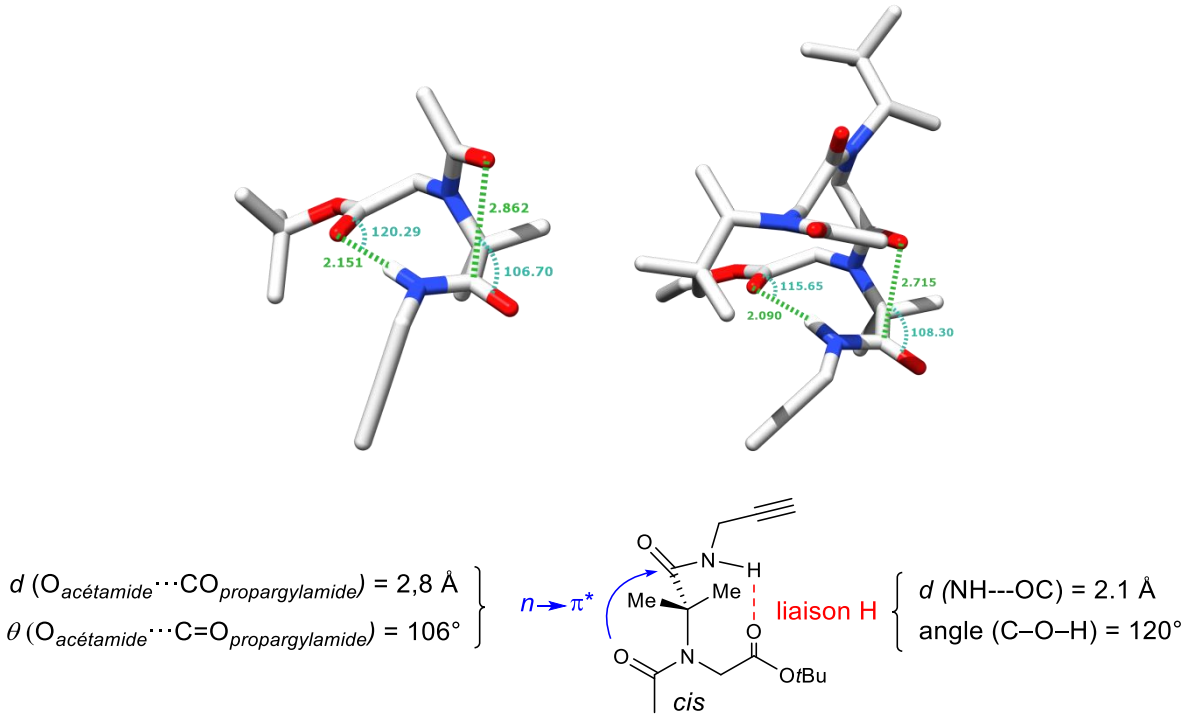


Figure II.14. Interactions non-covalentes à l'état solide dans les composés **II.21** et **II.27**.

[108] Bartlett, G. J.; Choudhary, A.; Raines, R. T.; Woolfson, D. N. « n−π* interactions in proteins ». *Nature Chemical Biology* **2010**, *6*, 615-620.

2.2.2. Etude conformationnelle en solution

2.2.2.1. Par Spectroscopie infrarouge en solution

Un spectre infra-rouge du monomère **II.21** a été enregistré dans le chloroforme à une concentration de 10 mM, concentration assez habituellement employée dans le domaine des foldamers et à laquelle on peut considérer que les phénomènes d'auto-assemblage sont très négligeables. La cellule utilisée possède des parois en fluorure de calcium et un chemin optique de 600 µm. Deux maxima (3336 et 3311 cm^{-1}) sont observés en deçà de 3400 cm^{-1} pour les bandes amide A, valeur charnière généralement admise pour différencier les amides libres des amides associés (Figure II.15a). Le spectre IR suggère que le NH du groupe propargylamide est lié par liaison hydrogène intramoléculaire et que deux modes d'association pourraient coexister en solution.

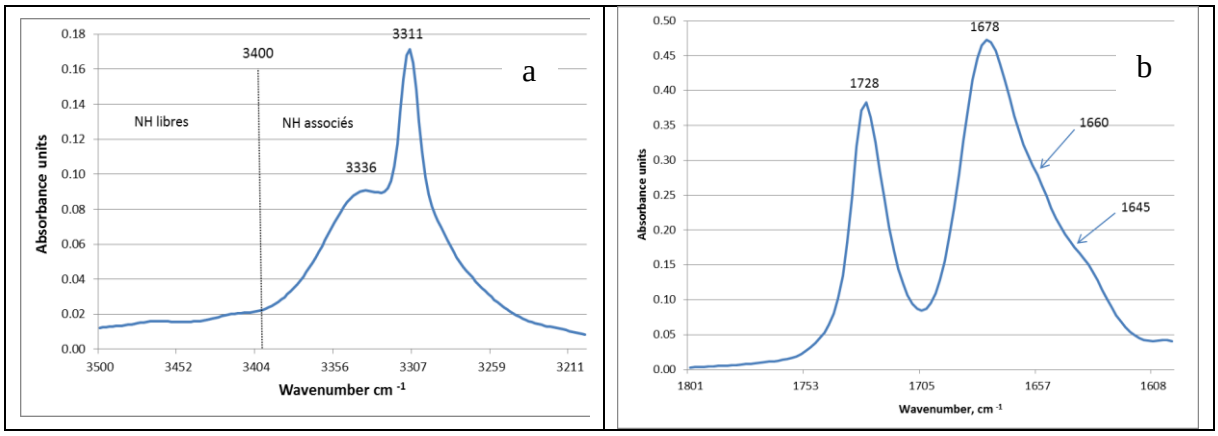


Figure II.15. Spectre infrarouge de **II.21** dans le chloroforme à une concentration de 10 mM. (a) dans la zone d'élongation des NH d'amides (bande amide A). (b) dans la zone d'élongation des liaisons C=O.

Au niveau de la zone d'élongation des liaisons C=O (Figure II.15b), la bande à 1728 cm^{-1} peut être attribuée sans hésitation à la fonction ester dont l'absorbance est attendue à une longueur d'onde supérieure à celle des fonctions amides. Cette valeur suggère que le C=O de la fonction ester est associé par liaison H, un C=O d'ester libre étant attendu à une longueur d'onde plus élevée vers 1740-1745 cm^{-1}. La bande large dont le maximum est à 1678 cm^{-1} et présente des épaulements à 1660 et 1645 correspond aux deux fonctions amide.

2.2.2.2. Par RMN du proton

L'établissement d'une liaison hydrogène intramoléculaire par le proton NH de la chaîne latérale propargylamide a ensuite été étudié par RMN. Dans le cas du monomère acétylé **II.21**,

nous avons observé que ce NH conduisait à deux signaux dans le chloroforme et le benzène deutérés, alors qu'une seule résonance est observée dans un solvant protique tel que CD_3OH. Une étude en concentration dans $CDCl_3$ a été réalisée sur **II.21** (Figure II.16) entre 100 mM et 0.1 mM. Les valeurs de déplacement chimique des deux signaux correspondant au NH, vers 7.7 et 8.8 ppm sont indépendantes de la concentration, ce qui suggère, comme dans le cas de l'étude par infra-rouge en solution, que les signaux observés correspondent à deux conformations dans lesquelles le NH est lié par liaison hydrogène.

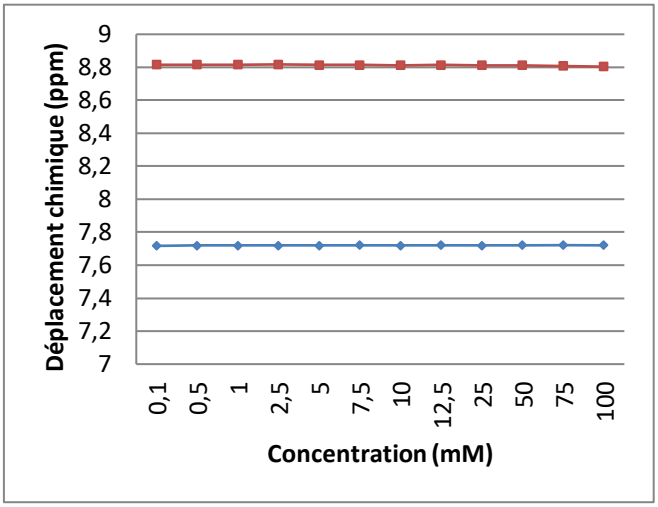
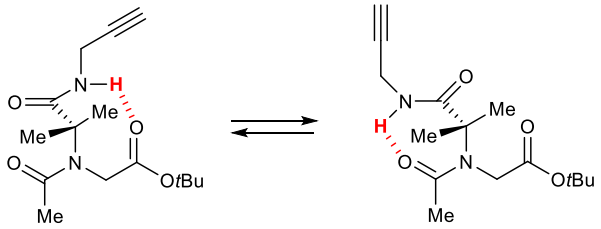


Figure II.16. Déplacements chimiques RMN des deux signaux observés pour le NH dans la gamme de concentration 100-0,1 mM ($CDCl_3$, 25 °C).

Cette conclusion est également étayée par le fait que les valeurs δ_{NH} sont supérieures à 7,2 ppm, valeur souvent considérée comme seuil dans le chloroforme pour distinguer NH libres et associés. L'une des conformations engagerait donc le NH avec le CO d'ester, comme à l'état cristallin, formant un pseudo-cycle à 8 chaînons (*C8*) ; dans la seconde conformation le NH serait associé au CO de l'acétamide formant un pseudo-cycle à 7 chaînons (*C7* γ-turn) (Figure II.17).



forme associée *C8* forme associée *C7*

$CDCl_3$: δ_{NH} = 7.72 et 8.81 (proportions 2:1; 0,1 à 100 mM)
C_6D_6 : δ_{NH} = 7.62 et 8.78 (proportions 1:1; 14 mM)
CD_3OH : δ_{NH} = 8.18

Figure II.17. Conformations *C7* et *C8* observées en solution pour le monomère **II.21**.

En ce qui concerne le trimère **II.27,** le NH amidique donne également plusieurs signaux dont les déplacements chimiques sont supérieurs à 7,2 ppm (Figure II.18). Trois signaux très majoritaires sont situés entre 7,3 et 7,6 ppm.

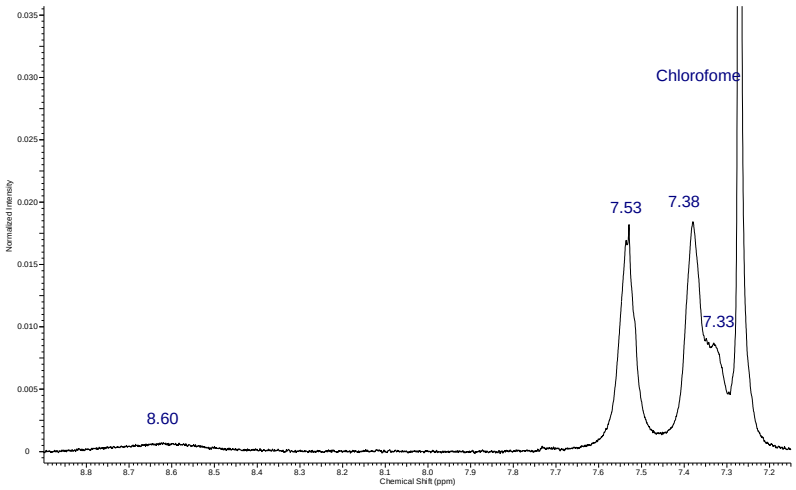


Figure II.18. Agrandissement du spectre RMN ^{1}H du trimère **II.27** dans la région du $NH_{propargylamide}$ à une concentration de 10 mM ($CDCl_3$, 25 °C).

Les déplacements chimiques > 7.2, suggèrent également que le NH amidique est lié par liaison H. le nombre de signaux observés peut provenir de l'existence de rotamères *cis*/*trans* au niveau des unités *N*s1tbe et/ou d'un équilibre entre deux conformations présentant des liaisons hydrogène différentes.

En conclusion, les études conformationnelles menées sur les composés **II.21** et **II.27** montrent que la nouvelle chaîne latérale (1-méthyl-1-propargylamideéthyl) possède une remarquable capacité à structurer localement la conformation d'un peptoïde. Son pouvoir

structurant résulte à la fois d'un effet stérique et de sa capacité à établir des interactions non-covalentes squelette-chaîne latérale (liaison hydrogène, interaction $n \rightarrow \pi^*$). Cette étude sera poursuivie dans l'équipe ce qui implique de trouver une bonne méthodologie de synthèse pour introduire les unités *Ng*P.

Chapitre III

Synthèse des conjugués peptoïdes-photosensibilisateurs

1. Introduction-contexte

Dans ce chapitre, nous avons envisagé l'utilisation de peptoïdes comme plateformes présentatrices de photosensibilisateurs (phtalocyanine et /ou porphyrine). Ces plateformes peptoïdes devaient :

- ✓ Posséder des sites fonctionnels pour permettre l'ancrage des macrocycles photosensibilisateurs.
- ✓ Etre conformationnellement bien définies pour permettre une présentation spatiale orientée.

Plusieurs groupes ont utilisé les peptoïdes comme plateformes pour disposer spatialement des groupes ou molécules bioactives. Kirshenbaum *et al.* par exemple ont synthétisé des plateformes peptoïdes multivalentes pour la reconnaissance des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone.[109] Au laboratoire, les peptoïdes ont été utilisés pour la présentation d'unités saccharidiques spécifiques de lectines ou bien encore pour la présentation d'antigènes saccharidiques spécifiques de tumeurs dans le contexte de la synthèse d'un candidat vaccin anticancer (Figure III.1).[31]

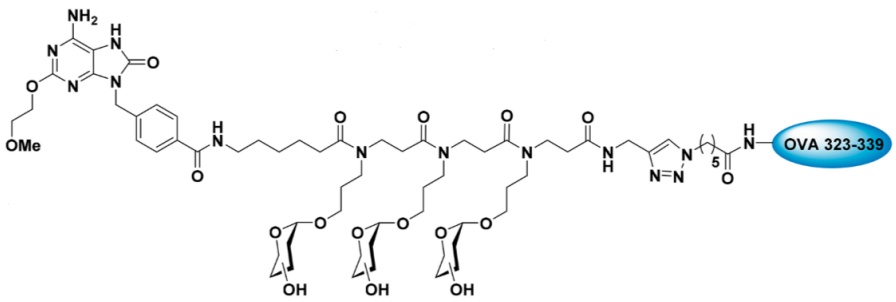


Figure III.1. Exemple de plateforme β-peptoïde utilisée pour la synthèse d'un candidat vaccin anticancéreux.

Les peptoïdes ont également été utilisés comme plateformes présentatrices de porphyrines, en particulier de tétraphénylporphyrines bases libres (TPP) ou métallées (Zn). Nous avons relevé une première publication du groupe de S. Bräse en 2007 qui décrit la synthèse

[109] Holub, J. M.; Garabedian, M. J.; Kirshenbaum, K. « Peptoids on Steroids: Precise Multivalent Estradiol–Peptidomimetic Conjugates Generated via Azide–Alkyne [3+ 2] Cycloaddition Reactions ». *QSAR & Combinatorial Science* **2007**, *26*, 1175-1180.

d'un conjugué et l'étude de son internalisation cellulaire.[110] Tous les autres travaux émanent du groupe Coréen de J. Seo qui a été très actif dans le domaine depuis 2017,[111] après une première publication en 2013 (Figure III.2).[112] Il a synthétisé et étudié divers conjugués peptoïde-porphyrine, construits pour la plupart à partir de chaînes peptoïde de 9 ou 12 résidus, structurées en hélice PPI. La structuration en hélice repose ici sur l'utilisation de la chaîne latérale α chirale 1-phényléthyl. La conjugaison du ou des chromophores (de 1 à 3) a été effectuée soit *via* des liens amides sur des monomères *N*Lys (chaîne latérale aminobutyl) et des TPP acide carboxyliques, activées sous forme d'ester de *N*-hydroxysuccinimide (TPP-NHS), soit *via* une réaction de Suzuki-Miyaura entre une TPP-pinacoleborane et une chaîne latérale *para*-iodobenzyl. Ce second mode de couplage conduit à une moins grande flexibilité du linker entre la TPP et le squelette peptoïde.

Les propriétés optiques et électroniques des conjugués ont ainsi été étudiées en fonction de leur topologie, en particulier en fonction de la distance entre porphyrines, de leurs dispositions spatiales respectives autour de l'axe de l'hélice.

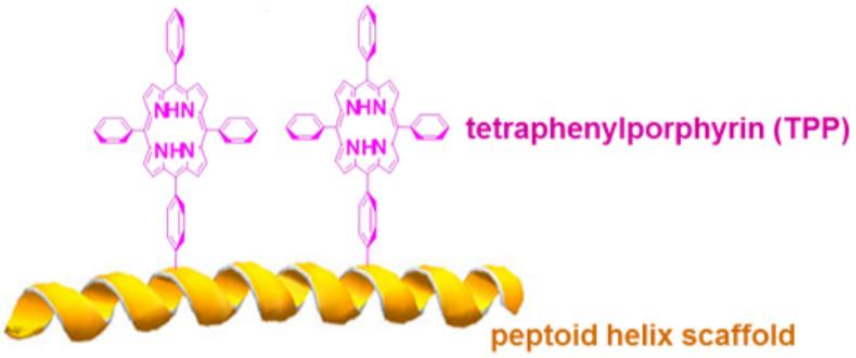


Figure III.2. Porphyrines conjuguées à une hélice peptoïde pour étudier le transfert d'électrons.

[110] Schroeder, T.; Schmitz, K.; Niemeier, N.; Balaban, T. S.; Krug, H. F.; Schepers, U.; Braese, S. « Solid-phase synthesis, bioconjugation, and toxicology of novel cationic oligopeptoids for cellular drug delivery ». *Bioconjugate Chemistry* **2007,** *18*, 342-354.

[111] (a)Yang, W.; Kang, B.; Voelz, V. A.; Seo, J. « Control of porphyrin interactions via structural changes of a peptoid scaffold ». *Organic & Biomolecular Chemistry* **2017,** *15*, 9670-9679. (b) Yang, W.; Jo, J.; Oh, H.; Lee, H.; Chung, W. J.; Seo, J. « Peptoid Helix Displaying Flavone and Porphyrin: Synthesis and Intramolecular Energy Transfer ». *The Journal of Organic Chemistry* **2020,** *85*, 1392-1400.

[112] Kang, B.; Chung, S.; Ahn, Y. D.; Lee, J.; Seo, J. « Porphyrin–Peptoid Conjugates: Face-to-Face Display of Porphyrins on Peptoid Helices ». *Organic Letters* **2013**, *15*, 1670-1673.

Par la suite, les mêmes auteurs ont proposé un système de transfert d'énergie moléculaire composé de porphyrine de zinc comme donneur et porphyrine à base libre en tant qu'accepteur.[113] En effet, des analyses d'absorption transitoire femto seconde et des analyses de la durée de vie ont révélé que l'efficacité du transfert d'énergie était modulée de 96 à 92 % pour Zn(*i*+2) –Zn(*i*+6) (Figure III.3).

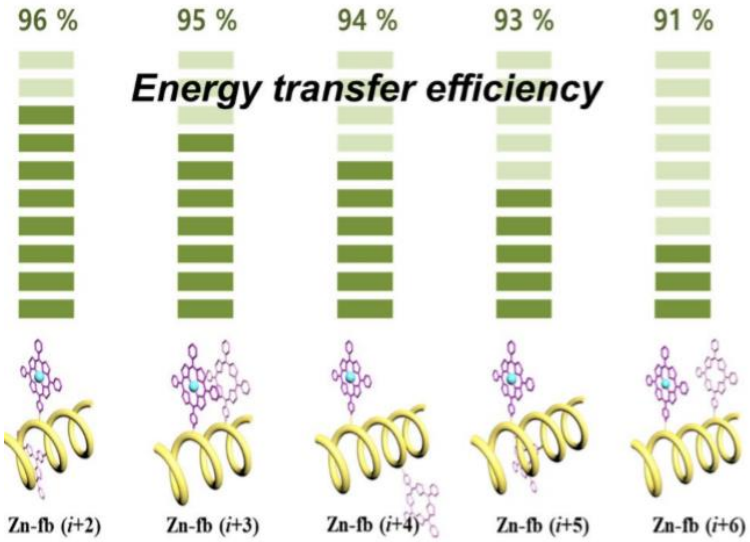


Figure III.3. Illustration schématique du transfert d'énergie entre la porphyrine de zinc et la porphyrine à base libre sur des hélices peptoïdes.[114]

Ces recherches montrent que de tels assemblages pourraient permettre d'imiter les antennes naturelles qui se trouvent dans les photosystèmes.

A notre connaissance, les conjugués peptoïde-phtalocyanine n'ont pas encore été décrits dans la littérature. C'est ce qui nous a amené à envisager de préparer et étudier de tels conjugués. Nous avons aussi considéré qu'il pouvait être intéressant d'envisager les conjugués peptoïdes-phtalocyanine/porphyrines. La figure III.4 montre les principes généraux qui ont guidé la conception et la synthèse des conjugués désirés, à savoir l'utilisation de monomères *N*s1tbe comme unités structurantes et de nomomères *N*em et *N*lys comme monomères fonctionnels pour accrocher les photosensibilisateurs, respectivement par un lien triazole et amide.

[113] Kang, B.; Yang, W.; Lee, S.; Mukherjee, S.; Forstater, J.; Kim, H.; Seo, J. « Precisely tuneable energy transfer system using peptoid helix-based molecular scaffold ». *Scientific Reports* **2017**, *7*, 1-10.

[114] Im, S. W.; Ha, H.; Yang, W.; Jang, J. H.; Kang, B.; Seo, D. H.; Nam, K. T. « Light polarization dependency existing in the biological photosystem and possible implications for artificial antenna systems ». *Photosynthesis Research* **2020**, *143*, 205-220.

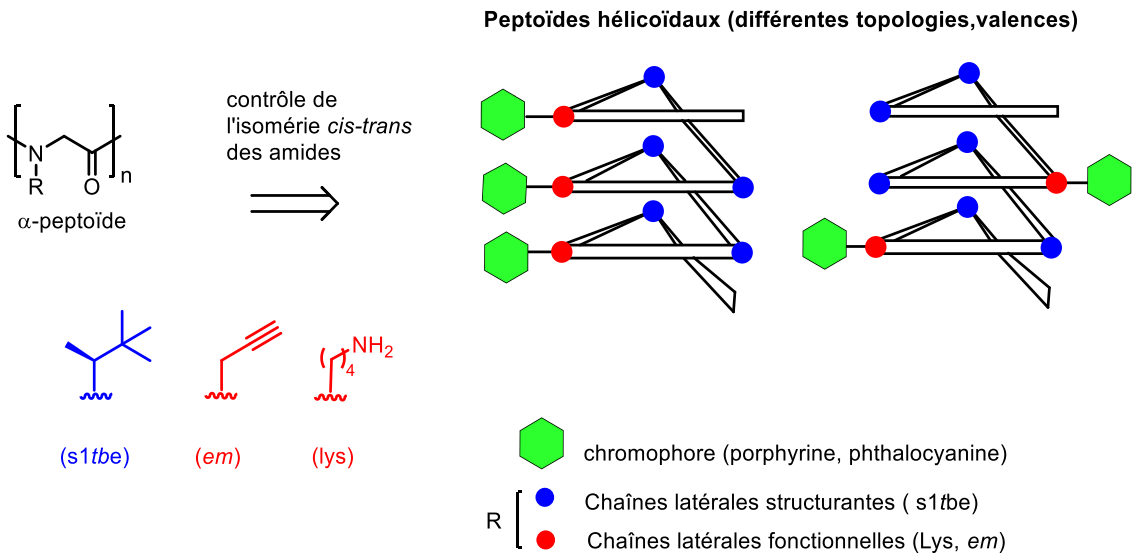


Figure III.4. Représentation d'hélices peptoïdes conjuguées à des chromophores.

1. Conjugués peptoïdes-phtalocyanine

1.1. Design des oligomères

Nous avons choisi de synthétiser deux nonamères constitués de sept unités chirales *N*s1tbe pour assurer une structuration hélicoïdale droite, à trois résidus par tour, et de deux unités portant la chaîne propargyle (monomères notés « *N*em ») pour la conjugaison avec des phtalocyanines fonctionnalisées par un azoture (Zn-Pc **III.7**). Dans le cas du nonamère **III.4** les chaînes propargyle ont été positionnées sur la même face de l'hélice (résidus 4 et 7) pouvant potentiellement conduire à un arrangement co-facial des phtalocyanines dans le conjugué correspondant (Figure III.5). Dans le cas de **III.6**, les chaînes propargyle sont sur les monomères 5 et 7 (résidus *i* et *i+2*), plaçant potentiellement les phtalocyanines à 120° dans le conjugué correspondant. (Figure III.6).

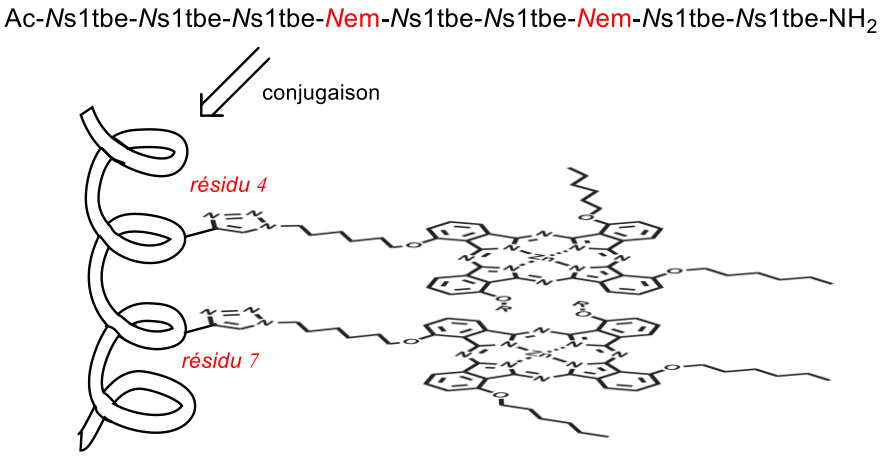


Figure III.5. Arrangement cofacial des phtalocyanines pouvant être favorisé par conjugaison du peptoïde **III.4**.

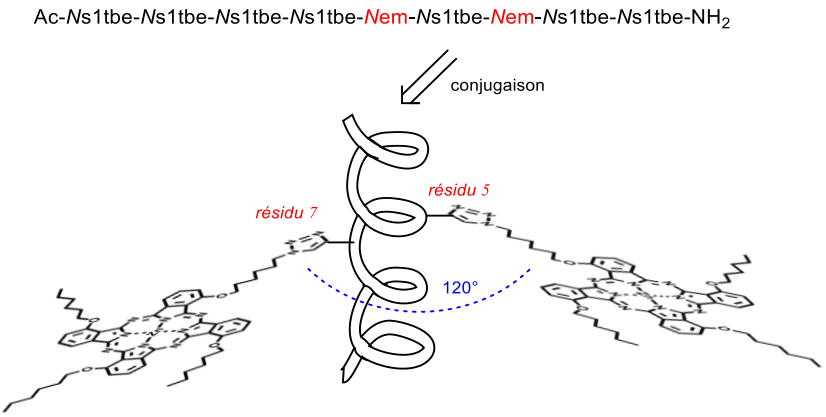


Figure III.6. Illustration d'un positionnement à 120° pouvant être favorisé par conjugaison du peptoïde **III.6**.

Afin de tester les étapes de synthèse des oligomères et l'étape de conjugaison avec la phtalocyanine ZnPc **III.7**, par réaction CuAAC, nous avons également envisagé la synthèse du pentamère Ac-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*em-*N*s1tbe-*N*s1tbe-NH_2 (**III.2**) et de son conjugué **III.8**.

1.2. Synthèse des oligomères peptoïdes

Nous avons opté dès le début pour de la synthèse supportée. Les premiers essais ont été effectués sur une résine HMBA-PEGA (Novabiochem, 0,18 mmol/g), à partir de laquelle le clivage du lien ester résine-oligomère peut être réalisé par des nucléophiles tels que des

alcoolates pour obtenir des oligomères esters.[115] Notre premier objectif a été la synthèse du pentamère H-(*N*s1tbe)$_2$-*N*em-(*N*s1tbe)$_2$-OMe (Schéma III.1).

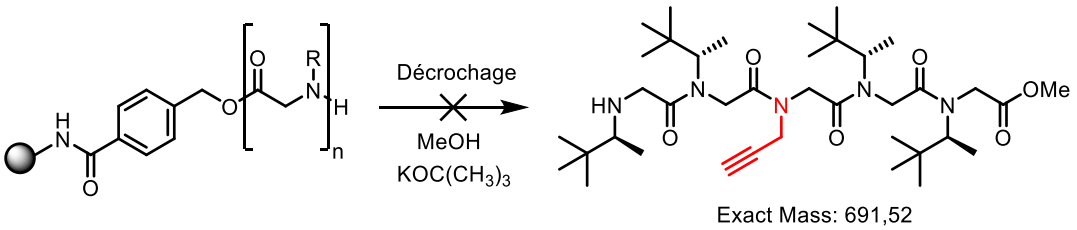


Schéma III.1. Synthèse de H-(*N*s1tbe)$_2$-*Nem*-(*N*s1tbe)$_2$-OMe sur la résine HMBA-PEGA.

Après clivage, le chromatogramme LC/MS du brut montre bien un pic correspondant à la masse attendue (4,67 min, *m/z* = 692,52 [M+H$^+$]), mais d'autres pics sont également présents, notamment un pic (3,39 min) correspondant au trimère amine *N*em-(*N*s1tbe)$_2$-OMe (*m/z* = 410 [M+H$^+$]). La réaction de bromoacétylation sur le trimère amine semble donc ne pas avoir été complète (Figure III.7).

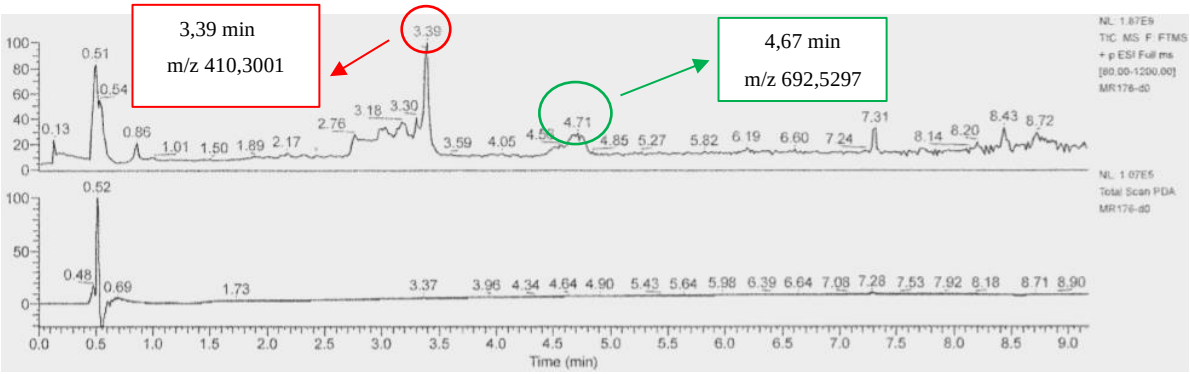


Figure III.7. LC/MS du brut après clivage du pentamère H-(*N*s1tbe)$_2$-*N*em-(*N*s1tbe)$_2$-OMe.

Nous nous sommes alors tournés rapidement vers la résine Rink amide MBHA qui est couramment utilisée pour la synthèse des peptoïdes. Notons que la résine Rink Amide MBHA, selon les travaux de Barron, est moins sensible aux acides que la résine Rink Amide et permet généralement d'obtenir une pureté supérieure. Après décrochage de la résine, la fonction obtenue à l'extrémité *C*-terminale de l'oligomère est un amide primaire (Figure III.8).

[115] J. Hansen, F. Diness and M. Meldal. « C-Terminally modified peptides via cleavage of the HMBA linker by O-, N- or S-nucleophiles ». *Organic and Biomolecular Chemistry*, **2016**, 14, 3238.

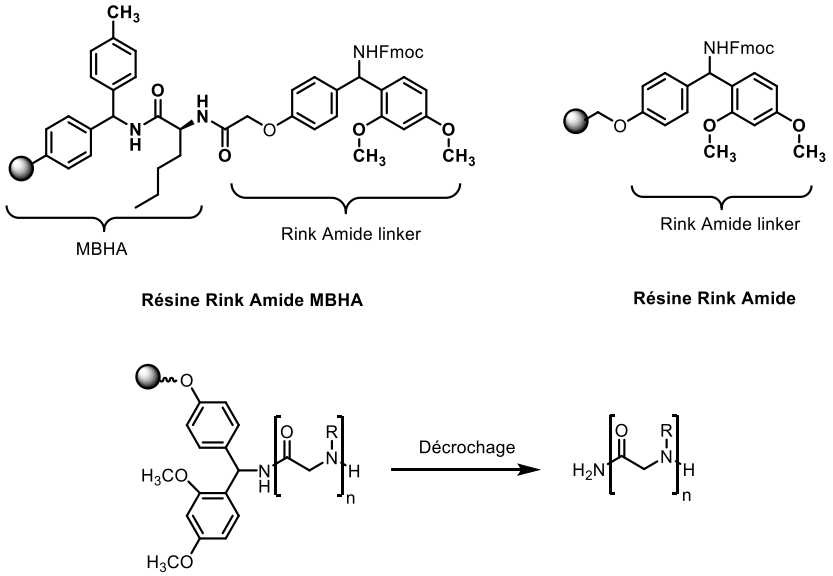


Figure III.8. Structure de la résine Rink Amide et la Rink amide MBHA.

Les composés **III.2**, **III.4** et **III.6** ont été synthétisés sur la résine Rink Amide MBHA, les mises au point apportées aux synthèses sont détaillées dans les paragraphes suivants.

Pour accéder à ces oligomères, nous avons utilisé les conditions de Zuckermann[10,11] pour la synthèse supportée de peptoïdes (Schéma III.2). Toutefois, quelques modifications du protocole ont été faites dans le groupe pour augmenter la pureté des bruts réactionnels et accélérer les synthèses. Une plus grande efficacité a été observée lorsque les étapes d'acylation et de substitution sont réalisées à 40°C, plutôt qu'à température ambiante. Nous avons également remarqué qu'un temps d'acylation court (10 min) était bénéfique à la pureté des produits.

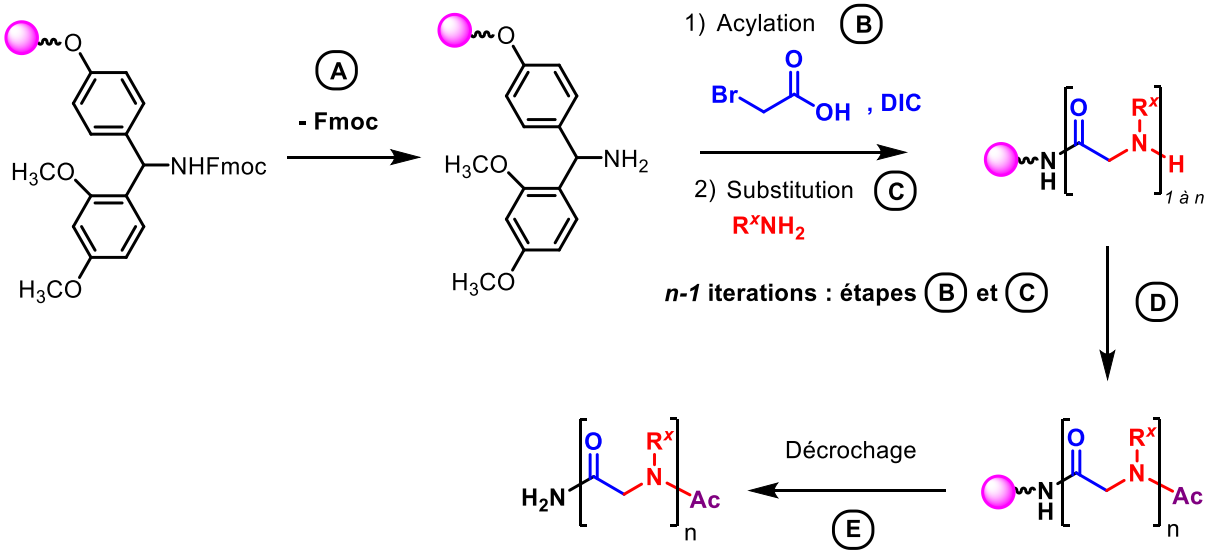


Schéma III.2. Conditions : (**A**) 20% pipéridine/DMF. (**B**) $BrCH_2CO_2H$, 6,0 équiv., DMF, 0,4M., DIC, 8,0 équiv., DMF, 2M., 40 °C, 10 min. (**C**) R-NH_2, 25 équiv. pour *em*-NH_2, 15 équiv. pour s1tbe-NH_2., DMF, 2M, 40 °C, 60 min. (**D**) $(CH_3CO)_2O$, 20,0 équiv, DMF, 1,7M., DIPEA, 20,0 équiv, DMF, 2,0M., à t.a., 90 min. (**E**) TFA/TIS/H_2O (95:2.5:2.5), à t.a., 15 min *2.

La première étape **(A)** consiste en une déprotection du Fmoc avec une solution à 20% de pipéridine/DMF. Puis, chacune des unités de l'oligomère est créee en deux étapes, une première étape d'acylation **(B)** de l'extrémité *N*-terminale par l'acide bromoacétique activé par le DIC dans du DMF. La seconde étape **(C)** est la substitution de l'atome de brome du bromoacétamide formé, en utilisant une amine primaire dans le DMF. Les étapes **(B)** et **(C)** sont réitérées jusqu'à l'obtention de l'oligomère de longueur souhaitée. Ensuite, l'étape **(D)** a pour but d'acétyler l'extrémité *N*-terminale, en utilisant l'anhydride acétique et la DIPEA dans du DMF. Enfin, le clivage de la résine, étape **(E)**, est effectué par un mélange TFA/TIS/H_2O (95:2.5:2.5).

Un premier essai de synthèse de l'homo-pentamère AcO-(*N*r1tbe)$_5$-NH_2 a été réalisé en utilisant la (2*R*)-3,3-dimethylbutan-2-amine (*r1tbe*-NH_2). La configuration absolue *R* a été choisie de façon arbitraire, l'objectif étant ici de tester la méthode de synthèse. Cette première synthèse sur la résine Rink amide MBHA n'a pas été concluante (Schéma III.3). En effet, le chromatogramme LC/MS nous a révélé, en plus du produit attendu (6,57 min, Figure III.9), un mélange d'oligomères tronqués, sous forme amine à l'extrémité *N*-terminale. Le pic à 4,27 min correspond au tétramère amine H-(*N*r1tbe)$_4$-NH_2 et le pic à 3,69 min correspond au trimère amine H-(*N*r1tbe)$_3$-NH_2

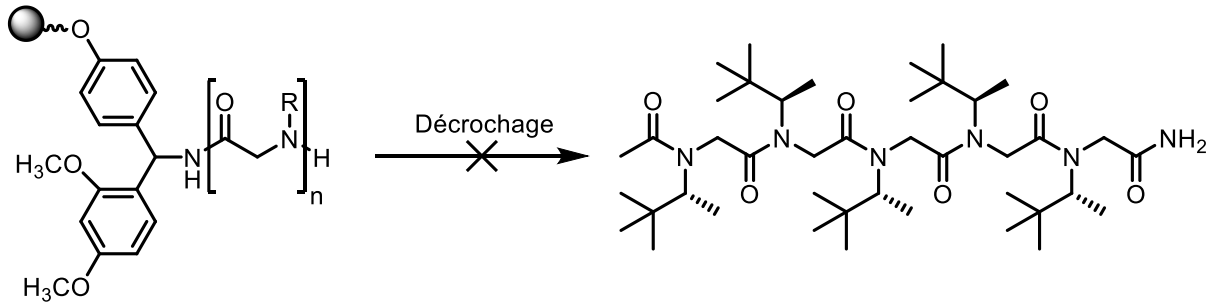


Schéma III.3. Synthèse du pentamère AcO-(*N*r1tbe)$_5$-NH_2 sur la résine MBHA Rink Amide.

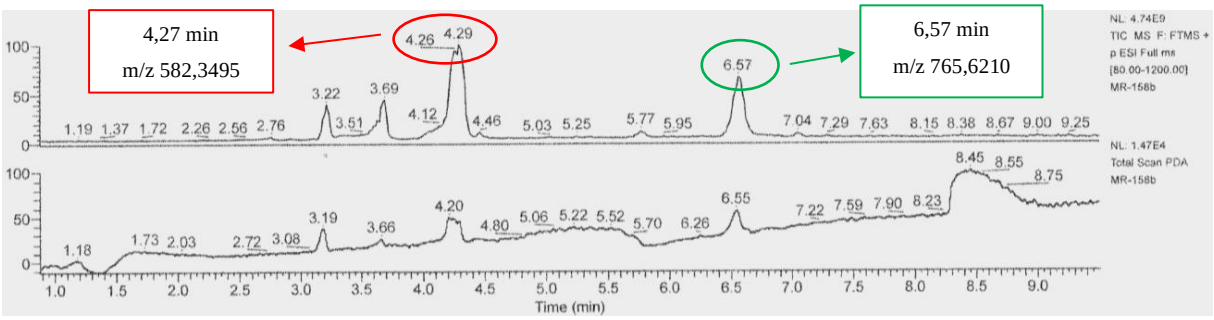


Figure III.9. LC/MS du pentamère AcO-(*N*r1tbe)$_5$-NH$_2$.

Selon la même méthodologie, nous avons ensuite testé la synthèse du pentamère AcO-(*N*s1tbe)$_2$-*N*em-(*N*s1tbe)$_2$-NH$_2$ qui incorpore en troisième position une unité *N*em (chaîne propargyle), (Schéma III.4). Des résultats assez semblables ont été obtenus, à savoir, la présence, en plus du pentamère acétylé attendu, d'un pic LC-MS correspondant au tétramère H-*N*s1tbe-*N*em-(*N*s1tbe)$_2$-NH$_2$ non acétylé.

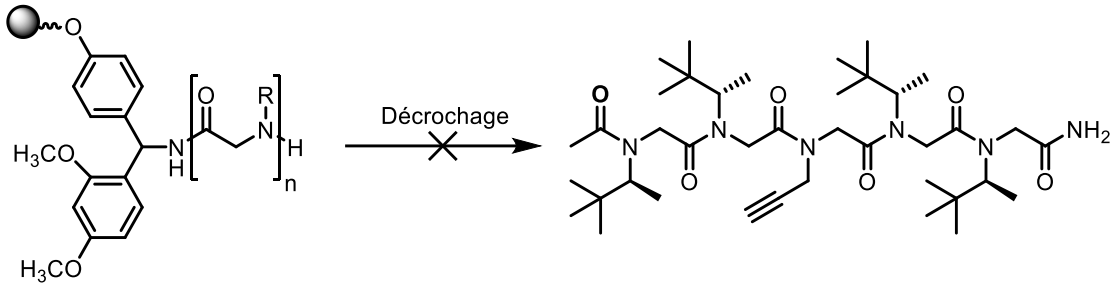


Schéma III.4. Synthèse du pentamère AcO-(*N*s1tbe)$_2$-*N*em-(*N*s1tbe)$_2$-NH$_2$ sur la résine MBHA Rink Amide.

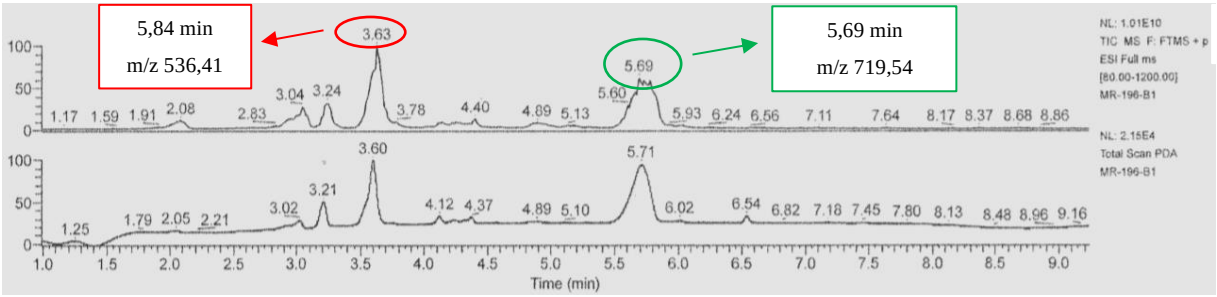
Ces résultats pouvaient suggérer des réactions incomplètes, ce qui nous a incités à modifier légèrement notre protocole de synthèse. La chaîne latérale s1tbe étant stériquement encombrée, nous avons pris la décision de doubler systématiquement les deux étapes de synthèse submonomère. Les nouvelles conditions sont indiquées dans le tableau III.1.

Tableau III.1. Conditions optimisées pour la synthèse supportée sur la résine Rink amide MBHA.

Réaction	Réactifs	Temps/ Température	
Déprotection Fmoc	Pipéridine 20% v/v dans DMF	2* 15 min	25°C
Acylation	Acide bromoacétique (6 équiv, 0.4 M dans DMF) DIC (8 équiv, 2M dans DMF)	2* 10 min	40°C

Substitution	Amine primaire (25 équiv.) pour *em*-NH_2 et (15 équiv.) pour s1tbe-NH_2, 2M dans DMF.	60 min pour *em*-NH_2 et 2* 60 min pour s1tbe-NH_2	40°C

Ayant remarqué que les spectres MS des peptoïdes acétylés attendus présentaient un pic de fragmentation correspondant à l'oligomère ayant perdu une unité (à partir de l'extrémité *N*-terminale acétylée), nous avons alors commencé à nous interroger sur la stabilité des oligomères *N*-acétylés dans les conditions de décrochage de la résine. Nous avons alors décidé de diminuer par deux le temps de clivage, passant ainsi de 20 min à 10 min (TFA/DCM 95/5). Malgré ces différentes optimisations, nous avons encore remarqué par LC-MS la présence importante du tétramère amine H-*N*s1tbe-*N*em-(*N*s1tbe)$_2$-NH_2 en plus du pentamère désiré AcO-(*N*s1tbe)$_2$-*N*em-(*N*s1tbe)$_2$-NH_2 (Figure III.10.a). Le clivage réalisé au stade pentamère amine (avant acétylation), nous a alors confirmé que les problèmes rencontrés provenaient bien du fait que l'extrémité était acétylée. Nous avons en effet observé un seul pic correspondant au pentamère amine H-(*N*s1tbe)$_2$-*N*em-(*N*s1tbe)$_2$-NH_2 (Figure III.11.b).



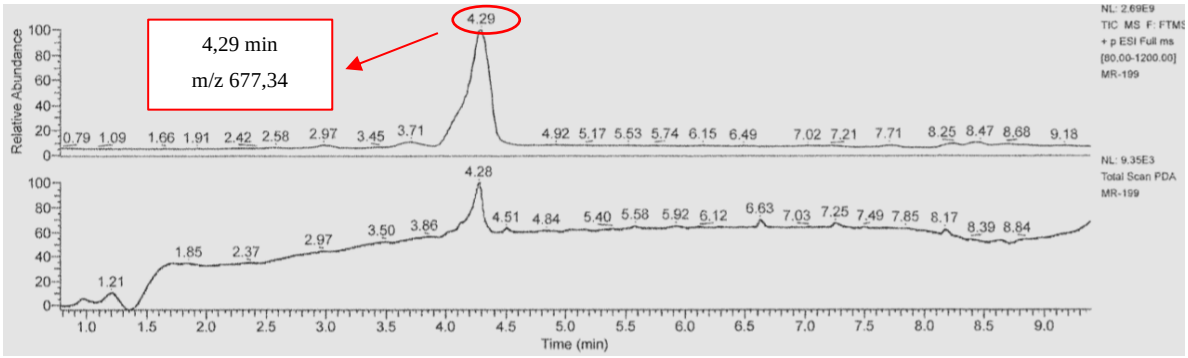


Figure III.10. Comparaison des LC/MS: (a) Clivage d'un pentamère acétylé AcO-(*N*s1tbe)$_2$-*N*em-(*N*s1tbe)$_2$-NH_2. (b) Clivage d'un pentamère amine H-(*N*s1tbe)$_2$-*N*em-(*N*s1tbe)$_2$-NH_2.

Pour la suite nous avons donc décidé d'effectuer l'acétylation en solution après décrochage de la résine. Les conditions suivantes nous ont donné de bons résultats : anhydride acétique (4 équiv.), triéthylamine (2 équiv.) dans l'acétate d'éthyle.

Par conséquent, nous avons synthétisé le composé **III.1** sur support, puis nous avons continué l'acétylation en solution, ce qui nous a permis d'isoler le produit **III.2** avec un rendement global sur toutes les étapes de 59% après purification par chromatographie sur silice (Schéma III.5).

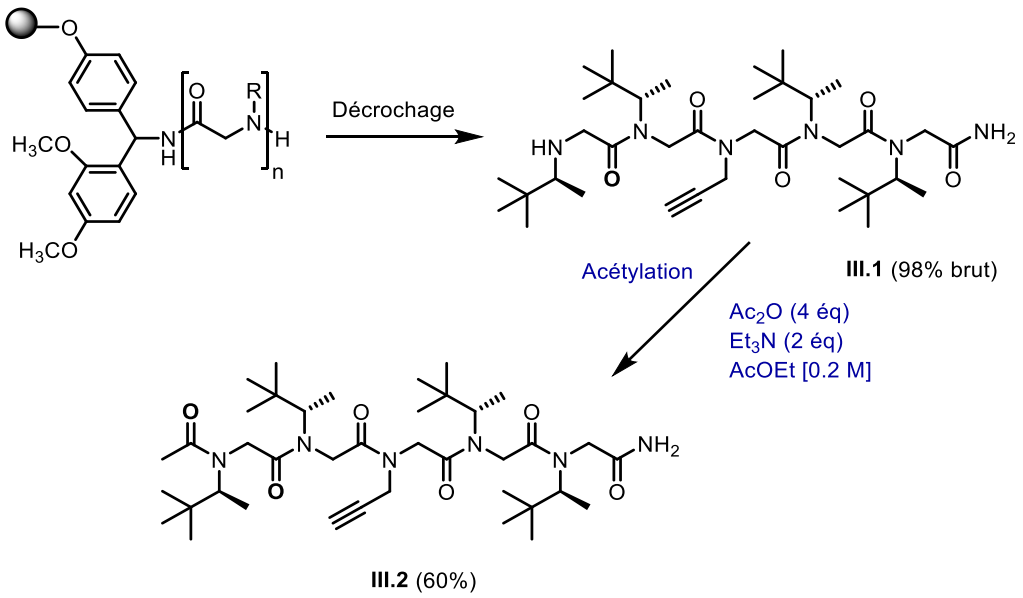


Schéma III.5. Synthèse du composé **III.2**.

Selon le même principe nous avons synthétisé les deux nonamères **III.4** (Schéma III.6a) et **III.6** (Schéma III.6b). Ces oligomères acétylés ont été purifiés par chromatographie sur gel de silice, puis analysés par HPLC pour déterminer la pureté.

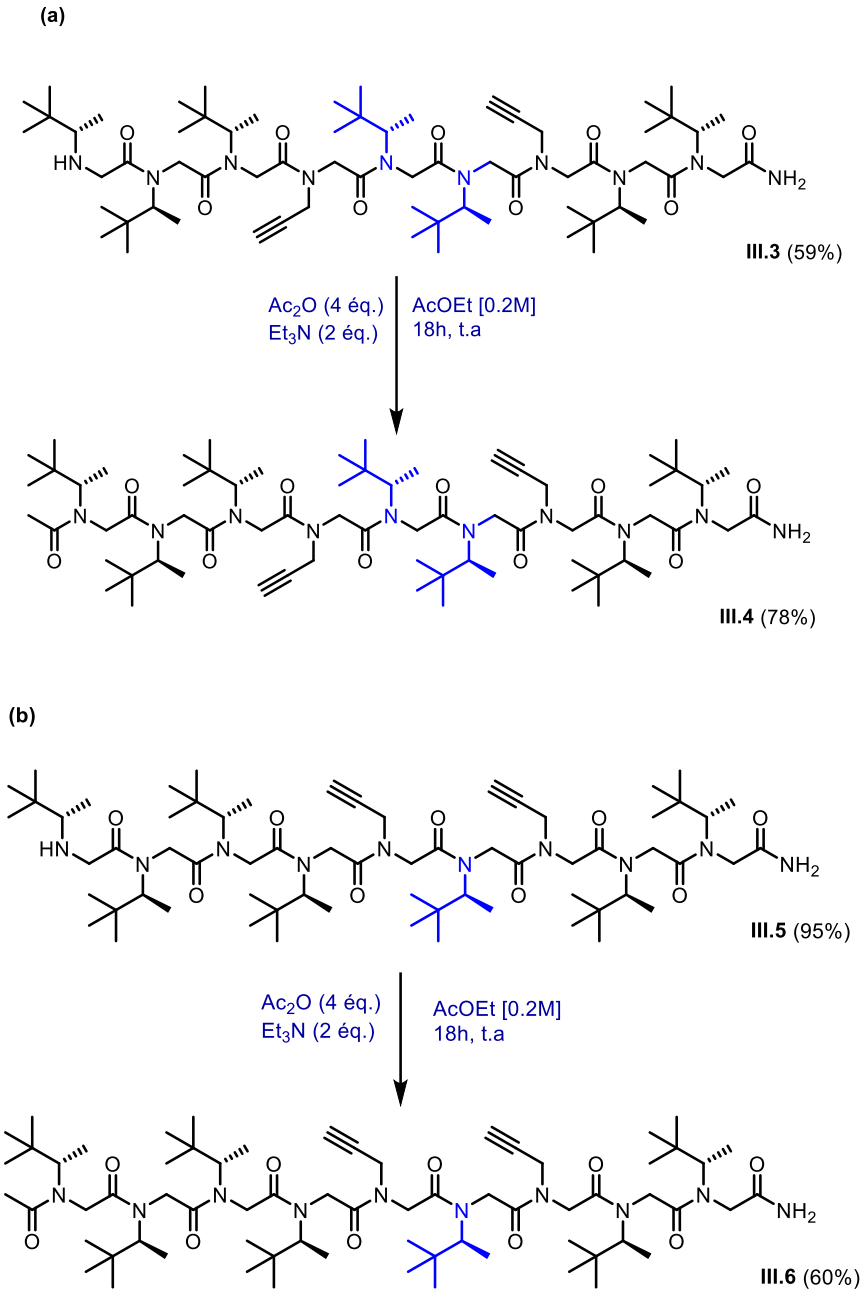


Schéma III.6. Synthèse des composés **III.4** (a) et **III.6** (b).

La table **III.2** récapitule la séquence des 6 oligomères synthétisés, leur pureté et identification par spectrométrie de masse.

Table III.2. Séquences des peptoïdes **III.1-III.6**, puretés et masses observées.

Peptoïdes	*l*	Séquences	% pureté	masses observées
III.1	5	H-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*em-*N*s1tbe-*N*s1tbe-NH_2	-	677.53 $[M+H]^+$
III.2	5	Ac-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*em-*N*s1tbe-*N*s1tbe-NH_2	96%	719.54 $[M+H]^+$
III.3	9	H-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*em-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*em-*N*s1tbe-*N*s1tbe-NH_2	-	1195.91 $[M+H]^+$
III.4	9	Ac-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*em-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*em-*N*s1tbe-*N*s1tbe-NH_2	94%	1237.92 $[M+H]^+$
III.5	9	H-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*em-*N*s1tbe-*N*em-*N*s1tbe-*N*s1tbe-NH_2	-	1195.91 $[M+H]^+$
III.6	9	Ac-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*em-*N*s1tbe-*N*em-*N*s1tbe-*N*s1tbe-NH_2	94%	1237.92 $[M+H]^+$

1.3. Etude des peptoïdes III.2, III.4 et III.6 par dichroïsme circulaire

Les spectres du pentamère **III.2** et des deux nonamères **III.4** et **III.6** ont été enregistrés dans le méthanol (Figure III.11). Les deux nonamères possèdent la signature caractéristique de l'hélice de type PPI et comme attendu leur ellipticité par résidu vers 210 nm est bien plus intense que celle du pentamère **III.2**, signe d'un effet coopératif. Le nonamère **III.6** a également été analysé dans l'acétonitrile. La forme et l'intensité des courbes sont très ressemblantes, si ce n'est le minima vers 225 nm qui est un peu moins intense dans l'acétonitrile (non montré).

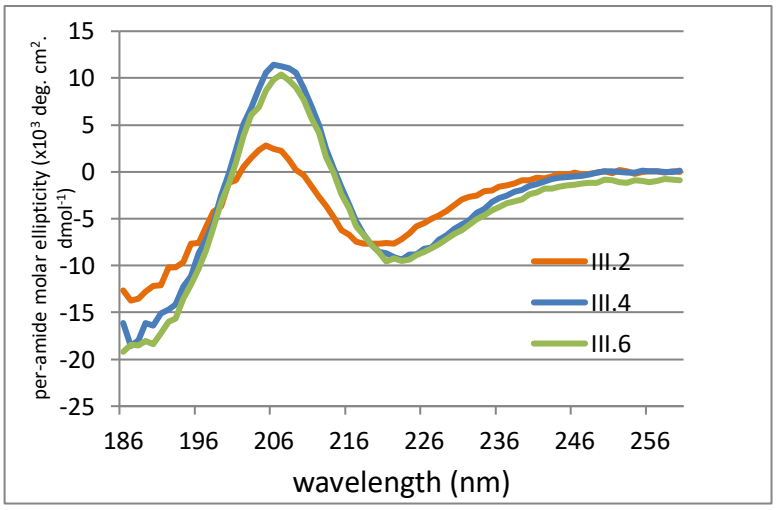


Figure III.11. Courbes de dichroïsme circulaire du pentamère **III.2** et des deux nonamères **III.4** et **III.6** dans le méthanol à une concentration de 500 µM.

Les courbes des deux nonamères sont comparées dans la figure III.12 à celles de l'homo-oligomère Ac-(*N*s1tbe)$_9$-O*t*Bu et du nonamère Ac-(*Nt*Bu)$_3$-(*N*s1tbe)$_3$-(*Nt*Bu)$_3$-OtBu (**II.11**). Cette superposition de courbes des différents nonamères permet de constater que l'homo-oligomère est celui qui est le moins bien structuré dans le méthanol. Les chaînes propargyle exercent un effet structurant notoire, certainement en favorisant la conformation *cis* des amides. Cela pourrait s'expliquer par une interaction n(C=O) → π*(C≡C) squelette-chaîne latérale, comme l'a suggéré l'équipe par le passé. [47] Un shift de 3 nm est observé entre les maxima de **III.4/III.6** d'une part, et celui du nonamère **II.11** d'autre part. Cela traduit une différence conformationnelle au niveau de l'hélice. Il ne faut pas s'en étonner car on a vu que les chaînes latérales *Nt*Bu induisaient de légers écarts au niveau des angles dièdres ϕ et $\chi 1$.

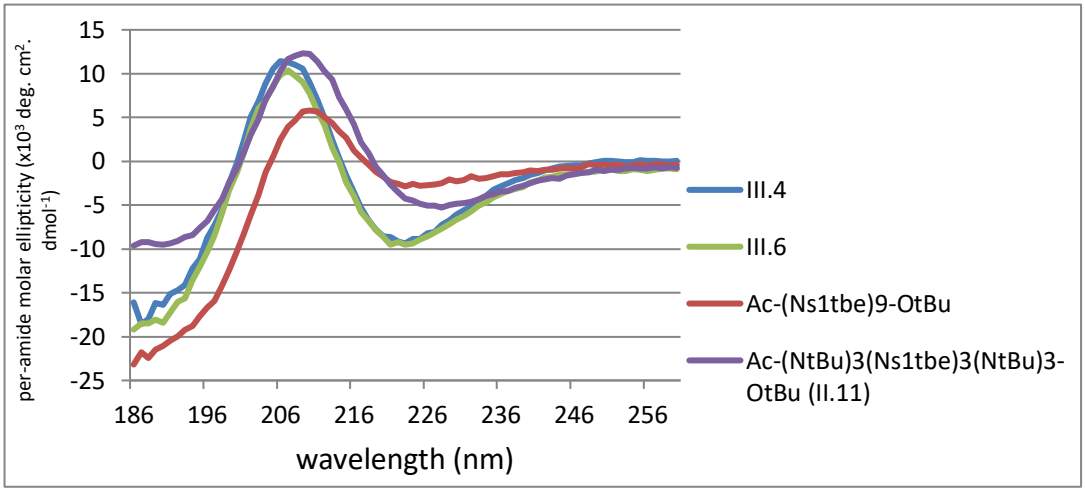


Figure III.12. Comparaison des courbes de dichroïsme circulaire des nonamères **III.4** et **III.6** à ceux de l'homo-oligomère Ac-(*N*s1tbe)$_9$-O*t*Bu et du nonamère Ac-(*Nt*Bu)$_3$-(*N*s1tbe)$_3$-(*Nt*Bu)$_3$-OtBu (**II.11**).

1.4. Détermination des $K_{cis/trans}$ des oligomères III.2, III.4 et III.6

Nous avons mesuré pour les trois oligomères **III.2**, **III.4** et **III.6** les proportions globales d'amides *cis* et *trans* entre monomères *N*s1tbe et les monomères (n-1). Comme pour les oligomères *N*s1tbe/*Nt*Bu, nous avons enregistré des cartes HSQCAD et nous nous sommes basés sur l'intégration du proton méthyne des chaînes stbe. L'analyse des spectres HSQCAD a révélé un rapport *cis/trans* global de 93:7 pour **III.2**, alors que pour les 2 nonamères nous n'avons

observé que des amides *cis* (Figure III.13). Cela démontre encore une fois la capacité de structuration de la chaîne latérale s1tbe.

III.2 (CD_3OD) **III.6 (CD_3OD)**

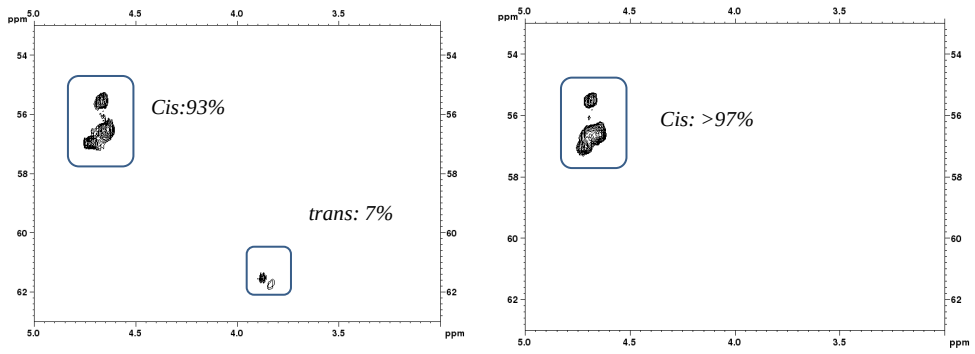


Figure III.13. Cartes 2D-HSQCAD utilisées pour la détermination des constantes $K_{cis/trans}$ des composés **III.2** et **III.6** dans méthanol-d_4.

1.5. Synthèse des conjugués III.8, III.9 et III.10

La phtalocyanine **III.7** nous a été gracieusement fournit par le Dr. Fabienne Dumoulin de l'Université de Gebze en Turquie. Il s'agit d'un mélange de régioisomères au niveau des positions ortho sur lesquelles les chaînes hexyles sont fixées (Figure III.14). Ces chaînes permettent d'augmenter la solubilité du macrocycle en milieu organique.[116]

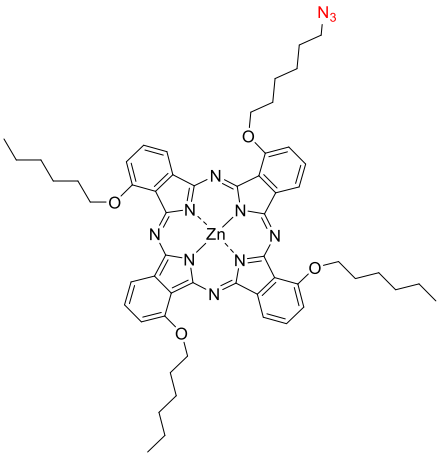


Figure III.14. Structure du composé **III.7**.

[116] Topal, S. Z.; İşci, Ü.; Kumru, U.; Atilla, D.; Gürek, A. G.; Hirel, C.; Dumoulin, F. « Modulation of the electronic and spectroscopic properties of Zn (II) phthalocyanines by their substitution pattern ». *Dalton Transactions* **2014**, *43*, 6897-6908.

Nous avons étudié la conjugaison des peptoïdes **III.2**, **III.4** et **III.6** précédemment synthétisés, avec la phtalocyanine **III.7**,[117] par réaction de cycloaddition [3+2] de Huisgen catalysée au cuivre entre un azoture et un alcyne (CuAAC).

Cette réaction a été décrite pour la première fois, en 2001, par les groupes de Sharpless[118] et Meldal[119] et constitue la réaction de « chimie click », qui est largement décrite et présente le plus grand nombre d'applications.[120] Elle permet la synthèse régiosélective à température ambiante de composés 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués (Schéma III.7).

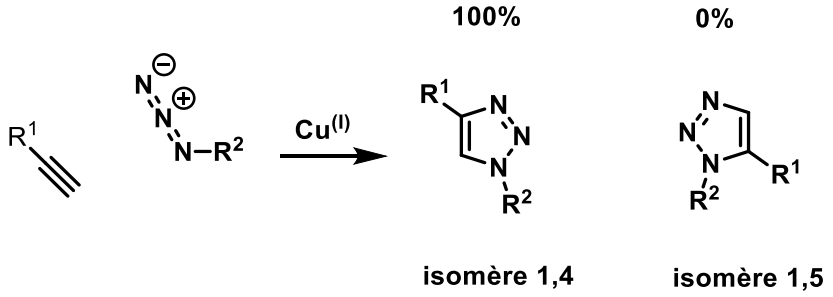


Schéma III.7. Régiosélectivité de la réaction CuAAC.

Les composés conjugués **III.8**, **III.9** et **III.10** ont été synthétisés avec succès dans un mélange biphasique DCM/H_2O 1:1, en présence de $CuSO_4$ ($Cu^{(II)}$) et d'acide ascorbique comme réducteur pour former l'espèce catalytique active ($Cu^{(I)}$) à température ambiante. Les solutions ont été préalablement dégazées par bullage d'argon. Les oligomères ont été purifiés, dans un premier temps, par chromatographie sur gel de silice (DCM/EtOH) pour enlever la phtalocyanine en excès. Pour séparer les conjugués de leur peptoïde précurseur, nous avons ensuite systématiquement utilisé la chromatographie d'exclusion stérique (Bio-Beads S-X3) avec comme éluant soit du dichlorométhane, soit du THF.

---

[117] Dumoulin, F.; Ahsen, V. « Click chemistry: the emerging role of the azide-alkyne Huisgen dipolar addition in the preparation of substituted tetrapyrrolic derivatives ». *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines* **2011**, *15*, 481-504.

[118] Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. « A stepwise huisgen cycloaddition process: copper (I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes ». *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41*, 2596-2599.

[119] Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. « Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3] -triazoles by regiospecific copper (I)-catalyzed 1, 3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides ». *The Journal of Organic Chemistry* **2002**, *67*, 3057-3064.

[120] Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. « Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions ». *Angewandte Chemie International Edition* **2001**, *40*, 2004-2021.

Le composé **III.8** Ac-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*tm(ZnPc)-*N*s1tbe-*N*s1tbe-NH_2 a été isolé avec un rendement de 40% (Schéma III.8).

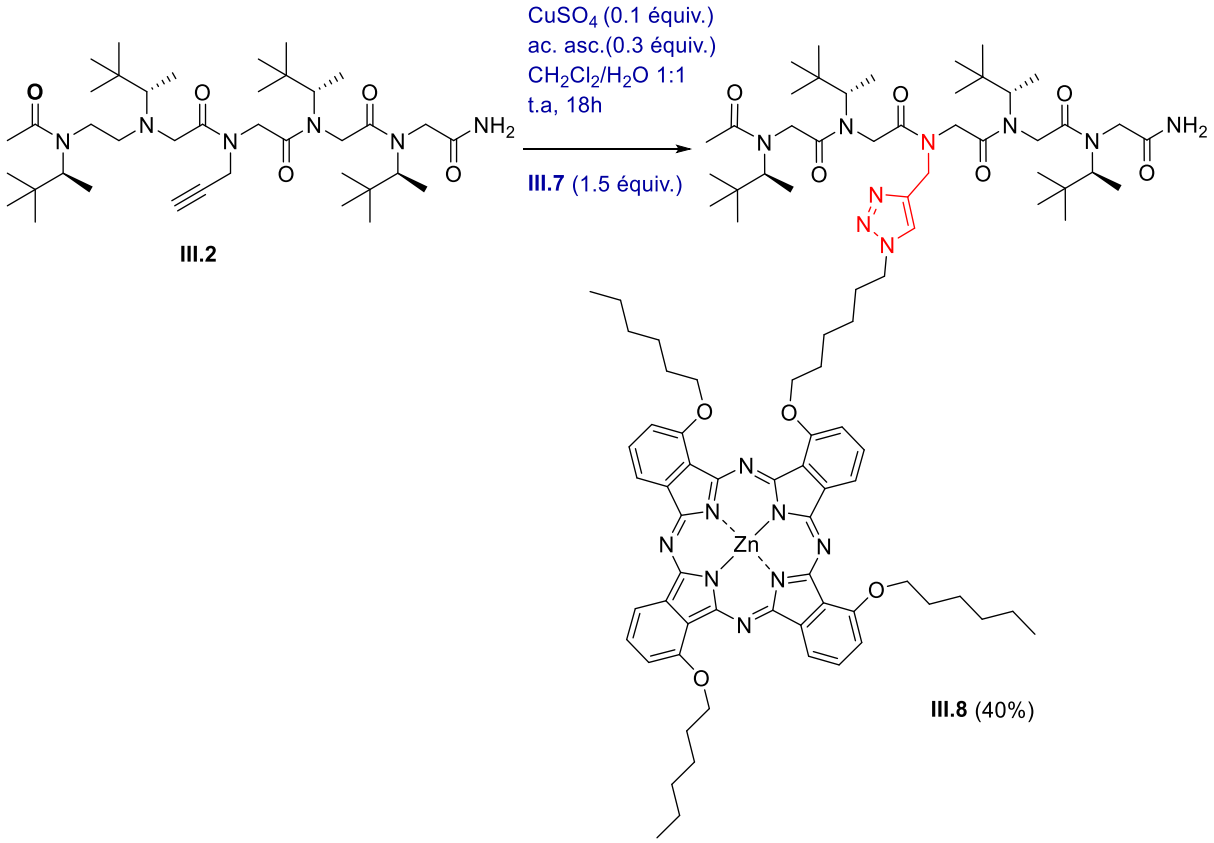
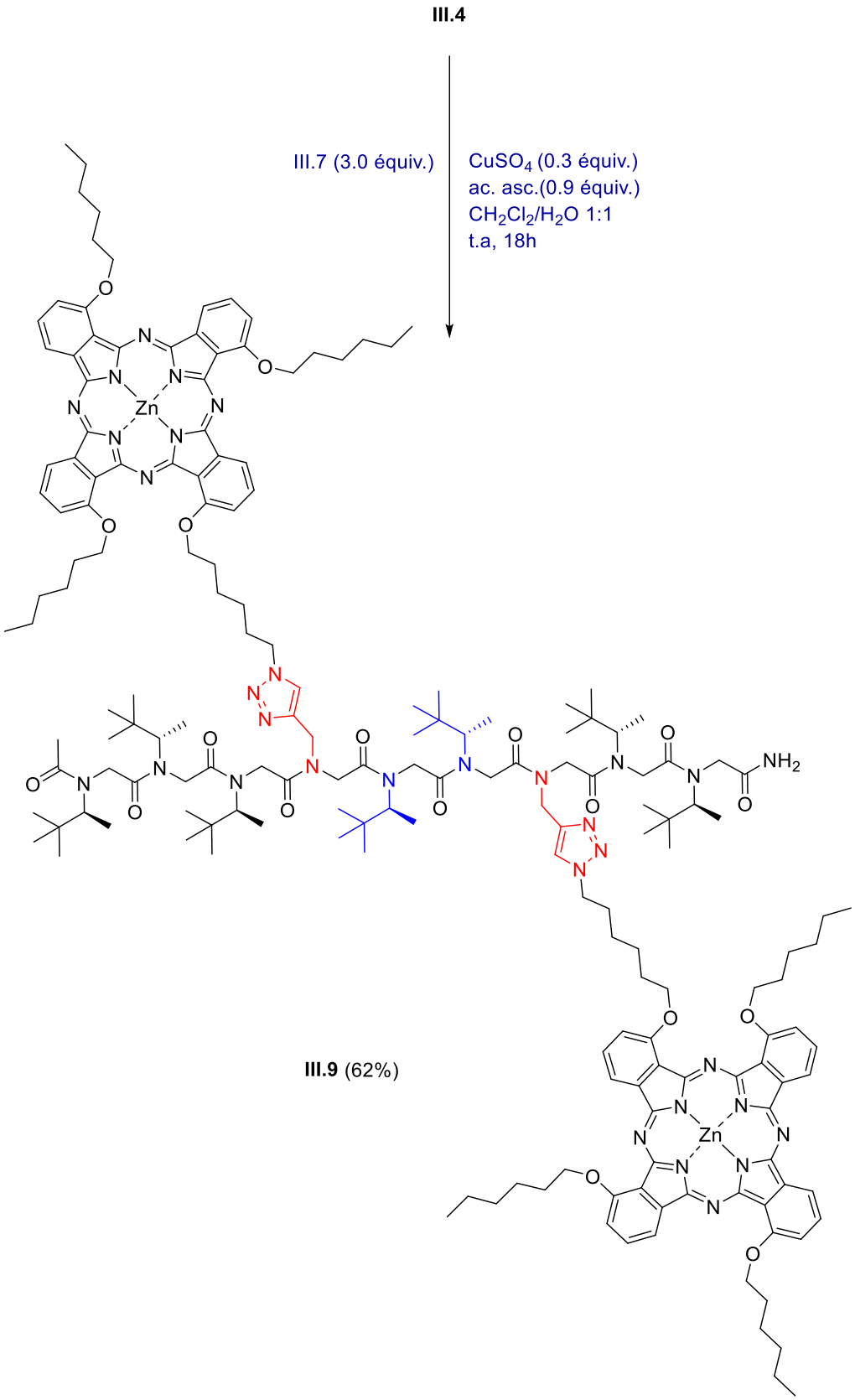


Schéma III.8. Couplage par CuAAC sur la plateforme **III.2**.

Les deux plateformes nonamères **III.4** et **III.6** ont été conjuguées avec la phtalocyanine et donnent les produits **III.9** (Ac-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*tm(ZnPc)-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*tm(ZnPc)-*N*s1tbe-*N*s1tbe-NH_2) et **III.10** (Ac-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*tm(ZnPc)-*N*s1tbe-*N*tm(Zn Pc)-*N*s1tbe-*N*s1tbe-NH_2) avec des rendements respectifs de 62% et 83% (Schéma III.9). Les trois conjugués ont été caractérisés par spectrométrie MALDI-TOF et analysés également par HPLC.


III.4
III.7 (3.0 équiv.)
CuSO4 (0.3 équiv.)
ac. asc.(0.9 équiv.)
CH2Cl2/H2O 1:1
t.a, 18h
III.9 (62%)

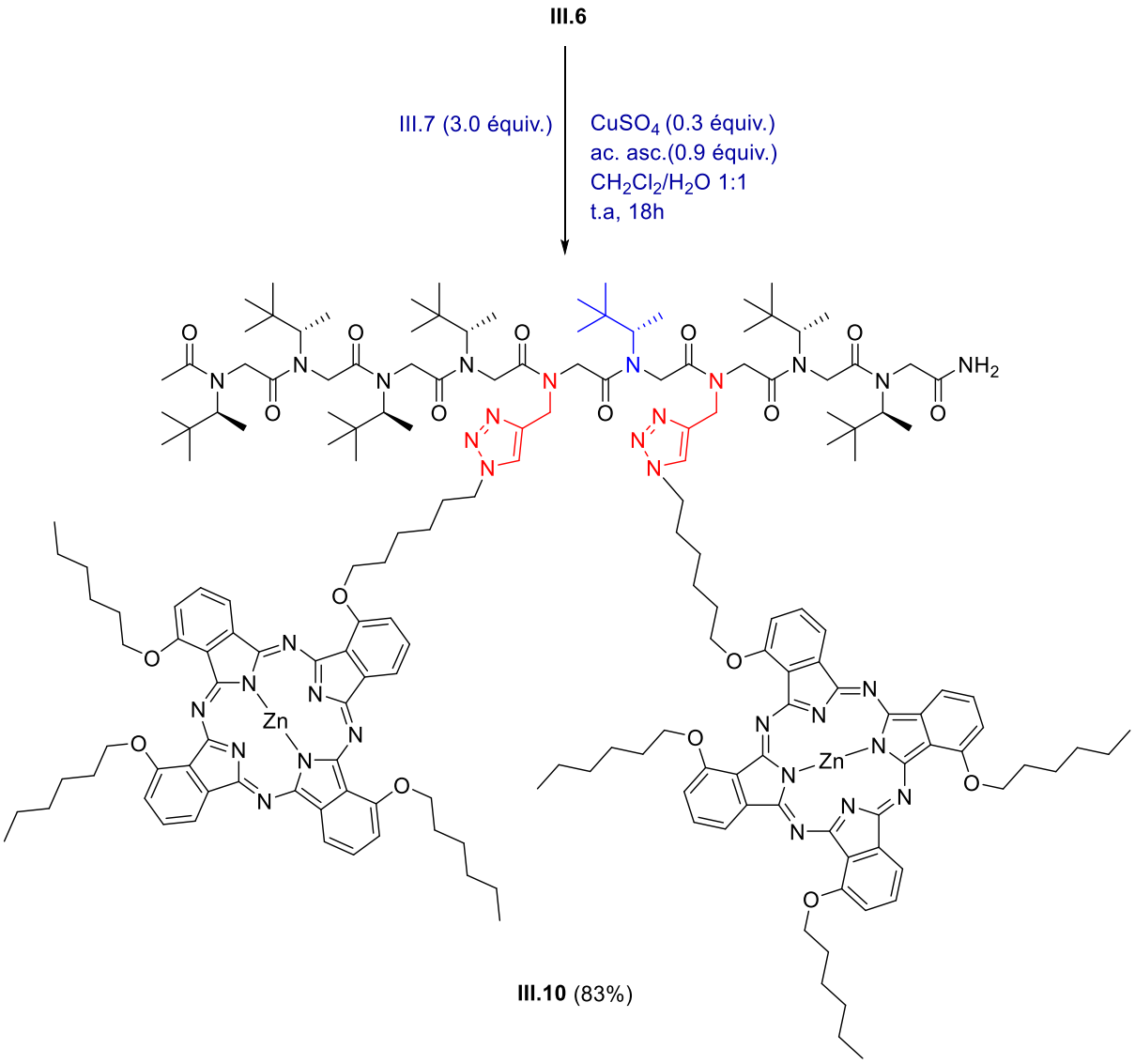


Schéma III.9. Couplage par CuAAC sur la plateforme **III.4** et **III.6**.

1.6. Détermination des $K_{cis/trans}$ des oligomères III.8, III.9 et III.10

Nous avons pu déterminer les rapports $K_{cis/trans}$ pour les trois conjugués **III.8 III.9** et **III.10**, à partir des expériences 2D-HSQCAD dans du dichlorométhane deutéré. Comme précédemment, les pics méthyne *cis* et *trans* des chaînes latérales s1tbe ont été intégrés pour la détermination des proportions *cis/trans*. Nous avons observé une diminution importante de la proportion amide *cis* (67% *cis*) pour le conjugué oligomère peptoïde le plus court **III.8** par rapport au peptoïde parent **III.2** avant conjuguaison (93% *cis*). En revanche, l'équilibre cis/trans des amides n'a été que peu affecté dans les conjugués **III.9** et **III.10** par rapport aux nonamères des peptoïdes parents **III.4** et **III.6** respectivement.

A noter que l'homogénéité conformationnelle est même augmentée pour le conjugué **III.9** par rapport à son parent **III.4,** les rotamères *trans* ne sont plus détectables. Le contraire est observé pour le conjugué **III.10** par rapport à **III.6**. Une faible proportion de rotamères *trans*-amides (4%) est observée pour **III.10**, tandis que le nonamère parent **III.6** était complètement homogène au niveau des amides. Dans l'ensemble, l'homogénéité conformationnelle des deux conjugués peptoïde-phtalocyanine **III.9** et **III.10** est remarquable, compte tenu de la taille des chromophores phtalocyanines par rapport aux matrices peptoïdes, ainsi que des interactions potentielles intra et inter-moléculaires qu'ils peuvent établir. La conformation unique connue pour les peptoïdes présentant des amides tout-*cis* est l'hélice PPI, la conformation la plus probable pour les deux conjugués nonamère **III.9** et **III.10** (Figure III.15).

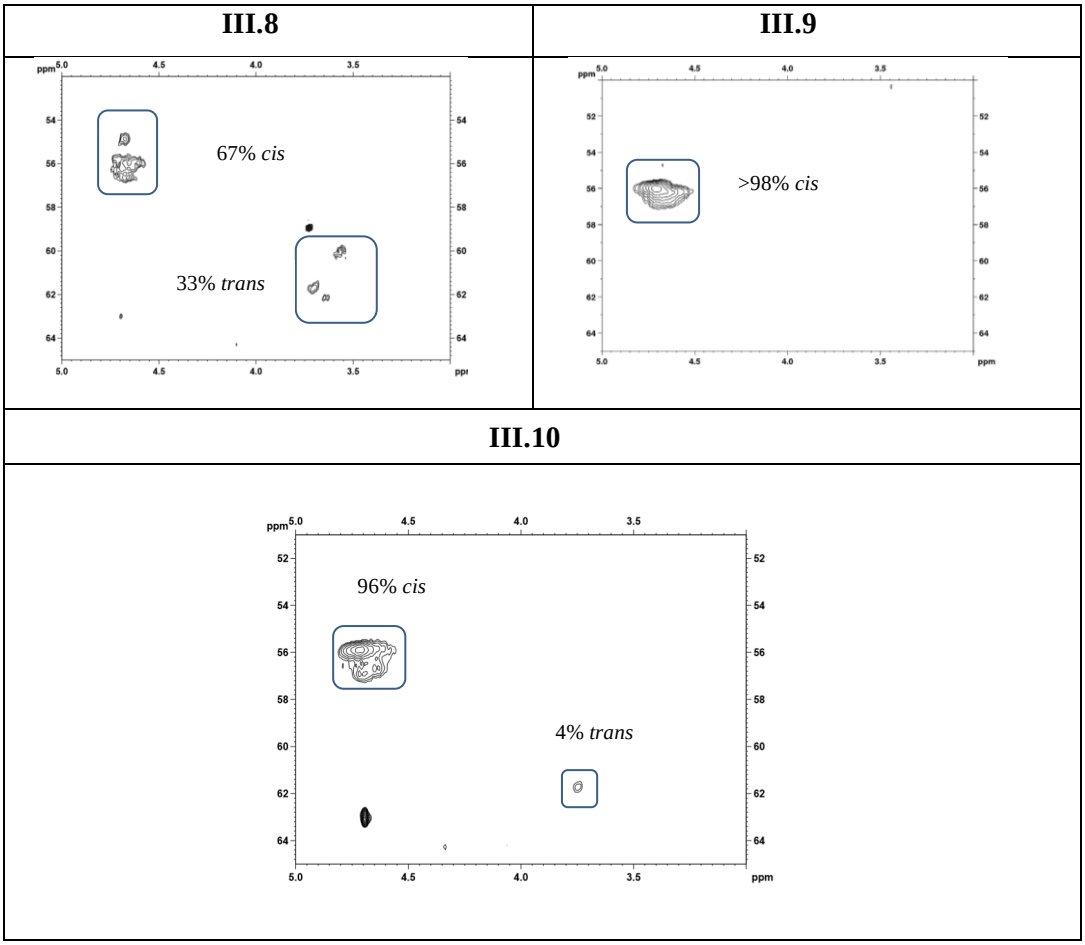


Figure III.15. Cartes 2D-HSQCAD des composés conjugués peptoïde-phtalocyanine, **III.8**, **III.9** et **III.10** dans le dichlorométhane deutéré (~ 5 mM).

L'analyse CD du squelette peptoïde est basée sur le chromophore amide dans la région de l'UV lointain (240-180 nm), ce qui nécessite l'utilisation de solvants transparents dans cette zone, généralement, l'acétonitrile, le méthanol et l'eau. Malheureusement, la mauvaise solubilité des

conjugués peptoïde-phtalocyanine **III.8**, **III.9** et **III.10** dans ces solvants a empêché leur analyse CD.

2. Conjugués peptoïdes-phtalocyanine/porphyrine

2.1. Design des oligomères

Il est important de noter que les résultats détaillés dans la partie précédente, étaient très prometteurs pour aller plus loin dans la complexité des édifices. Nous nous sommes alors fixés comme objectif de synthétiser un nonamère présentant à la fois une phtalocyanine-Zn, couplée comme précédemment par réaction CuAAC, et une tétraphénylporphyrine libre (TPP), couplée à la chaîne latérale d'une unité *N*lys par un lien amide. Nous avons choisi de conjuguer les deux chromophores en *i* et *i+3* pouvant conduire potentiellement à un arrangement cofacial. (Figure III.16).

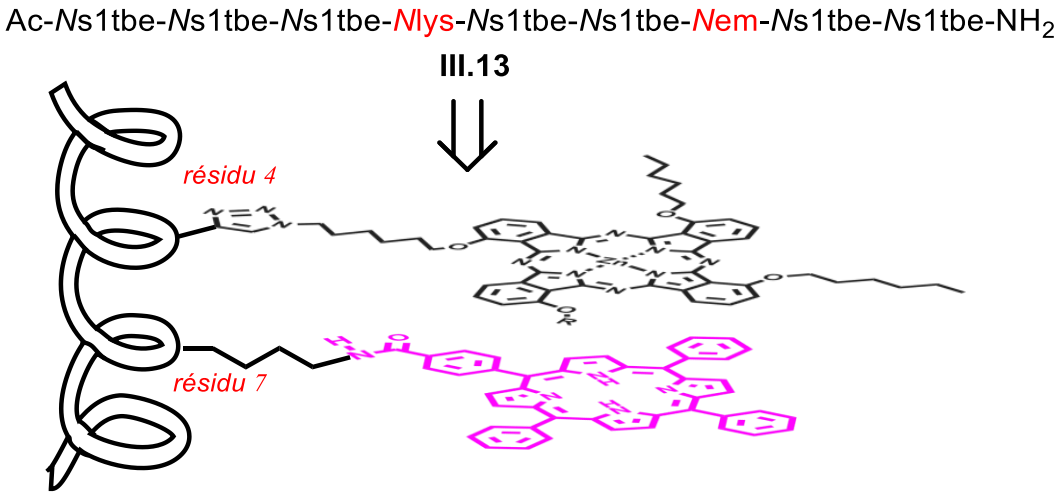


Figure III.16. Séquence envisagée (peptoïde **III.13)** et arrangement cofacial d'une phtalocyanine et d'une porphyrine, pouvant être favorisé par conjugaison**.**

2.2. Synthèse de l'oligomères III.13

Pour la synthèse du nonamère **III.13**, il nous fallait préparer, dans un premier temps, de la 1,4-butanediamine mono-protégée correspondant à la chaîne latérale de l'unité *N*lys (Schéma III.10). La diamine a été mono-protégée par un groupe carboxybenzyle (Cbz) selon des

conditions optimisées de la littérature.[121] La protection Cbz a été choisie car elle est insensible aux conditions acides utilisées lors du décrochage du peptoïde de la résine, ce qui n'est bien sûr pas le cas du groupe Boc.

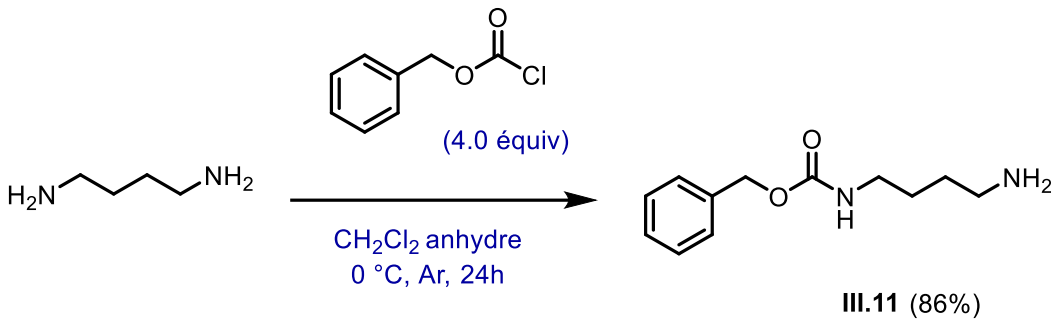


Schéma III.10. Synthèse de la diamine mono-protégée **III.11**.

Le nonamère amine **III.12** a été synthétisé sur de la résine Rink amide MBHA, en reproduisant notre protocole de synthèse supportée optimisé (tableau III.1). Pour l'introduction de la chaîne latérale protégée du résidu *N*lys, nous avons doublée l'étape de substitution (2*60min), avec à chaque fois 15 équivalents de l'amine **III.11**. Pour des raisons identiques à celles évoquées précédemment, l'acétylation *N*-terminale du nonamère **III.12** a été réalisée en solution, conduisant au nonamère **III.13** isolé avec un rendement de 58% après chromatographie sur silice (Schéma III.11).

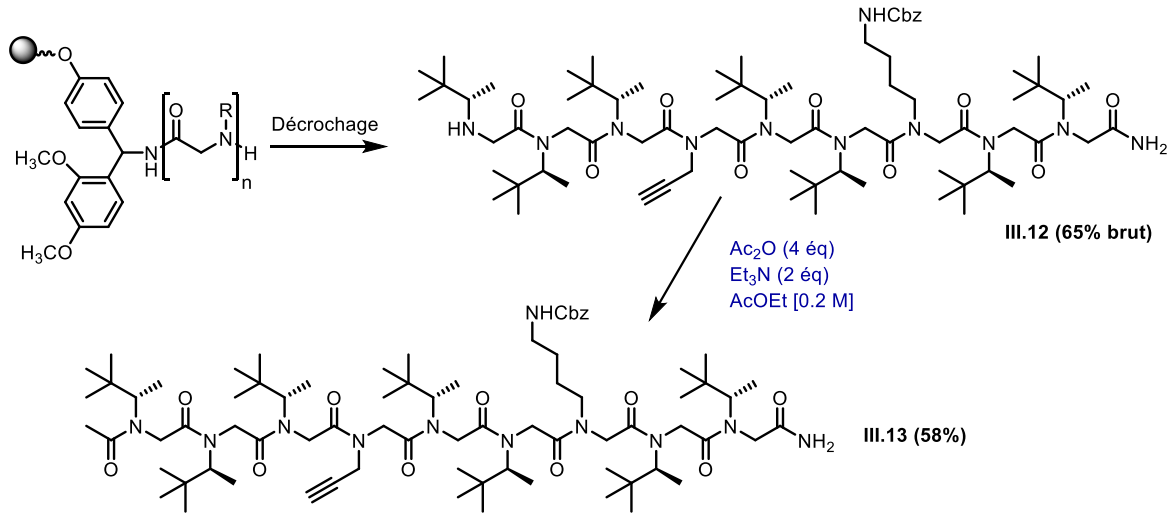


Schéma III.11. Voie de synthèse des composés **III.12** et **III.13**.

[121] Atwell, G. J.; Denny, W. A. « Monoprotection of α, ω-alkanediamines with the *N*-benzyloxycarbonyl group ». *Synthesis (Stuttgart)* **1984**, (12), 1032-1033.

2.3. Etude du peptoïde III.13 par DC

Le spectre du nonamère **III.13** montre la signature caractéristique de l'hélice de type PPI (Figure III.17) dans l'acétonitrile et le méthanol. Les courbes obtenues sont proches en intensité et forme de celles des nonamères **III.4** et **III.6** (voir Figure III.11).

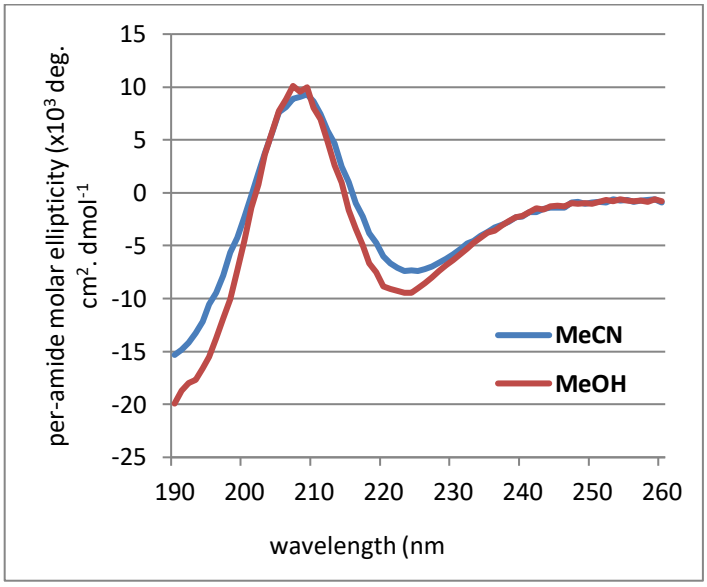


Figure III.17. Courbes de dichroïsme circulaire du nonamère **III.13** dans l'acétonitrile et le méthanol à une concentration de 500 µM.

2.4. Essais de conjugaison du nonamère III.13

Un premier essai de conjugaison par CuAAC, entre la plateforme **III.13** et la phtalocyanine **III.7** a été effectué dans les conditions habituelles [$CuSO_4$ (0.1 équiv.), acide ascorbique (0.3 équiv.), CH_2Cl_2/H_2O 1:1]. Malheureusement, après purification par chromatographie flash (SiO_2), nous avons récupéré le matériel de départ et un produit non identifié, dont la masse en HRMS ne correspond pas au produit attendu. Nous avons alors recommencé la réaction en augmentant le nombre d'équivalents en catalyseur [$CuSO_4$ (0.3 équiv.) et acide ascorbique (0.9 équiv.)]. L'analyse du brut réactionnel nous a indiqué la présence du conjugué attendu mais étant donné la faible quantité de matière engagé, nous avons poursuivi la voie de synthèse sur le brut réactionnel. Nous avons ainsi effectué la réaction d'hydrogénolyse du groupe Cbz sous atmosphère d'hydrogène en présence de Pd/C à 10% (Schéma III.12). Cet essai a abouti à un mélange de composés dans lequel nous n'avons pas identifié le produit attendu.

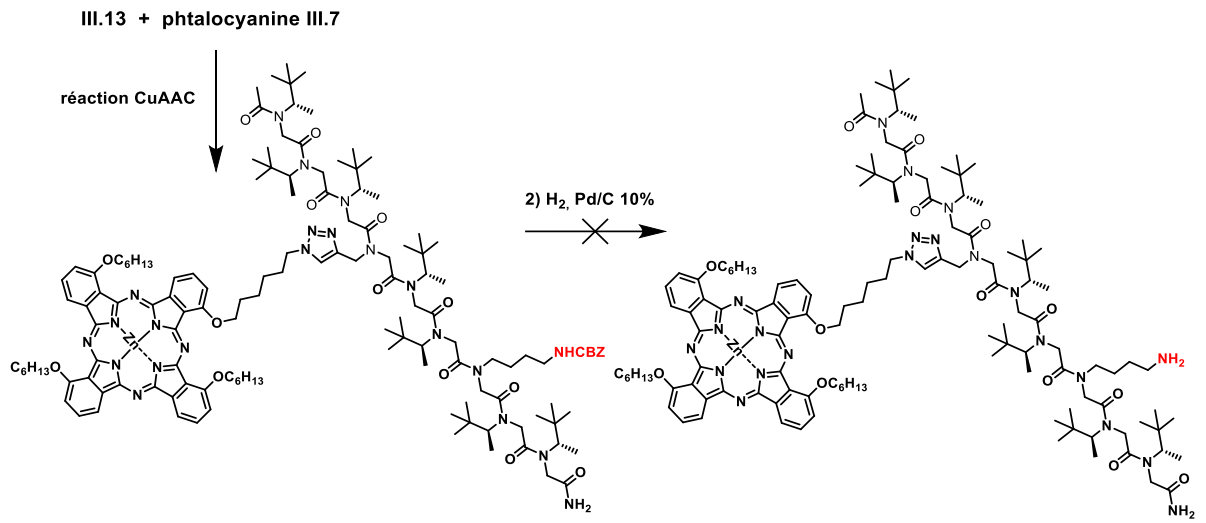


Schéma III.12. Conjugaison de nonamère **III.13** et de la phtalocyanine **III.7**.

Face à ces difficultés et la contrainte de temps, nous avons revu nos objectifs et nous sommes orientés vers un oligomère plus court, un hexamère, en gardant les mêmes unités fonctionnelles *N*em et *N*lys mais en envisageant une autre protection de la chaîne aminobutyl. Le groupement protecteur Boc a été choisi à la place du Cbz. Cette protection Boc n'étant pas compatible avec les conditions acides de clivage d'un composé d'une résine de type Rink, il nous fallait soit changer de type de résine, soit envisager l'introduction de l'unité *N*Lys(Boc) par chimie en solution. Nous avons opté pour cette seconde solution, ce qui a conduit au schéma de synthèse III.13 ci-dessous.

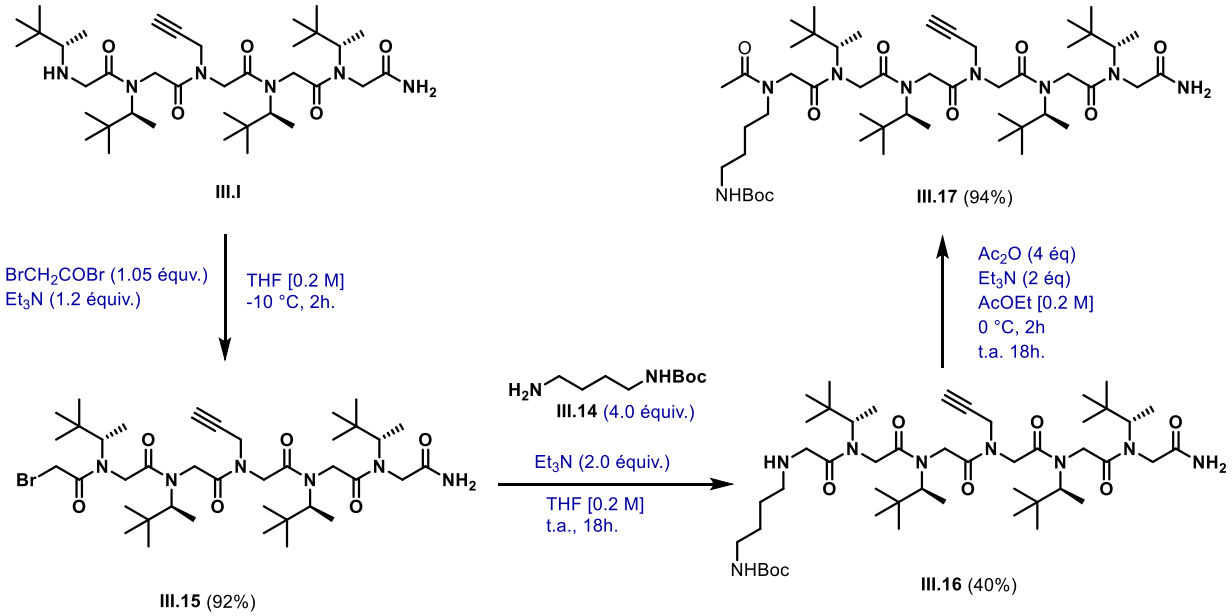


Schéma III.13. Synthèse du composé **III.17** (AcO-*N*lys(Boc)-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*em-*N*s1tbe-*N*s1tbe-NH_2).

Nous sommes repartis du pentamère **III.1**, synthétisé sur support, et avons construit la dernière unité *N*Lys(Boc) de l'hexamère en solution.

Une première étape de bromoacétylation a conduit au bromoacétamide **III.15.** L'étape suivante de substitution par la diamine monoprotégée **III.14** a été réalisée en utilisant quatre équivalents de celle-ci. L'hexamère **III.16** est obtenu avec un rendement modeste (40%), en partie expliqué par la difficulté à purifier les amines. La dernière étape d'acétylation par le chlorure d'acétyle en présence de triethylamine dans l'acétate d'éthyle a conduit à l'hexamère **III.17**.

La diamine **III.14** mono-protégée, utilisée dans cette synthèse a été préparée selon des conditions optimisées de la littérature utilisant un très large excès de la diamine de départ. (Schéma III.14).[122]

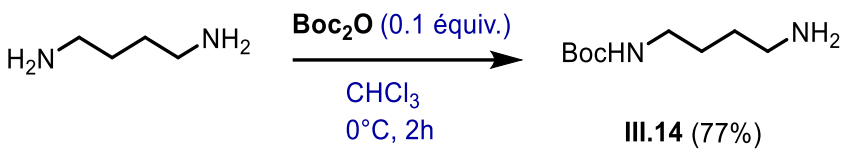


Schéma III.14. Synthèse de la diamine mono-protégée **III.14**.

Disposant de la plateforme **III.17**, nous l'avons mis en réaction avec la phtalocyanine **III.7** dans les conditions déjà mises en œuvre pour la réaction CuAAC ($CuSO_4$, acide ascorbique, CH_2Cl_2/H_2O) (Schéma III.15). Une première purification par chromatographie sur gel de silice nous a permis d'enlever l'excès de phtalocyanine **III.7**. Une seconde purification a été effectuée sur Bio-Beads X3 pour éliminer le peptoïde n'ayant pas réagi. Le conjugué **III.18** a été isolé avec un rendement de 76%.

[122] Jobin, S.; Vézina-Dawod, S.; Herby, C.; Derson, A.; Biron, E. « Preparation of *N*-Substituted *N*-Arylsulfonylglycines and their use in peptoid synthesis ». *Organic Letters* **2015**, *17*, 5626-5629.

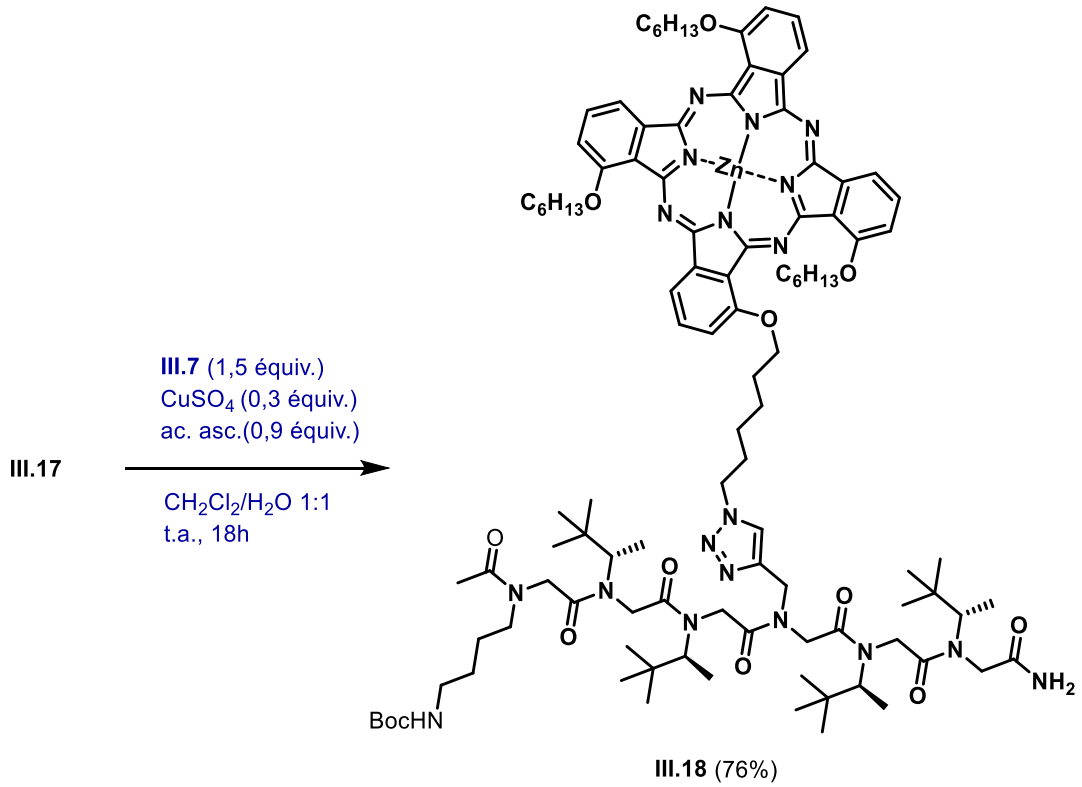


Schéma III.15. Synthèse du composé **III.18** par CuAAC.

Une porphyrine devant être couplée sur l'unité *N*Lys du conjugué **III.18**. La tétraphénylporphyrine acide carboxylique (TPP-COOH) a été synthétisée selon la méthode de Lindsey.[74] Cette réaction a consisté à condenser du benzaldéhyde (3.0 équiv.), du pyrrole (4.0 équiv.), et de l'acide 4-formylbenzoïque (1 équiv.), dans le chloroforme, en présence de BF_3-$O(Et)_2$ (1.0 équiv.), à température ambiante sous argon pendant une heure. La porphyrine a ensuite été activée sous forme d'ester de *N*-hydroxysuccinimide (Schéma III.16).

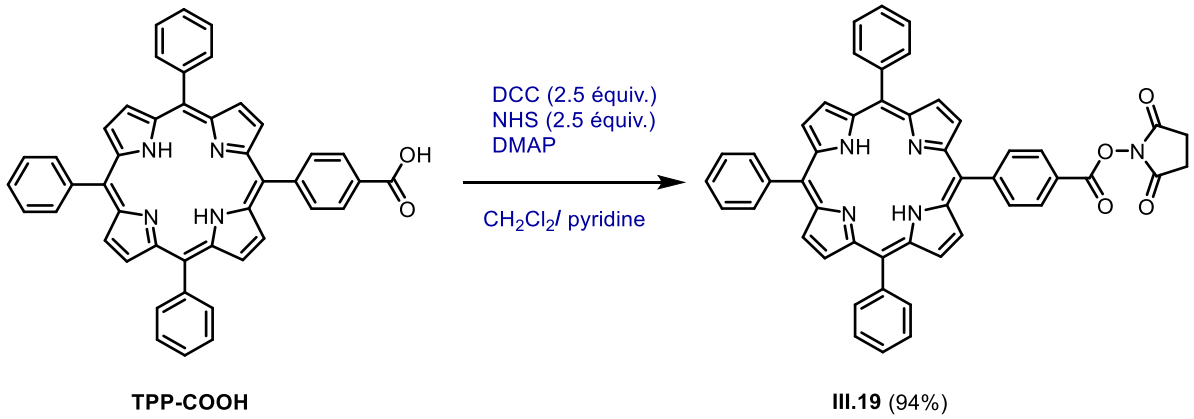


Schéma III.16. Synthèse de la porphyrine activée **III.19**.

Avant l'étape de couplage, la chaîne latérale de l'unité (*N*lys) du composé **III.18** a été tout d'abord déprotégée de son Boc carbamate par le mélange TFA/CH_2Cl_2 (1:1), à 0 °C pendant 1h. L'amine ainsi obtenue a été directement engagée dans l'étape de couplage peptidique avec la porphyrine activée **III.19** (1 équiv.) en présence de *N*,*N*-diisopropyléthylamine (2 équiv.) dans le dichlorométhane. Le composé **III.20** a été isolé avec un rendement de 70% après purification par chromatographie sur silice (Schéma III.17).

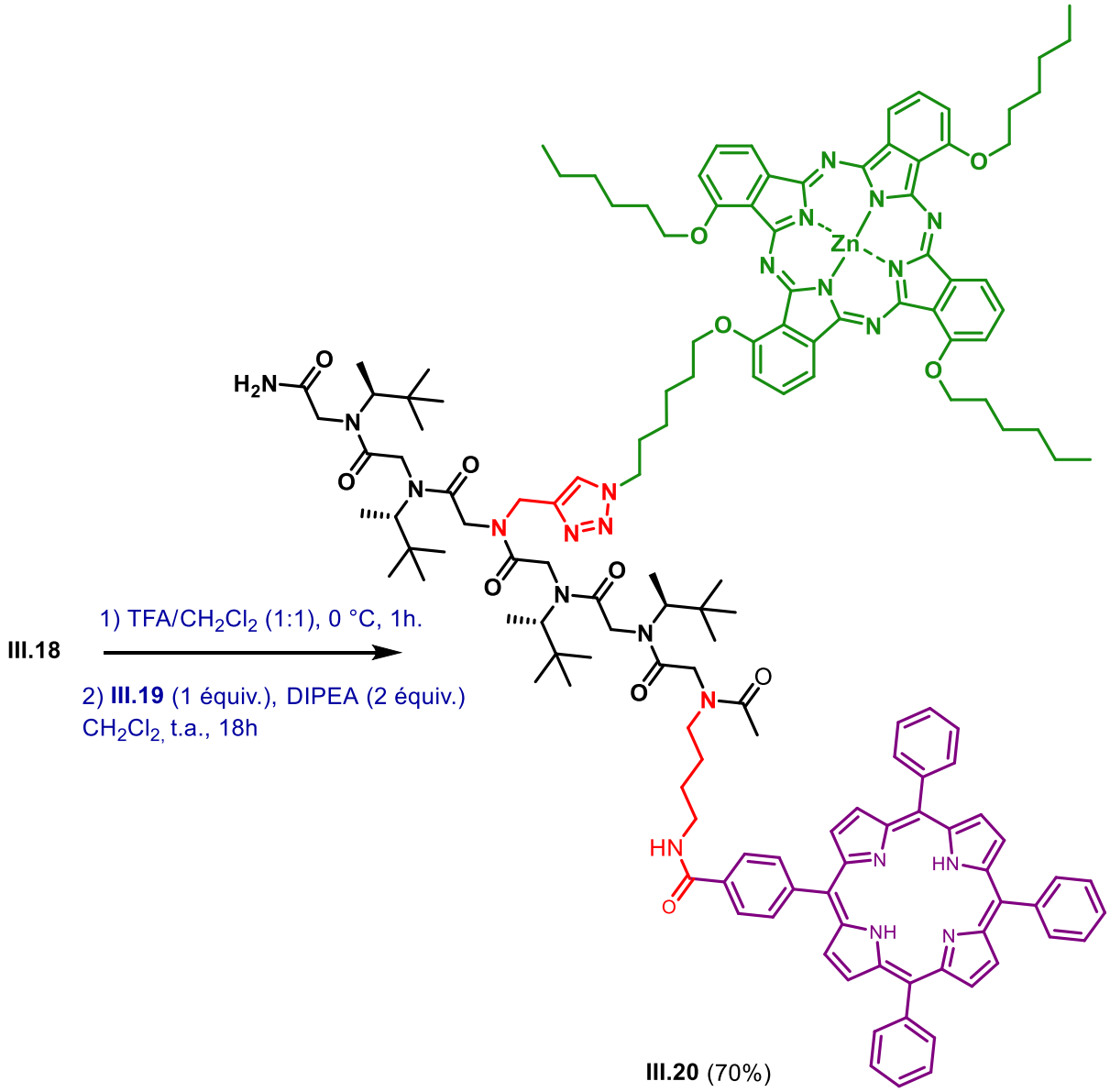


Schéma III.17. Synthèse du composé **III.20**.

L'obtention du composé **III.20** a été confirmée par HRMS.

En conclusion, les études conformationnelles menées sur les oligomères **III.2**, **III.4** et **III.6** avant conjugaison, montrent une bonne complémentarité des monomères *N*s1tbe et *N*em sur la structuration en hélice de type PPI. Il est à noter que le squelette peptoïde des nonamères conjugués **III.9** et **III.10** conserve une structure hélicoïdale, comme le montre la proportion d'amide cis supérieure à 96%. La structuration des peptoïdes n'est donc que peu affectée par la présence des macrocycles phtalocyanine, quelque soit leur position co-faciale ou à 120 ° par rapport à l'axe de l'hélice. Ainsi il sera à priori permis d'établir une relation directe entre la position des phtalocyanines sur les nonamères **III.9** et **III.10** et leurs propriétés photophysiques (absorbance, fluorescence…). Ces études sont actuellment menées dans le groupe du Professeur Fabienne Dumoulin. Pour le conjugué **III.20** et ses précurseurs **III.17** et **III.18**, des analyses complémentaires et des études conformationnelles devront être réalisées.

Chapitre IV

Synthèse des conjugués peptoïdes cycliques-photosensibilisateurs

1. Introduction- Contexte

La macrocyclisation des peptoïdes, tout comme celle des peptides, introduit une contrainte géométrique qui rend les structures plus rigides en restreignant la liberté conformationnelle. Cela explique notre choix d'utiliser des peptoïdes cycliques comme plateformes pour présenter également des chromophores.

Le premier peptoïde cyclique a été rapporté en 2004.[123] Il s'agit d'un trimère α-peptoïde portant trois chaînes latérales allyles, obtenu avec un rendement modeste de 11% par cyclisation d'un ester activé. Des post-modifications des groupes allyles ont été effectuées pour accéder à une large variété chimique. En effet, une coupure oxydante des groupes allyles a permis d'obtenir trois fonctions acide carboxylique, sur lesquelles ont été condensées des amines secondaires (Schéma IV.1). Les cycles fonctionnalisés adoptent la même structuration en couronne que le premier macrocycle.

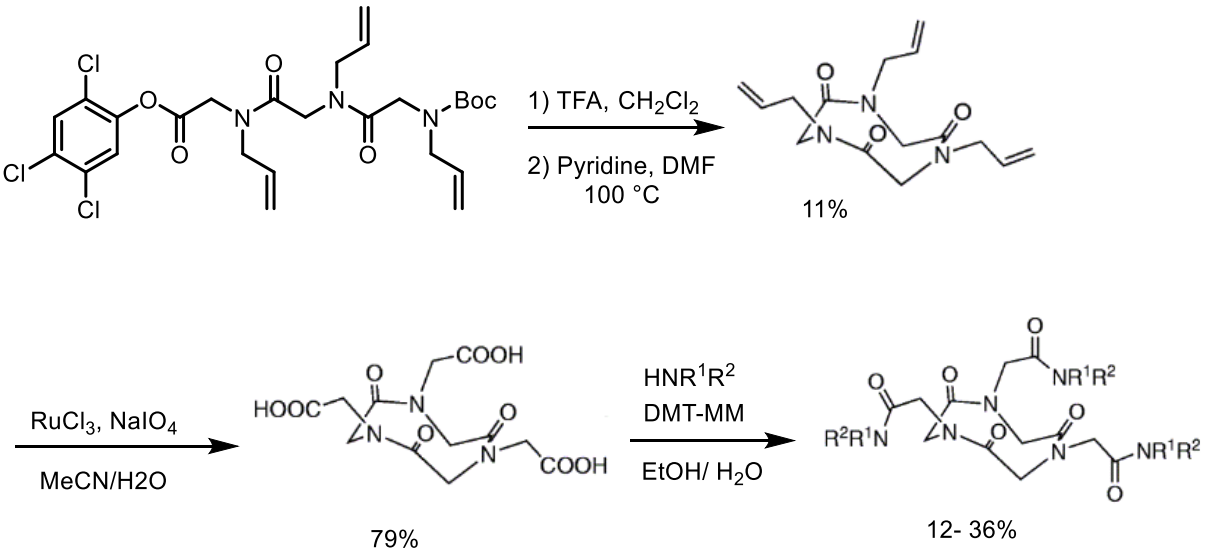


Schéma IV.1. Première macrocyclisation d'un peptoïde.[123]

[123] Hioki, H.; Kinami, H.; Yoshida, A.; Kojima, A.; Kodama, M.; Takaoka, S.; Katsu, T. « Synthesis of *N*-substituted cyclic triglycines and their response to metal ions ». *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 1091-1094.

Trois ans plus tard, en 2007, une étude conséquente a été réalisée par Kirshenbaum *et al.*[124] Celle-ci montre que la cyclisation est efficace du pentamère au 20-mère, avec des rendements supérieurs à 70%. L'hexapeptoïde (*Npm-Nme*)$_3$, par exemple, a été synthétisé en présence de PyBOP, en 5 min à température ambiante avec un rendement de 97% (Figure IV.1). La structure cristalline de l'hexapeptoïde (*Npm-Nme*)$_3$ a montré que la conformation du squelette correspondant aux résidus 3, 4 et 5 s'apparentait à une structuration en coude β et que les chaînes latérales, étaient projetées de part et d'autre du plan moyen du cycle.

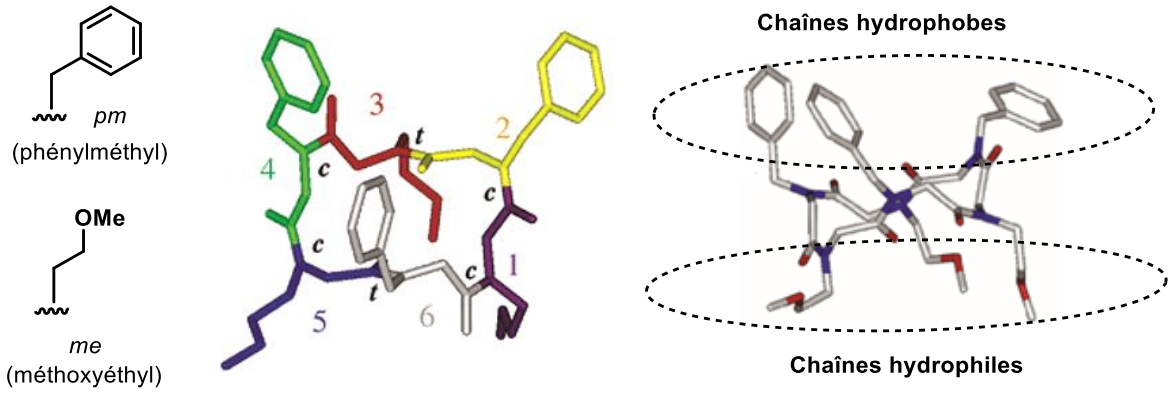
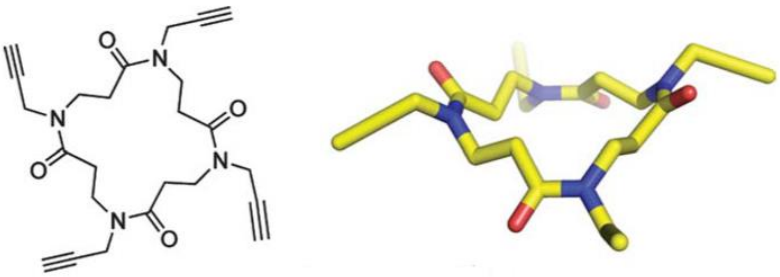


Figure IV.1. Structure RX de l'hexapeptoïde (*N*pm-*N*me)$_3$ montrant l'orientation spatiale des chaînes latérales : *c* pour amide *cis*, *t* pour amide *trans*.

En 2008, notre laboratoire a préparé les premiers β-peptoïdes cycliques.[125] Un tétramère cyclique, présentant quatre chaînes propargyles, a été synthétisé. Il possède une conformation rigide et symétrique dont tous les liens amides sont *cis*. Les chaînes latérales se projettent selon les deux faces du plan moyen du cycle (Figure IV.2).



[124] Shin, S. B. Y.; Yoo, B.; Todaro, L. J.; Kirshenbaum, K. « Cyclic peptoids ». *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129*, 3218-3225.

[125] Roy, O.; Faure, S.; Thery, V.; Didierjean, C.; Taillefumier, C. « Cyclic β-peptoids ». *Organic Letters* **2008**, *10*, 921-924.

Figure IV.2. Tétramère cyclique β-peptoïde et sa structure RX.

Cet oligomère ainsi que son précurseur linéaire ont été fonctionnalisés par CuAAC avec des unités galactoses pour étudier l'effet de la géométrie de la plateforme peptoïde sur l'affinité des conjugués vis-à-vis de lectines (PA-IL, ECA). Le glycocluster cyclique s'est montré sélectif vis-à-vis de l'une des lectines testées.[126]

L'équipe s'est également intéressée à la cyclisation de tétramères et octamères α,β-peptoïdes.[35],[127] Un octapeptoïde cyclique en particulier a été cristallisé dans le MeOH et présentait un spectre RMN ^{1}H bien défini. Sa structure RX (Figure IV.3) présente un axe de symétrie C_2 et révèle quatre liens amides *trans* et quatre liens *cis* alternés.

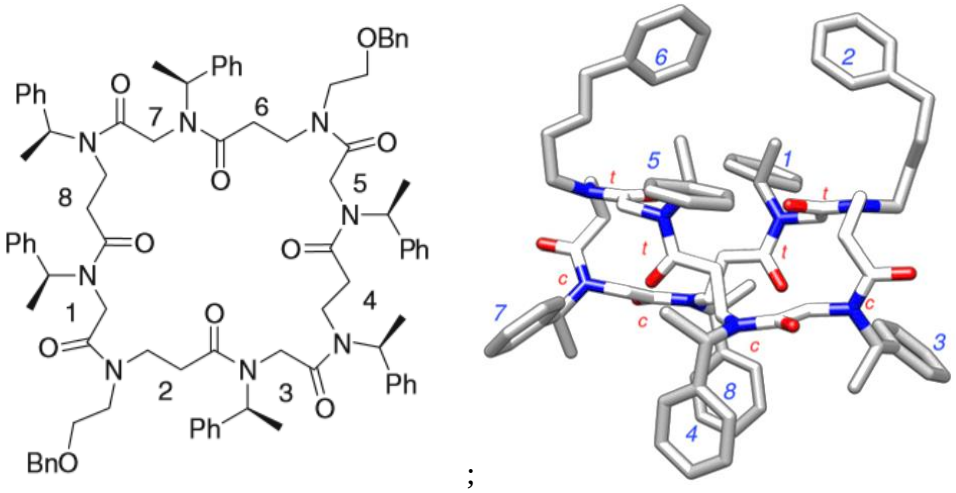


Figure IV.3. Structure RX d'un octamère cyclique α,β-peptoïde alterné.

[126] Cecioni, S.; Faure, S.; Darbost, U.; Bonnamour, I.; Parrot-Lopez, H.; Roy, O.; Taillefumier, C.; Wimmerova, M.; Praly, J. P.; Imberty, A.; Vidal, S. « Selectivity among Two Lectins: Probing the Effect of Topology, Multivalency and Flexibility of "Clicked" Multivalent Glycoclusters ». *Chemistry-A European Journal* **2011**, 17, 2146-2159.

[127] (a) Caumes, C.; Fernandes, C.; Roy, O.; Hjelmgaard, T.; Wenger, E.; Didierjean, C.; Taillefumier, C.; Faure, S. « Cyclic α,β-Tetrapeptoids: Sequence-Dependent Cyclization and Conformational Preference ». *Organic Letters* **2013,** *15*, 3626-3629. (b) De Santis, E.; Hjelmgaard, T.; Faure, S.; Roy, O.; Didierjean, C.; Alexander, B. D.; Siligardi, G.; Hussain, R.; Javorfi, T.; Edwards, A. A.; Taillefumier, C. « Cyclic α,β-peptoid octamers with differing side chain patterns: synthesis and conformational investigation ». *Amino Acids* **2011,** *41*, 663-672.

De Riccardis *et al*. a apporté la plus grande contribution au domaine des peptoïdes cycliques[128,129] L'ajout de cations (Na^+, NH_4^+ou $PhCH_2NH_3^+$) permet pour certaines taille de cycles de stabiliser la conformation.

Ces quelques exemples, permettent de montrer que les peptoïdes cycliques peuvent être envisagés pour la présentation spatiale de pharmacophores. Dans cette partie, nous nous sommes ainsi intéressés à la synthèse de peptoïdes cycliques (squelettes α, β et α,β alternés) et à leur conjugaison avec des porphyrines et phtalocyanines (Figure IV.4).

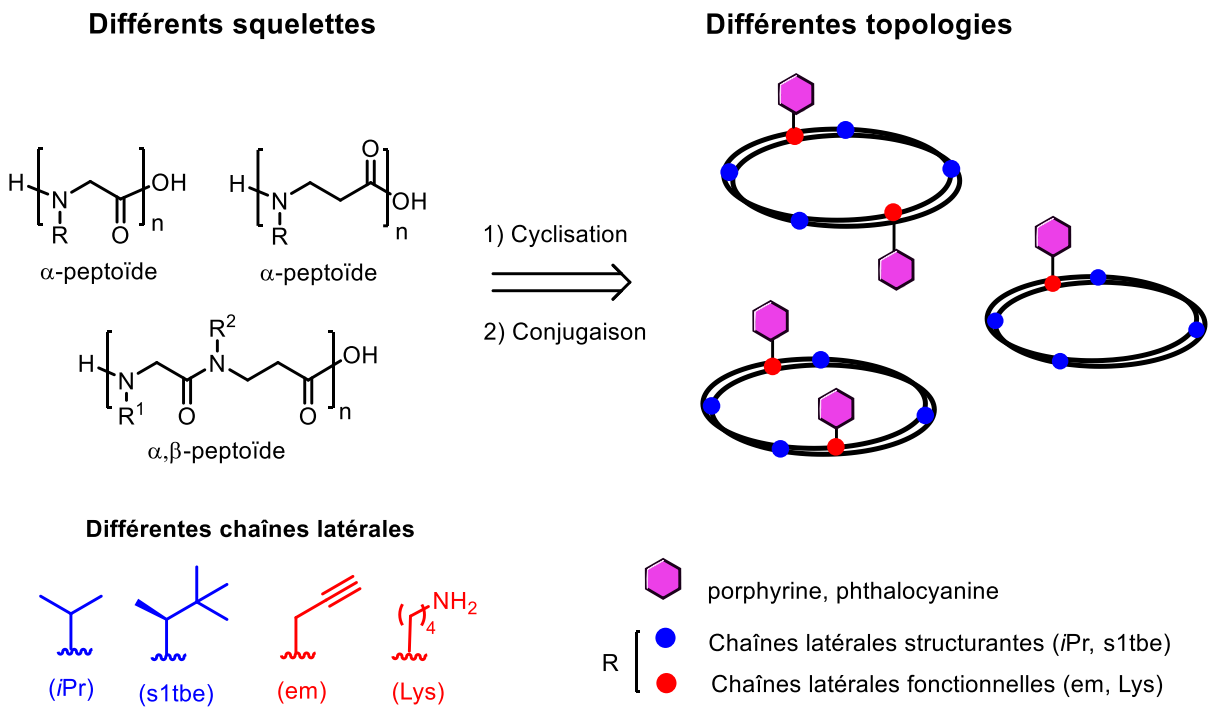


Figure IV.4. Présentation spatiale de photosensibilisateurs sur des peptoïdes cycliques.

Chronologiquement les synthèses correspondantes à ce dernier chapitre ont été réalisées en toute fin de thèse et la période de confinement imposée par la crise sanitaire Covid-19 ne nous a pas permis de réaliser l'ensemble des analyses.

[128] Maulucci, N.; Izzo, I.; Bifulco, G.; Aliberti, A.; De Cola, C.; Comegna, D.; Flot, D.; De Riccardis, F. « Synthesis, structures, and properties of nine-, twelve-, and eighteen-membered N-benzyloxyethyl cyclic α-peptoids ». *Chemical Communications* **2008**, 3927-3929.

[129] D'Amato, A.; Pierri, G.; Tedesco, C.; Della Sala, G.; Izzo, I.; Costabile, C.; De Riccardis, F. « Reverse Turn and Loop Secondary Structures in Stereodefined Cyclic Peptoid Scaffolds ». *The Journal of Organic Chemistry* **2019**, *84*, 10911-10928.

2. Synthèse des précurseurs linéaires

2.1. Synthèse du tétramère β-peptoïde IV.1

Notre choix s'est porté sur un tétramère (cycle à 16 chaînons) portant de façon alternée des chaînes isopropyl et des chaînes aminobutyl (composé **IV.1**). Le groupe *iso*propyl a été choisi pour favoriser la conformation *cis* des amides et la chaîne fonctionnelle aminobutyl pour la conjugaison de porphyrines (TPP-COOH) *via* un lien amide. Le composé **IV.1** a été synthétisé en solution selon la méthode submonomère spécifiquement développée pour les β-peptoïde (Schéma IV.2). Le premier monomère a tout d'abord été obtenu par réaction aza-Michael entre l'acrylate de *tert*-butyle et l'isopropylamine. Ensuite les deux étapes itératives, acylation de l'amine terminale par le chlorure d'acryloyle et réaction aza-Michael par l'amine adéquate, ont été répétées trois fois. Le β-tétramère **IV.1** a été isolé avec un rendement global de 14% sur les 7 étapes de la synthèse. Des chromatographies sur silice ont été effectuées à chaque étape de la synthèse.

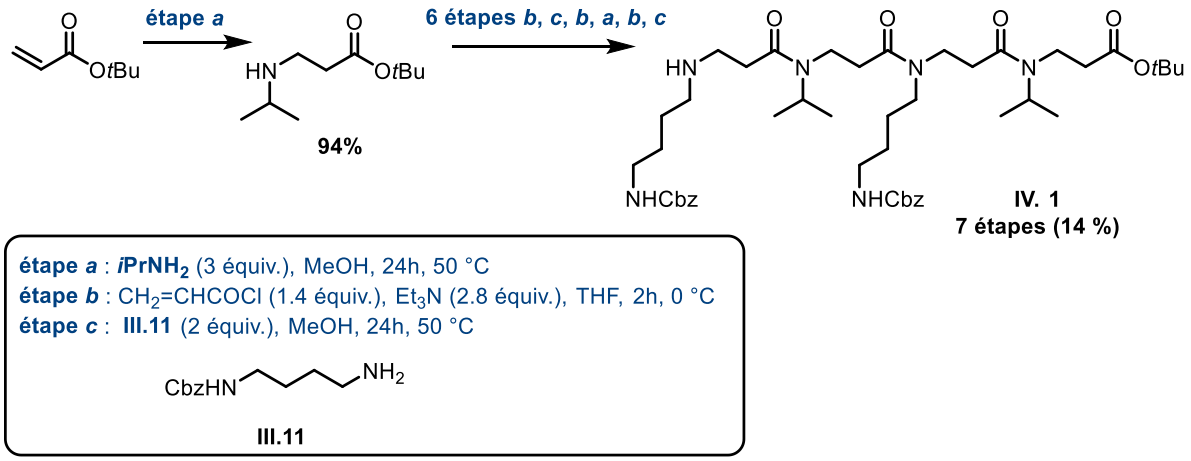
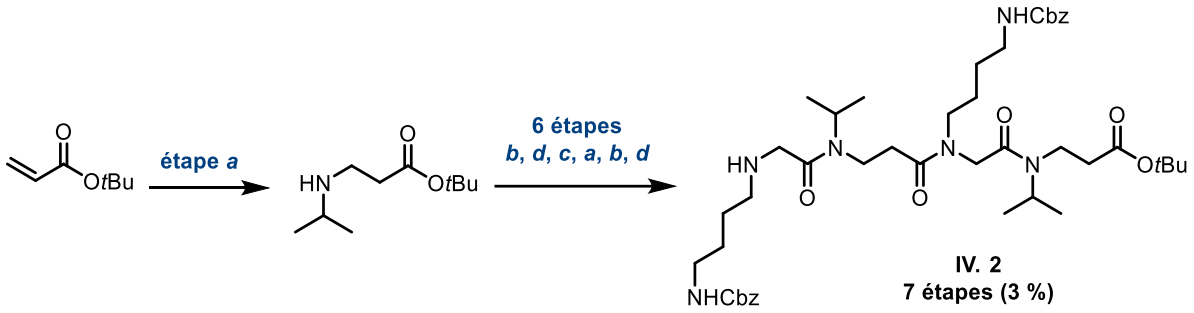


Schéma IV.2. Synthèse du tétramère β-peptoïde **IV.1**.

2.2. Synthèse du tétramère α,β-peptoïde IV.2

Pour le squelette α,β alterné nous avons également synthétisé un tétramère (composé **IV.2**, cycle à 14 chaînons). Comme précédemment, nous sommes partis de l'acrylate de *tert*-butyle à partir duquel a été réalisée la réaction aza-Michael avec de l'isopropylamine. Sur ce premier monomère β ont été réalisés de façon alternée les étapes de synthèse des unités α et β suivantes. (Schéma IV.3). Le tétramère α,β **IV.2** a été isolé avec un rendement global de 3 % sur 7 étapes.



étape *a* : ***i*PrNH$_2$** (3 équiv.), MeOH, 24h, 50 °C
étape *b* : BrCH2COBr (1.05 équiv.), Et_3N (2 équiv.), AcOEt, 2h, -20 °C, Ar
étape *c* : CH2=CHCOCl (1.4 équiv.), Et_3N (2.8 équiv.), THF, 2h, 0 °C
étape *d* : **III.11** (4 équiv.), Et_3N (4 équiv.), THF, 18h, t.a.

III.11

Schéma IV.3. Synthèse du tétramère α,β-peptoïde **IV.2**.

2.3. Synthèse des α-peptoïdes IV.3 et IV.4

Dans le cas du squelette α, nous avons fait le choix de synthétiser un pentamère (cycle à 15 chaînons) et un hexamère (18 chaînons) car la cyclisation de tétramères donnant des cycles plus contraints (12 chaînons), pouvait s'avérer plus difficile. Les chaînes latérales ont également été changées. Nous avons de nouveau utilisé la chaîne chirale s1tbe, qui a été associée, comme pour les conjugués linéaires précédemment synthétisés (composés **III.2**, **III.4** et **III.6**) à la chaîne propargyle, choisie pour réaliser une réaction de chimie « click » avec la phthalocyanine azoture **III.7**. Il faut noter qu'aucune cyclisation n'avait encore été tentée avec des peptoïdes constitués d'unités *N*s1tbe.

La synthèse des α-peptoïdes_**IV.3** et **IV.4** a été réalisée sur support, comme lors des travaux décrits dans le chapitre précédent (Schéma IV.4). La nécessité d'avoir la fonction carboxylique terminale libre, pour l'étape de cyclisation, nous a orientés vers une résine de type trityle (2-chloro-trityle). Sur cette résine, le peptoïde est accroché par un lien ester. La première étape (**A**) est une substitution de l'atome de chlore de la résine par l'acide bromoacétique en utilisant la DIPEA comme base dans le dichlorométhane. Une première étape de substitution en utilisant l'amine s1tbe-NH_2 conduit au premier monomère. L'élongation consiste ensuite à enchainer les étapes d'acylation (étape **C**, 5 min à température ambiante) et de substitution (étape **B**, 40 °C, 1h) jusqu'à l'obtention de la longueur souhaitée. Enfin, l'étape de clivage se fait en utilisant une solution à 20% de HFIP (hexafluoroisopropanol) dans le dichlorométhane.

Cette stratégie a permis d'obtenir le pentamère **IV.3** et l'hexamère **IV.4** avec des rendements bruts respectifs de 72 % et 56 %.

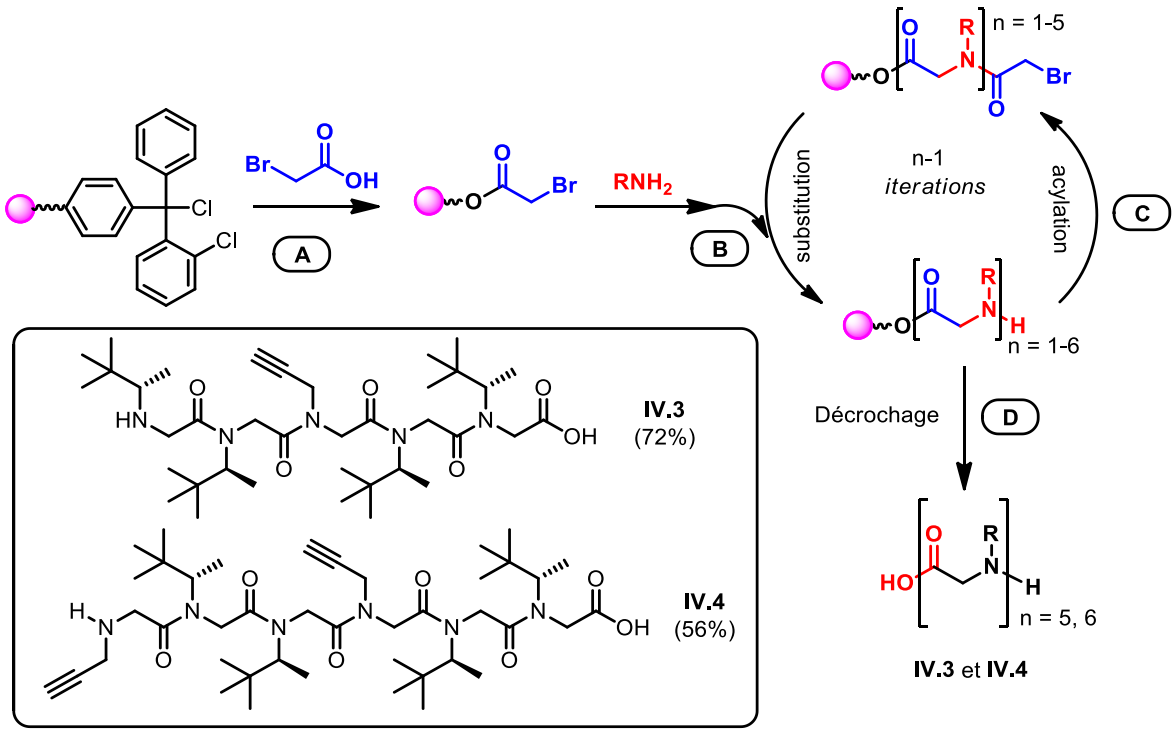


Schéma IV.4. Conditions: (A) $BrCH_2CO_2H$, 1,5 équiv., CH_2Cl_2, 0,26M., DIPEA, 5,0 équiv, CH_2Cl_2, 0,4M., t.a, 40 min. (B) R-NH_2, 25 équiv. pour $HCCCH_2$-NH_2, 15 équiv. pour s1tbe-NH_2., DMF, 2M, 40 °C, 60 min. (C) $BrCH_2CO_2H$, 10,0 équiv., DMF, 2M., DIC, 11,0 équiv., 40 °C, 5 min *2. (D) 20% de HFIP, CH_2Cl_2., t.a., 40 min.

2.4. Macrocyclisation des peptoïdes IV.1-IV.4

La macrocyclisation des tétramères **IV.1** (β) et **IV.2** (α,β) a été réalisée en milieu dilué (5 mM) dans le dichorométhane, en présence de HATU comme agent de couplage (1,2 équiv.) et de DIPEA comme base (2 équiv.) (Schéma IV.5). Ces conditions déjà utilisées avec succès dans le groupe pour des macrocyclisations ont conduit au tétra-β-peptoïde cyclique **IV.5** avec un rendement de 38 %. Le macrocycle (α,β) **IV.6** a quant a lui été isolé avec un rendement de 32%. Un second essai de cyclisation de **IV.2** en présence de DPPA dans l'acétonitile n'a pas permis d'améliorer le rendement (35%). Faute de temps nous n'avons pas cherché à plus optimiser ces macrocyclisations.

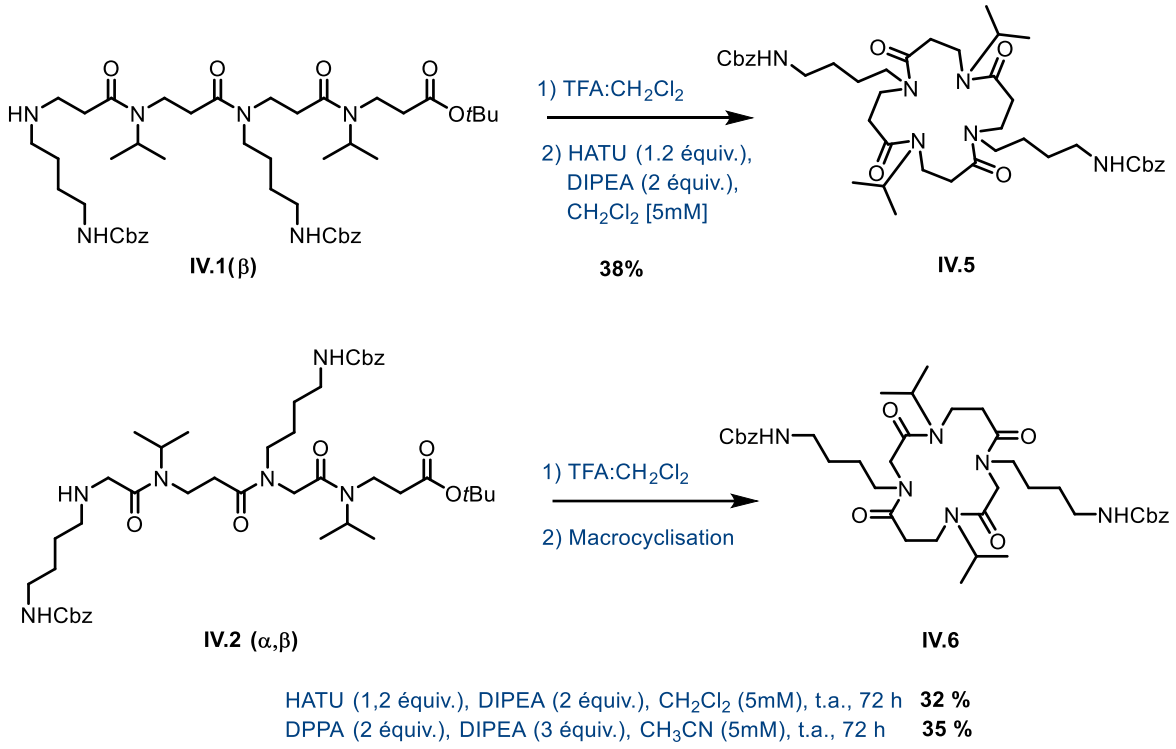


Schéma IV.5. Macrocyclisation des tetramères **IV.1** et **IV.2**.

La macrocyclisation des α-peptoïdes **IV.3** et **IV.4** a également été réalisée en présence de HATU et de DIPEA, utilisés dans les mêmes proportions que dans les réactions précédentes. Nous avons par contre utilisé cette fois-ci un mélange CH_2Cl_2/DMF (4:1) et divisé par deux la concentration du milieu réactionnel (2.5 mM). Dans ces conditions, les cyclopentamère **IV.7** et cyclohexamère **IV.8** ont été isolés avec des rendements de 27 et 36%. D'autres essais ont été réalisés en augmentant légèrement la quantité de HATU (1,5 équiv.) et de DIPEA (2,3 équiv.) mais nous n'avons pas réussi à améliorer les rendements (Schéma IV.6).

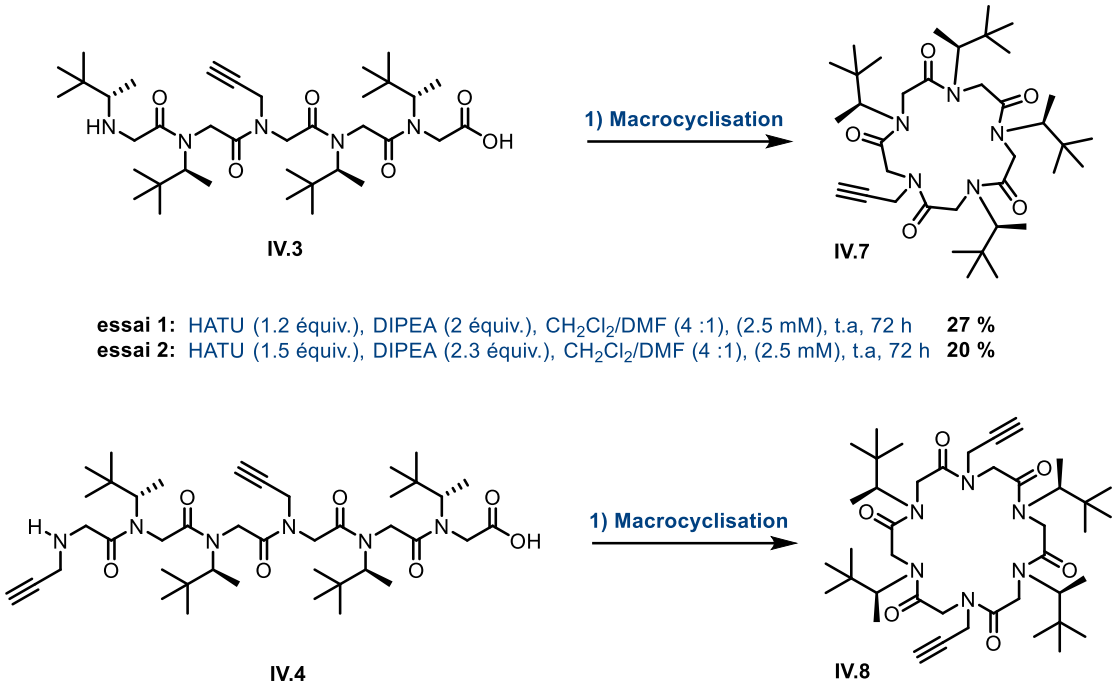


Schéma IV.6. Macrocyclisation des α-peptoïdes **IV.3** et **IV.4**.

Un dernier essai a été tenté avec le même agent acylant (HATU) mais en nous plaçant cette fois-ci dans des conditions de pseudo-haute dilution pour favoriser au maximum le processus de cyclisation intramoléculaire.[130] La synthèse a été réalisée à l'aide d'un pousse-seringue. Une solution du peptoïde **IV.4** à 4 mM dans un mélange CH_2Cl_2/DMF (4 :1) a été ajouté goutte à goutte *via* un pousse seringue à une solution du réactif de couplage HATU (4 équiv.), et de DIPEA (6 équiv.) dans le même mélange de solvant (4 mM), à température ambiante sur 6h. Après addition complète, le mélange est agité pendant 18 h supplémentaire à température ambiante. Malheureusement, même dans ces conditions, nous avons obtenus un rendement modeste de 29%, la difficulté à cycliser ce peptoïde est certainement due à la présence des chaînes encombrées s1tbe.

Nos différentes plateformes peptoïdes présentent sur les chaînes latérales deux types de fonctionnalités, soit des fonctions alcyne (unités *N*em), soit amine (*N*Lys) sur lesquelles nous avons réalisé des réactions de conjugaison.

[130] Schettini, R.; Costabile, C.; Della Sala, G.; Iuliano, V.; Tedesco, C.; Izzo, I.; De Riccardis, F. « Cation-Induced Molecular Switching Based on Reversible Modulation of Peptoid Conformational States ». *The Journal of Organic Chemistry* **2018**, *83*, 12648-12663.

3. Conjugaison des peptoïdes cycliques

Comme dans le chapitre III, mais cette fois-ci avec des plateformes cycliques, nous avons envisagé de conjuguer les chaînes latérales aminobutyles (composés **IV.5-6**), par des unités porphyrines, en reprenant les conditions précédentes de couplage peptidique ; et les chaînes latérales alcyne (composés **IV.7-8**) par des phtalocyanines *via* la formation de liens triazoles (CuAAC).

Avant l'étape de couplage, les chaînes latérales aminobutyles des composés **IV.5** et **IV.6** ont tout d'abord été déprotégées de leur groupe Cbz par une réaction d'hydrogénolyse sous une atmosphère d'hydrogène en présence de Pd/C à 10% (Schéma IV.7). Le composé diamine ainsi obtenu a été directement engagé dans l'étape de couplage peptidique avec la porphyrine activée **III.19** (1.0 équiv./fonction amine) en présence de *N*,*N*-diisopropyléthylamine (4 équiv.) dans le dichlorométhane Le conjugué **IV.9** attendu a été isolé avec un rendement de 34 % après purification par chromatographie sur silice. Par contre nous avons également isolé un second composé à hauteur de 22%, dont le spectre de masse haute résolution (*m/z* mesuré 1255.57), semble correspondre à la structure représentée dans le schéma IV.8.

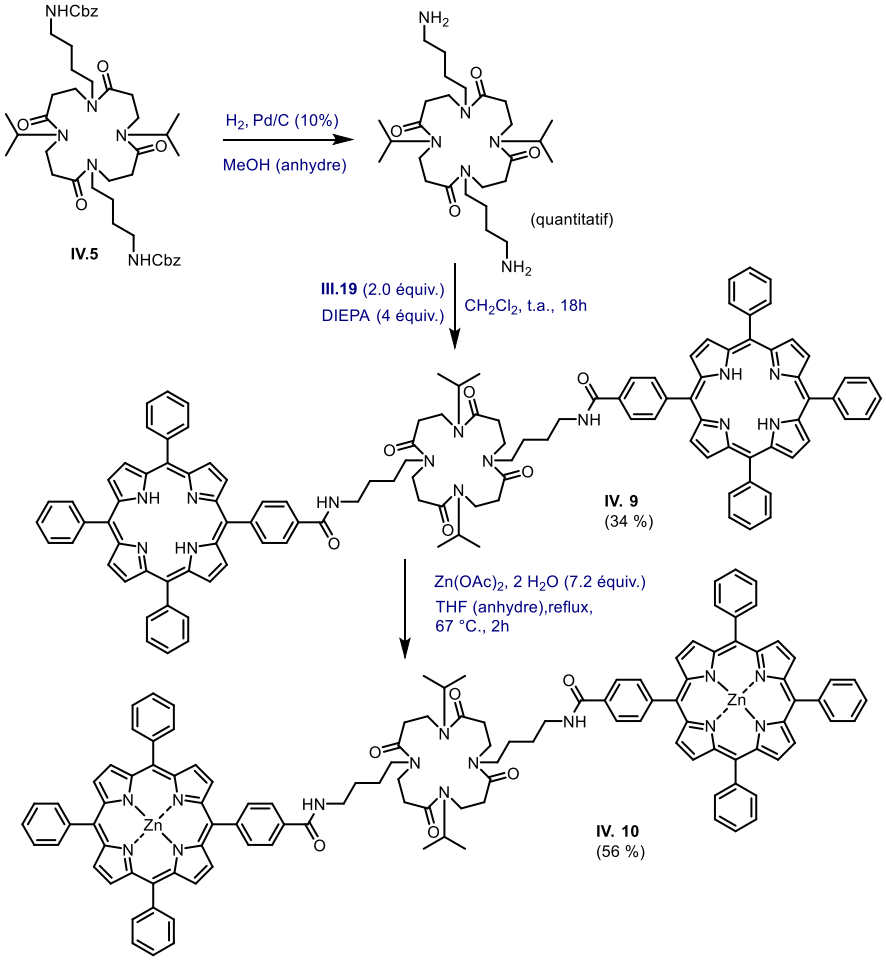


Schéma IV.7. Synthèse du conjugué **IV.10** sur la base d'un squelette β-peptoïde cyclique.

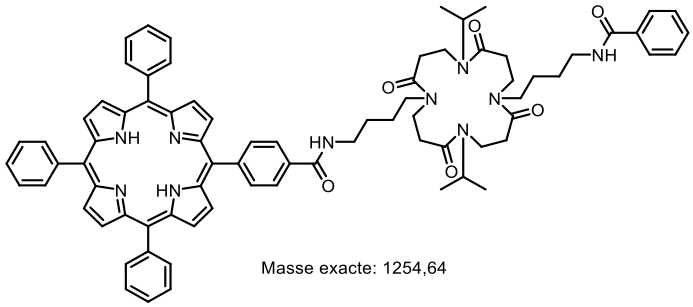


Schéma IV.8. Produit secondaire obtenu lors de la formation de **IV.9**.

Par la suite, le composé **IV.9** a été métallé par le zinc, en utilisant de l'acétate de zinc dihydraté $Zn(OAc)_2.2H_2O$ (7.2 équiv.) dans le THF anhydre et à reflux pendant 2h (Schéma **IV.7**). Le conjugué métallé **IV.10** a été isolé avec un rendement de 56% après chromatographie sur silice.

Nous avons appliqué la même approche pour le deuxième peptoïde cyclique α,β-alterné **IV.6**. Le produit couplé **IV.11** a été obtenu avec un rendement de 27 %, puis ce dernier a été métallé par le zinc pour conduire à **IV.12** avec une un rendement de 90% (Schéma IV.9).

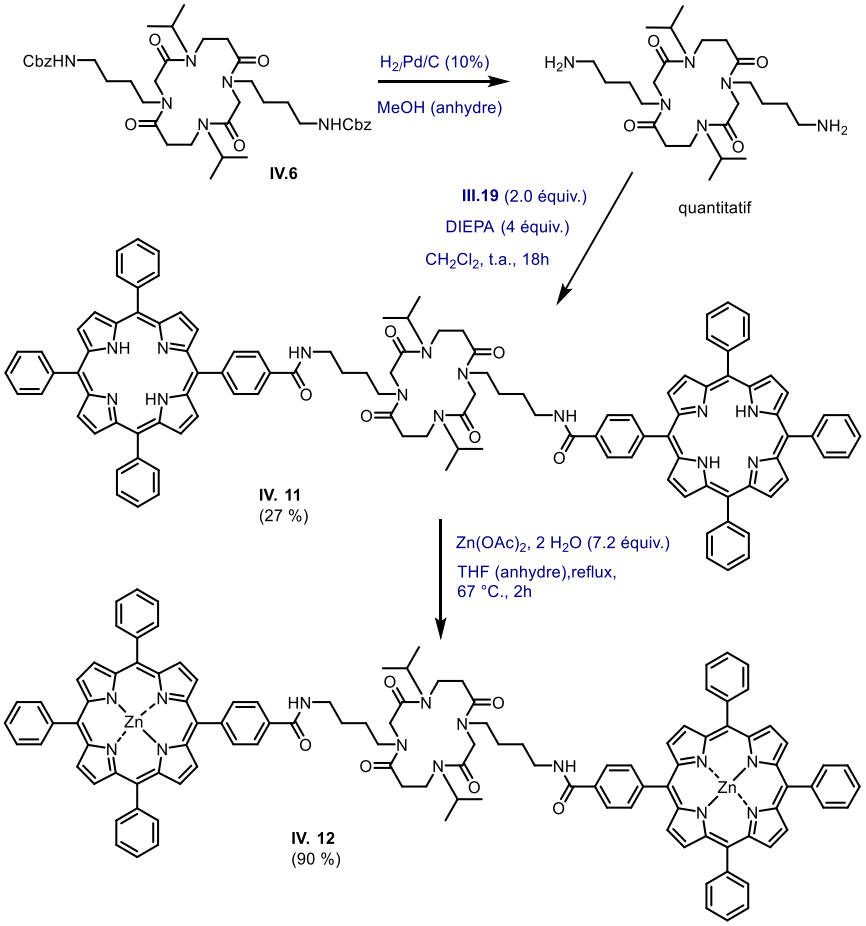


Schéma IV.9. Synthèse du conjugué **IV.12** sur la base d'un squelette α,β-peptoïde cyclique.

Les α-peptoïdes **IV.7** et **IV.8** ont été conjugués dans les mêmes conditions de chimie « clik » que celles décrites dans le chapitre III, c'est-à-dire en milieu biphasique CH_2Cl_2/H_2O à température ambiante, en présence de $CuSO_4$ et d'acide ascorbique comme réducteur pour former l'espèce catalytique active ($Cu^{(I)}$). Les solutions ont été préalablement dégazées par bullage d'argon. Les oligomères ont été purifiés une première fois par chromatographie sur gel de silice (CH_2Cl_2/MeOH) pour enlever la phtalocyanine en excès. Pour séparer les conjugués de leur peptoïde précurseur, nous avons ensuite utilisé la chromatographie d'exclusion stérique (Bio-Beads S-X3) avec comme éluant soit du dichlorométhane, soit du THF (Schéma IV.10).

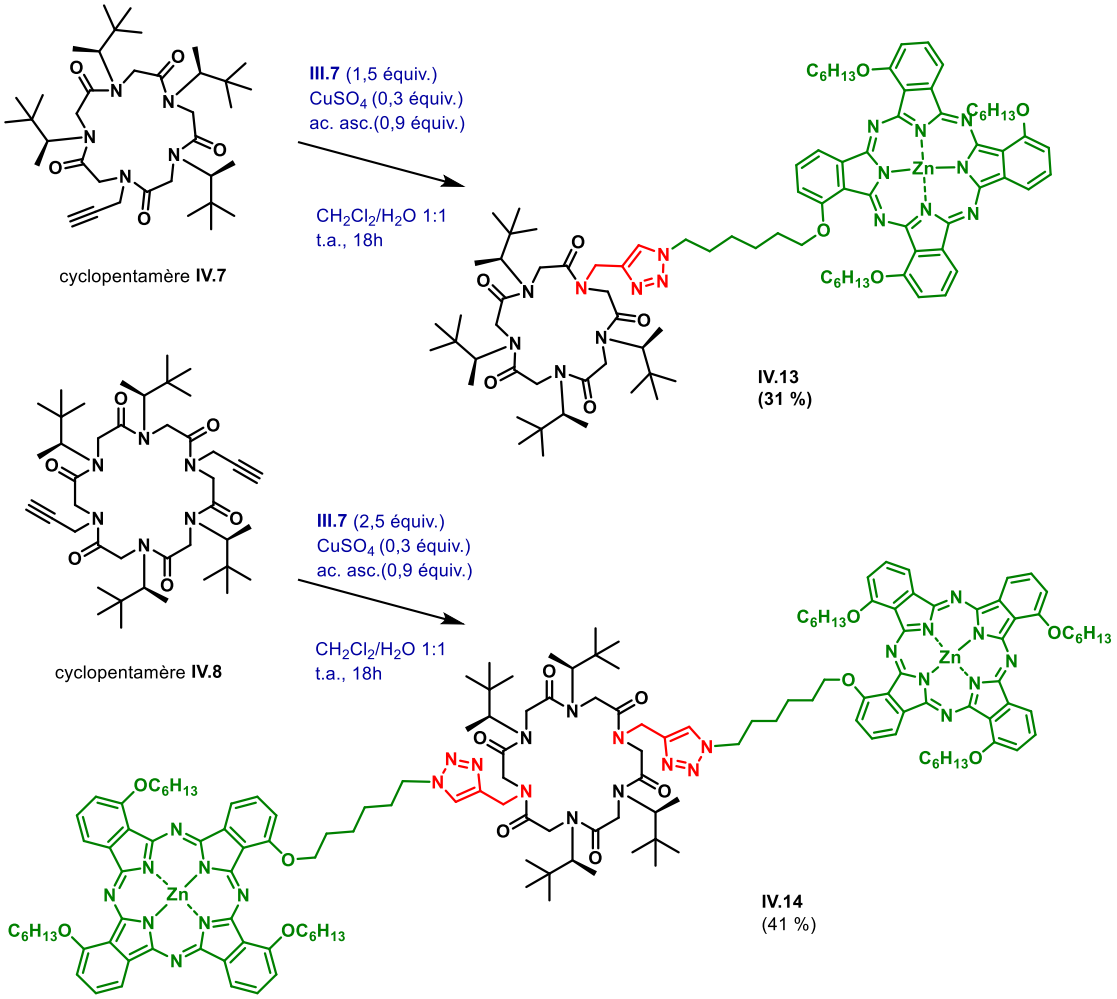


Schéma IV.10. Synthèse des conjugué **IV.13** et **IV.14** sur la base de squelettes α-peptoïdes cycliques.

3.1. Propriétés photophysiques

3.1.1. Absorption des conjugués peptoïde-TPP(Zn), IV.10 et IV.12

Les spectres d'absorption dans l'éthanol des composés IV.10 et IV.12, ainsi que celui de la tétraphénylporphyrine non métallée TPP-COOH sont présentés figure IV.5. La bande de Soret de TPP-COOH (sans Zn) est à 414 nm avec quatre autres bandes Q à 512 nm, 546 nm, 589 nm et 645 nm. Les composés couplés à des porphyrines montrent une bande de Soret à 421 nm et deux bandes Q à 557 nm et 597 nm, ces changements se produisent en raison de la métallation des porphyrines à bases libres qui conduit à une symétrie accrue du macrocycle. En effet, après la métallation, les quatre bandes Q de porphyrines présentes dans la région visible se sont réduites en deux bandes, tandis que la bande de Soret est légèrement décalée vers une longueur d'onde supérieure.

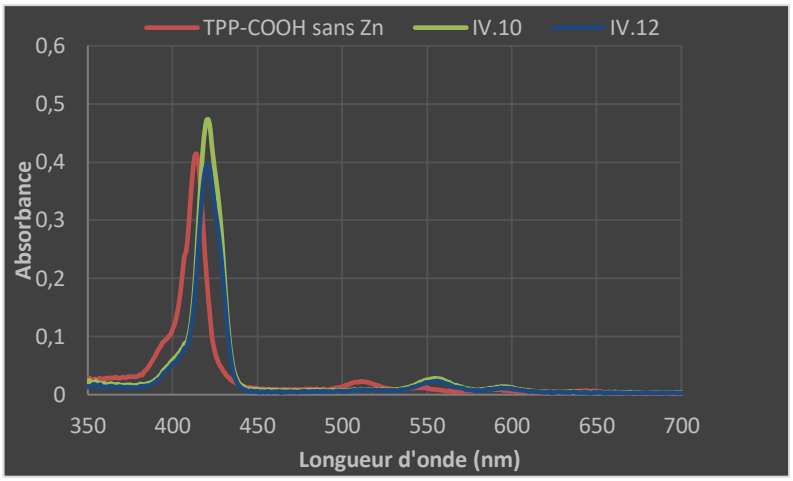


Figure IV.5. Spectres d'absorption des composés **IV.10** et **IV.12** dans EtOH.

Les deux bandes Q de la porphyrine métallée sont appelées α et β et leurs intensités relatives peuvent être corrélées avec la stabilité d'un complexe de porphyrine-Zn. A partir de la courbe en dessus, il est évident que les porphyrines couplées ont démontré une absorbance UV supérieure de la bande β par rapport à la bande α. Cela signifie que pour ce complexe porphyrinique le ligand métallique zinc peut être facilement remplacé par 2 protons.

3.1.2. Fluorescence

L'émission de fluorescence des porphyrines couplées était inférieure de la pophyrin TPP-COOH libre (sans Zn) (Figure IV.6).

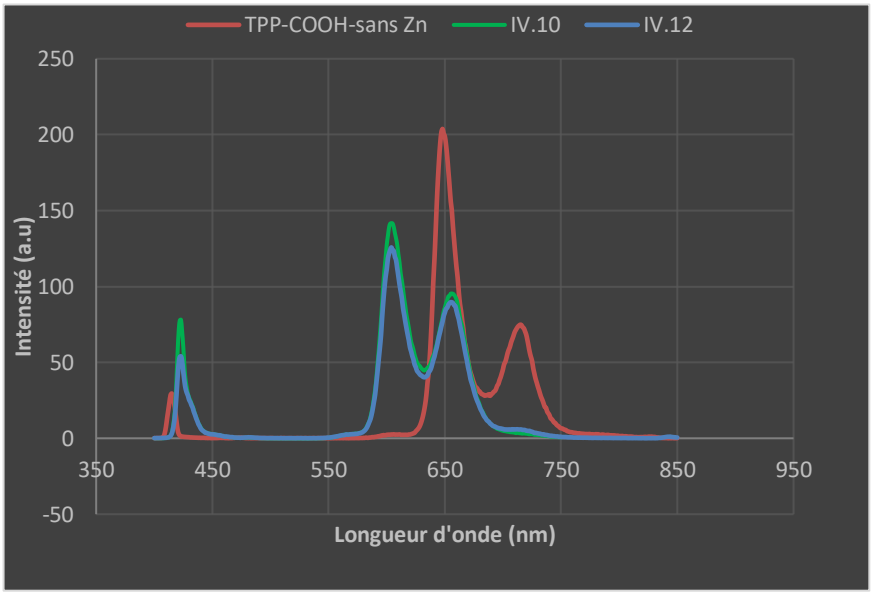


Figure IV.6. Spectres d'émission des composés **IV.10** et **IV.12** dans EtOH.

Ceci est attendu en raison de la présence de zinc dans le cycle de la porphyrine qui provoque habituellement une réduction de la fluorescence produite par les photosensibilisateurs. La longueur d'onde de l'émission de fluorescence a également été déplacée vers des longueurs d'onde inférieures ; à environ 610 nm par rapport à 660nm et 720 nm pour la pophyrine TPP-COOH (sans Zn).

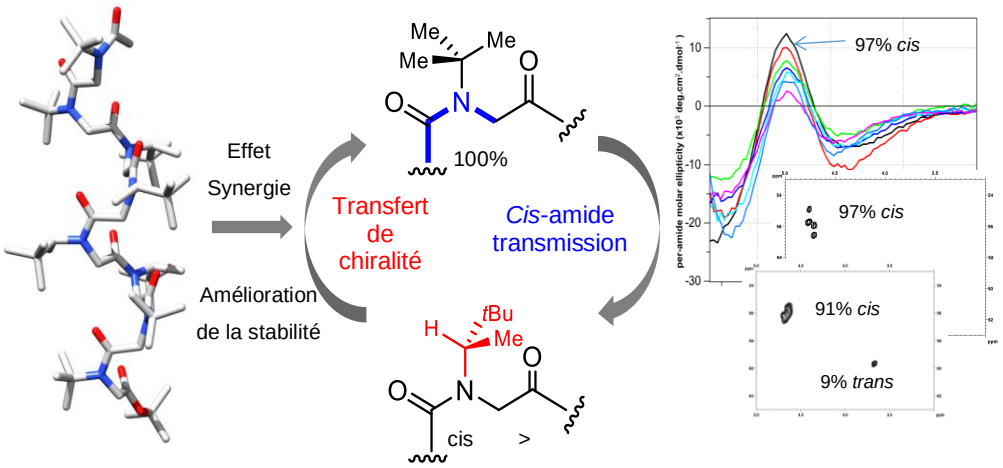
En conclusion, les réactions de macrocyclisation des oligopeptoïdes **IV.5**, **IV.6**, **IV.7**, et **IV.8** ont conduits aux macrocycles correspondants avec des rendements modestes malgré des essais de cyclisation avec différents agents d'acylation et différentes conditions réactionnelles. Même si les unités *N*s1tbe favorisent les amides cis, ce qui est à priori un élément favorable à la cyclisation, leur encombrement stérique peut constituer un handicape, surtout lorsqu'on les utilise en trop grand nombre. Il conviendra à l'avenir de mieux repenser le design des séquences pour améliorer l'efficacité des réactions de macrocyclisation. La complexité des spectres RMN proton des différents macrocycles indique par ailleurs des équilibres entre plusieurs ensembles de conformations.

Ces peptoïdes cycliques ont ensuite été conjugués avec des phtalocyanines ou des porphyrines. L'identité des conjugués **IV.10**, **IV.12**, **IV.13**, et **IV.14** a été montrée par spectrométrie de masse. Des études conformationnelles et des analyses photophysiques doivent être réalisées pour valoriser ces composés totalement originaux.

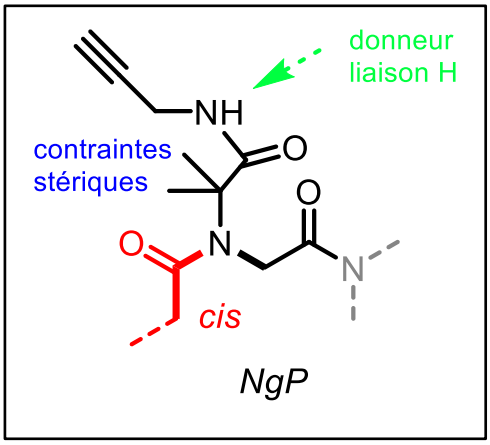
Conclusion Et Perspectives

L'objectif de mes travaux de thèse était de développer de nouveaux squelettes de type peptoïde bien structurés et qui peuvent être utilisés comme des plateformes présentatrices de macrocycles photosensibilisateurs (phtalocyanines et porphyrines).

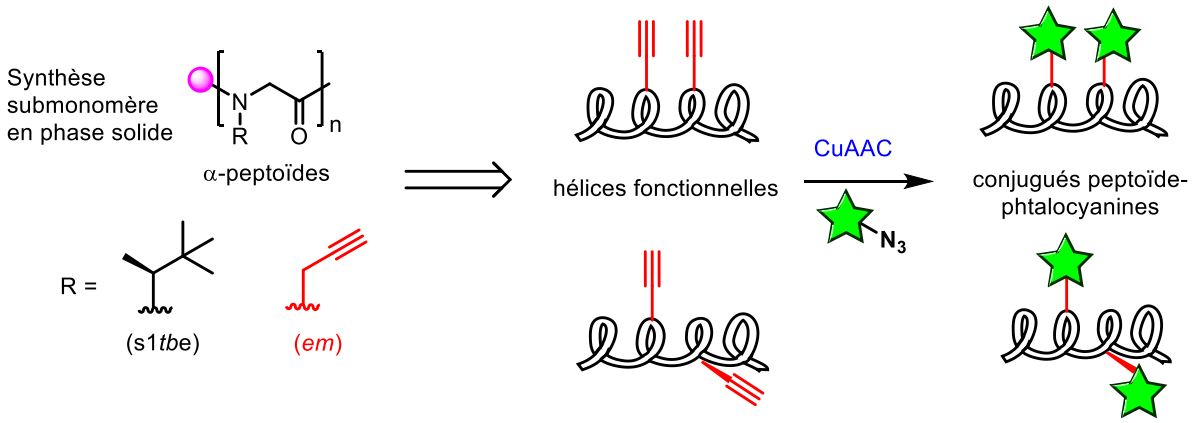
Pour commencer, une attention toute particulière a été portée sur le design moléculaire. Nous avons élaboré des séquences peptoïdes mixtes en solution, en utilisant des unités *Nt*Bu achirales (qui conduisent à des amides 100% *cis*) et des unités chirales *N*s1tbe. Nous avons montré l'effet de synergie entre les monomères *Nt*Bu et *N*s1tbe sur la structuration en hélice de type PPI. Cette synergie dépend notamment du positionnement relatif des deux types d'unités et du taux global de chiralité. En outre, cette étude montre que le design consistant à placer des unités chirales au centre de l'oligomère est favorable avec un bon transfert de chiralité vers les extrémités et que le positionnement d'une seule unité *Nt*Bu à l'extrémité *C*-terminale, connue pour être la partie la moins stable conformationnellement, exerçait un effet structurant remarquable, conduisant à supprimer les rotamères *trans* et à une forte ellipticité.



Nous avons également proposé une nouvelle chaîne latérale 1-méthyl-1-propargylamideéthyl, très structurante mais également fonctionnelle de façon à pouvoir réaliser des post-modifications. Cette chaîne synthétisée à partir d'acide aminoisobutyrique a montré une remarquable capacité à structurer localement la conformation d'un peptoïde par un effet stérique ainsi que par sa capacité à établir des interactions non-covalentes squelette-chaîne latérale (liaison hydrogène, interaction $n \rightarrow \pi^*$). Cette étude sera poursuivie dans l'équipe ce qui implique de trouver une bonne méthodologie de synthèse pour introduire les unités *Ng*P.



Par la suite, nous avons étudié la conception et la synthèse de conjugués multivalents construits à partir de peptoïdes hélicoïdaux servant de plateformes sur lesquels sont attachés des phtalocyanines et/ou porphyrines par le biais de méthodes de conjugaison (CuAAC et formation de liens amides).



Une autre stratégie envisagée pour contraindre la conformation des chaînes peptoïdes et pour l'obtention de plateformes de topologies très différentes a été la macocyclisation des oligomères. Celles-ci se sont révélées difficiles conduisant à des rendements assez modestes. Les composés **IV.5**, **IV.6**, **IV.7**, et **IV.8** ont été obtenus avec des rendements compris entre 20 et 36% en dépit de l'utilisation de divers agents de couplage pour réaliser les macrocyclisations. Ces peptoïdes cycliques ont ensuite été conjugués avec des phtalocyanines ou des porphyrines. Les composés **IV.10**, **IV.12**, **IV.13**, et **IV.14** ont été identifiés essentiellement par spectrométrie de masse, une partie des analyses n'ayant pas pu être réalisées en raison de la crise sanitaire covid-19.

Pour conclure, ce projet doctoral a permis de nouvelles avancées concernant le mode de stabilisation des peptoïdes hélicoïdaux. Les conjugués peptoïde-phtalocyanine sont totalement nouveaux et le design des séquences a permi de conserver la nature hélicoïdale des chaînes peptoïdes. Les conjugués obtenus qu'ils soient linéaires ou cycliques ouvrent des perspectives extrêmement intéressantes dans le domaine du biomimétisme de systèmes photosynthétiques.

Experimental Section

General methods

THF, CH_2Cl_2 were dried over aluminum oxide via a solvent purification system. EtOAc, CH_2Cl_2, cyclohexane, and MeOH for column chromatography were obtained from commercial sources and were used as received. All other solvents and chemicals obtained from commercial sources were used as received. **Melting points** were determined on a Stuart Scientific SMP3 microscope apparatus and are uncorrected. **NMR** spectra were recorded on a 400 MHz Bruker Avance III HD spectrometer or a 500 MHz Bruker AC-500 spectrometer. Chemical shifts are referenced to the residual solvent peak and *J* values are given in hertz. The following multiplicity abbreviations are used: (s) singlet, (bs) broad singlet, (d) doublet, (t) triplet, (q) quartet, (m) massif, and (br) broad. Where applicable, assignments were based on COSY, HMBC, HSQC, and ^{13}C experiments. **X-ray** data were collected at 100 K with an Oxford Diffraction Xcalibur 2 diffractometer equipped with a copper microsource (λ = 1.5418 Å). **TLC** was performed on Merck TLC aluminum sheets, silica gel 60, F_{254}. Progression of reactions was, when applicable, followed by TLC. Visualizing of spots was effected with UV-light and vanillin in EtOH/H_2SO_4, or ninhidrin or phosphomolybdic acid in EtOH. **Flash chromatography** was performed with Merck silica gel 60, 40−63 µm. **HRMS** was recorded on a Micromass Q-Tof Micro (3000 V) apparatus or a Q Exactive Quadrupole-Orbitrap Mass Spectrometer. **LC−MS** was recorded a Q Exactive Quadrupole-Orbitrap mass spectrometer coupled to a UPLC Ultimate 3000 (Kinetex EVO C18; 1.7 µm; 100 mm × 2.1 mm column with a flow rate of 0.45 mL min−1 with the following gradient: a linear gradient of solvent B from 5% to 95% over 7.5 min (solvent A = H_2O + 0.1% formic acid, solvent B = acetonitrile + 0.1% formic acid) equipped with a DAD UV/vis 3000 RS detector.

High-pressure liquid chromatography (HPLC)

Analytical RP-HPLC was performed on a Dionex instrument equipped with a UVD 340 detector and one of the following analytical columns:

C18: 4.6 mm x 250 mm, 5µm, 120 Å column Acclaim™ ThermoFisher

C18: 4.6 mm x 250 mm, 5µm, 300 Å, column Uptisphere WOD

C4: 4.6 mm x 250 mmm, 5µm 300 Å, Macherey-Nagel Nucleodur

NMR experiments

A Bruker Avance III HD 500 spectrometer operating at 500.13 MHz for ^{1}H and 125.77 MHz for ^{13}C with a 5 mm pulsed-field z-gradient TXI probe was used. For each sample, the probe was carefully tuned, and all normal and adiabatic pulses were well calibrated. For each 2D heteronuclear $^{1}H/^{13}C$ HSQCAD (Bruker sequence: hsqcedetgpsisp2.3) experiments were performed with quadrature phase detection in dimensions, using Echo-Antiecho detection mode in the indirect one. For each 768 increments in the indirect dimension, 2K data points were collected and 8 transients were accumulated in the direct dimension. Adiabatic ^{13}C decoupling (Bruker sequence: bi_p5m4sp_4sp.2) was performed during acquisition. The spectral widths (SW) were fixed to 8 ppm for ^{1}H and to 165 ppm for ^{13}C. A $\pi/2$ shifted square sine-bell function was applied in the two dimensions before Fourier transformation. Spectra were acquired and treated with Bruker Topspin version 3.5pl5 and referenced to solvent. All NMR spectra were recorded at 298K.

Circular Dichroism Spectroscopy

Circular Dichroism in the far-UV range. Peptoid stock solutions were prepared by dissolving at least 2 mg of each peptoid, weighed using a high-precision balance (Sartorius), in spectroscopic grade acetonitrile or methanol. The stock solutions then were diluted with spectroscopic grade solvent to the concentration of 500 µM or 50 µM. CD experiments were carried out in a Chirascan-plus spectropolarimeter equipped with a Peltier system (Applied Photophysics Ltd, Surrey, UK). CD spectra were obtained in a flat quartz cell (path length 0.01 cm) at 293°K using a scan rate of 0.5 nm/sec, in the far-UV range (180 to 260 nm) and are the average of three successive measurements. The spectrum of a solvent blank was subtracted from the raw CD data, and the resulting data were expressed in terms of per-amide molar ellipticity ($deg.cm^{2}.dmol^{-1}$), as calculated per mole of amide groups present and normalized by the molar concentration of peptoid.

General procedure for the solution-phase synthesis

General procedure A: α-peptoid residues synthesis: Submonomer bromine atom substitution with primary amines.

To a solution of *tert*-butyl bromoacetate or ethyl bromoacetate (or benzyl bromoacetate for the synthesis of **II.7** or crude bromoacetyl amide (1.0 equiv, 0.2 M) in EtOAc or THF at room temperature was added Et_3N (2.0 equiv.) followed by the chosen primary amine (4.0 equiv.). After stirring overnight at room temperature, the resulting mixture was diluted with EtOAc (10 mL per mmol of starting material) and filtered, washing the solids with EtOAc. The filtrate was then concentrated under reduced pressure. EtOAc was added to the residue which was then concentrated under reduced pressure. This was repeated twice and the residue was dried in vacuo, yielding the desired crude secondary amine which was used in the next step without further purification.

General procedure B: α-peptoid residues synthesis: Submonomer bromoacetylation.

To a solution of the crude secondary amine (1.0 equiv, 0.2 M) in dry THF (or EtOAc) at -10°C under argon was added Et_3N (1.2 equiv.) and then bromoacetyl bromide (1.05 equiv.). After stirring for 1 h at -10 °C the resulting mixture was diluted with EtOAc (10 mL per mmol of starting material) and the salts were filtered off, washing the solid with EtOAc. The filtrate was then concentrated *in vacuo*, yielding the crude bromoacetyl amide which was purified by flash column chromatography on silica gel.

General procedure C: β-peptoid residues synthesis: aza-Michael step.

To a solution of *tert*-butyl acrylate or crude acrylamide (1.0 equiv, 0.4 M) in MeOH at room temperature under Ar was added the chosen primary amine (3.0 equiv.). After stirring overnight at 50°C, the mixture was concentrated under reduced pressure. EtOAc was added to the residue which was then concentrated under pressure. This was repeated twice and the residue was dried *in vacuo*, yielding the desired crude secondary amine.

General procedure D: β-peptoid residues synthesis: Acylation step.

To a solution of the crude secondary amine (1.0 equiv, 0.2 M) in dry THF at 0°C under Ar was added Et_3N (2.8 equiv.) and then acryloyl chloride (1.4 equiv.). After stirring for 1 h at 0 °C the

resulting mixture was diluted with EtOAc (10 mL per mmol of starting material) and filtered, washing the solids with EtOAc. The filtrate was then concentrated and dried *in vacuo*, yielding the crude acrylamide.

General procedure E: *N*-terminus acetylation of peptoids using acetyl chloride.

To a solution of a peptoid (1 equiv.) and Et_3N (1.4 equiv.) in dry EtOAc (0.2 M) at 0°C under Ar, was added dropwise AcCl (1.2 equiv.) and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The mixture was filtered off, and the solids washed with EtOAc. The filtrate was then concentrated *in vacuo*, yielding the crude *N*-terminal acetylated compound which was purified by flash column chromatography on silica gel

General procedure F: *N*-terminus acetylation of of peptoids using acetic anhydride.

To a solution of a peptoid (1 equiv.) and Et_3N (2 equiv.) in EtOAc (0.2 M) at 0°C under Ar, was added Ac_2O (4 equiv.). After stirring overnight at room temperature, the mixture was filtered off and the solids washed with EtOAc. The filtrate was then concentrated and dried *in vacuo*, yielding the crude *N*-acylated compound.

General procedure G: Deprotection of the *C*-terminus *tert*-butyle ester.

The protected compound (1.0 equiv.) was dissolved into CH_2Cl_2 (0.1-0.3 M) at room temperature under Ar atmosphere and TFA (equal volume of that of CH_2Cl_2) was added. After stirring for 1h at room temperature, the mixture is concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved and concentrated from CH_2Cl_2 (three times) to allow evaporation of TFA.

General procedure H: General procedure for HATU-mediated peptoid cyclisation.

The tertiobutyl ester peptoid was dissolved in a 1:1 mixture of TFA/CH_2Cl_2 at room temperature. After 2 h stirring, solvents were evaporated under reduced pressure. The crude product was dissolved in a mixture CH_2Cl_2/DMF 4:1 (5 mM) at 0°C then DIPEA (2 equiv.) and HATU (1.2 équiv.) were added. The reaction mixture was stirred for 72 h at room temperature. After evaporation of solvents under reduced pressure, the crude material was dissolved in EtOAc (40 mL) and washed with aq. saturated $NaHCO_3$ (3 x 10 mL), saturated aq. NH_4Cl(3 x 10 mL), and brine (10 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure to afford the crude product which was purified by flash chromatography.

General Procedures for Solid Phase

General procedure I: Solid phase submonomer synthesis with 2-chlorotrityl chloride resin.

Oligomer synthesis was performed on a bench top Advanced ChemTech Europe incubator. The 2-chlorotrityl chloride resin (Novabiochem S7532917 806 lot 100–200 mesh; 1.47 mmol g^{-1}, 0.250 g, 0.367 mmol) was swelled in CH_2Cl_2 (2× 20 min). The first submonomer was attached onto the resin by adding bromoacetic acid (1.5 equiv, 0.076 g, 0.551 mmol) in CH_2Cl_2 (0.4 M) and DIPEA (5 equiv, 0.320 mL, 1.83 mmol) at room temperature for 40 min, followed by washing with CH_2Cl_2 (3×2 mL) and then again with DMF (3× 2 mL). A solution of the chosen amine (15 equiv., (for s1tbe-NH_2), 0.75 mL, 2 M/DMF), and 25 equiv., (for *em*-NH_2), 0.58 mL, 2 M/DMF) was added to the bromoacetylated resin. The mixture was left on a shaker platform for 60 min at 40 °C, then the resin was washed with DMF (5×2 mL). Acylation reactions were performed by addition of bromoacetic acid (10 equiv, 0.510 g, 3.67 mmol) in DMF (2 M) and DIC (11 equiv, 0.625 mL, 4.04 mmol) (5 min at 40 °C). Next, the resin was rinsed with DMF (5 × 2 mL). Peptoids were elongated by this iterative acylation/substitution method until the desired chain length was attained. The cleavage was performed by treating the resin, previously washed with DCM (6 × 2 mL), twice times with a solution of HFIP in CH_2Cl_2 (2M) (22,4 equiv.) at room temperature for 30 min each time. The resin was then filtered off, washed with CH_2Cl_2 and the combined filtrates were concentrated *in vacuo*.

General procedure J: Solid phase submonomer synthesis with Rink amide MBHA resin.

All steps were carried out manually in 5 mL plastic fritted syringes fitted with a stopcock. The syringes were placed on a benchtop orbital shaker for reaction incubations. Peptoids were synthesized on polystyrene resin with an Fmoc-protected Rink amide MBHA linker (Novabiochem 100-200 mesh; 0.52 mmol g^{-1}). The Fmoc-protected resin (0.150 g, 0.078 mmol) was swollen in DMF (2 mL) for 10 min. The swelling was repeated (2x). The Fmoc group was removed by soaking the resin in a 20% piperidine/DMF solution for 15 min at rt after which time the resin was washed with DMF (5×2 mL) and drained. The deprotection reaction was repeated (1x). A solution of bromoacetic acid (65 mg, 0.46 mmol, 6 equiv) in DMF (1.2 mL) was added to the deprotected resin, followed by a solution of DIC (0.1 mL, 0.63 mmol, 8 equiv) in DMF (0.3 mL). The reaction was heated at 40 °C under stirring for 10 min. This acylation step was repeated (1x) when the growing chain was ended by a bulky *N-tert*butylethyl group. The resin was filtered, washed with DMF (5×2 mL) and drained. A solution of amine (for s1tbe

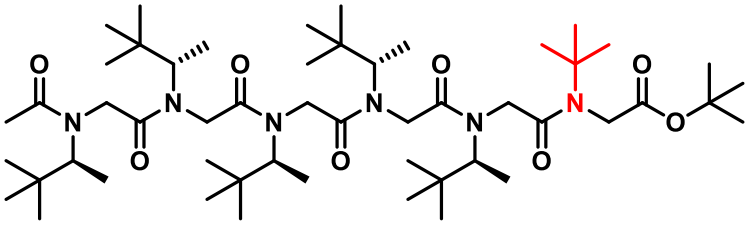
0.16 mL / 0.6 mL DMF 1.17 mmol, 15 equiv; for em 0.124 mL/ 0.6 mL DMF, 1.95 mmol, 25 equiv) added to the resin, and the reaction mixture was agitated at 40 °C for 1 h. This step was repeated (1x) in the case of a substitution by the (2S)-3,3-dimethylbutan-2amine. The resin was filtered, washed with DMF (5×2 mL) and drained. This 2-steps sequence of acylation and substitution was repeated until the target oligomer was obtained. After the elongation steps, the resin was washed with CH_2Cl_2 (5 x 2 mL) and drained. The peptoid was cleaved from the resin by stirring in 95% trifluoroacetic acid/CH_2Cl_2 (2 mL) for 10 min at rt. This cleavage procedure was repeated (1x). The resin was washed with CH_2Cl_2 (2 x 2 mL) and the filtrate evaporated under reduced pressure. The residual TFA was eliminated by adding CH_2Cl_2 (5 mL) and evaporation. This was repeated (4x). Identity of the peptoids was controlled by LC-MS (UV detection at 220 nm). The crude oligomers were acetylated in solution. The peptoid was dissolved in EtOAc (0.2 M) and cooled to 0 °C under Ar. Et_3N (2.0 equiv.) was added to the stirring solution of amine, followed by addition of acetic anhydride (4 equiv.) under Ar. After 2 h at 0 °C, the mixture was allowed to stand overnight at room temperature. The mixture was filtered, and the solids washed with EtOAc. The filtrate was then concentrated in vacuo, yielding the crude *N*-acetylated compound which was purified by flash column chromatography on silica gel. Purity was determined by HPLC (UV detection at 220 nm), and the product identity was confirmed by HRMS before CD and NMR analyses.

Experimental procedures and compounds characterisations chapter II

Analytical RP-HPLC of compounds **II.1-II.16** were perfomed on a Nucleodur® C4 ec column: 4.6 mm x 250 mmm, 5µm 300 Å, (Macherey-Nagel).

α-Hexapeptoid (II.1)

Ac-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*tBu-O*t*Bu



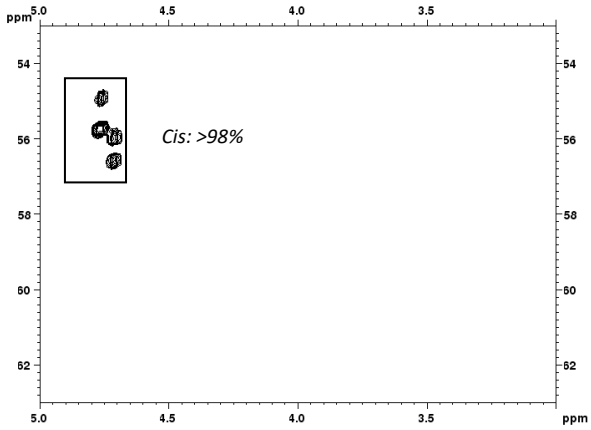
$C_{52}H_{98}N_6O_8$
MW= 935,39 g/mol

The peptoid **II.1** was synthesized in 12 steps from *tert*-butyl bromoacetate (390 mg, 2.0 mmol) according to **General Procedures A** and **B** for the submonomer elongation steps and **General Procedure E** for the final *N*-terminal acetylation. Peptoid **II.1** was isolated as a white solid after purification by flash column chromatography on silica gel. (89 mg, 0.095 mmol).

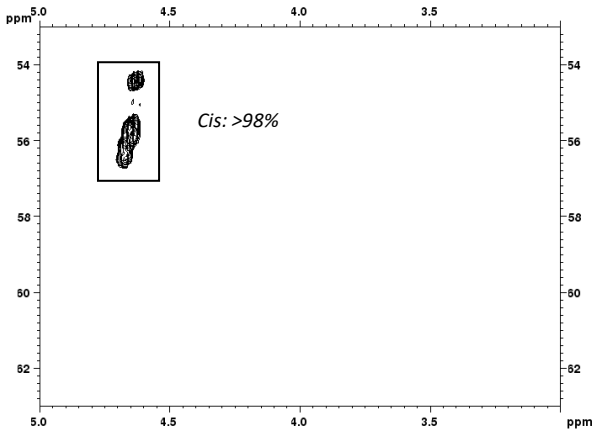
TLC: R_f = 0.54 (100% EtOAc).
M.p. 228 °C.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.82-1.06 (m, 60H, $CH(CH_3)C(CH_3)_3$), 1.37, 1.42 (2×s, 9H, N*t*Bu), 1.49, 1.51 (2×s, 9H, CO_2*t*Bu), 2.05-2.07 (2×s, 3H, $COCH_3$) 3.68-4.26 (m, 12H, NCH_2CO), 4.62-4.79 (m, 5H, H methyne *cis* rotamer).

2D-HSQCAD spectrum of the methyne region [C*H*(CH_3)C(CH_3)$_3$)].

Hexamer II.1 ($CDCl_3$)

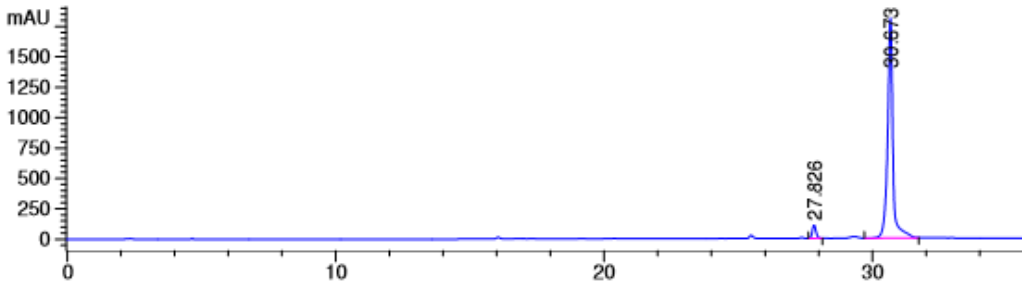


Hexamer II.1 (CD_3CN)



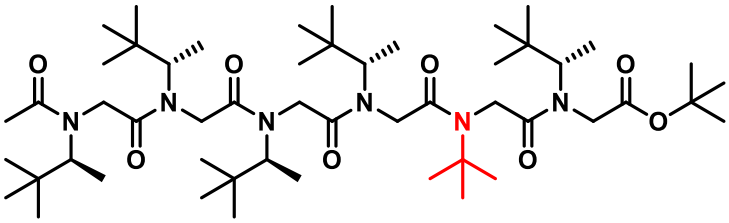
HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd for $C_{52}H_{99}N_6O_8$ $[M+H]^+$ 935.7518; found 935.7525.

Analytical HPLC purity 96%.



α-Hexapeptoid (II.2)

Ac-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*Nt*Bu-*N*s1tbe-O*t*Bu.



$C_{52}H_{98}N_6O_8$
MW= 935,39 g/mol

The peptoid **II.2** was synthesized in 12 steps from *tert*-butyl bromoacetate (390 mg, 2.0 mmol) according to **General Procedures A** and **B** for the submonomer elongation steps and **General Procedure E** for the final *N*-terminal acetylation. Peptoid **II.2** was isolated as a white solid after purification by flash column chromatography on silica gel. (350 mg, 0.374 mmol).

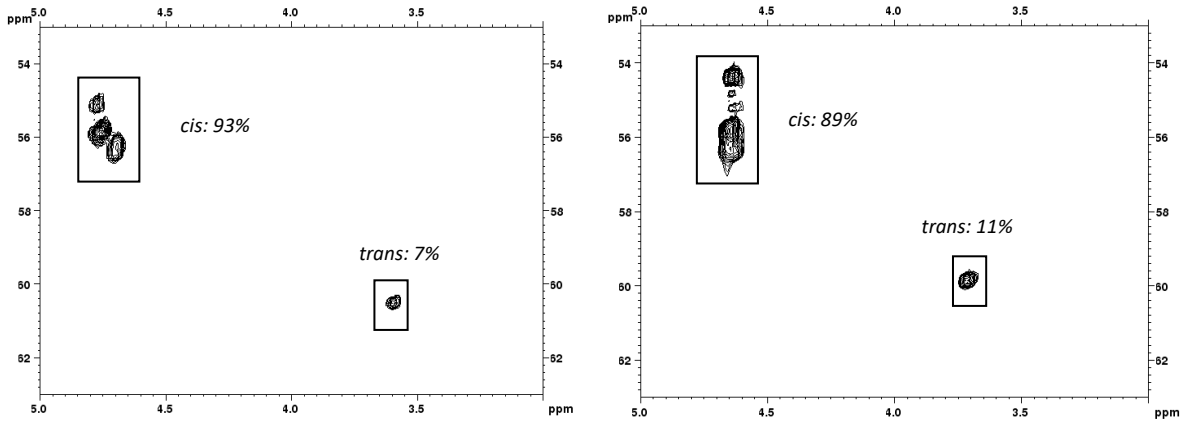
TLC: R_f = 0.64 (100% EtOAc).

M.p. 169°C.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.81-1.35 (m, 60H, $CH(CH_3)C(CH_3)_3$), 1.41 (s, 9H, N*t*Bu), 1.45, 1.50 (2×s, 9H, CO_2*t*Bu), 2.10, (s, 3H, $COCH_3$), 3.61-4.44 (m, 12.37H, NCH_2CO and H methyne *trans* rotamer), 4.64-4.80 (m, 4.63H, H methyne *cis* rotamer).

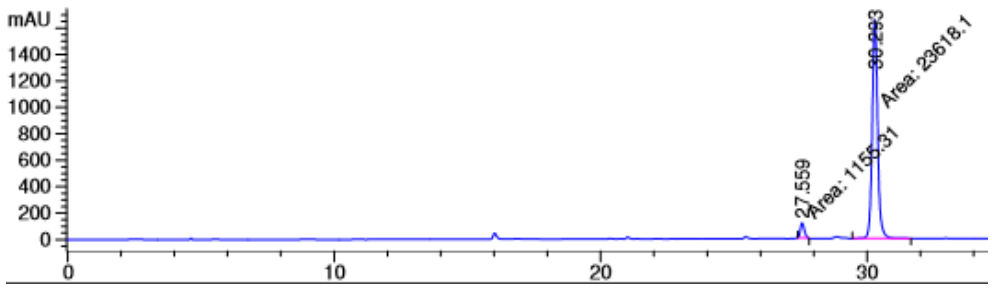
2D-HSQCAD spectrum of the methyne region [$CH(CH_3)C(CH_3)_3$)].

Hexamer II.2 ($CDCl_3$) **Hexamer II.2 (CD_3CN)**



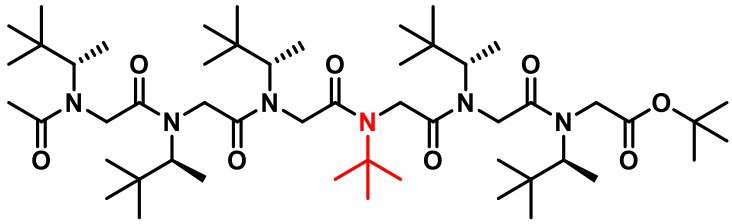
HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd for $C_{52}H_{99}N_6O_8$ $[M+H]^+$: 935.7518; found: 935.7524.

Analytical HPLC purity 95%.



α-Hexapeptoid (II.3)

Ac-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*t*Bu*-*N*s1tbe-*N*s1tbe-O*t*Bu



$C_{52}H_{98}N_6O_8$
MW= 935,39 g/mol

The peptoid **II.3** was synthesized in 12 steps from *tert*-butyl bromoacetate (150 mg, 0.77 mmol) according to **General Procedures A** and **B** for the submonomer elongation steps and **General Procedure E** for the final *N*-terminal acetylation. Peptoid **II.3** was isolated as a white solid after purification by flash column chromatography on silica gel. (72 mg, 0.077mmol).

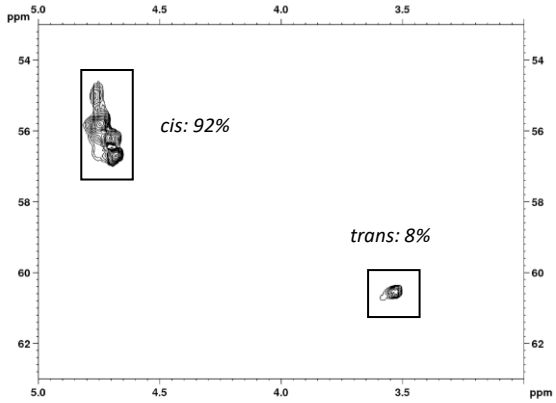
TLC: R_f = 0.74 (100% EtOAc).

M.p. 179 °C.

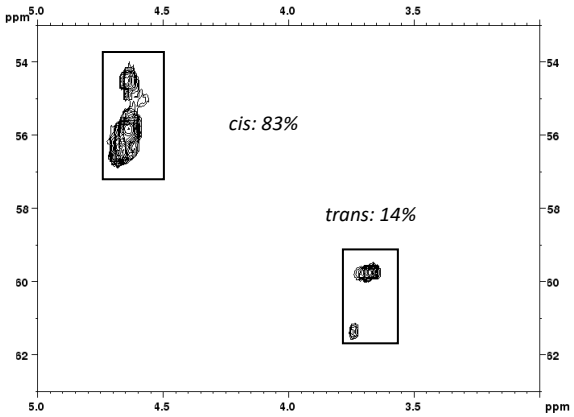
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.73-1.30 (m, 60H, CH(C*H*$_3$)C(C*H*$_3$)$_3$), 1.38 (s, 9H, N*t*Bu), 1.42, 1.52 (2×s, 9H, CO_2*t*Bu), 2.05-2.15 (m, 3H, $COCH_3$), 3.46-4.26 (m, 12.56H, NCH_2CO and H methyne *trans* rotamer), 4.61 -4.81 (m, 4.44H, H methyne *cis* rotamer).

2D-HSQCAD spectrum of the methyne region [C*H*(CH_3)C(CH_3)$_3$)].

Hexamer II.3 ($CDCl_3$)

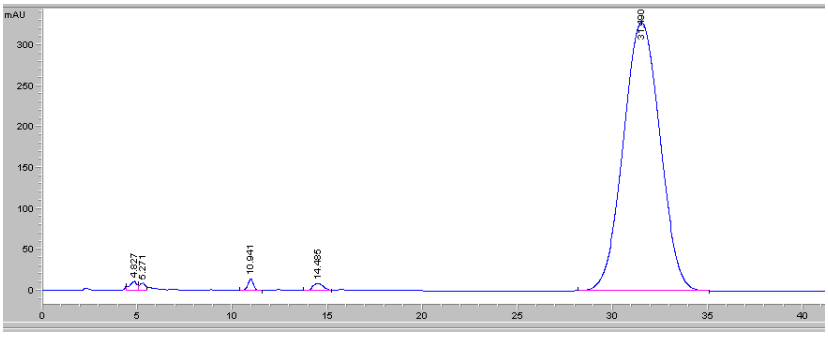


Hexamer II.3 (CD_3CN)



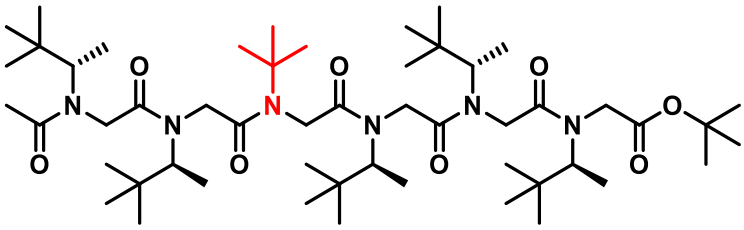
HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd for $C_{52}H_{99}N_6O_8$ $[M+H]^+$: 935.7518; found: 935.7516.

Analytical HPLC purity 97%.



α-Hexapeptoid (II.4)

Ac-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*tBu-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-O*t*Bu



$C_{52}H_{98}N_6O_8$
MW= 935,39 g/mol

The peptoid **II.4** was synthesized in 12 steps from *tert*-butyl bromoacetate (164 mg, 0.84 mmol) according to **General Procedures A** and **B** for the submonomer elongation steps and **General Procedure E** for the final *N*-terminal acetylation. Peptoid **4** was isolated as white solid after purification by flash column chromatography on silica gel. (44 mg, 0.047mmol).

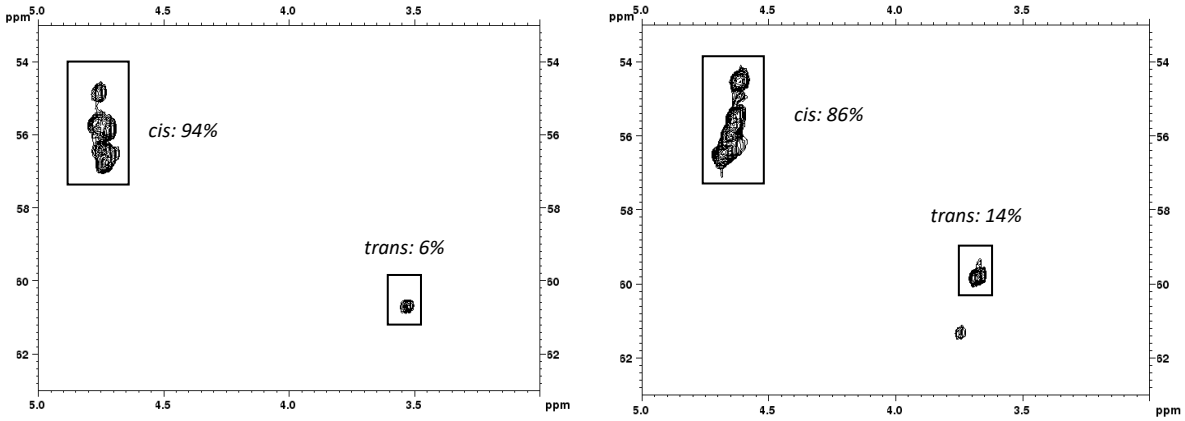
TLC: R_f = 0.60 (100% EtOAc).

M.p. 141 °C.

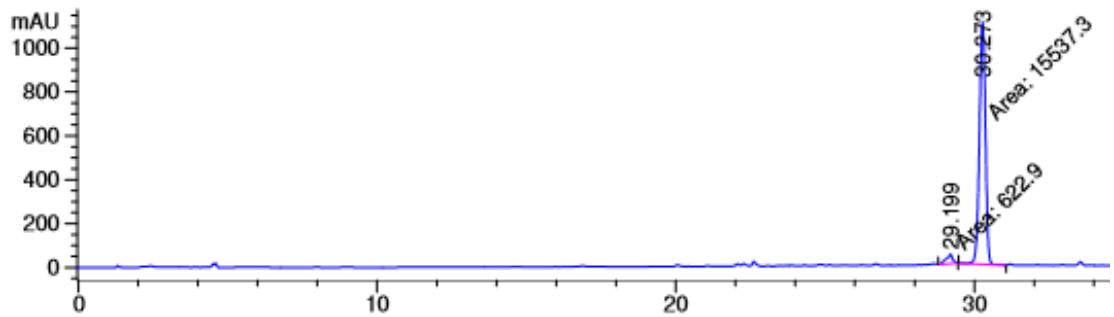
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.81-1.10 (m, 60H, $CH(CH_3)C(CH_3)_3$), 1.41 (s, 9H, N*t*Bu), 1.46, 1.51 (2×s, 9H, CO_2*t*Bu), 2.02, 2.08, (2×s, 3H, $COCH_3$), 3.61-4.44 (m, 12.54H, NCH_2CO and H methyne *trans* rotamer), 4.64-4.80 (m, 4.46H, H methyne *cis* rotamer).

2D-HSQCAD spectrum of the methyne region [$CH(CH_3)C(CH_3)_3$)].

Hexamer II.4 ($CDCl_3$) **Hexamer II.4 (CD_3CN)**

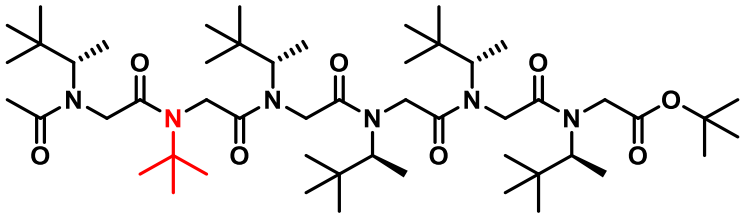


HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd for $C_{52}H_{99}N_6O_8$ $[M+H]^+$: 935.7518; found: 935.7495. **Analytical HPLC** purity 96%.



α-Hexapeptoid (II.5)

Ac-*N*s1tbe-*N*t*Bu*-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-O*t*Bu



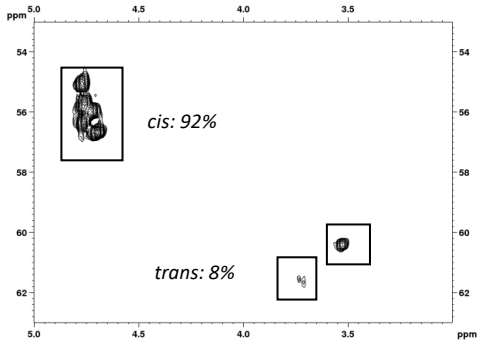
$C_{52}H_{98}N_6O_8$
MW= 935,39 g/mol

The peptoid **II.5** was synthesized in 12 steps from *tert*-butyl bromoacetate (134 mg, 0.68 mmol) according to **General Procedures A** and **B** for the submonomer elongation steps and **General Procedure E** for the final *N*-terminal acetylation. Peptoid **II.5** was isolated as a white solid after purification by flash column chromatography on silica gel. (142 mg, 0.15 mmol).

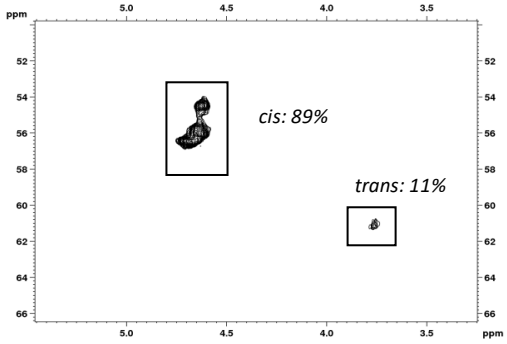
TLC: R_f = 0.70 (100% EtOAc).
M.p. 160 °C.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.81-1.08 (m, 59.2H, CH(C*H*$_3$)C(C*H*$_3$)$_3$), 1.33 (d, *J*= 7.3 Hz, 0.8H, CH(C*H*$_3$)C(CH$_3$)$_3$ *trans* rotamer), 1.39 (s, 2.5H, CO_2*t*Bu), 1.42 (s, 9H, N*t*Bu), 1.51 (s, 6.5H, CO_2*t*Bu), 1.98- 2.22 (3H, $COCH_3$), 3.5-4.37 (m, 12.54H, NCH_2CO and H methyne *trans* rotamer), 4.50-4.90 (m, 4.46H, H methyne *cis* rotamer).

2D-HSQCAD spectrum of the methyne region [C*H*(CH$_3$)C(CH$_3$)$_3$)].

Hexamer II.5 ($CDCl_3$)

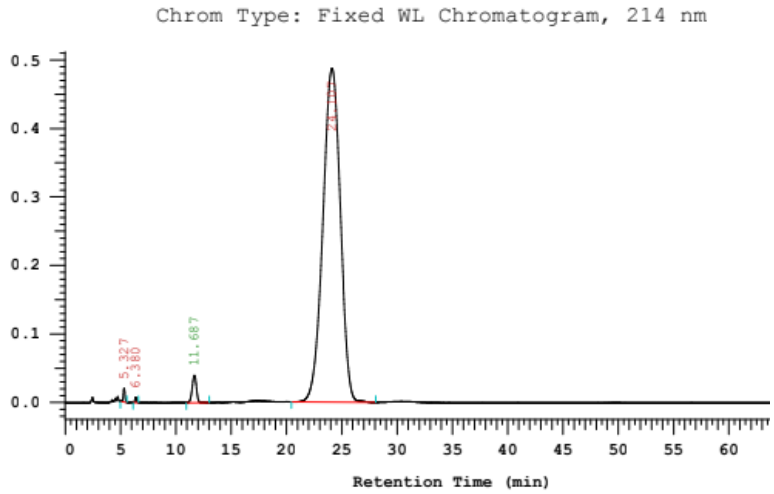


Hexamer II.5 (CD_3CN)



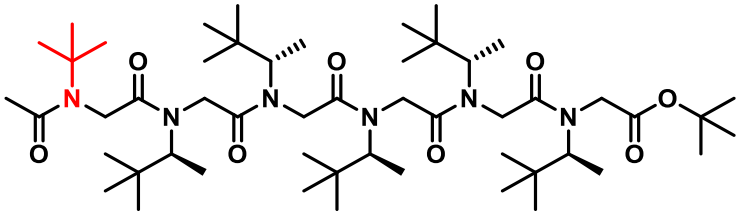
HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd for $C_{52}H_{98}N_6O_8Na$ $[M+Na]^+$: 957.7339; found: 957.7305.

Analytical HPLC purity 98%.



α-Hexapeptoid (II.6)

Ac-*Nt*Bu-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-O*t*Bu



$C_{52}H_{98}N_6O_8$
MW= 934,74 g/mol

The peptoid **II.6** was synthesized in 12 steps from *tert*-butyl bromoacetate (97 mg, 0.50 mmol) according to **General Procedures A** and **B** for the submonomer elongation steps and **General Procedure E** for the final *N*-terminal acetylation. Peptoid **II.6** was isolated as a solid after purification by flash column chromatography on silica gel. (149 mg, 0.16 mmol).

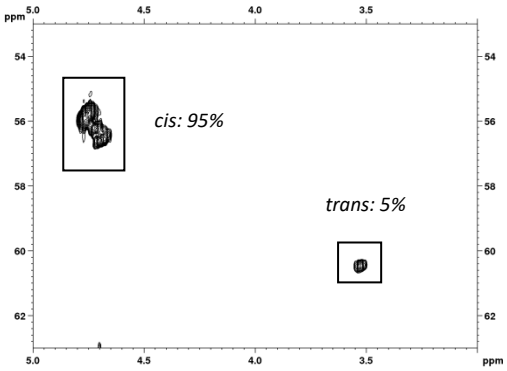
TLC: R_f = 0.70 (100% EtOAc).

M.p. 148 °C.

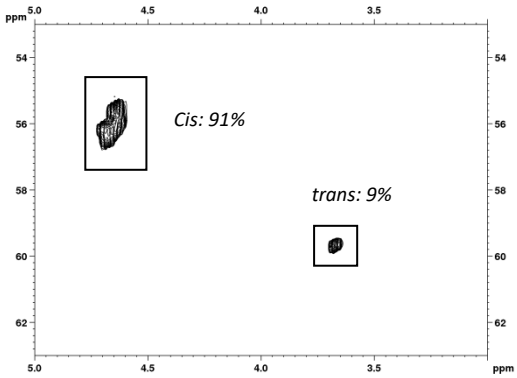
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.82-1.08 (m, 59.1H, $CH(CH_3)C(CH_3)_3$ and $CH(CH_3)C(CH_3)_3$ *cis* rotamer), 1.33 (d, *J*= 6.8 Hz, 0.8H, $CH(CH_3)C(CH_3)_3$ *trans* rotamer), 1.40-1.54 (m, 18H, *Nt*Bu and CO_2*t*Bu), 1.98-2.21 (m, 3H, $COCH_3$), 3.46-4.28 (m, 12.50H, NCH_2CO and H methyne *trans* rotamer), 4.62-4.79 (m, 4.50H, H methyne *cis* rotamer).

2D-HSQCAD spectrum of the methyne region [$CH(CH_3)C(CH_3)_3$)].

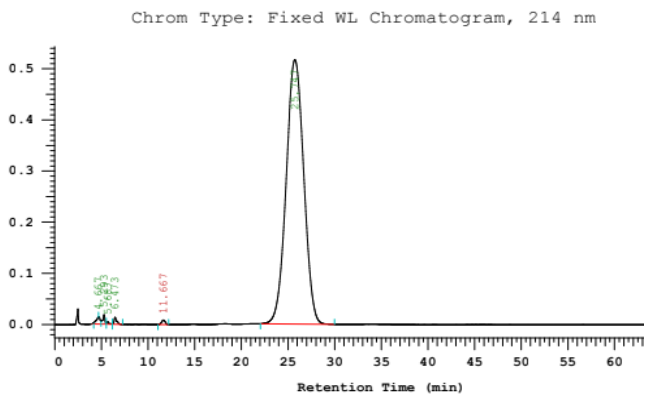
Hexamer II.6 ($CDCl_3$)



Hexamer II.6 (CD_3CN)

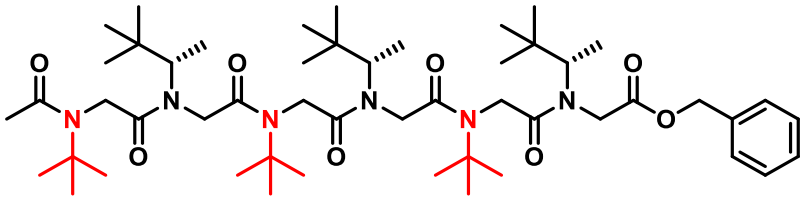


HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd for $C_{52}H_{99}N_6O_8$ $[M+H]^+$: 935.7518; found: 935.7491. **Analytical HPLC** purity 98%.



α-Hexapeptoid (II.7)

Ac-*Nt*Bu-*N*s1tbe-*Nt*Bu-*N*s1tbe-*Nt*Bu-*N*s1tbe-OBn



$C_{51}H_{88}N_6O_8$
MW= 913,29 g/mol

The peptoid **II.7** was synthesized in 12 steps from benzyl bromoacetate (452 mg, 1.97 mmol) according to **General Procedures A** and **B** for the submonomer elongation steps and **General Procedure E** for the final *N*-terminal acetylation. Peptoid **II.7** was isolated as a white solid after purification by flash column chromatography on silica gel. (110 mg, 0.12 mmol).

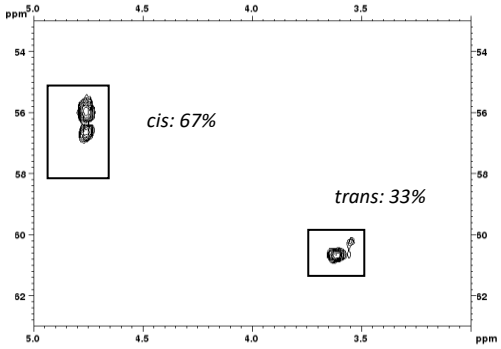
TLC: R_f = 0.85 (100% EtOAc).

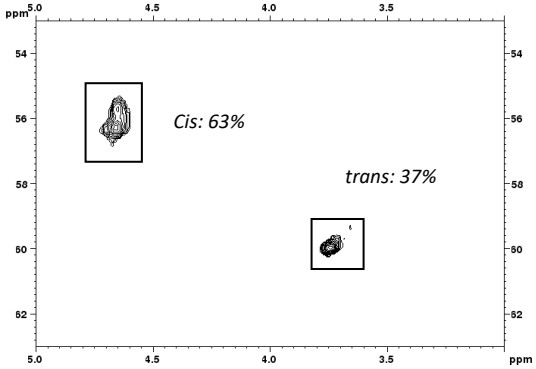
M.p. 135°C.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.73-1.18 (m, 33H, $CH(CH_3)C(CH_3)_3$ and $CH(CH_3)C(CH_3)_3$ *cis* rotamer), 1.22-1.32 (m, 3H, $CH(CH_3)C(CH_3)_3$ *trans* rotamer), 1.33-1.53 (m, 27H, *Nt*Bu), 1.95-2.16 (m, 3H, $COCH_3$), 3.25-4.56 (m, 13.0H, NCH_2CO and H methyne *trans* rotamer), 4.74 (s, 2H, OCH_2Ph), 5.01-5.31 (m, 2.0H, H methyne *cis* rotamer), 7.28-7.45 (m, 5H, Ph).

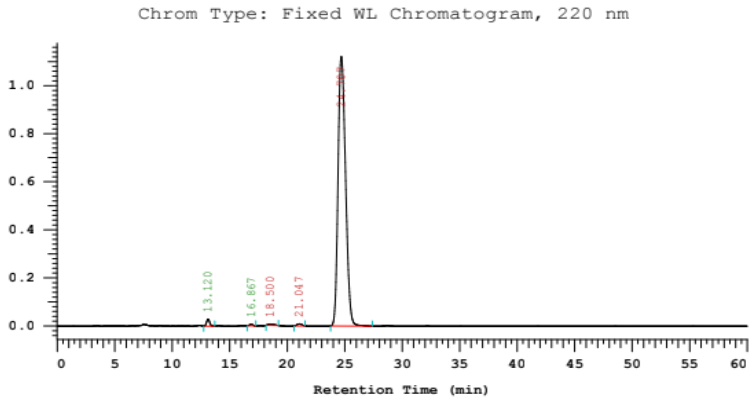
2D-HSQCAD spectrum of the methyne region [$CH(CH_3)C(CH_3)_3$)].

Hexamer II.7 ($CDCl_3$) **Hexamer II.7 (CD_3CN)**



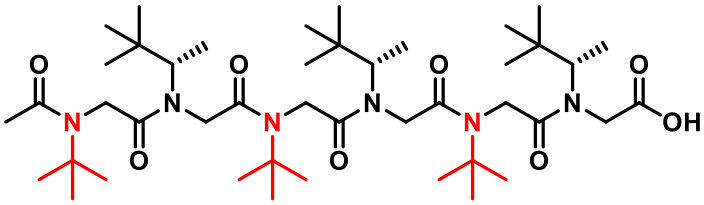


HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd for $C_{51}H_{89}N_6O_8$ $[M+H]^+$: 913.6736; found: 913.6724 **Analytical HPLC** purity 98%.



α-Hexapeptoid (II.8)

Ac-*Nt*Bu-*N*s1tbe-*Nt*Bu-*N*s1tbe-*Nt*Bu-*N*s1tbe-OH



$C_{44}H_{82}N_6O_8$
MW= 823,17 g/mol

To a solution of peptoid **II.7** (50 mg, 0.055 mmol) in MeOH (5 mL), carefully purged with argon was added a catalytic amount of 10% Pd/C (5 mg). The suspension was then stirred

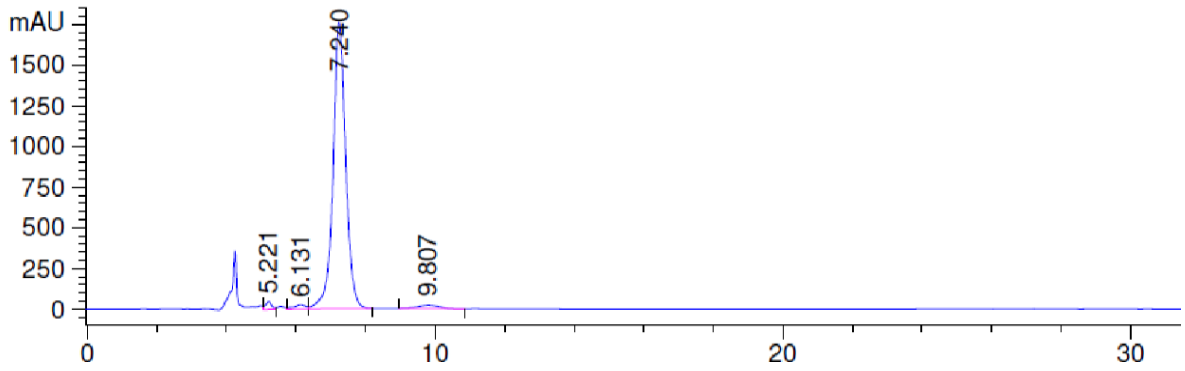
for 30 min under an atmosphere of hydrogen. The mixture was filtered through a plug of celite which was rinsed with MeOH. The solvent was removed *in vacuo* to yield peptoid **II.8** as a white solid after purification by flash column chromatography on silica gel. (45.5 mg, 0.054 mmol).

TLC: R_f = 0.50 (100% EtOAc).

M.p. 214 °C.

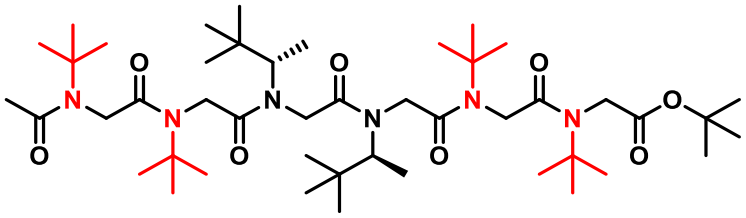
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.78-1.13 (m, 34.1H, $CH(CH_3)C(CH_3)_3$ and $CH(CH_3)C(CH_3)_3$ *cis* rotamer), 1.23-1.51 (m, 28.9H, *Nt*Bu and $CH(CH_3)C(CH_3)_3$ *trans* rotamer), 2.01-2.34 (m, 3H, $COCH_3$), 3.29-4.51 (m, 12.63H, NCH_2CO and H methyne *trans* rotamer), 4.58-4.80 (m, 2.37H, H methyne *cis* rotamer), 11.64 (sl, 1H, CO_2H).

HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd for $C_{44}H_{83}N_6O_8$ $[M+H]^+$: 823.6266; found: 823.6267. **Analytical HPLC** purity 96%.



α-Hexapeptoid (II.9)

Ac-*Nt*Bu-*Nt*Bu-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*Nt*Bu-*Nt*Bu-O*t*Bu



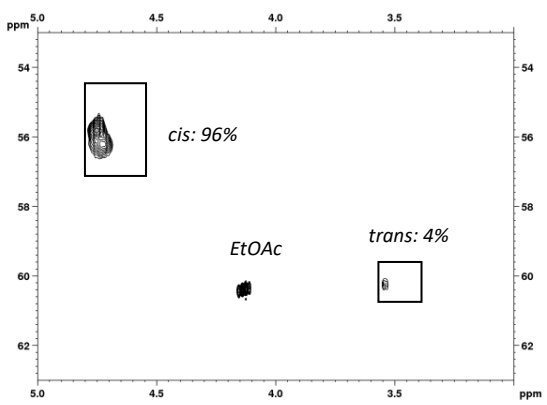
$C_{46}H_{86}N_6O_8$
MW= 851,22 g/mol

The peptoid **II.9** was synthesized in 12 steps from *tert*-butyl bromoacetate (264 mg, 1.35 mmol) according to **General Procedures A** and **B** for the submonomer elongation steps and **General Procedures E** for the final *N*-terminal acetylation. Peptoid **II.9** was isolated as a white solid after purification by flash column chromatography on silica gel. (248 mg, 0.29 mmol).

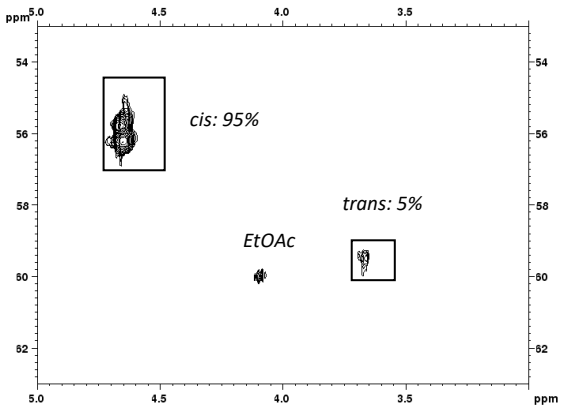
TLC: R_f = 0.84 (100% EtOAc).
M.p. 144 °C.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.84-0.94 (m, 18H, $CH(CH_3)C(CH_3)_3$), 0.98-1.07 (m, 6H $CH(CH_3)C(CH_3)_3$ *cis* rotamer), 1.35-1.46 (m, 36H, N*t*Bu), 1.50 (s, 9H, CO_2*t*Bu), 1.88- 2.04 (m, 3H, $COCH_3$), 3.37-4.40 (m, 13 H, NCH_2CO), 4.57-4.79 (m, 2H, H methyne *cis* rotamer).

2D-HSQCAD spectrum of the methyne region [$CH(CH_3)C(CH_3)_3$)].

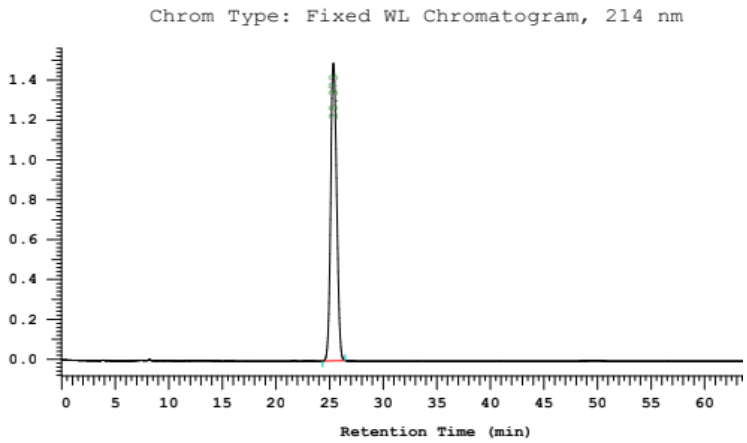
Hexamer II.9 ($CDCl_3$)



Hexamer II.9 (CD_3CN)

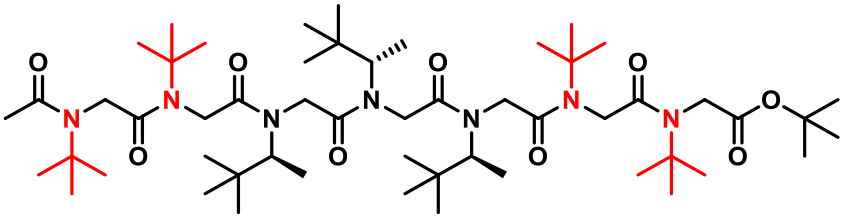


HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd for $C_{46}H_{87}N_6O_8$ $[M+H]^+$: 851.6580; found: 851.6578. **Analytical HPLC** purity 99%.



α-Heptapeptoid (II.10)

Ac-*Nt*Bu-*Nt*Bu-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*Nt*Bu-*Nt*Bu-O*t*Bu



$C_{54}H_{101}N_7O_9$
MW= 992,44 g/mol

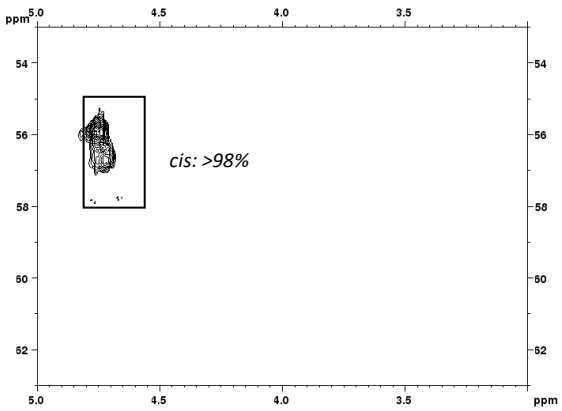
The peptoid **II.10** was synthesized in 14 steps from *tert*-butyl bromoacetate (264 mg, 1.35 mmol) according to **General Procedures A** and **B** for the submonomer elongation steps and **General Procedure E** for the final *N*-terminal acetylation. Peptoid **II.10** was isolated as a white foam after purification by flash column chromatography on silica gel. (178 mg, 0.18 mmol).

TLC: R_f = 0.80 (100% EtOAc).

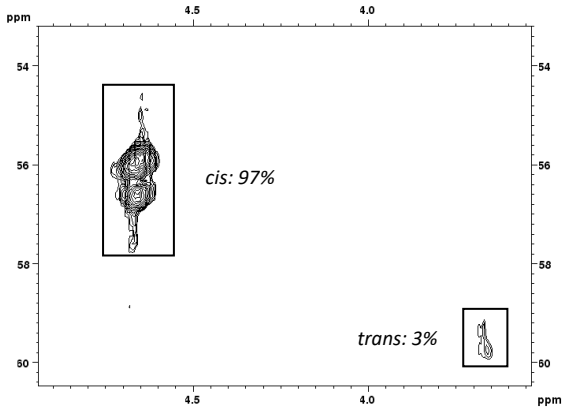
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.84-1.08 (m, 36H, $CH(CH_3)C(CH_3)_3$ and $CH(CH_3)C(CH_3)_3$ *cis* rotamer), 1.36-1.47 (m, 36H, N*t*Bu), 1.51 (s, 9H, CO_2*t*Bu), 1.90- 2.10 (m, 3H, $COCH_3$), 3.70-4.37 (m, 14 H, NCH_2CO), 4.61-4.86 (m, 3H, H methyne *cis* rotamer).

2D-HSQCAD spectrum of the methyne region [$CH(CH_3)C(CH_3)_3$)].

Heptamer II.10 ($CDCl_3$)

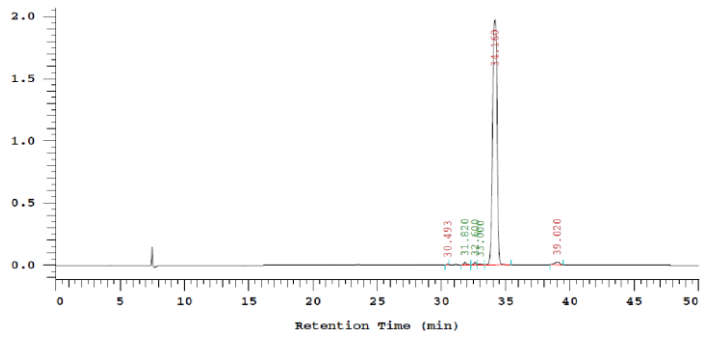


Heptamer II.10 (CD_3CN)



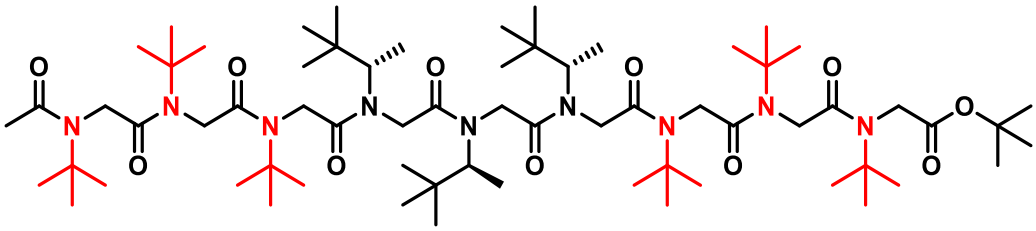
HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calculated for $C_{54}H_{101}N_7O_9Na$ $[M+Na]^+$: 1014.7553; found: 1014.7476.

Analytical HPLC purity 97%.



α-Nonapeptoid (II.11)

Ac-*Nt*Bu-*Nt*Bu-*Nt*Bu-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*Nt*Bu-*Nt*Bu-*Nt*Bu-O*t*Bu



$C_{66}H_{123}N_9O_{11}$
MW= 1218,76 g/mol

The peptoid **II.11** was synthesized in 17 steps from *tert*-butyl bromoacetate (264 mg, 1.35 mmol) according to **General Procedures A** and **B** for the submonomer elongation steps and **General Procedure E** for the final *N*-terminal acetylation. Peptoid **II.11** was isolated as a white solid after purification by flash column chromatography on silica gel. (252 mg, 0.21 mmol).

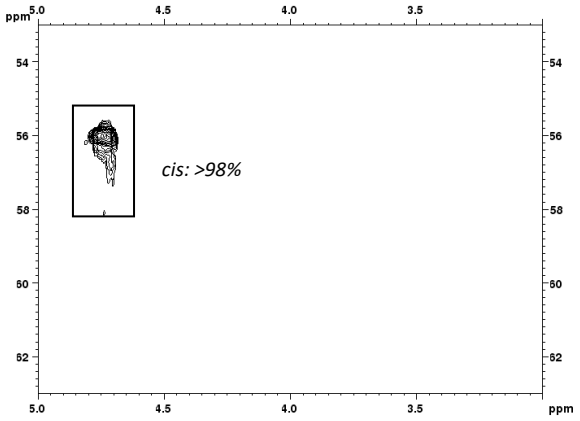
TLC: R_f = 0.87 (100% EtOAc).

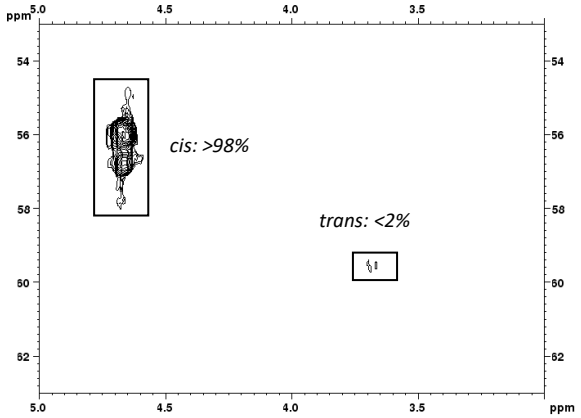
M.p. 166 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.81-1.08 (m, 36H, $CH(CH_3)C(CH_3)_3$ and $CH(CH_3)C(CH_3)_3$ *cis* rotamer), 1.32-1.49 (m, 54H, N*t*Bu), 1.52 (s, 9H, CO_2*t*Bu), 1.89- 2.10 (m, 3H, $COCH_3$), 3.42-4.39 (m, 14 H, NCH_2CO), 4.62-4.82 (m, 3H, H methyne *cis* rotamer).

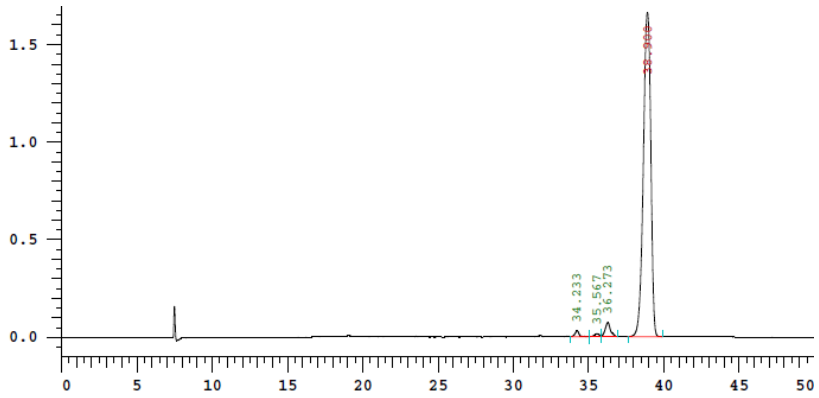
2D-HSQCAD spectrum of the methyne region [$CH(CH_3)C(CH_3)_3$)].

Nonamer II.11 ($CDCl_3$) **Nonamer II.11 (CD_3CN)**



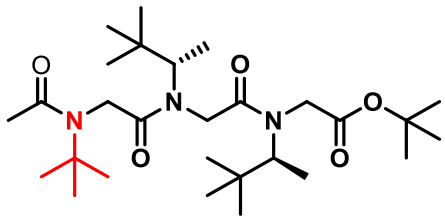


HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd for $C_{66}H_{124}N_9O_{11}$ $[M+H]^+$: 1218.9342; found: 1218.9441. **Analytical HPLC** purity 95%.



α-peptoid (II.12)

Ac-*Nt*Bu-*N*s1tbe-*N*s1tbe-O*t*Bu



$C_{28}H_{53}N_3O_5$
MW= 511,74 g/mol

The peptoid **II.12** was synthesized in 6 steps from *tert*-butyl bromoacetate (74 mg, 0.38 mmol) according to **General Procedures A** and **B** for the submonomer elongation steps and **General Procedure E** for the final *N*-terminal acetylation. Peptoid **II.12** was isolated as a white solid after purification by flash column chromatography on silica gel. (94 mg, 0.18 mmol).

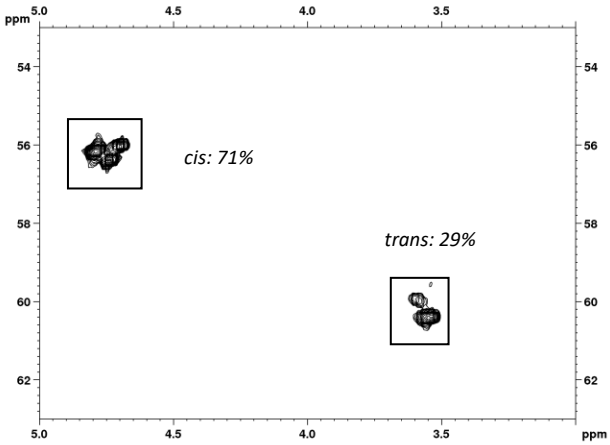
TLC: R_f = 0.48 (60:40 EtOAc/cyclohexane).

M.p. 200-201 °C

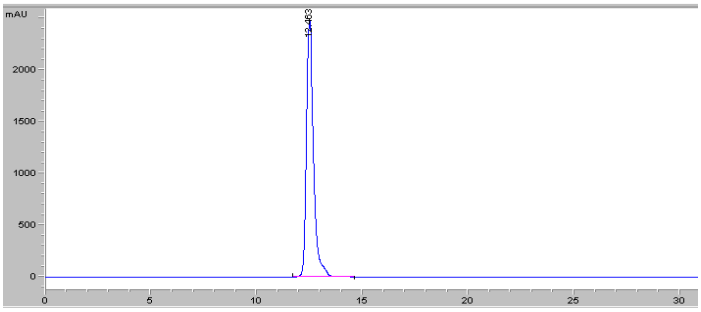
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.84-1.10 (m, 21.9H, $CH(CH_3)C(CH_3)_3$ and $CH(CH_3)C(CH_3)_3$ *cis* rotamer), 1.21-1.28 (m, 2.1H, $CH(CH_3)C(CH_3)_3$ *trans* rotamer), 1.39-1.52 (m, 18H, *Nt*Bu and CO_2*t*Bu), 1.93-2.06 (m, 3H, $COCH_3$), 3.48-3.61 (m, 0.70H, H methyne *trans* rotamer), 3.70-4.36 (m, 6H, NCH_2CO), 4.64-4.82 (m, 1.30H, H methyne *cis* rotamer).

2D-HSQCAD spectrum of the methyne region [$CH(CH_3)C(CH_3)_3$)].

Trimer II.12 ($CDCl_3$)

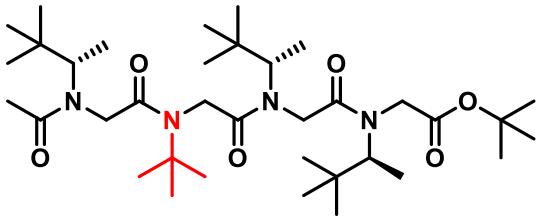


HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd for $C_{28}H_{54}N_3O_5$ $[M+H]^+$: 512.4058; found: 512.4059. **Analytical HPLC** purity 99%.



α-Tetrapeptoid (II.13)

Ac-*N*s1tbe-*Nt*Bu-*N*s1tbe-*N*s1tbe-O*t*Bu



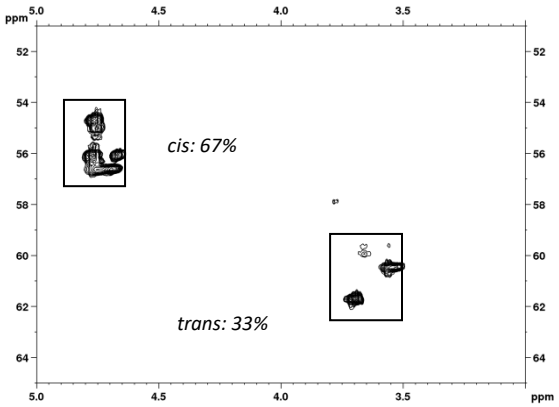
$C_{36}H_{68}N_4O_6$
MW= 652,96 g/mol

The peptoid **II.13** was synthesized in 8 steps from *tert*-butyl bromoacetate (70 mg, 0.36 mmol) according to **General Procedures A** and **B** for the submonomer elongation steps and **General Procedure E** for the final *N*-terminal acetylation. Peptoid **II.13** was isolated as a white solid after purification by flash column chromatography on silica gel. (56 mg, 0.08 mmol).

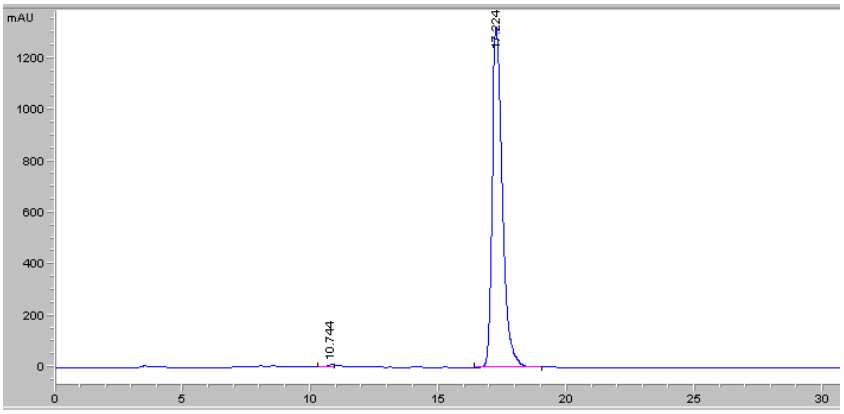
TLC: R_f = 0.53 (60:40 EtOAc/cyclohexane).
M.p. 118 °C.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.84-1.10 (m, 33.06H, $CH(CH_3)C(CH_3)_3$ and $CH(CH_3)C(CH_3)_3$ *cis* rotamer), 1.22-1.32 (m, 2.94H, $CH(CH_3)C(CH_3)_3$ *trans* rotamer), 1.35-1.55 (m, 18H, *Nt*Bu and CO_2*t*Bu), 1.89-2.06 (m, 2.02H, $COCH_3$), 2.11-2.18 (m, 0.98H, $COCH_3$), 3.34-4.41 (m, 8.98H, NCH_2CO and H methyne *trans* rotamer), 4.61-4.81 (m, 2.02H, H methyne *cis* rotamer).

2D-HSQCAD spectrum of the methyne region [$CH(CH_3)C(CH_3)_3$)].

Tetramer II.13 ($CDCl_3$)

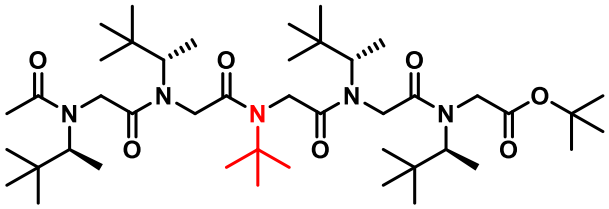


HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd for $C_{36}H_{69}N_4O_6$ $[M+H]^+$: 653.5211; found: 653.5214. **Analytical HPLC** purity 99%.



α-Pentapeptoid (II.14)

Ac-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*tBu-*N*s1tbe-*N*s1tbe-O*t*Bu



$C_{44}H_{83}N_5O_7$
MW= 794,17 g/mol

The peptoid **II.14** was synthesized in 10 steps from *tert*-butyl bromoacetate (96 mg, 0.49 mmol) according to **General Procedures A** and **B** for the submonomer elongation steps and

General Procedure E for the final *N*-terminal acetylation. Peptoid **II.14** was isolated as a white solid after purification by flash column chromatography on silica gel. (67mg, 0.08 mmol).

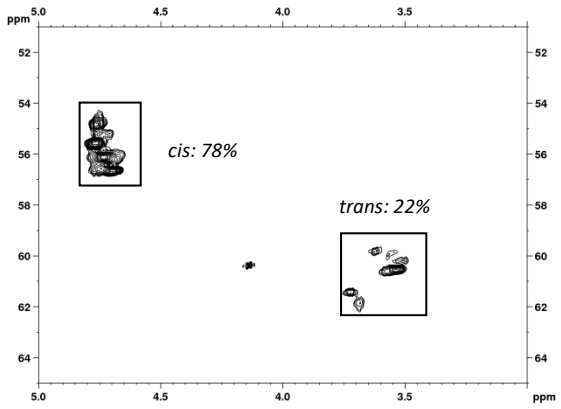
TLC: R_f = 0.60 (100% EtOAc).

M.p. 224-225 °C.

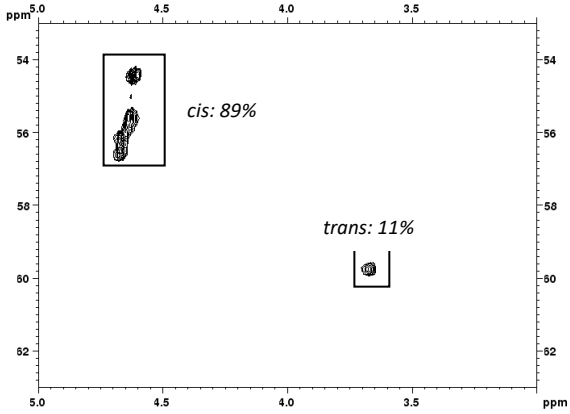
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.78-1.12 (m, 45.36H, $CH(CH_3)C(CH_3)_3$ and $CH(CH_3)C(CH_3)_3$ *cis* rotamer), 1.22-1.60 (m, 20.64H, *Nt*Bu and CO_2*t*Bu and $CH(CH_3)C(CH_3)_3$ *trans* rotamer), 1.92-2.08 (m, 2.31H, $COCH_3$), 2.12-2.24 (m, 0.69H, $COCH_3$), 3.34-4.46 (m, 10.88H, NCH_2CO and H methyne *trans* rotamer), 4.60-4.86 (m, 3.12H, H methyne *cis* rotamer).

2D-HSQCAD spectrum of the methyne region [$CH(CH_3)C(CH_3)_3$)].

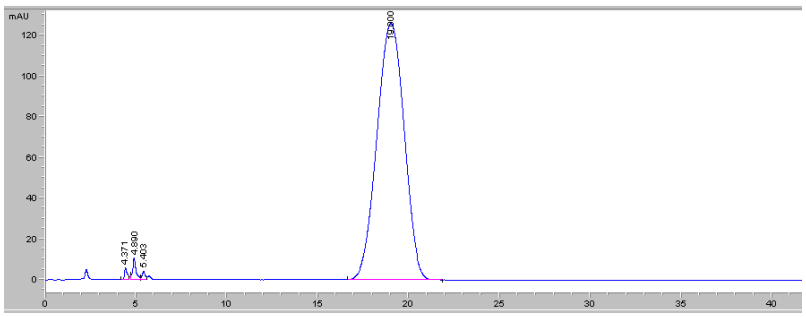
Pentamer II.14 ($CDCl_3$)



Pentamer II.14 (CD_3CN)

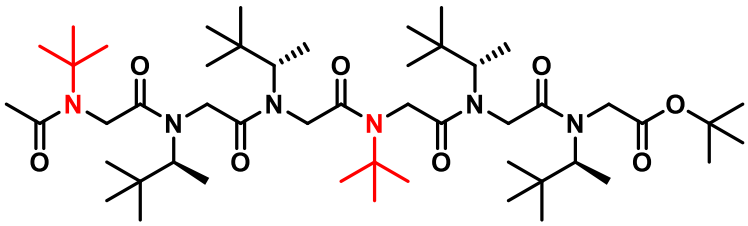


HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd for $C_{44}H_{84}N_5O_7$ $[M+H]^+$: 794.6365; found: 794.6371. **Analytical HPLC** purity 98%.



α-Hexapeptoid (II.15)

Ac-*Nt*Bu-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*Nt*Bu-*N*s1tbe-*N*s1tbe-O*t*Bu



$C_{50}H_{94}N_6O_8$
MW= 907,33 g/mol

The peptoid **II.15** was synthesized in 12 steps from *tert*-butyl bromoacetate (97 mg, 0.49 mmol) according to **General Procedures A** and **B** for the submonomer elongation steps and **General Procedure E** for the final *N*-terminal acetylation. Peptoid **II.15** was isolated as a white solid after purification by flash column chromatography on silica gel. (42 mg, 0.046 mmol).

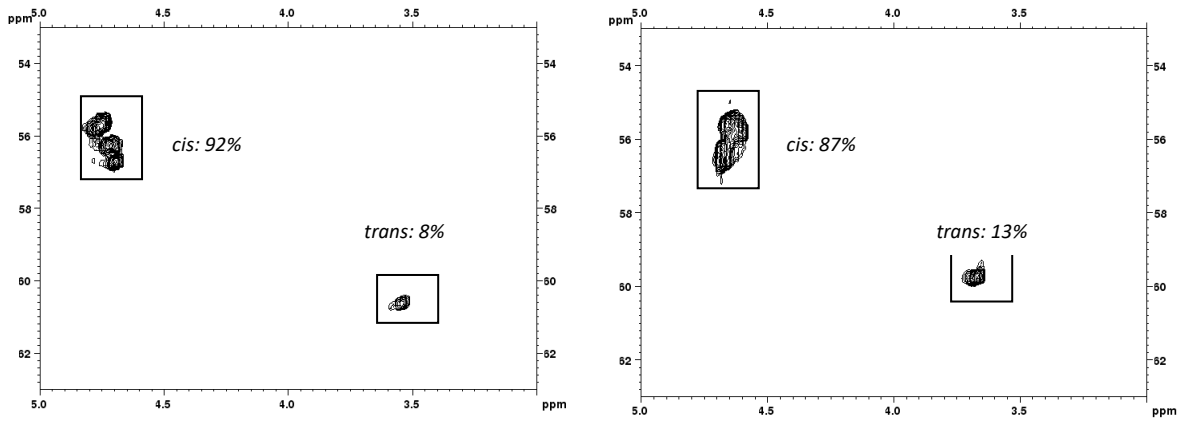
TLC: R_f = 0.66 (100% EtOAc).

M.p. 136 °C.

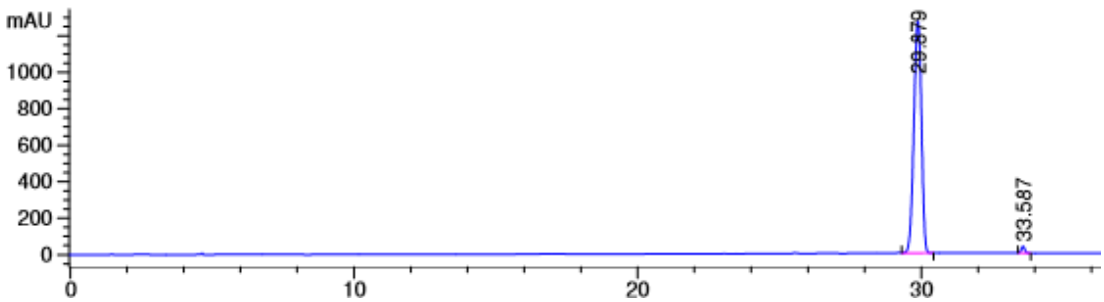
^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ (ppm): 0.79-1.26 (m, 48H, CH(C*H*$_3$)C(C*H*$_3$)$_3$), 1.27-1.55 (m, 27H, *Nt*Bu and CO_2*t*Bu), 1.93-2.14 (m, 3H, $COCH_3$), 3.45-4.30 (m, 12.69H, NCH_2CO and H methyne *trans* rotamer), 4.62-4.77 (m, 3.31H, H methyne *cis* rotamer).

2D-HSQCAD spectrum of the methyne region [C*H*(CH_3)C(CH_3)$_3$)].

Hexamer II.15 ($CDCl_3$) **Hexamer II.15 (CD_3CN)**

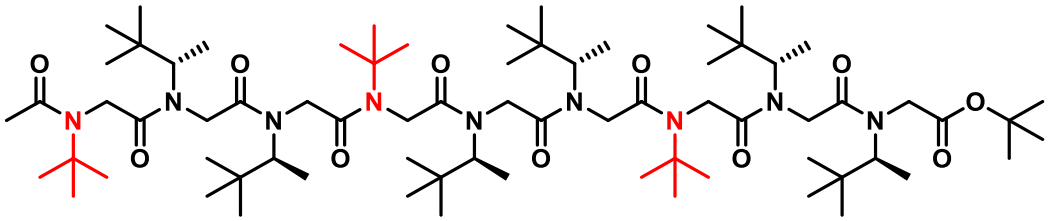


HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd for for $C_{50}H_{95}N_6O_8$ $[M+H]^+$: 907.7205; found: 907.7216. **Analytical HPLC** purity 98%.



α-Nonapeptoid (II.16)

Ac-*Nt*Bu-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*Nt*Bu-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*Nt*Bu-*N*s1tbe-*N*s1tbe-O*t*Bu



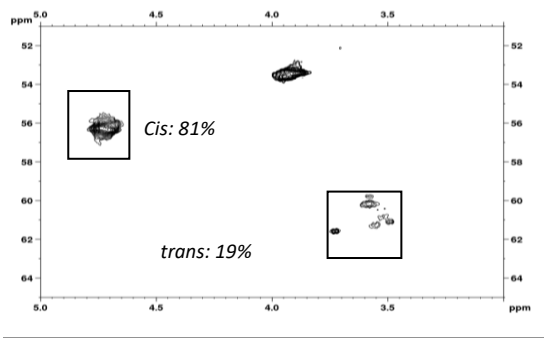
$C_{72}H_{135}N_9O_{11}$
MW= 1302,92 g/mol

The peptoid **II.16** was synthesized in 18 steps from *tert*-butyl bromoacetate (292 mg, 1.50 mmol) according to **General Procedures A** and **B** for the submonomer elongation steps and **General Procedure E** for the final *N*-terminal acetylation. Peptoid **II.16** was isolated as a white solid after purification by flash column chromatography on silica gel. (22 mg, 0.017 mmol).

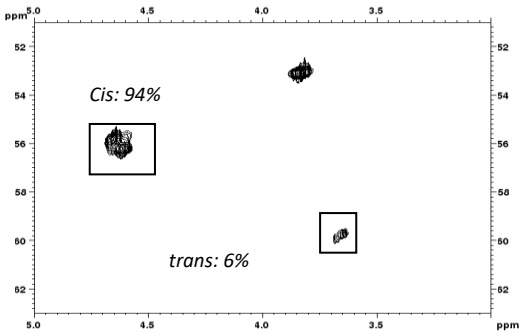
TLC: R_f = 0.55 (100% EtOAc).
M.p. 153 °C.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.76-1.16 (m, 72H, $CH(CH_3)C(CH_3)_3$), 1.31-1.51 (m, 36H, *Nt*Bu and CO_2*t*Bu), 1.91-2.03(m, 3H, $COCH_3$), 3.39-4.37 (m, 19.2H, NCH_2CO and H methyne *trans* rotamer), 4.60- 4.81(m, 4.8H, H methyne *cis* rotamer).

2D-HSQCAD spectrum of the methyne region [$CH(CH_3)C(CH_3)_3$)].

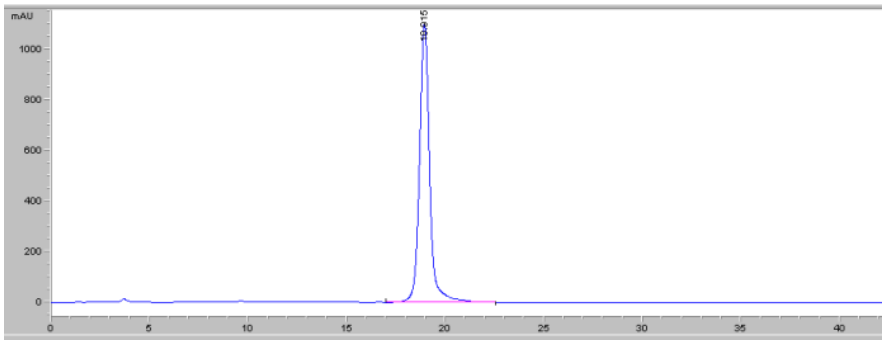
Nonamer II.16 ($CDCl_3$)



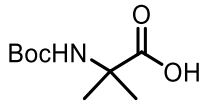
Nonamer II.16 (CD_3CN)



HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd for $C_{72}H_{136}N_9O_{11}$ $[M+H]^+$: 1303.0353; found: 1303.0353.
Analytical HPLC purity 99%.



2-((tert-Butoxycarbonyl)amino)-2-methylpropanoic acid (II.17)



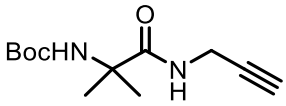
$C_9H_{17}NO_4$
MW= 203,24 g/mol

To a mixture of 2-aminobutyric acid (1.0 g, 9.69 mmol) in a 2 M NaOH solution (4.84 mL, 9.69 mmol) were added triethylamine Et_3N (1.34 mL, 9.69 mmol) and Boc_2O (2.32 g, 9.69 mmol) in dioxane (10.4 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 40 h. The solvent was removed under vacuum and the aqueous phase was washed with diethyl ether twice, acidified with a citric acid solution until pH 2.5, and extracted with EtOAc. The combined ethyl acetate extracts were washed with water and brine, and dried over Na_2SO_4. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was pure enough to be used in the following reaction.

Yield: 60% (1.29 g).
Aspect: White solid.
TLC: R_f = 0.42 (95:5 CH_2Cl_2/MeOH).
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.46 (s, 9H, *t*Bu), 1.55 (s, 6H, NHC(CH_3)$_2$CO), 5.05 (brs, 1H, N*H*C(CH_3)$_2$CO).
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl3) δ (ppm): 25.4 (2 CH_3, NHC(*C*H_3)$_2$CO) 28.4 (3 CH_3, *t*Bu), 56.3 (C, NH*C*(CH_3)$_2$CO), 80.6 (C, *t*Bu), 155.5 (C, N*C*=O), 179.4 (C, *C*OOH)

Spectroscopic data are consistent with those reported in the literature.[106]

Compound (II.18)



$C_{12}H_{20}N_2O_3$
MW= 240,30 g/mol

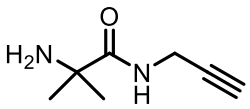
To a mixture of **II.17** (200 mg, 1.0 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) were added the EDC (226 mg, 1.18 mmol), HOBt (160 mg, 1.18 mmol), and the *N*,*N*-diisopropylethyl-amine (410 µL, 2.4 mmol), then the propaprgyl amin was added (70 µL, 1.08 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for for 3 days. The solution was washed with 3% aqueous HCl, saturated aqueous $NaHCO_3$, and brine, before being dried over Na_2SO_4. After removing the solvent, the residue was purified by column chromatography on silica gel (95:5, CH_2Cl_2 /MeOH) to give the **II.18** (**88%** yield).

Yield : 88 % (208 mg).
Aspect: White solid.
TLC: R_f = 0.67 (95:5 CH_2Cl_2/MeOH).
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.46 (s, 9H, *t*Bu), 1.50 (s, 6H, NHC(C*H*$_3$)$_2$CO), 2.22 (t, *J* = 4 Hz, 1H, C≡C*H*), 4.06 (m, 2H, C*H*$_2$C≡CH), 4.82 (bs, 1H, N*H*C(CH_3)$_2$CO).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl3) δ (ppm) : 25.8 (2xCH_3, NHC(*C*H$_3$)$_2$CO) 28.3 (3xCH_3, *t*Bu), 29.5 (1xCH_2, NH*C*H$_2$C≡CH), 56.9 (1x C, NH*C*(CH_3)$_2$CO), 71.5 (1x CH, NHCH$_2$C≡*C*H), 79.7 (1x C, *t*Bu), 80.5 (1x C, NHCH$_2$*C*≡CH), 154.9 (C=O Boc), 174.5 (CO amide).

HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd for $C_{12}H_{21}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 241.1546; found: 241.1547.

Compound (II.19)



$C_7H_{12}N_2O$
MW= 140,19 g/mol

Application of the **General Procedure G** fot *tert*-butyl ester removal. To a solution of **II.18** (153 mg, 0.633 mmol) in CH_2Cl_2 (2.7 ml) was added TFA (2.7 mL) at room temperature.

The reaction mixture was stirred for 30 min, then quenched with a saturated $NaHCO_3$ solution until pH= 10, and extracted with CH_2Cl_2. The organic phase was dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure and the residue was pure enough to be used in the following reaction.

TLC: R_f = 0.42 (95:5 CH_2Cl_2/MeOH).

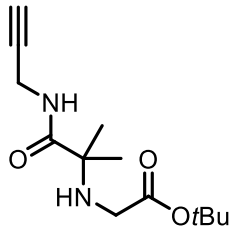
Yield : 76 % (67 mg).

Aspect : yellow oil

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.34 (s, 6H, NHC(C*H*$_3$)$_2$CO), 2.22 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, C≡C*H*), 4.06 (dd, *J* = 2.4 Hz, *J* = 5.6 Hz, 2H, C*H*$_2$C≡CH), 7.83 (bs, 1H, N*H* amide).

HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd for $C_7H_{13}N_2O$ $[M+H]^+$: 141.1022; found: 141.1020.

Compound (II.20)



$C_{13}H_{22}N_2O_3$
MW= 254,33 g/mol

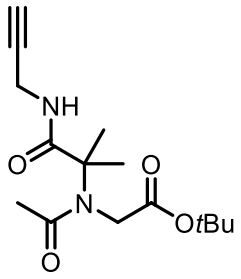
Compound **II.20** was synthesised starting from *tert*-butyl bromoacetate (74 mg, 0.383 mmol) by application of the **General Procedure A** using the **II. 19** as primary amine. The compound **II.20** was isolated as a yellow oil after purification by flash column chromatography on silica gel using EtOAc /cyclohexane 50:50 as solvent (63.3 mg, 0.248 mmol, **65%**).

TLC: R_f = 0.50 (50:50 EtOAc /cyclohexane).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.32 (s, 6H, NHC(C*H*$_3$)$_2$CO), 1.48 (s, 9H, CO_2*t*Bu), 2.20 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, C≡C*H*), 3.23 (s, 2H, NHC*H*$_2$CO), 4.02 (dd, *J* = 2.4 Hz, *J* = 5.6 Hz, 2H, C*H*$_2$C≡CH), 7.63 (bs, 1H, N*H* amide).

HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd for $C_{13}H_{23}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 255.1630; found: 255.1632.

Compound (II.21)



$C_{15}H_{24}N_2O_4$
MW= 296,37 g/mol

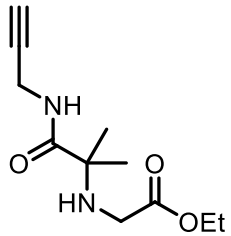
Compound **II.21** was synthesised by starting from compound **II.20** (63.3 mg, 0.248 mmol) by application of **the General Procedure E** using EtOAc as solvent. After filtration on silica gel (eluent: CH_2Cl_2/MeOH 95:5), the compound **II.21** was obtained as a white solid (52.9 mg, 0.178 mmol, **72%**).

TLC: R_f = 0.58 (95:5 CH_2Cl_2/MeOH).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.41, 1.52 (2×s, 15H, NC(CH_3)$_2$CO, CO_2*t*Bu), 1.95-2.12 (2×s, 3H, COCH_3), 2.17 (s, 1H, C≡C*H*), 3.91-4.26 (m, 4H, NCH_2CO, CH_2C≡CH), 7.72 (bs, 1H, N*H* propargylamide, conformer 1), 8.80 (bs, 1H, N*H* propargylamide, conformer 2).

HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd for $C_{15}H_{25}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 297.1808; found: 297.1809.

Compound (II.22)



$C_{11}H_{18}N_2O_3$
MW= 226,28 g/mol

Compound **II.22** was synthesised starting from ethyl bromoacetate (213.76 mg, 1.28 mmol) by application of the **General Procedure A** using the **II. 19** as primary amine. The

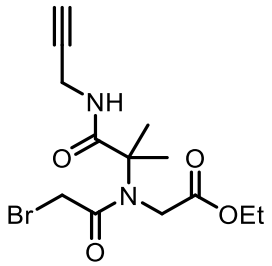
compound **II.22** was isolated as a yellow foam after purification by flash column chromatography on silica gel using CH_2Cl_2/MeOH 95:5 as eluent (280 mg, 1.23 mmol, **97%**).

TLC: R_f = 0.47 (50:50 EtOAc /cyclohexane).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.33 (s, 6H, $NHC(CH_3)_2CO$), 2.20 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, C≡C*H*), 3.33 (s, 2H, $NHCH_2CO$), 4.02 (dd, *J* = 2.4 Hz, *J* = 5.6 Hz, 2H, $CH_2C{\equiv}CH$), 4.02 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.58 (bs, 1H, N*H* propargylamide).

HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd for $C_{11}H_{19}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 227.1390; found: 227.1391.

Compound (II.23)



$C_{13}H_{19}BrN_2O_4$
MW= 347,21 g/mol

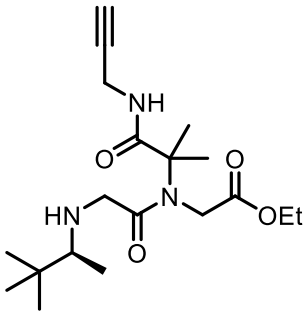
Compound **II.23** was synthesised by starting from compound **II.22** (280 mg, 1.23 mmol) by application of the **General Procedure B** using EtOAc as solvent. After filtration on silica gel (eluent: EtOAc/cyclohexane 60:40), the compound **II.23** was obtained as a pale yellow viscous liquid (301 mg, 0.86 mmol, **71%**).) and was used directly for the next step.

TLC: R_f = 0.40 (70:30 EtOAc /cyclohexane).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.33 (s, 6H, $NHC(CH_3)_2CO$), 2.20 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, C≡C*H*), 3.33 (s, 2H, $NHCH_2CO$), 4.02 (dd, *J* = 2.4 Hz, *J* = 5.6 Hz, 2H, $CH_2C{\equiv}CH$), 4.02 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.58 (bs, 1H, N*H* propargylamide).

HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd for $C_{13}H_{20}N_2O_4Br$ $[M+H]^+$: 347.0601; found: 347.0591.

Compound (II.24)



$C_{19}H_{33}N_3O_4$
MW= 367,49 g/mol

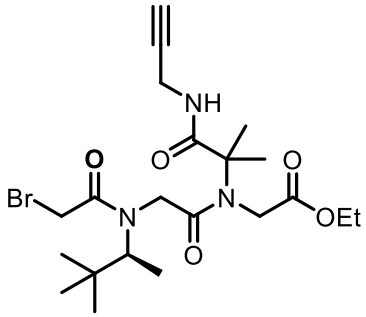
Compound **II.24** was synthesised starting from compound **II.23** (301 mg, 0.86 mmol) by application of the **General Procedure A** using (2S)-3,3-dimethylbutan-2-amine (s1tbe amine). as primary amine. The compound **II.24** was obtained as a yellow foam after purification by flash column chromatography on silica gel (286.6 mg, 0.78 mmol, **91 %**).

TLC: R_f = 0.76 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.90 (s, 9H, $CH(CH_3)C(CH_3)_3$), 0.96-0.97 (m, 3H, $CH(CH_3)C(CH_3)_3$), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.46 (bs, 6H, $NC(CH_3)_2CO$), 2.19 (t, J = 2.4 Hz, 1H, C≡C*H*), 3.23 (d, J = 15.2 Hz,, 1H, NCH_2CO), 3.40 (d, J = 15.2 Hz,, 1H, NCH_2CO), 4.05 (bs, 2H, $CH_2C{\equiv}CH$), 4.14-4.40 (m, 4H, OCH_2CH_3, $NHCH_2CO$), 7.58 (bs, 1H, N*H* propargylamide).

HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd for $C_{19}H_{34}N_3O_4$ $[M+H]^+$: 368.2544; found: 368.2543.

Compound (II.25)



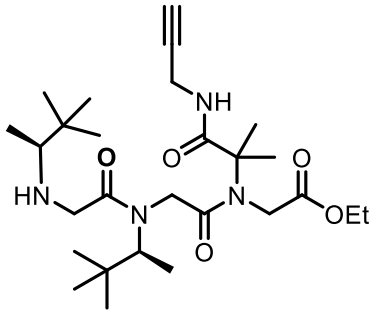
$C_{21}H_{34}BrN_3O_5$
MW= 488,42 g/mol

Compound **II.25** was synthesised by starting from compound **II.24** (286.6 mg, 0.78 mmol) by application of the **General Procedure B** using EtOAc as solvent. After filtration the compound **II.25** was obtained as a white solid after purification by flash column chromatography on silica gel using CH_2Cl_2/MeOH 95:5 as eluent (370 mg, 0.75 mmol, **96%**).

TLC: R_f = 0.65 (95:5 CH_2Cl_2/MeOH).

HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd for $C_{21}H_{35}N_3O_5Br$ $[M+H]^+$: 488.1754; found: 488.1753.

Compound (II.26)



$C_{27}H_{48}N_4O_5$
MW= 508,70 g/mol

Compound **II.26** was synthesised starting from compound **II.25** (370 mg, 0.75 mmol) by application of the **General Procedure A** using (2S)-3,3-dimethylbutan-2-amine (s1tbe amine). as primary amine. The compound **II.26** was obtained as a yellow foam after purification by flash column chromatography on silica gel using CH_2Cl_2/MeOH 9:1 as eluent (312 mg, 0.613 mmol, **82%**).

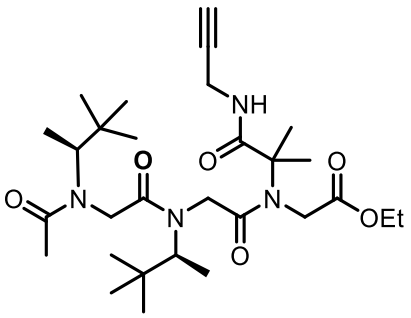
TLC: R_f = 0.66 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.80-1.11 (m, 24H, 2×CH(CH_3)C(C*H*$_3$)$_3$, 2×CH(C*H*$_3$)C(CH_3)$_3$), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.45-1.47 (m, 6H, NHC(C*H*$_3$)$_2$CO), 2.07-2.36 (m, 1H, C≡C*H*), 3.34-4.70 (m, 10H, 3×NC*H*$_2$CO, C*H*$_2$C≡CH, and OC*H*$_2$CH$_3$), 7.33, 7.90 (2×bs, 1H, N*H* propargylamide).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 14.1, 26.3, 26.4, 26.9, 27.4, 29.4, 29. 5, 34.1, 34.4, 36.2, 45.9, 59.7, 60.3, 62.5, 63.1, 70.9, 80.15, 168.4, 171.1, 174.3.

HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd for $C_{27}H_{49}N_4O_5$ $[M+H]^+$: 509.3697; found: 509.3681.

Compound (II.27)



$C_{29}H_{50}N_4O_6$
MW= 550,74 g/mol

Compound **II.27** was synthesised by starting from compound **II.26** (150 mg, 0.296 mmol) by application of **the General Procedure E** using EtOAc as solvent. After purification on silica gel (eluent: 95:5 CH_2Cl_2/MeOH), the compound **II.27** was obtained as a white solid (144.2 mg, 0.261 mmol, **88%**).

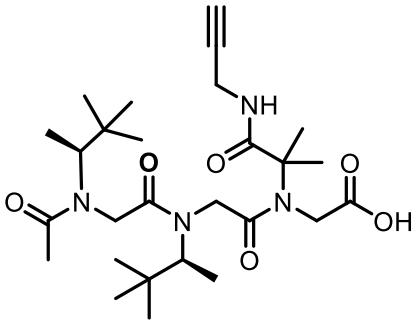
TLC: R_f = 0.50 (95:5 CH_2Cl_2/MeOH).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.80-1.14 (m, 21H, 2×CH(CH_3)C(C*H*$_3$)$_3$, 1×CH(C*H*$_3$)C(CH_3)$_3$), 1.25, 1.27 (2×s, 3H, CH(C*H*$_3$)C(CH_3)$_3$), 1.29-1.52 (m, 9H, OCH$_2$C*H*$_3$, NHC(C*H*$_3$)$_2$CO), 1.91, 1.93, 1.97 (3×s, 1H, COC*H*$_3$), 2.09-2.21 (m, 3H, COC*H*$_3$, C≡C*H*), 3.24-4.84 (m, 12H, 3×NC*H*$_2$CO, C*H*$_2$C≡CH, OC*H*$_2$CH$_3$, and 2×C*H*(CH_3)C(CH_3)$_3$), 7.38, 7.54 (2×bs, 1H, N*H*CH$_2$C≡CH).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 14.1, 20.7, 20.7, 21.9, 22.0, 27.4, 29.4, 29.5, 36.0, 36.5, 36.6, 44.9, 45.2, 45.5, 47.1, 47.2, 55.2, 56.0, 59.9, 61.4, 62.4, 63.0, 70.6, 71.2, 168.8, 172.0, 173.8, 174.2, 174.5.

HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd for $C_{29}H_{51}N_4O_6$ $[M+H]^+$: 551.3803; found: 551.3813.
Analytical HPLC purity 100%.

Compound (II.28)



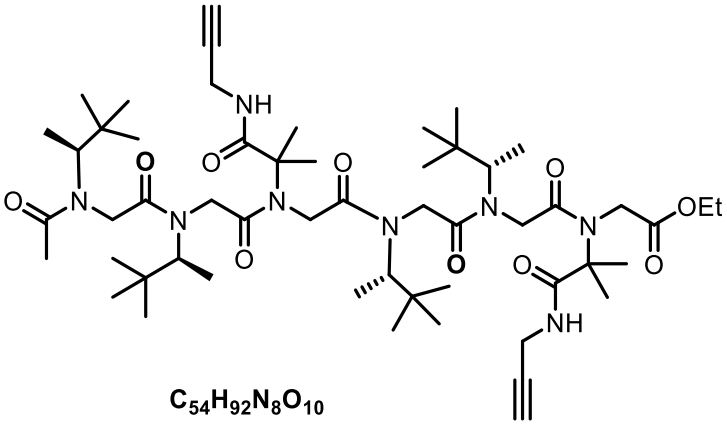
$C_{27}H_{46}N_4O_6$
MW= 522,69 g/mol

To a homogeneous solution of **II.27** (65 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv.) in THF/H_2O/MeOH (4:1:1) solvent system was added LiOH.H_2O (15.1 mg, 0.36 mmol, 3.0 equiv.) at room temperature. After stirring for 4 hours, the solution was hydrolysed with water (3 mL) and acidified (pH= 4) with HCl (1 N). The solution is then extracted with EtOAc to yield crude compound **II.28** (61.7 mg, 0.12 mmol, **100%**).

TLC: R_f = 0.14 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH).

HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd for $C_{27}H_{47}N_4O_6$ $[M+H]^+$: 523.3490; found: 523.3499.

Compound (II.29)



$C_{54}H_{92}N_8O_{10}$
MW= 1013,38 g/mol

To a solution of the free acid **II.28** (60 mg, 0,114 mmol, 1.0 equiv.) in CH_2Cl_2 anhydre (2 mL) at room temperature under Ar was added FDPP (52.6 mg, 0.137 mmol, 1.2 equiv.). After stirring for 5 min at rt to activate the acid, the free amine **II.26** (152.6 mg, 0.137 mmol, 1.0

equiv.) dissolved in CH_2Cl_2 anhydre (2 mL) with DIPEA (44.2 mg, 0,342 mmol, 3 equiv.) was added. After stirring for 48 h at room temperature the resulting mixture was washed with 5% citric acid solution (×2). The combined organic layers were washed with saturated $NaHCO_3$ (×2) followed by water (×1) and finally with brine (×2). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure.

TLC: R_f = 0.54 (100% EtOAc).

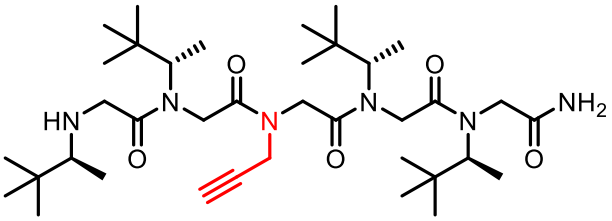
HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd for $C_{54}H_{93}N_8O_{10}$ $[M+H]^+$: 1013.7009; found: 1013.6987.

Experimental procedures and compounds characterisations chapter III

Analytical RP-HPLC of compounds were perfomed on a Nucleodur® C4 ec column (4.6 mm x 250 mm, 5µm, 300 Å, (Macherey-Nagel)), or a C18 Uptisphere WOD column (4.6 mm x 250 mm, 5µm, 300 Å).

α-Pentapeptoid (III.1)

H-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*em-*N*s1tbe-*N*s1tbe-NH$_2$

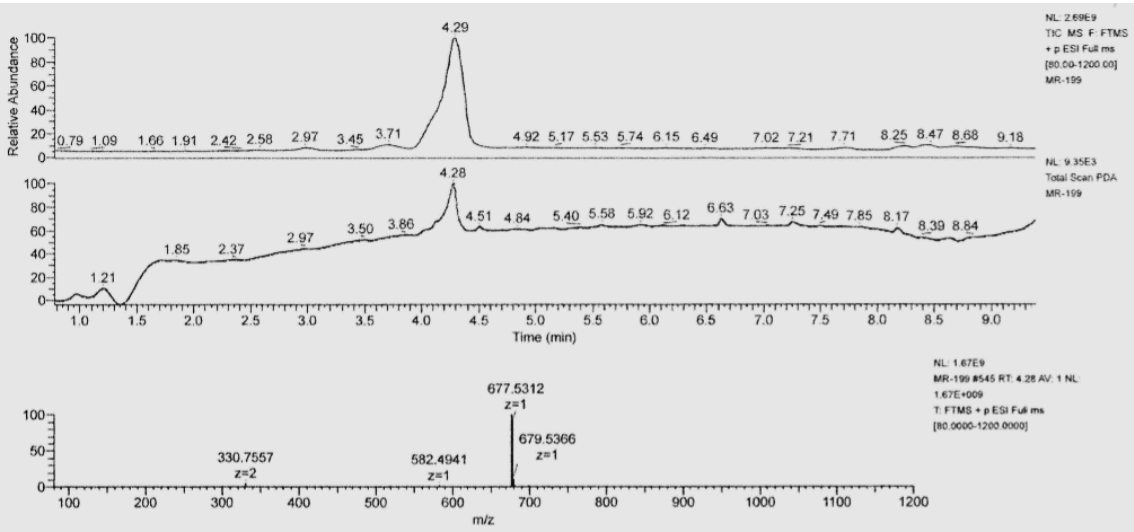


$C_{37}H_{68}N_6O_5$
MW = 676,98 g/mol

The pentapeptoid **III.1** was synthesised on Rink amide MBHA resin (150 mg) by application of **General Procedure J**. The second step submonomer bromine displacement was successively realized with (2S)-3,3-dimethylbutan-2-amine (2x), propargylamine (1x), then (2S)-3,3-dimethylbutan-2-amine (2x). The 12-steps reaction sequence, including the immobilisation and cleavage reactions yielded pentapeptoid **III.1** as a white foam (52 mg, 0.07mmol, crude yield **98%**). The LC-MS of crude pentapeptoid **III.1** is shown below.

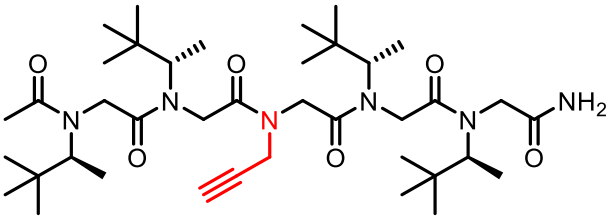
TLC: R_f = 0.59 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH).

HRMS (TOF MS ES+) m/z calcd for $C_{37}H_{69}N_6O_5$ $[M+H]^+$ 677.5324; found 677.5312.



α-Pentapeptoid (III.2)

Ac-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*em-*N*s1tbe-*N*s1tbe-NH$_2$



$C_{39}H_{70}N_6O_6$
MW = 719,03 g/mol

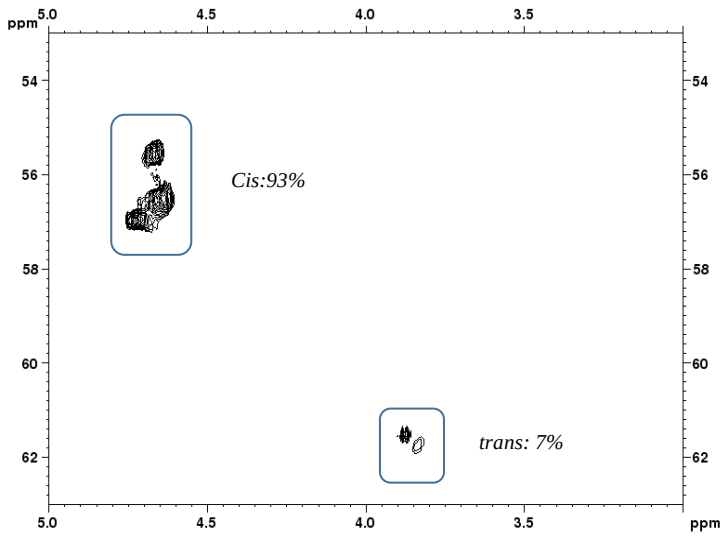
Compound **III.2** was synthesised by acetylation of crude amine **III.1** (52 mg, 0.07 mmol) according to **General Procedure F** using EtOAc as solvent. Compound **III.2** was isolated as a white solid (32.8 mg, 0.045 mmol, **60%**) after purification by flash column chromatography on silica gel (95:5 CH_2Cl_2/MeOH).

TLC: R_f = 0.63 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.76-1.41 (m, 48H, CH(C*H*$_3$)C(C*H*$_3$)$_3$), 1.92-2.26 (m, 4H, COC*H*$_3$ and C≡C*H*), 3.33-5.10 (m, 16H, 5×NC*H*$_2$CO, NC*H*$_2$C≡C and 4×C*H*(CH$_3$)C(CH$_3$)$_3$), 5,52-7,95 (m, 2H, CON*H*$_2$).

2D-HSQCAD spectrum of the methyne region [C*H*(CH_3)C(CH_3)$_3$)] in methanol-d$_4$.

III.2 (CD_3OD)

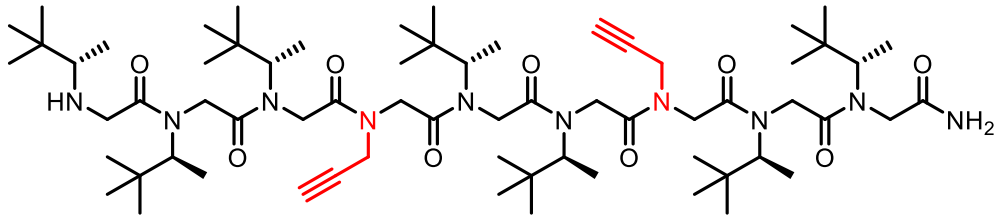


HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd for $C_{39}H_{71}N_6O_6$ $[M+H]^+$ 719.5430; found 719.5417.

Analytical HPLC purity 96 %.

α-Nonapeptoid (III.3)

H-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*em-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*em-*N*s1tbe-*N*s1tbe-NH$_2$



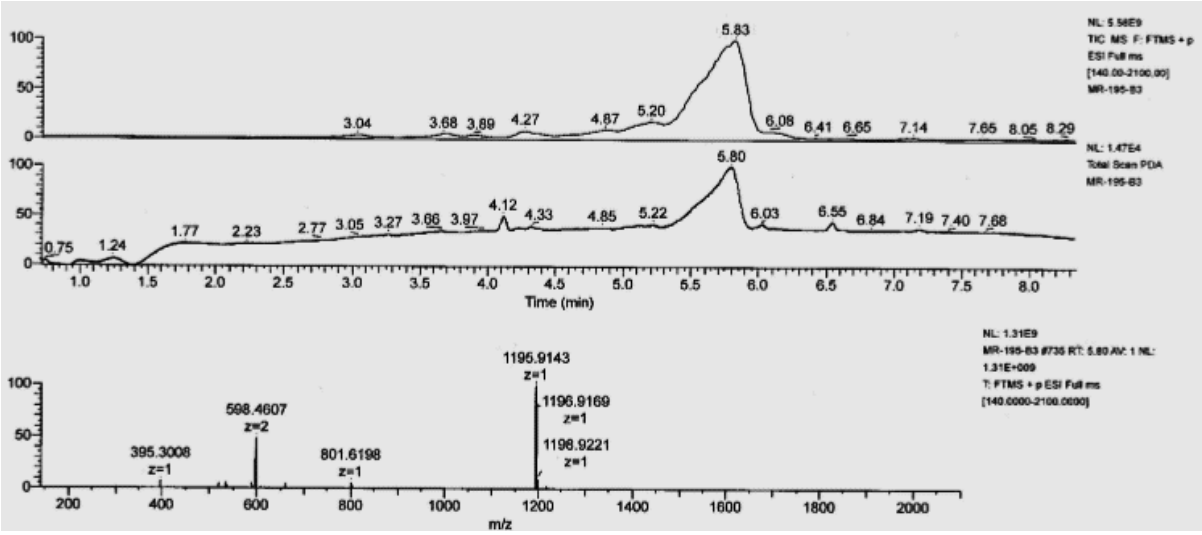
$C_{66}H_{118}N_{10}O_9$
MW = 1195,73 g/mol

The nonapeptoid **III.3** was synthesised on Rink amide MBHA resin (150 mg) by application of **General Procedure J** using successively (2S)-3,3-dimethylbutan-2-amine (2x), propargylamine (1x), (2S)-3,3-dimethylbutan-2-amine (2x), propargylamine (1x), then (2S)-3,3-dimethylbutan-2-amine (3x). The 20-steps reaction sequence yielded nonamer **III.3** as a

white foam (55 mg, 0.046 mmol, crude yield **59%**). The LC-MS of crude nonapeptoid **III.3** is shown below.

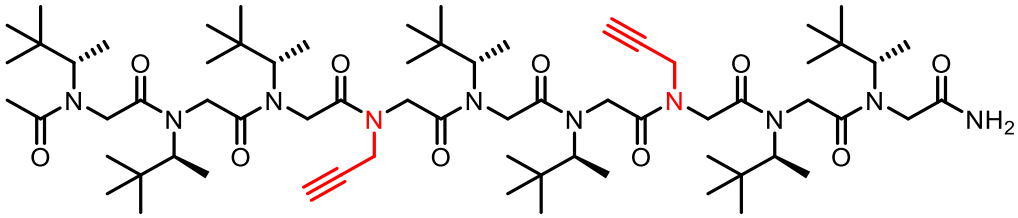
TLC: R_f = 0.62 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH).

HRMS (TOF MS ES+) m/z calcd for $C_{66}H_{119}N_{10}O_9$ $[M+H]^+$ 1195.9156; found 1195.9142.



α-Nonapeptoid (III.4)

Ac-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*em-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*em-*N*s1tbe-*N*s1tbe-NH$_2$



$C_{68}H_{120}N_{10}O_{10}$
MW= 1237,77 g/mol

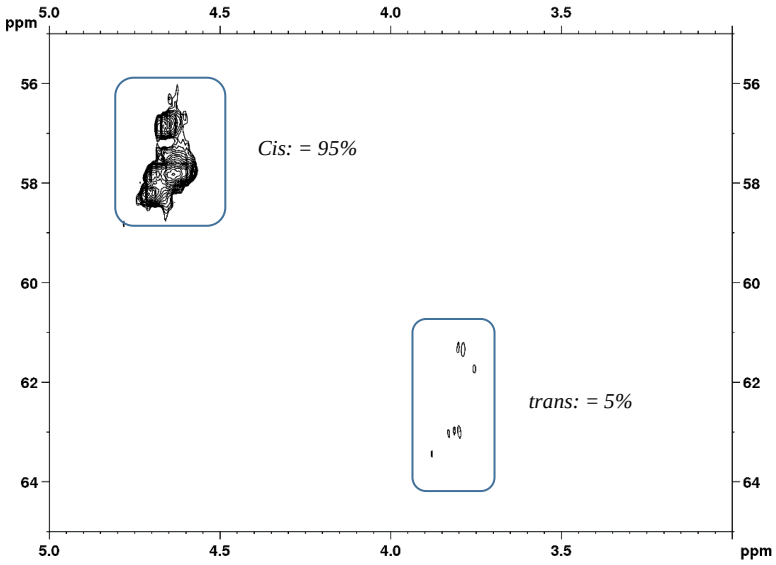
Compound **III.4** was synthesised by *N*-terminal acetylation of **III.3** (55 mg, 0.046 mmol) according to **General Procedure F** using EtOAc as solvent. Compound **III.4** was isolated as a white solid (44 mg, 0.036 mmol, **78%**) after flash chromatography on silica gel (9:1 CH_2Cl_2/MeOH).

TLC: R_f = 0.65 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.71-1.36 (m, 84H, CH(C*H*$_3$)C(C*H*$_3$)$_3$), 1.92-2.17 (m, 3H, COC*H*$_3$), 2,26-2,49 (m, 2H, C≡C*H*), 3.47-4.88 (m, 29H, 9×NC*H*$_2$CO, 2×NC*H*$_2$C≡C and 7×C*H*(CH$_3$)C(CH$_3$)$_3$), 5,97-7,92 (m, 2H, CON*H*$_2$).

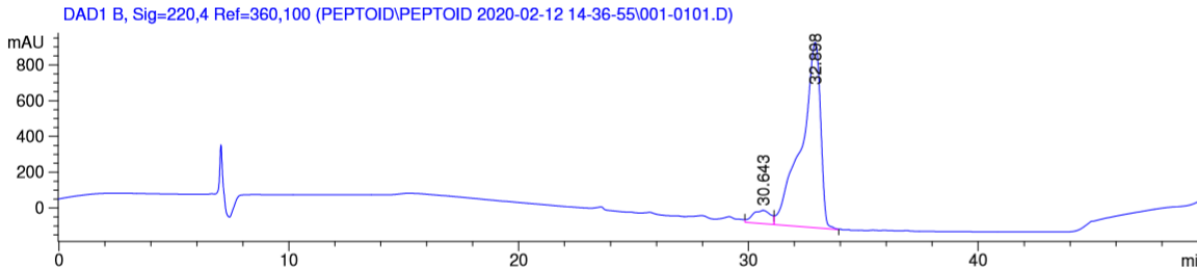
2D-HSQCAD spectrum of the methyne region [C*H*(CH$_3$)C(CH$_3$)$_3$)] in methanol-d$_4$.

III.4 (CD$_3$OD)



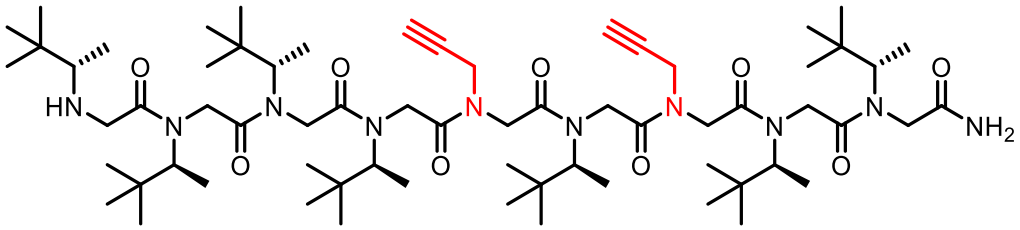
HRMS (TOF MS ES+) m/z calcd for $C_{68}H_{121}N_{10}O_{10}$ $[M+H]^+$ 1237.9261; found 1237.9267.

Analytical HPLC purity 94%.



α-Nonapeptoid (III.5)

H-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*em-*N*s1tbe-*N*em-*N*s1tbe-*N*s1tbe-NH$_2$

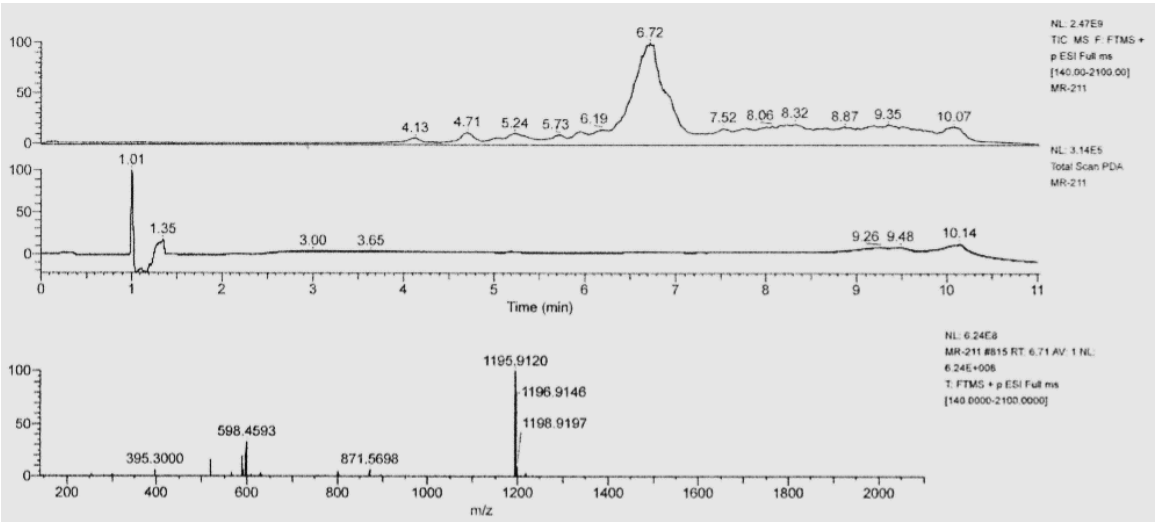


$C_{66}H_{118}N_{10}O_9$
MW = 1195,73 g/mol

The nonapeptoid **III.5** was synthesised on Rink amide MBHA resin (150 mg) by application of **General Procedure J** and using successively (2S)-3,3-dimethylbutan-2-amine (2x), propargylamine (1x), (2S)-3,3-dimethylbutan-2-amine (1x), propargylamine (1x), and (2S)-3,3-dimethylbutan-2-amine (4x) as submonomer amines for bromine displacement. The 20-steps reaction sequence, including the immobilization and cleavage reactions yielded nonamer amine **III.5** as a white foam (89 mg, 0.074 mmol, crude yield **95 %**). The LC-MS chromatogram of the crude is shown below.

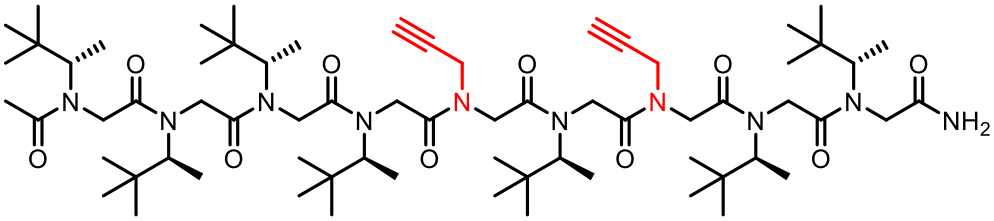
TLC: R_f = 0.62 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH).

HRMS (TOF MS ES+) m/z calcd for $C_{66}H_{119}N_{10}O_9$ $[M+H]^+$ 1195.9156; found 1195.9120.



α-Nonapeptoid (III.6)

Ac-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*em-*N*s1tbe-*N*em-*N*s1tbe-*N*s1tbe-NH$_2$



$C_{68}H_{120}N_{10}O_{10}$
MW = 1237,77 g/mol

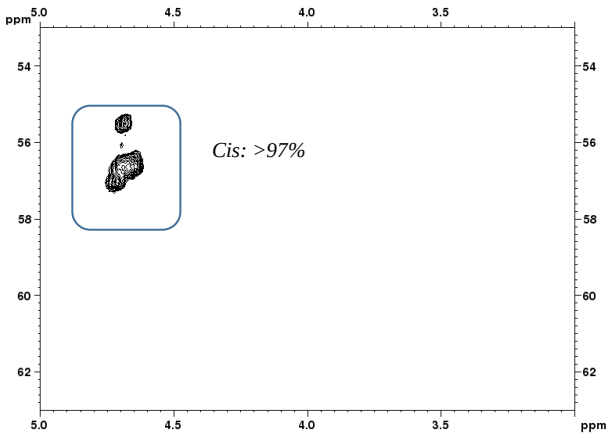
Compound **III.6** was synthesised from compound **III.5** (89 mg, 0.074 mmol) according to **General Procedure F** using EtOAc as solvent. The *N*-terminal acetylated nonamer **III.6** was isolated as a white solid (54 mg, 0.044 mmol, **60 %**) after flash chromatography on silica gel (9:1 CH_2Cl_2/MeOH).

TLC: R$_f$ = 0.65 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH).

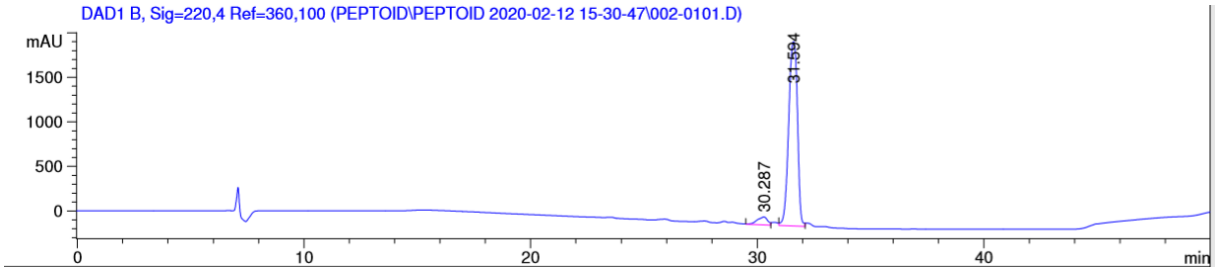
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.62-1.37 (m, 84H, CH(C*H*$_3$)C(C*H*$_3$)$_3$), 2.00-2.07 (m, 3H, COC*H*$_3$), 2,26-2,39 (m, 2H, C≡C*H*), 3.39-4.88 (m, 29H, 9×NC*H*$_2$CO, 2×NC*H*$_2$C≡C and 7×C*H*(CH$_3$)C(CH$_3$)$_3$), 5,97-7,92 (m, 2H, CON*H*$_2$).

2D-HSQCAD spectrum of the methyne region [C*H*(CH$_3$)C(CH$_3$)$_3$)] in methanol-d$_4$.

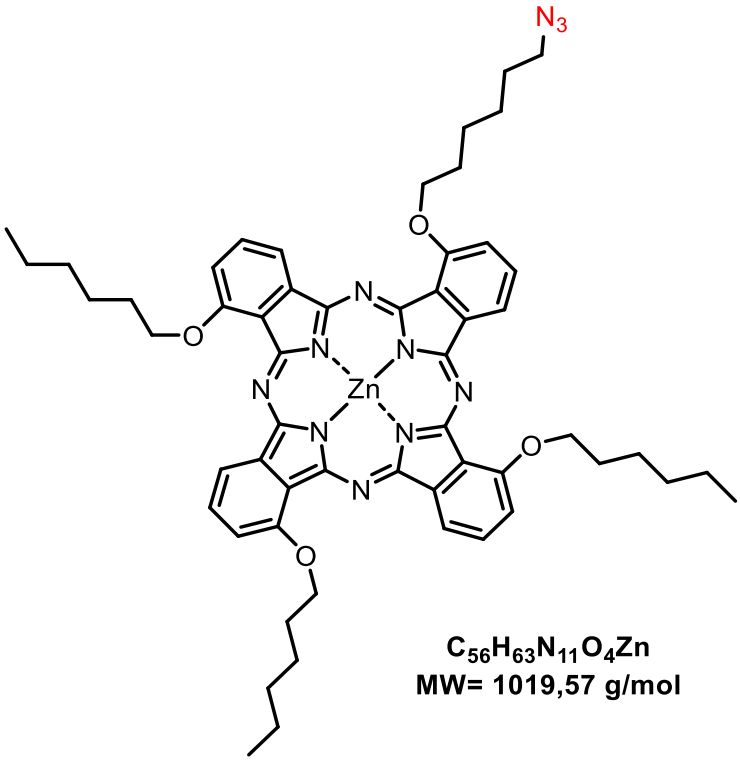
III.6 (CD3OD)



HRMS (TOF MS ES+) m/z calcd for $C_{68}H_{121}N_{10}O_{10}$ $[M+H]^+$ 1237.9261; found 1237.9276. **Analytical HPLC** purity 94%.



Azido-phthalocyanine (III.7)



The azido-phthalocyanine **III.7** was provided by Dr. Fabienne Dumoulin from the University of Gebze in Turkey.

TLC: R*f* = 0.71 (98:2 CH_2Cl_2/MeOH).

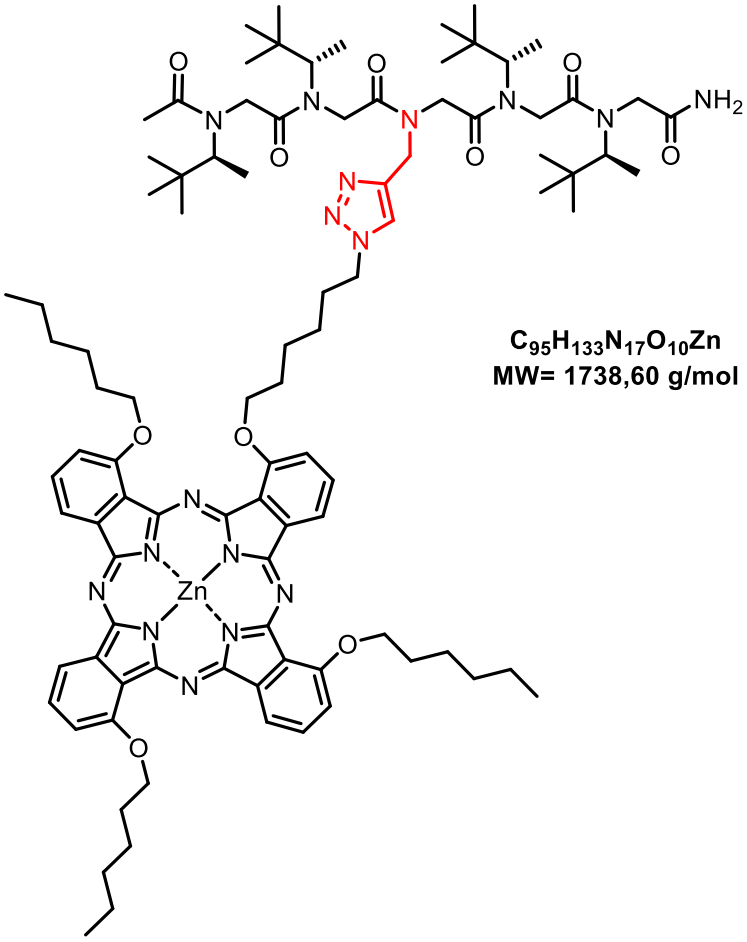
ATR-IR: υ_{max} (cm^{-1}) 2924, 2854 (aliph. C-H), 2092 (N_3), 1590 (C=N).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 0.77-1.05 (m, 9H, CH_3), 1.20-2.37 (m, 34H, CH_2), 4.65-4.90 (m, 8H, CH_2–O), 7.62-9.08 (m, 12H, ArC*H*).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm: 14.21, 22.52-32.21, 51.29, 55.44, 68.83, 70.76, 113.30-156.38.

MALDI-TOF: *m/z* 1017.44 (calcd. for $C_{56}H_{63}N_{11}O_4Zn$; 1020.50 $[M+3H]^{3+}$).

Peptoid-phthalocyanine conjugate (III.8)



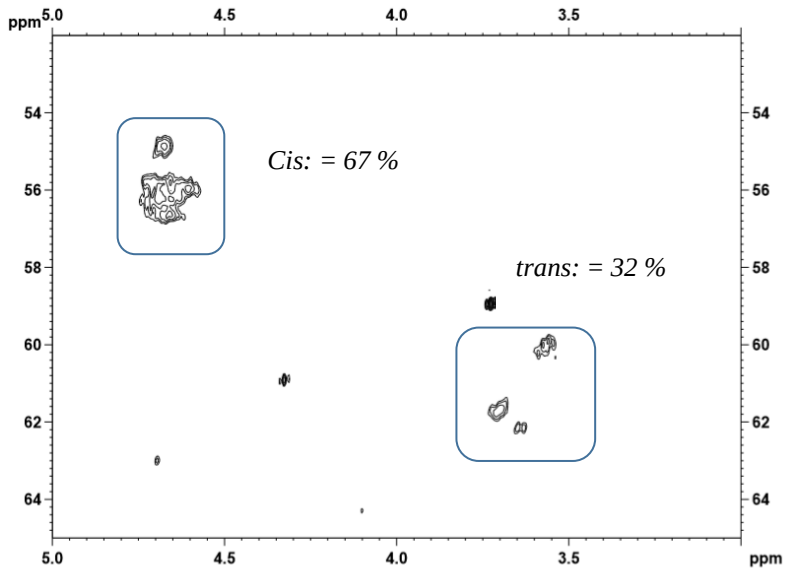
To a solution of peptoid **III.2** (13 mg, 0.0180 mmol) and phthalocyanine **III.7** (20 mg, 0.0216 mmol, 1.2 equiv) dissolved in a biphasic CH_2Cl_2/H_2O (1:1) solvent system (0.5 mL) were added freshly prepared 0.1 M aq. ascorbic acid (0.3 equiv.), and 0.1 M aq. $CuSO_4$ (0.1 equiv.). After vigorous stirring for 24 h, the mixture was diluted with CH_2Cl_2 (6 mL), washed with water (2 x 1 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated in vacuo. The crude residue was purified first by flash column chromatography on silica gel (0.1 % EtOH in CH_2Cl_2) and then on Bio-Beads S3 stationary phase (CH_2Cl_2), to yield the peptoid-phthalocyanine conjugates **III.8** (12.4 mg, 0.007 mmol, **40%**) as a green powder.

TLC: R$_f$ = 0.63 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH).

^{1}H NMR (400 MHz, DMF-d$_7$) δ (ppm): 0.56-2.32 (m, 91H, 4×CH(C*H*$_3$)C(C*H*$_3$)$_3$, 3×OCH$_2$(C*H*$_2$)$_4$C*H*$_3$, and OCH$_2$(C*H*$_2$)$_5$), 2.40 (bs, 3H, COC*H*$_3$), 3.63-4.86 (m, 20H, 4×OC*H*$_2$, 5×NC*H*$_2$CO, and NC*H*$_2$-triazole), 4.88-5.19 (m, 4H, 4×C*H*(CH$_3$)C(CH$_3$)$_3$), 7.09-9.24 (m, 13H, 4×Ar(C*H*)$_3$, and C=C*H*N-triazole).

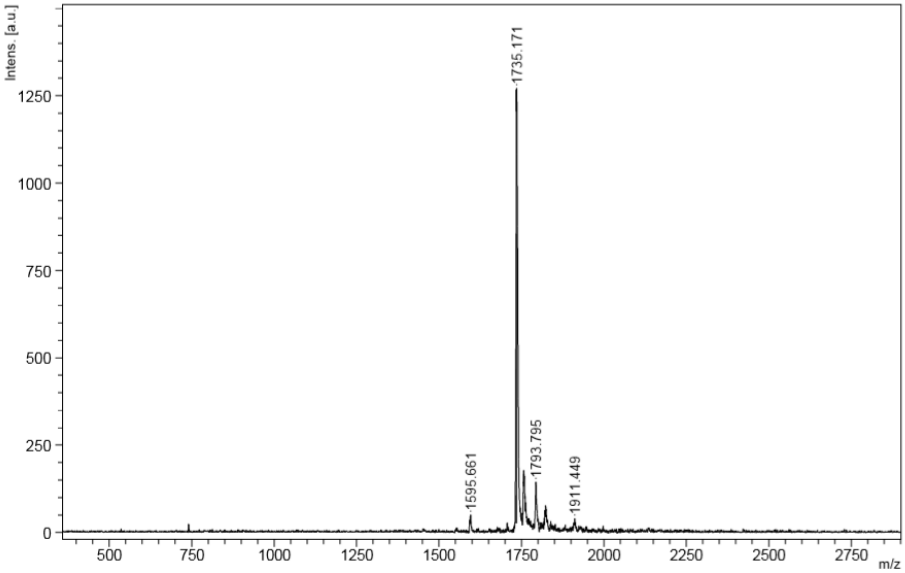
2D-HSQCAD spectrum of the methyne region [C*H*(CH$_3$)C(CH$_3$)$_3$)] in CD$_2$Cl$_2$.

III.8 (CD$_2$Cl$_2$)



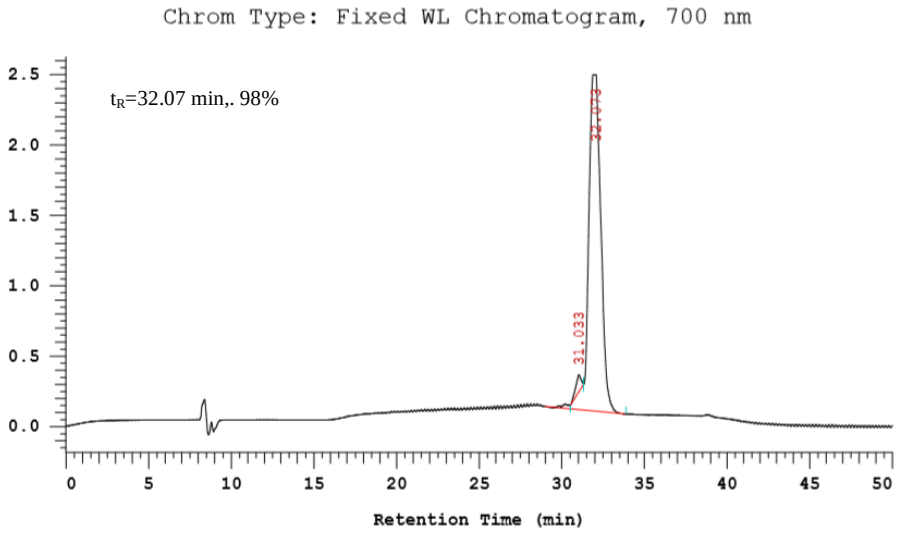
HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd for C$_{95}$H$_{134}$N$_{17}$O$_{10}$^{64}Zn [M+H]$^+$ 1736.9785; found 1736.9771.

MALDI-TOF: *m/z* 1735.9712 (calcd. for C$_{95}$H$_{133}$N$_{17}$O$_{10}$^{64}Zn; [M]$^+$; found 1735.171).

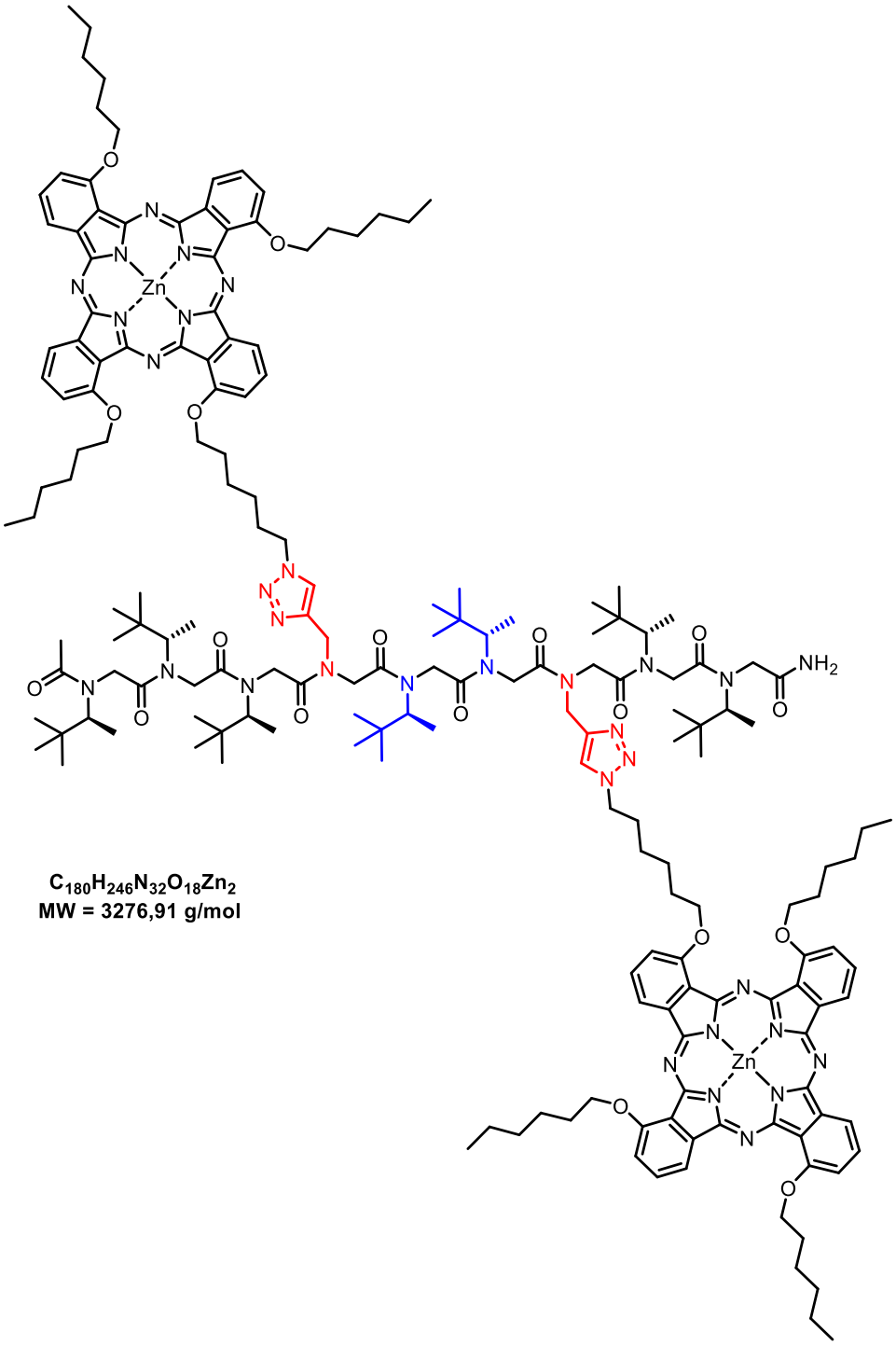


m/z	SN	Quality Fac.	Res.	Intens.	Area
1595.661	8.2		4225	51.24	37
1735.171	162.9		852	1271.55	2929
1793.795	18.7		2098	144.64	194
1823.328	10.1		1563	77.31	110
1911.449	5.4		3803	40.02	45

Analytical HPLC purity 98%.



Peptoid-phthalocyanine conjugate (III.9)



To a solution of peptoid **III.4** (10.5 mg, 0.0084 mmol) and phthalocyanine **III.7** (25.1 mg, 0.025 mmol, 3 equiv) dissolved in a biphasic CH_2Cl_2/H_2O (1:1) solvent system (0.66 mL) were added freshly prepared 0.1 M aq. ascorbic acid (0.9 equiv.), and 0.1 M aq. $CuSO_4$ (0.3 equiv.). After vigorous stirring for 24 h, the mixture was diluted with CH_2Cl_2 (10 mL), washed with

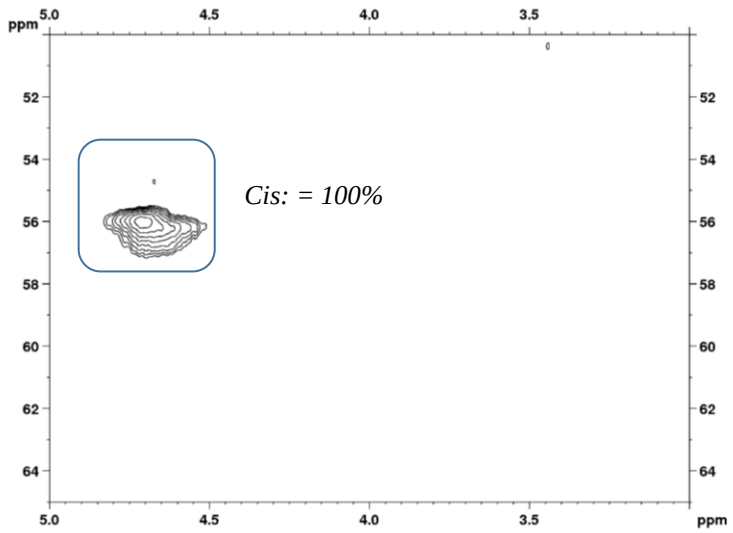
water (2 x 2 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated in vacuo. The crude residue was purified first by column chromatography on silica gel (0.1 % EtOH in CH_2Cl_2) and then on Bio-Beads S3 stationary phase, eluting with THF, to yield the peptoid-phthalocyanine conjugates **III.9** **(**17.2 mg, 0.005 mmol, **62 %**) as a green powder.

TLC: R_f = 0.65 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH).

^{1}H NMR (400 MHz, DMF-d_7) δ (ppm): 0.64-2.62 (m, 173H, 7×CH(C*H*$_3$)C(C*H*$_3$)$_3$, 6×OCH$_2$(C*H*$_2$)$_4$C*H*$_3$, 2×OCH$_2$(C*H*$_2$)$_5$ and COC*H*$_3$), 3.53-5.33 (m, 45H, 8×OC*H*$_2$, 9×NC*H*$_2$CO, 2×NC*H*$_2$-triazole and 7×C*H*(CH$_3$)C(CH$_3$)$_3$), 6.34-9.30 (m, 26H, 8×Ar(C*H*)$_3$, and 2×C=C*H*N-triazole).

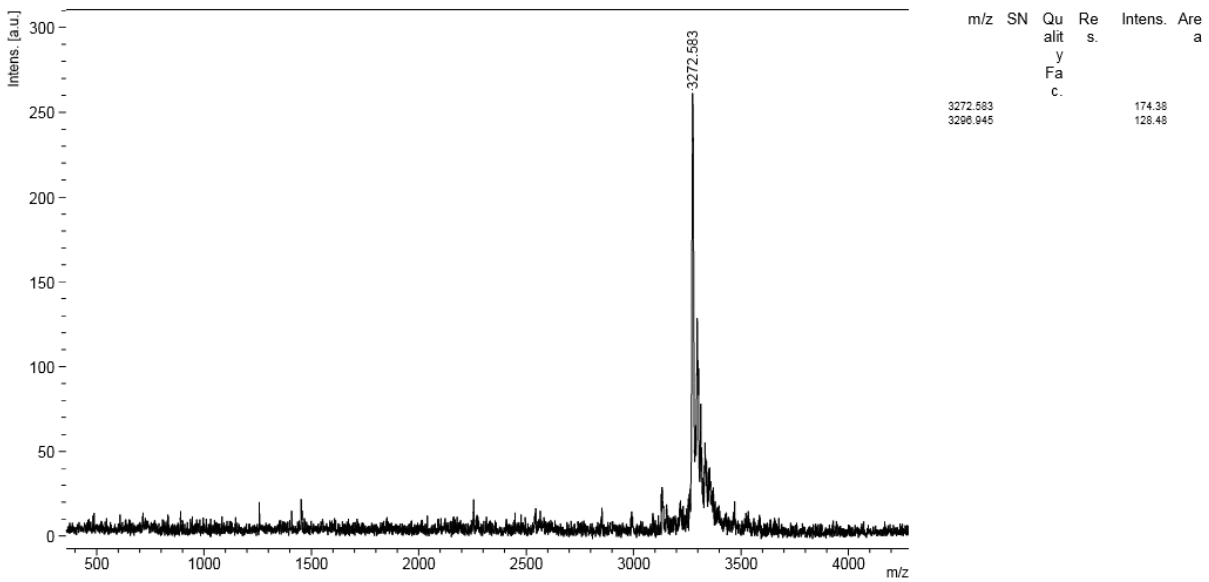
2D-HSQCAD spectrum of the methyne region [C*H*(CH$_3$)C(CH$_3$)$_3$)] in CD_2Cl_2.

III.9 (CD_2Cl_2)

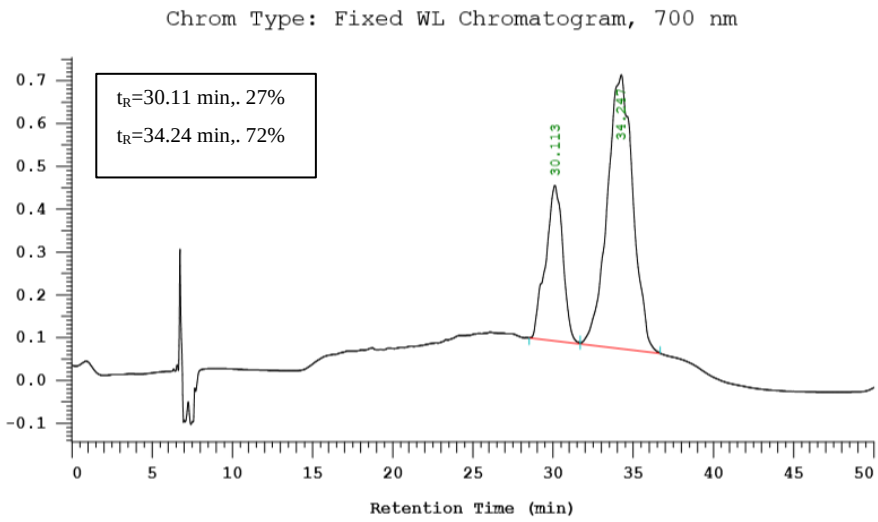


HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd for $C_{180}H_{248}N_{32}O_{18}{}^{64}Zn_2$ $[M+2H]^{2+}$ 1636.9023; found 1636.9044.

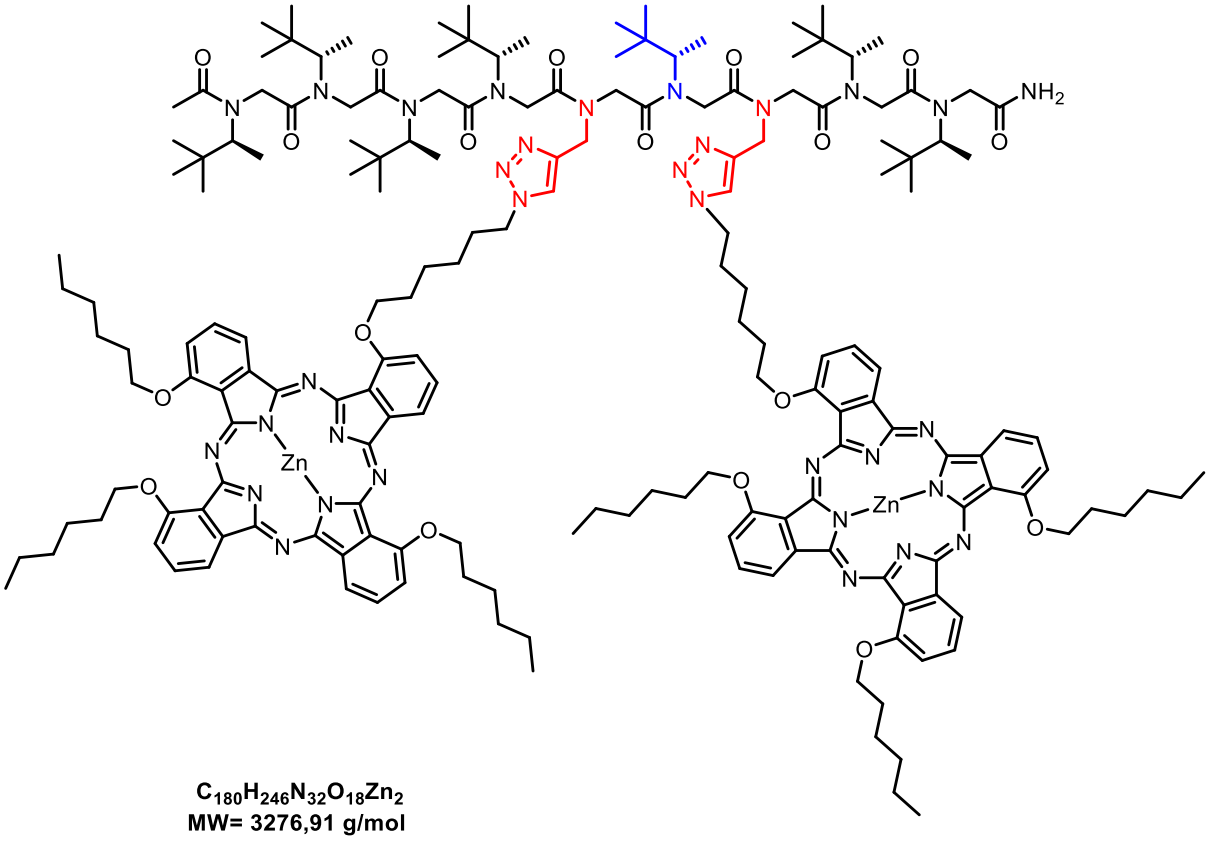
MALDI-TOF: *m/z* 3271.790 (calcd. for $C_{180}H_{248}N_{32}O_{18}{}^{64}Zn_2$; $[M+H]^+$ 3272.583).



Analytical HPLC



Peptoid-phthalocyanine conjugate (III.10)



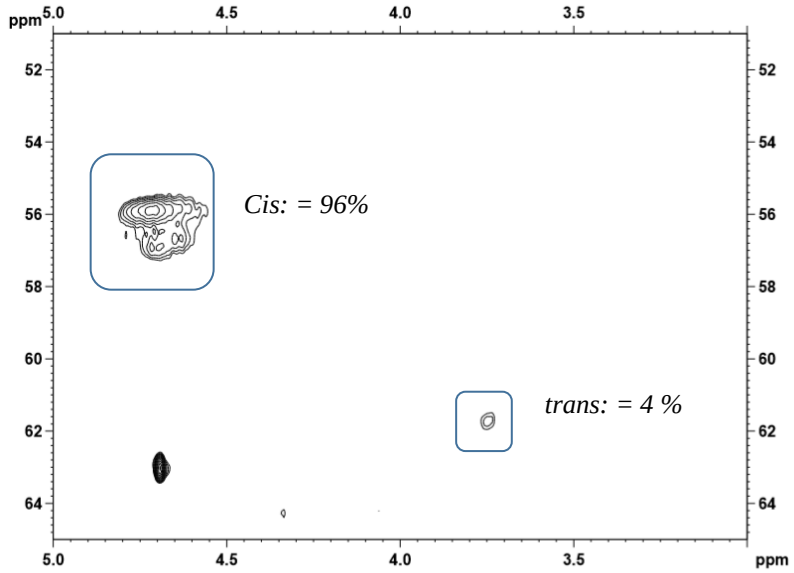
The same protocol as for the synthesis of compound **III.9** was applied to the synthesis of conjugate **III.10**, which was isolated as a green powder in **83%** yield (22 mg, 0.007mmol), starting from 10 mg of peptoid **III.6.**

TLC: R_f = 0.65 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH).

^{1}H NMR (400 MHz, DMF-d_7) δ (ppm): 0.56-2.65 (m, 173H, 7×CH(C*H*$_3$)C(C*H*$_3$)$_3$, 6×OCH$_2$(C*H*$_2$)$_4$C*H*$_3$, 2×OCH$_2$(C*H*$_2$)$_5$ and COC*H*$_3$), 3.54-5.39 (m, 45H, 8×OC*H*$_2$, 9×NC*H*$_2$CO, 2×NC*H*$_2$-triazole and 7×C*H*(CH$_3$)C(CH$_3$)$_3$), 6.82-9.30 (m, 26H, 8×Ar(C*H*)$_3$, and 2×C=C*H*N-triazole).

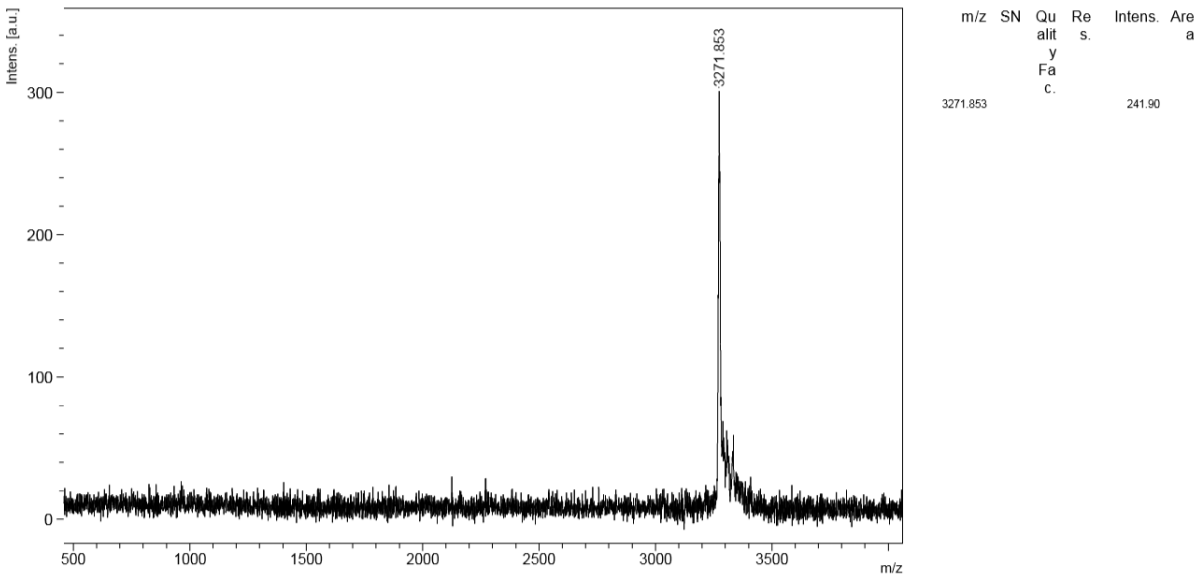
2D-HSQCAD spectrum of the methyne region [C*H*(CH$_3$)C(CH$_3$)$_3$)] in CD_2Cl_2.

III.10 (CD_2Cl_2)

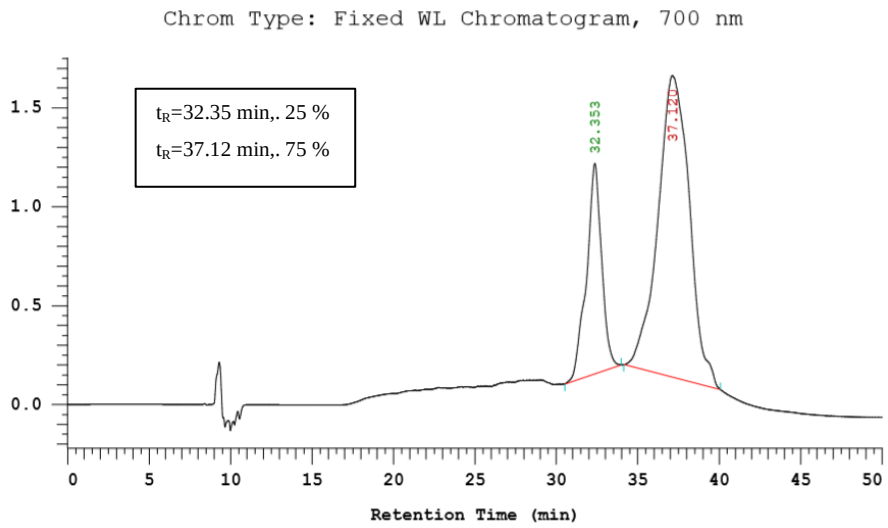


HRMS (TOF MS ES+) *m/z* calcd for $C_{180}H_{249}N_{32}O_{18}{}^{64}Zn_2$ $[M+3H]^{3+}$ 1091.6039; found 1091.6047.

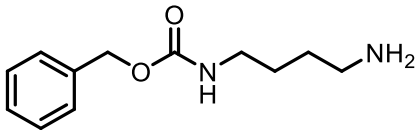
MALDI-TOF: *m/z* 3271.790 (calcd. for $C_{180}H_{248}N_{32}O_{18}{}^{64}Zn_2$; $[M]^+$ 3271.853).



Analytical HPLC



N-Benzyloxycarbonyl-1,4-diaminobutane Hydrochloride (III.11)



$C_{12}H_{18}N_2O_2$
MW = 222,13 g/mol

To a solution of 1,4-diaminobutane (4.37g, 49.63 mmol, 5 equiv.) in CH_2Cl_2 (125 mL) at 0°C was added dropwise a solution of benzyl chloroformate (1.69g, 9.92 mmol, 1.0 equiv.) in CH_2Cl_2 (200 mL) over 2 h at 0 °C. The resulting mixture was stirred at rt overnight then filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOAc (200 mL) and washed with brine (3x 60 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered, concentrated, and dried in vacuo yielding the crude compound **III.11** as a white powder (1.77 g, 3.05 mmol, **86%**).

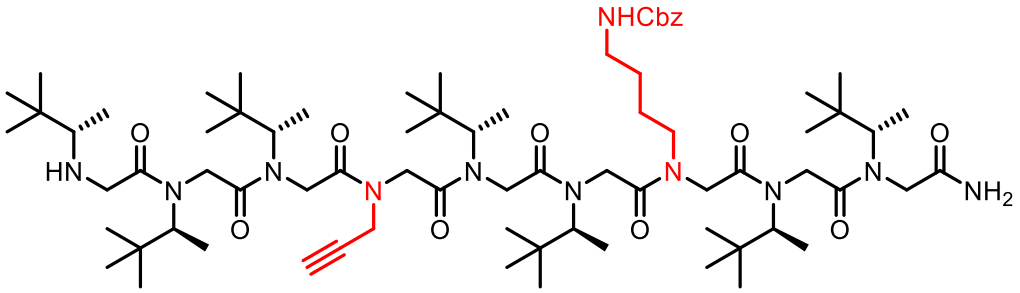
TLC R_f = 0.15 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.51-1.58 (m, 4H, C*H*$_2$C*H*$_2$), 2.72 (bt, 2H, C*H*$_2$NH$_2$), 3.05–3.19 (m, 2H, C*H*$_2$NHCbz), 5.06 (s, 2H, C*H*$_2$Ph), 7.22–7.45 (m, 5H, C*H*Ar).

Spectroscopic data are consistent with those reported in the literature.[121]

α-Nonapeptoid (III.12)

H-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*em-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*Lys*Cbz*-*N*s1tbe-*N*s1tbe-NH$_2$

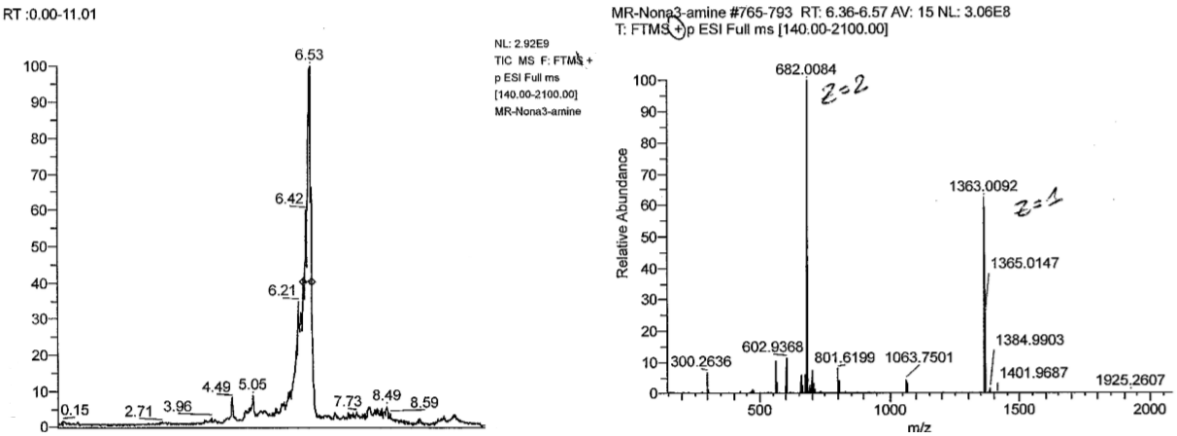


$C_{75}H_{131}N_{11}O_{11}$
MW = 1362,93 g/mol

The nonapeptoid **III.12** was synthesised on Rink amide MBHA resin (150 mg) by application of **General Procedure J** and using successively (2S)-3,3-dimethylbutan-2-amine (2x), *N*lys(Cbz) (1x), (2S)-3,3-dimethylbutan-2-amine (2x), propargylamine (1x), and (2S)-3,3-dimethylbutan-2-amine (3x) as submonomer amine building blocks in the bromine atom substitution step. The 20-step reaction sequence yielded **III.12** as a white foam (69 mg, 0.05 mmol, **65%** crude yield). LC-MS chromatogram of the crude is shown below.

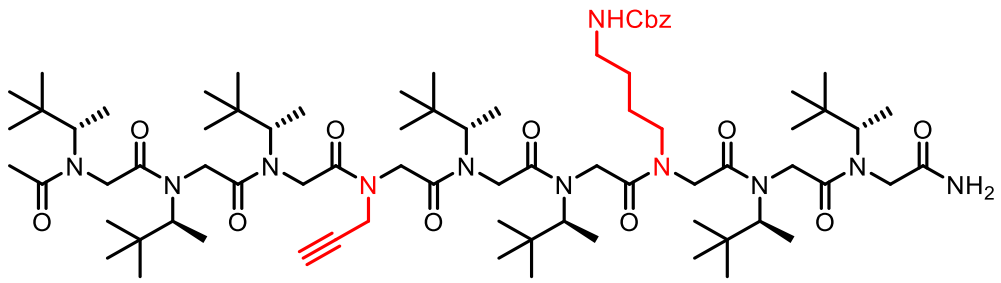
TLC: R$_f$ = 0.58 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH).

HRMS (TOF MS ES+) m/z calcd for $C_{75}H_{132}N_{11}O_{11}$ $[M+H]^+$ 1363.0030; found 1363.0092.



α-Nonapeptoid (III.13)

Ac-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*em-*N*s1tbe-*N*s1tbe-*N*LysCbz-*N*s1tbe-*N*s1tbe-NH$_2$



$C_{77}H_{133}N_{11}O_{12}$
MW = 1404,97 g/mol

Compound **III.13** was synthesised by acetylation of nonamer amine **III.12** (68.8 mg, 0.05 mmol) according to **General Procedure F** using EtOAc as solvent. The compound **III.13** was isolated as a white solid (41 mg, 0.03 mmol, **58%**) after purification on silica gel (9:1 CH_2Cl_2/MeOH).

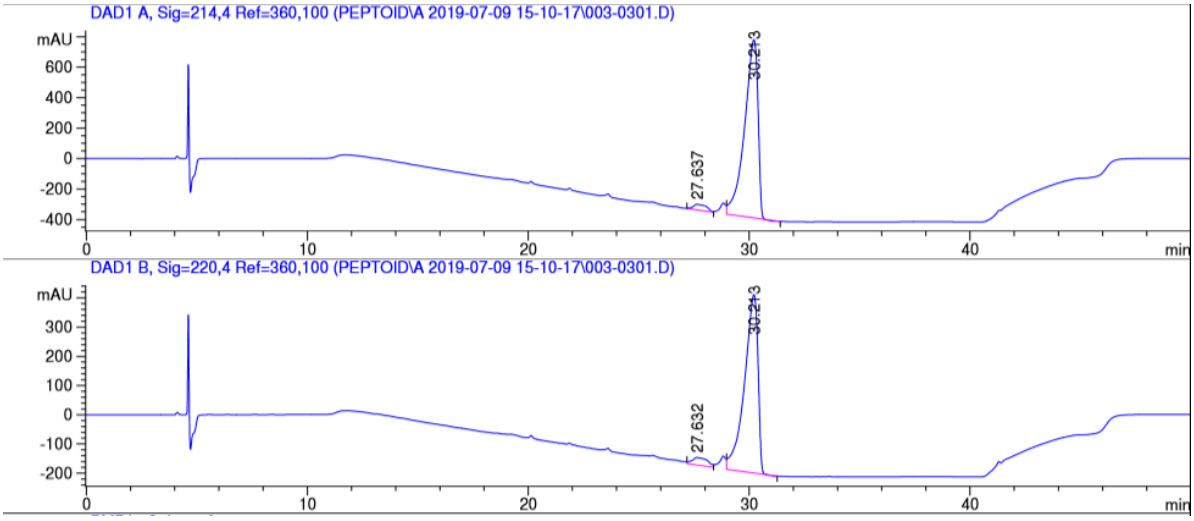
TLC: R$_f$ = 0.60 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.69-1.17 (m, 88H, 7×CH(C*H*$_3$)C(C*H*$_3$)$_3$, and 1×NCH$_2$(C*H*$_2$)$_2$CH$_2$NHCbz), 1.98-3.00 (m, 4H, 1×COC*H*$_3$, and C≡C*H*), 3.21 (s, 4H, NC*H*$_2$(CH$_2$)$_2$C*H*$_2$NHCbz), 3.58-4.52 (m, 20H, NC*H*$_2$CO, and NC*H*$_2$C≡C*H*), 4.52-4.79 (m, 7H, 7×C*H*(CH$_3$)C(CH$_3$)$_3$), 5.08, 5,12 (2×s, 2H, PhC*H*$_2$), 5.51, 5,77 (2×s, 1H, N*H*), 7.28-7.38 (m, 5H,
Ph), 7.75-8.03 (m, 2H, CON*H*$_2$).

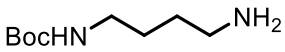
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 11.0, 11.1, 11.2, 11.3, 11.4, 11.6, 22.7, 26.9, 27.1, 27.2, 36.1, 36.2, 36.3, 36.5, 40.6, 46.0, 48.1, 56.2, 56.4, 56.7, 66.5, 74.0, 78.3, 127.8, 128.2, 128.5, 136.5, 156.4, 170.2, 170.8, 170.9, 171.0, 171.5.

HRMS (TOF MS ES+) m/z calcd for $C_{77}H_{134}N_{11}O_{12}$ $[M+H]^+$ 1405.0135; found 1405.0207.

Analytical HPLC purity 97 %.



N-Boc-1,4-diaminobutane (III.14)



$C_9H_{20}N_2O_2$
MW = 188,27 g/mol

A solution of $(Boc)_2O$ (4.97 mmol, 0.1 equiv.) in $CHCl_3$ (27 mL) was added dropwise on 2 h to 1,4-diaminobutane (49.7 mmol) in $CHCl_3$ (53 mL) and the reaction was stirred overnight. The organic layer was then washed with water (3 x 30 mL) and dried over $MgSO_4$. The solvent was removed under reduced pressure to provide the desired product in pure form as a colorless oil (728 mg, 3.86 mmol, **77 %**).

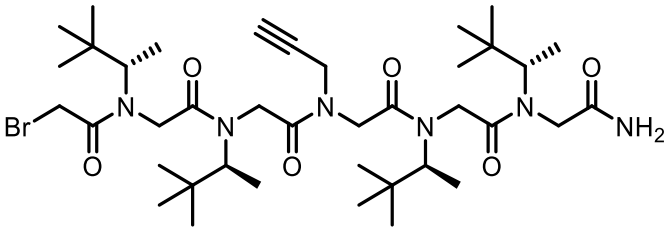
TLC R_f = 0.33 (8:2 CH_2Cl_2/MeOH).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDC1_3$) §(ppm**):** 1.43 (s, 9H, tBu), 1.43-1.46 (m, 4H, CH_2CH_2), 1.82 (ls, 2H, NH_2), 2.67 (t, 2H, J = 6.6 Hz, CH_2NH_2), 3.06-3.07 (m, 2H, CH_2NHBoc), 4.70 (bs, 1H, N*H*).

HRMS (TOF MS ES+) m/z calcd for $C_9H_{21}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 189.1597; found 189.1590.

Spectroscopic data are consistent with those reported in the literature.[122]

Compound (III.15)

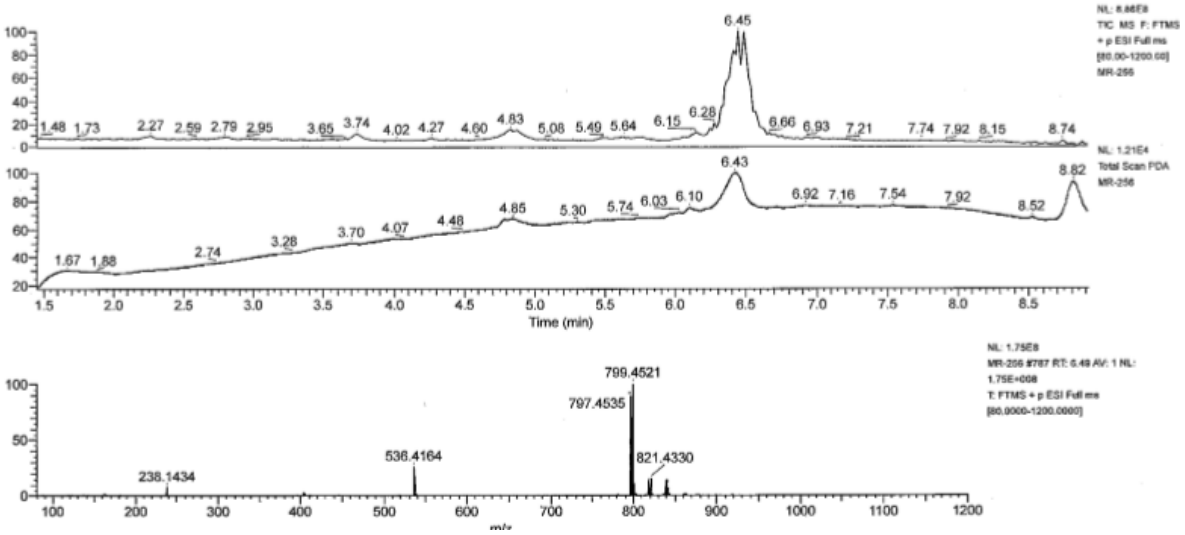


$C_{39}H_{69}BrN_6O_6$
MW = 797,92 g/mol

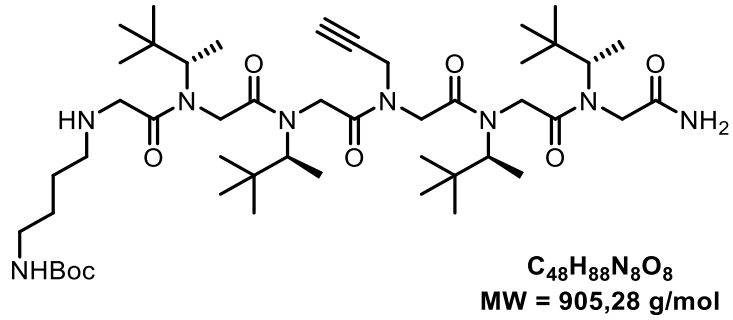
Compound **III.15** was synthesised starting from compound **III.1** (84 mg, 0.124 mmol) according to **General Procedure B** using THF as solvent. After purification on silica gel (95:5 EtOAc/MeOH), the compound **III.15** was obtained as a pale yellow viscous liquid (91 mg, 0.114 mmol, **92%**).) which was used directly for the next step.

TLC: R_f = 0.40 (7:3 EtOAc/cyclohexane).

HRMS (TOF MS ES+) m/z calcd for $C_{39}H_{70}BrN_6O_6$ $[M+H]^+$ 797.4534; found 797.4518.



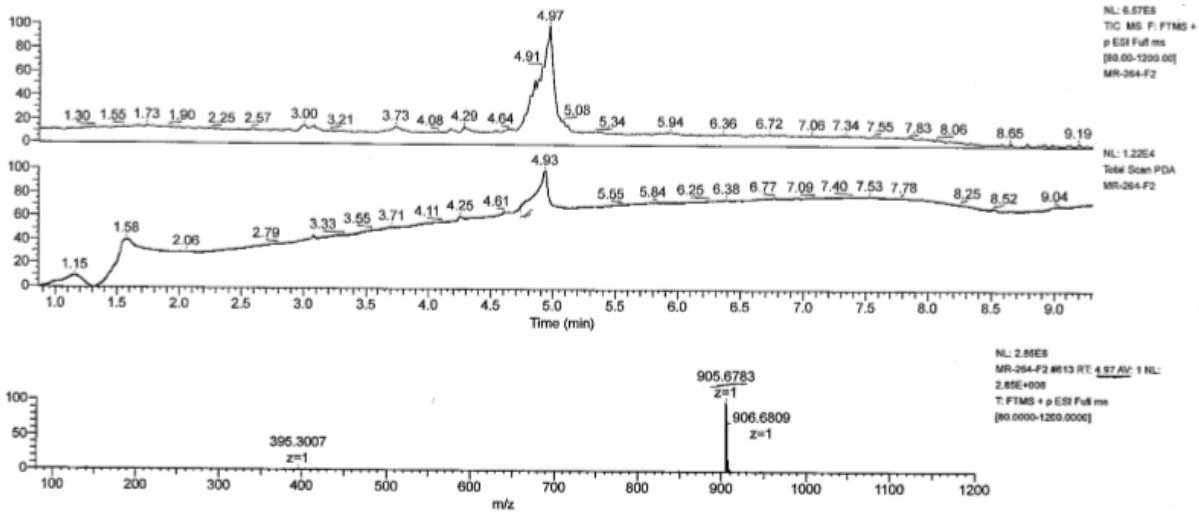
α-Hexaapeptoid (III.16)



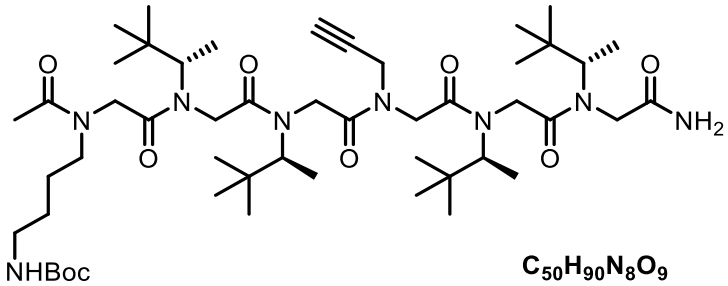
Compound **III.16** was synthesised from compound **III.15** (91 mg, 0.11 mmol) according to **General Procedure A** using the Boc monoprotected amine **III.14**. The compound **III.16** was obtained as a yellow foam (41 mg, 0.045 mmol, **40%**).after purification by flash silica gel chromatography (eluent 9:1 CH_2Cl_2/MeOH).

TLC: R_f = 0.51 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH).

HRMS (TOF MS ES+) m/z calcd for $C_{48}H_{89}N_8O_8$ $[M+H]^+$ 905.6797; found 905.6783.



α-Hexaapeptoid (III.17)

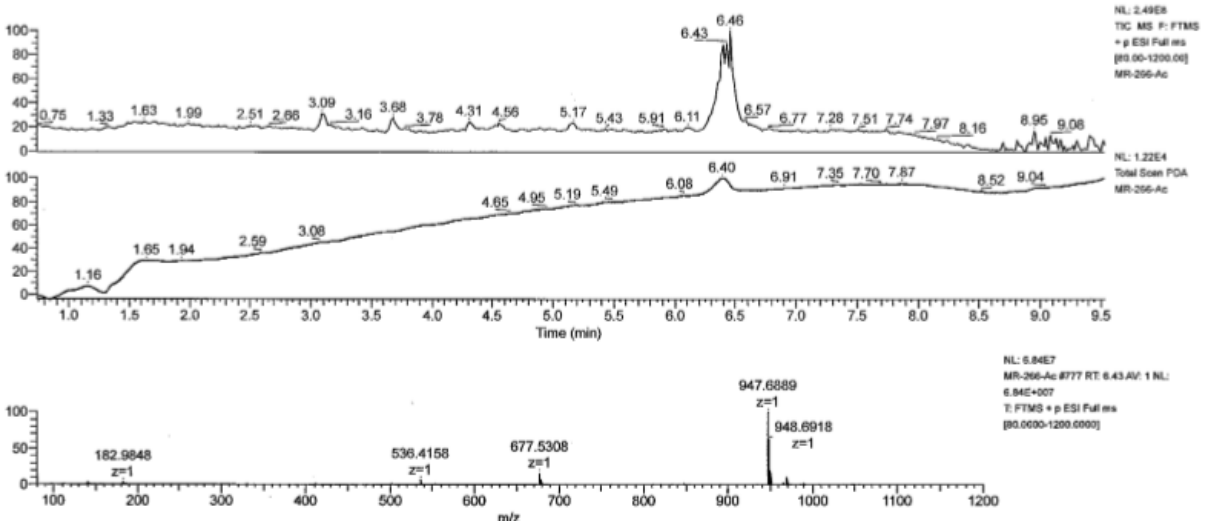


$C_{50}H_{90}N_8O_9$
MW = 947,31 g/mol

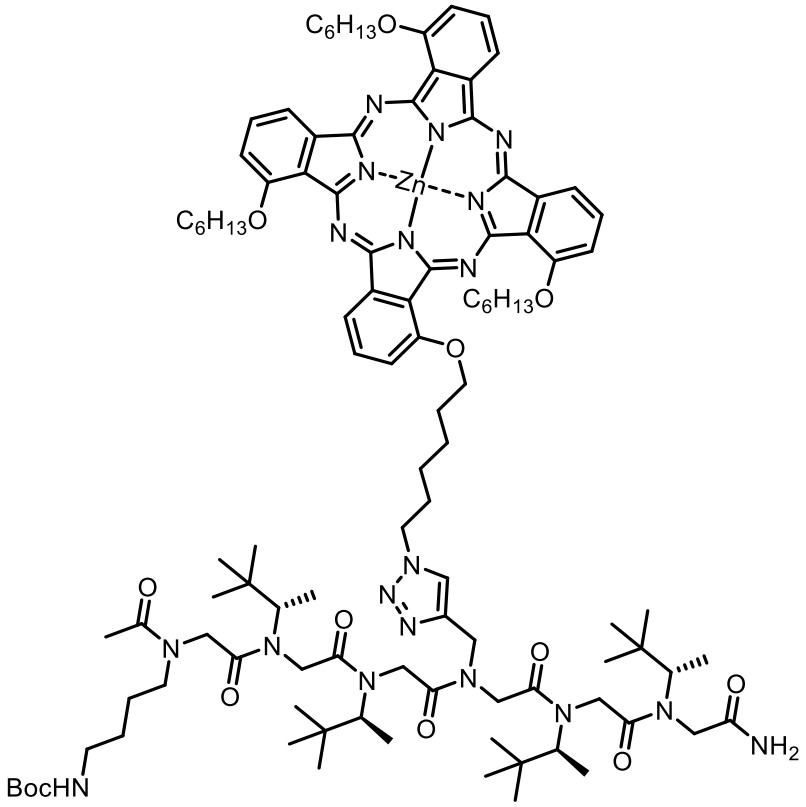
Compound **III.17** was synthesised by acetylation of hexamer **III.16** (41 mg, 0.045 mmol) according to **General Procedure E** using EtOAc as solvent. Compound **III.17** was isolated as a yellow foam (40 mg, 0.042 mmol, **94%**) after purification by flash chromatography on silica gel (95:5 CH_2Cl_2/MeOH).

TLC: R_f = 0.78 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH).

HRMS (TOF MS ES+) m/z calcd for $C_{50}H_{91}N_8O_9$ $[M+H]^+$ 947.6903; found 947.6889.



Compound (III.18)

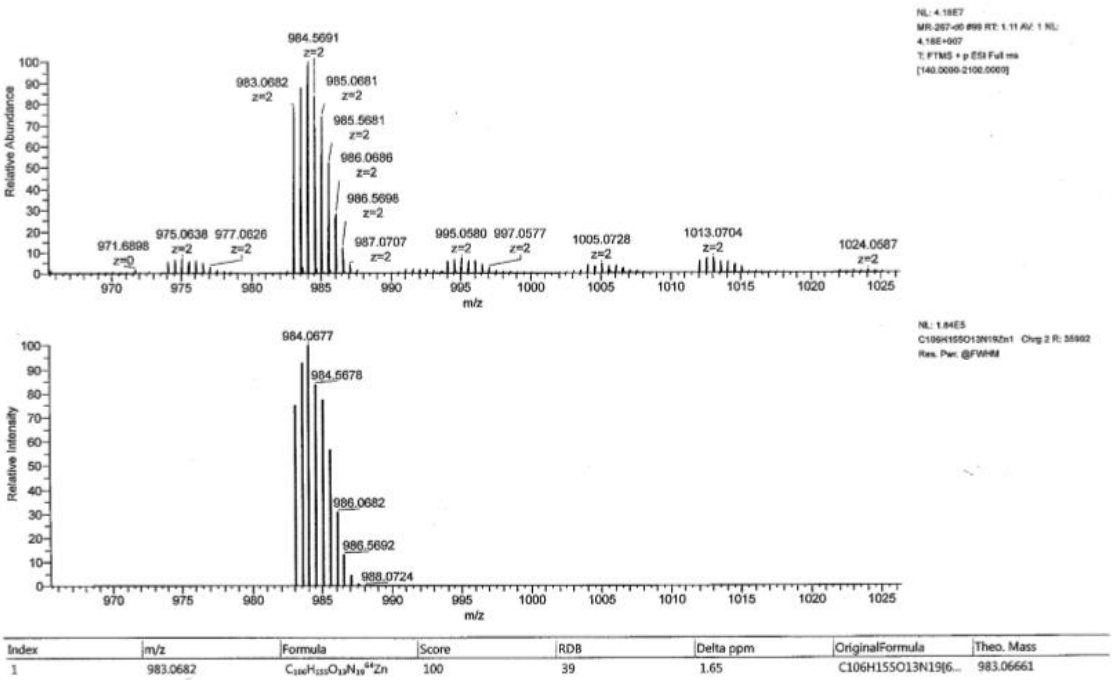


$C_{106}H_{153}N_{19}O_{13}Zn$
MW = 1966,89 g/mol

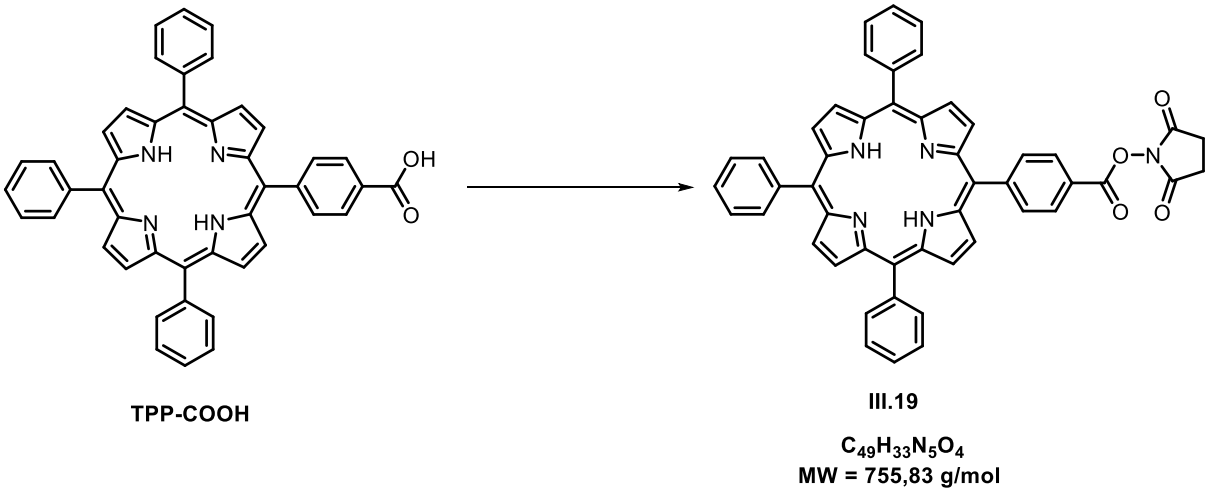
To a solution of peptoid **III.17** (10 mg, 0.0105 mmol) and phthalocyanine **III.7** (16 mg, 0.0158 mmol, 1.5 equiv.) dissolved in a biphasic CH_2Cl_2/H_2O (1:1) solvent system (0.6 mL) were added freshly prepared 0.1 M aq. ascorbic acid (0.9 equiv.), and 0.1 M aq. $CuSO_4$ (0.3 equiv.). After vigorous stirring for 24 h, the mixture was diluted with CH_2Cl_2 (6 mL), washed with water (2 x 1 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated in vacuo. The crude residue was purified first by column chromatography on silica gel (0.1 % EtOH in CH_2Cl_2) followed by a second purification on Bio-Beads S3 stationary phase (CH_2Cl_2), to yield the peptoid-phthalocyanine conjugate **III.18** (15.7 mg, 0.008 mmol, **76%**) as a green powder.

TLC: R_f = 0.48 (92:8 CH_2Cl_2/MeOH).

HRMS (TOF MS ES+) m/z calcd for $C_{106}H_{154}N_{19}O_{13}Zn$ $[M+2H]^{2+}$ 983.0666; found 983.0682.



meso-substituted porphyrin TPP-NHS (III.19)

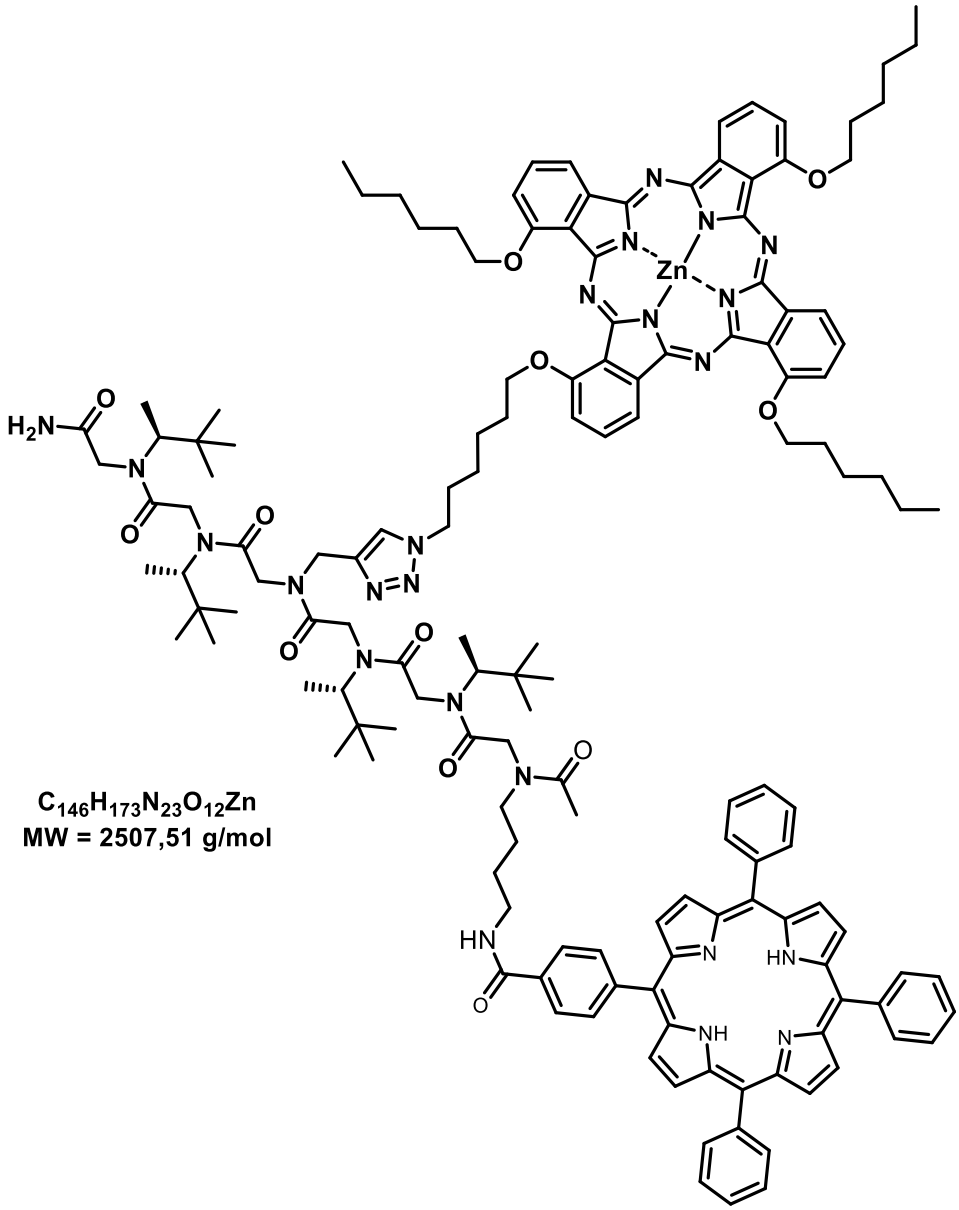


The *meso*-substituted porphyrin TPP-COOH was synthesized by the Lindsey method.[74] Then the TPP-COOH (50 mg, 0.076 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (3 mL) and DCC (39 mg, 0.189 mmol, 2.5 equiv.) and NHS (22 mg, 0.189 mmol, 2.5 equiv.) were added to the solution which was strirred overnight at room temperature. Purification by flash chromatography on silica gel (100 % CH_2Cl_2) yielded the porphyrin-NHS **III.19** (54 mg, 0.07 mmol, **94%**).

TLC: R_f = 0.32 (100 % CH_2Cl_2).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ (ppm): -2.92 (s, 2H, N*H*), 2.97-3.05(s, 4H, 7×CH_2) 7.81-7.89 (m, 9H, C$H_{pyrrole}$), 8.20-8.26 (d, 6H, Ar), 8.48-8.57 (q, 4H, Ar_{CONH}), 8.82-8.93(m, 8H, Ar).

Compound (III.20)

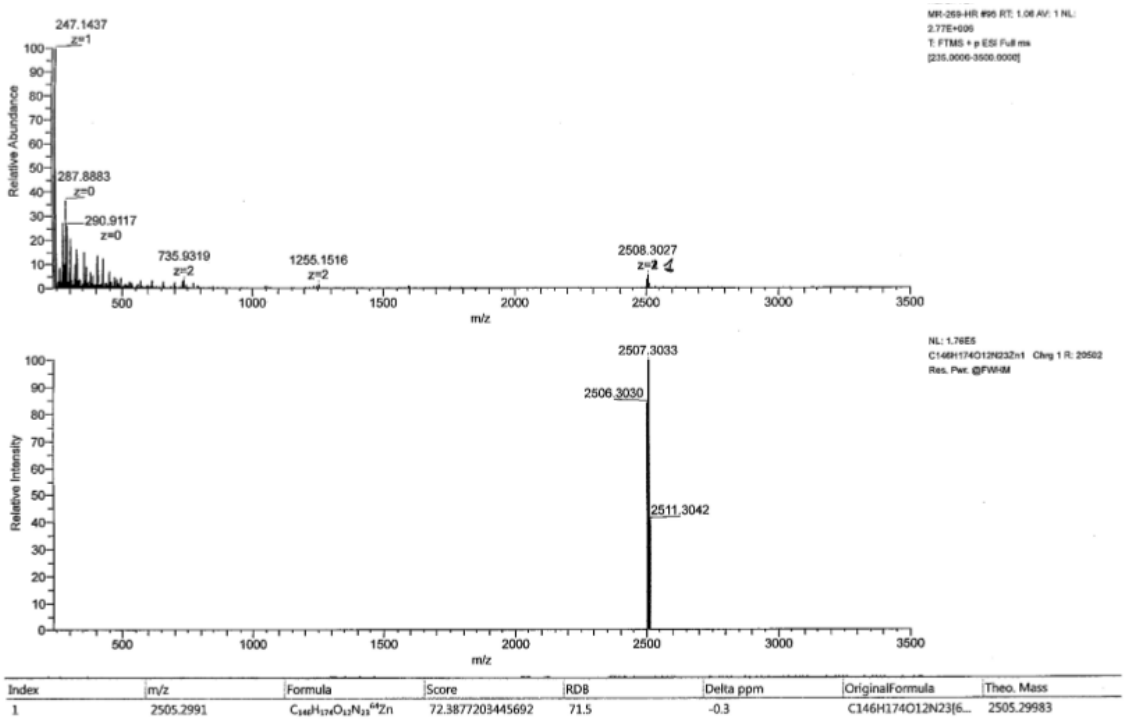


The side chain of the *N*-terminal *N*lys unit of compound **III.18** (15.7 mg, 0.008 mmol) was deprotected from its Boc carbamate by treatment with TFA/CH_2Cl_2 (1:1), at 0 °C. for 1 hour, prior to the coupling with the TPP-NHS **III.19**. Following the deprotection step, the formed amine was directly engaged in the conjugation reaction with the activated porphyrin **III.19** (6 mg, 0.008 mmol, 1 equiv.) and DIPEA (1,3 µL, 0.016 mmol, 2 equiv.) in CH_2Cl_2 at

room temperature for 18h. Purification by flash chromatography on silica gel (95:5 CH_2Cl_2/MeOH) gave the compound **III.20** (14 mg, 0.005 mmol, **70%**) as a blue-green powder.

TLC: R_f = 0.36 (93:7 CH_2Cl_2/MeOH).

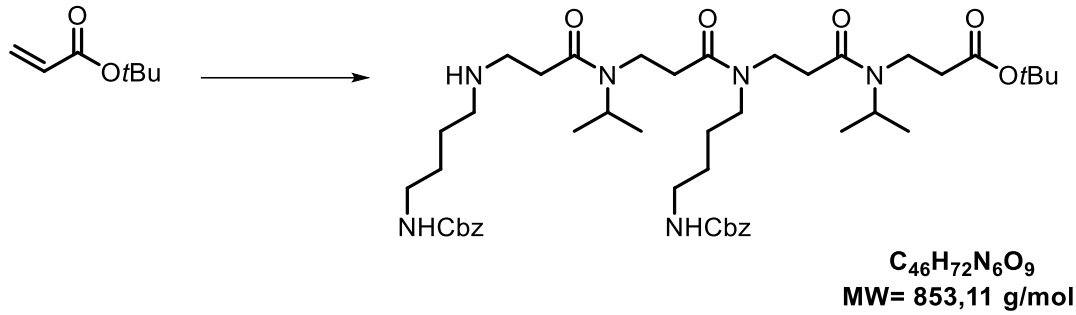
HRMS (TOF MS ES+) m/z calcd for $C_{146}H_{174}N_{23}O_{12}Zn$ $[M+H]^+$ 2505.2998; found 2505.3027.



Experimental procedures and compounds characterisations chapter IV

Analytical RP-HPLC of compounds were perfomed on a Nucleodur® C4 ec column (4.6 mm x 250 mm, 5µm, 300 Å, (Macherey-Nagel)), or a C18 Uptisphere WOD column (4.6 mm x 250 mm, 5µm, 300 Å).

β-Tetrapeptoid (IV.1)



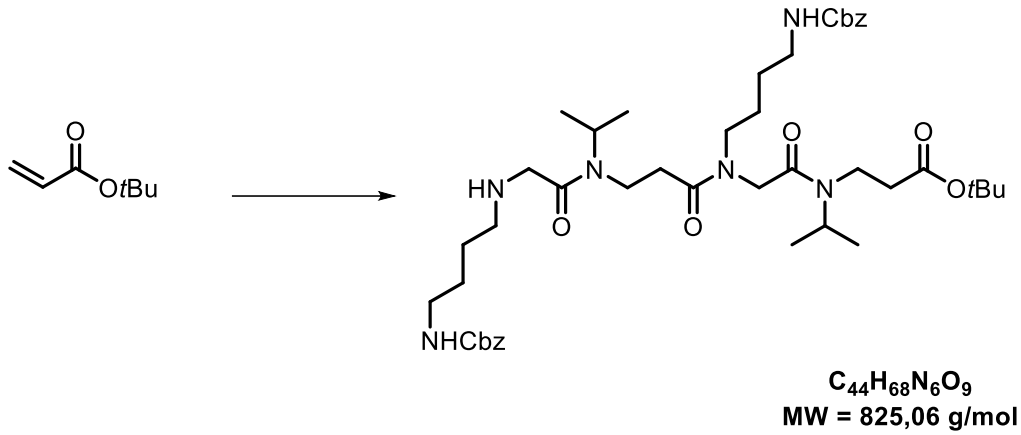
The peptoid tetramer **IV.1** was synthesized in 7 steps from *tert*-butyl acrylate (1.28 g, 10.0 mmol) by application of **General Procedure C** using isopropylamine, followed by three iterative rounds of **Procedures D** and **C**, successively using the Cbz monoprotected diamine **III.11**, isopropylamine and **III.11**. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (9:1 CH_2Cl_2/MeOH) yielded peptoid **IV.1** (1.19 g, 1.39 mmol, **14%**) as a colourless oil.

TLC: R_f = 0.55 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.11-1.23 (m, 12H, 2×CH(C*H*$_3$)$_2$), 1.45,1.46 (2×s, 9H, CO_2*t*Bu), 1.48-1.68 (m, 8H, 2×CbzNHCH$_2$C*H*$_2$C*H*$_2$), 2.36-2.77 (m, 12H, 4×NCH$_2$C*H*$_2$CO, 1×NHC*H*$_2$CH$_2$CO, and NHC*H*$_2$(CH$_2$)$_3$NHCbz), 2.77-3.02 (m, 2H, NC*H*$_2$(CH$_2$)$_3$NHCbz), 3.10-3.27(m, 4H, CbzNHC*H*$_2$(CH$_2$)$_3$), 3.27-3.73(m, 6H, 3×NC*H*$_2$CH$_2$CO), 3.84-4.18(m, 1.50H, C*H*(CH$_3$)$_2$), 4.51-4.71(m, 0.50H, C*H*(CH$_3$)$_2$), 5.09 (s, 4H, 2×PhC*H*$_2$), 7.28-7.38 (m, 10H, Ph).

HRMS (TOF MS ES+) m/z calcd for $C_{46}H_{73}N_6O_9$ $[M+H]^+$ 853.5360; found 853.5334.

α,β-Tetrapeptoid (IV.2)



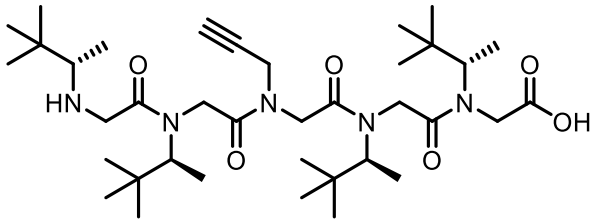
The peptoid tetramer **IV.2** was synthesized in 7 steps from *tert*-butyl acrylate (1.28 g, 10.0 mmol) by application of **General Procedure C** using isopropylamine, followed by **General Procedures B** and **A** using the Cbz monoprotected diamine **III.11**, then **General Procedures D** and **C** using isopropylamine, and finally **General Procedures B** and **A** using **III.11**. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (9:1 CH_2Cl_2/MeOH) yielded peptoid **IV.2** (247 mg, 0.30 mmol, **3%**) as a colourless oil.

TLC: R_f = 0.51 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.11-1.32 (m, 12H, 2×CH(C*H*$_3$)$_2$), 1.43,1.46 (2×s, 9H, CO_2*t*Bu), 1.48-1.91 (m, 8H, 2×CbzNHCH$_2$C*H*$_2$C*H*$_2$), 2.41-3.06 (m, 6H, 2×NCH$_2$C*H*$_2$CO, 1× NHC*H*$_2$(CH$_2$)$_3$NHCbz), 3.09-3.28 (m, 4H, 2×CbzNHC*H*$_2$(CH$_2$)$_3$), 3.29-4.05(m, 10H, 4×NC*H*$_2$CH$_2$CO, and NC*H*$_2$(CH$_2$)$_3$NHCbz), 4.05-4.4.61 (m, 1.60H, C*H*(CH$_3$)$_2$), 4.45-4.61(m, 0.40H, C*H*(CH$_3$)$_2$), 5.05-5.14 (s, 4H, 2×PhC*H*$_2$), 7.29-7.38 (m, 10H, Ph).

HRMS (TOF MS ES+) m/z calcd for $C_{44}H_{69}N_6O_9$ $[M+H]^+$ 825.5121; found 825.5118.

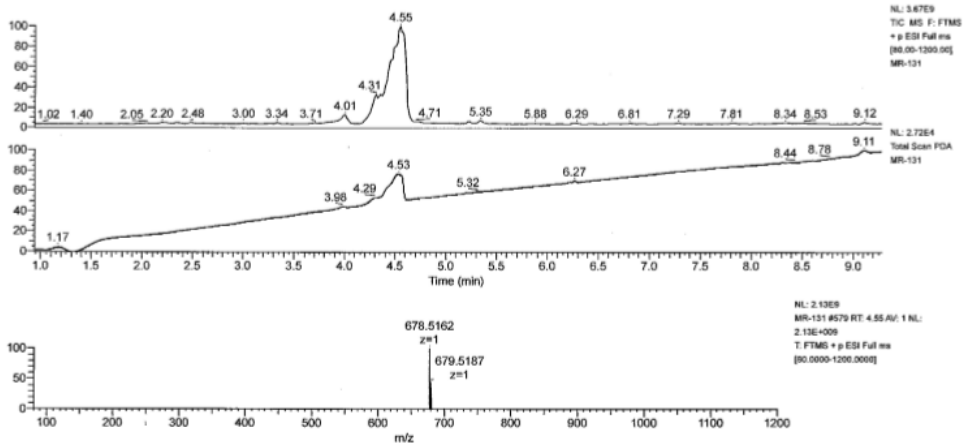
α-Pentapeptoid (IV.3)



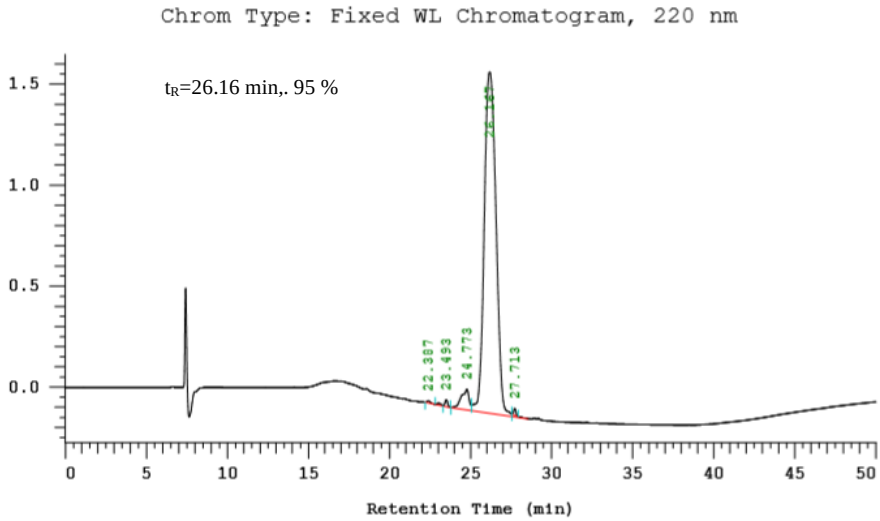
$C_{37}H_{67}N_5O_6$
MW= 677,97 g/mol

The peptoid pentamer **IV.3** was synthesised on 2-chlorotrityl chloride resin (250 mg) by application of **General Procedure I**. The second step submonomer bromine displacement was successively realized with (2S)-3,3-dimethylbutan-2-amine (2x), propargylamine (1x), then (2S)-3,3-dimethylbutan-2-amine (2x). The 11-step reaction sequence, including the immobilization and cleavage reactions yielded pentapeptoid **IV.3** as a white solid (179 mg, 0.264 mmol, crude yield **72%**). The LC-MS of crude pentapeptoid **IV.3** is shown below.

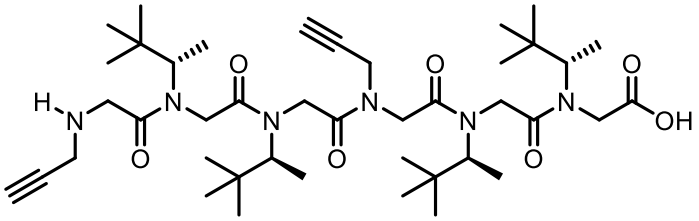
TLC: R_f = 0.55 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH).
HRMS (TOF MS ES+) m/z calcd for $C_{37}H_{68}N_5O_6$ $[M+H]^+$ 678.5164; found 678.5162.



Analytical HPLC purity 95 %.



α-Hexapeptoid (IV.4)

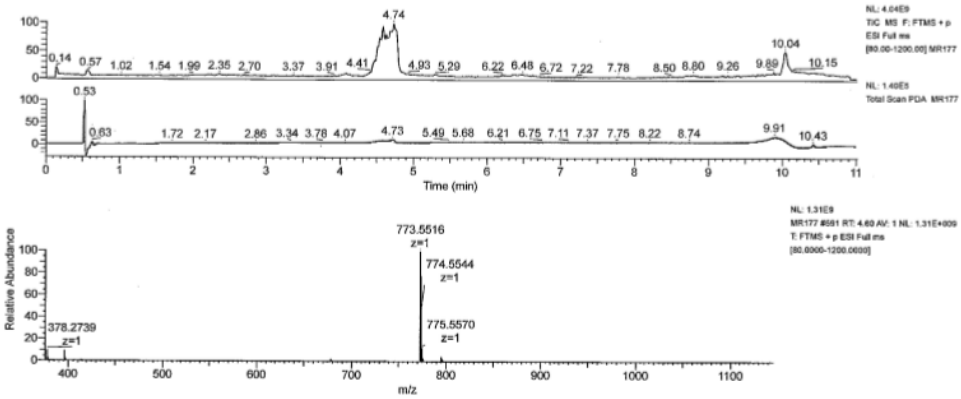


$C_{42}H_{72}N_6O_7$
MW = 773,07 g/mol

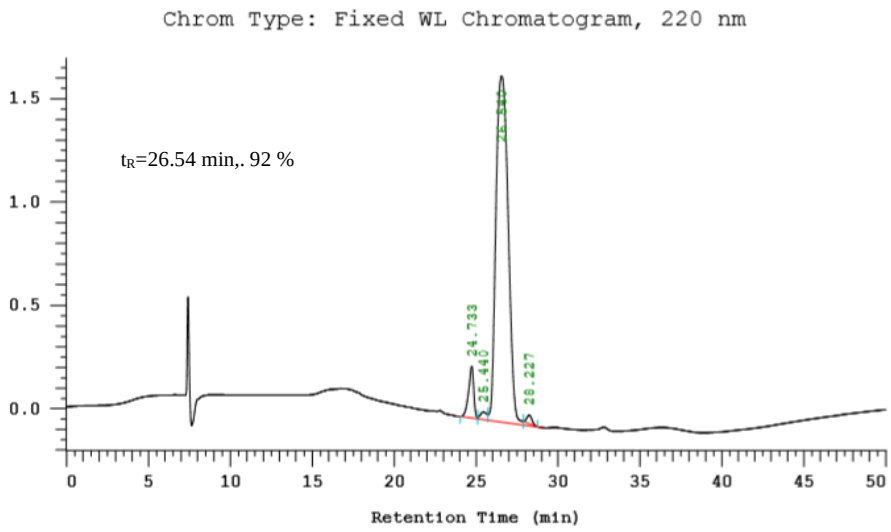
The peptoid hexamer **IV.4** was synthesised on 2-chlorotrityl chloride resin (250 mg) by application of **General Procedure I**. The second step submonomer bromine displacement was successively realized with (2S)-3,3-dimethylbutan-2-amine (2x), propargylamine (1x), (2S)-3,3-dimethylbutan-2-amine (2x), then propargylamine (1x). The 13-steps reaction sequence, including the immobilization and cleavage reactions yielded hexapeptoid **IV.4** as a yellow solid (159 mg, 0.21 mmol, crude yield **56%**). The LC-MS of crude hexapeptoid **IV.4** is shown below.

TLC: R_f = 0.54 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH).

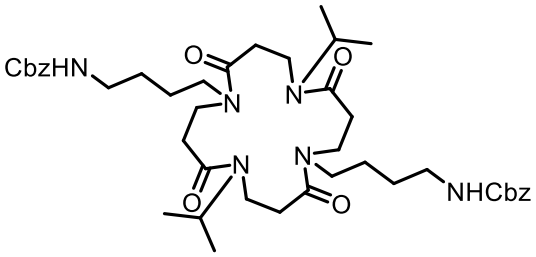
HRMS (TOF MS ES+) m/z calcd for $C_{42}H_{73}N_6O_7$ $[M+H]^+$ 773.5535; found 773.5516.



Analytical HPLC purity 92 %.



Cyclic β-tetrapeptoid (IV.5)



$C_{42}H_{62}N_6O_8$
MW = 778,99 g/mol

The cyclic β-tetrapeptoid **IV.5** was synthesised starting from **IV.1** (244 mg, 0.286 mmol) by application of **General Procedure G** for *tert*-butyl ester removal. Then by application of **General Procedure H**: the crude product was dissolved in a 4:1 CH_2Cl_2/DMF mixture (57 mL, 5 mM) at 0 °C then DIEA (0.1 mL, 0.572 mmol, 2 equiv.) and HATU (130.5 mg, 0.343 mmol, 1.2 equiv.) were added. The reaction mixture was stirred for 72 h at room temperature. After evaporation of solvents under reduced pressure, the crude material was dissolved in EtOAc (40 mL) and washed with aq. saturated $NaHCO_3$ (3 x 10 mL), saturated aq. NH_4Cl (3 x 10 mL), and brine (10 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (9:1 CH_2Cl_2/MeOH) yielded cyclic peptoid **IV.5** (85 mg, 0.11 mmol, **38%**) as a colourless oil.

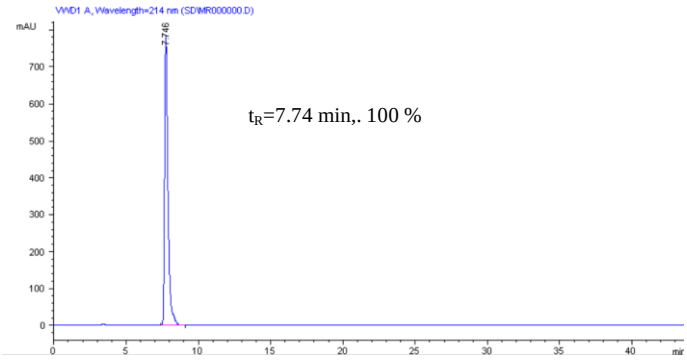
TLC: R_f = 0.51 (93:7 CH_2Cl_2/MeOH).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.03-1.29 (m, 12H, 2×CH(C*H*$_3$)$_2$), 1.41-1.63 (m, 8H, 2×NCH$_2$(C*H*$_2$)$_2$CH$_2$NHCbz), 2.35-2.91 (m, 8H, 4×NCH$_2$C*H*$_2$CO), 3.01-3.80 (m, 16H, 2×NC*H*$_2$(CH$_2$)$_2$C*H*$_2$NHCbz, and 4×NC*H*$_2$CH$_2$CO), 3.84-4.09 (m, 0.50H, C*H*(CH$_3$)$_2$), 4.47-4.80 (m, 1.5H, C*H*(CH$_3$)$_2$), 4.88-5.25 (m, 6H, 2×PhC*H*$_2$, and 2×N*H*Cbz), 7.28-7.37 (m, 10H, Ph).

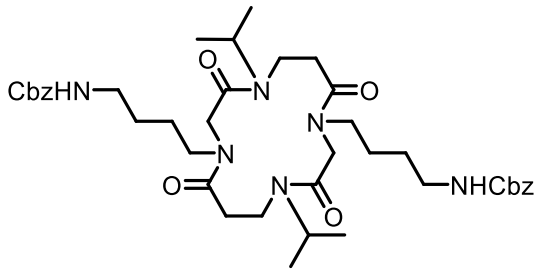
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 20.3, 20.3, 20.4, 20.5 (4CH$_3$, 2× CH(*C*H$_3$)$_2$), 20.7, 21.1, 21.3, 25.0, 25.1 (2CH$_2$, 2×NCH$_2$*C*H$_2$CH$_2$), 26.1, 27.1, 27.2, 27.3, 27.4, 27.5 (2CH$_2$, 2×NCH$_2$CH$_2$*C*H$_2$), 32.5, 33.2, 33.3, 34.4 (2CH$_2$, 4×NCH$_2$*C*H$_2$CO), 34.9, 35.0 (2CH$_2$, 2×CbzNH*C*H$_2$CH$_2$), 37.0, 38.3, 38,4, 40.2, 43.9, 45,0 (6CH$_2$, 4×N*C*H$_2$CH$_2$CO and 2×N*C*H$_2$(CH$_2$)$_3$NHCbz), 48.9, 49.1 (2CH, 2× *C*H(CH$_3$)$_2$), 66.5, 66.6, 66.7 (2CH$_2$, 2×*C*H$_2$Ph), 127.9, 128.0, 128.1, 128.1, 128.2, 128.4, 128.5, 128.5 (10CH, Ph), 136.5, 136.6 (2C, Ph), 156.4, 156.5 (2C, 2× NH*C*OO), 169.0, 169.3, 170.0, 170.7 (4C, 4×N*C*=O).

HRMS (TOF MS ES+) m/z calcd for $C_{42}H_{63}N_6O_8$ $[M+H]^+$ 779.4702; found 779.4710.

Analytical HPLC purity 100 %.



Cyclic α,β-tetrapeptoid (IV.6)



$C_{40}H_{58}N_6O_8$
MW = 750,93 g/mol

The cyclic β-tetrapeptoid **IV.6** was synthesised starting from **IV.2** (144 mg, 0.174 mmol) by application of **General Procedure G** for *tert*-butyl ester removal, followed by application of **General Procedure H**: the crude product was dissolved in a 4:1 CH_2Cl_2/DMF mixture (35 mL, 5 mM) at 0 °C then DIEA (60 µL, 0.349 mmol, 2 equiv.) and HATU (78 mg, 0.21 mmol, 1.2 equiv.) were added. The reaction mixture was stirred for 72 h at room temperature. After evaporation of solvents under reduced pressure, the crude material was dissolved in EtOAc (20 mL) and washed with aq. saturated $NaHCO_3$ (3 x 10 mL), saturated aq. NH_4Cl(3 x 10 mL), and brine (10 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (9:1 CH_2Cl_2/MeOH) yielded peptoid **IV.6** (50 mg, 0.07 mmol, **32%**) as a colourless oil.

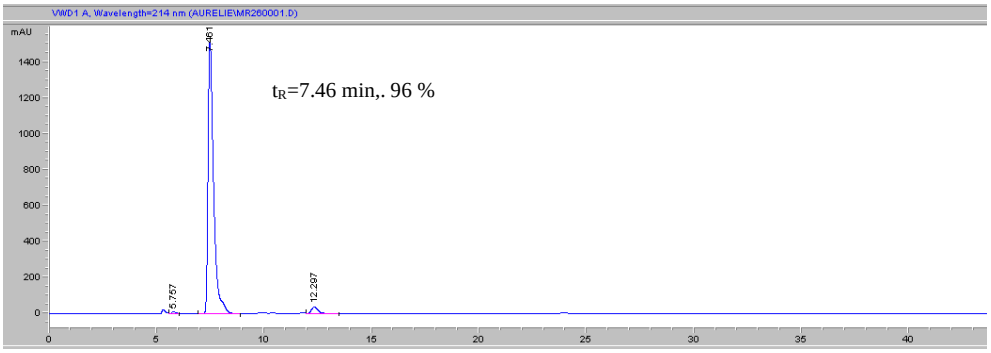
TLC: R_f= 0.62 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.10-1.31 (m, 12H, 2×CH(C*H*$_3$)$_2$), 1.44-1.61 (m, 8H, 2×NCH$_2$(C*H*$_2$)$_2$CH$_2$NHCbz), 2.45-4.20 (m,21H, 2×NC*H*$_2$C*H*$_2$CO, 2×NC*H*$_2$(CH$_2$)$_2$C*H*$_2$NHCbz, 2×NC*H*$_2$CO, and C*H*(CH$_3$)$_2$), 4.34-4.56 (m, 0.80H, C*H*(CH$_3$)$_2$), 4.89-5.17 (m, 6H, 2×PhC*H*$_2$, and 2×N*H*Cbz), 7.28-7.37 (m, 10H, Ph).

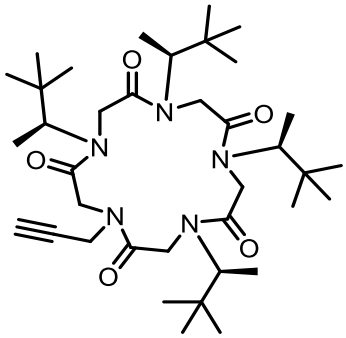
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 21.0, 22.7 (4CH$_3$, 2× CH(*C*H$_3$)$_2$), 24.6, 24.9, 27.1, 28.9, 29.1 (4CH$_2$, 2×NCH$_2$*C*H$_2$*C*H$_2$), 29.3, 29.5, 29.6, 29.7, 31.0, 31,9, 33,3, 38.1, 40.6 (2CH$_2$, 4×N*C*H$_2$*C*H$_2$CO, 2×CbzNH*C*H$_2$CH$_2$, 2×N*C*H$_2$(CH$_2$)$_3$NHCbz, and 2×N*C*H$_2$C=O), 47.8, 47.9, 49.9 (2CH, 2× *C*H(CH$_3$)$_2$), 66.5 (2CH$_2$, 2×*C*H$_2$Ph), 128.0, 128.5 (10CH, Ph), 136.7, 139.3 (2C, Ph), 156.5, 156.5 (2C, 2×NH*C*OO), 168.2, 172.0 (4C, 4×N*C*=O).

HRMS (TOF MS ES+) m/z calcd for $C_{40}H_{59}N_6O_8$ $[M+H]^+$ 751.4389; found 751.4402.

Analytical HPLC purity 96 %.



Cyclic α-pentapeptoid (IV.7)



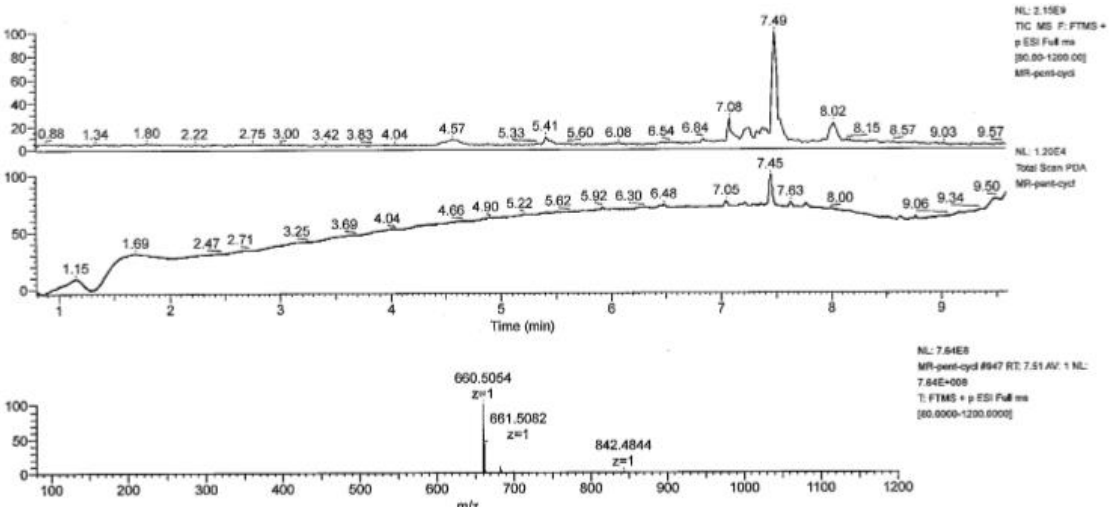
$C_{37}H_{65}N_5O_5$
MW = 659,95 g/mol

The cyclic α-pentapeptoid **IV.7** was synthesized starting from compound **IV.3** (74 mg, 0.11 mmol) by application of **General Procedure H**: the product was dissolved in a 4:1 CH_2Cl_2/DMF mixture (44 mL, 2.5 mM) at 0 °C, then DIEA (38 µL, 0.22 mmol, 2 equiv.) and HATU (50 mg, 0.132 mmol, 1.2 equiv.) were added. The reaction mixture was stirred for 72 h at room temperature. After evaporation of solvents under reduced pressure, the crude material was dissolved in EtOAc (15 mL) and washed with aq. saturated $NaHCO_3$ (3 x 5 mL), saturated aq. NH_4Cl (3 x 5 mL), and brine (5 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (95:5 CH_2Cl_2/MeOH) yielded peptoid **IV.7** (20 mg, 0.03 mmol, **27%**) as a white solid.

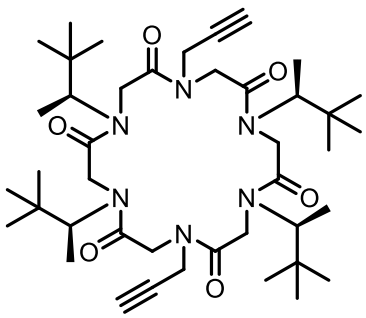
TLC: R_f= 0.60 (95:5 CH_2Cl_2/MeOH).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.64-1.45 (m, 48H, 4×CH(C*H*$_3$)C(C*H*$_3$)$_3$), 2.03-2.50 (m, 1H, C≡C*H*), 2.99-5.71 (m, 16H, 5×NC*H*$_2$CO, NC*H*$_2$C≡C and 4×C*H*(CH$_3$)C(CH$_3$)$_3$).

HRMS (TOF MS ES+) m/z calcd for $C_{37}H_{66}N_5O_5$ $[M+H]^+$ 660.5058; found 660.5054.



Cyclic α-hexapeptoid (IV.8)



$C_{42}H_{70}N_6O_6$
MW = 755,05 g/mol

The cyclic α-pentapeptoid **IV.8** was synthesized starting from compound **IV.4** (63 mg, 0.08 mmol) by application of **General Procedure H**: the product was dissolved in a 4:1 CH_2Cl_2/DMF mixture (32 mL, 2.5 mM) at 0 °C, then DIEA (28 µL, 0.22 mmol, 2 equiv.) and HATU (37 mg, 0.10 mmol, 1.2 equiv.) were added. The reaction mixture was stirred for 72 h at room temperature. After evaporation of solvents under reduced pressure, the crude material was dissolved in EtOAc (10 mL) and washed with aq. saturated $NaHCO_3$ (3 x 5 mL), saturated aq. NH_4Cl (3 x 5 mL), and brine (5 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$ and evaporated

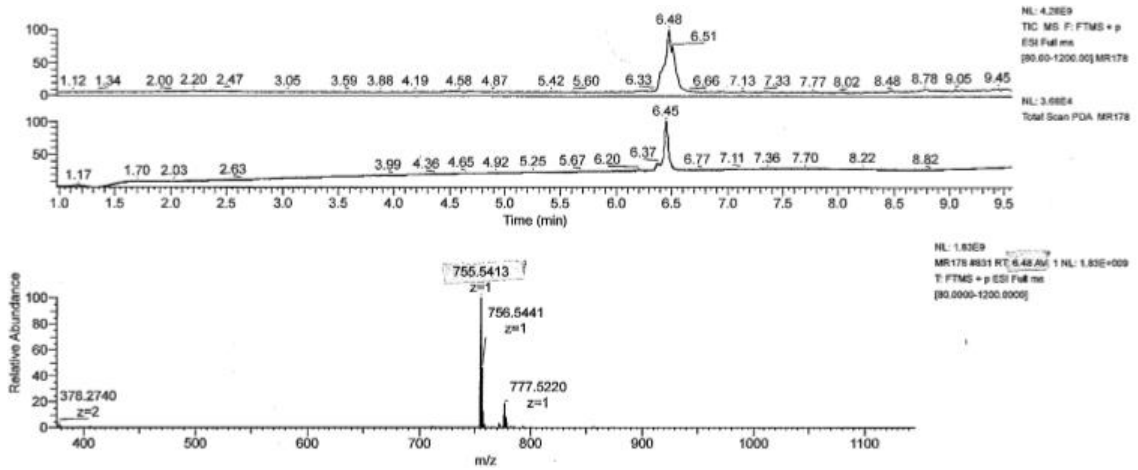
under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (95:5 CH_2Cl_2/MeOH) yielded peptoid **IV.8** (22 mg, 0.03 mmol, **36%**) as a white solid.

TLC: R_f= 0.69 (95:5 CH_2Cl_2/MeOH).

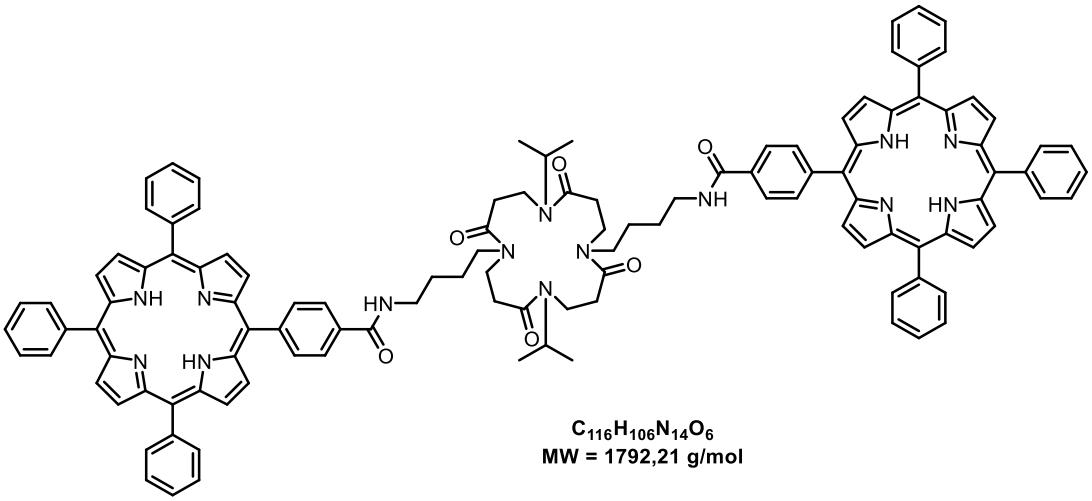
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.66-1.47 (m, 48H, 4×CH(C*H*$_3$)C(C*H*$_3$)$_3$), 2.07-2.56 (m, 2H, C≡C*H*), 2.99-5.71 (m, 20H, 6×NC*H*$_2$CO, 2×NC*H*$_2$C≡C and 4×C*H*(CH_3)C(CH_3)$_3$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 11.0, 11.4, 11.9, 13.2, 14.1, 14.2, 19.7, 21.4, 22.6, 24.8, 26.4, 26.9, 27.1, 27.4, 29.2, 29.3, 29.6, 36.2, 38.6, 39.5, 44.9, 45.2, 47.5, 47.8, 50.2, 50.7, 55.5, 55.8, 56.2, 56.5, 57.0, 73.2, 73.3, 129.7, 168.3, 168.5, 170.4, 170.8, 171.5, 171.8.

HRMS (TOF MS ES+) m/z calcd for $C_{42}H_{71}N_6O_6$ $[M+H]^+$ 755.5430; found 755.5413.



Cyclic β-tetrapeptoid-porphyrin conjugate (IV.9)

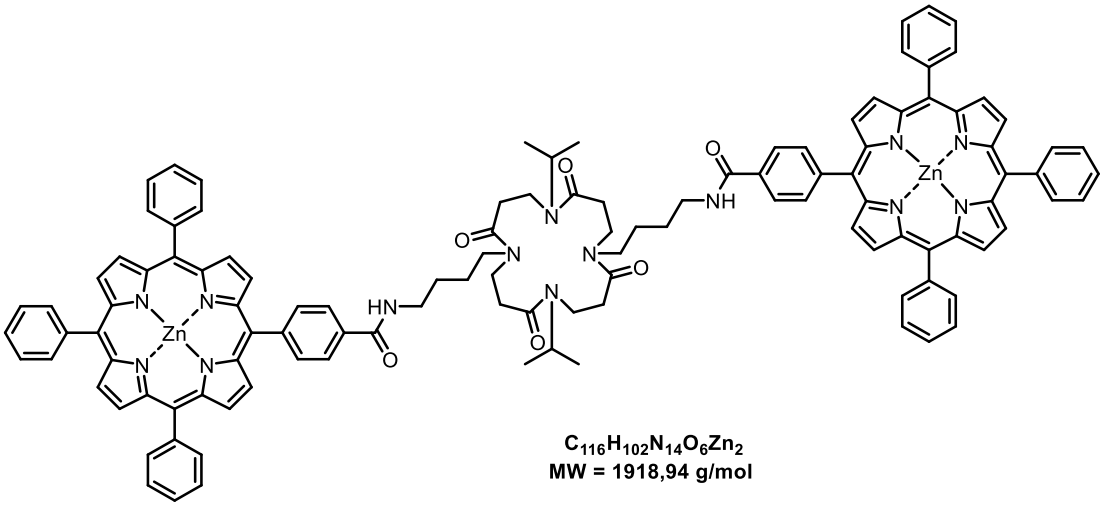


To a solution of compound **IV.5** (40 mg, 0.051 mmol) dissolved in MeOH (6 mL) at room temperature was added Pd/C 10% (4 mg) and the mixture was stirred under an atmosphere of hydrogen, monitoring the reaction by TLC. After stirring for 2h, the mixture was filtered through a pad of celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Following the deprotection step, the formed amines were directly engaged in the conjugation reaction with the activated porphyrin (TPP-NHS) **III.19** (77 mg, 0.102 mmol, 2 equiv.) and DIPEA (36 µL, 0.205 mmol, 4 equiv.) in CH_2Cl_2 at room temperature for 18h. Purification by flash chromatography on silica gel (95:5 CH_2Cl_2/MeOH) gave the compound **IV.9** (31 mg, 0.017 mmol, **34%**) as a purple powder.

TLC: R_f = 0.22 (95:5 CH_2Cl_2/MeOH).

Product not detected by HRMS

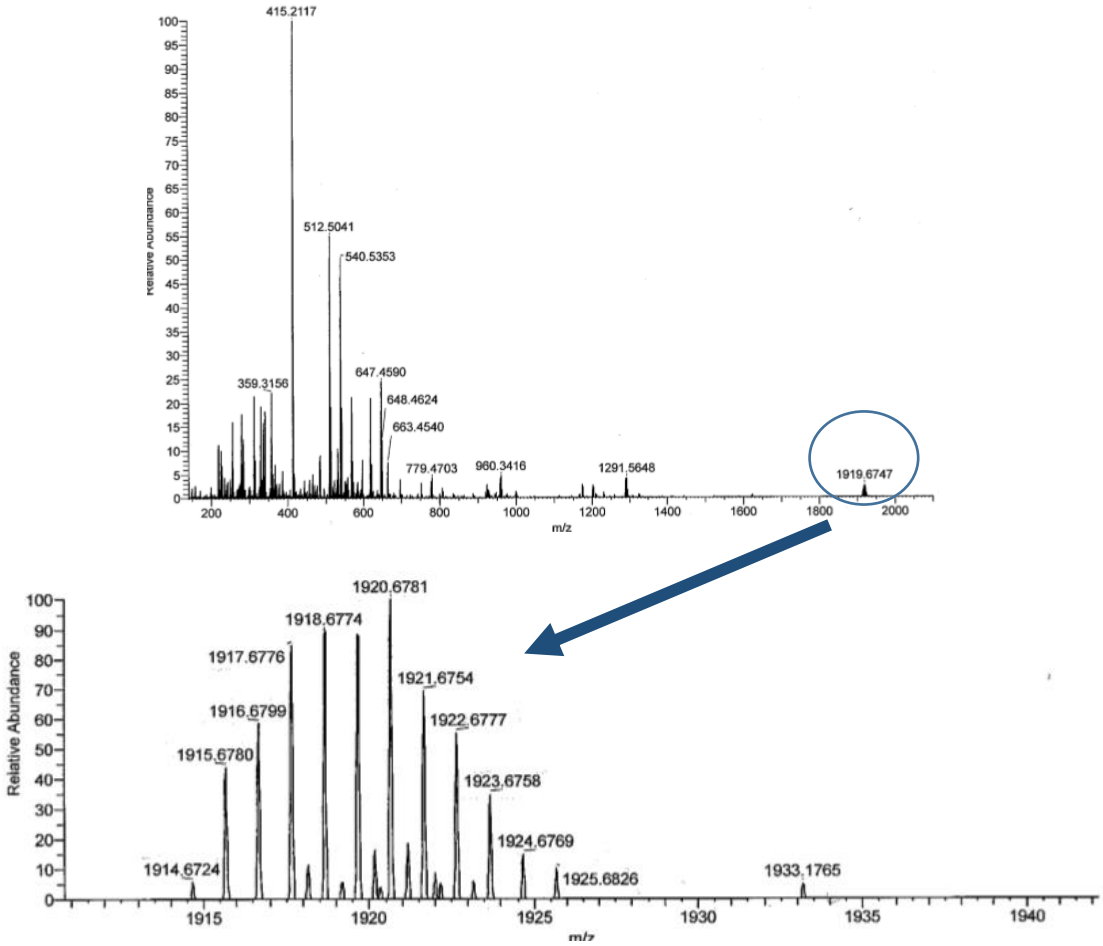
Cyclic β-tetrapeptoid-porphyrin(Zn) conjugate (IV.10)



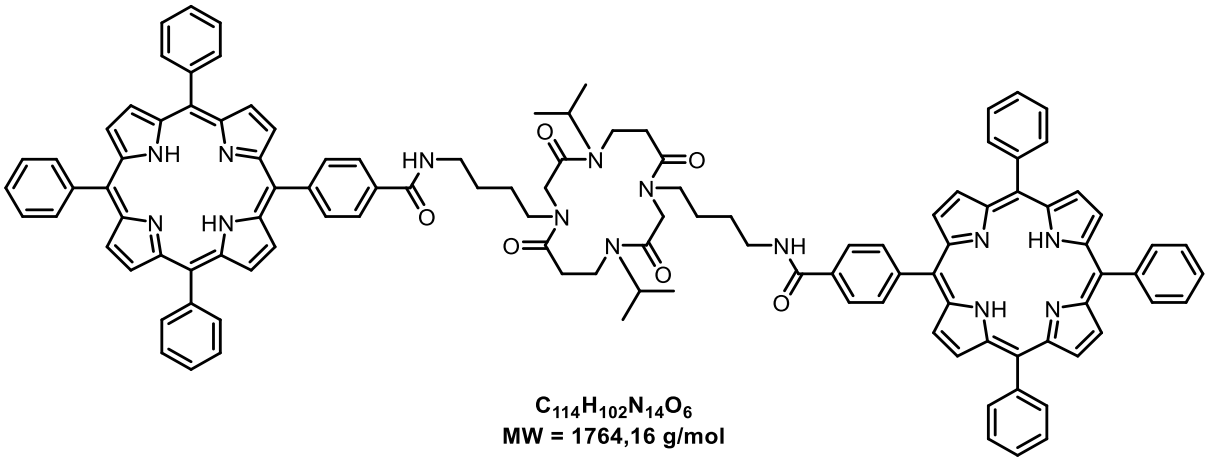
To a solution of compound **IV.9** (31 mg, 0.017 mmol) dissolved in THF (2 ml) was added zinc acetate dihydrate (23 mg, 0.124 mmol, 7.2 equiv.). The mixture was heated to 67 °C, monitoring the reaction by TLC (95:5 CH_2Cl_2/MeOH). After 2h of reflux, the reaction was cooled down and THF was removed under reduced pressure. The crude was re-dissolved in CH_2Cl_2 (15 mL), washed with water (8 mL, 5 x) to remove the remaining zinc acetate. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (95:5 CH_2Cl_2/MeOH) gave the compound **IV.10** (18 mg, 0.01 mmol, **56%**) as a purple solid.

TLC: R_f = 0.23 (95:5 CH_2Cl_2/MeOH).

HRMS (TOF MS ES+) m/z calcd for $C_{116}H_{103}N_{14}O_6Zn_2$ $[M+H]^+$ 1915.6718; found 1915.6780.



Cyclic α,β-tetrapeptoid_porphyrine (IV.11)

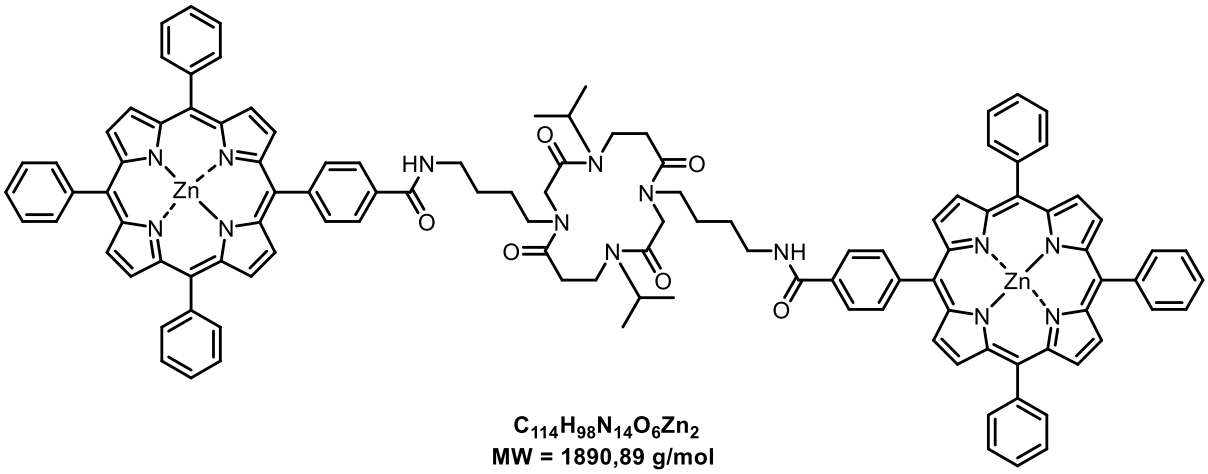


To a solution of compound **IV.6** (42 mg, 0.055 mmol) dissolved in MeOH (7 mL) at room temperature was added 10% palladium on activated charcoal (4.2 mg) and the mixture was stirred under an atmosphere of hydrogen, monitoring the reaction by TLC. After stirring for 2h, the mixture was filtered through a pad of celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Following the deprotection step, the formed amines were directly engaged in the conjugation reaction with the activated porphyrin (TPP-NHS) **III.19** (84 mg, 0.111 mmol, 2 equiv.) and DIPEA (39 µL, 0.223 mmol, 4 equiv.) in CH_2Cl_2 at room temperature for 18h. Purification by flash chromatography on silica gel (95:5 CH_2Cl_2/MeOH) gave the compound **IV.11** (27 mg, 0.015 mmol, **27%**) as a purple powder.

TLC: R_f = 0.50 (95:5 CH_2Cl_2/MeOH).

HRMS (TOF MS ES+) m/z calcd for $C_{114}H_{102}N_{14}O_6$ $[M+H]^+$ 1763.8180; found 1763.8179.

Cyclic α,β-tetrapeptoid-porphyrine(Zn) conjugate (IV.12)

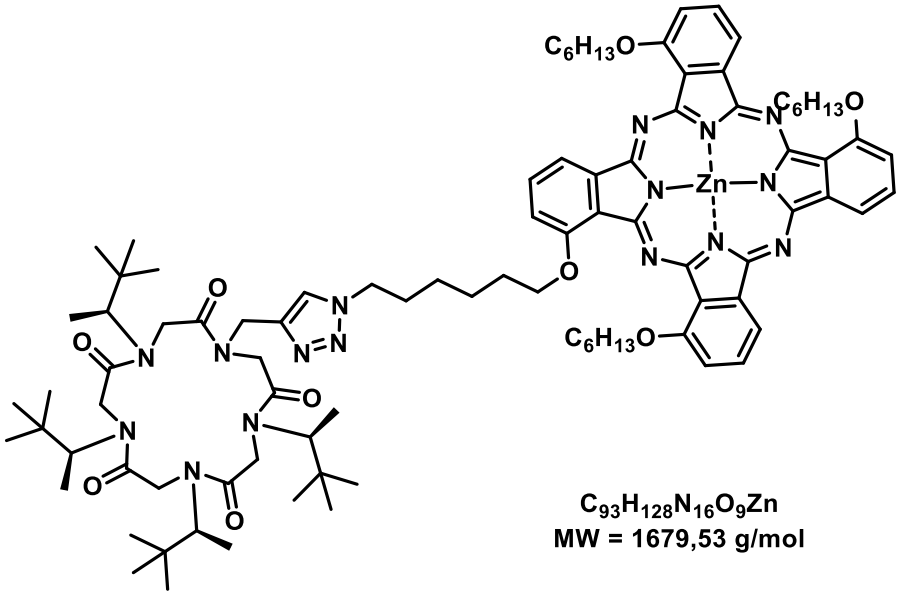


To a solution of compound **IV.11** (27 mg, 0.015 mmol) dissolved in THF (2 mL) was added zinc acetate dihydrate (21 mg, 0.111 mmol, 7.2 equiv.). The mixture was heated at 67 °C and monitored by TLC. After refluxing for 2 h, THF was removed under reduced pressure and the product was re-dissolved in CH_2Cl_2 (15 mL), washed with water (8 mL 5 x) to remove the remaining zinc acetate. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (95:5 CH_2Cl_2/MeOH) gave the compound **IV.10** (26 mg, 0.014 mmol, **90%**) as a purple solid.

TLC: R_f = 0.36 (95:5 CH_2Cl_2/MeOH).

HRMS (TOF MS ES+) m/z calcd for $C_{114}H_{100}N_{14}O_6Zn_2$ $[M+H]^+$ 1887.6449; found 1887.6439.

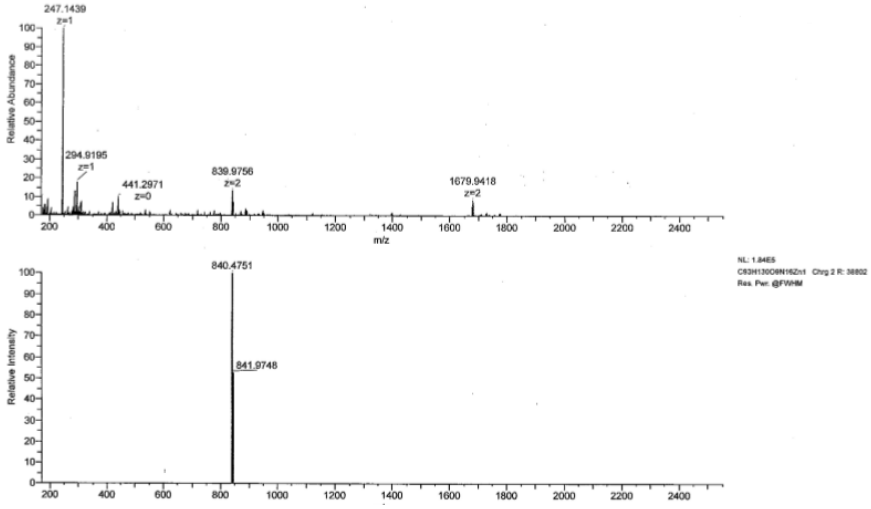
Cyclic α-pentapeptoid_phtalocyanine conjugate (IV.13)



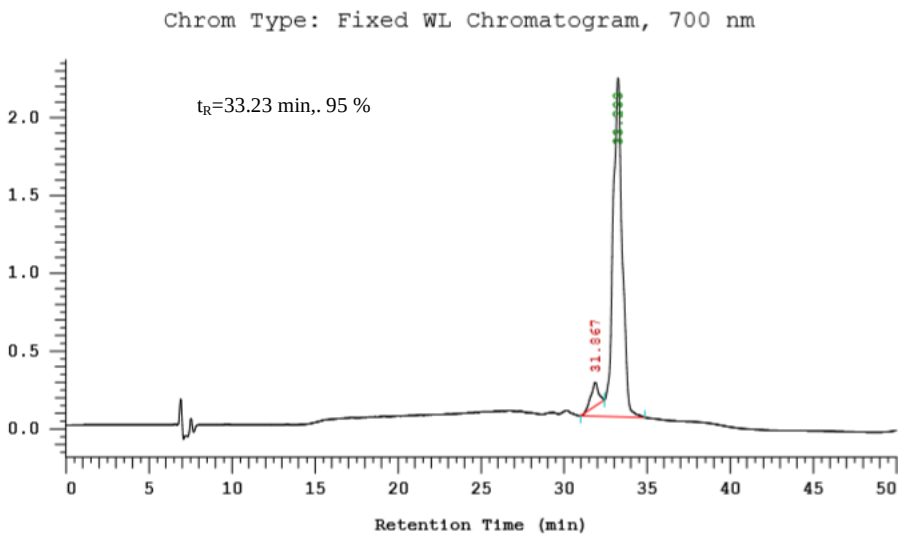
To a solution of peptoid **IV.7** (10 mg, 0.015 mmol) and phthalocyanine **III.7** (23 mg, 0.023 mmol, 1.5 equiv.) dissolved in a biphasic CH_2Cl_2/H_2O (1:1) solvent system (0.4 mL) were added freshly prepared 0.1 M aq. ascorbic acid (0.3 equiv.), and 0.1 M aq. $CuSO_4$ (0.2 equiv.). After vigorous stirring for 24 h, the mixture was diluted with CH_2Cl_2 (5 mL), washed with water (2 x 1 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated in vacuo. The crude residue was purified first by column chromatography on silica gel (0.1 % EtOH in CH_2Cl_2) followed by a second purification on Bio-Beads S3 stationary phase (CH_2Cl_2), to yield the peptoid-phthalocyanine conjugate **IV.13** (8 mg, 0.005 mmol, **31%**) as a green powder.

TLC: R_f = 0.39 (95:5 CH_2Cl_2/MeOH).

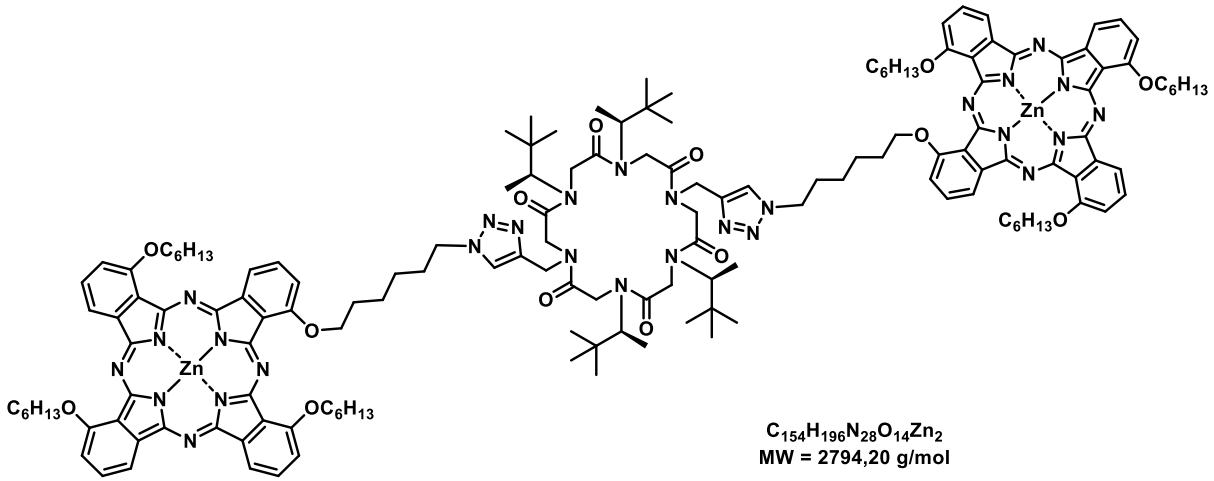
HRMS (TOF MS ES+) m/z calcd for $C_{93}H_{128}N_{16}O_9Zn$ $[M+2H]^{2+}$ 839.4743; found 839.9756.



Analytical HPLC purity 95 %.



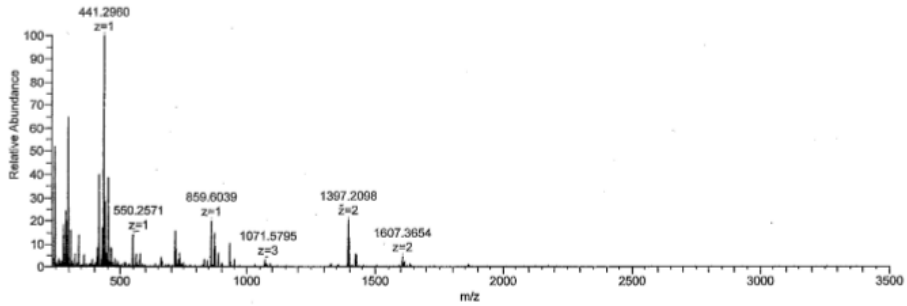
Cyclic α-hexapeptoid_phtalocyanine (IV.14)

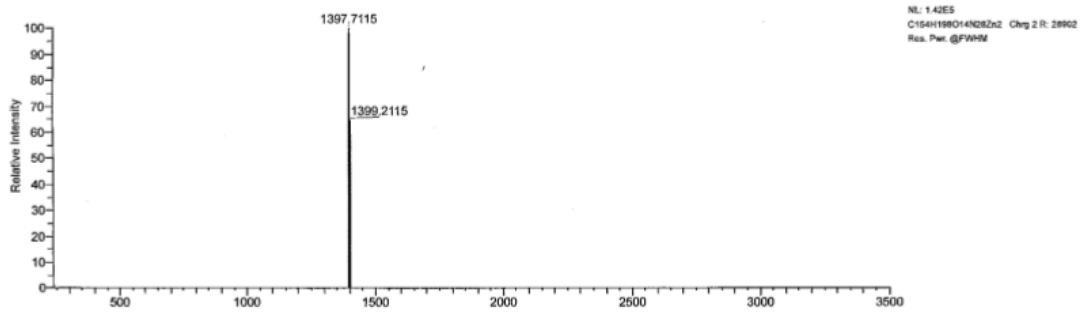


To a solution of peptoid **IV.8** (10 mg, 0.013 mmol) and phthalocyanine **III.7** (27 mg, 0.026 mmol, 2 equiv.) dissolved in a biphasic CH_2Cl_2/H_2O (1:1) solvent system (0.7 mL) were added freshly prepared 0.1 M aq. ascorbic acid (0.6 equiv.), and 0.1 M aq. $CuSO_4$ (0.2 equiv.). After vigorous stirring for 24 h, the mixture was diluted with CH_2Cl_2 (5 mL), washed with water (2 x 1 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated in vacuo. The crude residue was purified first by column chromatography on silica gel (0.1 % EtOH in CH_2Cl_2) followed by a second purification on Bio-Beads S3 stationary phase (CH_2Cl_2), to yield the peptoid-phthalocyanine conjugate **IV.14** (15 mg, 0.005 mmol, **41%**) as a green powder.

TLC: R_f = 0.41 (95:5 CH_2Cl_2/MeOH).

HRMS (TOF MS ES+) m/z calcd for $C_{154}H_{196}N_{28}O_{14}Zn_2$ $[M+2H]^{2+}$ 1395.7107; found 1395.2098.


441.2960
z=1
550.2571
z=1
859.6039
z=1
1071.5795
z=3
1397.2098
z=2
1607.3654
z=2
Relative Abundance
m/z


1397.7115
1399.2115
Relative Intensity
NL: 1.42E5

Références

(1) Linderstrøm-Lang, K.U.; Schellman, J.A. Protein Structure and Enzyme Activity in "The Enzymes" Vol 1 Second Ed. **1959**, 443-510 Boyer, Lardy, Myrbäk Eds. Academic Press, New York.

(2) Ramachandran, G. N.; Sasisekharan, V. in *Advances in Protein Chemistry* **1968**, *23*, 283–437.

(3) Pauling, L.; Corey, R. B.; Branson, H. R. « The structure of proteins: two hydrogen-bonded helical configurations of the polypeptide chain ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1951**, *37*, 205-211.

(4) W.H. Freeman and Company, Biochemistry, *Sixth Edition* **2007**, Figure 2-29b.

(5) Cooley, R. B.; Rhoads, T. W.; Arp, D. J.; Karplus, P. A. « A diiron protein autogenerates a valine-phenylalanine cross-link ». *Science* **2011**, *332*, 929-929.

(6) Horng, J. C.; Raines, R. T. « Stereoelectronic effects on polyproline conformation ». *Protein Science* **2006**, *15*, 74-83.

(7) Eisenberg, D. « The discovery of the α-helix and β-sheet, the principal structural features of proteins ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2003**, *100*, 11207-11210.

(8) Gellman, S. H. « Foldamers: a manifesto ». *Accounts of Chemical Research* **1998**, *31*, 173-180.

(9) Hill, D. J.; Mio, M. J.; Prince, R. B.; Hughes, T. S.; Moore, J. S. « A Field guide to foldamers ». *Chemical Reviews* **2001**, *101*, 3893-4012.

(10) Simon, R. J.; Kania, R. S.; Zuckermann, R. N.; Huebner, V. D.; Jewell, D. A.; Banville, S.; Ng, S.; Wang, L.; Rosenberg, S.; Marlowe, C. K. « Peptoids: a modular approach to drug discovery». *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1992**, *89*, 9367-9371.

(11) Wu, C. W.; Sanborn, T. J.; Zuckermann, R. N.; Barron, A. E. « Peptoid oligomers with α-chiral, aromatic side chains: effects of chain length on secondary structure ». *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123*, 2958-2963.

(12) Salaün, A.; Potel, M.; Roisnel, T.; Gall, P.; Le Grel, P. « Crystal structures of aza-β_3-peptides, a new class of foldamers relying on a framework of hydrazinoturns ». *The Journal of Organic Chemistry* **2005**, *70*, 6499-6502.

(13) Zega, A. « Azapeptides as pharmacological agents ». *Current Medicinal Chemistry* **2005**, *12*, 589-597.

(14) Semetey, V.; Rognan, D.; Hemmerlin, C.; Graff, R.; Briand, J. P.; Marraud, M.; Guichard, G. « Stable helical secondary structure in short-chain *N*,*N'*-linked oligoureas bearing proteinogenic side chains ». *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41*, 1893-1895.

(15) Pilsl, L. K.; Reiser, O. « α/β-Peptide foldamers: state of the art ». *Amino Acids* **2011**, *41*, 709-718.

(16) Seebach, D.; Hook, D. F.; Glättli, A. « Helices and other secondary structures of β-and γ-peptides». *Peptide Science: Original Research on Biomolecules*, **2006**, *84*, 23-37.

(17) Trabocchi, A.; Guarna, F.; Guarna, A. « γ-and δ-amino acids: synthetic strategies and relevant applications ». *Current Organic Chemistry* 2005, *9*, 1127-1153.

(18) Hamuro, Y.; Geib, S. J.; Hamilton, A. D. « Oligoanthranilamides. Non-peptide subunits that show formation of specific secondary structure ». *Journal of the American Chemical Society* **1996**, *118*, 7529-7541.

(19) Zhang, D. W.; Zhao, X.; Hou, J. L.; Li, Z. T. « Aromatic amide foldamers: structures, properties, and functions ». *Chemical Reviews* **2012**, *112*, 5271-5316.

(20) Jiang, H.; Léger, J. M.; Dolain, C.; Guionneau, P.; Huc, I. « Aromatic δ-peptides: design, synthesis and structural studies of helical, quinoline-derived oligoamide foldamers ». *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8365-8374.

(21) Yoo, B.; Kirshenbaum, K. « Peptoid architectures: elaboration, actuation, and application ». *Current Opinion in Chemical Biology* **2008**, *12*, 714-721.

(22) Zuckermann, R. N. « Peptoid origins ». *Peptide Science* **2011**, *96*, 545-555.

(23) Knight, A. S.; Zhou, E. Y.; Francis, M. B.; Zuckermann, R. N. « Sequence programmable peptoid polymers for diverse materials applications ». *Advanced Materials* **2015**, *27*, 5665-5691.

(24) Gangloff, N.; Ulbricht, J.; Lorson, T.; Schlaad, H.; Luxenhofer, R. « Peptoids and polypeptoids at the frontier of supra-and macromolecular engineering ». *Chemical Reviews* **2015**, *116*, 1753-1802.

(25) Shyam, R.; Charbonnel, N.; Job, A.; Blavignac, C.; Forestier, C.; Taillefumier, C.; Faure, S. « 1,2,3-Triazolium-Based Cationic Amphipathic Peptoid Oligomers Mimicking Antimicrobial Helical Peptides ». *ChemMedChem* **2018**, *13*, 1513-1516.

(26) Patch, J. A.; Barron, A. E. « Helical peptoid mimics of magainin-2 amide ». *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 12092-12093.

(27) Kesavan, V.; Tamilarasu, N.; Cao, H.; Rana, T. M. « A new class of RNA-binding oligomers: peptoid amide and ester analogues ». *Bioconjugate Chemistry* **2002**, *13*, 1171-1175.

(28) Zuckermann, R. N.; Kodadek, T. « Peptoids as potential therapeutics ». *Current Opinion in Molecular Therapeutics* **2009**, *11*, 299-307.

(29) T Dohm, M.; Kapoor, R.; E Barron, A. « Peptoids: bio-inspired polymers as potential pharmaceuticals ». *Current Pharmaceutical Design* **2011**, *17*, 2732-2747.

(30) Horne, W. S. « Peptide and peptoid foldamers in medicinal chemistry ». *Expert Opinion on Drug Discovery* **2011**, *6*, 1247-1262.

(31) Szekely, T.; Roy, O.; Dériaud, E.; Job, A.; Lo-Man, R.; Leclerc, C.; Taillefumier, C. « Design, synthesis, and immunological evaluation of a multicomponent construct based on a glycotripeptoid core comprising B and T cell epitopes and a toll-like receptor 7 agonist that elicits potent immune responses ». *Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, *61*, 9568-9582.

(32) Zuckermann, R. N.; Kerr, J. M.; Kent, S. B.; Moos, W. H. « Efficient method for the preparation of peptoids [oligo (N-substituted glycines)] by submonomer solid-phase synthesis ». *Journal of the American Chemical Society* **1992**, 114, 10646-10647.

(33) Culf, A. S.; Ouellette, R. J. « Solid-phase synthesis of N-substituted glycine oligomers (α-peptoids) and derivatives ». *Molecules* **2010**, *15*, 5282-5335.

(34) Olivos, H. J.; Alluri, P. G.; Reddy, M. M.; Salony, D.; Kodadek, T. « Microwave-assisted solid-phase synthesis of peptoids ». *Organic Letters* **2002**, *4*, 4057-4059.

(35) Hjelmgaard, T.; Faure, S.; Caumes, C.; De Santis, E.; Edwards, A. A.; Taillefumier, C. « Convenient solution-phase synthesis and conformational studies of novel linear and cyclic α, β-alternating peptoids ». *Organic Letters* **2009**, *11*, 4100-4103.

(36) Hamper, B. C.; Kolodziej, S. A., Scates, A. M.; Smith, R. G.; Cortez, E. « Solid phase synthesis of β-peptoids: *N*-substituted β-aminopropionic acid oligomers ». *The Journal of Organic Chemistry* **1998**, *63*, 708-718.

(37) Olsen, C. A. « β-peptoid "Foldamers"—Why the additional methylene unit? ». *Peptide Science* **2011**, *96*, 561-566.

(38) Shuey, S. W.; Delaney, W. J.; Shah, M. C.; Scialdone, M. A. « Antimicrobial β-peptoids by a block synthesis approach ». *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2006**, *16*, 1245-1248.

(39) Caumes, C.; Hjelmgaard, T.; Remuson, R.; Faure, S.; Taillefumier, C. « Highly convenient gram-scale solution-phase peptoid synthesis and orthogonal side-chain post-modification ». *Synthesis* **2011**, *2011*, 257-264.

(40) Szekely, T.; Caumes, C.; Roy, O.; Faure, S.; Taillefumier, C. « α-Peptoïdes et composés apparentés: synthèse et contrôle de la conformation ». *Comptes Rendus Chimie* **2013**, *16*, 318-330.

(41) Hjelmgaard, T.; Faure, S.; Staerk, D.; Taillefumier, C.; Nielsen, J. « Expedient Solution-Phase Synthesis and NMR Studies of Arylopeptoids ». *European Journal of Organic Chemistry* **2011**, *2011*, 4121-4132.

(42) Aubin, S.; Martin, B.; Delcros, J. G.; Arlot-Bonnemains, Y.; Baudy-Floc'h, M. « Retro hydrazino-azapeptoids as peptidomimetics of proteasome inhibitors ». *Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, *48*, 330-334.

(43) Crapster, J. A.; Stringer, J. R.; Guzei, I. A.; Blackwell, H. E. « Design and conformational analysis of peptoids containing *N*-hydroxy amides reveals a unique sheet-like secondary structure ». *Peptide Science* **2011**, *96*, 604-616.

(44) Jordan, P. A.; Paul, B.; Butterfoss, G. L.; Renfrew, P. D.; Bonneau, R.; Kirshenbaum, K. « Oligo (*N*-alkoxy glycines): Trans substantiating peptoid conformations ». *Peptide Science* **2011**, *96*, 617-626.

(45) Roy, O.; Caumes, C.; Esvan, Y.; Didierjean, C.; Faure, S.; Taillefumier, C. « The *tert*-butyl side chain: A powerful means to lock peptoid amide bonds in the cis conformation ». *Organic Letters* **2013**, *15*, 2246-2249.

(46) Stringer, J. R.; Crapster, J. A.; Guzei, I. A.; Blackwell, H. E. « Extraordinarily robust polyproline type I peptoid helices generated via the incorporation of α-chiral aromatic *N*-1-naphthylethyl side chains ». *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133*, 15559-15567.

(47) Caumes, C.; Roy, O.; Faure, S.; Taillefumier, C. « The click triazolium peptoid side chain: a strong *cis*-amide inducer enabling chemical diversity ». *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134*, 9553-9556.

(48) Gorske, B. C.; Stringer, J. R.; Bastian, B. L.; Fowler, S. A.; Blackwell, H. E. « New strategies for the design of folded peptoids revealed by a survey of noncovalent interactions in model systems ». *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131*, 16555-16567.

(49) Miller, S. M.; Simon, R. J.; Ng, S.; Zuckermann, R. N.; Kerr, J. M.; Moos, W. H. « Comparison of the proteolytic susceptibilities of homologous L-amino acid, D-amino acid, and *N*-substituted glycine peptide and peptoid oligomers ». *Drug Development Research* **1995**, *35*, 20-32.

(50) Armand, P.; Kirshenbaum, K.; Falicov, A.; Dunbrack Jr, R. L.; Dill, K. A.; Zuckermann, R. N.; Cohen, F. E. « Chiral *N*-substituted glycines can form stable helical conformations ». *Folding and Design* **1997**, *2*, 369-375.

(51) Kirshenbaum, K., Barron, A. E.; Goldsmith, R. A.; Armand, P.; Bradley, E. K.; Truong, K. T.; Zuckermann, R. N. « Sequence-specific polypeptoids: a diverse family of heteropolymers with stable secondary structure ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1998**, *95*, 4303-4308.

(52) Wu, C. W., Kirshenbaum, K.; Sanborn, T. J.; Patch, J. A.; Huang, K.; Dill, K. A.; Barron, A. E. « Structural and spectroscopic studies of peptoid oligomers with α-chiral aliphatic side chains ». *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 13525-13530.

(53) Wu, C. W.; Sanborn, T. J.; Zuckermann, R. N.; Barron, A. E. « Peptoid oligomers with α-chiral, aromatic side chains: effects of chain length on secondary structure ». *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123*, 2958-2963.

(54) Shin, H. M., Kang, C. M.; Yoon, M. H.; Seo, J. « Peptoid helicity modulation: Precise control of peptoid secondary structures via position-specific placement of chiral monomers ». *Chemical Communications* **2014**, *50*, 4465-4468.

(55) Roy, O.; Dumonteil, G.; Faure, S.; Jouffret, L.; Kriznik, A.; Taillefumier, C. « Homogeneous and robust polyproline type I helices from peptoids with nonaromatic α-chiral side chains ». *Journal of the American Chemical Society* **2017**, *139*, 13533-13540.

(56) Angelici, G.; Bhattacharjee, N.; Roy, O.; Faure, S.; Didierjean, C.; Jouffret, L.; Taillefumier, C. « Weak backbone CH··· OC and side chain *t*Bu··· *t*Bu London interactions help promote helix folding of achiral *Nt*Bu peptoids ». *Chemical Communications* **2016**, *52*, 4573-4576.

(57) Shah, N. H.; Butterfoss, G. L.; Nguyen, K.; Yoo, B.; Bonneau, R.; Rabenstein, D. L.; Kirshenbaum, K. « Oligo (*N*-aryl glycines): a new twist on structured peptoids ». *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130*, 16622-16632.

(58) Huang, K.; Wu, C. W.; Sanborn, T. J.; Patch, J. A.;, Kirshenbaum, K.; Zuckermann, R. N.; Radhakrishnan, I. « A threaded loop conformation adopted by a family of peptoid nonamers ». *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 1733-1738.

(59) Fowler, S. A.; Blackwell, H. E. « Structure–function relationships in peptoids: recent advances toward deciphering the structural requirements for biological function ». *Organic & Biomolecular Chemistry* **2009**, *7*, 1508-1524.

(60) Crapster, J. A.; Guzei, I. A.; Blackwell, H. E. « A Peptoid Ribbon Secondary Structure ». *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52*, 5079-5084.

(61) Gorske, B. C.; Mumford, E. M.; Gerrity, C. G.; Ko, I. « A peptoid square helix via synergistic control of backbone dihedral angles ». *Journal of the American Chemical Society* **2017**, *139*, 8070-8073.

(62) Kudirka, R.; Tran, H.; Sanii, B.; Nam, K. T.; Choi, P. H.; Venkateswaran, N.; Zuckermann, R. N. « Folding of a single-chain, information-rich polypeptoid sequence into a highly ordered nanosheet ». *Peptide Science* **2011**, *96*, 586-595.

(63) Nam, K. T.; Shelby, S. A.; Choi, P. H.; Marciel, A. B.; Chen, R.; Tan, L.; Kisielowski, C. « Free-floating ultrathin two-dimensional crystals from sequence-specific peptoid polymers ». *Nature Materials* **2010**, *9*, 454-460.

(64) Gangloff, N.; Ulbricht, J.; Lorson, T.; Schlaad, H.; Luxenhofer, R. « Peptoids and polypeptoids at the frontier of supra-and macromolecular engineering ». *Chemical Reviews* **2015**, *116*, 1753-1802.

(65) Smith, K. M. (Ed.). Porphyrins and metalloporphyrins (p. 381). Amsterdam: Elsevier **1975**.

(66) Scheidt, W. R.; Lee, Y. J. « Recent advances in the stereochemistry of metallotetrapyrroles ». *In Metal Complexes with Tetrapyrrole Ligands I* **1987**, (pp. 1-70). Springer, Berlin, Heidelberg.

(67) Kadish, K.; Smith, K. M.; Guilard, R. (Eds.). « The porphyrin handbook». *Elsevier* **2000**, Vol. *3*.

(68) Rothemund, P. « Formation of porphyrins from pyrrole and aldehydes ». *Journal of the American Chemical Society* **1935**, *57*, 2010-2011.

(69) Rothemund, P.;Menotti, A. R. « Porphyrin Studies. IV. 1 The Synthesis of α, β, γ, δ-Tetraphenylporphine ». *Journal of the American Chemical Society* **1941**, *63*, 267-270.

(70) Adler, A. D.; Longo, F. R.; Finarelli, J. D.; Goldmacher, J.; Assour, J.; Korsakoff, L. « A simplified synthesis for meso-tetraphenylporphine ». *The Journal of Organic Chemistry* **1967**, *32*, 476-476.

(71) Little, R. G.; Anton, J. A.; Loach, P. A.; Ibers, J. A. « The synthesis of some substituted tetraarylporphyrins ». *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1975**, *12*, 343-349.

(72) Arsenault, G. P.; Bullock, E.; MacDonald, S. F. « Pyrromethanes and Porphyrins Therefrom ». *Journal of the American Chemical Society* **1960**, *82*, 4384-4389.

(73) Lindsey, J. S.; Hsu, H. C.; Schreiman, I. C. « Synthesis of tetraphenylporphyrins under very mild conditions ». *Tetrahedron Letters* **1986**, *27*, 4969-4970.

(74) Lindsey, J. S.; Schreiman, I. C.; Hsu, H. C.; Kearney, P. C.; Marguerettaz, A. M. « Rothemund and Adler-Longo reactions revisited: synthesis of tetraphenylporphyrins under equilibrium conditions ». *The Journal of Organic Chemistry* **1987**, *52*, 827-836.

(75) Kolling, O. W. « Soret red shift for zinc tetraphenylporphine in the presence of uncharged Lewis bases ». *Inorganic Chemistry* **1979**, *18*, 1175-1176.

(76) Baskin, J. S.; Yu, H. Z.; Zewail, A. H. « Ultrafast dynamics of porphyrins in the condensed phase: I. Free base tetraphenylporphyrin ». *The Journal of Physical Chemistry A* **2002**, *106*, 9837-9844.

(77) Yu, H. Z.; Baskin, J. S.; Zewail, A. H. « Ultrafast dynamics of porphyrins in the condensed phase: II. Zinc tetraphenylporphyrin ». *The Journal of Physical Chemistry A* **2002**, *106*, 9845-9854.

(78) Braun, A. V.; Tcherniac, J. « Über die produkte der einwirkung von acetanhydridaufphthalamid ». *Berichte der deutschenchemischen Gesellschaft* **1907**, *40*, 2709-2714.

(79) Linstead, R. P. 212. « Phthalocyanines. Part I. A new type of synthetic colouring matters ». *Journal of the Chemical Society* **1934**, 1016-1017.

(80) Byrne, G. T.; Linstead, R. P.; Lowe, A. R. 213. « Phthalocyanines. Part II. The preparation of phthalocyanine and some metallic derivatives from o-cyanobenzamide and phthalimide ». *Journal of the Chemical Society* **1934**, 1017-1022.

(81) Linstead, R. P.; Lowe, A. R. 214. « Phthalocyanines. Part III. Preliminary experiments on the preparation of phthalocyanines from phthalonitriles ». *Journal of the Chemical Society* **1934**, 1022-1027.

(82) Dent, C. E.; Linstead, R. P. 215. « Phthalocyanines. Part IV. Copper phthalocyanines ». *Journal of the Chemical Society* **1934**, 1027-1031.

(83) Linstead, R. P.; Lowe, A. R. 216. « Phthalocyanines. Part V. The molecular weight of magnesium phthalocyanine ». *Journal of the Chemical Society* **1934**, 1031-1033.

(84) Dent, C. E.; Linstead, R. P.; Lowe, A. R. 217. « Phthalocyanines. Part VI. The structure of the phthalocyanines ». *Journal of the Chemical Society* **1934**, 1033-1039.

(85) Robertson, J. M. 136. « An X-ray study of the structure of the phthalocyanines. Part I. The metal-free, nickel, copper, and platinum compounds ». *Journal of the Chemical Society* **1935**, 615-621.

(86) Robertson, J. M. 255. « An X-ray study of the phthalocyanines. Part II. Quantitative structure determination of the metal-free compound ». *Journal of the Chemical Society* **1936**, 1195-1209.

(87) Robertson, J. M.; Woodward, I. 37. « An X-ray study of the phthalocyanines. Part III. Quantitative structure determination of nickel phthalocyanine ». *Journal of the Chemical Society* **1937**, 219-230.

(88) Causey, P. W.; Dubovyk, I.; Leznoff, C. C. « Syntheses and characterization of phthalonitriles and phthalocyanines substituted with adamantine moieties ». *Canadian Journal of Chemistry* **2006**, *84*, 1380-1387.

(89) Tomoda, H.; Saito, S.; Ogawa, S.; Shiraishi, S. « Synthesis of phthalocyanines from phthalonitrile with organic strong bases ». *Chemistry Letters* **1980**, *9*, 1277-1280.

(90) Tomoda, H.; Saito, S.; Shiraishi, S. « Synthesis of metallophthalocyanines from phthalonitriles with strong organic bases ». *Chemistry Letters* **1983**, *12*, 313-316.

(91) Oliver, S. W.; Smith, T. D. « Oligomeric cyclization of dinitriles in the synthesis of phthalocyanines and related compounds: the role of the alkoxide anion ». *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions* **1987**, *2*, 1579-1582.

(92) Rager, C.; Schmid, G.; Hanack, M. « Influence of Substituents, Reaction Conditions and Central Metals on the Isomer Distributions of 1,4-Tetrasubstituted Phthalocyanines ». *Chemistry–A European Journal* **1999**, *5*, 280-288.

(93) Leznoff, C. C.; D'Ascanio, A. M.; Yildiz, S. Z. « Phthalocyanine formation using metals in primary alcohols at room temperature ». *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines* **2000**, *4*, 103-111.

(94) Busch, D. H.; Stephenson, N. A. « Molecular organization, portal to supramolecular chemistry: structural analysis of the factors associated with molecular organization in coordination and inclusion chemistry, including the coordination template effect ». *Coordination Chemistry Reviews* **1990**, *100*, 119-154.

(95) Horne, T. K.; Abrahamse, H.; Cronjé, M. J. « Investigating the efficiency of novel metallo-phthalocyanine PDT-induced cell death in MCF-7 breast cancer cells ». *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* **2012**, *9*, 215-224.

(96) Andersson-Engels, S.; Ankerst, J.; Johansson, J.; Svanberg, K.; Svanberg, S. « Tumour marking properties of different haematoporphyrins and tetrasulfonated phthalocyanine- A comparison ». *Lasers in Medical Science* **1989**, *4*, 115-123.

(97) Guillaud, G.; Simon, J.; Germain, J. P. « Metallophthalocyanines: gassensors, resistors and field effect transistors ». *Coordination Chemistry Reviews* **1998**, *178*, 1433-1484.

(98) Emmelius, M.; Pawlowski, G.; Vollmann, H. W. « Materials for optical data storage ». *Angewandte Chemie International Edition in English* **1989**, *28*, 1445-1471.

(99) Schultz, H.; Lehmann, H.; Rein, M.; Hanack, M. « Phthalocyaninatometal and related complexes with special electrical and optical properties ». *In Metal Complexes with Tetrapyrrole Ligands II* **1990**, (pp. 41-146). Springer, Berlin, Heidelberg.

(100) McKeown, N. B. « Phthalocyanine-containing polymers ». *Journal of Materials Chemistry* **2000**, *10*, 1979-1995.

(101) Shyam, R.; Nauton, L.; Angelici, G.; Roy, O.; Taillefumier, C.; Faure, S. « *NC*α-gem-dimethylated peptoid side chains: A novel approach for structural control and peptide sequence mimetics ». *Biopolymers* **2019**, *110*, e23273.

(102) Woody, R. W. « Circular dichroism ». *In Methods in enzymology; Academic Press* **1995**, *246*, 34-71.

(103) Manning, M.C.; Woody, R.W. « Theoretical CD studies of polypeptide helices: examination of important electronic and geometric factors ». *Biopolymers* **1991**, *31*, 569-586.

(104) Gorske, B. C.; Bastian, B. L.; Geske, G. D.; Blackwell, H. E. « Local and tunable n→ π* interactions regulate amide isomerism in the peptoid backbone ». *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129*, 8928-8929.

(105) Stringer, J. R.; Crapster, J. A.; Guzei, I. A.; Blackwell, H. E. « Construction of peptoids with all trans-amide backbones and peptoid reverse turns via the tactical incorporation of *N*-aryl side chains capable of hydrogen bonding ». *The Journal of Organic Chemistry* **2010**, *75*, 6068-6078.

(106) Torres-Ochoa, R. n. O.; Buyck, T.; Wang, Q.; Zhu, J. « Heteroannulation of Arynes with α-Amino Imides: Synthesis of 2,2-Disubstituted Indolin-3-ones and Application to the Enantioselective Total Synthesis of (+)-Hinckdentine A ». *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57*, 5679-5683.

(107) Tsuji, G.; Misawa, T.; Doi, M.; Demizu, Y. « Extent of Helical Induction Caused by Introducing α -Aminoisobutyric Acid into an Oligovaline Sequence ». *ACS Omega* **2018**, *3*, 6395-6399.

(108) Bartlett, G. J.; Choudhary, A.; Raines, R. T.; Woolfson, D. N. « n−π* interactions in proteins ». *Nature Chemical Biology* **2010**, *6*, 615-620.

(109) Holub, J. M.; Garabedian, M. J.; Kirshenbaum, K. « Peptoids on Steroids: Precise Multivalent Estradiol–Peptidomimetic Conjugates Generated via Azide–Alkyne [3+2] Cycloaddition Reactions ». *QSAR & Combinatorial Science* **2007**, *26*, 1175-1180.

(110) Schroeder, T.; Schmitz, K.; Niemeier, N.; Balaban, T. S.; Krug, H. F.; Schepers, U.; Braese, S. « Solid-phase synthesis, bioconjugation, and toxicology of novel cationic oligopeptoids for cellular drug delivery ». *Bioconjugate Chemistry* **2007**, *18*, 342-354.

(111) (a) Yang, W.; Kang, B.; Voelz, V. A.; Seo, J. « Control of porphyrin interactions via structural changes of a peptoid scaffold ». *Organic & Biomolecular Chemistry* **2017**, *15*, 9670-9679. (b)

Yang, W.; Jo, J.; Oh, H.; Lee, H.; Chung, W. J.; Seo, J. « Peptoid Helix Displaying Flavone and Porphyrin: Synthesis and Intramolecular Energy Transfer ». *The Journal of Organic Chemistry* **2020**, *85*, 1392-1400.

(112) Kang, B.; Chung, S.; Ahn, Y. D.; Lee, J.; Seo, J. « Porphyrin–Peptoid Conjugates: Face-to-Face Display of Porphyrins on Peptoid Helices ». *Organic Letters* **2013**, *15*, 1670-1673.

(113) Kang, B.; Yang, W.; Lee, S.; Mukherjee, S.; Forstater, J.; Kim, H.; Seo, J. « Precisely tuneable energy transfer system using peptoid helix-based molecular scaffold ». *Scientific Reports* **2017**, *7*, 1-10.

(114) Im, S. W.; Ha, H.; Yang, W.; Jang, J. H.; Kang, B.; Seo, D. H.; Nam, K. T. « Light polarization dependency existing in the biological photosystem and possible implications for artificial antenna systems ». *Photosynthesis Research* **2020**, *143*, 205-220.

(115) J. Hansen, F. Diness and M. Meldal. « C-Terminally modified peptides via cleavage of the HMBA linker by O-, N- or S-nucleophiles ». *Organic and Biomolecular Chemistry*, **2016**, *14*, 3238.

(116) Topal, S. Z.; İşci, Ü.; Kumru, U.; Atilla, D.; Gürek, A. G.; Hirel, C.; Dumoulin, F. « Modulation of the electronic and spectroscopic properties of Zn (II) phthalocyanines by their substitution pattern ». *Dalton Transactions* **2014**, *43*, 6897-6908.

(117) Dumoulin, F.; Ahsen, V. « Click chemistry: the emerging role of the azide-alkyne Huisgen dipolar addition in the preparation of substituted tetrapyrrolic derivatives ». *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines* **2011**, *15*, 481-504.

(118) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. « A stepwise huisgen cycloaddition process: copper (I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes ». *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41*, 2596-2599.

(119) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. « Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3] -triazoles by regiospecific copper (I)-catalyzed 1, 3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides ». *The Journal of Organic Chemistry* **2002**, *67*, 3057-3064.

(120) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. « Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions ». *Angewandte Chemie International Edition* **2001**, *40*, 2004-2021.

(121) Atwell, G. J.; Denny, W. A. « Monoprotection of α, ω-alkanediamines with the *N*-benzyloxycarbonyl group ». *Synthesis (Stuttgart)* **1984**, (12), 1032-1033.

(122) Jobin, S.; Vézina-Dawod, S.; Herby, C.; Derson, A.; Biron, E. « Preparation of *N*-Substituted *N*-Arylsulfonylglycines and their use in peptoid synthesis ». *Organic Letters* **2015**, *17*, 5626-5629.

(123) Hioki, H.; Kinami, H.; Yoshida, A.; Kojima, A.; Kodama, M.; Takaoka, S.; Katsu, T. « Synthesis of *N*-substituted cyclic triglycines and their response to metal ions ». *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 1091-1094.

(124) Shin, S. B. Y.; Yoo, B.; Todaro, L. J.; Kirshenbaum, K. « Cyclic peptoids ». *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129*, 3218-3225.

(125) Roy, O.; Faure, S.; Thery, V.; Didierjean, C.; Taillefumier, C. « Cyclic β-peptoids ». *Organic Letters* **2008**, *10*, 921-924.

(126) Cecioni, S.; Faure, S.; Darbost, U.; Bonnamour, I.; Parrot-Lopez, H.; Roy, O.; Taillefumier, C.; Wimmerova, M.; Praly, J. P.; Imberty, A.; Vidal, S. « Selectivity among Two Lectins: Probing the Effect of Topology, Multivalency and Flexibility of "Clicked" Multivalent Glycoclusters ». *Chemistry-A European Journal* **2011**, *17*, 2146-2159.

(127) (a) Caumes, C.; Fernandes, C.; Roy, O.; Hjelmgaard, T.; Wenger, E.; Didierjean, C.; Taillefumier, C.; Faure, S. « Cyclic α,β-Tetrapeptoids: Sequence-Dependent Cyclization and Conformational Preference ». *Organic Letters* **2013**, *15*, 3626-3629. (b) De Santis, E.; Hjelmgaard, T.; Faure, S.; Roy, O.; Didierjean, C.; Alexander, B. D.; Siligardi, G.; Hussain, R.; Javorfi, T.; Edwards, A. A.; Taillefumier, C. « Cyclic α,β-peptoid octamers with differing side chain patterns: synthesis and conformational investigation ». *Amino Acids* **2011**, *41*, 663-672.

(128) Maulucci, N.; Izzo, I.; Bifulco, G.; Aliberti, A.; De Cola, C.; Comegna, D.; Flot, D.; De Riccardis, F. « Synthesis, structures, and properties of nine-, twelve-, and eighteen-membered *N*-benyloxyethyl cyclic α-peptoids ». *Chemical Communications* **2008**, 3927-3929.

(129) D'Amato, A.; Pierri, G.; Tedesco, C.; Della Sala, G.; Izzo, I.; Costabile, C.; De Riccardis, F. « Reverse Turn and Loop Secondary Structures in Stereodefined Cyclic Peptoid Scaffolds ».*The Journal of Organic Chemistry* **2019**, *84*, 10911-10928.

(130) Schettini, R.; Costabile, C.; Della Sala, G.; Iuliano, V.; Tedesco, C.; Izzo, I.; De Riccardis, F. « Cation-Induced Molecular Switching Based on Reversible Modulation of Peptoid Conformational States ». *The Journal of Organic Chemistry* **2018**, *83*, 12648-12663.

Résumé

Les peptoïdes (oligomères de glycine *N*-substituées) sont une classe importante de foldamères capables d'adopter une gamme de structures secondaires uniques basées sur les géométries *cis*/trans de leurs liaisons amides tertiaires. Le mode de repliement des chaînes peptoïdes en structure ordonnée et leur stabilité conformationnelle sont étroitement liés à la séquence. Dans ce contexte, mon travail s'est principalement focalisé sur la conception de nouvelles séquences d'oligomères peptoïdes pouvant servir de plateformes présentatrices de macrocycles photosensibilisateurs (phtalocyanines/porphyrines). Une première partie importante de la thèse a porté sur la conformation des oligopeptoïdes. Nous avons élaboré des peptoïdes structurés en hélice de type polyproline I (PPI) et présentant une très grande stabilité conformationnelle à partir d'unités aliphatiques chirales et achirales. Dans une seconde grande partie, des hélices de type PPI possédant des chaînes latérales fonctionnelles ont été construites et conjuguées à un ou deux macrocycles phtalocyanines/porphyrines. Nous avons également synthétisé des peptoïdes cycliques en tant que plateformes présentatrices de photosensibilisateurs. Différents squelettes (α, β et α,β-peptoïde) ont été envisagés pour obtenir après conjugaison des édifices présentant des tailles de cycles et des topologies différentes.

Mots clés : Foldamères, peptoïdes, hélice, amides *cis*, phtalocyanines, porphyrines.

Abstract

Peptoids (*N*-substituted glycine oligomers) are an important class of foldamers capable of adopting a range of unique secondary structures based on the *cis/trans* conformation of their constituting main chain tertiary amide bonds. The folding mode of peptoid oligomers in orderly secondary structures and their conformational stability are closely related to their sequence. In this context, my work has focused on the development of new peptoid oligomer sequences as chemical platforms for the topological presentation of photosensitizer agents (phthalocyanin/porphyrin). A first important part of the thesis concerned an in-depth study of the conformation of oligopeptoids. We have developed Polyproline I (PPI) helical structured peptoids with high conformational stability from chiral and achiral aliphatic units. Helical peptoids have been conjugated to one or two macrocyclic photosensitizers. In a second part, cyclic peptoids with functional pendant side chains have been conceived for the presentation of photosensitizers. Various backbones (α, β and α,β-peptoid) were considered to obtain conjugated molecules displaying diverse ring sizes and topologies.

Keywords : Foldamers, peptoids, helix, *cis*-amides, phthalocyanines, porphyrins.