



**HAL**  
open science

# Dyades à base d'oligoprolines pour un transfert d'énergie directionnel

Vincent Chevasson

► **To cite this version:**

Vincent Chevasson. Dyades à base d'oligoprolines pour un transfert d'énergie directionnel. Autre. Université de Strasbourg, 2017. Français. NNT : 2017STRAF055 . tel-03934636

**HAL Id: tel-03934636**

**<https://theses.hal.science/tel-03934636v1>**

Submitted on 11 Jan 2023

**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.

*ÉCOLE DOCTORALE des sciences chimiques*

Institut de Chimie et Procédés pour l'Énergie, l'Environnement et la Santé

UMR 7515

**THÈSE** présentée par :  
**Vincent CHEVASSON**

soutenue le : **24 Novembre 2017**

pour obtenir le grade de :

**Docteur de l'université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : Chimie

**Dyades à base d'Oligoprolines pour un  
transfert d'énergie directionnel**

**THÈSE dirigée par :**

**Dr. Gilles ULRICH**

Directeur de Recherche CNRS, Université de Strasbourg

**RAPPORTEURS :**

**Pr. Philippe KAROYAN**

Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie

**Pr. Gilles CLAVIER**

Directeur de Recherche CNRS, ENS CACHAN

**EXAMINATEUR :**

**Dr. Jean-Serge REMY**

Directeur de Recherche CNRS, Université de Strasbourg

---

**CO-DIRECTRICE :**

**Dr Antoinette DE NICOLA**

Maître de conférences, Université de Strasbourg



À ma famille,  
À mes amis,  
À mes parents,

« Ce qui reste éternellement incompréhensible dans la  
nature, c'est qu'on puisse la comprendre. »

– **Albert Einstein**

Je remercie chaleureusement toutes les personnes qui m'ont aidé pendant l'élaboration de ma thèse.

En premier lieu, je tenais à remercier les membres du jury, le Dr. Jean-Serge Remy, le Dr. Gilles Clavier et le Pr. Phillippe Karoyan pour m'avoir fait l'honneur de rapporter et de juger mes travaux. Je les remercie également pour leur discussions ouvertes et constructives sur les différents aspects de ma thèse au cours de la soutenance.

Je remercie le Dr. Raymond Ziessel de m'avoir accepté au sein de son laboratoire, feu Laboratoire de Chimie Organique et Spectroscopies Avancées, et de son encadrement durant ma première année de thèse.

Mes remerciements vont conjointement et tout particulièrement au Dr. Gilles Ulrich et au Dr. Antoinette de Nicola pour leurs encadrements et leurs soutiens qui m'ont permis de mener à bien ce projet. Je les remercie d'autant plus du fait qu'ils ont accepté de reprendre la direction de cette thèse ainsi que pour leurs fortes implications sur ce projet.

Pour tous leurs conseils et leurs analyses aussi diverses que variées (RMN), je remercie Michel Schmitt, le Dr. Emeric Wasielewski, Maurice Coppe et Bruno Vincent. Je remercie également Martine Heinrich et Noémie Bourgeois pour l'aide qu'elles m'ont apportée en dichroïsme circulaire. Je remercie également Mathieu Chesse pour l'accès aux techniques d'infrarouge.

Je remercie également toutes les personnes que j'ai pu côtoyer durant ces trois années au laboratoire. Le Dr. Julien Massue avec qui j'ai pu échanger. Je remercie Alexandra Sutter pour avoir su faire vivre le laboratoire et pour m'avoir apporté son aide précieuse en synthèse.

Je remercie les post-doctorants rencontrés le Dr. Soumya Mula, Dr. Abdellah Fellouat et Dr. Mustapha Khelladi, ainsi que les anciens doctorants Dr. Antoine Mirloup, Dr. Quentin Huault, et (KM) pour les conseils qu'ils m'ont distribué au cours de leur passage.

Je remercie les futurs doctorants Maxime Munch, Corentin Maret et Thibault Pariat et leur souhaite bon courage pour la suite. Je remercie également les autres personnalités rencontrées au laboratoire comme Wenziz Muzuzu, Mathieu Curtil, Elsa Cécé qui ont su animer le laboratoire. Je remercie Fred Aribot que j'ai eu le plaisir d'encadrer lors de son stage.

Merci pour votre accueil, ces moments passés au sein du laboratoire, ces escapades durant ces trois années.

Je remercie particulièrement l'équipe de Biogéochimie moléculaire qui a su nous accepter au sein de leurs locaux durant des périodes difficiles. Pour leur accompagnement et leur compréhension, un grand merci à toute l'équipe. Dr. Pierre Adam, Dr. Philippe Schaeffer, Estelle Motsch-mastio, Julien Perthuisson, Gaël Martin.

Ces trois années à Strasbourg ont été pour moi un vrai plaisir, parmi ces joies et ces peines, je souhaite remercier les amis qui ont été très présents et avec qui nous avons passé des moments inoubliables. Un grand merci à Clémentine, Sofian, Emma, Lisa, Arnaud B., Arnaud F., Jérôme, Yann, Phuong Anh, Cédric, Miré, Oreste, Amandine, Appoline, Thomas, Eric, José, Daphnée, Damien, Arnaud D, Elisa, Camille, Nicolas... et tout ceux que j'oublie.

Pour finir je souhaite grandement remercier ma famille qui su venir m'encourager lors de ce jour exceptionnel. Pour tout le soutien qu'ils m'ont prodigué. Merci à vous tous sans aucune exception. Encore une fois un grand merci à toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à la réussite de ces travaux.



# Tables des matières

Liste des abréviations et acronymes .....	1
Introduction générale.....	4
Chapitre I : Introduction.....	6
<b>I. Luminescence</b> .....	6
I.1. Processus d'absorption.....	6
I.2. Retour à l'état fondamental.....	9
I.3. Transfert d'énergie.....	14
I.3.1. Mécanisme de DEXTER .....	15
I.3.2. Mécanisme de FÖRSTER .....	16
<b>II. Fluorophores luminescents</b> .....	19
II.1. HAP : hydrocarbures aromatiques poly-cycliques .....	21
II.2. Dérivés du xanthène.....	21
II.3. Dérivés de la coumarine.....	22
II.4. Cyanines.....	22
II.5. Dérivés du BODIPY .....	23
<b>III. Collecteurs de lumière</b> .....	27
III.1. Basés sur des squelettes linéaires.....	29
III.2. Basés sur des dendrimères .....	30
III.3. Basés sur des édifices hélicoïdaux .....	32
<b>IV. Oligoprolines</b> .....	33
<b>V. Objectifs de la thèse</b> .....	38



<b>Chapitre II : Synthèses des premières dyades sur un squelette oligoproline pour un transfert d'énergie contrôlé</b> .....	41
<b>I. Introduction</b> .....	41
<b>II. État de l'art</b> .....	42
II.1. Synthèse peptidique .....	42
II.2. Développement de nouveaux agents de couplage.....	43
II.3. Stratégies de synthèse .....	45
II.4. Utilisation de groupements protecteurs .....	47
II.5. Couplage peptidique en phase solide (SPPS) .....	49
II.6. Greffage des chromophores sur les oligoprolines.....	51
II.6.1. Greffage des chromophores en positions C- et N-terminales.....	51
II.6.2. Greffage des chromophores en position C4 du cycle pyrrolidinique .....	52
<b>III. Molécules visées</b> .....	54
III.1. Molécule de référence (n = 2).....	56
III.1.1. Mise au point des réactions de couplage peptidique et de saponification .....	58
III.1.2. Synthèse du bloc trimérique Pro-Azp-Pro.....	59
III.1.3. Synthèse des chromophores BODIPY .....	63
III.1.4. Synthèse des trimères contenant les chromophores .....	66
III.1.5. Déprotection sélective des trimères .....	67
III.1.6. Couplage peptidique .....	69
III.2. Courts squelettes (n = 0, 1) .....	70
III.2.1. Synthèse des dimères .....	71
III.2.2. Couplages peptidiques .....	73
III.3. Squelettes intermédiaires (n = 3, 4) .....	74
III.3.1. Allongement du squelette .....	75
III.3.2. Couplages peptidiques .....	76
III.4. Squelettes longs (n > 5).....	77

III.4.1. Synthèse de l'espaceur.....	78
III.4.2. Synthèse de la molécule n=5 .....	79
III.5. Conclusion .....	82
<b>IV. Analyse spectroscopique .....</b>	<b>83</b>
IV.1. Analyse spectroscopique des trimères .....	83
IV.2. Analyse spectroscopique des dyades .....	86
IV.3. Analyse conformationnelle par dichroïsme circulaire .....	91
IV.4. Conclusion .....	92
<b>V. Résolution des problèmes .....</b>	<b>94</b>
V.1. Synthèse de nouveaux trimères.....	94
V.2. Analyse spectroscopique des nouveaux trimères.....	97
<b>VI. Conclusion .....</b>	<b>101</b>
<b>Chapitre III : Vers des oligoprolines ayant une conformation largement majoritaire .</b>	<b>103</b>
<b>I. Introduction .....</b>	<b>103</b>
<b>II. État de l'art.....</b>	<b>104</b>
II.1. Facteurs électroniques.....	105
II.1.1. Interaction $n \rightarrow \pi^*$ .....	105
II.1.2. Facteur aromatique .....	108
II.2. Position et facteurs stéréo-électroniques.....	109
II.2.1. Substituant en positions C- et N-terminales .....	109
II.2.2. Substituant en position 5.....	111
II.2.3. Substituant en position 2.....	112
II.2.4. Substituant en position 4.....	113
II.2.4.1. Substituants attracteurs .....	114
II.2.4.2. Substituants encombrants .....	116
II.3. Effet cumulatifs de prolines substituées.....	117

<b>III. Stratégie d'obtention d'oligoprolines ayant une conformation largement majoritaire.....</b>	<b>120</b>
III.1. Trimères substitués en position 4 de la proline centrale .....	121
III.1.1. Étude du composé de référence II.5 .....	122
III.1.2. Étude des trimères substitués en position centrale .....	129
III.2. Trimères poly-substitués en position 4 par des groupements tolyl-triazols.....	132
III.2.1. Étude de la Triazoltolylproline (TtP) III.4.....	135
III.2.2. Étude des dimères .....	136
III.2.3. Étude des trimères .....	141
<b>IV. Conclusion .....</b>	<b>148</b>
<b>Chapitre IV : Dyades chromophoriques avec une conformation très majoritaire .....</b>	<b>150</b>
<b>I. Introduction .....</b>	<b>150</b>
<b>II. État de l'art .....</b>	<b>151</b>
II.1. Induction de conformation à partir de résidus proline .....	152
II.2. Stratégie d'induction de conformation à partir de résidus proline.....	154
II.2.1. Stratégie d'induction de conformation à partir de résidus proline .....	156
<b>III. Études de modèles avec propagation d'induction de conformation .....</b>	<b>159</b>
III.1. Synthèse des oligomères .....	160
III.2. Étude RMN .....	162
III.3. Étude de dichroïsme circulaire.....	164
III.4. Conclusion .....	170
<b>IV. Obtention de dyades chromophoriques induites .....</b>	<b>171</b>
IV.1. Études des hexamères .....	175
IV.1.1. Synthèse.....	175
IV.1.2. Étude RMN.....	176
IV.1.3. Étude de dichroïsme circulaire .....	178

IV.1.4. Conclusion.....	181
IV.2. Étude des nonamères.....	182
IV.2.1. Synthèse.....	182
IV.2.2. Étude de la conformation du composé IV.12 .....	185
IV.2.3. Étude du transfert d'énergie du composé IV.12 .....	188
<b>V. Conclusion.....</b>	<b>193</b>
<b>Conclusion générale/Perspectives .....</b>	<b>195</b>
<b>I. Conclusion.....</b>	<b>195</b>
<b>II. Perspectives.....</b>	<b>197</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>200</b>
<b>EXPERIMENTAL PART .....</b>	<b>208</b>
<b>Instrumentation .....</b>	<b>208</b>
NMR spectroscopy.....	208
Absorption and emission spectroscopies .....	209
Circular dichroism spectroscopies .....	209
Infrared spectroscopies .....	210
$[\alpha]_D$ spectroscopies.....	210
<b>General methods and reagents .....</b>	<b>211</b>
Anhydrous solvent .....	211
Reagents .....	211
Materials .....	211

<b>Synthetic procedures</b> .....	212
Chapter II : First dyads on a oligoproline scaffold for a controlled energy transfer.....	216
Chapter III : Towards compounds having a large majority conformation.....	241
Chapter IV : Chromophoric dyads with a major conformation .....	248

# Liste des abréviations et acronymes

<b>% cis</b>	Pourcentage de conformères Cis	<b>CH<sub>3</sub>CN</b>	Acétonitrile
<b>% maj</b>	Pourcentage de conformères majoritaires	<b>CDCl<sub>3</sub></b>	Chloroforme-d
<b>% trans</b>	Pourcentage de conformères Trans	<b>CHCl<sub>3</sub></b>	Chloroforme
<b>°C</b>	Degrés Celcius	<b>CI</b>	Conversion Interne
<b>Å</b>	Ångstroms	<b>CIS</b>	Croisement Inter-Système
<b>μ</b>	Micro	<b>cm</b>	centimètre
<b>AcOEt</b>	Acétate d'éthyle	<b>COSY</b>	COrrélation SpectroscopY
<b>ADEQUATE</b>	Adequate Double QUAntum Transfer Experiment	<b>CPP</b>	Cell Penetrating Peptides
<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique	<b>CuBr.SMe<sub>2</sub></b>	Bromure de cuivre de diméthyl sulfure
<b>alloc</b>	allyloxy-carbonyle	<b>CuI</b>	iodure de cuivre
<b>Azp</b>	Azido-Proline	<b>CuSO<sub>4</sub></b>	Sulfate de cuivre
<b>B</b>	Brillance	<b>D<sub>2</sub>O</b>	Eau-d
<b>BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub></b>	Trifluoroboro etherate	<b>DCC</b>	Dicyclohexylcarbodiimide
<b>Boc</b>	tert-butoxycarbonyle	<b>DCM</b>	Dichlorométhane
<b>BODIPY</b>	4,4-difluoro-4-bora,3a,4a-diaza-s-indacène	<b>DIC</b>	diisopropylcarbodiimide
<b>BOP</b>	Hexafluorophosphate de (1H-benzotriazol-1-yloxy) [tris(diméthylamino)]phosphonium	<b>DIEA</b>	N,N-Diisopropyléthylamine
<b>c</b>	Concentration	<b>DMF</b>	N,N-Dimethylformamide
<b>C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub></b>	1,1,2,2-Tétrachloroéthane-d2	<b>EDC/EDCI</b>	1-Éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
<b>CBz</b>	Carboxybenzyle	<b>EET</b>	Electronic Energy Transfer
<b>CCM</b>	Chromatographie sur Couche Mince	<b>éq.</b>	équivalent
<b>CD<sub>3</sub>CN</b>	Acétonitrile-d3	<b>Et<sub>3</sub>N</b>	Triéthylamine

<b>EtMgBr</b>	Bromure d'éthylmagnésium	<b>KTrans/Cis</b>	Constante Trans/Cis
<b>EWG</b>	Electron Withdrawing Group	<b>LUMO</b>	Lowest Occupied Molecular Orbital
<b>Fmoc</b>	Fluorénylméthoxycarbone	<b>M</b>	$\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
<b>FRET</b>	Förster Resonance Energy Transfer	<b>MEG</b>	Méthyle Ethylène Glycol
<b>H<sub>2</sub>. Pd/C</b>	Hydrogène sur Palladium sur charbon	<b>MeOD</b>	Méthanol-d
<b>H2BC</b>	Heteronuclear 2 Bond Correlation	<b>MeOH</b>	Méthanol
<b>H<sub>2</sub>O</b>	Eau	<b>MsCl</b>	Chlorure de méthanesulfonyle
<b>HAP</b>	Hydrocarbure aromatique polycyclique	<b>MsP</b>	Mesyl-Proline
<b>HATU</b>	hexafluorophosphate de-N, N-diméthylméthaniminium	<b>NaN<sub>3</sub></b>	Azoture de sodium
<b>HCl</b>	Acide chlorhydrique	<b>NaOH</b>	Hydroxyde de sodium
<b>HMBC</b>	Heteronuclear Multiple Bond Correlation	<b>nm</b>	nanomètre
<b>HOAt</b>	1-Hydroxy-7-azabenzotriazole	<b>NOE</b>	Nuclear Overhauser Effect
<b>HOBt</b>	1-Hydroxybenzotriazole	<b>n-PrOH</b>	n-propanol
<b>HOMO</b>	Highest Occupied Molecular Orbital	<b>OBn</b>	Benzyl éther
<b>HPLC</b>	High Pressure Liquid Chromatography	<b>OFm</b>	Fluorénylméthoxy-carbone
<b>HSQC</b>	Heteronuclear Single Quantum Coherence spectroscopy	<b>P<sub>C</sub></b>	Groupe protecteur de l'extrémité C-terminale
<b>Hz</b>	Hertz	<b>Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	Chlorure de Bis(triphénylphosphine)palladium
<b>IR</b>	Infra-rouge	<b>pH</b>	Potentiel Hydrogène
<b>IUPAC</b>	Union internationale de chimie pure et appliquée	<b>P<sub>C</sub></b>	Groupe protecteur de l'extrémité C-terminale
<b>J</b>	Intégrale de recouvrement	<b>P<sub>N</sub></b>	Groupe protecteur de l'extrémité N-terminale
<b>K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>	Carbonate de potassium	<b>PPI</b>	Polyproline de type I
<b>K<sub>Cis/Trans</sub></b>	Constante Cis/Trans	<b>PPII</b>	Polyproline de type II
<b>knr</b>	Constante non radiative	<b>ppm</b>	Partie par millions
<b>kr</b>	Constante radiative	<b>Pro</b>	Proline

<b>PSII</b>	photosystème II	$\lambda$	Longueur d'onde
<b>p-tolyl</b>	Groupement para-tolyl	$\tau$	Temps de vie à l'état excité
<b>p-TsOH</b>	Acide paratoluènesulfonique	$\Phi$	Rendement quantique
<b>R<sub>0</sub></b>	Rayon de Förster		
<b>RMN/NMR</b>	Résonance Magnétique Nucléaire		
<b>S<sub>0</sub></b>	État Fondamental		
<b>S<sub>E</sub>Ar</b>	Substitution électrophile aromatique		
<b>S<sub>n</sub></b>	État singulets d'ordre n		
<b>S<sub>N</sub></b>	Substitution nucléophile		
<b>S<sub>N</sub>Ar</b>	Substitution nucléophile aromatique		
<b>SPPS</b>	Solid Phase Peptide Synthesis		
<b>t.a.</b>	Température Ambiante		
<b>T<sub>1</sub></b>	État triplet d'ordre 1		
<b>t-Bu</b>	tertio-Butyl		
<b>TFA</b>	Acide trifluoroacétique		
<b>THF</b>	Tétrahydrofurane		
<b>TMS</b>	Triméthylsilyle		
<b>TOCSY</b>	TOTAL Correlation Spectroscopy		
<b>TtP</b>	Tolyl-triazol-Proline		
<b>UV</b>	Ultraviolet		
<b><math>\Delta S</math></b>	Déplacement de Stokes		
<b><math>\epsilon</math></b>	Coefficient d'absorption molaire		
<b><math>\theta</math></b>	Ellipticité		



# Introduction générale

Les travaux de cette thèse ont été financés par un projet LABEX. Ce projet avait pour but la construction et l'analyse précise de concentrateurs artificiels de lumière (ASC, Artificial solar concentrators) basés sur l'orientation précise de différents chromophores au sein d'un squelette d'oligoproline de type PPII. L'élaboration de ce type de système devrait permettre de favoriser et d'étudier les transferts d'énergie électronique (EET electronic energy transfer) pour de futures applications opto-électroniques. S'inspirant de la nature, ces concentrateurs solaires vont permettre une absorption panchromatique de la lumière et ainsi d'en augmenter l'efficacité et la photo-stabilité. Ces systèmes peuvent être envisagés en favorisant des transferts d'énergies optimisés.

L'introduction va permettre de présenter les différents concepts de luminescence, tels que l'absorption, l'émission et les transferts d'énergie. Plusieurs familles de colorants ainsi que leur agencement au sein de différents modèles d'assemblages moléculaires seront discutés. Les systèmes oligoproline sont connus pour former des structures de types hélicoïdales pouvant permettre d'incorporer plusieurs chromophores à des positions définies à une échelle moléculaire.

Dans un premier temps (chapitre II), plusieurs stratégies ont été mises en place afin de moduler l'angle et la distance entre les chromophores complémentaires par la variation du nombre de résidus prolines entre les chromophores. L'étude photo-physique des dyades obtenues a démontré la présence conjointe de deux types de conformation, et d'impuretés, empêchant l'interprétation des transferts d'énergie.

Pour s'affranchir de ce problème, plusieurs modèles de dérivés oligoprolines ont été synthétisés afin de bloquer une unique conformation, par une stratégie d'induction de conformation originale, au sein de courts squelettes oligoproline (Chapitre III). Finalement, ayant pour point de départ ces composés modèles, une propagation de conformation a été envisagée en allongeant le squelette oligoproline (Chapitre IV). L'allongement des systèmes prolines avec des résidus chromophoriques a finalement permis d'obtenir une dyade ayant une unique conformation dans des solvants organiques.



# Chapitre I : Introduction

## I. Luminescence

La lumière émise par luminescence résulte de transitions électroniques ayant lieu au sein d'atomes, de molécules ou de cristaux qui provoquent l'émission de photons. L'énergie est donc libérée sous forme de lumière.

Cette énergie peut être initialement fournie sous forme électrique (électro-luminescence), chimique (chimi-luminescence), mécanique (mécano-luminescence), ou lumineuse (photo-luminescence).

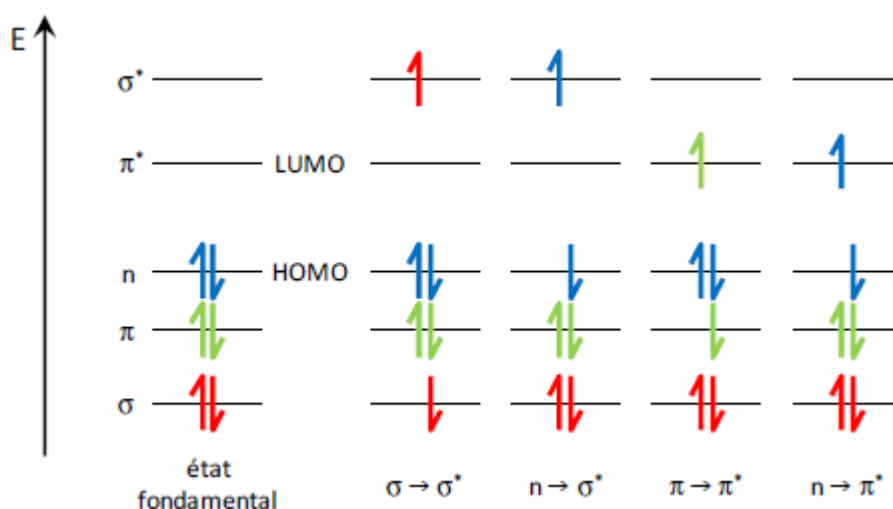
Au cours de cette thèse, uniquement le sujet de la photo-luminescence sera traité. Ce phénomène correspond à l'émission de lumière en réponse à l'absorption d'un photon. Les processus d'absorption seront discutés. L'émission de lumière, différenciant deux cas de photoluminescence : la fluorescence et la phosphorescence, sera également discutée.

### I.1. Processus d'absorption

Lorsqu'une molécule peut interagir avec une onde lumineuse, il s'effectue une transition électronique entre deux niveaux d'énergie. L'énergie absorbée par la molécule entraîne la migration d'un électron d'une orbitale occupée vers une orbitale vacante de plus haute énergie.<sup>1</sup>

L'exemple du formaldéhyde, de par sa simplicité, est en général utilisé pour illustrer les différentes transitions possibles en fonction de la nature des orbitales (Voir Figure I.1).<sup>2</sup>

## Chapitre I : Introduction



**Figure I.1** : Diagramme énergétique du formaldéhyde à l'état fondamental et à ses états excités.<sup>2</sup>

Cinq orbitales moléculaires sont à considérer dans le formaldéhyde : une orbitale n, deux orbitales liantes ( $\pi$  et  $\sigma$ ) et deux orbitales anti-liantes ( $\pi^*$  et  $\sigma^*$ ). Lorsque la molécule est irradiée par un photon d'énergie correspondant exactement à la différence d'énergie de deux niveaux électroniques, le photon est absorbé, transférant son énergie à l'électron permettant cette transition électronique.

Plusieurs transitions sont possibles, elle sont plus ou moins favorables en fonction de l'énergie requise pour la promotion d'un électron d'une orbitale à une autre. L'énergie de transition suit généralement l'ordre suivant :  $n \rightarrow \pi^* < \pi \rightarrow \pi^* < n \rightarrow \sigma^* < \sigma \rightarrow \pi^* < \sigma \rightarrow \sigma^*$ .

Deux orbitales sont d'un grand intérêt pour comprendre les phénomènes d'absorption et d'émission. Les orbitales HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) et LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) sont les deux orbitales au sein desquelles les transitions énergétiques ont lieu.

L'état fondamental, noté  $S_0$ , contient deux électrons de spins opposés de sorte que le nombre quantique total de spin ( $S = \sum s_i$ , avec  $s_i = +1/2$  ou  $-1/2$ ) reste égale à 0. Lors du passage de l'état fondamental vers un état excité  $S_n$ , un des deux électrons est promu dans un état excité avec conservation de son spin. La multiplicité de ces deux états ( $M = 2S + 1$ ) est donc égale à 1 correspondant à des états singulets. La transition entre l'état fondamental vers les états excités  $S_1$ ,  $S_2$  et  $S_n$  est donc appelée une transition singulet-singulet.

Expérimentalement, cette capacité d'absorption peut être quantifiée par l'étude de spectre d'absorbance ou de transmittance. Elle correspond au logarithme du ratio entre les intensités de lumière entrant  $I^0$  et ressortant du milieu  $I$ .

## Chapitre I : Introduction

$$A(\lambda) = \log \frac{I^0}{I} = -\log T(\lambda)$$

Équation 1

$$T(\lambda) = \frac{I}{I^0}$$

Équation 2

Généralement, l'absorbance suit les principes de la loi de Beer-Lambert qui, dans des solutions diluées, relie de manière linéaire l'absorption à la concentration.

$$A(\lambda) = \log \frac{I^0}{I} = \varepsilon(\lambda)lc$$

Équation 3

Où  $\varepsilon(\lambda)$  en ( $M^{-1}.cm^{-1}$ ) est le coefficient d'extinction molaire à la longueur d'onde  $\lambda$ ,  $l$  (en cm) est la longueur du chemin optique du rayon lumineux dans la solution, et  $c$  (en M) est la concentration de la solution du composé.

Cette loi de Beer-Lambert permet également d'introduire  $\varepsilon$  le coefficient d'extinction molaire qui est une caractéristique de l'absorption. Le coefficient d'extinction molaire  $\varepsilon$  représente plus ou moins la probabilité qu'un photon, à une longueur d'onde donnée, de provoquer une transition électronique d'un état fondamental vers un état excité. Une variation non linéaire de l'absorbance par rapport à la concentration peut également indiquer la présence d'agrégats ou d'espèces différentes en solution.

Une molécule peut être excitée de son état fondamental  $S_0$  vers plusieurs états excités  $S_1$  et  $S_2$ . Parfois ces deux transitions peuvent être observées sur les spectres d'absorption, la transition  $S_0 \rightarrow S_2$  nécessitant de plus hautes énergies est observée à de plus basses longueurs d'ondes. Tandis que la transition  $S_0 \rightarrow S_1$  est observée à de plus hautes longueurs d'ondes.

Pour caractériser l'évolution des coefficients d'extinction molaire caractéristiques de chaque chromophore, les termes suivants ont été utilisés (Voir Figure I.2). Une augmentation et une diminution du coefficient d'extinction molaire seront décrites respectivement comme des déplacements hyperchromes et hypochromes. Les déplacements vers de basses et hautes longueurs d'onde, seront quant à eux, décrits respectivement par des déplacements hypsochromes et bathochromes.

## Chapitre I : Introduction

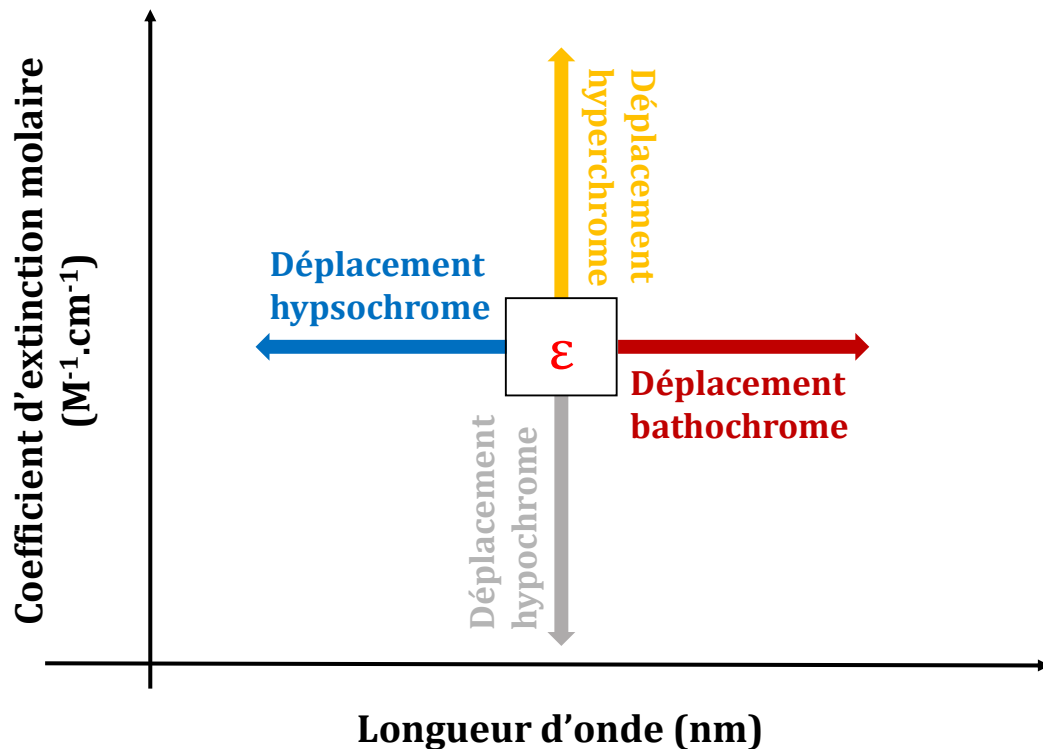


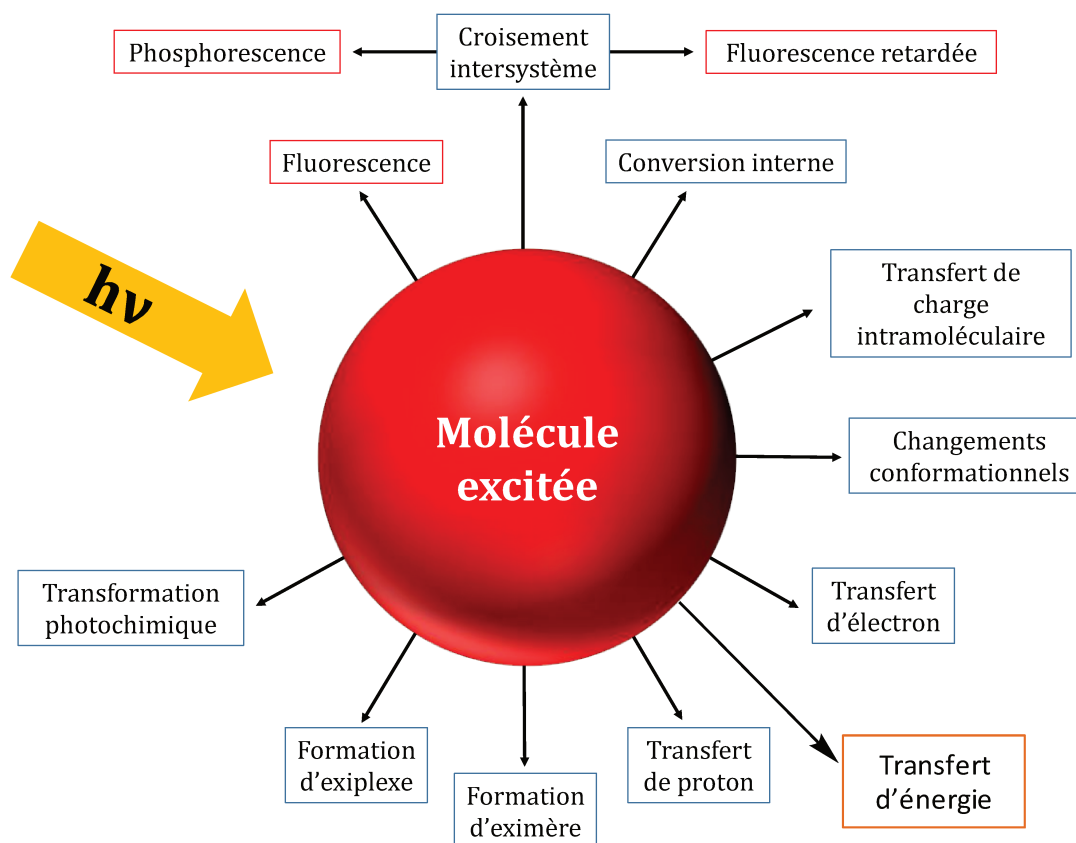
Figure I.2 : Description de l'évolution du coefficient d'extinction molaire.

### I.2. Retour à l'état fondamental

Suite à l'absorption d'un photon une molécule excitée va chercher à se désexciter par différents processus. Ces processus peuvent être catégorisés de deux façons.

Lors de désexcitations non radiatives les molécules ne vont pas réémettre de lumière. Dans ce cas, l'excès d'énergie va être transféré par vibration, rotation ou translation à des molécules alentours. Cette perte d'énergie thermique convertit complètement l'énergie d'excitation en mouvements thermiques de l'environnement. Les désexcitations peuvent être également radiatives sous forme de fluorescence, de phosphorescence et de fluorescence retardée. Dans certains cas des transferts d'énergie peuvent être également observés. Ces différentes voies de désexcitation sont présentées dans la figure suivante :

## Chapitre I : Introduction



**Figure I.3 :** Voies de désexcitation d'une molécule excitée.<sup>1</sup>

Ces différentes transitions sont parfaitement illustrées dans le diagramme de Perrin-Jablonski (Voir Figure I.4). Dans un premier temps, une molécule absorbe un photon dans un ordre de grandeur cinétique de  $10^{-15}$ s correspondant à différentes transitions de l'état fondamental  $S_0$  vers divers états excités  $S_1$ ,  $S_2$  et  $S_n$ . Généralement, avant toutes désexcitations radiatives, une conversion interne a lieu permettant de relaxer l'état excité  $S_n$  vers l'état excité  $S_1$  dans des temps très courts de l'ordre de  $10^{-12}$  à  $10^{-10}$ s.

# Chapitre I : Introduction

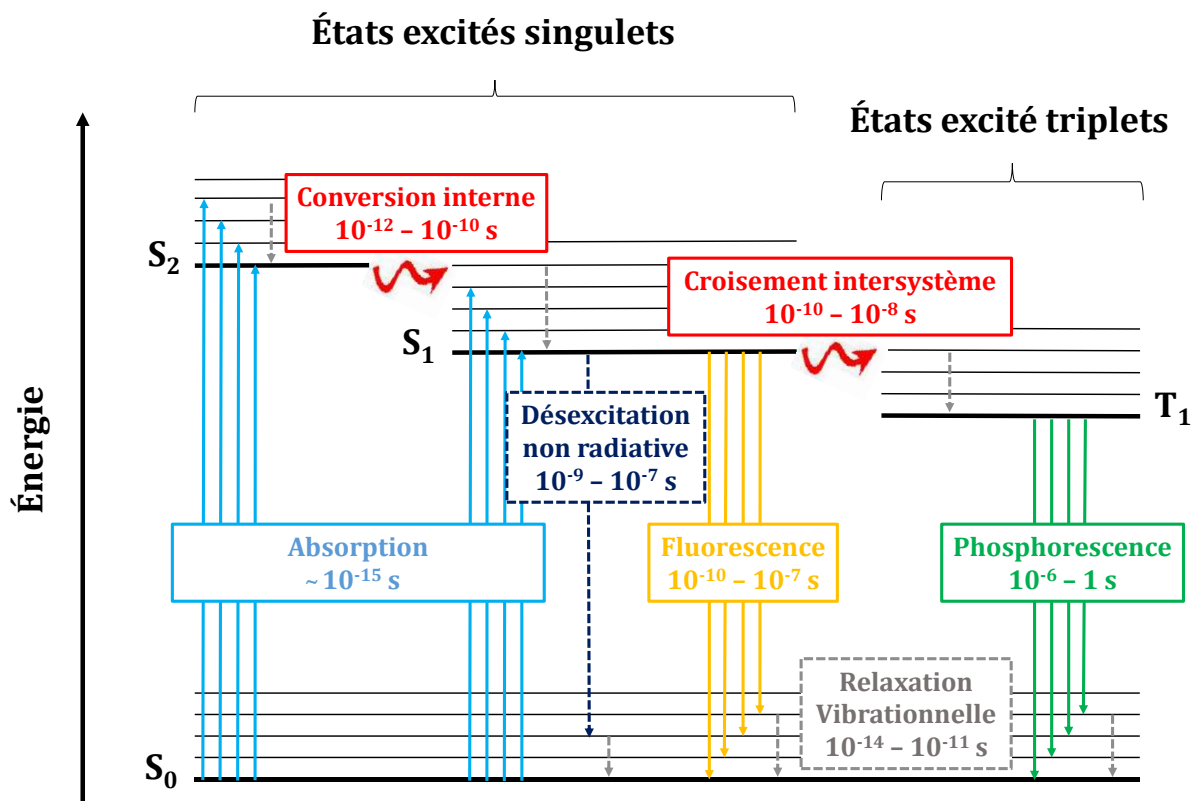


Figure I.4 : Diagramme de Perrin Jablonski.<sup>1</sup>

Dans certains cas, une transition de l'état singulet  $S_1$  vers un état triplet  $T_1$  peut avoir lieu via une inversion de spin de l'électron dans l'état excité. Cette conversion de spin engendre une multiplicité ( $M=2S+1=3$ ) de type triplet correspondant à trois états d'égales énergies (Voir Figure I.5).<sup>1</sup>

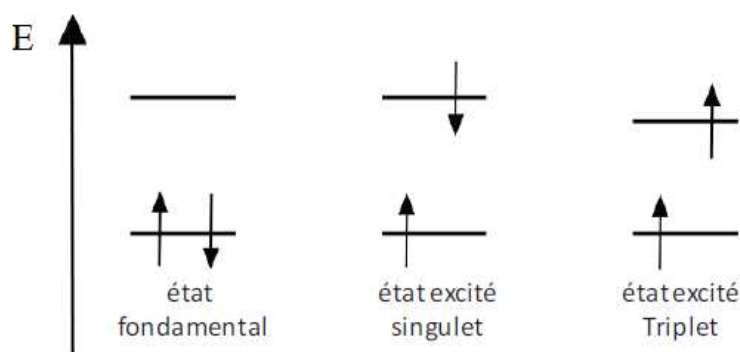


Figure I.5 : Représentation des états électroniques.<sup>1</sup>

Deux phénomènes radiatifs peuvent alors être observés : soit un retour à l'état fondamental directement par la transition  $S_1 \rightarrow S_0$  correspondant au processus d'émission de fluorescence, soit un retour à l'état fondamental par la transition  $T_1 \rightarrow S_0$  correspondant au processus d'émission de phosphorescence.



## Chapitre I : Introduction

Ces deux phénomènes ont des temps de vie différents. Les temps de vie de ces désexcitations radiatives sont pour la fluorescence de  $10^{-9}$  à  $10^{-7}$  s et pour la phosphorescence de l'ordre de la  $10^{-6}$  s à la seconde.

Dans le cas de l'émission de fluorescence, uniquement la transition  $S_1 \rightarrow S_0$  est généralement observée. En effet la conversion interne des états excités  $S_n \rightarrow S_1$  s'effectue dans des échelles de temps beaucoup plus courtes que l'émission de fluorescence. Ceci a pour conséquence que le spectre d'émission de fluorescence est typiquement l'image miroir du spectre d'absorption des transitions  $S_0 \rightarrow S_1$ .

Le solvant interagit de façon différente dans l'état excité et dans l'état fondamental. Le spectre d'émission est donc décalé vers des longueurs d'ondes plus hautes dues à des pertes d'énergie liées à des conversions internes à l'état excité (Voir figure I.6).

Ce décalage entre le spectre d'absorption et le spectre d'émission peut être quantifié par le calcul du déplacement de Stokes  $\Delta S$  (exprimé en  $\text{cm}^{-1}$ ). Il est lui aussi caractéristique de chaque chromophore.

$$\Delta S = \frac{1}{\lambda_{\max \text{ abs}}} - \frac{1}{\lambda_{\max \text{ emi}}} (\text{cm}^{-1})$$

Équation 4

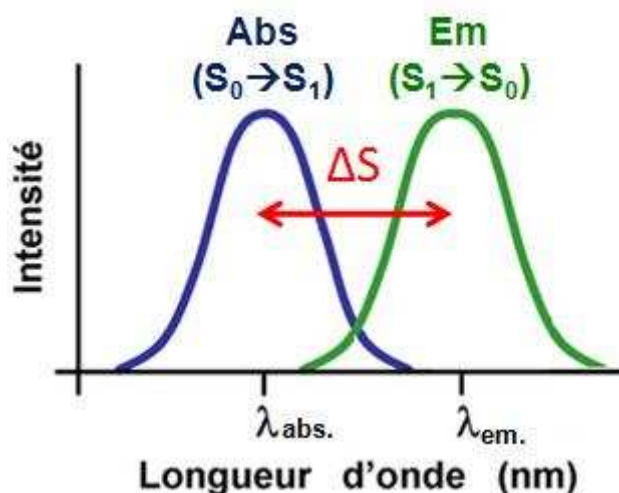


Figure I.6 : Détermination du déplacement de Stokes.

Plusieurs autres caractéristiques peuvent être obtenues à partir de l'acquisition du spectre d'émission. Tout d'abord, le rendement quantique va correspondre au ratio de photons émis sur le nombre de photons absorbés.

## Chapitre I : Introduction

$$\Phi = \frac{\text{nombre de photons émis}}{\text{nombre de photons absorbés}}$$

Équation 5

Les processus radiatifs sont également caractérisés par leur temps de vie. En effet le temps de vie de l'état excité  $S_1$  noté  $\tau(s)$  peut être calculé par l'étude de la décroissance de l'intensité de fluorescence. Pour des molécules fluorescentes, l'intensité décroît selon une courbe mono-exponentielle, si une seule espèce émissive est présente.

$$I_f(t) = I_f(0) \exp\left(\frac{-t}{\tau}\right)$$

Équation 6

Chaque phénomène photo-physique est caractérisé par une constante de vitesse (en ns). Généralement les processus radiatifs, comme la fluorescence, sont associés à la constante  $k_r$ . Les constantes de vitesse non radiatives correspondant aux conversions internes et aux croisements inter-systèmes sont associées à la constante  $k_{nr}$ .

Le temps de vie ainsi que le rendement quantique peuvent également être reliés à ces différentes constantes par les équations suivantes :

$$\tau = \frac{1}{k_r + k_{nr}}$$

Équation 7

$$\Phi = \frac{k_r}{k_r + k_{nr}}$$

Équation 8

Une autre valeur utilisée, généralement pour le marquage biologique, est la brillance à la longueur d'onde d'excitation. Elle est le produit du rendement quantique par le coefficient d'extinction molaire. Cette valeur permet de caractériser les fluorophores organiques envisagés dans des applications biologiques.

$$B = \varepsilon \times \Phi$$

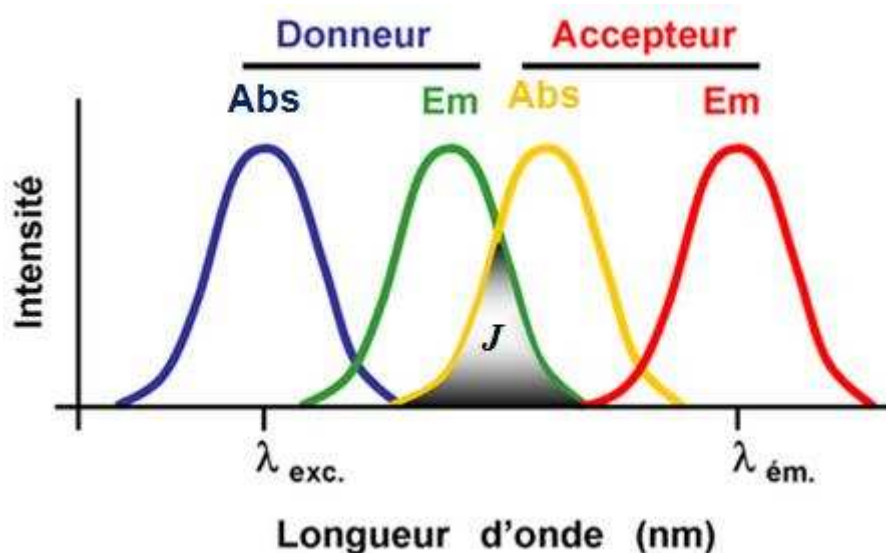
Équation 9

## Chapitre I : Introduction

### I.3. Transfert d'énergie

Dans certains cas, un transfert d'énergie peut avoir lieu entre deux chromophores conventionnellement appelés chromophore donneur vers le chromophore accepteur.<sup>1</sup> Ce transfert d'énergie entre la partie donneuse excitée vers une partie acceptrice peut être effectué entre deux molécules distinctes (transfert intermoléculaire) ou au sein d'un même édifice moléculaire électroniquement indépendant (transfert intramoléculaire).

Dans le cas de transferts d'énergie non radiatifs, une interaction particulière est requise entre les deux fragments Donneur/Accepteur assurée par un recouvrement spectral efficace entre le spectre d'émission du donneur et le spectre d'absorption de l'accepteur (Voir Figure I.7).



**Figure I.7 :** Recouvrement spectral J entre le spectre d'émission du donneur et le spectre d'absorption de l'accepteur.

Dans une telle configuration, les niveaux vibrationnels du donneur et de l'accepteur sont proches en énergie et un transfert d'énergie est donc possible. Expérimentalement, l'absorption des deux unités Donneur/Accepteur est observée. Dans le cas d'un transfert d'énergie efficace, uniquement l'émission de l'accepteur est observée. Ce type de transfert d'énergie va permettre d'augmenter artificiellement la capacité d'absorber la lumière incidente ainsi que d'obtenir des déplacements de Stokes virtuels très grands (Voir Figure I.8). L'étude des phénomènes de transferts d'énergie va permettre d'optimiser leur efficacité.

## Chapitre I : Introduction

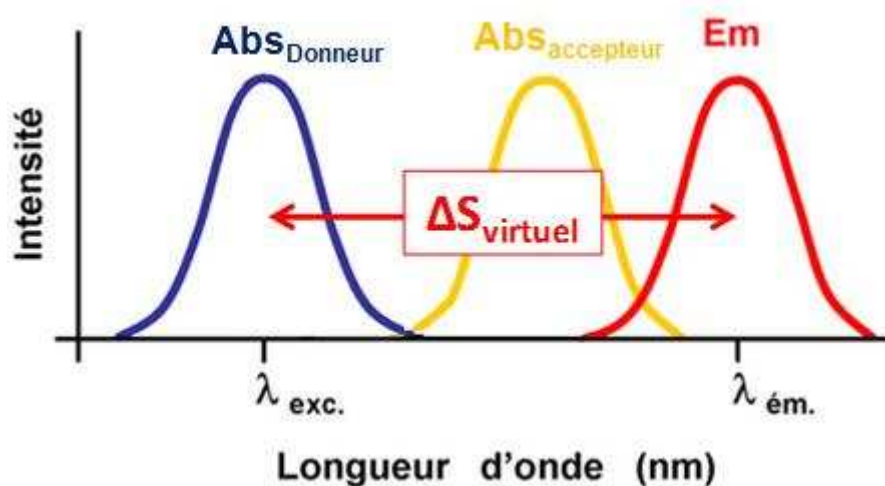


Figure I.8 : Détermination du déplacement de Stokes virtuel.

Deux mécanismes peuvent être considérés pour expliquer ces transferts d'énergie non radiatifs de type EET : le mécanisme de Dexter<sup>3</sup> et le mécanisme de Förster.<sup>4</sup>

### I.3.1. Mécanisme de DEXTER

Selon Dexter, le transfert d'énergie se fait par un double échange d'électrons entre A et D. Ceci nécessite que A et D soient très rapprochés pour qu'il y ait un recouvrement spatial entre les orbitales HOMO et LUMO des deux fragments. Ce mécanisme implique que D\* transfère un électron de son orbitale LUMO vers l'orbitale LUMO de A, simultanément A transfère un électron de son orbitale HOMO vers l'orbitale HOMO de D\* (Voir Figure I.9). De ce fait aucun ion ne peut être détecté comme intermédiaire.

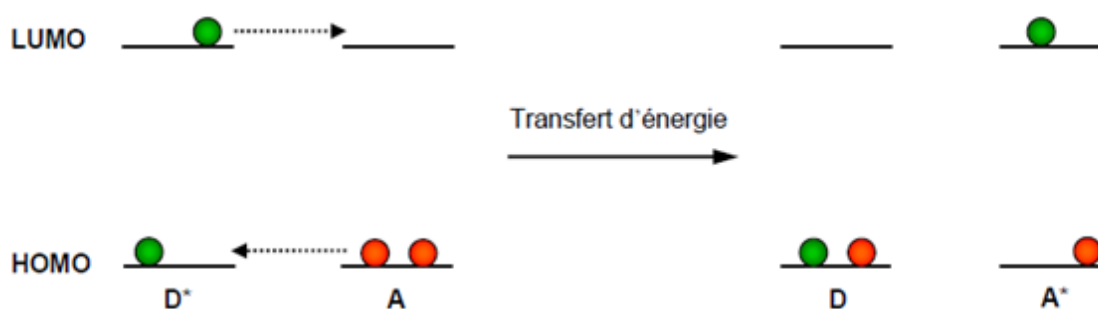


Figure I.9 : Mécanisme de transfert d'énergie selon Dexter.<sup>3</sup>

## Chapitre I : Introduction

La constante de vitesse associée à ce mécanisme est exprimée selon l'équation suivante :

$$K_{Dexter} = K \exp(-\beta R_{DA})$$

Équation 10

où  $K$  est le facteur expérimental,  $\beta$  est un facteur d'atténuation de l'efficacité de transfert d'énergie et  $R_{DA}$  (en Å) est la distance séparant le donneur de l'accepteur. Ce transfert d'énergie est très rapide mais, de par la dépendance exponentielle, il est efficace uniquement sur de faibles distances de l'ordre de 10 Å.

### I.3.2. Mécanisme de FÖRSTER

Le transfert d'énergie entre molécule fluorescente ou transfert d'énergie de résonance de type Forster (Förster Resonance Energy Transfer) est également possible. Ce transfert d'énergie est dit coulombique ou de résonance. Il est dominé par les interactions dipôle-dipôle. Ces interactions perturbent les structures électroniques du donneur et de l'accepteur. Elles sont transmises par le champ électromagnétique des molécules  $D^*$  et  $A$ . L'oscillation du dipôle de transition  $D^*$  induit une oscillation correspondant au dipôle de transition  $A$  permettant le transfert d'énergie de type FRET (Voir Figure I.10).

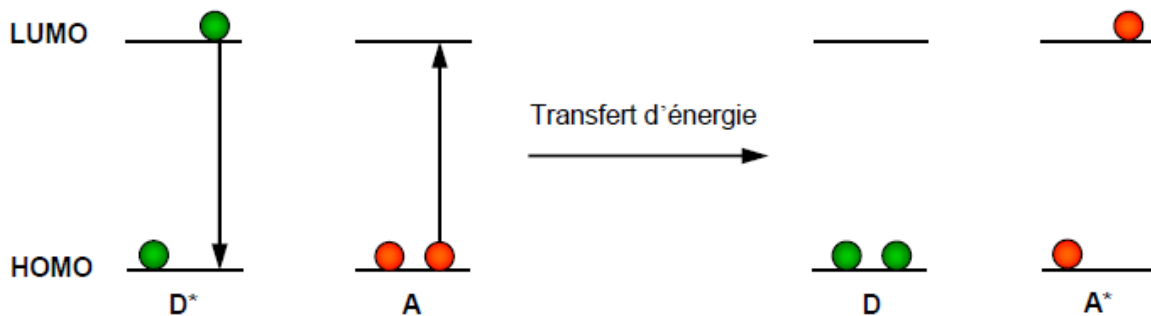


Figure I.10 : Mécanisme de transfert d'énergie selon Förster.<sup>4</sup>

Contrairement au mécanisme de Dexter, il n'est pas nécessaire d'avoir de recouvrement orbitalaire entre le donneur et l'accepteur. La condition primaire pour avoir de bonnes conditions de FRET est une distance entre le chromophore et l'accepteur de l'ordre de 10 à 100 Å. Le spectre d'absorption de l'accepteur doit recouvrir en partie le spectre d'émission du donneur. Pour finir, l'orientation des dipôles de transitions doit être approximativement parallèle.

## Chapitre I : Introduction

L'efficacité de transfert est caractérisée par le ratio du rendement quantique du phénomène de la transition correspondant au transfert d'énergie par rapport à la fraction d'événements secondaires de désexcitation du donneur. Il peut être exprimé en fonction des différentes constantes de vitesse :

$$E = \frac{K_{ET}}{k_f + k_{ET} + \sum k_i}$$

Équation 11

où E est l'efficacité de transfert (en %),  $k_{ET}$  est la constante correspondant aux phénomènes de transfert d'énergie,  $k_f$  correspond à la constante radiative de fluorescence, et  $k_i$  représente les autres différentes voies de désexcitation. Cette efficacité de transfert, fortement dépendante de la distance entre les différents chromophores, peut également être décrite en fonction du R et du  $R_0$ .<sup>1</sup>

$$E = \frac{1}{1 + \left(\frac{R}{R_0}\right)^6}$$

Équation 12

$R_0$  est le rayon de Förster qui peut être calculé par l'équation suivante :

$$R_0 = (10^{-3} \kappa^2 n^{-4} \Phi_D J)^{1/6} \times 9730$$

Équation 13

Ce rayon de Forster  $R_0$ , donné en Å, dépend de nombreux paramètres. Il dépend de l'indice de réfraction du milieu  $n$ , du rendement quantique du donneur  $\Phi_D$ , du recouvrement spectral J et de l'orientation mutuelle des dipôles  $\kappa^2$ .  $R_0$  correspond à la distance Donneur/Accepteur pour laquelle l'efficacité du transfert d'énergie est de 50 %. Cela correspond à une probabilité de 50 % pour que le donneur se désexcite par transfert d'énergie non radiatif (Voir Figure I.11).

## Chapitre I : Introduction

Le facteur  $\kappa^2$  rend compte de l'orientation entre les dipôles électroniques d'émission du donneur et d'absorption de l'accepteur. Plusieurs cas peuvent être considérés :

- un  $\kappa^2 = 4$  va être utilisé dans le cas d'une orientation colinéaire.
- un  $\kappa^2 = 0$  va être utilisé dans le cas d'une orientation perpendiculaire.
- un  $\kappa^2 = 1$  va être utilisé dans le cas d'une orientation équiprobablement colinéaire et anti colinéaire.
- un  $\kappa^2 = 2/3$  va être utilisé dans le cas d'une orientation aléatoire.

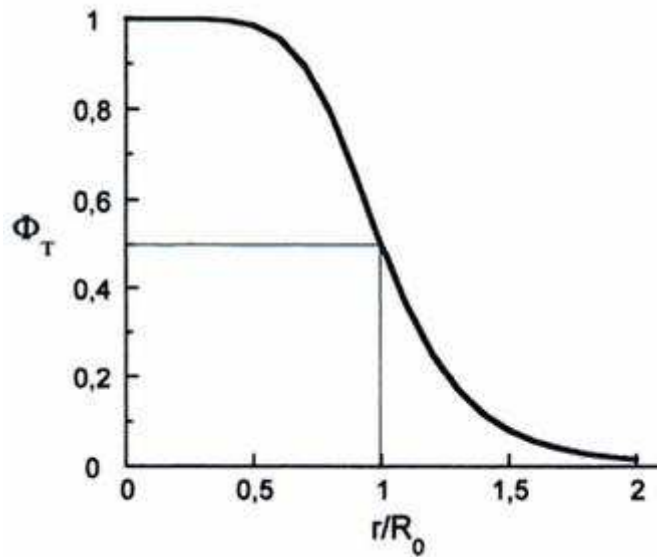


Figure I.11 : Rayon de Forster.<sup>1</sup>

Expérimentalement, l'efficacité de transfert d'énergie peut être déterminée par l'équation suivante :

$$\Phi_{transfert} = 1 - \frac{\Phi_D}{\Phi_D^0} = 1 - \frac{\tau_D}{\tau_D^0}$$

Équation 14

où  $\Phi_D$  et  $\Phi_D^0$  représentent le rendement quantique du donneur respectivement en présence et en absence de l'accepteur,  $\tau_D$  et  $\tau_D^0$  représentent le temps de vie du donneur respectivement en présence et en absence de l'accepteur.

Pour obtenir des transferts d'énergie efficaces, le couple de chromophores Donneur/Accepteur mis en jeu lors d'un transfert d'énergie de type FRET doit avoir des distances ainsi que des angles optimaux.

## Chapitre I : Introduction

Les deux chromophores devront posséder de bonnes propriétés photo-physiques telles que des spectres d'émission et d'absorption compatibles, de hauts rendements quantiques ainsi que de hauts coefficients d'extinction molaire. Les fluorophores organiques peuvent présenter ces caractéristiques et vont être discutés.

## II. Fluorophores luminescents

Les petites molécules fluorescentes sont des outils indispensables dans de nombreux domaines tels que la biologie, l'optoélectronique et les études fondamentales. Les composés inorganiques (regroupant les quantum dots)<sup>5</sup>, organométalliques (regroupant les complexes organométalliques et les complexes de lanthanides)<sup>6</sup> et organiques représentent les trois grandes familles de chromophores fluorescents. Au cours de cette thèse, uniquement les composés organiques seront décrits.

Ces fluorophores organiques ont de grandes diversités structurales et, selon leur utilisation, une modulation synthétique permet de faire varier les longueurs d'ondes d'absorption et d'émission, le rendement quantique et le temps de vie de l'état excité. L'ajout de différentes fonctions peut également servir à améliorer la photo-stabilité, la solubilité et également réduire leur toxicité.<sup>7</sup> La plupart des sondes fluorescentes sont basées sur une collection de cœur modulable dont une liste non exhaustive est présentée dans la Figure I.12 ci-dessous :



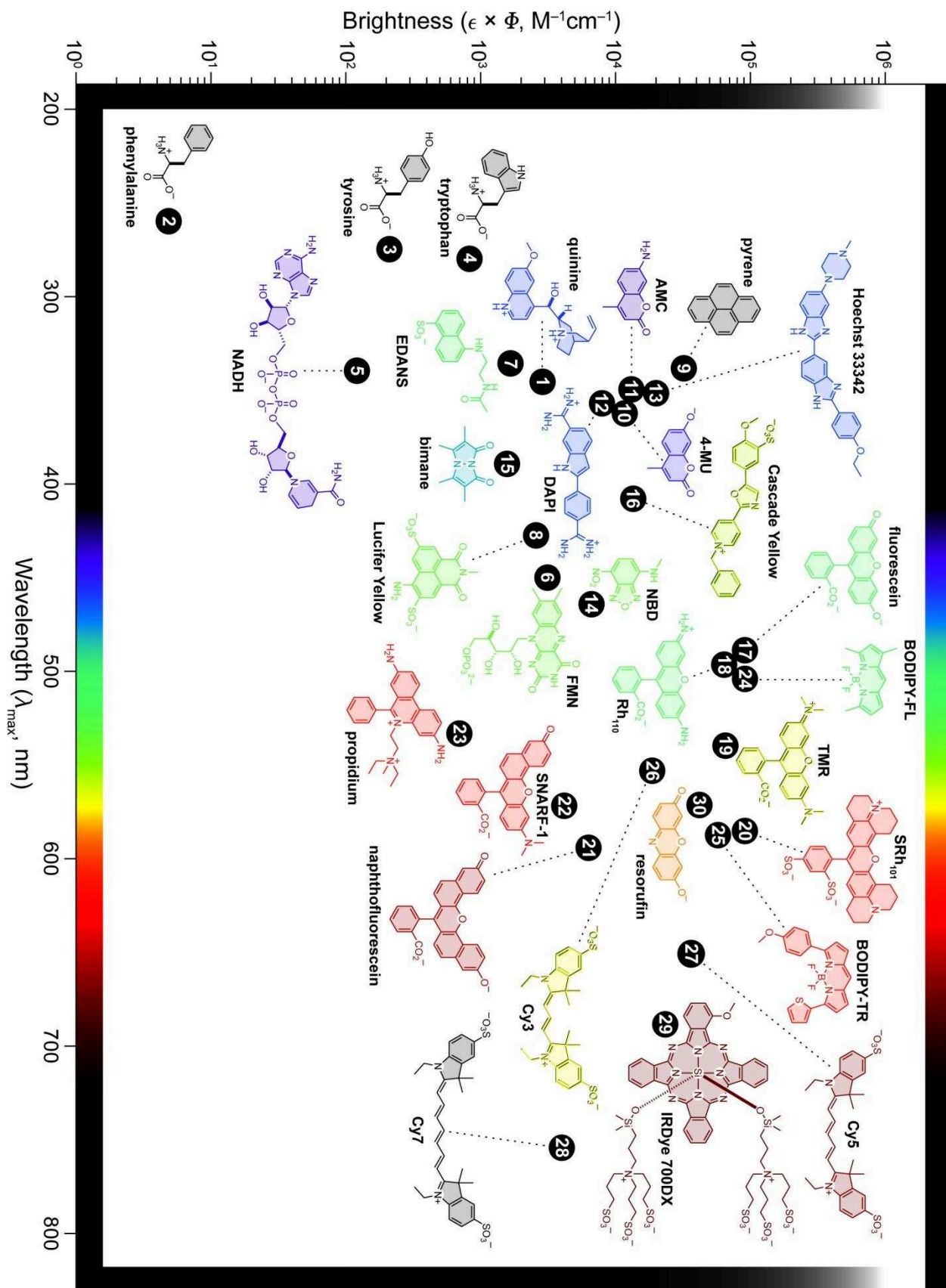


Figure I.12 : Présentation des fluorophores utilisés en application biologique en fonction de leur gamme spectrale et de leur brillance.<sup>8</sup>

## Chapitre I : Introduction

Quelques familles de fluorophores organiques largement utilisés vont être présentées dans la partie suivante. Les HAPs,<sup>9</sup> les dérivés du xanthène,<sup>10</sup> les coumarines,<sup>11</sup> les cyanines<sup>12</sup> ainsi que les sondes de type BODIPYs.<sup>13</sup>

### II.1. HAP : hydrocarbures aromatiques poly-cycliques

Les poly-aromatiques sont au cœur de beaucoup de recherches dues à leur haute stabilité, à leur structure rigide et plane, et surtout à leurs caractéristiques optiques.<sup>9</sup> L'augmentation de leurs systèmes  $\pi$  conjugués permet des déplacements de leur maximum d'absorption et d'émission vers de plus grandes longueurs d'onde. Ces HAPs sont désignés par des structures comprenant au moins deux cycles aromatiques fusionnés, dont quelques exemples sont donnés dans la Figure I.13 suivante :

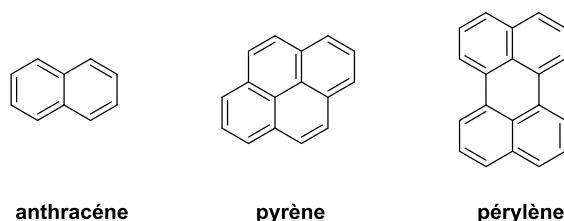


Figure I.13 : Structures de HAP.

Néanmoins, ces composés poly-aromatiques sont très toxiques, peu solubles et ont des gammes spectrales réduites. Pour des utilisations biologiques, d'autres familles ont été étudiées pour leurs propriétés de toxicité réduite.

### II.2. Dérivés du xanthène

Les dérivés du xanthène sont également largement utilisés en tant que fluorophore. Les familles des fluorescéines et des rhodamines en sont de parfaits exemples (Voir Figure I.14).<sup>10</sup>

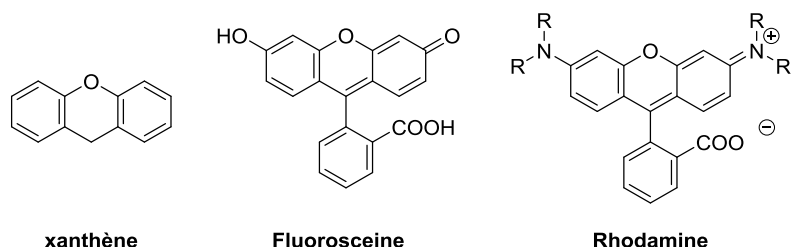


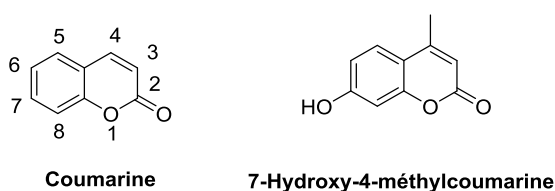
Figure I.14 : Structures des dérivés de xanthène.

## Chapitre I : Introduction

L'exemple le plus largement utilisé est celui de la fluorescéine synthétisée par Baeyer en 1871. La fluorescéine, bien qu'ancienne, est la plus utilisée en biochimie, biologie et recherche médicale pour ses très bonnes propriétés optiques variant en fonction du pH en solution aqueuse. La fonctionnalisation de ses sondes permet de moduler les caractéristiques spectrales de ces familles donnant de hautes brillances dans des régions de longueurs d'onde entre 500 et 700 nm. Ces dérivés sont généralement fluorescents et solubles en milieux aqueux mais souffrent de faibles photo-stabilités.

### II.3. Dérivés de la coumarine

Les dérivés de la coumarine<sup>11</sup> sont des fluorophores provenant de produits naturels et sont utilisés en tant que médicament et fluorophore. La coumarine présente un rendement quantique très faible mais sa fonctionnalisation permet d'exalter ses propriétés optiques permettant son utilisation en biologie. Ces dérivés de la 1,2-benzopyrone sont souvent substitués en position 7 pour avoir des molécules fluorescentes dans la région de longueur d'excitation UV-visible, dont l'exemple de la 7-hydroxy-4-méthylcoumarine montre une haute brillance vers 450 nm (Voir Figure I.15).



**Figure I.15** : Structures de coumarine.

Les dérivés de la coumarine ont également l'avantage de montrer un large déplacement de Stokes dû à une importante perte d'énergie par réorganisation du solvant entre l'état excité et l'état fondamental. D'autres substitutions, telles que des fluorations ou sulfonations, permettent d'augmenter la solubilité et de diminuer leur sensibilité au pH.

### II.4. Cyanines

Les cyanines<sup>12</sup> sont des systèmes poly-méthynes entre deux atomes d'azote. Les sondes de type cyanine classiques contiennent deux hétérocycles contenant des atomes d'azote dont l'un est chargé positivement. Le nombre de liens poly-méthyne permet de faire varier les propriétés photo-physiques (Voir Figure I.16).

## Chapitre I : Introduction

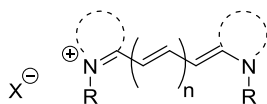


Figure I.16 : Structures des cyanines.

Les cyanines sont divisées en plusieurs classes, les cyanines monométhynes (Cy1), cyanines triméthynes (Cy3), cyanines pentaméthynes (Cy5) et cyanines heptaméthynes (Cy7). L'augmentation de la longueur du lien poly-méthyne permet des déplacements bathochromes de l'ordre de 100 nm par augmentation d'une unité méthyne. Ces composés montrent des coefficients d'extinction molaire élevés sur toute la gamme du visible jusqu'au domaine de l'infrarouge (Voir Tableau I.1).

Composés	$\lambda_{\text{abs}}$ (nm)	$\lambda_{\text{em}}$ (nm)	$\Phi$	$\epsilon$ ( $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ )	Solvant
Cy3	560	575	0,09	$1,5 \cdot 10^{-5}$	EtOH
Cy5	658	677	0,4	$2,5 \cdot 10^{-5}$	EtOH
Cy7	747	774	0,28	$2 \cdot 10^{-5}$	Eau

Tableau I.1 : propriétés spectroscopiques des composés de la famille des cyanines.<sup>14</sup>

Ces composés sont intéressants par leur bonne photo-stabilité, leur bio-compatibilité et leur faible toxicité. Néanmoins, ces composés montrent des rendements quantiques plutôt faibles expliqués par de nombreuses désexcitations non radiatives provenant de la flexibilité de ce type de structure.

### II.5. Dérivés du BODIPY

Le nom de BODIPY fait référence au 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène, il peut plus simplement être nommé **Borodipyrométhène**. Sa nomenclature est similaire à celle de l'indacène. Par souci de simplification et du fait de la symétrie  $C_2$  du BODIPY, une seconde nomenclature existe : les positions 3 et 5 peuvent également être appelées  $\alpha$ , les positions 2 et 6 peuvent être appelées  $\beta$ , les positions 1 et 7 sont appelées  $\gamma$ , et la position 8 est parfois appelée position pseudo méso (Voir Figure I.17).

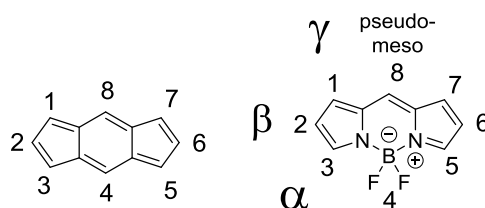
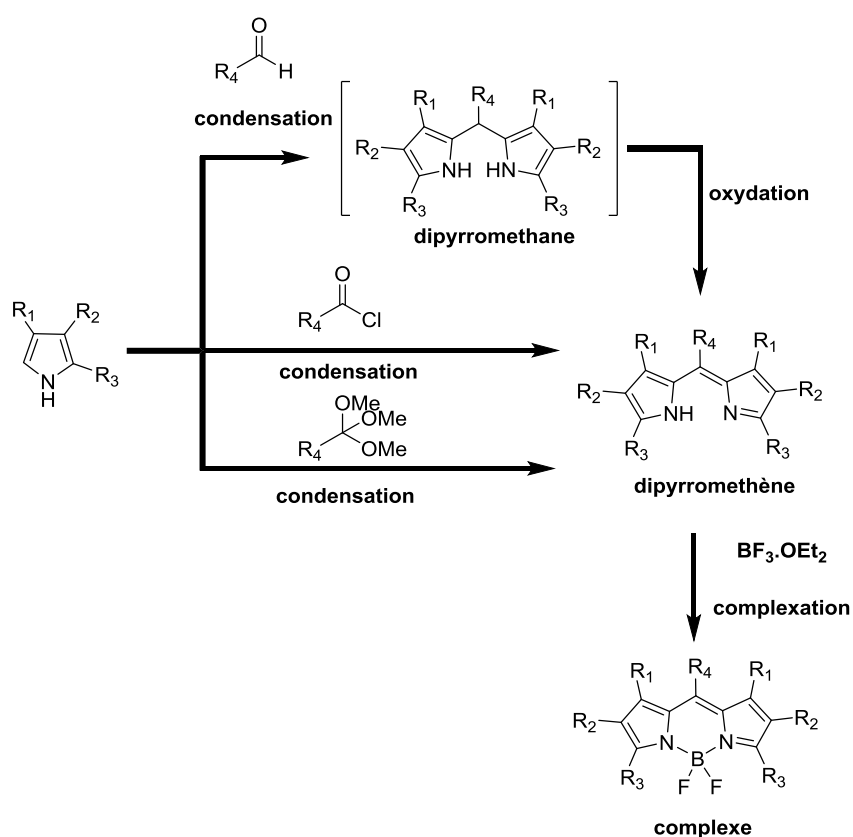


Figure I.17 : Nomenclature des BODIPYs.

## Chapitre I : Introduction

La découverte du motif BODIPY a eu lieu de manière fortuite. En 1968, Treibs et Kreuzer<sup>15</sup> désiraient développer une stratégie de C-acylation de dérivés pyrroliques catalysée par des acides de Lewis. Deux équivalents de 2,4-diméthylpyrrole se condensent sur l'anhydride acétique. Le chélate dipyrrométhène ainsi obtenu complexe alors le  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ . Le complexe de bore est obtenu avec des rendements relativement faibles de l'ordre de 5 à 10 %.

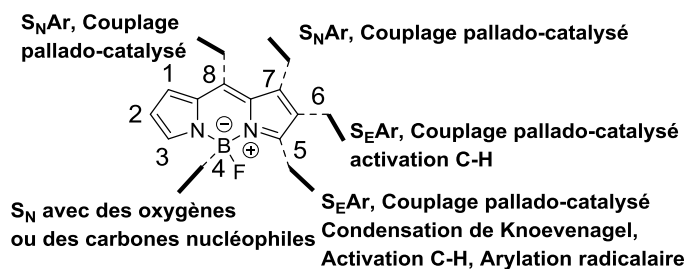
D'autres voies de synthèse ont été mises au point afin d'augmenter ces rendements variant de 10 à 99 % en fonction des précurseurs utilisés (Voir Figure I.18). L'utilisation d'aldéhyde ne permet pas toujours d'obtenir de hauts rendements de synthèse. Ceci peut être dans un premier temps contourné par l'utilisation de chlorure d'acyle<sup>16</sup> ou d'orthoformiate<sup>17</sup>.



**Figure I.18 :** Différentes voies de synthèse des BODIPYs.

Les BODIPYs peuvent être également post-fonctionnalisés<sup>18</sup> dans toutes les positions. La grande variété de fonctionnalisations (Voir Figure I.19) permet d'obtenir une large famille de sondes BODIPY.

## Chapitre I : Introduction



**Figure I.19 :** Fonctionnalisations possibles des BODIPYS.<sup>18</sup>

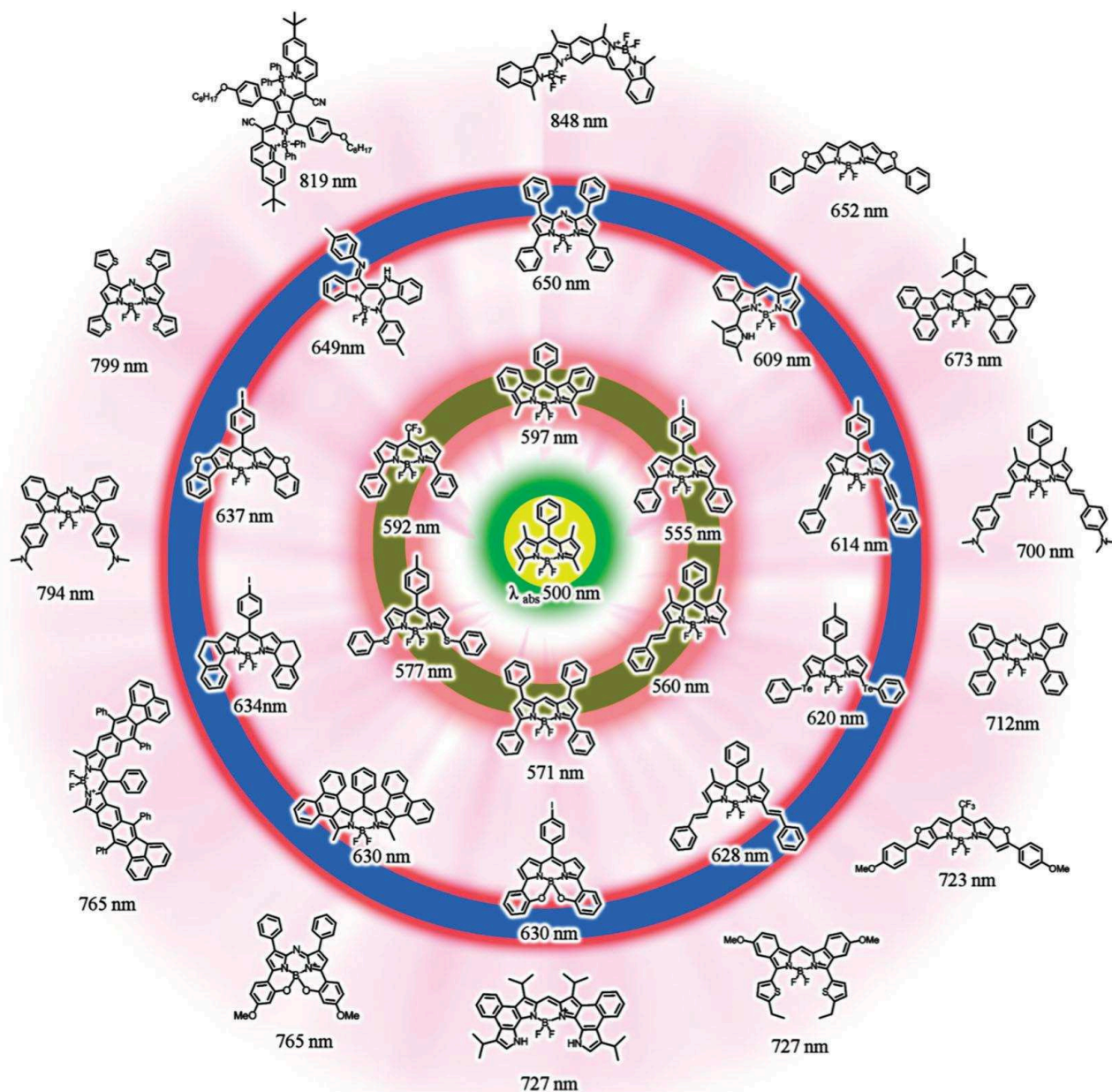
La pré-fonctionnalisation<sup>19</sup> des dérivés pyrroles, ou la fonctionnalisation du dipyrrométhane,<sup>20</sup> peut également permettre d'introduire des fonctions sur le cœur BODIPY avant sa complexation.

En plus de pouvoir moduler les caractéristiques photo-physiques, ce large choix de fonctionnalisations va permettre d'introduire des fonctions de greffage et de solubilisation dans les milieux aqueux. Ces différentes fonctionnalisations ont permis d'obtenir une large famille de sondes de type BODIPY (Voir Figure I.20) avec des gammes d'émission allant de 500 nm à 850 nm.<sup>13</sup>

En général, la structure rigide du cœur BODIPY lui confère d'excellentes propriétés photo-physiques et de très bonnes photo- et chemo-stabilités. Ces BODIPYS souffrent néanmoins de faibles déplacements de Stokes. Ils sont également peu sensibles aux solvants et à la température.

Les colorants présentés ci-dessus ont l'avantage d'avoir des propriétés photo-physiques intéressantes mais il est extrêmement difficile, au sein d'un même chromophore, d'obtenir de larges longueurs d'ondes d'absorption dans la zone 400 à 600 nm où le rayonnement solaire est le plus émissif.

## Chapitre I : Introduction

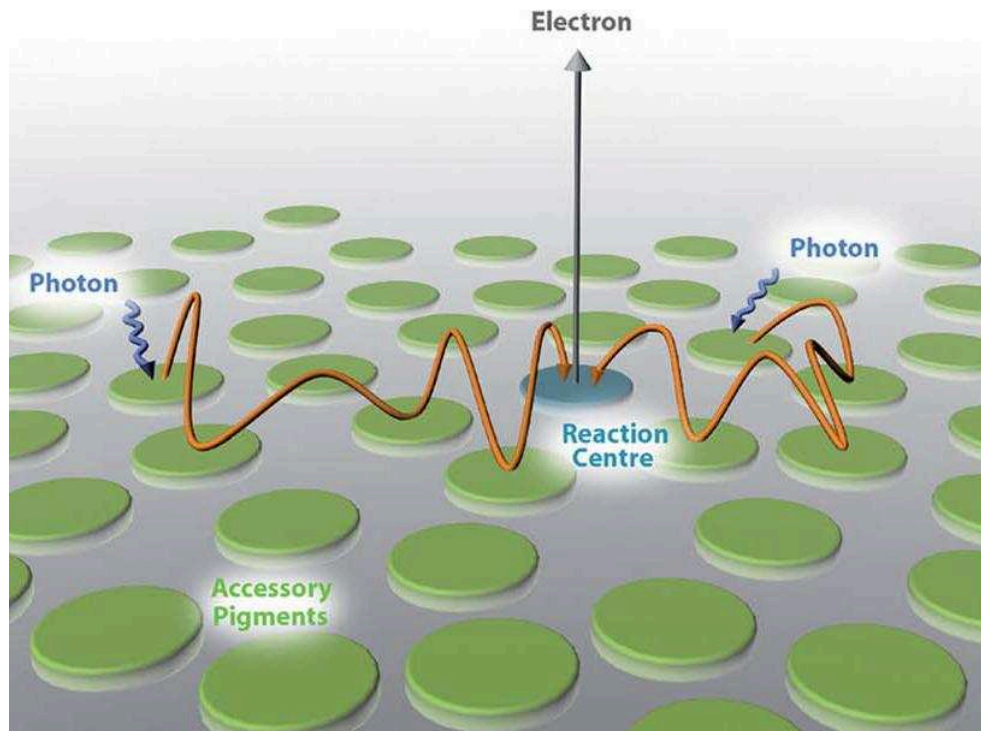


**Figure I.20 :** Différentes structures de BODIPYs ainsi que leurs gammes spectrales.<sup>13</sup>

De nouveaux systèmes basés sur des transferts d'énergie en cascade ont été développés. Ces collecteurs de lumière, impliquant plusieurs unités chromophoriques soigneusement arrangées, présentent des absorptions panchromatiques et de meilleures photo-stabilités.

### III. Collecteurs de lumière

S'inspirant de la nature, les concentrateurs d'énergie ont émergé afin de concentrer la lumière vers un chromophore central (Voir figure I.21). Leurs objectifs principaux sont de capter un maximum de lumière incidente et de diminuer les photo-dommages.



**Figure I.21** : Schématisation du principe de collecteur de lumière.<sup>21</sup>

L'exemple le plus marquant est celui du photosystème II (PSII)<sup>22</sup>. Ce système présente l'avantage de collecter la lumière vers le centre de réaction photosynthétique de manière efficace. De plus, la présence d'unités caroténoïdes, permet d'éviter la formation d'oxygène triplet à proximité de la chlorophylle. L'oxygène triplet pouvant endommager irréversiblement le système.

Ces systèmes reposent sur des transferts d'énergie successifs au sein d'édifices supramoléculaires. Ces nouveaux collecteurs d'énergie vont pouvoir remplir certaines fonctions :

- diminuer l'impact des hautes énergies des photons UV sur les chromophores terminaux afin d'augmenter la photo-stabilité des systèmes.
- éviter la surcharge d'excitons.
- rediriger les électrons pour éviter le quenching (agrégation auto-absorption).
- collecter l'ensemble de la lumière incidente du soleil.



## Chapitre I : Introduction

La diminution de l'auto-absorption et celle de l'agrégation ne peuvent pas être résolues par un cocktail de sondes chromophoriques individuelles, mais par un assemblage logique de différents chromophores au sein d'un même squelette.

Tout d'abord les chromophores voisins doivent remplir différentes fonctions comme le recouvrement spectral entre le spectre d'émission du donneur et le spectre d'absorption de l'accepteur. Les deux chromophores, dans l'idéal, doivent avoir de bonnes propriétés photo-physiques et de bonnes stabilités et être indépendants électroniquement.

Dans un second temps, l'orientation mutuelle des deux chromophores ainsi que la distance entre ceux-ci vont devoir favoriser des transferts d'énergie rapides et efficaces. Une orientation face à face des deux chromophores semble également favoriser de bons transferts d'énergie.

En supposant que le collecteur de lumière fonctionne, la lumière incidente devrait être collectée le long de la structure et canalisée vers un chromophore accepteur terminal par une série de transferts excitoniques d'énergie avec un minimum de perte. Les photo-dommages étant uniquement restreints à l'accepteur terminal,<sup>23</sup> un transfert d'énergie rapide entre les différents chromophores à des distances adéquates va permettre de diminuer les réactions photochimiques de dégradation.

Plusieurs systèmes ont été mis en place pour obtenir des collecteurs de lumière efficaces (Voir Figure I.22) :

- des systèmes linéaires permettant de relier deux chromophores l'un à l'autre.
- des systèmes basés sur des dendrimères permettant de mettre en contact de nombreux chromophores entre eux.
- des systèmes ayant pour base des plateformes supramoléculaires permettant de finement ajuster les paramètres de distance et d'angle entre les chromophores.

## Chapitre I : Introduction

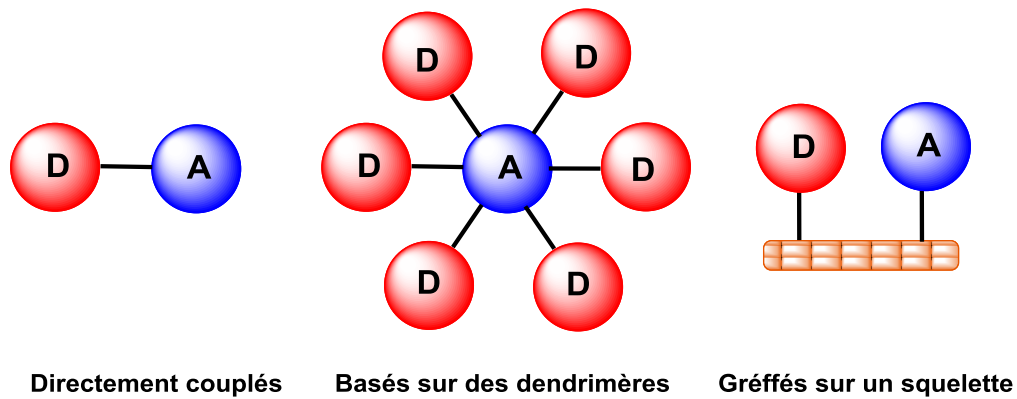


Figure I.22 : Assemblage pour les collecteurs de lumière.

Dans un premier temps des systèmes linéaires, plus simples, ont été développés afin de concentrer l'énergie et d'étudier les transferts d'énergies sur de longues distances.

### III.1. Basés sur des squelettes linéaires

En 1994, Lindsey et al<sup>24</sup> ont été les précurseurs dans le domaine d'assemblages moléculaires servant de collecteur de lumière (Voir Figure I.23). Ils ont mis au point un système comprenant une sonde BODIPY en tant que donneur, trois unités identiques zinc porphyrine comme propagateur de lumière jusqu'à une unité porphyrine non métallée. Ces sous unités sont reliées entre elles par des espaceurs aryl-acétylènes permettant de les rendre électroniquement indépendantes. Cet édifice linéaire, comprenant de multiples transferts d'énergie en cascade, a permis de mettre en place un transfert d'énergie directionnel très efficace de l'ordre de 76 %. Ce type d'édifice permet également d'augmenter l'absorption dans la région de 350 à 650 nm tout en augmentant la photo-stabilité face à la lumière rouge.

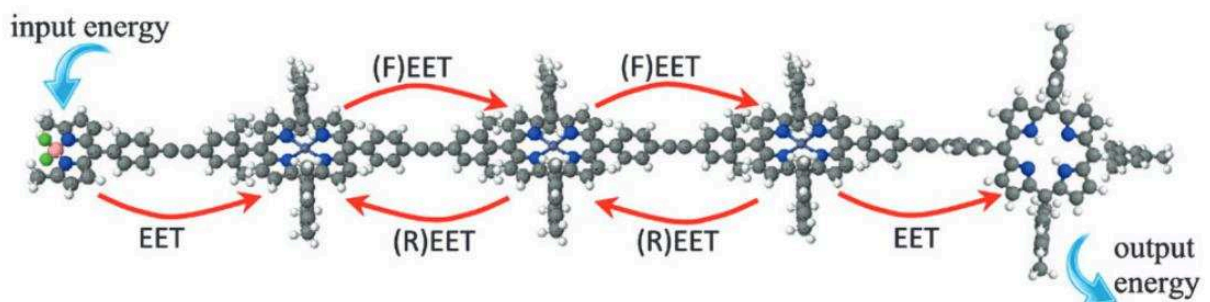


Figure I.23 : Système linéaire mis au point par Lindsey.<sup>24</sup>

Ce type de systèmes linéaires présente un gros inconvénient. En effet, si l'un des chromophores est dégradé au sein du système, les transferts d'énergie ne sont plus possibles rendant le collecteur d'énergie inactif (Voir Figure I.24).

## Chapitre I : Introduction

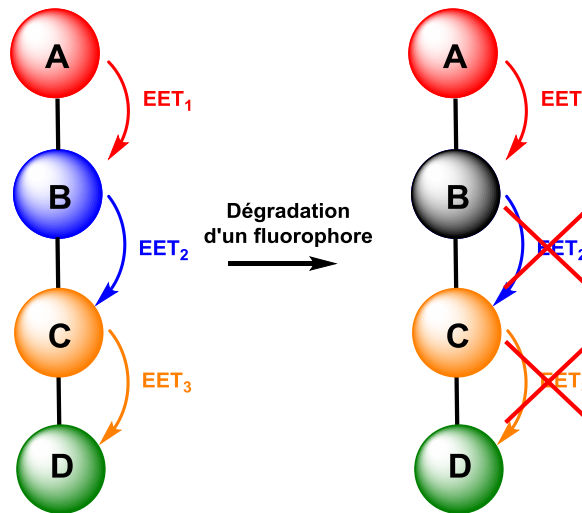


Figure I.24 : Inconvénient majeur des systèmes linéaires.

Pour pallier cela, des systèmes avec des structures de type Zig-Zag<sup>25,26</sup> peuvent être également envisagés (Voir Figure I.25). Lors de la dégradation d'un chromophore un transfert d'énergie alternatif pourra avoir lieu permettant au système de poursuivre ses fonctions de collecteur d'énergie.

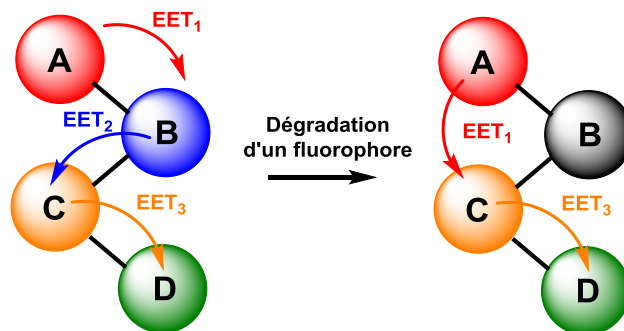


Figure I.25 : Système linéaire en Zig-Zag.<sup>25,26</sup>

Pour avoir de nombreuses voies de transfert d'énergies alternatives, des structures ayant pour bases des dendrimères ont été développées.

### III.2. Basés sur des dendrimères

La structure dendrimérique convient parfaitement à l'élaboration de collecteurs de lumière contenant de nombreuses sondes chromophoriques.<sup>27</sup> À chaque génération de dendrimère (correspondant à une couche), un chromophore approprié peut y être intégré et la succession de transferts d'énergie au sein des couches va mener à une concentration de la lumière vers un chromophore accepteur final central.

## Chapitre I : Introduction

Les structures en V, pouvant être considérées comme une « branche » de dendrimère, permettent également des routes multiples pour que l'énergie d'excitation atteigne un chromophore terminal.

En 2013, au sein du laboratoire,<sup>23</sup> un arrangement en V a été mis au point (Voir Figure I.26), impliquant des sondes de type BODIPYs et des sondes pyrènes, permettant de réduire les photo-dommages et d'augmenter l'absorption dans le spectre visible.

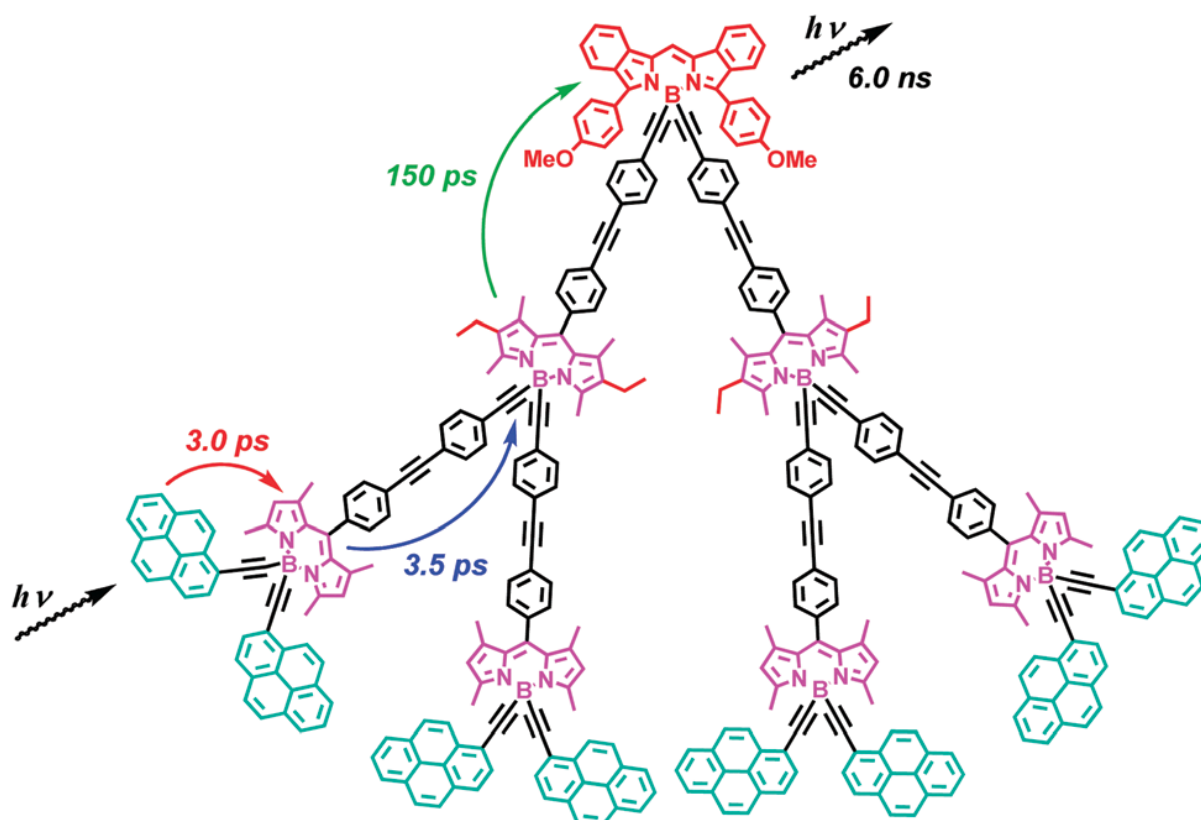


Figure I.26 : Collecteur de lumière basé sur une structure en V.<sup>23</sup>

L'étude de ce système a permis de mettre en avant une photo-protection du système et une large augmentation du seuil d'absorption de la lumière incidente tout en conservant un transfert d'énergie final de l'ordre de 90 %.

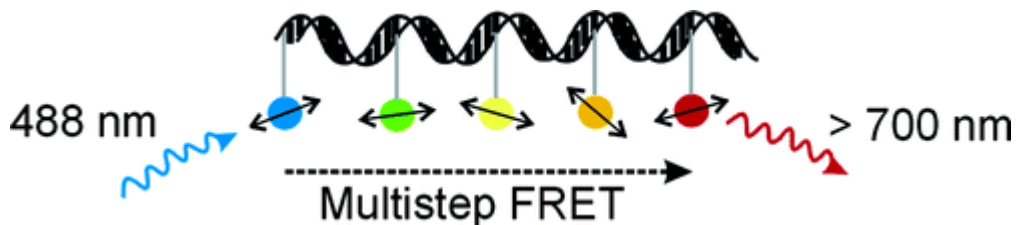
La synthèse de gros édifices dendrimériques souffre de nombreux inconvénients tels qu'une pauvre directionnalité du transfert d'énergie et surtout d'une obtention synthétique difficile. D'autres solutions ont donc été mises en œuvre pour faire varier la distance et l'angle entre les chromophores beaucoup plus finement afin de conserver une bonne directionnalité.

## Chapitre I : Introduction

### III.3. Basés sur des édifices hélicoïdaux

Les structures hélicoïdales présentent l'avantage de pouvoir faire varier, avec une précision moléculaire, la distance et l'angle entre les différents chromophores complémentaires. Ces études vont permettre de mieux comprendre et de mettre en place des édifices multi-chromophoriques avec un design très fin.

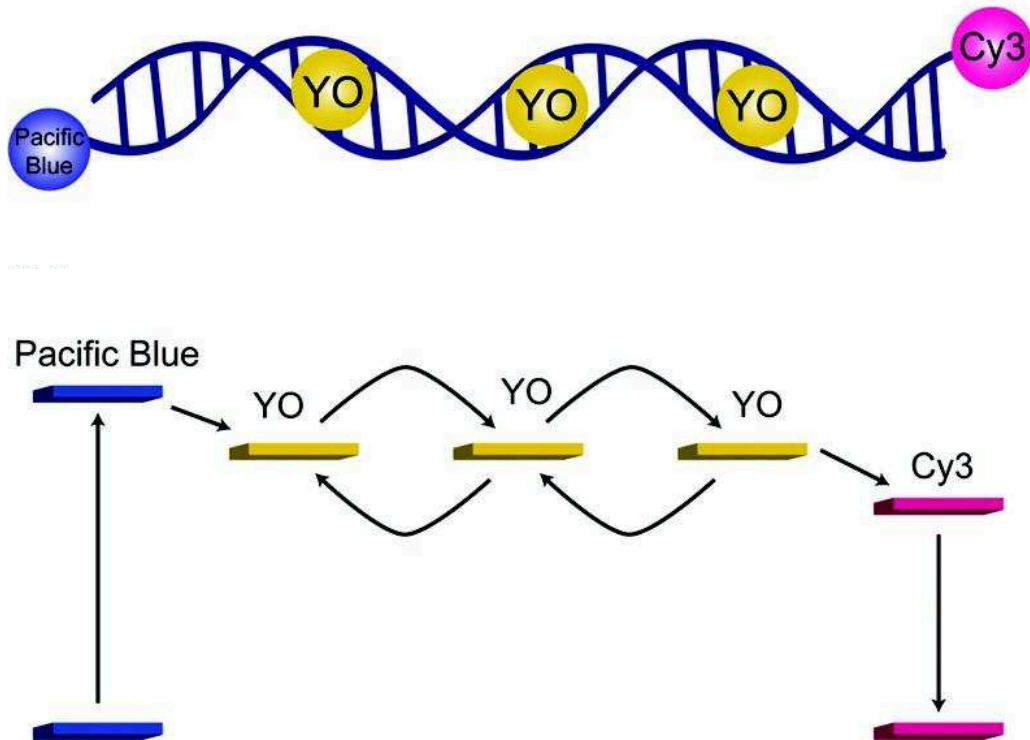
En 2004 Heilemann et al,<sup>28</sup> synthétisent un collecteur de lumière de 488 à 700 nm avec cinq chromophores complémentaires à des positions définies permettant un transfert d'énergie efficace à une distance de l'ordre de 135 Å. Ces différents chromophores ont été greffés sur une structure en double hélice d'ADN pour profiter d'une conformation spatialement définie. Ce type de système a permis d'obtenir un transfert d'énergie général autour de 90% pour les molécules simples (Voir Figure I.27).



**Figure I.27 :** Concentrateur solaire de Heilemann à base de double hélice d'ADN.<sup>28</sup>

En 2008, Hannestad et al<sup>29</sup> ont également greffé différents chromophores sur de l'ADN pour obtenir des transferts d'énergie sur de longues distances (Voir Figure I.28). Pour cela, ils ont greffé trois chromophores intermédiaires de type yellow oxazole (YO) entre le chromophore donneur Pacific Blue et le chromophore accepteur Cyanine 3 (Cy3). Ce travail a permis l'étude de transfert d'énergies efficaces sur de longues distances jusqu'à 80 Å.

## Chapitre I : Introduction



**Figure I.28 :** Concentrateur solaire de Hannestad à base de double hélice d'ADN.<sup>29</sup>

Les structures hélicoïdales présentent de nombreux avantages et permettent d'obtenir des systèmes multi-chromophoriques avec des placements dans l'espace bien défini entre les chromophores complémentaires. L'étude de systèmes chromophoriques basée sur la structure en double hélice de l'ADN a permis de nombreuses avancées dans le domaine des concentrateurs solaires pour des distances inter-chromophoriques de l'ordre de 20 à 40 Å.

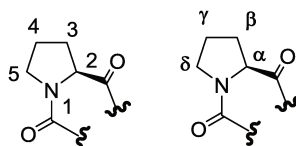
D'autres systèmes hélicoïdaux présentant des structures parfaitement définies avec différents pas (et angles) d'hélices ont été également étudiés. Les systèmes uni-hélicoïdaux à base de polyprolines présentent également des propriétés très attractives dans le domaine de construction de systèmes poly-chromophoriques hélicoïdaux avec un design parfaitement défini.

## IV. Oligoprolines

Les oligoprolines ou polyprolines sont des oligomères de prolines. La proline est le seul acide aminé cyclique naturel et comportant une amine secondaire. Cette structure particulière lui confère différentes propriétés qui peuvent être rationalisées.<sup>30</sup>

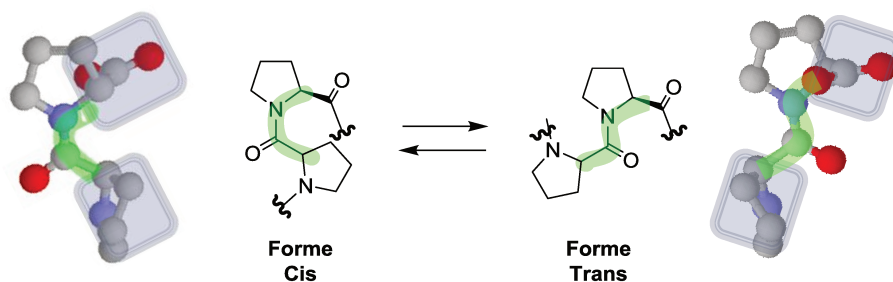
## Chapitre I : Introduction

La proline peut avoir différentes nomenclatures. Elle est généralement décrite dans la littérature de deux façons (Voir Figure I.29). La première, c'est de la décrire avec les positions 1, 2, 3, 4 et 5 sur le cycle pyrrolidinique en partant de l'atome d'azote constituant la position 1 suivie par la position 2 portant le groupement carbonyle. La seconde nomenclature utilisée est de décrire les positions du cycle pyrrolidinique avec  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  correspondant respectivement aux positions 2, 3, 4 et 5.



**Figure I.29 :** Nomenclature des squelettes prolines.

L'habilité de l'atome d'azote à délocaliser sa paire électronique permet d'induire un caractère double liaison amide. La restriction des angles de torsion et la planéarité de la structure mènent à deux conformations distinctes appelées forme Cis et forme Trans (Voir Figure I.30).<sup>31</sup>



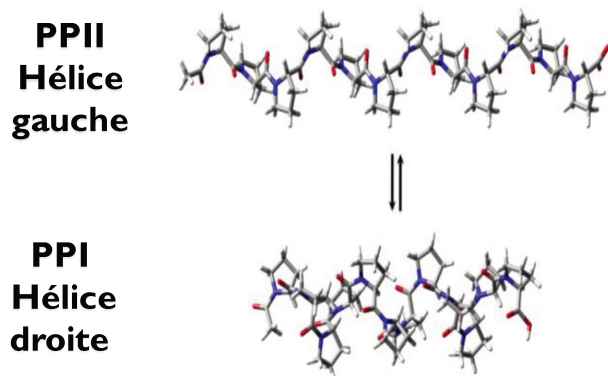
**Figure I.30 :** Équilibre conformationnel Trans/Cis.

L'énergie d'activation de l'isomérisation Trans/Cis de la liaison amide est d'environ 20 kcal/mol pour les polypeptides.<sup>31</sup> Dans ce cas, il a été clairement établi que la liaison amide a une forte préférence pour la conformation Trans. Pour les polyprolines, l'énergie d'activation est de l'ordre de 13 kcal/mol,<sup>32</sup> ceci permet d'avoir un équilibre entre ces deux formes et va conduire à deux conformations aux propriétés différentes.<sup>33</sup>

La poly-L-proline a été beaucoup étudiée du fait qu'elle puisse adopter deux formes conformationnelles, l'hélice droite PPI et l'hélice gauche PPII ayant des propriétés spatiales différentes. Elles peuvent être différenciées par leurs propriétés spectroscopiques et physiques. L'hélice droite PPI a la particularité d'avoir toutes ses liaisons amides en « Cis » tandis que l'hélice gauche PPII a toutes ses liaisons amides en « Trans ».<sup>34</sup>

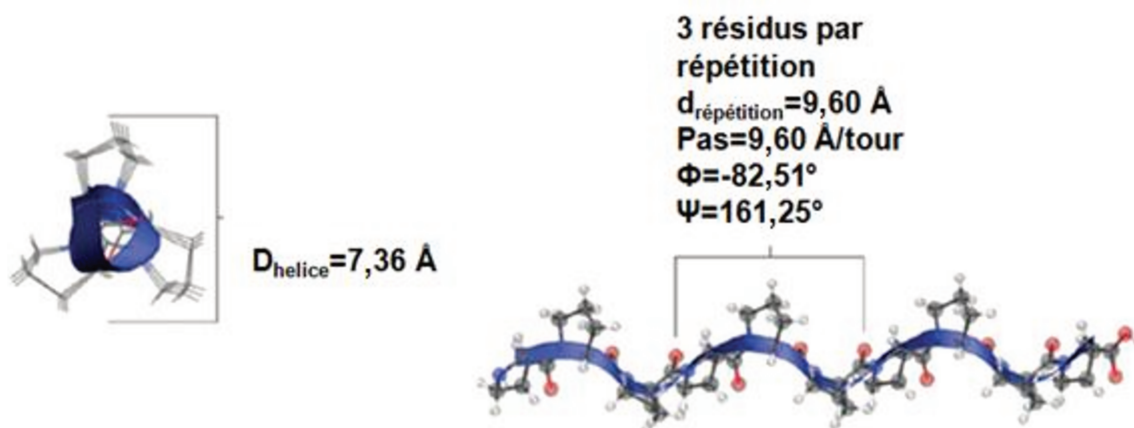
## Chapitre I : Introduction

Ces deux conformations s'interconvertissent en solution et dépendent de nombreux paramètres (Voir Figure I.31).<sup>35,36,37</sup>



**Figure I.31 :** Présentation des deux hélices PPI et PPII.<sup>38</sup>

À partir de six résidus, les courts squelettes d'oligoproline semblent adopter une structure parfaitement définie de type PPII dans les solutions aqueuses. Dans cette structure hautement symétrique gauche, toutes les liaisons amides sont en Trans ( $\omega = 180^\circ$ ), un tour est effectué tous les trois résidus prolines. Ce tour est effectué avec une distance approximativement de 9,6 Å. Cette structure hautement symétrique de type  $C_3$  apparaît comme un prisme sur la vue du dessus de l'hélice (Voir Figure I.32).

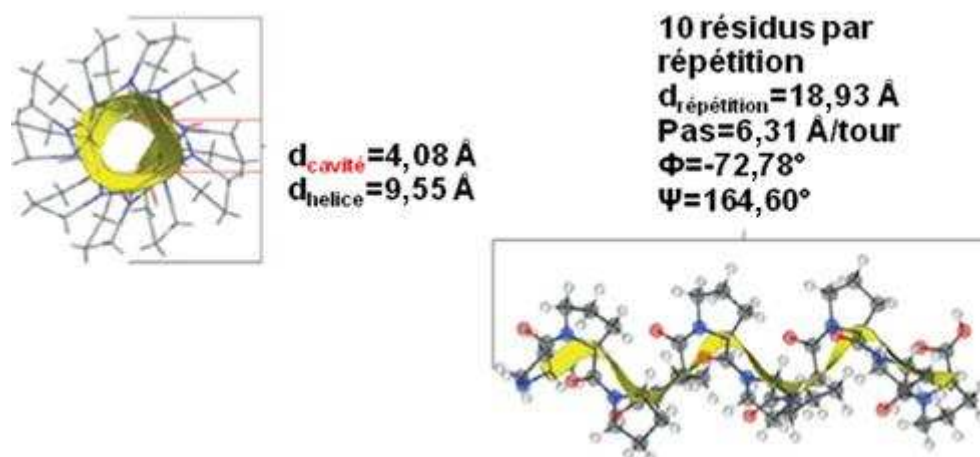


**Figure I.32 :** Caractéristiques structurales de l'hélice de polyproline type PPII.<sup>39</sup>

Lors du changement de solvant vers des solvants plus hydrophobes, comme par exemple dans le n-propanol, la structure est totalement changée vers une conformation hélicoïdale de type PPI. Cette hélice est droite et contient uniquement des liaisons amides en cis ( $\omega = 0^\circ$ ). Cette structure beaucoup plus compacte nécessite 10 résidus pour obtenir une répétition qui s'effectue en 18,93 Å (Voir Figure I.33). Ce changement de structure est dû à la perte de capacité du solvant de favoriser les liaisons d'hydrogènes conduisant à la déstabilisation de la forme PPII.



## Chapitre I : Introduction



**Figure I.33** : Caractéristiques structurales de l'hélice de polyproline type PPI.<sup>39</sup>

Sachant que ces deux types d'hélices, aux propriétés spatiales différentes, s'interconvertissent en solution, certaines techniques permettent de caractériser la conformation de ces composés. Des études RMN et de dichroïsme circulaire, menées conjointement dans des solvants de même nature, vont pouvoir renseigner sur l'équilibre en solution de ces deux conformations.

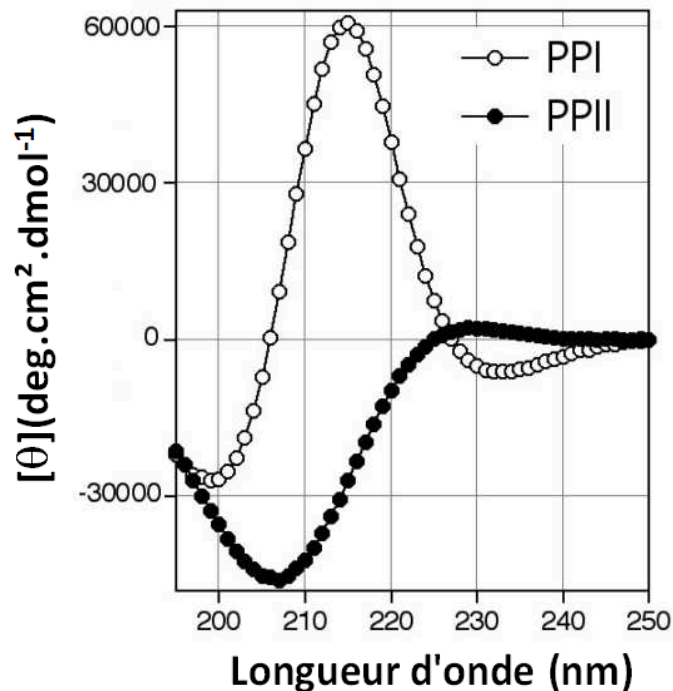
La RMN<sup>40,41</sup> peut être utilisée pour obtenir des informations sur la conformation au sein du squelette oligoproline. Un dédoublement des signaux du composé correspondants aux différentes contributions des deux conformères Cis et Trans est observable. En effet, les protons et les carbones ont des environnements différents (angles et distances par rapport à leurs voisins) selon le type de conformation au sein de la molécule.

Généralement, la détermination de structure par RMN est basée sur la mesure des interactions entre les noyaux des spins, observés à travers l'espace (effets Overhauser nucléaires NOE),<sup>42</sup> mais l'absence de proton sur l'atome d'azote au sein de la structure oligoproline rend difficile l'utilisation de techniques communes. Pour ces composés, les déterminations de conformères sont souvent sous/mal estimées par les interprétations difficiles des spectres RMN.

La spectroscopie de dichroïsme circulaire<sup>43</sup> est un outil très sensible et largement utilisé pour détecter les structures secondaires des protéines. Les spectres de dichroïsme résultent de la différence d'absorption de la lumière par rapport à l'absorption de la lumière polarisée circulairement à gauche et à droite.

## Chapitre I : Introduction

Les protéines ont une absorption dans la région ultraviolet par les liaisons amides et les chaînes latérales. L'observation des transitions  $n \rightarrow \pi^*$  entre 210 et 220 nm et des transitions  $\pi \rightarrow \pi^*$  plus intenses en énergie entre 185 et 190 nm va permettre l'identification rapide de différentes structures secondaires. Elle permet également de donner des informations sur la conformation au sein d'oligomères de proline ainsi que de leurs dérivés. Les deux hélices PPI et PPII ont des signatures particulières en dichroïsme circulaire (Voir Figure I.34).<sup>44</sup>



**Figure I.34:** Signatures particulières en dichroïsme circulaire de la PPI et PPII.<sup>44</sup>

La polyproline de type I (PPI) est caractérisée par une bande négative à 200 nm, une bande intense positive à 218 nm et une bande négative à 235 nm de faible intensité. La signature de la polyproline de type II (PPII) est la présence d'une bande négative intense à 210 nm et d'une légère bande positive à 230 nm.

Bien que la présence de ces deux types d'hélice en solution complique la caractérisation des systèmes, les collecteurs de lumière à base de polyprolines mis en place se sont révélés très efficaces. En 2013, Ma et al,<sup>45</sup> ont mis au point un système de collecteur de lumière au sein d'un squelette oligoproline contenant des dérivés de ruthénium II tris(bipyridyl) (Voir Figure I.35). Profitant de la structure parfaitement définie de l'hélice de polyproline de type PPII, le greffage de chromophores exactement l'un en face de l'autre a permis des transferts d'énergie très efficaces pour collecter l'énergie.

## Chapitre I : Introduction

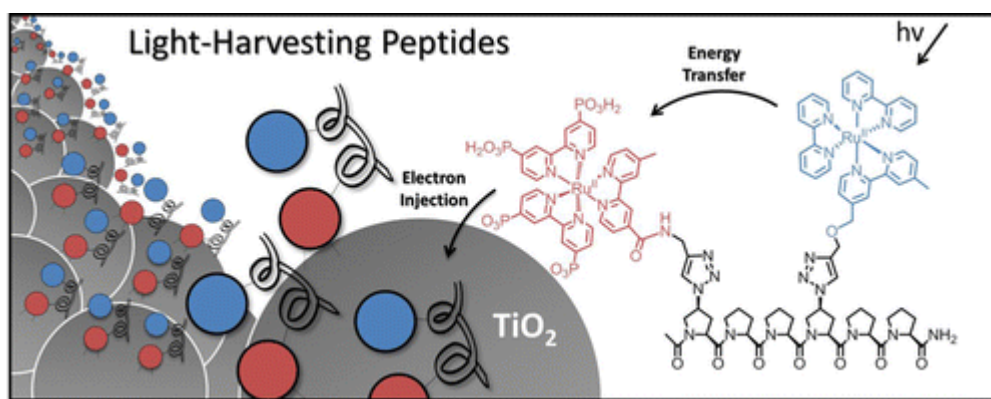


Figure I.35 : Concentrateur solaire de Ma et al à base d'oligoproline.<sup>45</sup>

Dans le cas de l'hélice PPII, les variations de la distance ( $\approx 3 \text{ \AA}$  par résidus) et d'angle ( $\approx 120^\circ$ ) présentent une opportunité de construire des systèmes multi-chromophoriques avec des positions de chromophores parfaitement contrôlées et permettant des transferts d'énergie optimaux. De plus, ces édifices oligoproline semblent être très attractifs car ils ont une synthèse facile et modulable, et confèrent une bonne solubilité dans différents solvants.

## V. Objectifs de la thèse

L'objectif de la thèse a été de créer un squelette oligoproline contenant des fluorophores à des positions bien définies pour permettre des transferts d'énergie en cascade au sein d'un système hélicoïdal (Voir Figure I.36). L'étude des transferts d'énergie au sein de dyades va permettre de mieux appréhender l'arrangement spatial au sein de ces structures, et ouvre la voie vers la conception de systèmes multi-chromophoriques avec des transferts d'énergie optimaux.

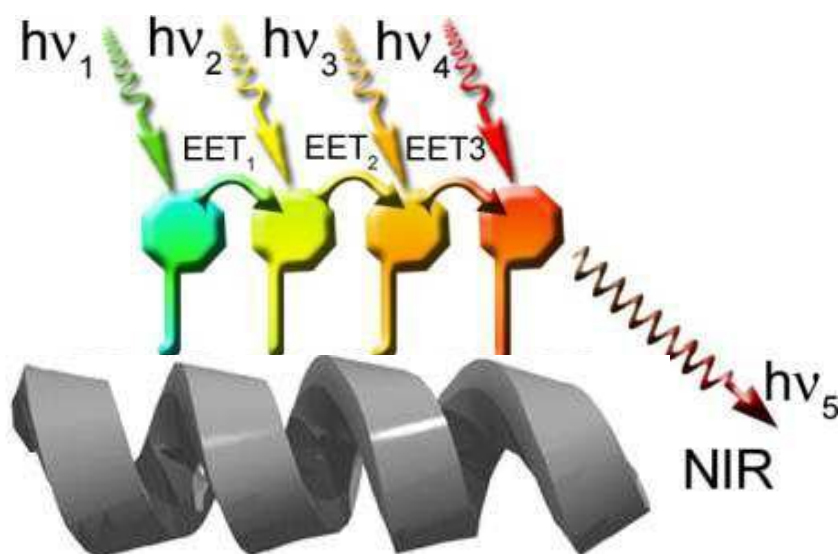


Figure I.36 : Systèmes multi-chromophoriques envisagés.

## Chapitre I : Introduction

Pour obtenir ce type de systèmes, ainsi que des études de transfert d'énergie correctes, plusieurs paramètres devront être optimisés. Dans le chapitre II, la synthèse de dyades sera discutée en faisant varier le nombre de prolines intercalées entre deux chromophores Donneur/Accepteur de type BODIPYs. Ces chromophores seront greffés à la périphérie de l'hélice sur les seconds résidus de prolines à partir des extrémités terminales afin d'éviter la possible perturbation de conformation.

L'étude photo-physique des différentes dyades obtenues va mettre en évidence la difficulté d'étudier les transferts d'énergie au sein de ces systèmes. Dans un premier temps, la résolution des difficultés de purification et de stabilité des composés sera discutée en fin de chapitre II. Dans un second temps, la présence simultanée de deux types de conformation va nous conduire à envisager des moyens pour avoir un unique transfert d'énergie au sein de nos dyades.

Pour ce faire, un troisième chapitre permettra de mettre au point des systèmes modèles ayant une unique conformation, quels que soient le solvant et la température de l'étude. Il sera suivi d'un quatrième chapitre qui, au vu des composés présentés dans le chapitre III, va permettre d'induire une unique conformation sur des systèmes oligoprolines étendus. Le greffage des différents chromophores au sein de ces systèmes va finalement permettre d'obtenir des dyades présentant une unique conformation avec un transfert d'énergie induit.

# Chapitre I : Introduction

# Chapitre II : Synthèses des premières dyades sur un squelette oligoproline pour un transfert d'énergie contrôlé

## I. Introduction

Dans un premier temps, l'état de l'art permettant d'obtenir des oligopeptides de tailles désirées sera présenté. Dans un second temps l'incorporation de fonction de greffage sera exposée sur ces squelettes oligoproline.

Dans ce chapitre, différentes dyades vont être synthétisées avec un couple de chromophores Donneur/Accepteur liés à la périphérie de l'hélice afin de s'affranchir des différents liens flexibles aux extrémités C- et N-terminales. Ces chromophores seront liés par une fonction triazole en position C4 de prolines définies (Voir Figure II.1). Dans un second temps, différentes stratégies vont être mises en œuvre pour faire varier le nombre  $n$  de prolines intercalées entre les deux chromophores.

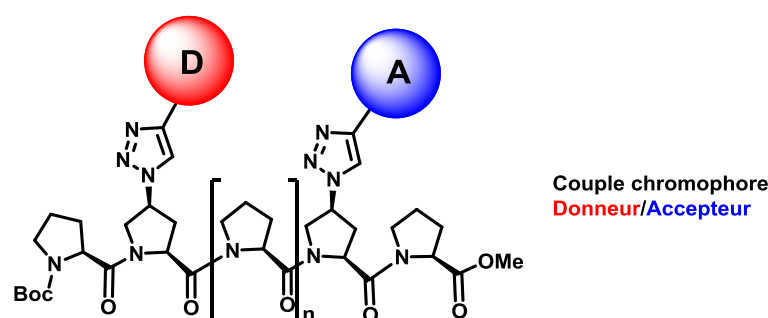


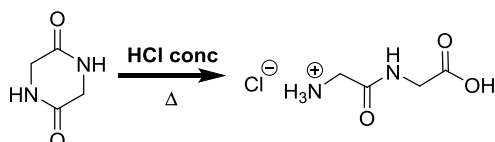
Figure II.1 : Modèles de dyades chromophoriques cibles.

Dans un dernier temps, des études de conformation et de transfert d'énergie vont être effectuées sur les dyades modèles obtenues. Pour pallier ce un problème d'instabilité, provenant des chromophores utilisés, d'autres couples Donneur/Accepteur plus stables en solution ont également été envisagés.

# II. État de l'art

## II.1. Synthèse peptidique

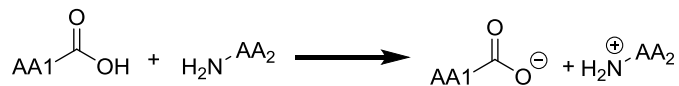
La première synthèse historique date de 1901 par Emil Fischer (avec E. Fourneau)<sup>46</sup> qui synthétisa un dipeptide de glycine-glycine par hydrolyse de l'anhydride de glycine (Voir Figure II.2). Ce type de synthèse ne permet pas d'obtenir de longs squelettes peptidiques.



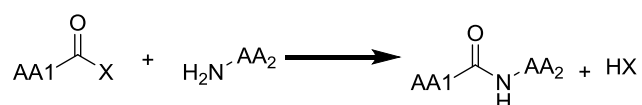
**Figure II.2 :** Synthèse historique d'Emil Fischer.<sup>46</sup>

Or le couplage peptidique à partir de l'acide carboxylique libre et de l'amine ne conduit pas à la formation de la liaison peptidique. La fonction amine du premier acide aminé préfère se protoner en présence de l'acide carboxylique du second acide aminé ne permettant pas la condensation (Voir Figure II.3).

### Réaction acido-basique



### Réaction couplage peptidique

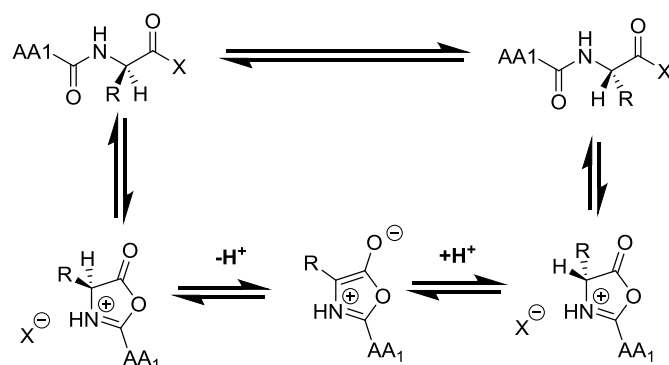


**Figure II.3 :** Réaction acido-basique vs réaction couplage peptidique.

En 1905, Emil Fischer réussit à faire des couplages peptidiques en activant la position C-terminale avec un chlorure d'acyle<sup>47</sup>

Une des difficultés supplémentaire du couplage peptidique est que l'activation de la position C-terminale peut entraîner un certain nombre d'épimérisation via la formation d'intermédiaire de type oxazolone. Cet intermédiaire conduit à la formation d'épimères inséparables à chaque étape du couplage peptidique. Le mécanisme de racémisation par la formation d'oxazolone (Voir Figure II.4) a été largement décrit par Goodman et McGahren.<sup>48</sup>

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades

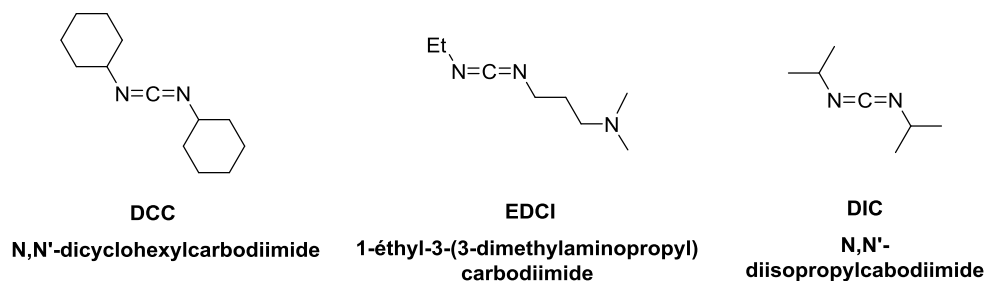


**Figure II.4 :** Mécanisme d'inversion de configuration via la formation d'oxazolone.<sup>48</sup>

De nombreuses méthodes permettant d'éviter cette épimérisation ont été développées et ont permis de grandes avancées dans le domaine de la chimie peptidique. La découverte d'agents de couplage à pu permettre l'essor de la synthèse peptidique.

### II.2. Développement de nouveaux agents de couplage

L'utilisation de bons groupements partants en extrémité C-terminale favorise l'épimérisation lors du couplage peptidique. Pour pallier cela, les agents de couplage de type carbodiimide ont été introduits en 1955 par J. C. Sheehan et G. P. Hess,<sup>49</sup> et H. G. Khorana (Voir Figure II.5).<sup>50</sup>

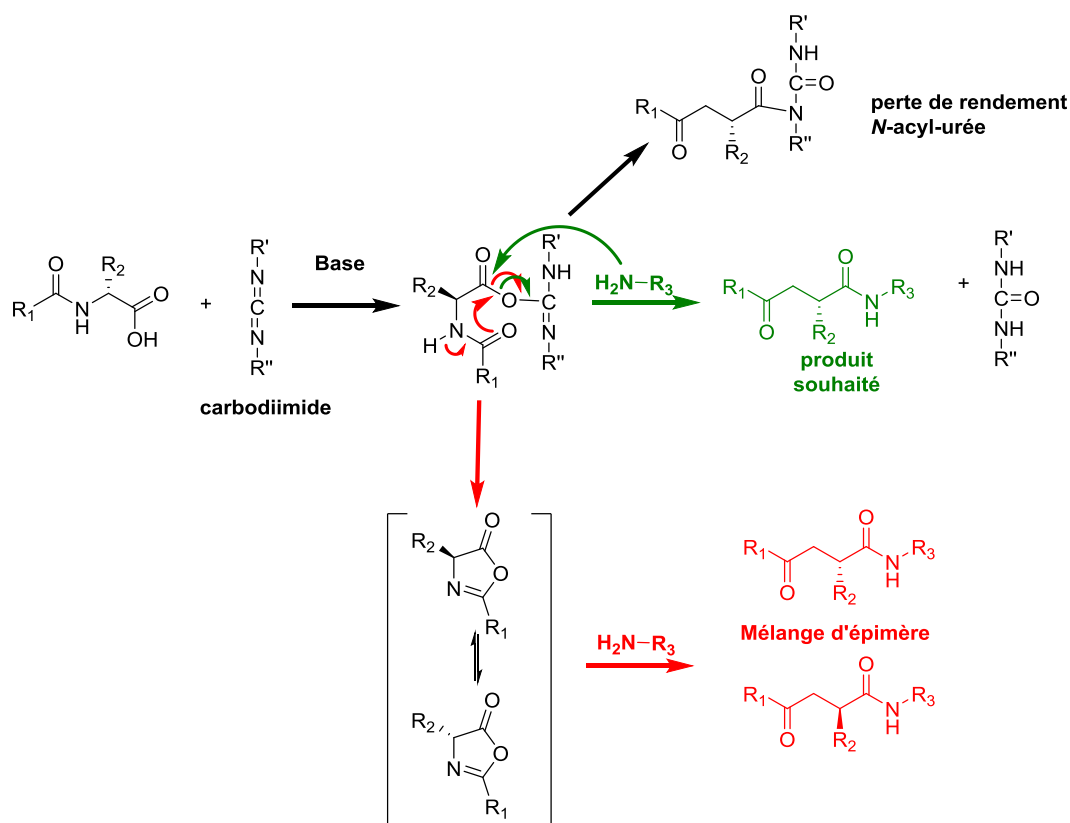


**Figure II.5 :** Exemple de carbodiimides utilisés.

L'utilisation d'agents de couplage de type carbodiimide favorise la formation d'un ester activé pouvant réagir directement avec l'amine. Mais malheureusement, elle conduit également à de hautes proportions de racémisation via la formation de l'intermédiaire oxazolone. Un autre inconvénient à l'utilisation des carbodiimides est la formation d'acyl-urées, sous-produits qui conduisent à des chutes de rendement (Voir Figure II.6).

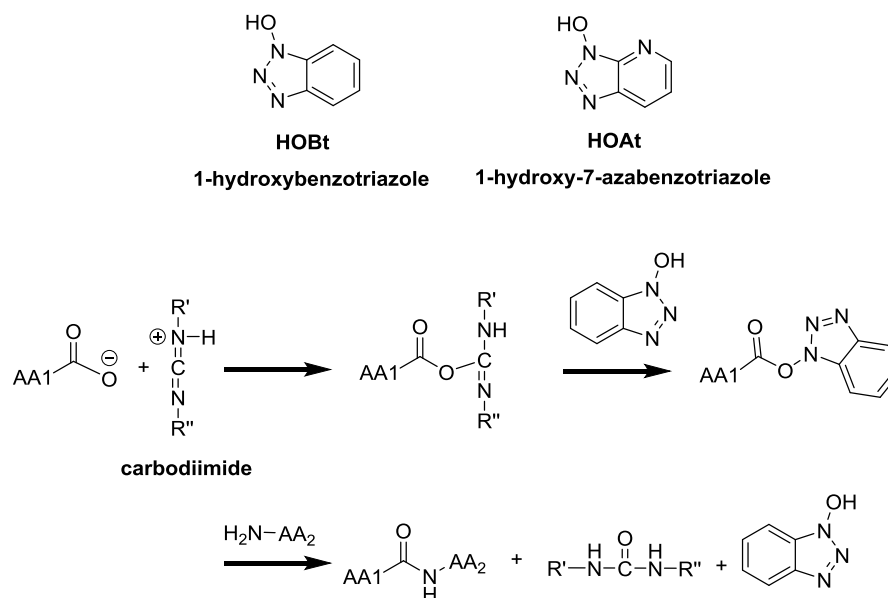


## Chapitre II : Synthèse des premières dyades



**Figure II.6 :** Réactions secondaires dues à l'utilisation de carbodiimide comme agent de couplage.

Par contre, l'utilisation du couple agent de couplage/additif a permis d'augmenter les rendements. Les additifs les plus couramment utilisés sont les benzotriazoles et aza-benzotriazoles, ils conduisent à la formation d'esters activés minimisant les réactions secondaires (Voir Figure II.7).



**Figure II.7 :** Mécanisme de couplage peptidique faisant intervenir des additifs.

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades

Le couple agent de couplage/additif le plus utilisé lors de couplage peptidique est le système EDCI/HOBt. Pour des synthèses peptidiques plus compliquées, avec de nombreux groupements encombrants, de nouvelles méthodes ont été développées. Elles reposent sur le fait de générer, in situ, des esters activés sans l'emploi de carbodiimide. Pour ce faire, l'utilisation de sels de phosphonium et d'uronium a été développée pour obtenir de meilleures efficacités de couplage peptidiques (Voir Figure II.8).

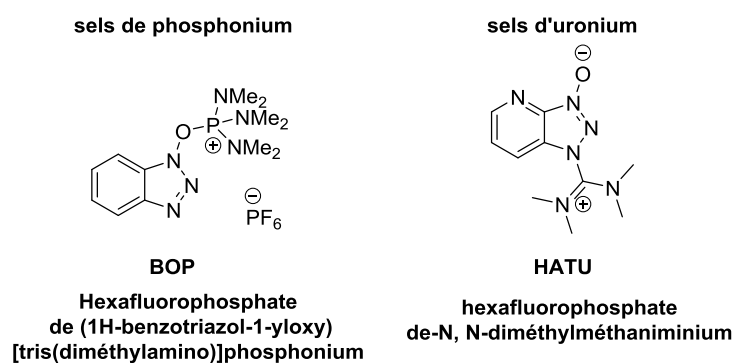


Figure II.8 : Exemple de sels de phosphonium et d'uronium.

### II.3. Stratégies de synthèse

Pour synthétiser un polypeptide, deux étapes clés sont nécessaires : la déprotection sélective en extrémité C- ou N-terminale et le couplage peptidique des deux espèces C-déprotégée et N-déprotégée. Pour obtenir des oligopeptides complexes et de longueurs désirées, deux types de stratégies peuvent être envisagées.

La stratégie dite « itérative » repose sur l'incrémentement un à un de monomères (Voir Figure II.9). La répétition de cycle déprotection/couplage permet ainsi d'obtenir les peptides de la longueur souhaitée.

Cette synthèse a l'inconvénient de faire appel à de nombreux cycles de répétition fastidieux, surtout lors de l'obtention de très longs squelettes. L'itération peut se faire sur les différentes positions C- ou N-terminales selon les cas. Dans le cas de plus longs peptides, la synthèse en support solide (SPPS) peut être une alternative pour obtenir rapidement des polymères.

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades

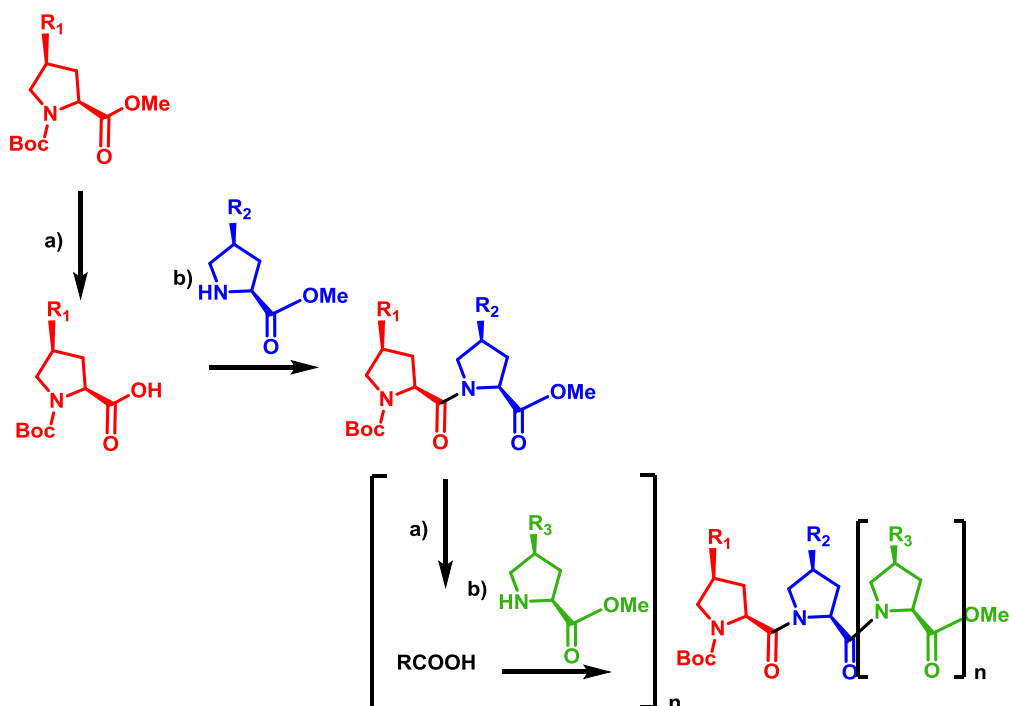


Figure II.9 : Stratégie de synthèse « itérative ».

Contrairement à la stratégie « itérative », la stratégie à « Bloc », repose sur le fait de coupler différents fragments N-protégés et C-protégés de polypeptides entre eux afin d'obtenir directement des squelettes complexes (Voir Figure II.10).

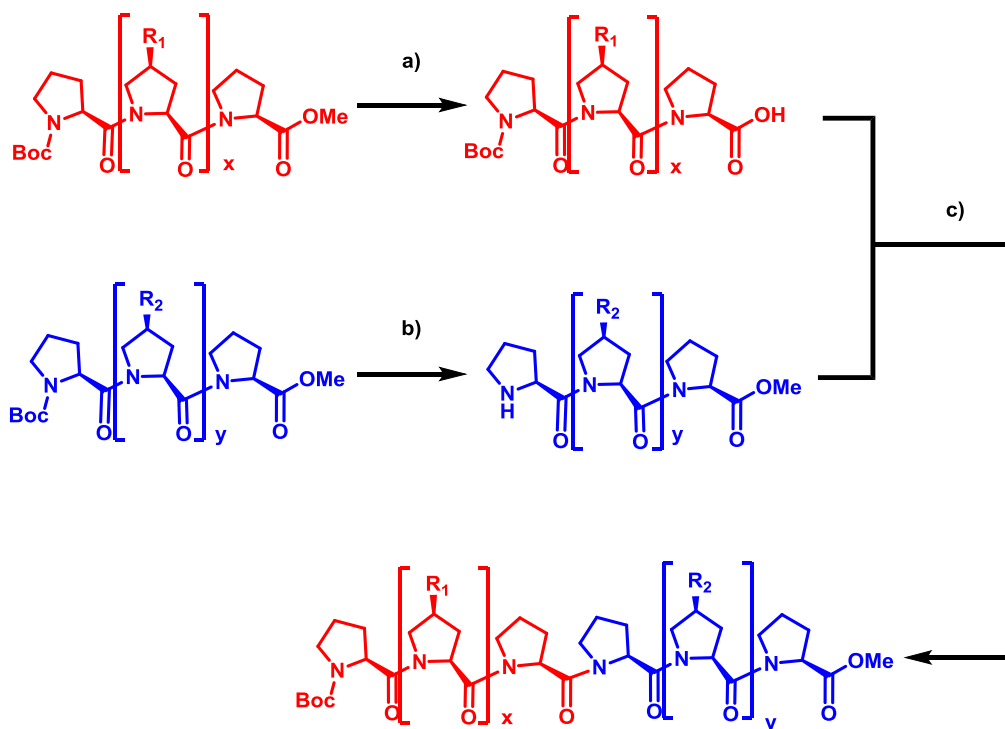


Figure II.10 : Stratégie de synthèse à « Blocs ». a) Déprotection en extrémité C-terminale. b) Déprotection en extrémité N-terminale. c) Couplage peptidique final.

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades

Ces différents blocs contenant des séquences d'acides aminés diverses sont généralement obtenus à partir du couplage de monomères. Cette stratégie, également appelée synthèse convergente, a l'avantage de diminuer le nombre d'étapes de synthèse, notamment dans les cas où les mêmes séquences peptidiques sont répétées le long du squelette.

Le succès de ces deux stratégies repose sur l'optimisation de deux étapes clés. Une première étape de couplage peptidique. La seconde étape est celle des déprotections, celles-ci doivent être orthogonales, c'est-à-dire déprotéger sélectivement la position C- ou N-terminale avec de bons rendements. Pour obtenir de telles déprotections, il a été nécessaire de mettre en place un certain nombre de groupements protecteurs.

### II.4. Utilisation de groupements protecteurs

L'introduction de groupements protecteurs en extrémités C- et N-terminales permet de minimiser les nombreuses réactions de polycondensation et d'obtenir uniquement le produit de condensation souhaité. Il existe plusieurs types de groupements protecteurs pour les positions N-terminale ( $P_N$ ) et C-terminale ( $P_C$ ) qui seront présentés.

La répétition de cycle, déprotection sélective des groupements protecteurs et couplage peptidique (Voir Figure II.11), va permettre d'obtenir des squelettes d'oligopeptide de plus en plus complexes et avec de plus hauts rendements de synthèse globaux.

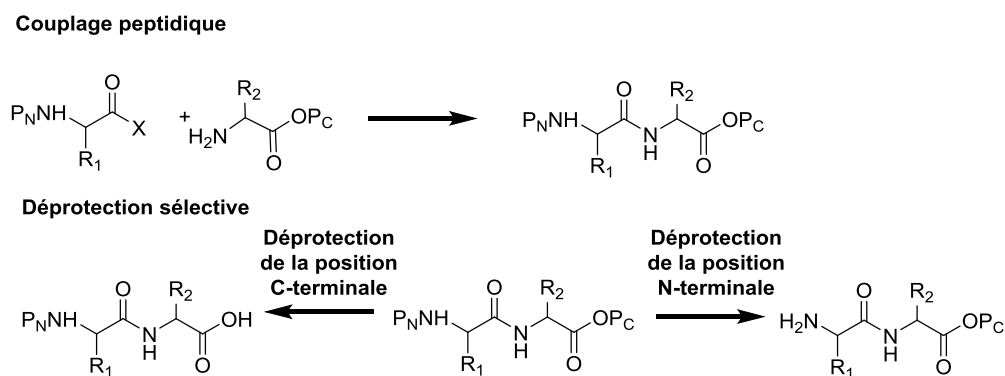


Figure II.11 : Étapes clés du couplage peptidique.

Le premier groupement protecteur de position N-terminale a été introduit par T. Curtius et H. Kolbe.<sup>51</sup> L'utilisation d'un acide aminé N-protégé, la Benzoyl glycyl-glycine a permis, pour la première fois, d'obtenir des peptides de longueurs définies. Le problème principal reste d'obtenir des polypeptides énantiomériquement purs (Voir Figure II.12).

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades

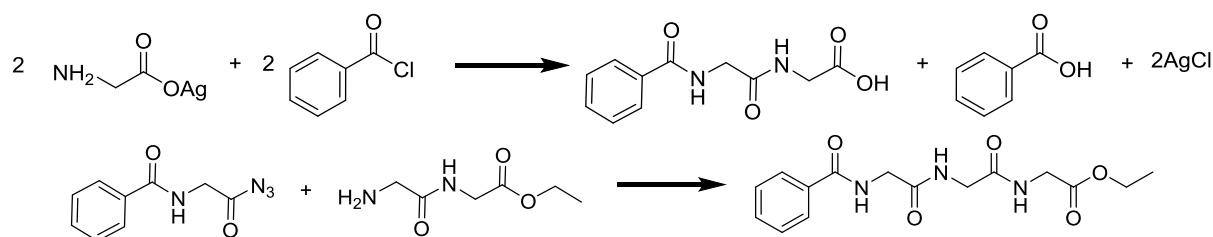


Figure II.12 : Synthèse de Curtius.<sup>51</sup>

En 1931, M. Bergmann et L. Zervas<sup>52</sup> introduisent le groupement carboxybenzyle (Cbz) en tant que groupement protecteur de la fonction amine pour éviter de la racémisation. Malheureusement, l'utilisation de ces groupements uréthanes conduit à une complète racémisation lors de l'étape de couplage peptidique. En 1957, L. A. Carpino<sup>53</sup>, F. C. McKay et N. F. Albertson<sup>54</sup> ont introduit un nouveau groupement protecteur, le tert-butoxycarbonyl (Boc), qui peut être déprotégé en conditions acides. Ce groupement a la particularité d'avoir des conditions de déprotection orthogonales au groupement Cbz. En 1963, la combinaison de ces deux groupements protecteurs orthogonaux (Boc = P<sub>N</sub> et Cbz = P<sub>C</sub>) a permis la synthèse d'une hormone porcine contenant 39 résidus acides aminés par R. Schwyzer and P. Sieber.<sup>55</sup>

Cet exemple a conduit à la recherche intense de nombreux autres groupements protecteurs présentant des conditions de déprotection variées (Voir Figure II.13).

Groupement Protecteur en position N-terminale			
	<b>Boc</b>	<b>OBn</b>	<b>Fmoc</b>
	Déprotection	TFA 50%	Pd°
Groupement Protecteur en position C-terminale			
	<b>Esters</b>	<b>Alloc</b>	<b>OFm</b>
	Déprotection	Base	Pd°

Figure II.13 : Groupements protecteurs et leurs conditions de déprotection.

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades

En 1970, l'introduction du groupement Fmoc (9-fluorenylméthoxycarbonyl), par L. A. Carpino et G. Y. Han<sup>56</sup> a permis d'obtenir un groupement protecteur en extrémité N-terminale pouvant être clivé en conditions basique. Les groupements protecteurs en positions C- et N-terminales les plus communs, ainsi que leurs conditions déprotections, sont présentés dans la Figure II.13.

Le choix des différents groupements protecteurs est primordial. En effet, pour des rendements optimaux des cycles synthétiques, il faut que les protections/déprotections soient complètes, sélectives, et qu'elles soient orthogonales vis-à-vis du second groupement protecteur à l'autre extrémité du peptide (Voir Figure II.14).

Extrémités	Groupement	TFA	H <sub>2</sub> , Pd/C	Pipéridine
N-terminale	Fmoc	■	■	■
	Boc	■	■	■
C-terminale	OtBu	■	■	■
	OBn	■	■	■

■ Déprotection  
■ Pas de déprotection  
■ Selon les cas

**Figure II.14 :** Orthogonalités de différents groupes protecteurs.

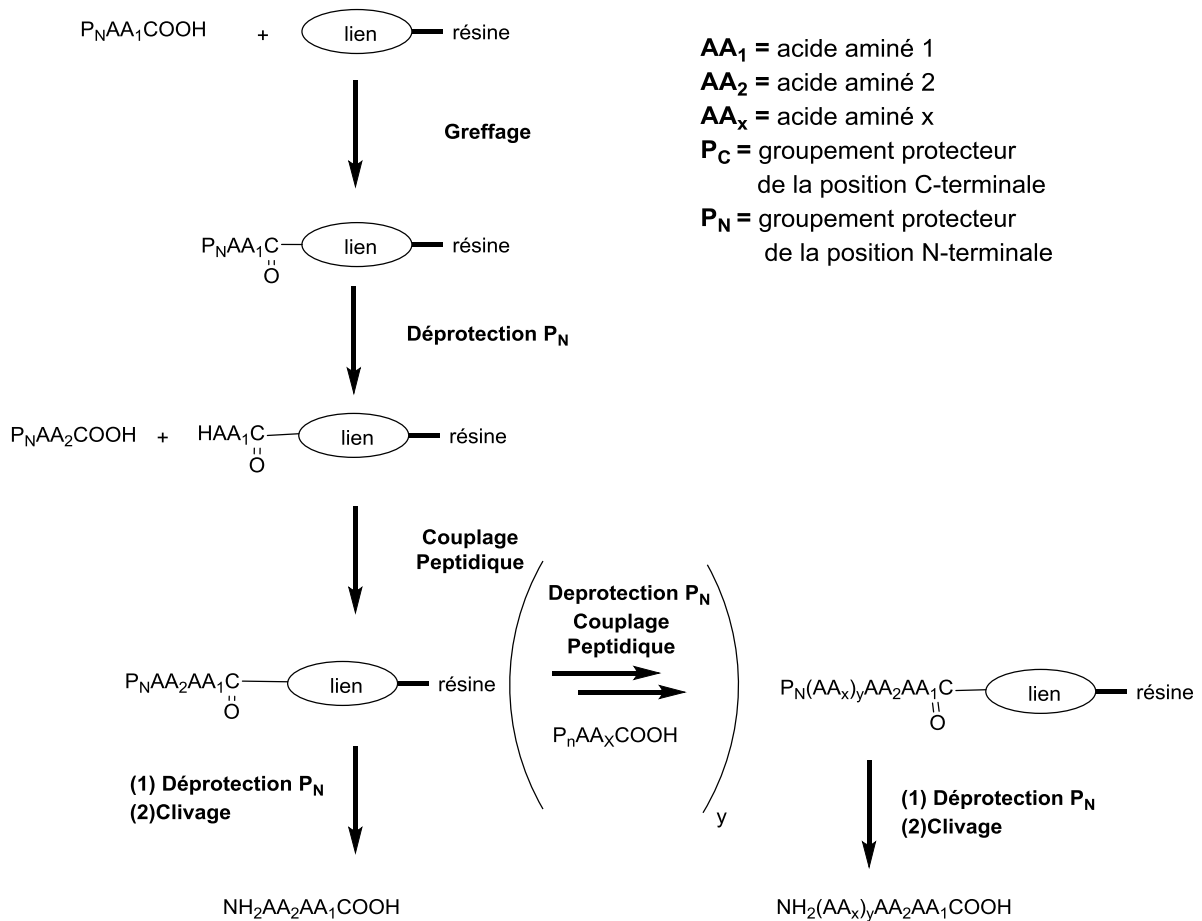
La combinaison de ces différents groupements protecteurs en extrémité C- et N-terminale a permis la synthèse de squelettes oligopeptides très complexes avec des longueurs de chaînes conséquentes. De plus, la déprotection orthogonale de ceux-ci a conduit à l'automatisation de la synthèse peptidique par l'utilisation de la phase solide. Les groupements protecteurs en position N-terminale les plus utilisés sont le Fmoc et le Boc.

### II.5. Couplage peptidique en phase solide (SPPS)

Une des découvertes capitales en chimie peptidique est l'invention de la synthèse peptidique sur support solide (SPPS). En 1963, B. Merrifield<sup>57</sup> publie les principes et les applications de la SPPS.

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades

Contrairement à la synthèse peptidique liquide, la synthèse sur support solide utilise le fait que l'allongement du polypeptide s'effectue à partir d'un résidu peptidique greffé sur un support insoluble. L'élimination des sous produits est obtenue par de simples filtrations et lavages. Après l'étape de couplage peptidique, le polypeptide peut être soit clivé de la résine soit subir un nouveau cycle de réactions (déprotection/couplage) pour conduire à l'obtention du polypeptide de longueur et de nature désirée (Voir Figure II.15).



**Figure II.15 :** Synthèse sur support solide.

Dans un second temps, la nature répétitive des étapes de couplage peptidique (déprotections, lavages, couplages, lavages, déprotections) permet l'automatisation des processus conduisant vers la fabrication de synthétiseurs automatiques de peptides. La mécanisation de la méthode SPPS permet l'incorporation de dizaines d'acides aminés par jour. La mise en place de cette méthodologie a permis la synthèse de milliers de peptides et a permis à B. Merrifield d'obtenir le prix Nobel en 1984.

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades

### II.6. Greffage des chromophores sur les oligoprolines

L'introduction des chromophores au sein d'oligoprolines a fait l'objet de plusieurs études. Une première stratégie consiste à greffer les chromophores complémentaires aux extrémités N et C terminales. D'autres reposent sur le greffage des chromophores directement sur le cycle pyrrolidinique.

#### II.6.1. Greffage des chromophores en positions C- et N-terminales

Les oligoprolines ont également été largement utilisés comme règles moléculaires. Dans ce type de système, deux chromophores sont séparés par un lien rigide, avec une variation itérative de la longueur. L'étude des efficacités de transfert d'énergie (FRET) va permettre de déterminer une distance entre les deux sondes grâce à l'équation 12 provenant de la théorie de Förster.

$$E = \frac{1}{1 + \left(\frac{R}{R_0}\right)^6}$$

Équation 12

Dès 1967, Stryer et Haugland<sup>58</sup> ont synthétisé leur règle moléculaire en greffant des chromophores aux extrémités C- et N-terminales (Voir Figure II.16). Cette méthode a permis d'obtenir des oligomères de 1 à 12 unités prolines intercalées entre les chromophores  $\alpha$ -naphthyl et dansyl. Les résultats de cette expérience ont mis en évidence que l'efficacité de transfert était bien reliée à la distance (avec  $R^{-6}$ ) en accord avec la théorie de Förster. Le calcul expérimental de la distance entre l'accepteur et le donneur était de 12 à 46 Å pour 1 à 12 unités prolines.

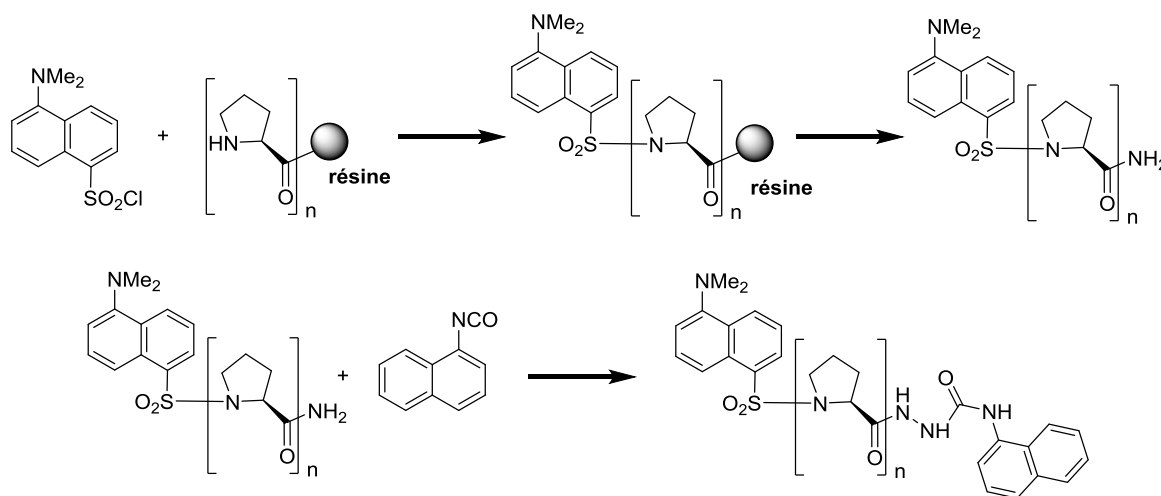


Figure II.16 : Synthèse de Stryer et Haugland.<sup>58</sup>



## Chapitre II : Synthèse des premières dyades

Cette publication est un des papiers fondateurs, hautement cité dans la littérature, qui a permis les fondations de la théorie de Förster et de développer grandement l'utilisation du FRET. Ce domaine est actif depuis 1970 et est encore largement utilisé de nos jours.

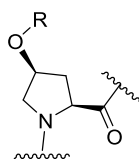
Cependant, de nombreux indices laissent suspecter que les prolines sont des systèmes beaucoup plus compliqués et ne sont pas des tiges rigides. Plus tard, d'autres systèmes similaires ont été étudiés, montrant des incohérences au sein de dyades basées sur des squelettes d'oligoproline.<sup>59,60,61,62</sup> Ces études montrent que la flexibilité des liens entre les sondes et le squelette à un rôle très important pour l'interprétation des données expérimentales. Le fait de greffer des sondes chromophoriques en extrémités terminales pourrait être source d'erreurs dues à la flexibilité des différents liens sur l'axe du transfert d'énergie entre le squelette oligoproline et les chromophores.

D'autres méthodes de greffage des chromophores peuvent être envisagées pour réduire ces erreurs, par exemple, greffer directement le chromophore en périphérie de l'hélice à des positions bien définies.

### II.6.2. Greffage des chromophores en position C4 du cycle pyrrolidinique

La fonctionnalisation en position C4 du cycle pyrrolidinique peut se faire à partir de différents dérivés de proline. La première fonctionnalisation discutée est celle de la fonction alcool pouvant être obtenue facilement à partir de la L-hydroxyproline commerciale.

Chen et al,<sup>63</sup> en 2012, introduisent des groupements de type alkyl sur la polyproline dans le but d'obtenir des systèmes oligoprolines thermo-dépendants (Voir Figure II.17). Ils forment des liens de type éther directement sur des dérivés de la L-hydroxy-proline.



**Figure II.17** :Lien de type éther.

En 2006, Aldridge et al<sup>64</sup> utilisent un lien peptidique pour greffer différents chromophores en position C4 et de configuration absolue S. L'azido-proline, obtenue à partir la L-hydroxy-proline, est réduite pour donner la fonction amine en C4 et de configuration absolue S. Le couplage peptidique avec un acide carboxylique, contenant le chromophore,

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades

permet d'obtenir un lien de type amide (Voir Figure II.18). Grâce à ce type de lien, un système de collecteur de lumière a été obtenu.<sup>65</sup>

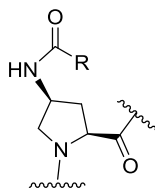


Figure II.18 : Lien de type amide.

En 2007, Wennemers et al,<sup>66</sup> optent pour des réactions de cyclo-addition 1,3-dipolaires entre des fonctions azido et un alcyne vrai fonctionnalisé permettant de créer un lien de type triazole (Voir Figure II.19). Cette réaction « click » permet d'obtenir de très hauts rendements dans des conditions de réaction simples. De plus, la fonctionnalisation des oligoprolines par des liens de type triazole permet de conserver une structure secondaire hélicoïdale bien définie.<sup>66</sup>

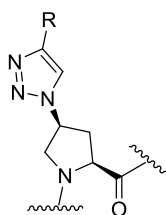


Figure II.19 : Lien de type triazole.

Dans l'exemple présenté dans l'introduction, Ma et al,<sup>45</sup> se servent de cette stratégie pour mettre au point un système présentant des transferts d'énergie au sein de squelettes oligoprolines entre des dérivés de ruthénium II tris(bipyridyl) (Voir Figure II.20).

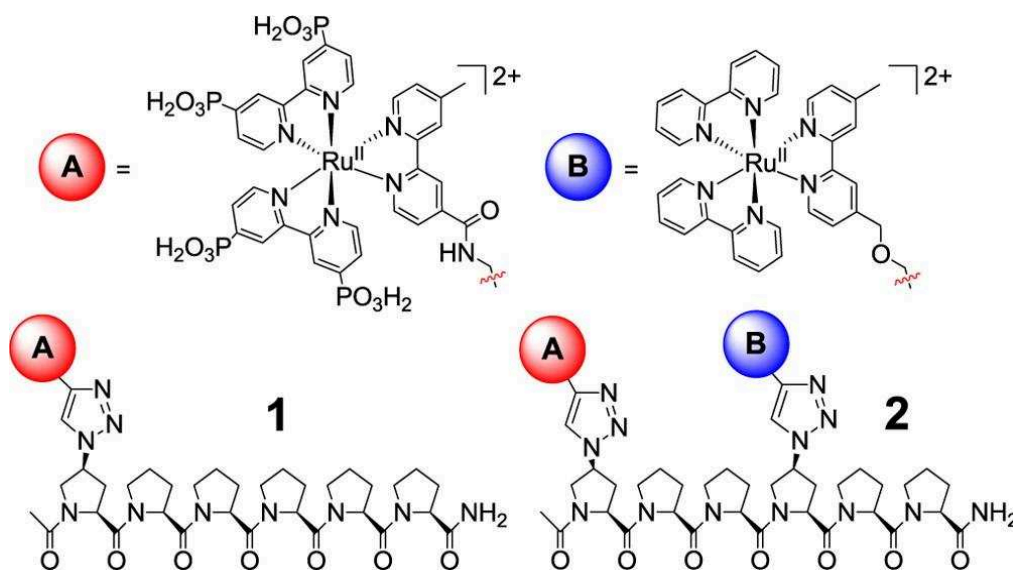


Figure II.20 : Système modèle mis au point par Ma et al.<sup>45</sup>

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades

Ce type d'arrangement a permis de mettre en contact les chromophores voisins exactement l'un en face de l'autre favorisant un transfert d'énergie efficace en s'affranchissant de la flexibilité entre les sondes et les chromophores.

Vu l'obtention rapide et efficace de dérivés d'Azido-proline, notre choix s'est porté sur l'utilisation de la cyclo-addition 1,3-dipolaire pour obtenir des squelettes d'oligoproline portant des chromophores en périphérie de l'hélice. La mise en place des conditions de réaction et de purification (rendements élevés et peu de sous produits), nous a confortés dans le choix d'utiliser des fonctions de type triazole pour lier les chromophores au squelette oligoproline.

### III. Molécules visées

Les dyades chromophoriques envisagées vont être composées de deux parties (Voir Figure II.21). La première comportera les deux chromophores Donneur/Accepteur dérivés de la famille des BODIPYs. La deuxième partie est constituée d'oligoproline avec un nombre d'unités proline définies. L'utilisation d'un lien de type triazole permet de relier le squelette oligoproline aux chromophores sans perturbation de la structure hélicoïdale de l'édifice supramoléculaire.<sup>66</sup> Ces liens sont obtenus en utilisant des réactions de cyclo-addition 1,3-dipolaire. Les chromophores seront placés à des positions bien définies du squelette.

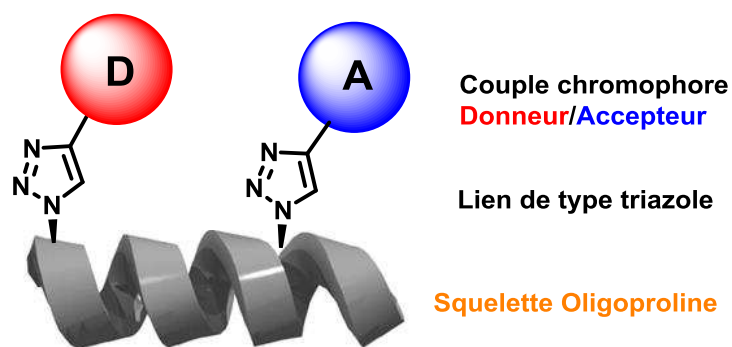


Figure II.21 : Schéma des dyades chromophoriques cibles.

Le choix d'utiliser des chromophores de type BODIPYs repose sur les propriétés photo-physiques de ceux-ci, tels que de hauts coefficients d'absorption molaire, de hauts rendements quantiques et de bonnes stabilités photo-physiques et chimiques. Pour finir, la synthèse de ces composés permet d'inclure des fonctions de greffages et de moduler leurs propriétés spectrales.

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades

Afin de ne pas perturber le comportement de l'hélice, les deux chromophores seront greffés en position C4 et de configuration absolue S des pénultièmes unités prolines. La modification du nombre de prolines intercalées entre les deux prolines fonctionnalisées va permettre de modifier la distance et l'angle entre celles-ci (Voir Figure II.22).

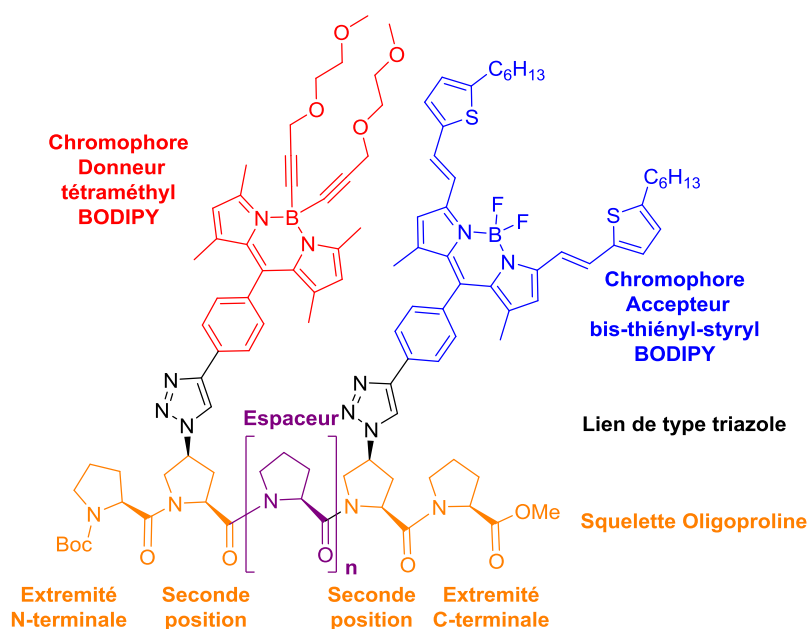


Figure II.22 : Description des parties des molécules cibles.

Des stratégies ont été mises en œuvre pour obtenir des squelettes d'oligoproline de tailles variables. La variation du nombre de prolines intercalées entre les deux chromophores de 0 à 5 unités prolines va permettre d'étudier des transferts d'énergie en fonction de la distance inter-chromophorique et de l'angle entre les deux chromophores.

Quatre familles de composés vont être différenciées par le nombre d'unités prolines intercalées entre les deux chromophores :

- les courts squelettes d'oligoproline ( $n=0$  et  $1$ ).
- la molécule de référence ( $n=2$ ).
- les squelettes d'oligoproline intermédiaires ( $n=3, 4$ ).
- les longs squelettes d'oligoproline ( $n > 5$ ).

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades

Différentes stratégies ont été mises au point. Elles reposent sur de nombreuses étapes de synthèse :

- réactions de couplage peptidique.
- déprotections sélectives des extrémités C- ou N-terminale.
- fonctionnalisation par le chromophore BODIPY.

Dans un premier temps, la synthèse de la molécule de référence  $n = 2$  va permettre la mise au point des différentes réactions. Cette partie décrira également la synthèse des deux sondes de type BODIPYs.

### III.1. Molécule de référence ( $n = 2$ )

Le choix de commencer la synthèse par la molécule de référence  $n = 2$  repose sur le fait qu'elle peut être décomposée en deux blocs identiques variant uniquement suivant la sonde chromophorique greffée. Le précurseur est un trimère contenant une fonction azido en position C4 et de configuration absolue S de la proline centrale qui pourra être fonctionnalisée par réaction de cyclo-addition 1,3-dipolaire avec différents chromophores comportant une fonction alcyne vraie (Voir Figure II.23).

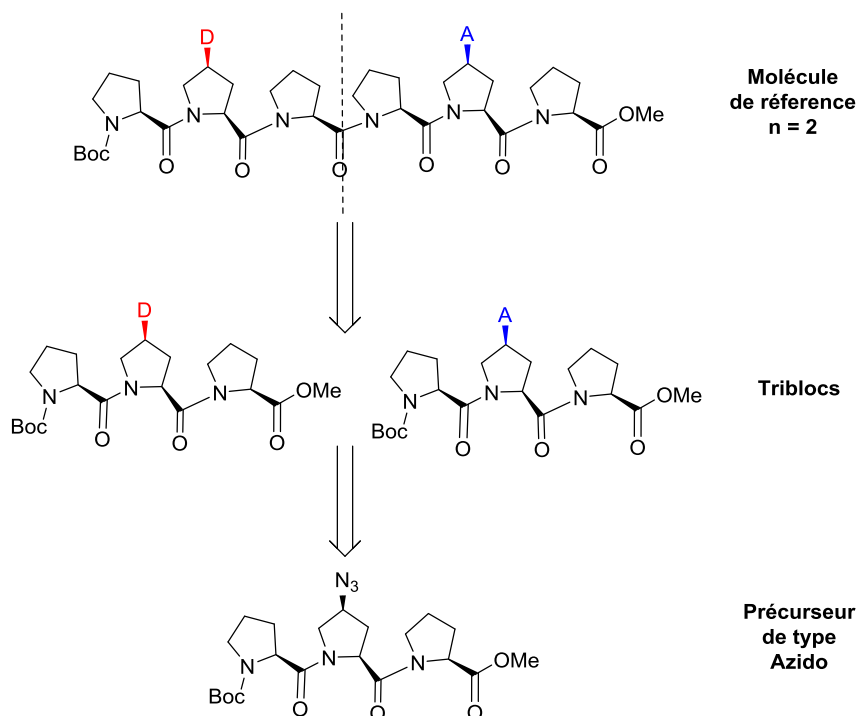


Figure II.23 : Rétro-synthèse de la molécule de référence  $n = 2$ .

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades

Cette stratégie à blocs a pu être envisagée afin de limiter le nombre d'étapes de synthèse et également de minimiser le nombre d'étapes de déprotection/couplage peptidique sur les chromophores de type BODIPYs. En effet, un paramètre à ne pas négliger est la stabilité chimique des sondes BODIPYs lors des différentes étapes de synthèse.

La réalisation d'un trimère contenant une seule fonction azido sur la proline centrale a déjà été décrit dans la littérature (Voir Figure II.24).<sup>67</sup> Ce trimère Pro-Azp-Pro résulte du couplage peptidique de l'azido-proline avec la N-(tert-Butoxycarbonyl)-L-proline pour mener au dipeptide azido. Un second couplage peptidique avec l'ester méthylique de la L-proline permet d'obtenir ce produit.

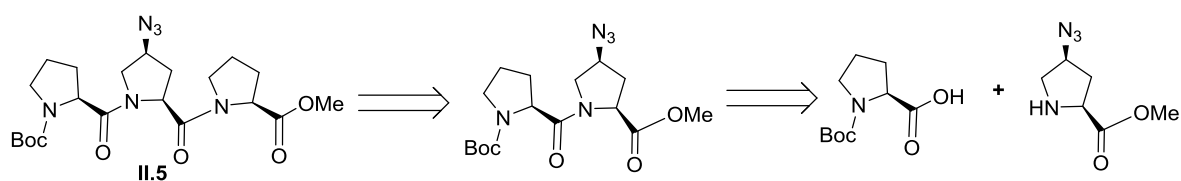


Figure II.24 : Rétro-synthèse du trimère azido.<sup>67</sup>

L'azido-proline est, quant à elle, obtenue par la méthylation et l'azidation de l'ester méthylique de la N-(tert-Butoxycarbonyl)-L-hydroxyproline. Avec un changement de configuration absolue durant l'étape de type  $S_N2$  lors de l'étape d'azidation.

Pour éviter une manipulation trop importante de dérivés azidos, car ceux-ci présentent de forts risques d'instabilité, une modification de la voie de synthèse a été décidée (Voir Figure II.25). La substitution de la fonction alcool par un mésylate puis un azido se fera directement sur le trimère portant une fonction alcool II.3 encore non décrit dans la littérature. Celui-ci sera synthétisé à partir d'un dimère alcool qui subira une seconde étape de couplage peptidique avec l'ester méthylique de la L-proline.

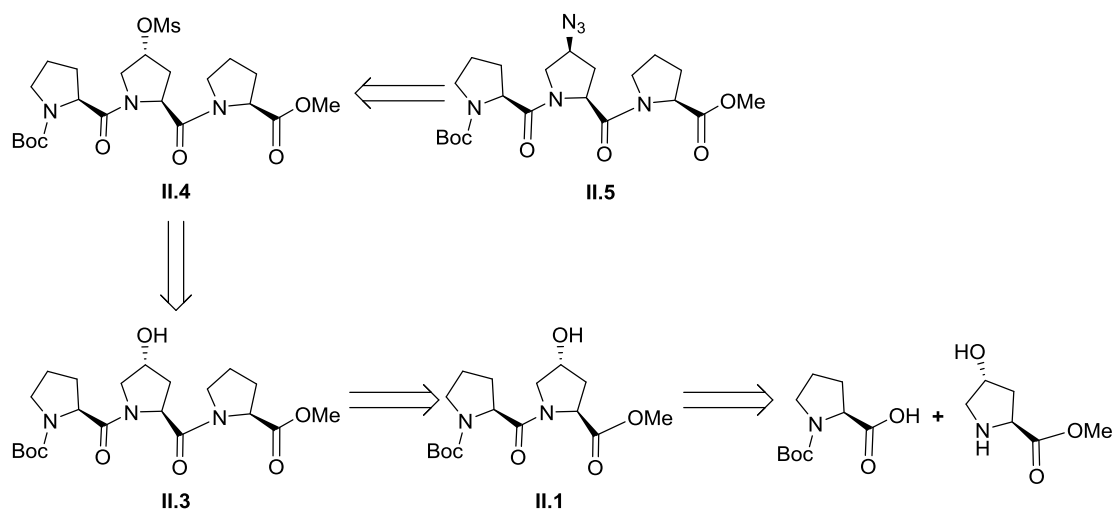


Figure II.25 : Rétro-synthèse du trimère azido II.5.

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades

L'obtention du dimère alcool précurseur (Voir Figure II.26) ainsi que sa saponification a déjà été décrite dans la littérature.<sup>68</sup>

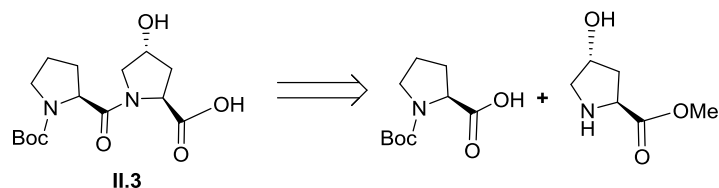


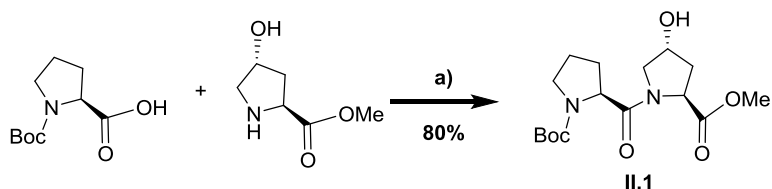
Figure II.26 : Rétro-synthèse du dimère alcool.<sup>68</sup>

En s'inspirant de ces deux exemples, les étapes clés intervenant dans les couplages peptidiques vont pouvoir être mises au point et optimisées.

### III.1.1. Mise au point des réactions de couplage peptidique et de saponification

Dans la littérature, le dimère alcool **II.1** est obtenu avec un rendement de 68 %. Le BOP est utilisé comme agent de couplage dans du DMF avec comme base la triéthylamine. Le mode opératoire est long et implique une purification contraignante. L'utilisation de DMF implique des lavages à l'eau avec de sévères pertes de produits dues à sa solubilité dans l'eau.

Les conditions de réactions mises au point au sein du laboratoire ont permis d'optimiser le temps de synthèse et de purification. Une voie de couplage peptidique classique a été envisagée, avec comme couple « agent de couplage/additifs » l'EDCI/HOBt et la DIEA est utilisée en tant que base dans du dichlorométhane (Voir Schéma II.1).

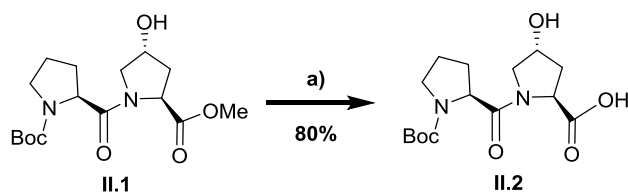


**Schéma II.1 :** Synthèse du dimère alcool **II.1**. a) EDCI (2 équ.), N-(tert-Butoxycarbonyl)-L-proline (1 équ.), ester méthylique de la L-hydroxyproline (1 équ.), HOBt (1,5 équ.), DIEA (5 équ.), DCM, t.a., 15h.

L'utilisation du dichlorométhane, par rapport au DMF, permet d'évaporer rapidement le solvant et ainsi d'éviter les lavages à l'eau. Le produit est obtenu par purification sur colonne de silice, avec révélation à la ninhydrine, avec un rendement comparable à la littérature de 80 %. Les dérivés purifiés sont sous forme de poudre blanche, contrairement à leur description dans la littérature sous forme d'huile, probablement à cause de présence de DMF. Ces conditions de couplage peptidique seront utilisées pour la conception de la plupart des oligoprolines envisagées.

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades

La seconde étape clé, intervenant dans les couplages peptidiques, est la saponification des dérivés d'ester méthylique. Le composé **II.1** a permis de mettre aux points les conditions de cette réaction (Voir Schéma II.2).



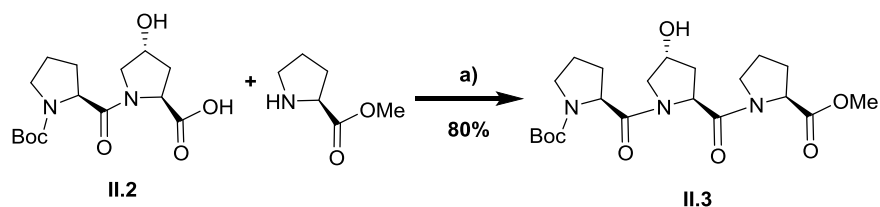
**Schéma II.2** : Saponification du dimère alcool **II.1**. a) **II.1** (1 éq.), NaOH (2,5 éq.), THF/MeOH/H<sub>2</sub>O : 5:5:1, t.a., 2h.

Le composé **II.2** est obtenu par saponification en présence de 2,5 équivalents de NaOH dans un milieu THF/MeOH/H<sub>2</sub>O, suivie d'une acidification du milieu réactionnel à pH=1, avec une solution HCl 1 M, avec également un rendement de 80 % sans autre purification que l'extraction. La disparition du produit de départ est observée par plaque CCM. La rapidité de la réaction, en deux heures, indique que le choix des solvants a été pertinent. Ce mode opératoire sera également utilisé pour obtenir tout les dérivés acides carboxyliques. Aucune réaction d'épimérisation n'a été décrite lors de ces étapes, la conservation des configurations absolues sera également confirmer lors de l'étude des trimères.

Les deux étapes clés du couplage peptidique, qui représentent une grande partie des travaux de cette thèse, ont été optimisées et ont permis d'obtenir les composés oligoprolines désirés.

### III.1.2. Synthèse du bloc trimérique Pro-Azp-Pro

Pour obtenir le trimère alcool **II.3**, un second couplage entre le composé **II.2** et l'ester méthylique de la proline (Voir Schéma II.3) est effectué. En utilisant les conditions mises en place précédemment, le produit est obtenu avec un rendement de l'ordre de 80 %, après purification sur colonne de silice.

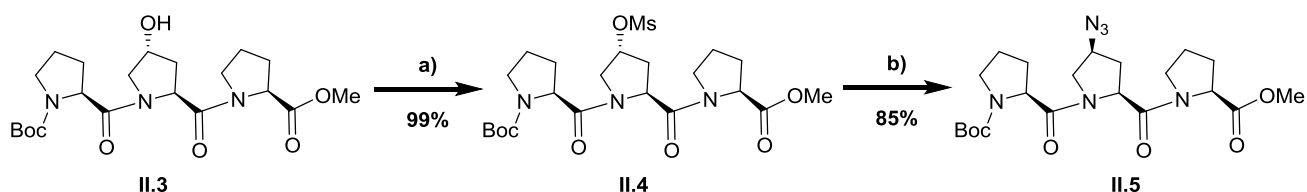


**Schéma II.3** : Synthèse du trimère alcool **II.3**. a) EDCI (2 éq.), **II.2** (1 éq.), ester méthylique de la L-proline (1 éq.), HOBT (1,5 éq.), DIEA (5 éq.), DCM, t.a., 15h.



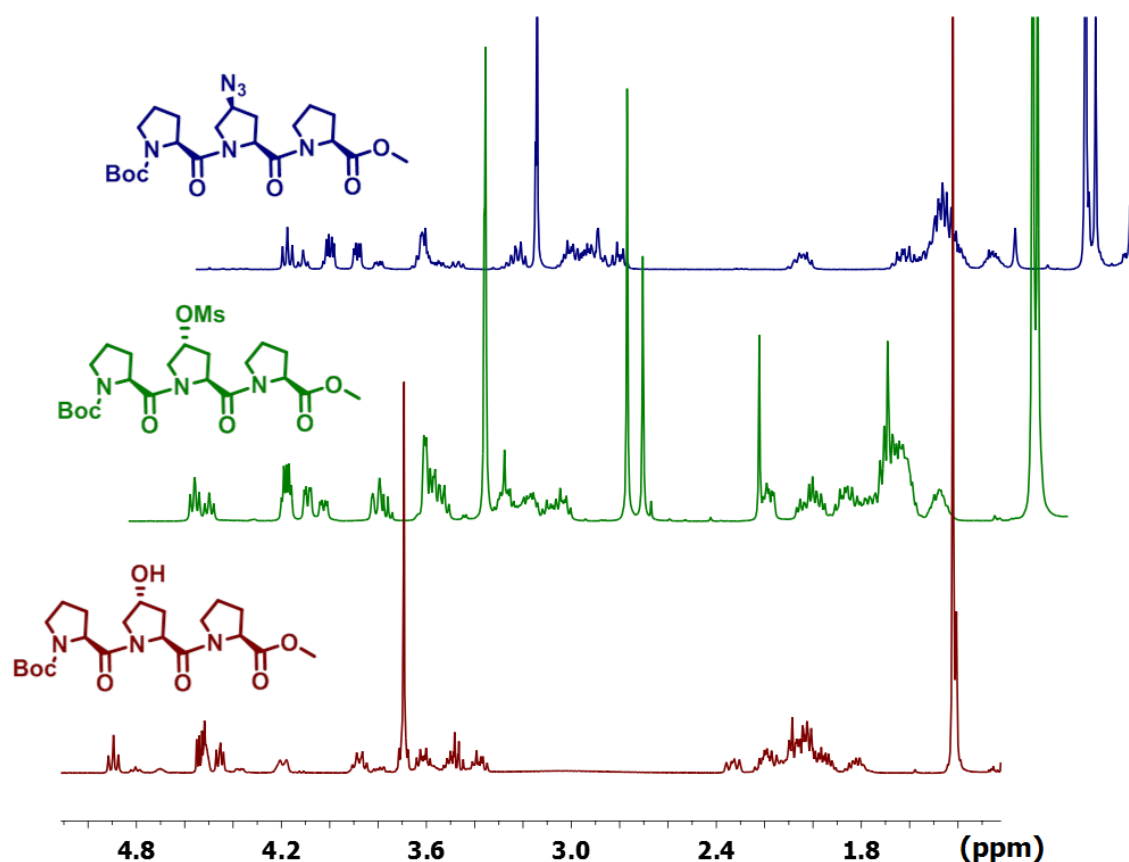
## Chapitre II : Synthèse des premières dyades

Pour obtenir le trimère azido **II.5**, le trimère alcool **II.3** subit successivement une étape de métylation et une étape d'azidation (Voir Schéma II.4) comme largement décrit dans la littérature.<sup>69</sup> Il est à noter que l'étape d'azidation implique une inversion de configuration sur la position C4 de la proline. Le carbone 4 passe d'une configuration absolue R à une configuration absolue de type S.



**Schéma II.4 :** Fonctionnalisation du trimère alcool **II.3**. a) **II.3** (1 éq.), MsCl (1,3 éq.), Et<sub>3</sub>N (4 éq.) DCM, 0°C, 1h. b) **II.4** (1 éq.), NaN<sub>3</sub> (2 éq.), DMF, 80°C, 15h.

L'étape de métylation est quantitative, et un simple lavage à l'eau permet d'obtenir le produit **II.4** sans autre purification que l'extraction. Pour le composé **II.5**, la présence de NaN<sub>3</sub> et de DMF nécessite un lavage à l'eau suivi d'une extraction à l'acétate d'éthyle. La purification sur colonne de silice permet d'obtenir le produit désiré avec un rendement de 85 % similaire à la littérature pour l'obtention de l'azido-proline.



**Figure II.27 :** Spectre RMN <sup>1</sup>H des différents trimères dans CDCl<sub>3</sub>.

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades

Les différents intermédiaires **II.3**, **II.4** et **II.5** ont été caractérisés en RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ . La présence de deux espèces, correspondant aux deux conformères Cis et Trans, est facilement observable du fait du « dédoublement » de certains signaux en RMN  $^1\text{H}$  (Figure II.27).

Le mésylate **II.4** a été analysé plus finement afin de rationaliser les variations de proportion des conformères en fonction de l'environnement. Ce composé présente l'avantage d'avoir un singulet dédoublé facilement discernables à 3,1 ppm correspondant au signal du méthyle de la fonction mésylate. De plus, les singulets dédoublés à 1,4 ppm et 3.6 ppm, correspondant respectivement aux signaux du t-Bu et du méthyle de l'ester, vont également pouvoir servir de sonde en RMN  $^1\text{H}$ .

Une étude RMN  $^1\text{H}$  à haute température du composé **II.4** dans le  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$  (Figure II.28) a permis d'obtenir un seul et unique signal correspondant à la coalescence des signaux des deux conformères. La présence d'une signature unique à 80 – 100°C indique la pureté du produit obtenu et confirme la conservation de la configuration absolue du composé **II.4** lors des étapes de deprotection/couplage peptidique.

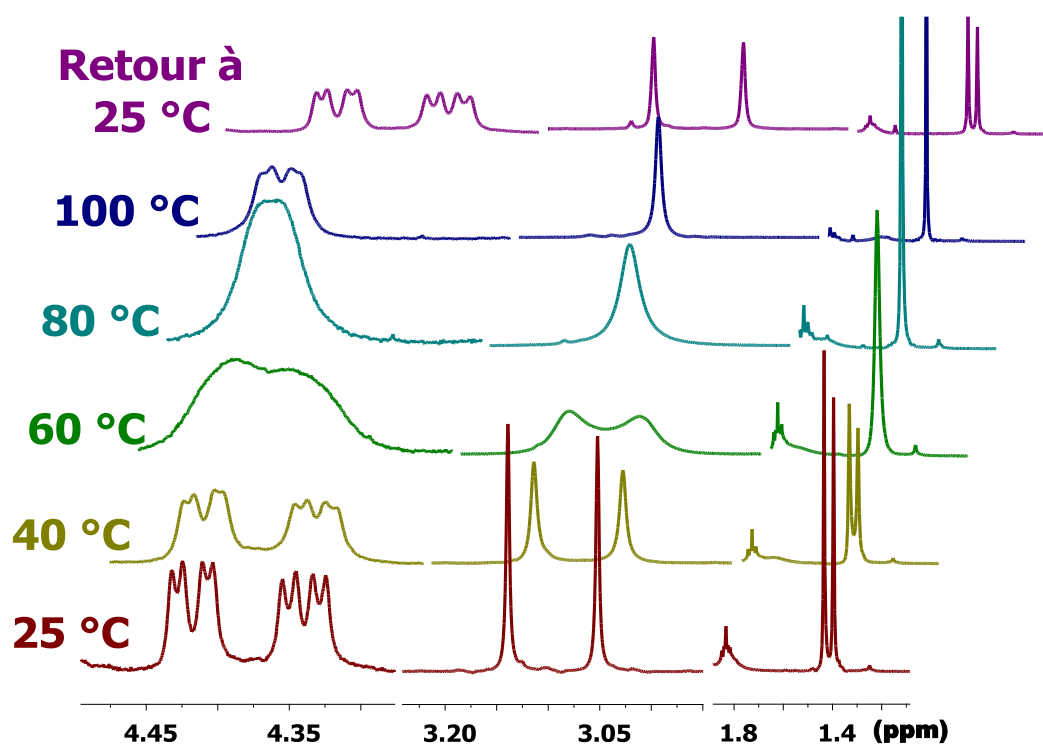
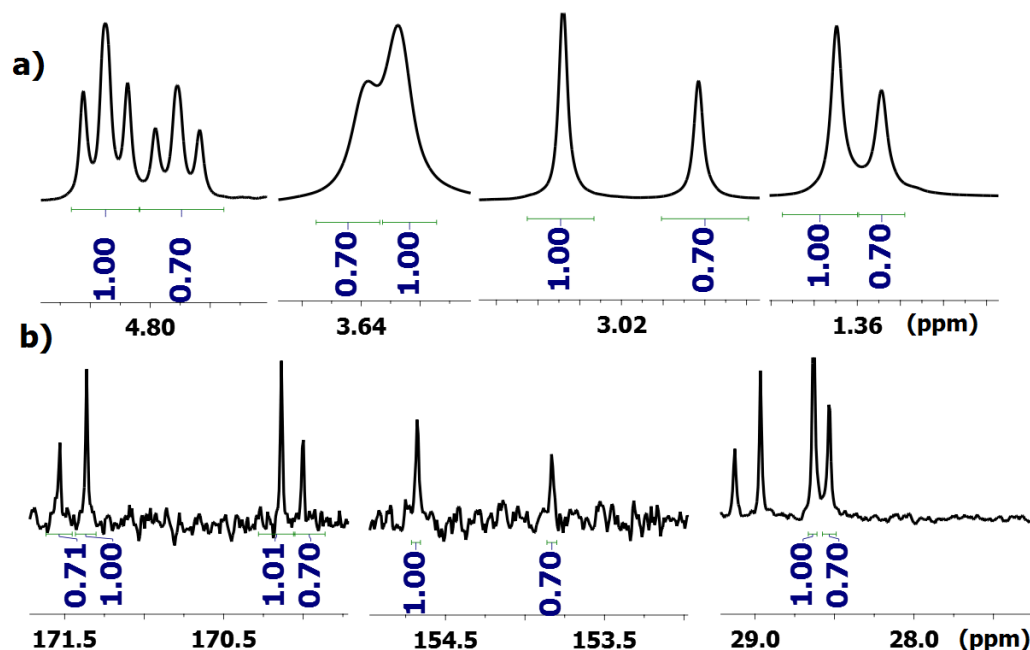


Figure II.28 : Analyse RMN  $^1\text{H}$ , à température variables, du composé **II.4** dans  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ .

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades

L'étude plus fine des signaux en RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  du mesylate **II.4** (Voir Figure II.29), montrent qu'un même ratio entre les deux conformères peut être calculé. Pour ce composé, la plupart des signaux permettent d'obtenir un même ratio de 60/40.



**Figure II.29** : Analyse RMN du composé **II.4** dans  $\text{CDCl}_3$ , a) spectre  $^1\text{H}$ . b) spectre  $^{13}\text{C}$ .

Il est à noter que le ratio entre les deux conformères est largement dépendant du solvant. Il semblerait que le conformère Cis soit favorisé dans les milieux organiques et que le conformère Trans soit favorisé dans les milieux aqueux. Les études RMN du composé **II.4**, dans différents solvants (Voir Figure II.30), confirment les résultats précédemment décrits dans la littérature.<sup>70</sup>

Le ratio entre les deux conformères, obtenu à partir de la moyenne de tous les signaux dédoublés, est d'environ 60/40 à 70/30 pour les solvants organiques ( $\text{CDCl}_3$ , benzene- $d_6$  et  $\text{CD}_2\text{Cl}_4$ ), tandis que dans  $\text{D}_2\text{O}$ , ce ratio est de 80/20. Cette proportion de conformère est donc clairement dépendante de la nature du solvant et de la température. Une étude plus poussée sur la détermination du ratio des conformères sera présentée dans le chapitre III sur le composé **II.5**.

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades

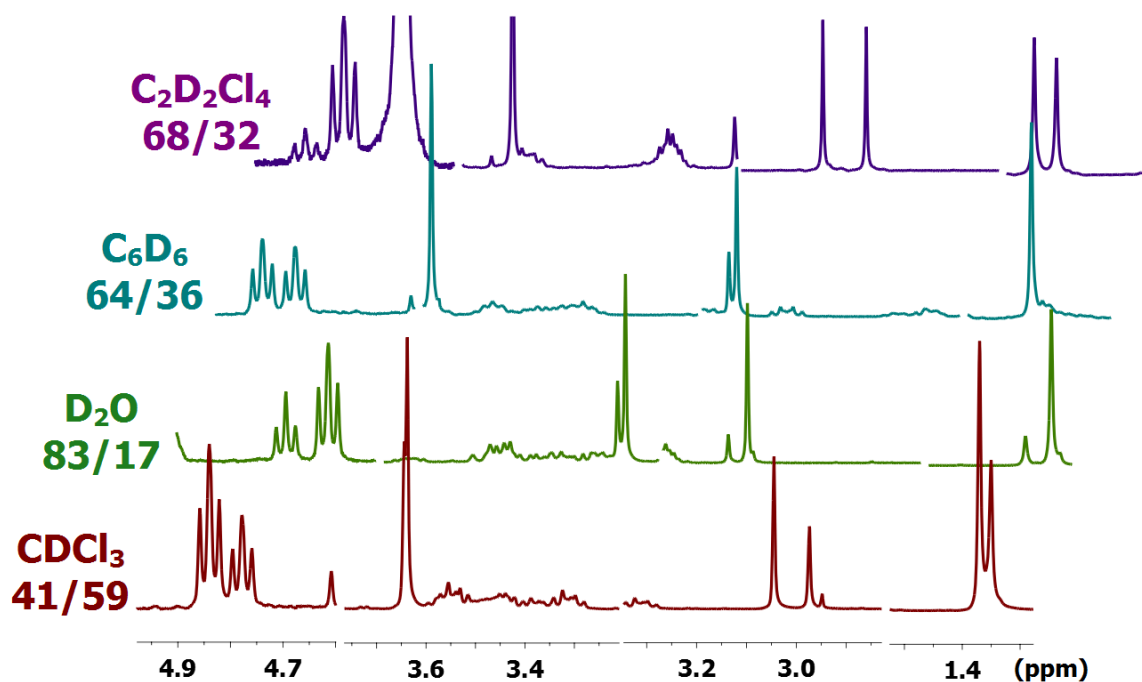


Figure II.30 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **II.4** dans différents solvants.

Les seconds synthons sont les chromophores BODIPYs, ayant une fonction alcyne vraie en position meso, dont la synthèse va être décrite.

### III.1.3. Synthèse des chromophores BODIPY

Le tétraméthyle BODIPY **II.6** est synthétisé en deux étapes (Voir Schéma II.5). La première étape est la condensation du chlorure de 4-iodobenzoyl avec deux équivalents de 2,4-diméthylpyrrole dans du dichlorométhane anhydre. Dans la seconde étape, l'ajout de triéthylamine anhydre, permettent la déprotonation du sel de dipyrrométhène, puis l'ajout de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  conduit à la complexation du cœur BODIPY. Le composé **II.6** est obtenu avec un rendement global de 33 % après purification sur colonne de silice et recristallisation par évaporation du dichlorométhane dans l'éthanol.

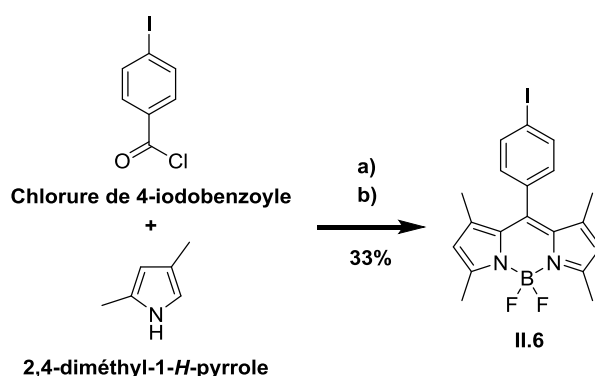
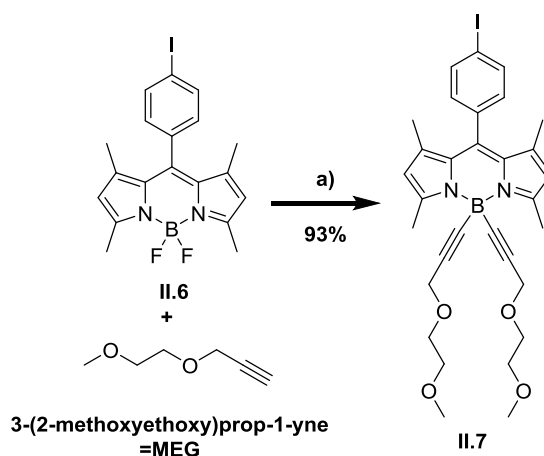


Schéma II.5 : Synthèse de l'iodo-tétraméthyle BODIPY. a) chlorure de 4-iodobenzoyl (1 éq.), 2,4-diméthylpyrrole (2 éq.), DCM, t.a., 120 h, b)  $\text{Et}_3\text{N}$  (6 éq.),  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  (8 éq.), DCM, t.a., 15h.

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades

Le tétraméthyl BODIPY substitué en position 4 par des atomes de fluors peut être sujet aux substitutions en milieux basiques. Sachant que la déprotection de la fonction ester se fait en milieu NaOH (2,5 éq.), une fonction de protection a été introduite. Deux groupements alcynes MEGs (Méthyle Éthylène Glycol) ont été greffés sur le Bore (Voir Schéma II.6). La substitution des atomes de fluors a déjà été décrite par Murase et al en 2002 sous forme de brevets européens.<sup>71</sup> La substitution par le MEGs se fait par la formation in situ du magnésien sur l'alcyne vrai de MEG avec le bromure d'éthylmagnésium dans le THF. Le magnésien ainsi formé, après 2 h à 60 °C dans le THF, est canulé sur une solution de BODIPY **II.6** dans le THF conduisant au tétraméthyl-MEG BODIPY avec un rendement de 93 %.

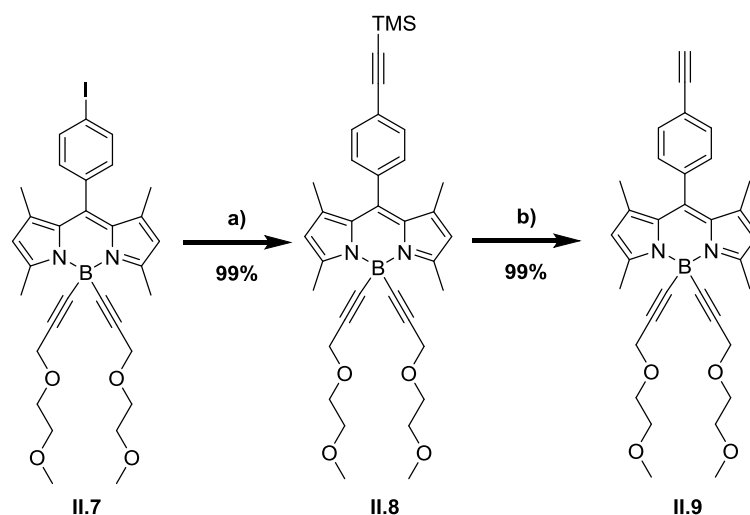


**Schéma II.6 :** Synthèse du composé **II.7**. a) **II.6** (1 éq.), EtMgBr (3 éq.), MEG-acétylène (3,5 éq.), THF, 60°C, 15h.

Le composé **II.9** est obtenu en deux étapes à partir du composé Iodo. Un couplage de Sonogashira pallado-catalysé avec le triméthylsilylacétylène est suivi d'une déprotection du groupement silylé en présence de carbonate de potassium dans un milieu THF/MeOH/Eau (Voir Schéma II.7). Ces deux étapes sont quantitatives à partir du composé Iodo.

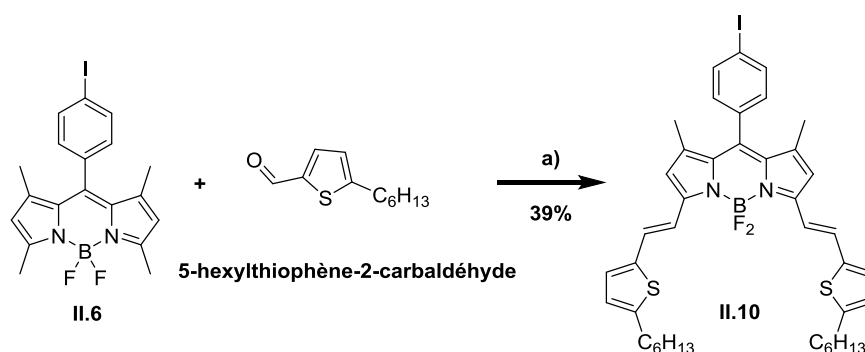
Le composé **II.9** va servir en tant que chromophore donneur au sein des dyades chromophoriques envisagées. Dorénavant, pour des soucis de simplification, le cœur BODIPY sera nommé tétraméthyl BODIPY.

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades



**Schéma II.7 :** Synthèse de l'alcyne **II.9**. a) **II.7** (1 éq.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,1 éq.), CuI (0,1 éq.), triméthylsilylacétylène (2 éq.), Et<sub>3</sub>N/THF, 80°C., 15h. b) **II.8** (1 éq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 éq.), THF/MeOH/Eau: 5:5:1, t.a., 2h.

Le composé **II.7** peut également être fonctionnalisé en positions 3 et 5 par réaction de type Knoevenagel entre des aldéhydes et les méthyles donnant un motif de type styryle.<sup>72</sup> La réaction du tétraméthyl BODIPY avec le 5-hexylthiophène-2-carbaldéhyde (Voir Schéma II.8) permet d'obtenir le précurseur iodo du chromophore accepteur. La synthèse de ce motif a déjà été décrite au sein du laboratoire<sup>73</sup> et le composé obtenu présente d'excellentes propriétés photo-physiques.

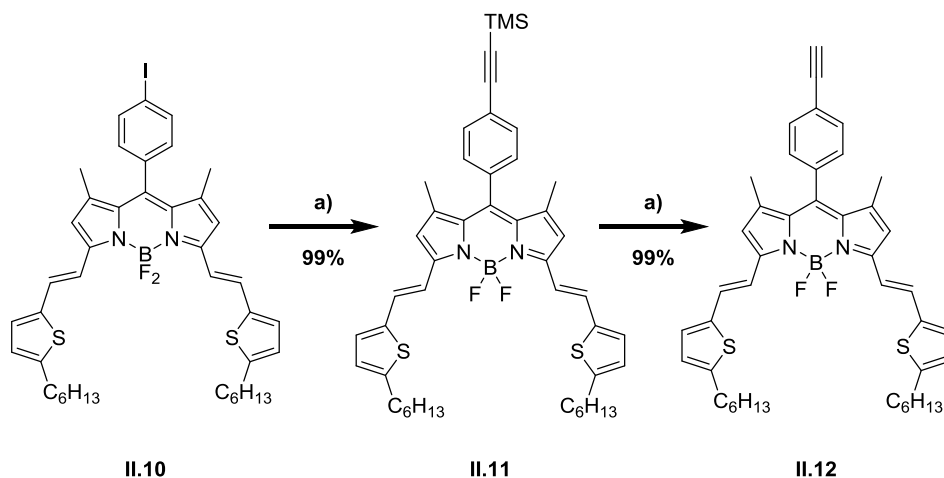


**Schéma II.8 :** Synthèse du bis-thiényl-styryl BODIPY **II.10**. a) **II.6** (1 éq.), 5-hexylthiophène-2-carbaldéhyde (3 éq.), p-TsOH (cat), pipéridine/toluène, 110°C, 12h.

À reflux du mélange toluène/pipéridine, avec une quantité catalytique de p-TsOH, les méthyles  $\alpha$ -pyrroliques réagissent sur l'hexylthiophène aldéhyde pour former des liaisons styryles en position 3 et 5. Le bis-thiényl-styryl BODIPY, après purification, est obtenu avec un rendement de 39 %.

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades

Dans des conditions similaires à la synthèse du composé **II.9**, l'alcyne vrai **II.12** est obtenu en deux étapes quantitatives à partir du composé iodé (Voir Schéma II.9).



**Schéma II.9 :** Synthèse de l'alcyne **II.12**. a) **II.10** (1 éq.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,1 éq.), CuI (0,1 éq.), triméthylsilylacétylène (2 éq.), Et<sub>3</sub>N/THF, 80°C., 15h. b) **II.11** (1 éq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 éq.), THF/MeOH/Eau: 5:5:1, t.a., 2h.

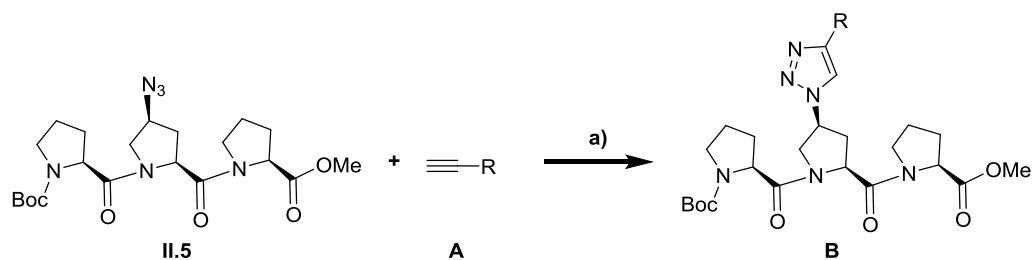
Les composés alcynes BODIPYs, ainsi que tous leurs intermédiaires, ont été caractérisés par RMN, HRMS. L'étape suivante a consisté à les greffer sur les trimères d'oligoproline via une réaction de cyclo-addition 1,3-dipolaire.

### III.1.4. Synthèse des trimères contenant les chromophores

Pour effectuer la réaction de cyclo-addition 1,3-dipolaire, Wennemers et al,<sup>66</sup> décrivent des conditions « classiques » utilisant le CuSO<sub>4</sub> et l'ascorbate de sodium dans un mélange t-butanol/eau. Dans un premier temps la synthèse des deux tripeptides **II.14** et **II.15**, contenant les chromophores, a été envisagée dans des conditions similaires en utilisant comme solvant un mélange DCM/Eau 1:1 pour des questions de solubilité des produits de départ. Lors du premier essai sur le composé **II.14**, après lavage et purification, seuls les produits de départ ont été obtenus.

Dans un second temps, la réaction de cyclo-addition 1,3-dipolaire a été effectuée suivant un mode opératoire différent avec CuBr.SMe<sub>2</sub> comme catalyseur.<sup>74</sup> Les composés **II.14** et **II.15** ont alors été obtenus avec des rendements de l'ordre de 80 % (Voir schéma II.10). La purification peut être effectuée avec ou sans lavage à l'eau. La polarité induite par le squelette proline permet de séparer aisément le produit désiré de l'alcyne vrai contenant le chromophore.

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades



Alcyne <b>A</b>	Trimère <b>B</b>	R	rendement
<b>II.9</b>	<b>II.14</b>	tétraméthyl BODIPY	80%
<b>II.12</b>	<b>II.15</b>	bis- thiényl-styryl BODIPY	95%

**Schéma II.10** : Fonctionnalisation du composé **II.5** par les sondes BODIPY. a) **II.5** (1 éq.), **A** (1 éq.), CuBr.SMe<sub>2</sub> (0,1 éq.), THF, t.a., 15h.

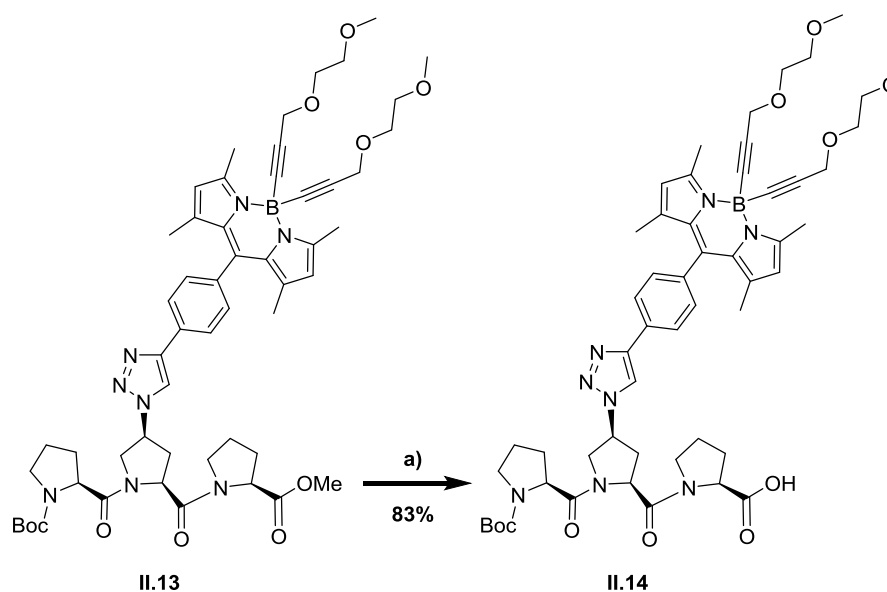
Ce mode opératoire, très facile à mettre en œuvre, sera utilisé pour la plupart des réactions de type cyclo-addition 1,3-dipolaire. Pour obtenir la molécule finale  $n = 2$ , l'étape importante suivante est la déprotection sélective et orthogonale des deux blocs contenant les chromophores.

### III.1.5. Déprotection sélective des trimères

Le composé **II.14** est obtenu aisément par saponification (Voir Schéma II.11), dans les conditions mises au point précédemment, avec un excellent rendement de 80 % sans autre purification que l'extraction. L'obtention du produit est vérifiée par RMN <sup>1</sup>H grâce à la disparition du signal caractéristique de l'ester méthylique à 3,2 ppm.



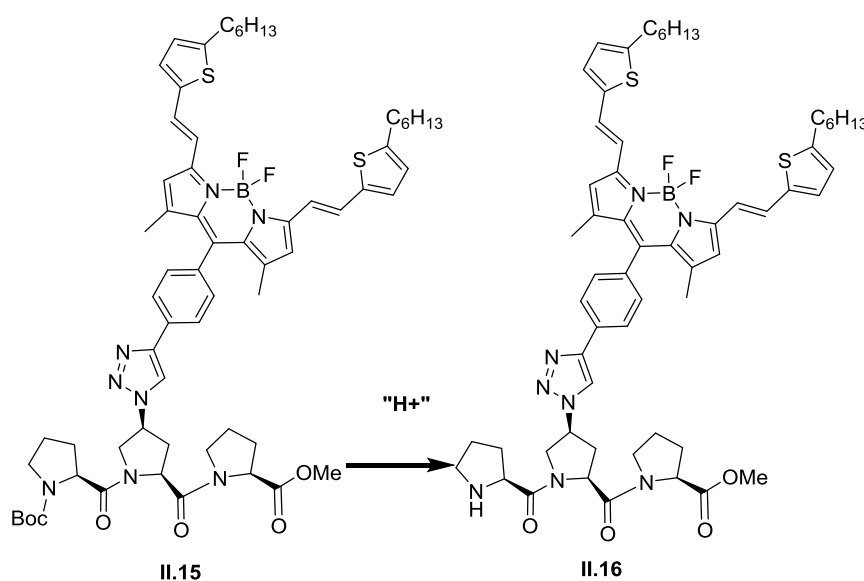
## Chapitre II : Synthèse des premières dyades



**Schéma II.11** : Saponification du trimère **II.13**. a) **II.13** (1 éq.), NaOH (2,5 éq.), THF/MeOH/H<sub>2</sub>O :5/5/1, t.a., 2h.

La déprotection du groupement Boc sur le composé **II.15** est quant à elle plus problématique. Une déprotection acide, traditionnelle avec du TFA dans le dichlorométhane à 0 °C, conduit à la dégradation d'une partie du corps bis-thiényl-styryl BODIPY et à une réaction incomplète (Voir Schéma II.12). De plus, la purification est fastidieuse.

De nombreux essais ont été réalisés afin d'avoir une déprotection complète, sélective et limitant la formation de sous produits. Différentes conditions<sup>75,76,77,78,79,80,81,82,83</sup> ont été envisagées et les essais les plus probants sont répertoriés dans le tableau II.1.



**Schéma II.12** : Déprotection de l'extrémité N-terminale du composé **II.15**.

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades

Entrée	conditions	éq.	t	T	Solvant	Rendement	Ref.
1	TFA	10-150	1 nuit	0°C	DCM	80%	75
2		80	5h	0°C	THF	/	
3	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	10-50	1 nuit	0°C	DCM	95%	76

**Tableau II.1** : Essais de déprotection de l'extrémité N-terminale du composé **II.15**.

Les réactifs de déprotection les plus efficaces restent néanmoins le TFA (80 %) et le BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> (95 %). Cependant l'utilisation de BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> permet une déprotection plus douce entraînant moins de dégradation du motif BODIPY. L'utilisation de colonne de silice et d'alumine, dans des conditions très polaires, ont également été envisagées mais ne permettent pas d'obtenir le produit désiré. Cependant le produit peut être obtenu par précipitation à l'éther suivie de recristallisations successives.

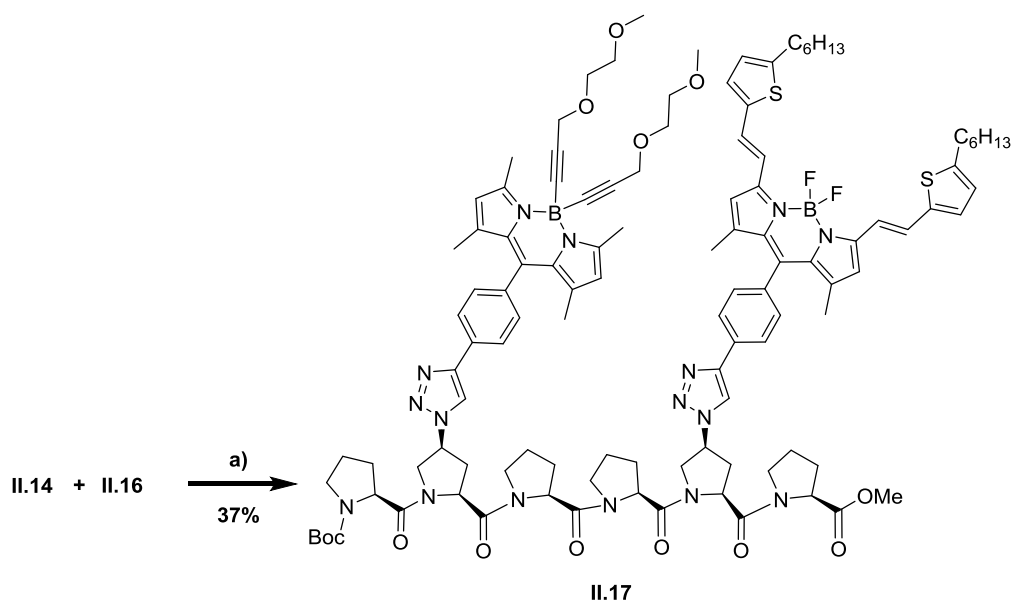
La purification de ce type de composé aurait largement été facilitée par HPLC préparative non disponibles au laboratoire. L'obtention difficile du trimère N-déprotégé, contenant le chromophore accepteur, nous a quand même permis de poursuivre la synthèse. Pour l'obtention des molécules cibles le nombre d'étapes de déprotections du Boc sera minimisé.

L'utilisation d'un autre groupement protecteur en position N-terminale (Fmoc) a été envisagée afin d'obtenir le trimère N-déprotégé. Malheureusement, cela n'a pas permis d'obtenir des résultats satisfaisant.

### III.1.6. Couplage peptidique

Le composé **II.17** est obtenu après un couplage peptidique entre les deux trimères **II.14** et **II.16** (Voir Schéma II.13). Le couplage peptidique est effectué dans les conditions mises au point précédemment avec un rendement correct de 37 %.

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades



**Schéma II.13 :** Synthèse du composé **II.17**. a) EDCI (2 éq.), **II.14** (1 éq.), **II.16** (1 éq.), HOBT (1,5 éq.), DIEA (5 éq.), DCM, t.a., 15h.

Le composé final **II.17**, ainsi que tout ses précurseurs ont été caractérisés par RMN et HRMS. Après avoir mis au point l'ensemble des réactions permettant d'obtenir une dyade de référence, les autres molécules cibles vont pouvoir être envisagées.

### III.2. Courts squelettes (n = 0, 1)

Pour l'obtention de squelettes courts, le choix s'est porté sur la synthèse de deux blocs dimériques contenant une fonction azido sur l'une des prolines (Voir Figure II.31). Pour le squelette le plus court (n = 0), ayant les deux fluorophores accolés, deux dimères ont été synthétisés. Le premier, sur lequel sera greffé le fluorophore donneur, est composé d'une proline nue en position N-terminale et d'une azido-proline en position C-terminale. Le deuxième dimère contient une azido-proline en position N-terminale et une proline nue en position C-terminale. Après la cyclo-addition 1,3-dipolaire et les déprotections sélectives, le couplage peptidique final mènera à la molécule visée. Pour l'obtention de la seconde molécule (n = 1), il suffira de coupler le bloc dimérique contenant le chromophore donneur et le bloc trimérique contenant le chromophore accepteur.

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades

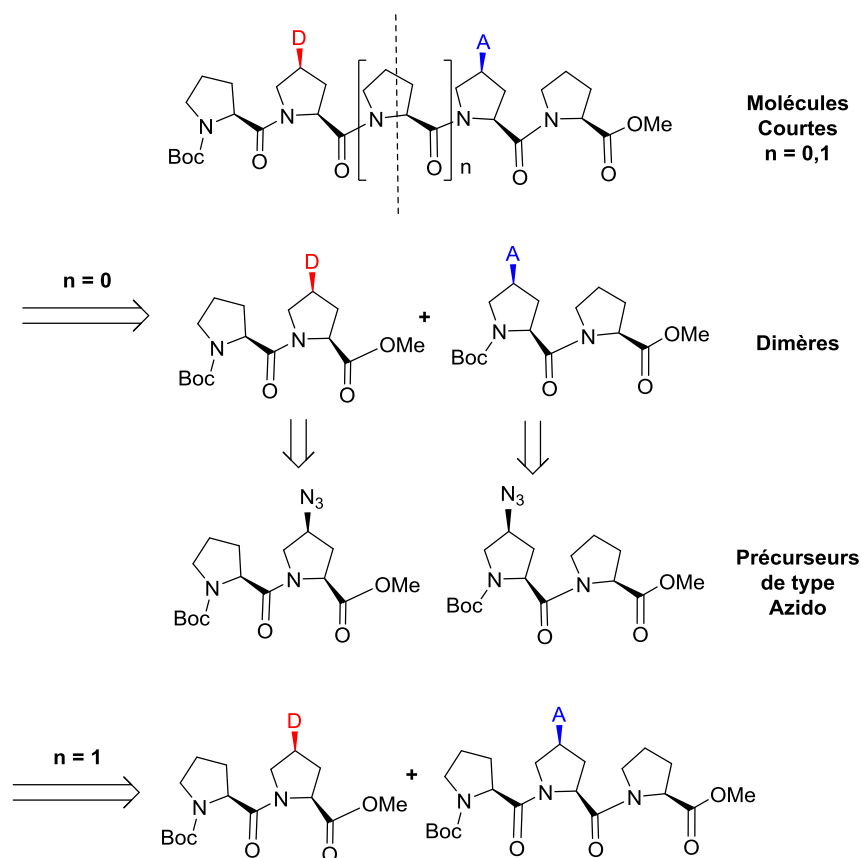
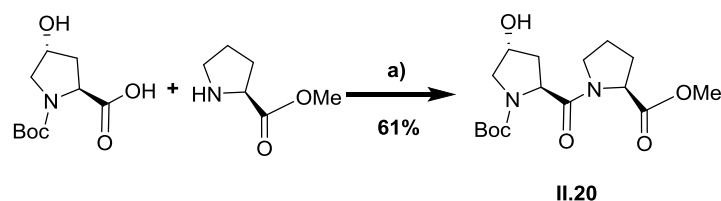


Figure II.31 : Rétro-synthèse de molécules courtes  $n = 0, 1$ .

### III.2.1. Synthèse des dimères

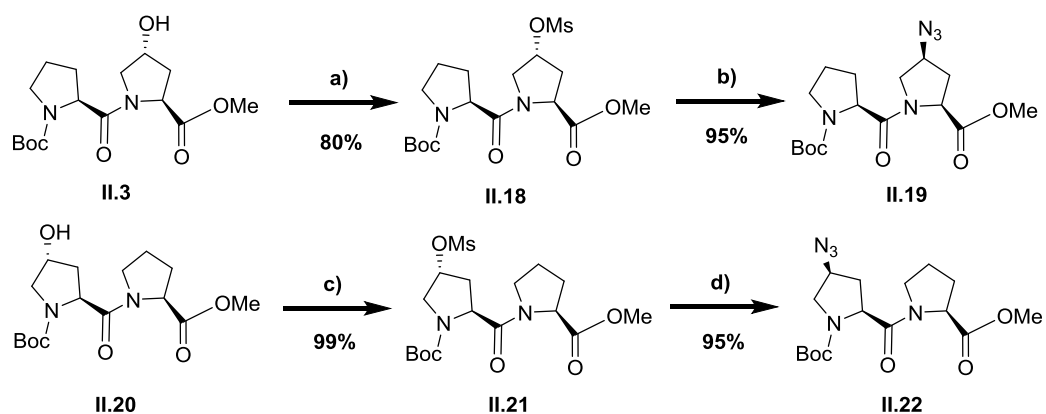
Le dimère alcool **II.3**, précurseur du bloc donneur, a déjà été obtenu lors de la synthèse du trimère alcool. Le dipeptide alcool **II.20** résulte du couplage peptidique entre la N-(tert-Butoxycarbonyl)-L-hydroxyproline et l'ester méthylique de la L-proline (Voir Schéma II.14) avec un rendement de 61 % après purification.



**Schéma II.14** : Synthèse du dimère **II.20**. a) EDCI (2 équ.), N-(tert-Butoxycarbonyl)-L-hydroxyproline (1 équ.), ester méthylique de la L-proline (1 équ.), HOBt (1,5 équ.), DIEA (5 équ.), DCM, t.a., 15h.

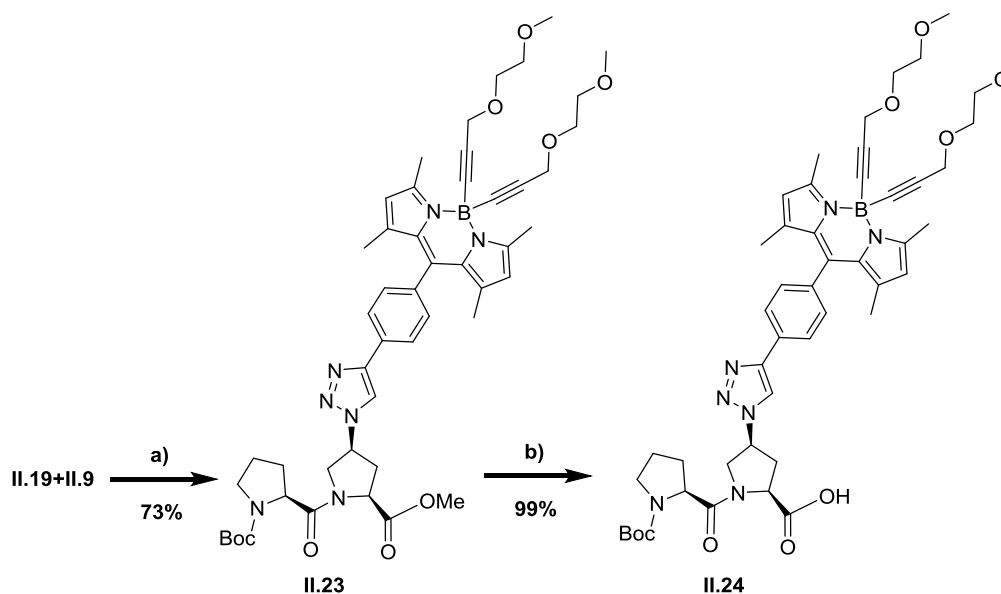
L'obtention des composés azido, se fait exactement dans les mêmes conditions que pour l'obtention du trimère azido, avec des rendements globaux similaires proches de 90 % à partir des dérivés alcools (Voir Schéma II.15). L'obtention des précurseurs dimériques a été vérifiée par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ .

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades



**Schéma II.15 :** Fonctionnalisation des dimères **II.3** et **II.20**. a) **II.3** (1 éq.), MsCl (1,3 éq.), Et<sub>3</sub>N (4 éq.), DCM, 0°C, 1h. b) **II.18** (1 éq.), NaN<sub>3</sub> (2 éq.), DMF, 80°C, 15h. c) **II.20** (1 éq.), MsCl (1,3 éq.), Et<sub>3</sub>N (4 éq.), DCM, 0°C, 1h. d) **II.21** (1 éq.), NaN<sub>3</sub> (2 éq.), DMF, 80°C, 15h.

Le composé **II.23** est obtenu par une réaction de cyclo-addition 1,3-dipolaire (Voir schéma II.16) entre le dimère azido **II.19** et l'alcyne vrai **II.9**, avec un rendement de 73 % après purification sur colonne de silice. L'acide carboxylique **II.24** est obtenu, dans les conditions de saponification, décrites précédemment, avec un rendement quantitatif après extraction.

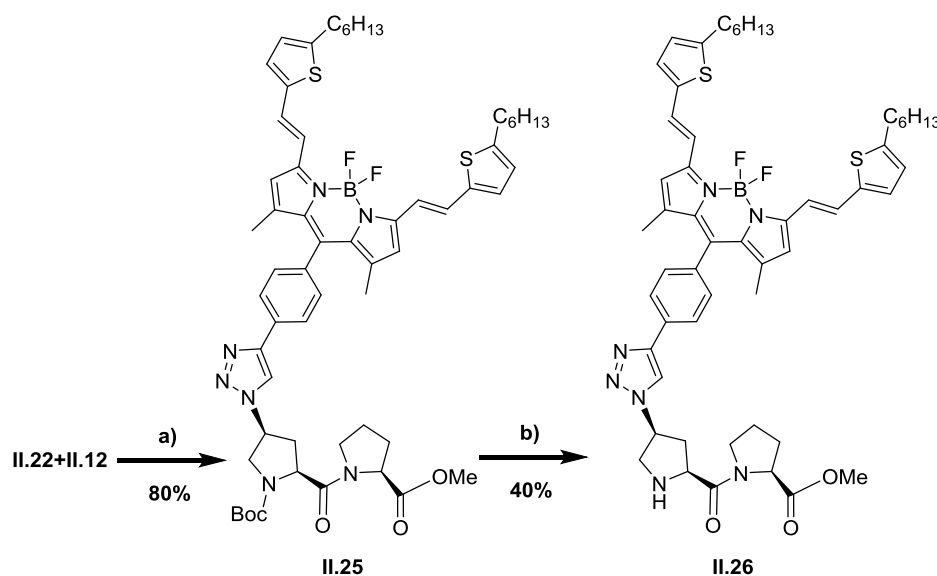


**Schéma II.16 :** Fonctionnalisation et saponification de **II.19**. a) **II.19** (1 éq.), **II.9** (1 éq.), CuBr.SMe<sub>2</sub> (0,1 éq.), THF, t.a., 15h. b) **II.23** (1 éq.), NaOH (2,5 éq.), THF/MeOH/H<sub>2</sub>O :5:5:1, t.a., 2h.

L'obtention des différents produits a été vérifiée par RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C, par la présence des signaux caractéristiques du chromophore BODIPY sur le dimère et, dans la seconde étape, par la disparition du signal correspondant à l'ester méthylique.

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades

Le composé **II.25** est obtenu par réaction entre le dimère azido **II.22** et l'alcyne vrai **II.12** (Voir schéma II.17) avec un rendement de 80 % après purification sur colonne de silice. Le composé déprotégé en position N-terminale **II.26** est obtenu, dans des conditions acides  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  dans le dichlorométhane.



**Schéma II.17** : Fonctionnalisation et déprotection de **II.22**. a) **II.22** (1 éq.), **II.12** (1 éq.),  $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$  (0,1 éq.), THF, t.a., 15h. b) **II.25** (1 éq.),  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (10 éq.), DCM, 2h à  $0^\circ\text{C}$ , 3h à t.a.

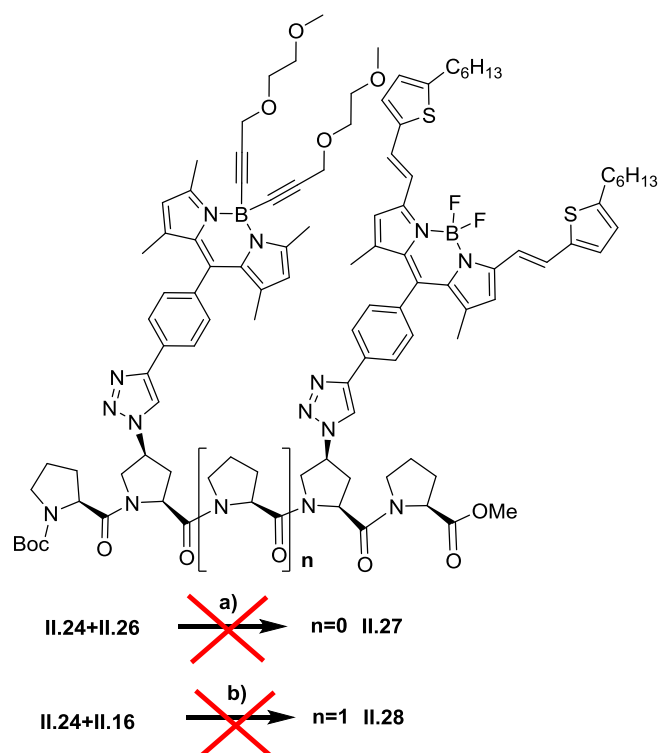
La polarité du composé, dictée par la taille du squelette oligoproline, permet une purification du composé N-déprotégé sur colonne chromatographique. Cette purification a conduit à un produit, contenant encore des impuretés, avec un rendement de l'ordre de 40 %. L'analyse RMN a mis en évidence de nombreuses réactions secondaires de dégradation.

L'obtention des différents produits, a été vérifiée par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ , par la présence de la sonde BODIPY sur le dimère et, dans la seconde étape, par la disparition des signaux correspondants à la fonction Boc.

### III.2.2. Couplages peptidiques

Les composés **II.27** et **II.28** ont été envisagés par couplage peptidique entre respectivement les composé **II.24** et **II.26** et les composés **II.24** et **II.16** (Voir Schéma II.18). Malheureusement, les produits purs n'ont pas pu être obtenus après plusieurs tentatives de colonne chromatographique et de recristallisation. La CCM du composé **II.27** montre bien qu'une dégradation d'une des sondes BODIPYs (tache verte turquoise) est observée. De plus, des dérivés de dégradation du chromophore tétraméthyle BODIPY sont également observés pour les deux composés par étude RMN  $^1\text{H}$ .

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades



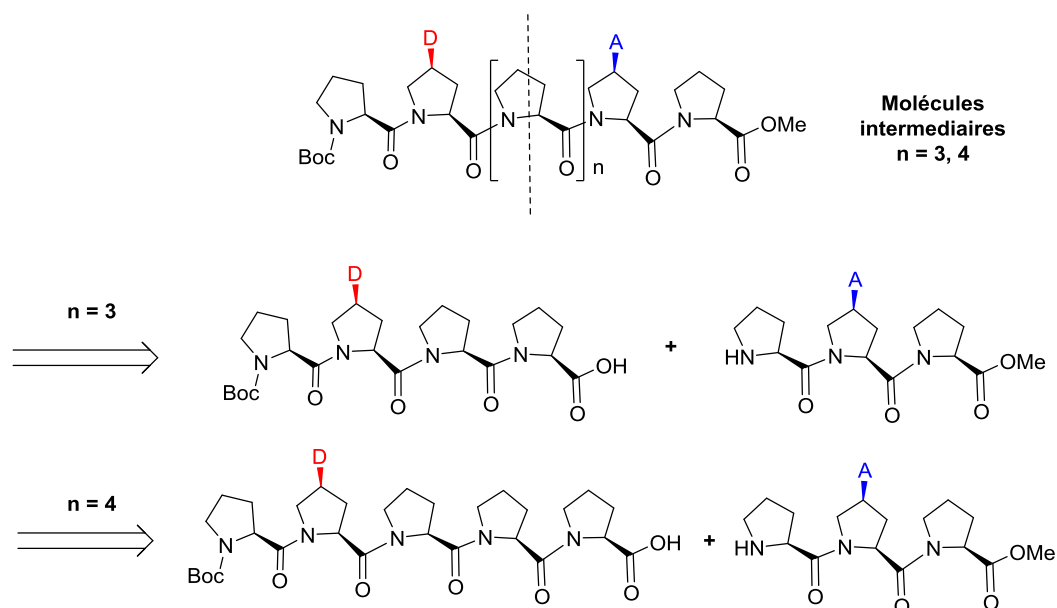
**Schéma II.18 :** Synthèse du composé **II.27** et du composé **II.28**. a) EDCI (2 équ.), **II.24** (1 équ.), **II.26** (1 équ.), HOBt (1,5 équ.), DIEA (5 équ.), DCM, t.a., 15h. b) EDCI (2 équ.), **II.25** (1 équ.), **II.16** (1 équ.), HOBt (1,5 équ.), DIEA (5 équ.), DCM, t.a., 15h.

À nouveau, la purification de ce type de composé aurait largement été facilitée par des HPLC préparatives. La grande proximité des deux chromophores aurait pu entraîner des difficultés de couplages peptidiques et des dégradations accélérées des dyades. Néanmoins, la synthèse de dyades plus longues a été poursuivie.

### III.3. Squelettes intermédiaires (n = 3, 4)

Une seconde stratégie a été mise en place pour obtenir des squelettes oligoproline avec un nombre de prolines intercalées entre les deux sondes de 3 et 4 résidus. Ces dyades cibles ont été obtenues par couplage entre le bloc trimérique accepteur et respectivement les blocs tétramérique et pentamérique contenant le donneur (Voir Figure II.32).

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades



**Figure II.32 :** Rétro-synthèse des molécules intermédiaires n = 3, 4.

Le nombre de résidus prolines à l'extrémité C-terminale du squelette va être augmenté un à un à partir du trimère donneur **II.14** via une stratégie itérative avec l'ester méthylique de la L-proline. Finalement le couplage peptidique final de ces différents précurseurs contenant le chromophore donneur avec le trimère contenant le chromophore accepteur, va donner les molécules cibles intermédiaires (n = 3 et 4).

Cette stratégie comporte de nombreuses étapes de couplage peptidique et de déprotection sélective sur le chromophore donneur. Des réactions de saponification faciles, complètes et sélectives rendent cette stratégie acceptable.

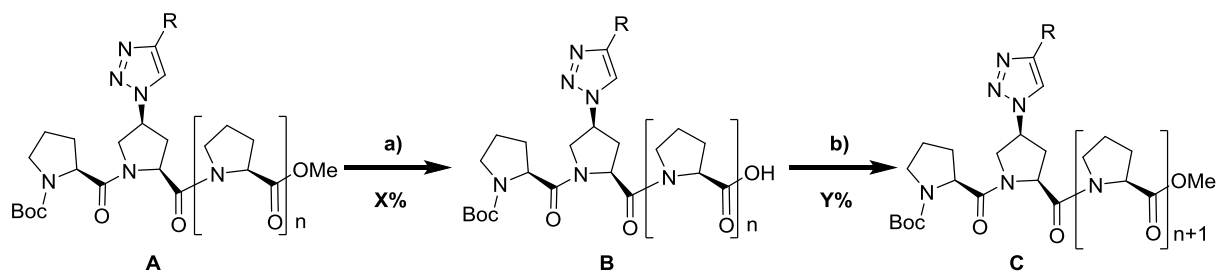
### III.3.1. Allongement du squelette

La saponification du composé **II.13** en composé **II.14** a déjà été décrite lors de l'obtention du trimère C-déprotégé de la molécule de référence (cf II.1.5).

L'augmentation d'une unité proline se fait par un couplage peptidique entre les acides carboxyliques **B** et l'ester méthylique de la L-proline. Dans un premier temps le tétramère **II.29** est obtenu avec un rendement, après purification, de 71 % et est saponifié en composé **II.30** quantitativement. Le composé **II.30** est couplé avec l'ester méthylique de la L-proline pour donner le pentamère **II.31** qui est saponifié en composé **II.32** de manière quantitative après extraction (Voir Schéma II.19).



## Chapitre II : Synthèse des premières dyades



n	A		B		C	
	Ref.	Ref.	X%	Ref.	Y%	
1	II.13	II.14	83%	II.29	71%	
2	II.29	II.30	99%	II.31	63%	
3	II.31	II.32	99%	/	/	

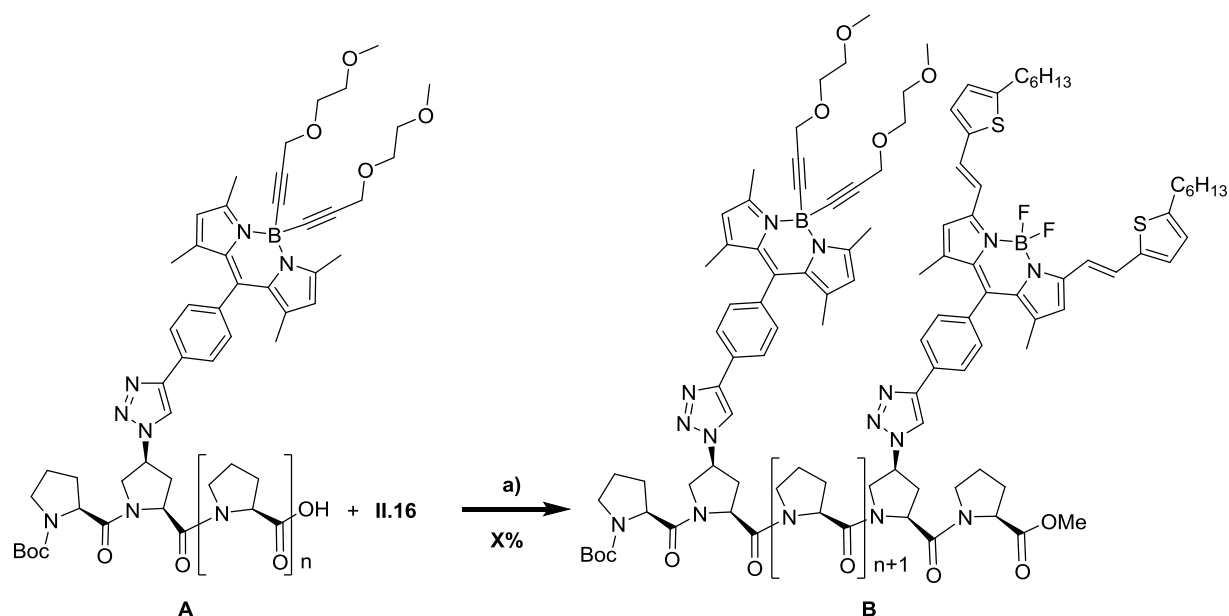
**Schéma II.19** : Synthèse et saponification des composés **II.14**, **II.30** et **II.32**. a) **A** (1 éq.), NaOH (2,5 éq.), THF/MeOH/H<sub>2</sub>O :5:5:1, t.a., 2h. b) EDCI (2 éq.), **B** (1 éq.), ester méthylique de la L-proline (1 éq.), HOBT (1,5 éq.), DIEA (5 éq.), DCM, t.a., 15h.

L'obtention des différents produits, a été vérifiée par RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C, par la présence des signaux correspondant à la proline supplémentaire. Dans la seconde étape la disparition du signal correspondant à l'ester méthylique montre l'obtention des dérivés acides carboxyliques. L'obtention des différents produits se fait avec des rendements similaires (60 % pour le couplage peptidique et quantitatif pour la saponification).

### III.3.2. Couplages peptidiques

Les composés **II.33** et **II.34** sont obtenus après couplage peptidique respectivement entre le tétramère **II.30** et le pentamère **II.32** avec le trimère **II.16** (Voir Schéma II.20). Le couplage peptidique est effectué avec un rendement de 22 % pour le composé **II.33** et de 29 % pour le composé **II.34** après purification. Ces rendements sont similaires au rendement obtenu pour la molécule de référence n = 2.

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades



n	A		B	
	Ref.	Ref.	X	
2	II.29	II.33	22%	
3	II.31	II.34	29%	

Schéma II.20 : Synthèse des composés II.33 et II.34. a) EDCI (2 éq.), A (1 éq.), II.16 (1 éq.), HOBT (1,5 éq.), DIEA (5 éq.), DCM, t.a., 15h.

L'obtention de rendements similaires démontre que l'allongement du squelette oligoproline n'influe pas sur la réactivité des composés. Les dyades obtenues ont été caractérisées par RMN et HRMS.

### III.4. Squelettes longs (n > 5)

La synthèse itérative ne permettant pas d'obtenir de longs squelettes en peu d'étapes. La stratégie convergente avec des blocs trimériques a été préférée pour augmenter de trois en trois le nombre de résidus proline, correspondant à un tour d'hélice dans le cas de l'hélice de type PPII. Il a donc été envisagé de créer un trimère espaceur (Voir Figure II.33).

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades

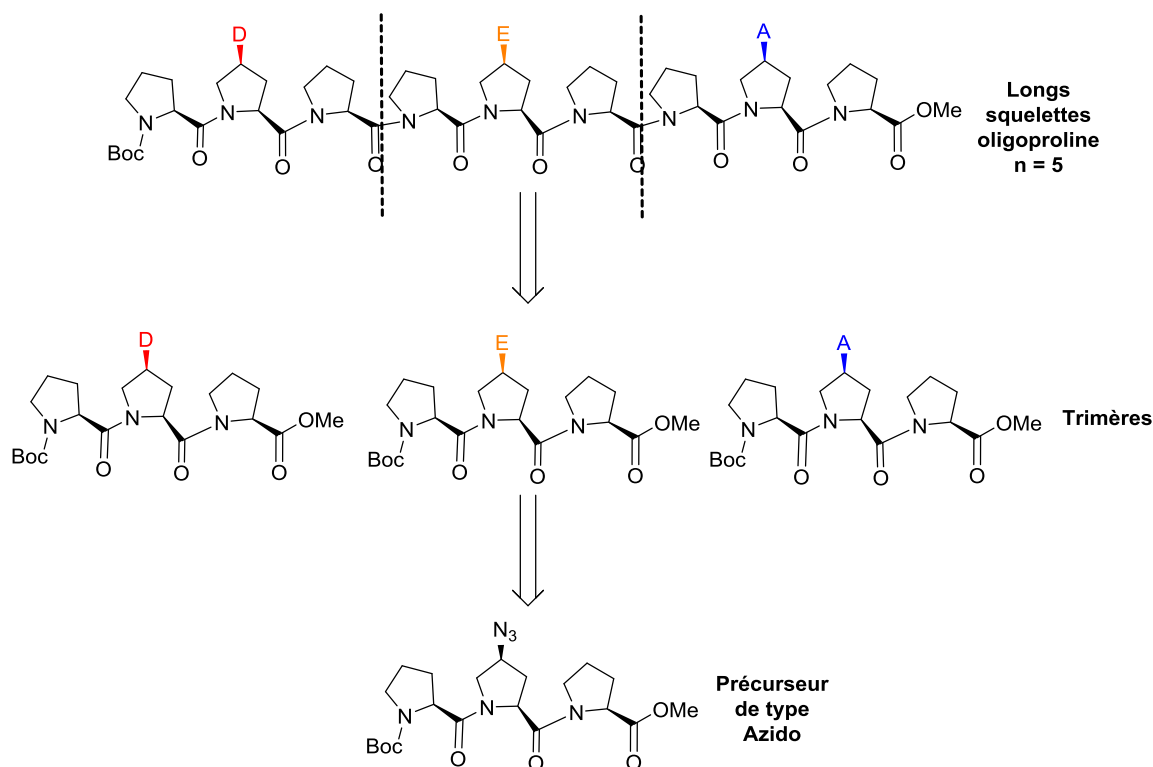


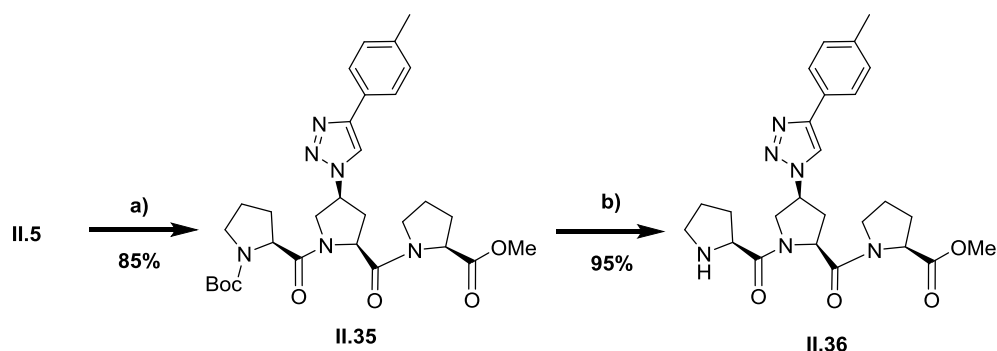
Figure II.33 : Rétro-synthèse des molécules longues (n = 5).

Ce bloc trimérique « espaceur » a été fonctionnalisé avec une fonction p-tolyl pour en faciliter sa purification et servir de sonde RMN. Le p-tolyl a été choisi pour sa facilité d'introduction et de déprotection aux différentes extrémités N- et C-terminale. De plus, les trimères chromophoriques ont déjà été obtenus lors de la synthèse de la molécule de référence. Cette stratégie nous a permis d'obtenir n = 5 et permet d'envisager des squelettes de plus en plus longs comme n = 8 et 11.

### III.4.1. Synthèse de l'espaceur

Le composé **II.35** est obtenu par une réaction de cyclo-addition 1,3-dipolaire (Voir schéma II.21) entre le trimère azido **II.5** et le p-tolylacétylène commercial, avec un bon rendement de 85 % après purification sur colonne de silice. Le composé déprotégé en position N-terminale **II.36** est obtenu, avec 3 équivalents de TFA dans le dichlorométhane avec un rendement de 95 % après purification.

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades



**Schéma II.21** : Synthèse et déprotection sélective du composé **II.35**. a) **II.5** (1 éq.), p-tolylacétylène (1 éq.), CuBrSMe<sub>2</sub> (0,1 éq.), THF, t.a., 15h. b) **II.35** (1 éq.), TFA (3 éq.), DCM, 2h à 0°C, 3h à t.a..

L'utilisation de substituant p-tolyl-triazole regroupe de nombreux avantages pratiques :

- facilité d'introduction.
- visible sous lampe UV ( $\lambda = 254$  nm), ce qui facilite le suivi de la purification sur colonne de silice par rapport à l'utilisation du révélateur ninhydrine.
- purification par recristallisation aisée dans un milieu THF/pentane.
- très stable dans des conditions acides fortes (TFA).
- signaux RMN facilement distinguables.

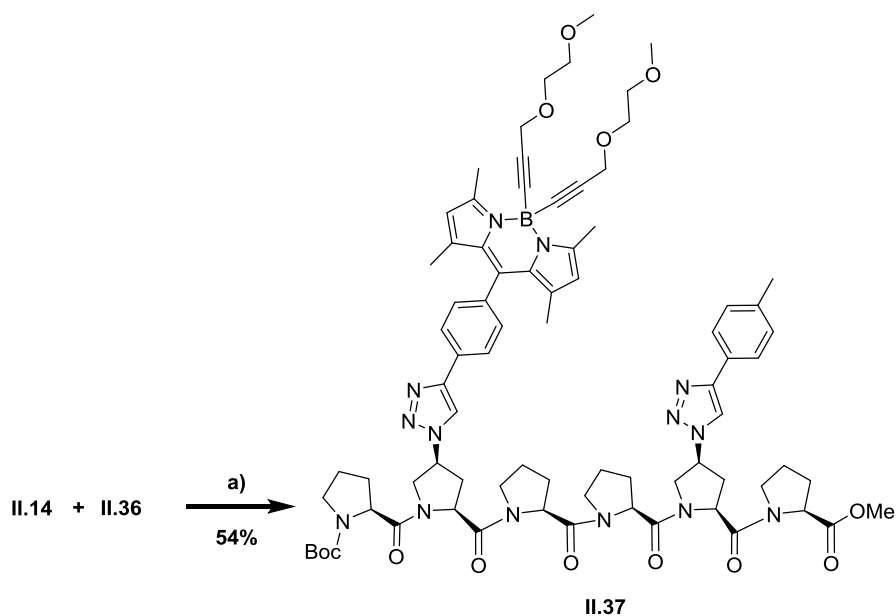
Les composés **II.35** et **II.36** ont été caractérisés par RMN et HRMS. La purification aisée de ces intermédiaires est encourageante pour envisager la synthèse de dyades comportant plusieurs tours d'hélice entre les chromophores.

### III.4.2. Synthèse de la molécule n=5

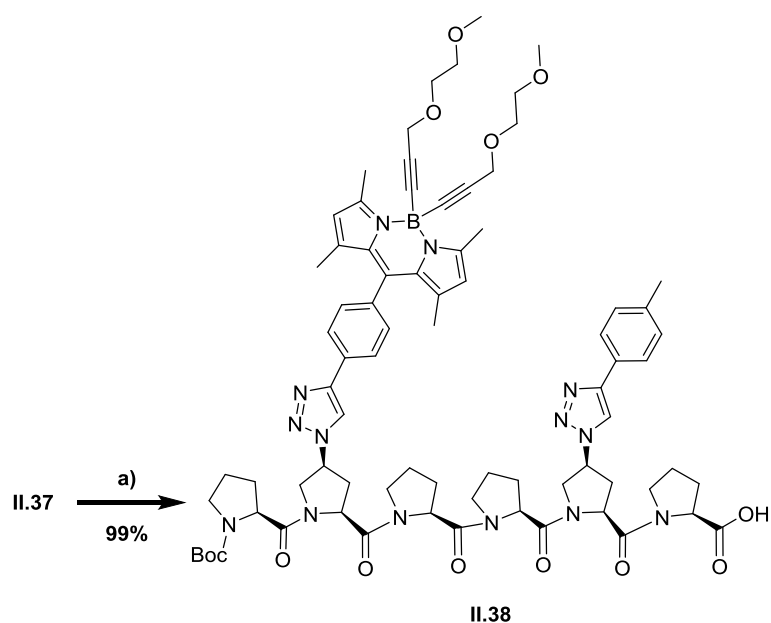
La synthèse de la molécule cible ( $n = 5$ ), fait intervenir une réaction de couplage peptidique intermédiaire entre le composé **II.14** et **II.36** (Voir Schéma II.22). L'hexamère **II.37** est obtenu avec un excellent rendement de 57 %. Ce haut rendement peut être expliqué par l'excellente pureté du composé **II.36** (peu de réactions secondaires lors de la N-déprotection) engagé dans le couplage peptidique.

La seconde étape pour l'obtention de la molécule cible ( $n = 5$ ), est la saponification du composé **II.37** en composé **II.38** (Voir Schéma II.23) avec un rendement quantitatif après extraction.

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades



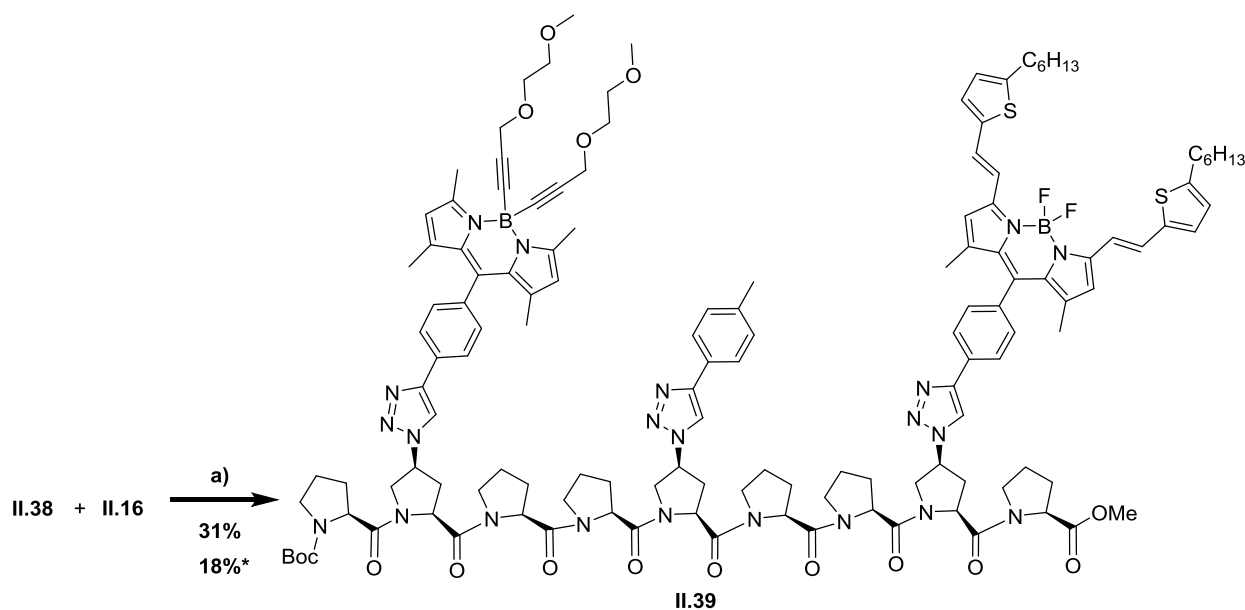
**Schéma II.22 :** Synthèse du composé **II.37**. a) EDCI (2 éq.), **II.14** (1 éq.), **II.36** (1 éq.), HOBt (1,5 éq.), DIEA (5 éq.), DCM, t.a., 15h.



**Schéma II.23 :** Saponification de **II.37**. a) **II.37** (1 éq.), NaOH (2,5 éq.), THF/MeOH/H<sub>2</sub>O :5:5:1, t.a., 2h.

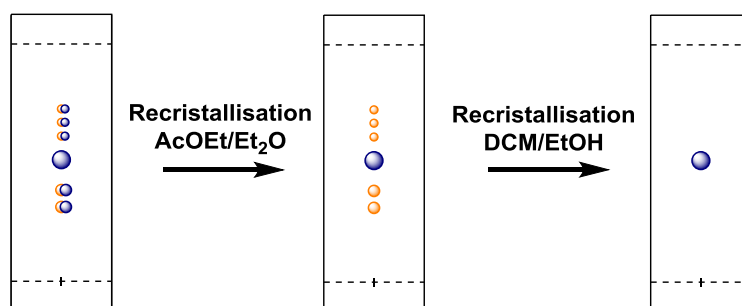
La dernière étape pour l'obtention de la molécule cible ( $n = 5$ ) est le couplage peptidique de l'hexamère **II.38** et du trimère **II.16** (Voir Schéma II.24) avec un rendement de l'ordre de 31 % après purification. Cependant des problèmes de purification, ont été révélés sur plaques CCM.

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades



**Schéma II.24** : Synthèse du composé **II.39**. a) EDCI (2 éq.), **II.38** (1 éq.), **II.16** (1 éq.), HOBT (1,5 éq.), DIEA (5 éq.), DCM, t.a., 15h.

Pour obtenir des mesures photo-physiques correctes, une succession de recristallisations a du être effectuée (Voir Figure II.34). Les impuretés bleues, provenant des résidus du composé bis-thiényl-styryl BODIPY, ont été éliminées via une recristallisation par diffusion de l'éther dans l'acétate d'éthyle. Ces impuretés proviennent des résidus de dégradation lors de la déprotection du composé **II.16** par le TFA. Dans un second temps, une recristallisation par évaporation du dichlorométhane dans l'éthanol a permis d'extraire toutes les impuretés dues aux dégradations du tétraméthyl BODIPY. Le composé **II.39** est finalement obtenu pur pour des caractérisations photo-physiques avec un rendement final de 18 %.



**Figure II.34** : CCMs des recristallisations successives du composé **II.39**.

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades

### III.5. Conclusion

Le composé **II.17** a servi de référence pour mettre au point les différentes réactions : couplage peptidique, cyclo-addition 1,3-dipolaire et déprotections sélectives. L'obtention de ce produit est encourageante pour envisager des dyades de longueurs désirées et a permis d'attribuer les différents signaux en RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  utiles pour des études ultérieures. De plus, les sondes BODIPYs contenant une fonction alcyne vraie ont été obtenues.

L'obtention de la molécule finale ( $n = 2$ ) montre qu'une stratégie basée sur des blocs trimériques est efficace. De plus, les chromophores semblent être plus ou moins compatibles avec les différentes réactions mises en jeu pour obtenir la molécule finale. L'organisation spatiale de la molécule finale ( $n = 2$ ), dans le cas où la conformation est de type PPII, devrait placer les deux chromophores l'un en face de l'autre. À partir de ce modèle, plusieurs stratégies ont été mises en place afin de faire varier le nombre de prolines intercalées entre les chromophores complémentaires.

La famille des composés à courts squelettes (**II.27** et **II.28**) n'a pas été obtenue. La présence d'impuretés dans les produits N-déprotégés lors du couplage et la trop forte proximité entre les deux chromophores pourrait expliquer le frein pour l'obtention de ces molécules. Néanmoins la conception de blocs dimériques est une ouverture vers la conception de dyades chromophoriques comportant peu de résidus prolines intercalées entre les chromophores et permettrait d'étudier des transferts d'énergie à courtes distances.

Pour les squelettes intermédiaires, la synthèse est un succès. L'utilisation d'une synthèse itérative à partir du bloc trimérique donneur a permis d'obtenir les analogues tétramériques et pentamériques qui, après couplage peptidique, mènent aux molécules cibles. Ceci permet d'envisager des tiers de tours sur des dyades comprenant deux tours d'hélices. Pour finir, une stratégie à blocs trimériques espaceurs va permettre d'introduire une orientation face à face entre les chromophores à  $n$ -tour.

Les dyades finales vont également pouvoir être purifiées sur colonne chromatographiques suivies de recristallisations successives pour permettre des études photo-physiques fondées. Les trimères chromophoriques, ainsi que les dyades cibles ont été étudiés en spectroscopie UV-visible dans le but d'étudier les transferts d'énergie.

## IV. Analyse spectroscopique

Les dyades cibles, ainsi que les trimères chromophoriques ont été étudiés en spectroscopie UV-visible dans le THF, le propylène glycol et l'acétonitrile. Les mêmes comportements sont observés dans ces différents solvants. De ce fait, uniquement les résultats spectroscopiques obtenus dans le THF seront présentés.

### IV.1. Analyse spectroscopique des trimères

Le composé **II.13**, dans le THF, présente (Voir Figure II.35), comme tous les dérivés BODIPYs, une bande d'absorption fine à 500 nm avec un épaulement à 470 nm. Cette absorption est caractéristique de la transition  $S_0 \rightarrow S_1$  avec un coefficient d'absorption molaire maximal de  $80500 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ . Une seconde bande d'absorption moins intense est observée vers 350 nm correspondant à la transition  $S_0 \rightarrow S_2$ .<sup>84</sup> L'émission, avec un maximum à 510 nm est l'image miroir de la transition  $S_0 \rightarrow S_1$  indiquant que l'émission est issue d'un même état excité. La superposition du spectre d'excitation avec le spectre d'absorption montre que l'espèce majoritaire est l'espèce émettrice, ainsi qu'une absence d'agrégats.

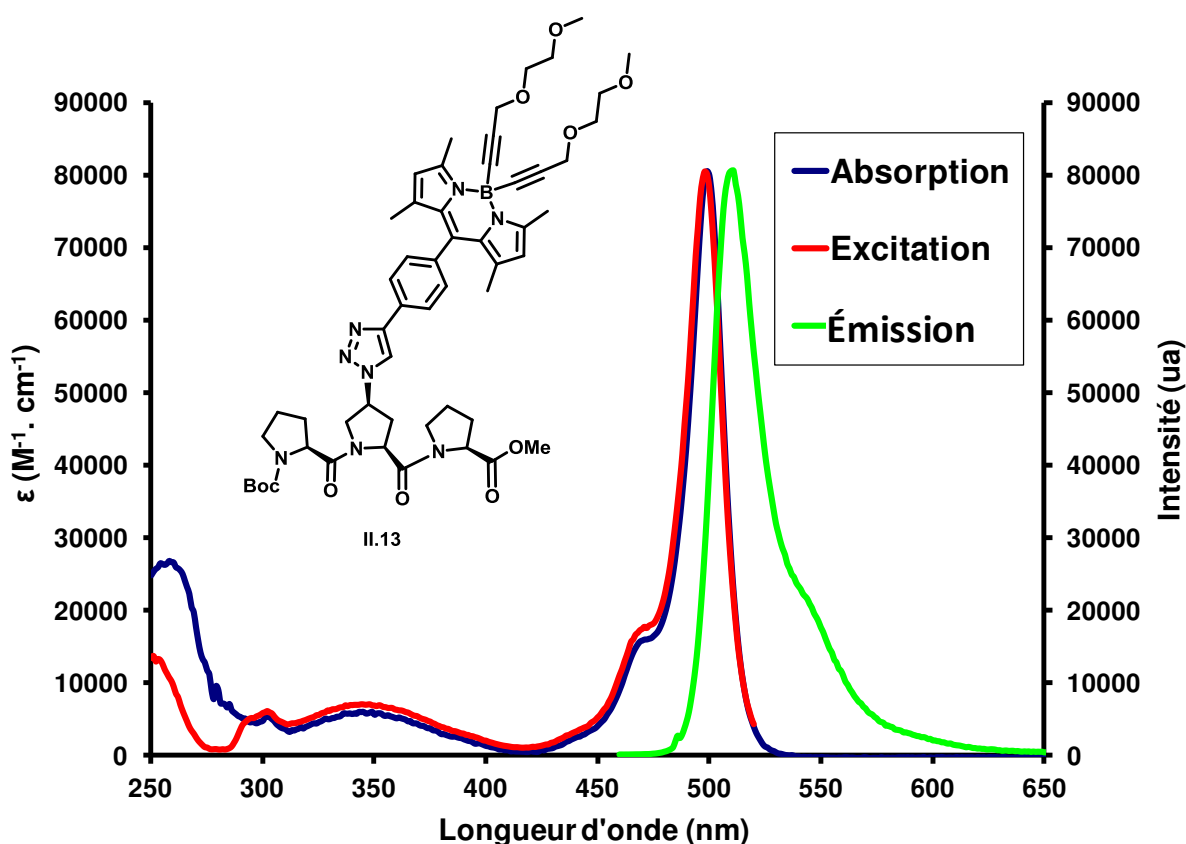


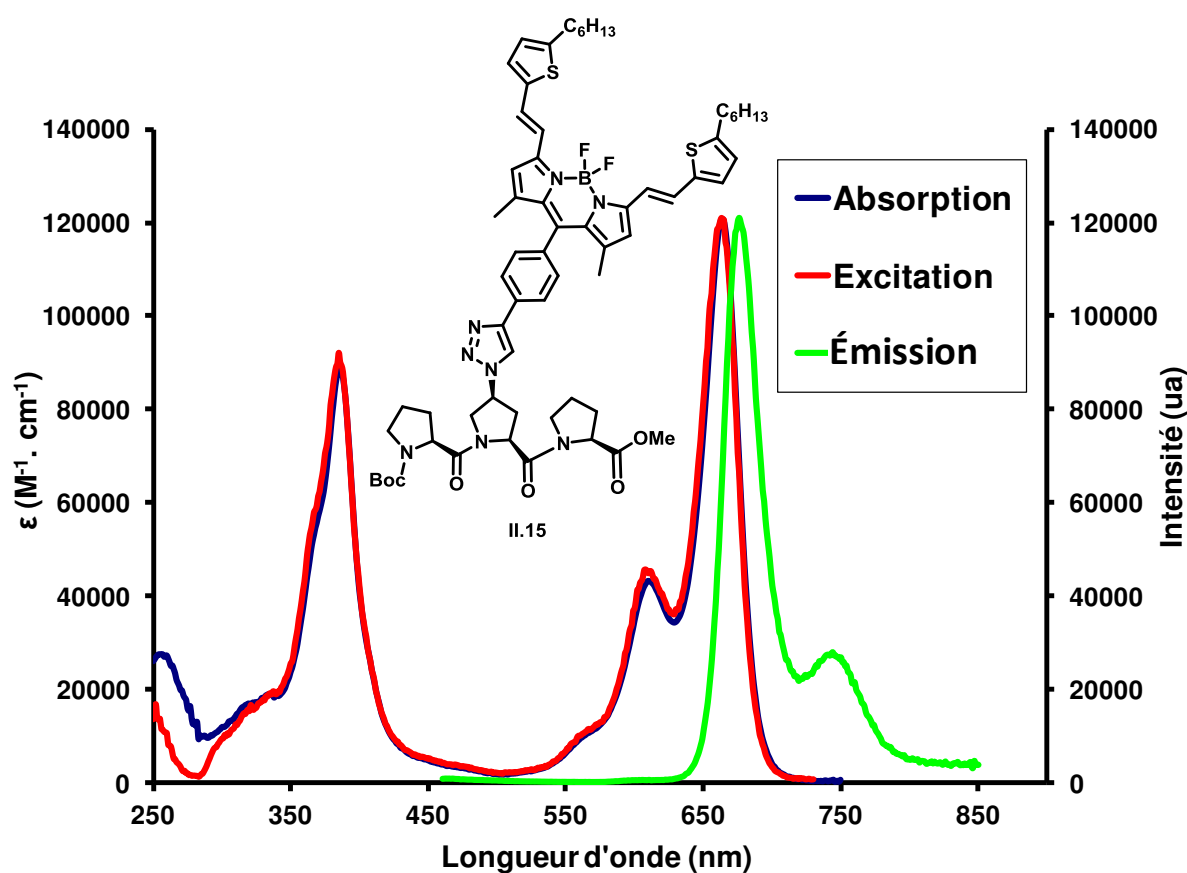
Figure II.35 : Spectre d'absorption ( $c = 6.10^{-5} \text{ M}$ ), d'émission ( $\lambda_{\text{exc}} = 486 \text{ nm}$ ,  $c = 6.10^{-6} \text{ M}$ ) et d'excitation ( $\lambda_{\text{em}} = 550 \text{ nm}$ ,  $c = 6.10^{-6} \text{ M}$ ) du composé **II.13** dans le THF à  $25^\circ\text{C}$ .



## Chapitre II : Synthèse des premières dyades

Le rendement quantique ( $\Phi = 65\%$ ) et le temps de vie de l'état excité ( $\tau = 3,8$  ns) du composé **II.13** sont parfaitement en adéquation avec les données de la littérature sur le tétraméthyl BODIPY.<sup>85</sup>

Pour le composé **II.15** (Voir figure II.36), deux bandes d'absorptions sont présentes. La première bande à 665 nm présentant un épaulement à 608 nm correspond à la transition  $S_0 \rightarrow S_1$  et la seconde bande présente à 384 nm correspond à la transition  $S_0 \rightarrow S_2$  accompagnée d'une contribution des unités styryls à 340 nm. Le spectre d'émission présente un maximum à 678 nm avec un épaulement à 744 nm, correspondant à l'image miroir de la transition  $S_0 \rightarrow S_1$ . Le spectre d'excitation recouvre également le spectre d'absorption.



**Figure II.36** : Spectre d'absorption ( $c = 4.10^{-5}$  M), d'émission ( $\lambda_{exc} = 610$  nm,  $c = 4.10^{-6}$  M) et d'excitation ( $\lambda_{em} = 740$  nm,  $c = 4.10^{-6}$  M) du composé **II.15** dans le THF à 25°C.

Le rendement quantique ( $\Phi = 33\%$ ) et le temps de vie de l'état excité ( $\tau = 3,6$  ns) du composé **II.15** sont parfaitement en adéquation avec les données de la littérature sur le bis thiényl-styryl BODIPY.<sup>73</sup>

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades

L'augmentation de la délocalisation électronique entre le composé **II.13** et **II.15** permet de déplacer les longueurs d'onde d'absorption et d'émission des composés vers de faibles énergies. Les propriétés photo-physiques des BODIPYs ainsi que de leurs analogues greffés sont similaires, ce qui indique que le greffage du chromophore de type BODIPY sur le squelette oligoproline n'a aucune influence sur le comportement photo-physique du chromophore.

Les valeurs photo-physiques ont été retranscrites dans le tableau suivant :

Composés	Absorption	Luminescence				
	$\lambda_{\max}/\text{nm}$ ( $\epsilon/\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ )	$\lambda_{\max}$ /nm	$\Phi_{\text{em}}$	$\tau$ /ns	$k_r^{c)}/$ $10^8 \text{ s}^{-1}$	$k_{\text{nr}}^{d)}/$ $10^8 \text{ s}^{-1}$
<b>II.13</b>	470 (16000)	510	65% <sup>a)</sup>	3,8	1,8	0,9
	499 (80000)					
<b>II.15</b>	665 (120000)	744	33% <sup>b)</sup>	3,6	0,91	1,9
	608 (42000)					
	384 (87000)					

**Tableau II.2 :** Propriétés photo-physiques de **II.13** et **II.15** dans le THF. a) Le rendement quantique de fluorescence a été déterminé en utilisant la Cresyl violet comme référence ( $\Phi = 0,5$  dans EtOH,  $\lambda_{\text{ex}} = 546$  nm). b) Le rendement quantique de fluorescence a été déterminés en utilisant un BODIPY comme référence ( $\Phi = 0,49$  dans DCM,  $\lambda_{\text{ex}} = 650$  nm). c). La constante de désexcitation radiative  $k_r$  a été calculée suivant la formule  $k_r = \frac{\Phi}{\tau}$ . d) La constante de désexcitation non radiative a été calculée

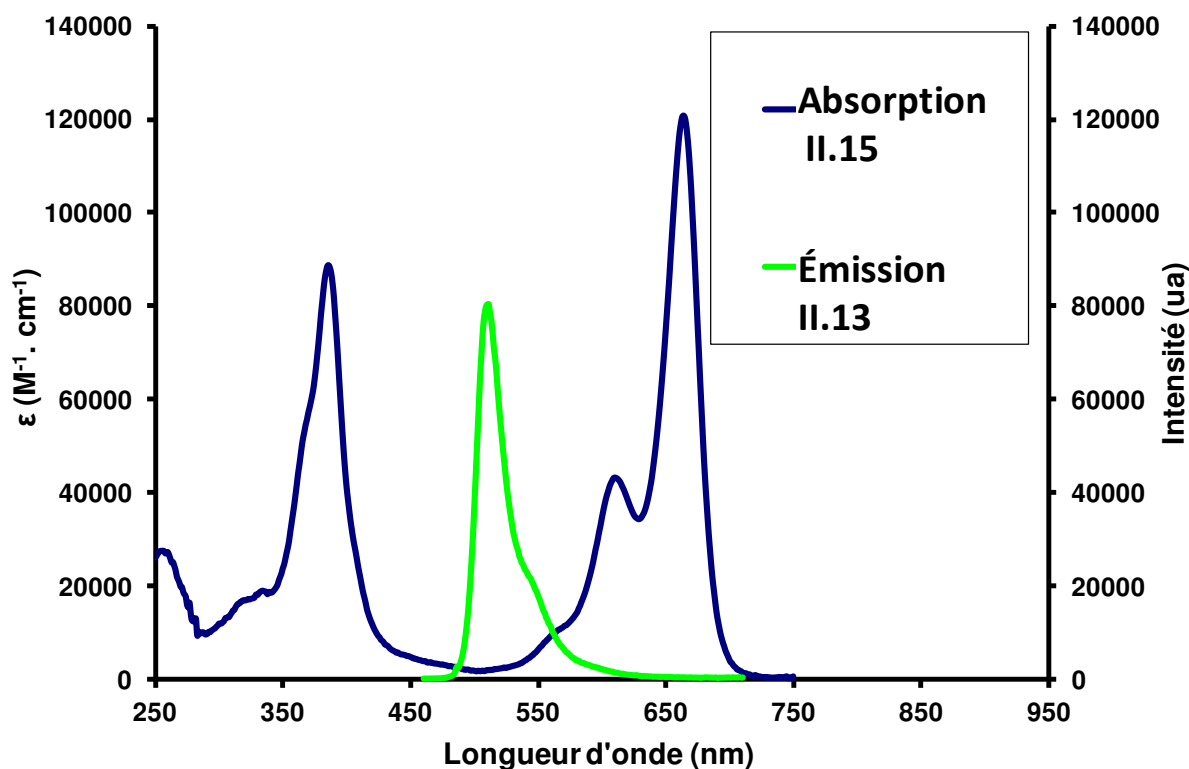
$$\text{suivant la formule } k_{\text{nr}} = \frac{1-\Phi_{\text{F}}}{\tau}.$$

Le spectre d'émission du donneur **II.13** recouvre partiellement le spectre d'absorption de l'accepteur **II.15** (Voir Figure II.37). Un transfert d'énergie est donc possible entre ces deux composés. Avec les approximations suivantes :

- le transfert d'énergie s'effectue entre les transitions  $S_1 \rightarrow S_0$  d'émission du donneur et  $S_0 \rightarrow S_1$  d'absorption de l'accepteur.
- une orientation équiprobablement colinéaire et anti colinéaire entre ces dipôles.

une estimation de l'efficacité du transfert d'énergie entre le module donneur vers le module accepteur a été réalisée grâce au logiciel PhotoChemCAD V.2.1.,<sup>86</sup> donnant un rayon de Förster de l'ordre de 32 Å. ( $K^2 = 1$ )

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades



**Figure II.37** : Spectre d'émission ( $\lambda_{\text{exc}} = 550 \text{ nm}$ ,  $c = 6.10^{-6} \text{ M}$ ) du donneur **II.13** et spectre d'absorption ( $c = 4.10^{-6} \text{ M}$ ) de l'accepteur **II.15** dans le THF à 25°C.

Après avoir présenté les propriétés photo-physiques des trimères contenant les chromophores et démontré qu'un transfert d'énergie est possible entre les deux sous-unités envisagées, l'étude des propriétés photo-physiques des différentes dyades cibles dans le THF va pouvoir être présentée.

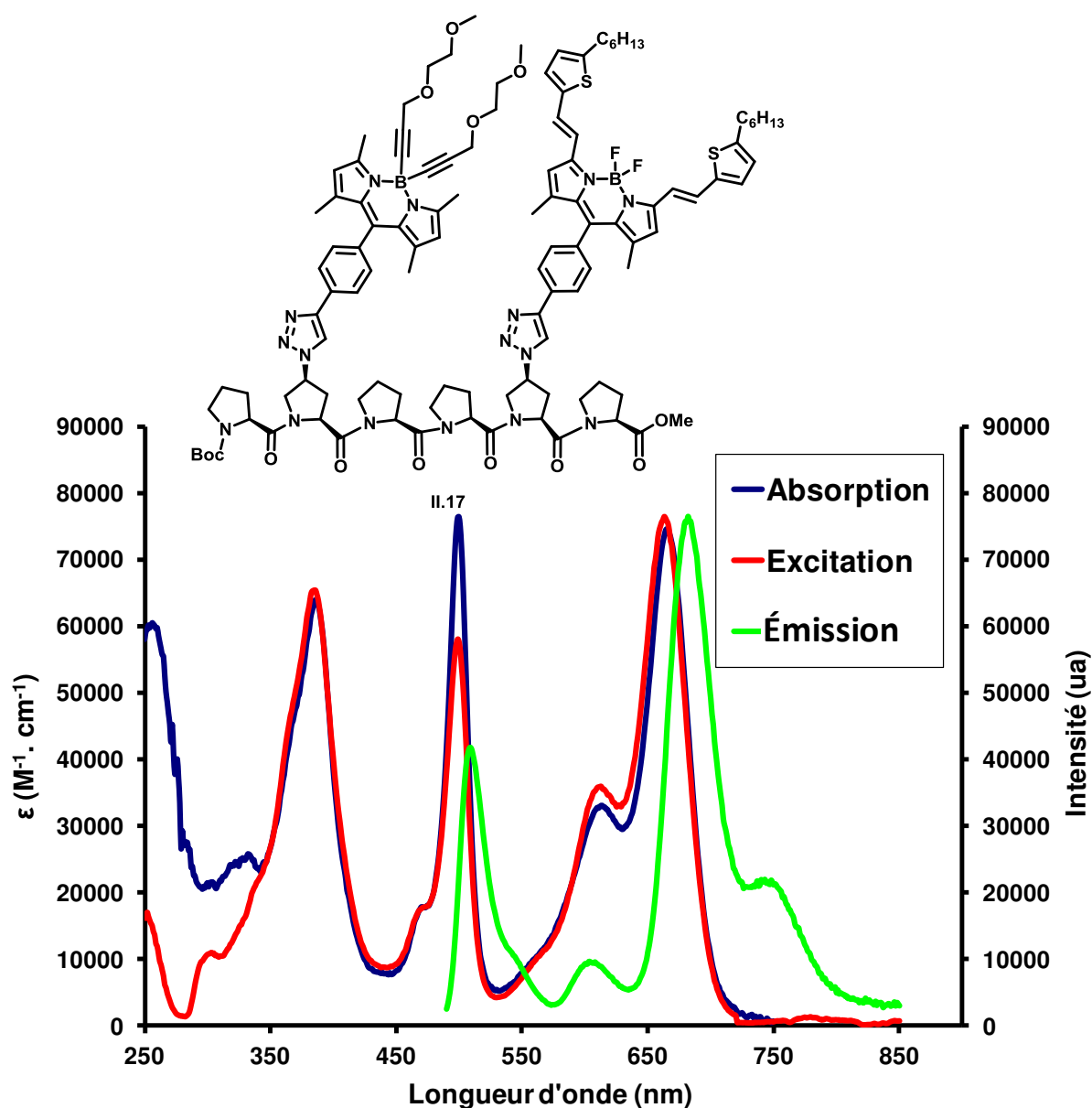
### IV.2. Analyse spectroscopique des dyades

Les dyades cibles présentent les mêmes bandes caractéristiques en émission et en absorption que la dyade de référence ( $n = 2$ ). L'étude photo-physique de la dyade **II.17** ( $n = 2$ ) va également servir de référence pour présenter différents comportements des dyades cibles en absorption et en émission (Voir Figure II.38).

Le spectre d'absorption du composé **II.17** présente plusieurs bandes caractéristiques en absorption. La bande d'absorption fine à 500 nm avec un épaulement à 470 nm est caractéristique de la transition  $S_0 \rightarrow S_1$  de la sous-unité chromophorique tétraméthyl BODIPY.

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades

Les deux bandes d'absorptions correspondant à la sous-unité chromophorique bis thiényl-styryl BODIPY sont également présentes. La bande à 665 nm présentant un épaulement à 608 nm correspond à la transition  $S_0 \rightarrow S_1$  et la seconde bande présente à 384 nm correspond à la transition  $S_0 \rightarrow S_2$ .



**Figure II.38** : Spectre d'absorption ( $c = 2.10^{-5}$  M), d'émission ( $\lambda_{exc} = 470$  nm,  $c = 2.10^{-6}$  M) et d'excitation ( $\lambda_{em} = 730$  nm,  $c = 2.10^{-6}$  M) du composé **II.17** dans le THF à 25°C.

Le spectre d'émission du composé **II.17** montre plusieurs bandes après une excitation à 470 nm. Une première à 508 nm avec un épaulement à 539 nm, une seconde à 604 nm et une troisième à 684 nm avec un épaulement à 753 nm.

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades

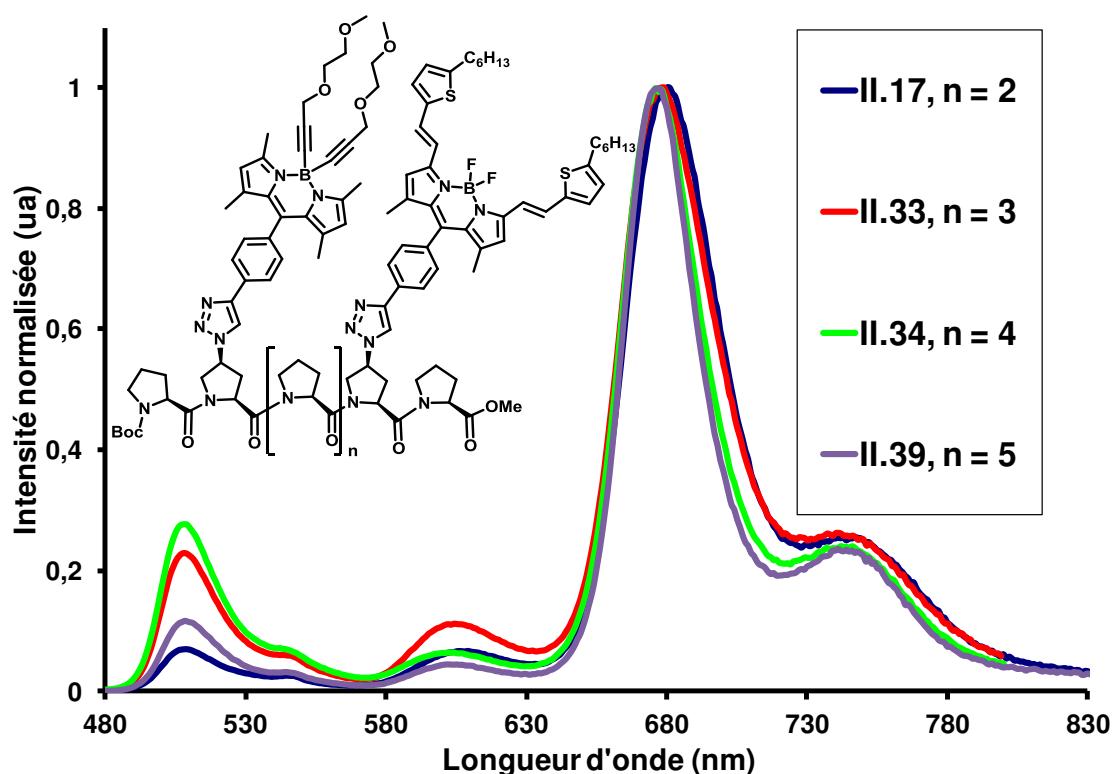
La première bande à 508 nm est caractéristique de l'émission  $S_1 \rightarrow S_0$  de l'unité indépendante tétraméthyl BODIPY. Cette bande peut également correspondre à des unités chromophoriques tétraméthyl BODIPY libre.

La seconde bande d'émission à 604 nm semble montrer la présence d'une impureté, soit de purification soit plus probablement de dégradation de l'unité bis-thiényl-styryl par dégradation de la double liaison, déjà observée au sein du laboratoire lors de précédentes études.

La troisième bande à 684 nm avec un épaulement à 753 nm est caractéristique de la transition  $S_1 \rightarrow S_0$  de la sous unité chromophorique bis-thiényl-styryl BODIPY. Celle-ci correspondant à l'image miroir de la transition  $S_0 \rightarrow S_1$ . La superposition du spectre d'excitation avec le spectre d'absorption n'est pas parfaite montrant qu'une impureté de type tétraméthyl BODIPY libre est présente.

La Figure II.39 présente les spectres d'émissions des dyades obtenues ( $n = 2, 3, 4$  et  $5$ ). La bande d'émission correspondant à la transition  $S_1 \rightarrow S_0$  de la sous-unité bis-thiényl-styryl BODIPY reste inchangée quand  $n$  augmente. La bande d'émission de la transition  $S_1 \rightarrow S_0$  de la sous-unité tétraméthyl BODIPY présente des variations d'intensité non rationalisables avec la variation de la distance entre les deux sous-unités chromophoriques. La variation d'intensité de la bande d'émission à 604 nm renforce l'idée de la présence d'une impureté et/ou de dégradation du système.

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades



**Figure II.39** : Spectres d'émission ( $\lambda_{exc} = 470 \text{ nm}$ ,  $c = 2 \cdot 10^{-6} \text{ M}$ ) des dyades cibles dans le THF à  $25^\circ\text{C}$ .

L'efficacité de transfert d'énergie peut être obtenue à partir de la comparaison des rendements quantiques, ou des temps de vies de l'état excités, entre le donneur présent au sein du système et le donneur seul ( $\Phi_D^0 = 68 \%$  et  $\tau_D^0 = 3,8 \text{ ns}$ ).

$$\Phi_{transfert} = 1 - \frac{\Phi_D}{\Phi_D^0} = 1 - \frac{\tau_D}{\tau_D^0}$$

Équation 14

L'étude des différents temps de vie de fluorescence confirme la présence d'une impureté supplémentaire (Voir Tableau II.3). L'étude de la décroissance d'intensité de fluorescence présente une poly-exponentielle difficile à déconvoluer ne permettant pas d'obtenir des temps de vie corrects.

Dans le cas de la molécule **II.17** ( $n = 2$ ), le temps de vie de l'espèce majoritaire correspondant à l'unité donneuse est supérieur au temps de vie du donneur seul ( $\tau_D^0 = 3,8 \text{ ns}$ ). De plus, pour les dyades  $n = 3$  et  $4$ , une diminution de l'efficacité de transfert n'est pas observée malgré la variation de la distance interchromophorique. Le caractère multi-exponentiel de la décroissance d'intensité de fluorescence de la sous-unité acceptrice des

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades

dyades confirme la présence d'impuretés. Ces résultats ont été comparés avec des calculs exécutés sur PhotochemCAD<sup>86</sup> qui ne prévoit aucune variation du transfert d'énergie à de si courtes distances.

Ref.	n	$\tau_D^a$ /ns	$\tau_A^b$ /ns	$\Phi_{\text{transfert}}$	$\Phi_{\text{théo}}^c$
<b>II.17</b>	2	4,2	3,3	-11%	99%
<b>II.33</b>	3	3,2	3,5	16%	99%
<b>II.34</b>	4	4,0	3,6	-6%	99%
<b>II.37</b>	5	0,7	3,6	82%	99%

**Tableau II.3 :** Efficacités de transferts d'énergie des dyades cibles dans le THF à 25°C à partir des temps de vie à l'état excité. a) Temps de vie de l'état excité de la sous-unité donneuse sein de la dyade ( $\lambda_{\text{em}}=515$  nm). b) Temps de vie de l'état excité de la sous-unité acceptrice au sein de la dyade ( $\lambda_{\text{em}}=677$  nm). c)  $\Phi_{\text{théo}}$  = efficacité du transfert d'énergie calculée à partir de PhotoChemCad en admettant 3,2 Å par résidus proline ( $K^2=1$ ).

Les études de rendement quantiques montrent également qu'aucune relation ne peut être déduite entre la distance entre les sondes et l'efficacité de transfert d'énergie au sein de nos molécules cibles (Voir Tableau II.4). De plus, la variation de l'angle entre les deux chromophores complémentaires est un paramètre supplémentaire influant sur les efficacités de transferts d'énergie.

Ref.	n	$\Phi_D^a$	$\Phi_A^b$	$\Phi_{\text{transfert}}$	$\Phi_{\text{théo}}^c$
<b>II.17</b>	2	0,01	0,32	99%	99%
<b>II.33</b>	3	0,04	0,30	95%	99%
<b>II.34</b>	4	0,04	0,27	95%	99%
<b>II.37</b>	5	0,01	0,27	99%	99%

**Tableau II.4 :** Efficacités de transferts d'énergie des dyades cibles dans le THF à 25°C à partir des rendements quantique ( $\lambda_{\text{exc}} = 470$  nm). a) Rendement quantique de la sous-unité donneuse au sein de la dyade, déterminé en utilisant la Cresyl violet comme référence ( $\Phi = 0,5$  dans EtOH,  $\lambda_{\text{ex}}=546$  nm). b) Rendement quantique de la sous-unité acceptrice au sein de la dyade, déterminé en utilisant le TOME BODIPY comme référence ( $\Phi=0,49$  dans DCM,  $\lambda_{\text{ex}}=650$  nm). c)  $\Phi_{\text{théo}}$  = efficacité du transfert d'énergie calculée à partir de PhotoChemCad en admettant 3,2 Å par résidus proline ( $K^2=1$ ).

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades

Dans un second temps, ces études ont été effectuées dans le propylène glycol et l'acétonitrile favorisant respectivement l'hélice de polyproline de type PPI et l'hélice de polyproline PPII. Comme la même tendance a été observée, la présence éventuelle des deux conformations pouvait être un paramètre supplémentaire pour expliquer le problème de calcul des transferts d'énergie. C'est pour cela que l'analyse des conformations des systèmes oligoproline a été réalisée par l'étude de leur dichroïsme circulaire.

### IV.3. Analyse conformationnelle par dichroïsme circulaire

L'étude de dichroïsme circulaire a été effectuée dans l'acétonitrile. L'acétonitrile permet d'observer les deux hélices grâce à deux bandes caractéristiques : une bande négative à 200 nm pour l'hélice de type PPI et une bande négative à 210 nm pour l'hélice de type PPII. Malheureusement, ces études n'ont pas été effectuées dans des solvants favorisant l'hélice de type PPI (propylène glycol, n-propanol) vis-à-vis d'un seuil d'observation limité à 220 nm.

Les dyades cibles, ainsi que le trimère donneur **II.13**, ont été étudiés par dichroïsme circulaire dans l'acétonitrile aux concentrations suivantes :

Ref.	n	c (M)
<b>II.13</b>	/	$4,1 \cdot 10^{-5}$
<b>II.17</b>	2	$2,5 \cdot 10^{-5}$
<b>II.33</b>	3	$1,5 \cdot 10^{-5}$
<b>II.34</b>	4	$2,2 \cdot 10^{-5}$
<b>II.37</b>	5	$1,8 \cdot 10^{-5}$

**Tableau II.5** : Concentration des dyades cibles pour le dichroïsme circulaire dans CH<sub>3</sub>CN.

les spectres (voir Figure II.40) présentent simultanément les deux bandes négatives à 200 nm et 210 nm caractéristiques des deux conformères de type PPI et PPII et une bande positive à 230 nm caractéristique de la conformation de type PPII. Ces spectres de dichroïsme circulaire informent de la présence conjointe des deux types de conformation en solution. Cette dualité peut être problématique pour la caractérisation des transferts d'énergie.



## Chapitre II : Synthèse des premières dyades

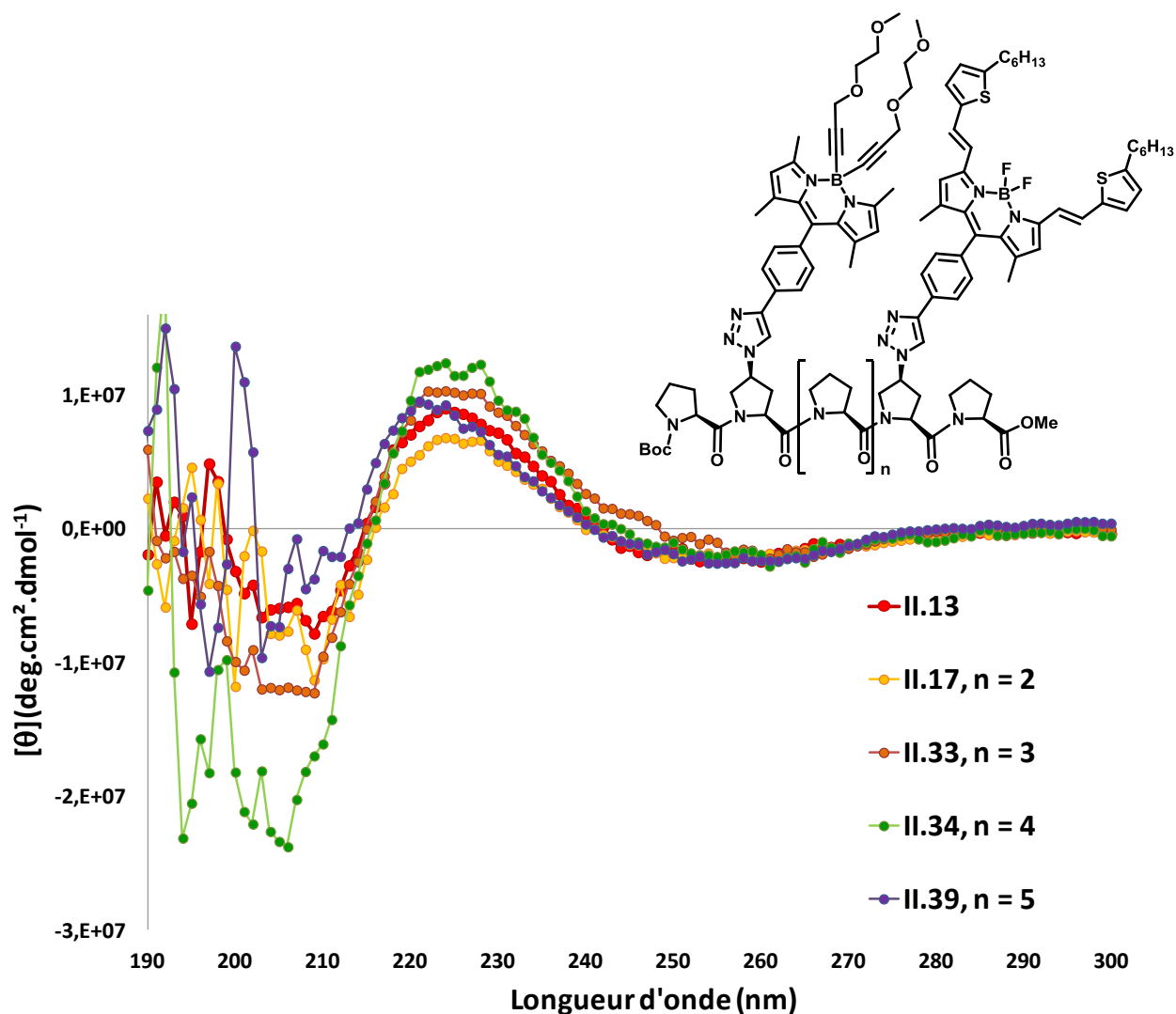


Figure II.40 : Dichroïsme circulaire des dyades cibles dans  $\text{CH}_3\text{CN}$  à 25 °C.

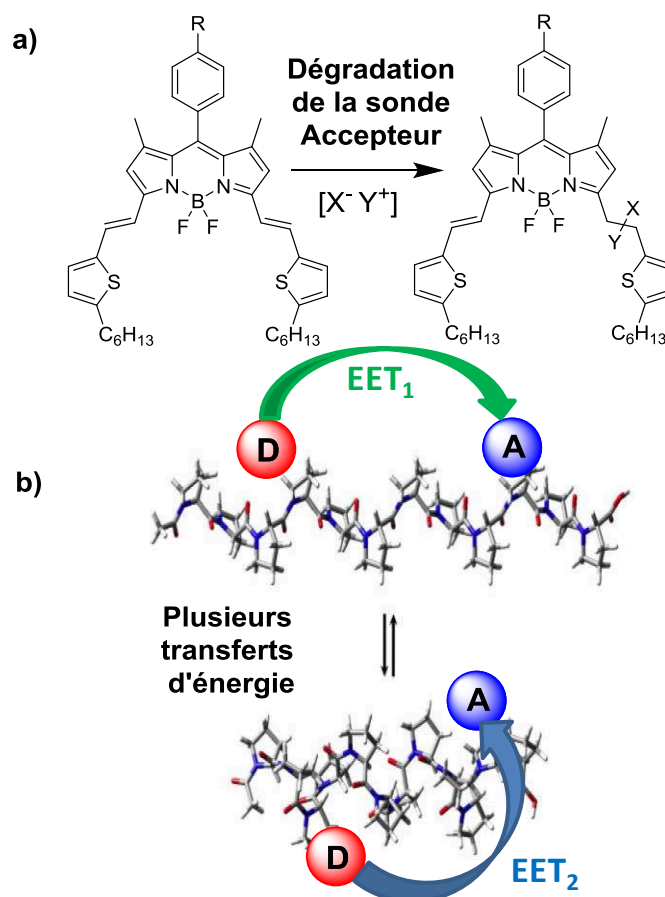
Une variation des spectres de dichroïsme circulaire est observée lors de l'augmentation du nombre de résidus prolines intercalées entre les deux chromophores. Aucune tendance ne peut être dégagée de ces informations. Dans notre cas, l'augmentation de la longueur du squelette ne suffit pas à augmenter la proportion d'une hélice par rapport à une autre.

### IV.4. Conclusion

L'étude photo-physique a mis à jours trois problèmes majeurs au sein des dyades cibles envisagées (Voir Figure II.41):

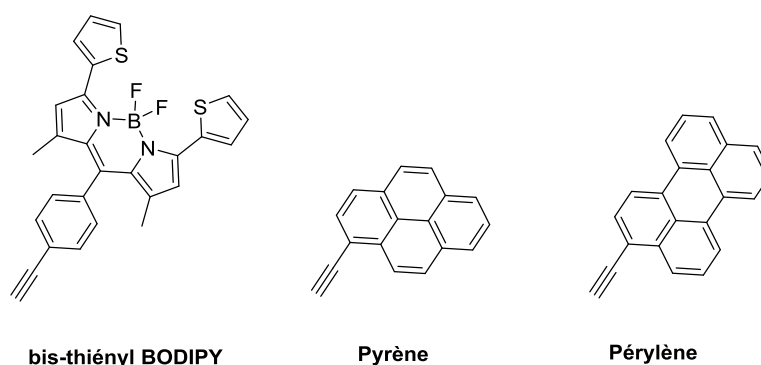
- instabilités des chromophores de type bis-thiényl-styryl BODIPYs.
- présence conjointe des deux types de conformations de types PPI et PPII.
- problème de purification des dyades.

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades



**Figure II.41 :** Problèmes présents au sein des dyades cibles. a) Dégradation du chromophore. b) présence conjointe des deux types de conformère.

Pour le premier point, d'autres trimères ont été synthétisés. Le premier bloc repose sur l'élaboration d'un composé bis-thiényl BODIPY, a priori, plus stable en solution et vis-à-vis de la N-déprotection. Dans un second temps, des blocs ayant pour chromophores des polyaromatiques (pyrène, pérylène) ont été synthétisés. Ces trimères peuvent présenter de bonnes stabilités. Ces blocs ont comme précurseurs les alcynes de Bis-thiényl BODIPY, de pyrène et de pérylène (Voir Figure II.42). La variété des chromophores greffés va permettre d'envisager plusieurs dyades comprenant différents couples Donneur/Accepteur.



**Figure II.42 :** Chromophore alcynes précurseurs des nouveaux trimères.

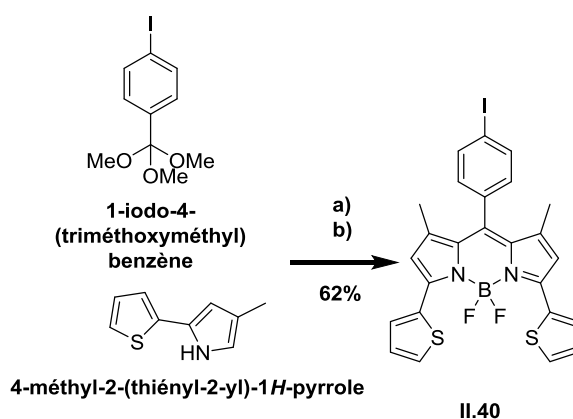
## Chapitre II : Synthèse des premières dyades

Pour le second point, les chapitres III et IV traiteront des stratégies pour obtenir des dyades chromophoriques avec un seul type de conformation de type PPII dans tous les solvants et dans toutes les conditions de l'étude. L'utilisation du bis-thiényl-styryl BODIPY impliquant nombreuses dégradations lors de l'étape de déprotection et en solution ne sera pas poursuivie.

## V. Résolution des problèmes

### V.1. Synthèse de nouveaux trimères

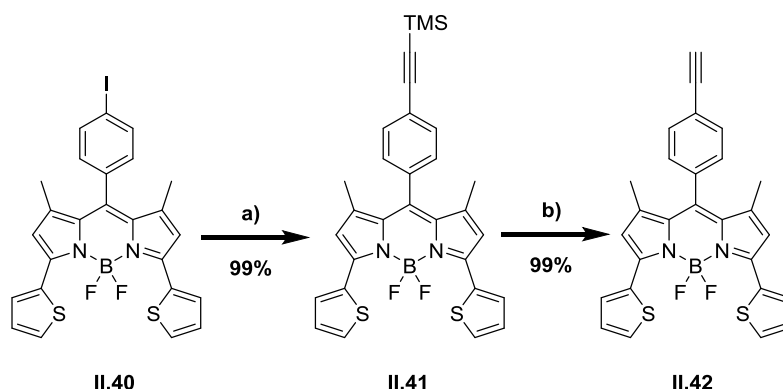
La synthèse d'un second chromophore accepteur a été envisagée. Le bis-thiényl BODIPY est obtenu à partir d'une synthèse entre un ortho ester de méthyle (le 1-iodo-4-(triméthoxyméthyl)benzène)<sup>87</sup> et le 4-méthyl-2-(thiényl-2-yl)-1H-pyrrole<sup>88</sup> développée au laboratoire par une voie originale (Voir Schéma II.25).<sup>89</sup> Il est à noter que l'utilisation d'un ortho ester conduit à un rendement deux fois plus élevé de 62%, comparativement à la synthèse à partir d'un chlorure d'acyle.



**Schéma II.25 :** Synthèse du bis-thiényl BODIPY II.40. a) ortho ester (1 éq.) pyrrole (2 éq.), TFA (1 éq.), DCM, t.a., 2h30. b) Et<sub>3</sub>N (6 éq.), BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> (8 éq.), DCM, t.a., 15h.

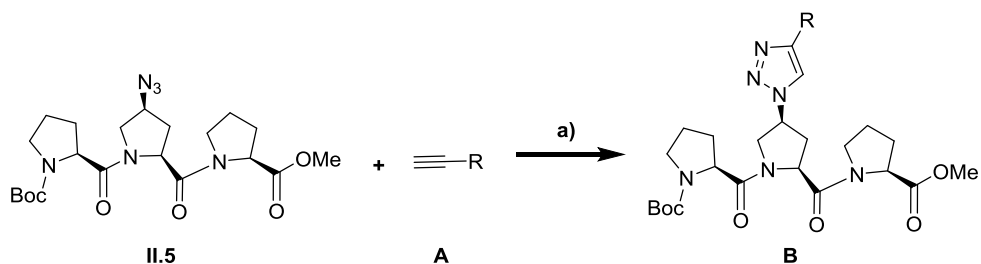
Tout comme les autres dérivés alcyne vrai, le composé II.42 est obtenu par couplage de Sonogashira entre II.40 et le triméthylsilylacétylène, suivi d'une déprotection du groupement silyle (Voir Schéma II.26). Ces deux étapes sont quantitatives à partir du dérivé iodé.

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades



**Schéma II.26 :** Synthèse de l'alcyne de bis-thiényl BODIPY **II.42**. a) **II.40** (1 éq.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,1 éq.), CuI (0,1 éq.), triméthylsilylacétylène (2 éq.), Et<sub>3</sub>N/THF, 80°C., 15h. b) **II.41** (1 éq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 éq.), THF/MeOH/Eau 5:5:1, t.a., 2h.

Le trimère contenant le bis-thiényl BODIPY **II.43** est obtenu, suivant le mode opératoire précédemment décrit, avec des rendements de l'ordre de 95 % (Voir schéma II.27) après purification. Pour les trimères poly-aromatiques, de type pyrène et pérylène, aucune réaction n'est observée dans ces conditions. Uniquement les produits de départ sont récupérés après purification. Ceci peut être en partie expliqué par l'insolubilité des composés poly-aromatiques (pyrène et pérylène).



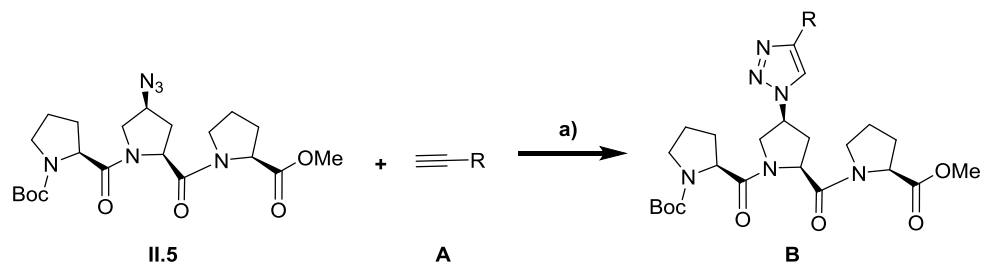
Alcynyle A	Trimère B	R	Rendement
<b>II.42</b>	<b>II.43</b>	bis-thiényl BODIPY	95%
<b>Pyrène-H</b>	<b>II.44</b>	Pyrène	/
<b>Pérylène-H</b>	<b>II.45</b>	Pérylène	/

**Schéma II.27 :** Cyclo-addition 1,3-dipolaire de **II.5**. a) **II.5** (1 éq.), **II.43** (1 éq.), CuBr.SMe<sub>2</sub> (0,1 éq.), THF, t.a., 15h.

Pour les trimères poly-aromatiques, d'autres conditions opératoires décrites dans la littérature<sup>90</sup> ont été employées lors de la cyclo-addition 1,3-dipolaire de composé pyrène sur des dérivés azido-proline avec un rendement de 57 %. Ont été utilisés comme catalyseur le CuI et comme base la DIEA (Voir Schéma II.28). Le changement des conditions de solvant (acétonitrile à reflux pendant une nuit) permet de solubiliser les alcynes poly-aromatiques et

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades

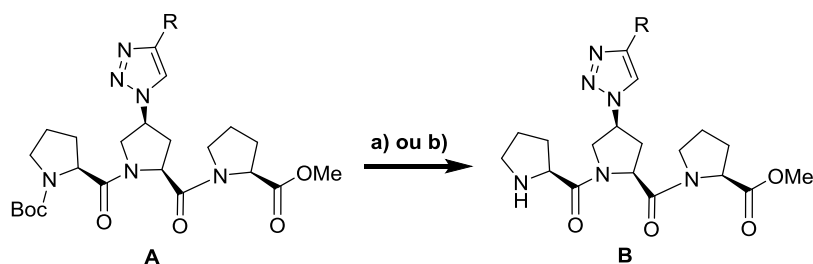
ainsi d'obtenir les composés espérés avec de bons rendements de 60 à 80 % après purification.



Alcyne A	Trimère B	R	Rendement
<b>Pyrène-H</b>	<b>II.44</b>	Pyrène	80%
<b>Pérylène-H</b>	<b>II.45</b>	Pérylène	63%

**Schéma II.28** : Cyclo-addition 1,3-dipolaire entre **II.5** et des alcynes poly-aromatiques. a) **II.5** (1 éq.), **A** (1 éq.), CuI (0,15 éq.), DIEA (2 éq.), CH<sub>3</sub>CN, 80°C., 15h.

Ces composés sont déprotégés en position N-terminale avec BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> ou du TFA (Voir Schéma II.29). **II.46** est obtenu avec peu d'équivalents d'acide de Lewis du fait de son instabilité au milieu acide fort. Pour les composés **II.47** et **II.48**, cinquante équivalents de TFA dans le dichlorométhane, permettent d'obtenir les trimères N-déprotégés avec des rendements de l'ordre de 90 % après précipitation à l'éther (Voir Schéma II.29) sans trace de dégradation.



Conditions réactions	Trimère A	Trimère B	R	rendement
<b>a)</b>	<b>II.43</b>	<b>II.46</b>	bis-thiényl BODIPY	92%
<b>b)</b>	<b>II.44</b>	<b>II.47</b>	Pyrène	92%
<b>b)</b>	<b>II.45</b>	<b>II.48</b>	Pérylène	90%

**Schéma II.29** : Déprotections sélectives des trimères. a) **A** (1 éq.), TFA (5 éq.), DCM, 1h à 0°C, 3h à t.a.. b) **A** (1 éq.), TFA (50 éq.), DCM, 1h à 0°C, 3h à t.a..

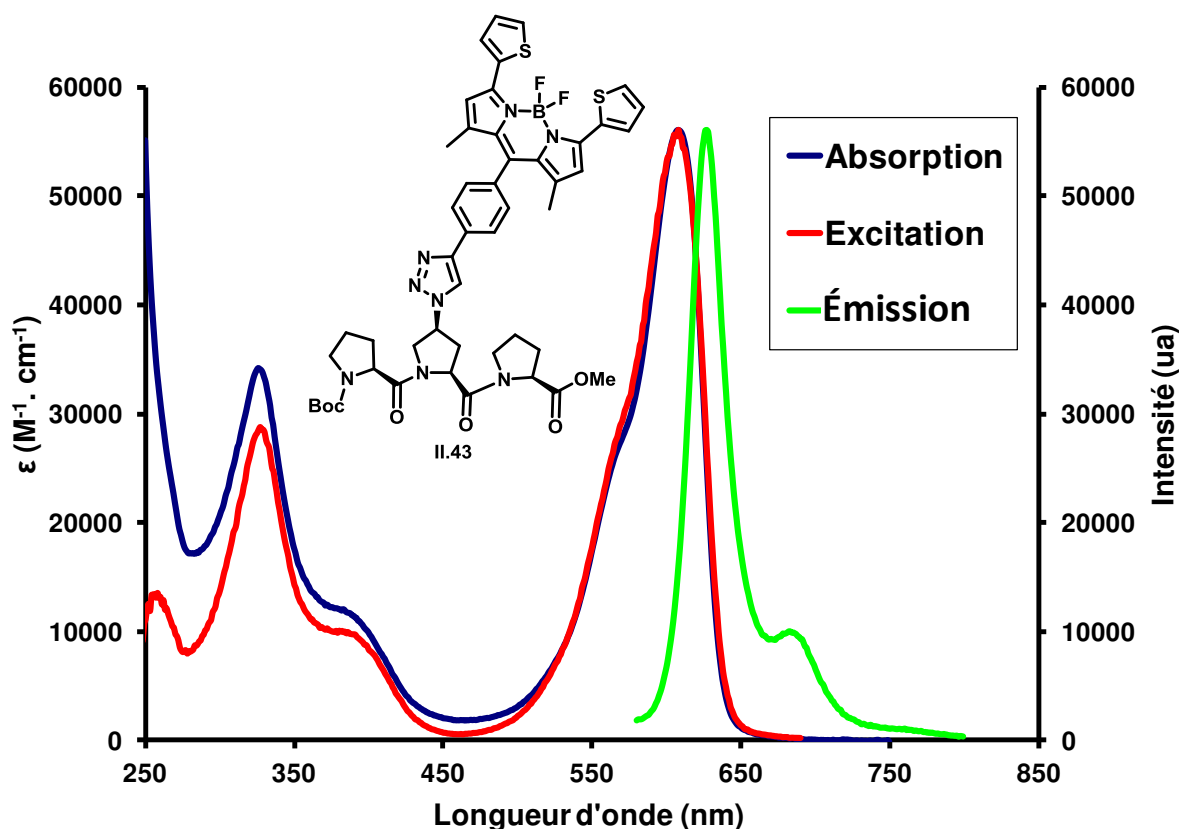
## Chapitre II : Synthèse des premières dyades

Les trimères contenant les chromophores désirés et stables aux déprotections sélectives va permettre, dans la mesure du possible, d'obtenir des dyades plus chemo et photo-stables en solution pour des études photo-physiques.

### V.2. Analyse spectroscopique des nouveaux trimères

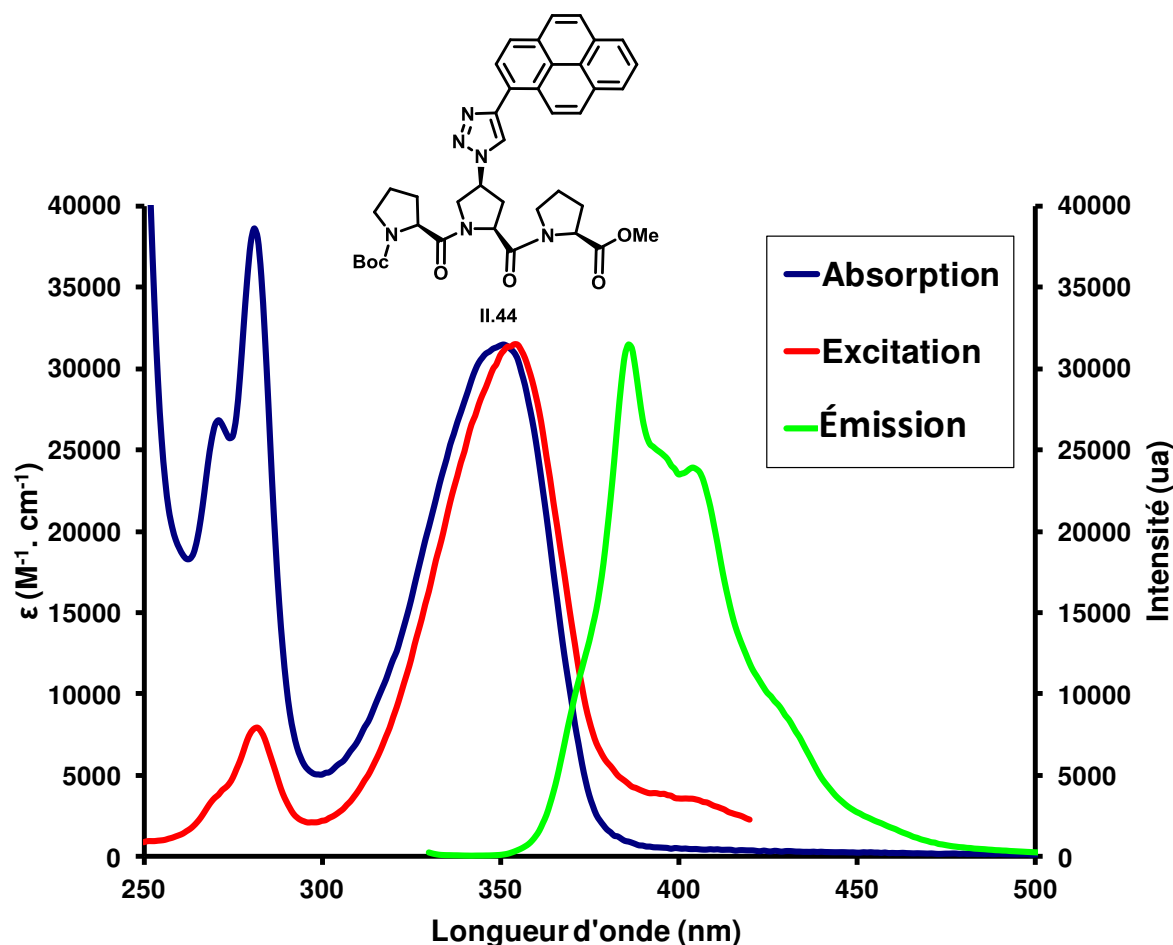
Face à des problèmes de solubilité, pour les composés poly-aromatiques, les mesures photo-physiques ont été effectuées dans le chloroforme.

La spectroscopie UV-visible du composé **II.43** présente (Voir Figure II.43) trois bandes en absorptions. La première bande à 608 nm présentant un épaulement à 569 nm correspond aux transitions  $S_0 \rightarrow S_1$ , la seconde bande présente à 329 nm correspond aux unités thiophènes, la troisième bande à 387 nm correspond aux transitions  $S_0 \rightarrow S_2$ . Le spectre d'émission présente un maximum à 628 nm avec un épaulement à 685 nm correspondant à l'image miroir de la transition  $S_0 \rightarrow S_1$ . Le spectre d'excitation recouvre également le spectre d'absorption indiquant la pureté du produit et l'absence d'agrégat lors de la mesure.



**Figure II.43** : Spectre d'absorption ( $c = 2.10^{-5}$  M), d'émission ( $\lambda_{exc} = 570$  nm,  $c = 2.10^{-6}$  M) et d'excitation ( $\lambda_{em} = 720$  nm,  $c = 2.10^{-6}$  M) du composé **II.43** dans le  $CHCl_3$  à 25°C.

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades

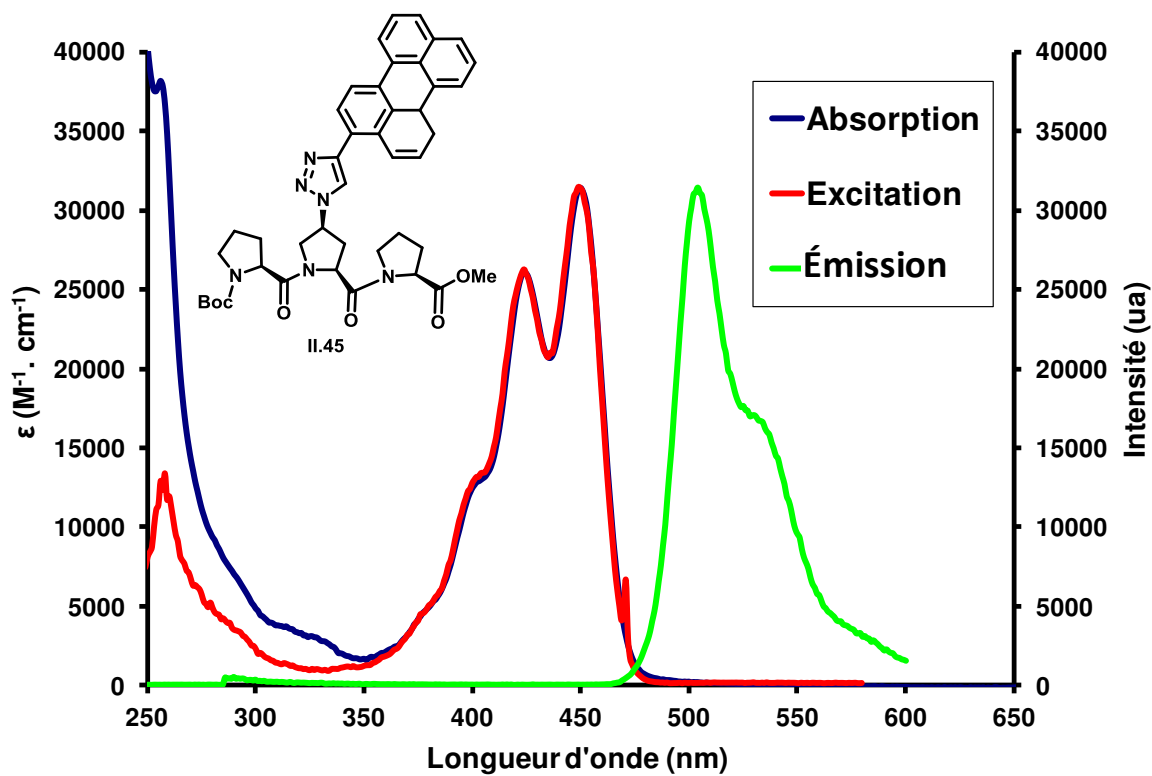


**Figure II.44 :** Spectre d'absorption ( $c = 3.10^{-5}$  M), d'émission ( $\lambda_{exc} = 322$  nm,  $c = 3.10^{-6}$  M) et d'excitation ( $\lambda_{em} = 460$  nm,  $c = 3.10^{-6}$  M) du composé **II.44** dans le  $CHCl_3$  à 25°C.

Pour le composé **II.44** (Voir Figure II.44), les bandes d'absorptions structurées à 273 et 281 nm sont attribuées aux transitions du pyrène  $S_0 \rightarrow S_3$ . La bande d'absorption large à 348 nm est quant à elle attribuée aux transitions  $S_0 \rightarrow S_2$ .<sup>91</sup> Le spectre d'absorption se recouvre également avec le spectre d'excitation. Le spectre d'émission montre quant à lui une structure vibronique fine dans la zone 386 à 407 nm caractéristique de l'émission  $S_1 \rightarrow S_0$  du Pyrène.

Pour le composé **II.45** (Voir Figure II.45), les bandes d'absorptions structurées à 400, 422 et 447 nm sont attribués aux transitions  $S_0 \rightarrow S_1$  du pérylène. Le spectre d'émission montre une bande à 505 nm avec un épaulement à 531 nm caractéristique la transition  $S_1 \rightarrow S_0$  du Perylène. Le spectre d'absorption se recouvre également avec le spectre d'excitation.

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades



**Figure II.45** : Spectre d'absorption ( $c = 2.10^{-5}$  M), d'émission ( $\lambda_{exc} = 370$  nm,  $c = 2.10^{-6}$  M) et d'excitation ( $\lambda_{em} = 470$  nm,  $c = 2.10^{-6}$  M) du composé **II.45** dans le  $CHCl_3$  à  $25^\circ C$ .



## Chapitre II : Synthèse des premières dyades

Les propriétés photo-physiques ont été retranscrites dans le tableau suivant :

Composés	Absorption	Luminescence				
	$\lambda_{\max}/\text{nm}$ ( $\epsilon/\text{M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ )	$\lambda_{\max}/\text{nm}$	$\Phi_{\text{em}}$	$\tau/\text{ns}$	$k_r^{\text{d)}}$ / $10^8 \text{ s}^{-1}$	$k_{\text{nr}}^{\text{e)}}$ / $10^8 \text{ s}^{-1}$
<b>II.43</b>	329 (33000) 387 (12000) 569 (28000) 608 (56000)	628	62% <sup>a)</sup>	5,9	1,1	0,7
<b>II.44</b>	273 (26000) 281 (39000) 348 (31000)	387	12% <sup>b)</sup>	15,9	0,08	0,6
<b>II.45</b>	400 (12000) 422 (26000) 447 (31000)	505	71% <sup>c)</sup>	3,6	2,0	0,8

**Tableau II.6 :** Propriétés photo-physiques de **II.43**, **II.44** et **II.45** dans le  $\text{CHCl}_3$ . a) Le rendement quantique de fluorescence a été déterminé en utilisant un BODIPY comme référence ( $\Phi = 0,49$  dans DCM,  $\lambda_{\text{ex}} = 650 \text{ nm}$ ). b) Le rendement quantique de fluorescence a été déterminé en utilisant la Quinine sulfate comme référence ( $\Phi = 0,55$  dans  $\text{H}_2\text{SO}_4$  1 M,  $\lambda_{\text{ex}} = 366 \text{ nm}$ ). c) Le rendement quantique de fluorescence a été déterminés en utilisant la Rhodamine 6G comme référence ( $\Phi = 0,88$  dans EtOH,  $\lambda_{\text{ex}} = 488 \text{ nm}$ ). d) La constante de désexcitation radiative  $k_r$  a été calculée suivant la formule  $k_r = \frac{\Phi}{\tau}$ . e) La constante de désexcitation non radiative a été calculée suivant la formule

$$k_{\text{nr}} = \frac{1-\Phi_{\text{F}}}{\tau}.$$

Une estimation du rayon de Förster ( $R_0$ ) entre les différents sous unités donneuse et acceptrice a été réalisée grâce au logiciel PhotoChemCAD V.2.1.<sup>86</sup> pour l'élaboration de nouvelles dyades. Un nombre de tour a également été estimé en admettant une distance entre chaque tour de 9,6 Å correspondant la distance d'un tour dans le cas d'une hélice de type PPII.

## Chapitre II : Synthèse des premières dyades

D'après ces études (Voir Tableau II.7), plusieurs couples Donneur/Accepteur sont possibles. Pour obtenir des dyades avec un transfert d'énergie avec une efficacité de 50%, il faudrait tout de même envisager plusieurs tours d'hélice entre les deux chromophores complémentaires.

<b>Donneur</b>	<b>Accepteur</b>	<b>R<sub>0</sub> (Å)</b>	<b>Nombre de tours</b>
<b>tétraméthyl BODIPY</b>	<b>bis-thiényl BODIPY</b>	47	4,9
<b>Pyrène</b>	<b>tétraméthyl BODIPY</b>	27	2,8
<b>Pyrène</b>	<b>bis-thiényl BODIPY</b>	29	3,0
<b>Pérylène</b>	<b>bis-thiényl BODIPY</b>	47	4,9
<b>Pyrène</b>	<b>Pérylène</b>	31	3,2

**Tableau II.7** : Calcul de R<sub>0</sub> à partir de PhotoChemCAD des couples envisageable Donneur/Accepteur (K<sup>2</sup>=1).

## VI. Conclusion

Ce chapitre a permis de mettre en place des stratégies pour faire varier le nombre de prolines intercalées entre les chromophores. Ce choix stratégique va permettre de mettre en regard des chromophores complémentaires tous les trois résidus prolines (représentant un tour d'hélice dans le cas de l'hélice de type PPII). Le placement des différents chromophores sur des tiers de tours présente également un intérêt pour l'étude fondamentale de transfert d'énergie au sein de squelettes oligoproline.

La seconde partie montre également que tout type de chromophore possédant une fonction alcyne vraie peut être greffé sur ce type de squelette. Les stratégies présentées vont également pouvoir être appliquées pour de nombreux chromophores au regard de leur stabilité face aux étapes de déprotection et de couplage peptidique.

L'autre problème étant la présence conjointe des deux conformères en solution, les chapitres III et IV seront dédiés à l'approche pour obtenir des composés ayant une unique conformation permettant d'envisager des dyades présentant un transfert d'énergie induit entre des chromophores stables.

**Chapitre II : Synthèse des premières dyades**

# Chapitre III : Vers des oligoprolines ayant une conformation largement majoritaire

## I. Introduction

Face aux problèmes rencontrés dans le chapitre II, à savoir la présence des deux types d'hélice de type PPI et PPII. Il nous a fallu trouver une solution pour avoir majoritairement une seule des deux hélices en solution. La présence des deux hélices est due à l'équilibre conformationnel Trans/Cis des liaisons amides. Cet équilibre varie en fonction de nombreux paramètres environnementaux. Dans ce chapitre III, plusieurs hypothèses vont être proposées et différents facteurs étudiés pour obtenir un seul et unique conformère de type Trans en solution (Voir Figure III.1) menant à une hélice unique de type PPII.

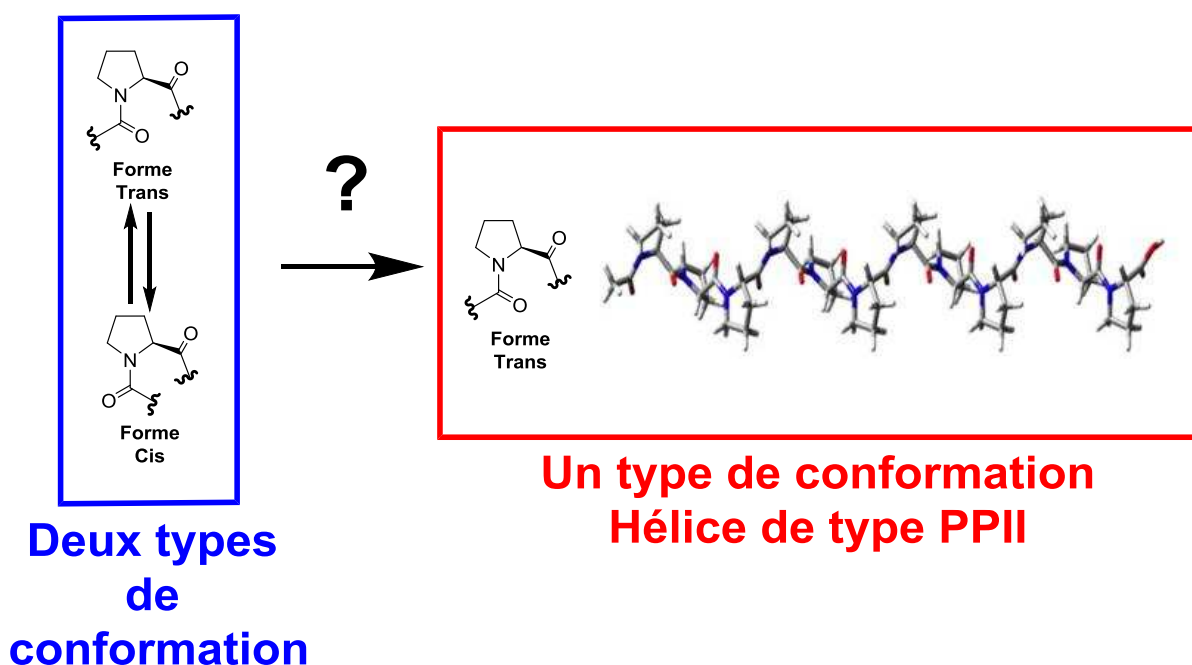


Figure III.1 : Représentation d'un système avec une conformation largement majoritaire.

## Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire

Dans un premier temps, un état de l'art sera présenté sur l'équilibre conformationnel Trans/Cis des prolines en fonction de la nature de leurs substituants. Les effets coopératifs au sein de polyprolines seront également discutés.

Une stratégie originale d'induction de conformation reposant sur les effets stériques coopératifs possibles entre des prolines substituées par des groupements aromatiques en position 4 sera élaborée. Il est à noter que malgré l'abondance de recherche sur ce sujet, il reste encore de nombreux facteurs à explorer pour induire une unique conformation sur de courts squelettes d'oligoproline de façon optimale et dans différents solvants.

## II. État de l'art

L'isomérisation Trans/Cis de la liaison amide joue un rôle clé dans la plupart des processus de repliement des protéines. La compréhension des différents facteurs pouvant influencer la modulation de cet équilibre va servir pour le développement de nouveaux outils supramoléculaires. Cette isomérisation va pouvoir être observée par RMN et dichroïsme circulaire.

Pour un unique composé, les signaux des spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  sont généralement dédoublés, ce qui est dû aux signatures distinctes des deux conformères Cis et Trans. Le ratio entre les intégrales respectives des conformères correspond à la présence relative d'un conformère par rapport à l'autre en solution. Plusieurs constantes ( $K_{\text{trans/cis}}$ ,  $K_{\text{cis/trans}}$ ,  $\%_{\text{cis}}$  et  $\%_{\text{trans}}$ ) ont été introduites dans la littérature en fonction du conformère recherché.

$$\%_{\text{trans}} = \frac{\int \text{trans}}{\int \text{trans} + \int \text{cis}} \times 100$$

$$\%_{\text{cis}} = \frac{\int \text{cis}}{\int \text{trans} + \int \text{cis}} \times 100$$

$$K_{\text{trans/cis}} = \frac{\int \text{trans}}{\int \text{cis}}$$

$$K_{\text{cis/trans}} = \frac{\int \text{cis}}{\int \text{trans}}$$

## Chapitre III : Vers des composés oligoproline avec une conformation majoritaire

La constante K correspond au ratio de l'intégrale correspondant à un conformères sur l'intégrale de l'autre conformère. Le pourcentage d'un conformère (%conf) est le ratio de l'intégrale d'un conformère sur la somme des intégrales des deux conformères. Ces constantes renseignent sur l'équilibre Trans/Cis et sont dépendantes du solvant, de la température et de la composition du squelette d'oligoproline.

L'abondance des contributions et des facteurs environnementaux influant sur la conformation des squelettes d'oligoproline ne permet pas d'avoir une vue globale permettant de rationaliser tous ces effets. De ce fait, certains facteurs influant sur la conformation, tels que le pH,<sup>92</sup> la température,<sup>38</sup> et les effets hydrophobes,<sup>93</sup> ne seront pas présentés.

Dans le cas des squelettes d'oligoproline, l'origine de l'isomérisation Trans/Cis n'est pas établie avec certitude. Deux théories s'opposent. La première suggère que cette interconversion totale le long du squelette se produit par le biais d'une isomérisation coopérative entre les positions terminales.<sup>94,95,96</sup> La seconde repose sur le fait qu'une multitude d'intermédiaires conformationnels sont des séquences disperses d'isomères. Dans ce second cas, les proportions de Cis et de Trans vont varier en fonction de la position tout au long du squelette.<sup>97,33</sup>

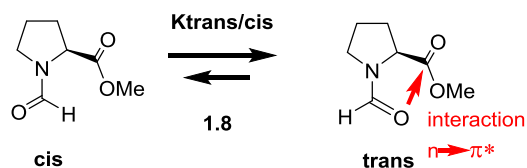
L'étude sur des prolines permet de rationaliser les facteurs envisagés, leur influence peut également être observée sur de plus longs squelettes. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux effets électroniques, aux effets aromatiques et aux effets stériques.

### II.1. Facteurs électroniques

#### II.1.1. Interaction $n \rightarrow \pi^*$

Raines et al ont examiné de nombreux dérivés de proline en faisant varier les substituants en position N-terminale.<sup>98</sup> En se basant sur de simples effets stériques (la gêne stérique entre l'oxygène du formyle et de la fonction ester méthylique) la conformation Cis pouvait être la conformation majoritaire pour l'ester méthylique de la N-formyle-L-proline **III.A** (Voir Figure III.2). En effet, le rayon de Van der Waals de l'oxygène est plus grand que celui de l'hydrogène. De plus, la liaison carbonyle (1,23 Å) est plus longue que la liaison C-H (0,99 Å)<sup>99</sup>.

## Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire



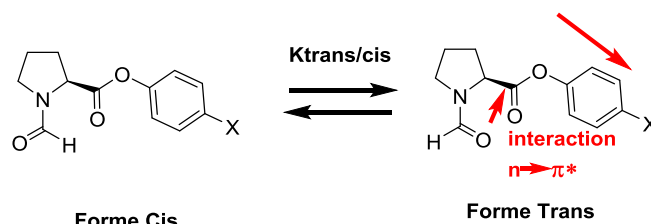
**Figure III.2** : Structure de l'ester méthylique de la N-formyle-L-proline montrant l'interaction  $n \rightarrow \pi^*$  favorisant la forme Trans.<sup>98</sup>

Curieusement, dans  $D_2O$ , des expériences RMN, montrent que la conformation Trans est préférée à la conformation Cis. Cette observation peut être expliquée par une interaction stabilisante entre les électrons non liants de l'oxygène du carbonyle de la fonction amide avec le carbone du carbonyle de la fonction ester méthylique. Cette interaction  $n \rightarrow \pi^*$  est uniquement possible dans la conformation Trans et conduit à la stabilisation du conformère Trans par rapport au conformère Cis. Elle a été estimée à 3 kJ/mol environ à 25 °C pour certains dérivés de proline.<sup>99,100</sup>

Les facteurs influençant la force de cette interaction  $n \rightarrow \pi^*$  sont la distance et l'angle entre l'oxygène du carbonyle de la fonction amide et le carbone du carbonyle de l'ester en position C-terminale. Dans le cas idéal, cette interaction est maximisée avec un angle suivant la trajectoire de Bürgi-Dunitz ( $107^\circ$ ), correspondant à l'angle d'attaque nucléophile du groupement carbonyle.

La force de cet effet peut être modulée par le caractère électro-positif du carbone du carbonyle en position C-terminale. Raines<sup>101</sup> a introduit différents substituants électro-donneurs et électro-accepteurs sur l'unité phényle de l'ester phénylique afin de voir la modulation induite par la contribution stéréo-électronique sur l'isomérisation Trans/Cis (Voir Tableau III.1).

## Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire

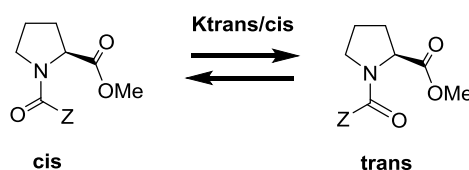


Composés	X	$K_{\text{trans/cis}}(\text{CDCl}_3)$
<b>III.B</b>	NO <sub>2</sub>	4.13
<b>III.C</b>	CN	3.95
<b>III.D</b>	H	2.12
<b>III.E</b>	OMe	2.01
<b>III.F</b>	NMe <sub>2</sub>	1.67

**Tableau III.1 :**  $K_{\text{trans/cis}}$ , dans CDCl<sub>3</sub>, de dérivés de l'ester phénylique de la N-formyle-L-proline.<sup>101</sup>

Les groupements électro-attracteurs favorisant l'interaction  $n \rightarrow \pi^*$  ont permis d'obtenir une conformation majoritaire Trans de l'ordre de 80 % pour le composé **III.B** (X = NO<sub>2</sub>), et les groupements électro-donneurs défavorisant cette interaction ont conduit à la réduction de la conformation majoritaire, jusqu'à 64 % de population Trans pour le composé **III.F** (X = NMe<sub>2</sub>).

Choudhary et al,<sup>102</sup> en 2010, ont également synthétisé des composés avec des groupements électro-attracteurs sur la position N-terminale. Le remplacement du méthyle par des groupements mono-, di- et tri- fluoro-méthyle ont permis de moduler l'intensité de l'interaction  $n \rightarrow \pi^*$  et de faire varier l'isomérisation Trans/Cis dans CDCl<sub>3</sub> (Voir Tableau III.2).



Composés	Z	$K_{\text{trans/cis}}(\text{CDCl}_3)$
<b>III.G</b>	CH <sub>3</sub>	4
<b>III.H</b>	CH <sub>2</sub> F	2.7
<b>III.I</b>	CHF <sub>2</sub>	3.4
<b>III.J</b>	CF <sub>3</sub>	4.6

**Tableau III.2 :**  $K_{\text{trans/cis}}$  dans le CDCl<sub>3</sub> des dérivés de l'ester méthylique d' $\alpha$ -fluoro-L-proline.<sup>102</sup>



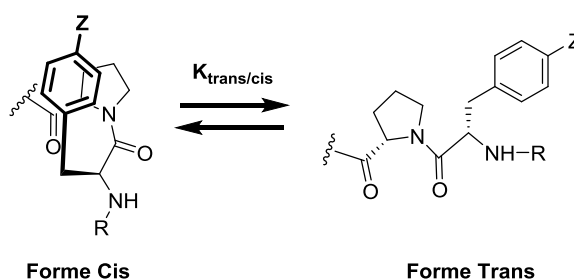
## Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire

La valeur la plus basse de  $K_{\text{trans/cis}}$  pour le composé **III.H** ( $Z = \text{CH}_2\text{F}$ ) indique que l'effet stérique joue un rôle moins important face aux interactions  $n \rightarrow \pi^*$ . Dans le cas de **III.I** ( $Z = \text{CHF}_2$ ), un  $K_{\text{trans/cis}}$  inférieur est également observé par rapport à **III.G** ( $Z = \text{CH}_3$ ) mais l'atténuation des contributions  $n \rightarrow \pi^*$  est moins prononcée que dans le composé **III.H**. Dans le cas de **III.J** ( $Z = \text{CF}_3$ ), un  $K_{\text{trans/cis}}$  supérieur est observé par rapport à **III.G** montrant que l'effet stérique a une composante majoritaire face aux contributions des interactions  $n \rightarrow \pi^*$ .

Pour déplacer l'équilibre vers une conformation majoritaire, d'autres études ont été entreprises en incorporant différents substituants aromatiques.

### II.1.2. Facteur aromatique

Thomas et al.<sup>103</sup> ainsi que Zondlo et al.<sup>104</sup> ont étudié l'effet des cycles aromatiques sur l'équilibre  $K_{\text{Trans/Cis}}$  en faisant varier la densité électronique du substituant aromatique présent sur le second acide aminé (Voir Figure III.3).



**Figure III.3 :** Modulation des interactions proline-aromatique via l'incorporation d'acides aminés aromatiques.<sup>104</sup>

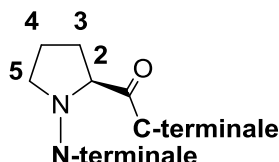
Les interactions aromatique-proline peuvent influencer sur l'équilibre Trans/Cis. La forme Cis est stabilisée par le « stacking » entre les résidus aromatiques et le cycle proline. Les résidus riches en électrons stabilisent l'interaction C-H- $\pi$  et favorisent la forme Cis, contrairement aux résidus pauvres en électrons qui ne favorisent pas cette interaction menant à une forme prédominante Trans.

La modulation de l'équilibre Trans/Cis a également été très étudiée au sein de prolines substituées. Cet équilibre est largement dépendant de la nature et de la position du substituant.

# Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire

## II.2. Position et facteurs stéréo-électroniques

L'incorporation de substituants à différentes positions 2, 3, 4, 5, N- et C-terminale (Voir Figure III.4) a permis d'obtenir des modèles pour finement ajuster l'équilibre conformationnel Trans/Cis.



**Figure III.4 :** Description des différentes positions susceptibles d'influer sur l'équilibre conformationnel Trans/Cis.

L'avantage de la substitution des positions 2, 3, 4 et 5, par rapport aux positions C- et N-terminale, est que l'on peut incorporer plusieurs prolines substituées tout au long du squelette à des positions définies. Les effets de groupements aux extrémités N- et C-terminale ont été néanmoins largement étudiés.

### II.2.1. Substituant en positions C- et N-terminales

Raines<sup>98</sup> a étudié les effets électroniques au sein de prolines en changeant les substituants en positions C- et N-terminales (cf. II.1.1). Dans la même optique, il a également montré l'influence des effets stériques sur leur conformation en faisant varier la taille du substituant en position N-terminale (Voir Tableau III.3).

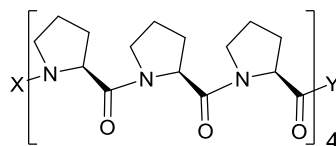
<b>Structures</b>		
<b>Composés</b>	<b>III.A</b>	<b>III.G</b>
<b><math>K_{\text{trans/cis}}</math> (<math>D_2O</math>)</b>	1.8	4.9

**Tableau III.3 :**  $K_{\text{trans/cis}}$  dans  $D_2O$  des dérivés encombrés stériquement.<sup>98</sup>

Dans l'ester méthylique de la N-acétyl-L-proline **III.G**,<sup>98</sup> la présence d'un groupement acétyl en position N-terminale, permet de favoriser la conformation Trans par rapport à l'ester méthylique de la N-formyl-L-proline **III.A**.<sup>98</sup> Cette large population de conformation Trans sur **III.G** est expliquée par des répulsions stériques entre le groupement méthyle en position N-terminale et le groupement méthyle de l'ester.

### Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire

En 2009, Wennemers et al,<sup>105</sup> ont étudié l'effet de différents groupements fonctionnels en positions C- et N-terminales sur la population relative d'oligomères de proline (n = 12) (Voir Figure III.5). Il en résulte que l'équilibre PPII/PPI peut être modulé par des groupements chargés en positions C et N-terminales.



**Figure III.5 :** Composés étudiés par Wennemers et al.<sup>105</sup>

L'hélice de type PPII n'est pas favorisée par rapport à l'hélice de type PPI par des charges positives en position N-terminale et des charges négatives en position C-terminale. L'inverse est observé entre l'équilibre PPI/PPII. Cela est dû à des interactions charges-dipôles. Ces interactions sont considérablement plus fortes au sein de l'hélice de type PPI, du fait qu'elle est plus compacte et que les liaisons amides sont presque toutes orientées linéairement le long de l'axe de l'hélice.

Plus récemment, en 2015, Horng and al<sup>106</sup> ont également étudié l'effet de différents acides aminés aromatiques en positions N et C-terminales sur de longs squelettes d'oligoproline (n = 11). Premièrement, il en résulte que les interactions aromatiques-prolines peuvent faire varier significativement la proportion des deux hélices. Dans un second temps, dans le cas d'un acide aminé aromatique en position N-terminale, Ces interactions induisent une plus grande stabilisation de l'hélice de type PPI que dans le cas d'un acide aminé aromatique en position C-terminale.

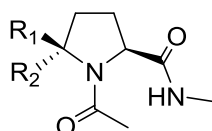
En comparant ces études avec celles de différents monomères substitués, l'incorporation de groupements en position N-terminale semble être un bon point de départ pour élaborer une stratégie d'obtention d'une conformation largement majoritaire.

L'influence des différents facteurs sur l'équilibre Trans/Cis a aussi été étudiée dans diverses positions du cycle pyrrolidinique. La position 3 a été peu décrite sur des monomères de proline mais relativement sur des polyprolines dans le cas d'effets successifs. L'induction de conformation majoritaire a été étudiée dans le cas de prolines substituées en position 5.

## Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire

### II.2.2. Substituant en position 5

Beausoleil et al en 1996,<sup>107</sup> ont synthétisé des dérivés de proline avec des substituants encombrants en position 5 en faisant varier leur taille et la configuration absolue du C5. L'étude par RMN dans D<sub>2</sub>O a permis d'observer la variation de proportion des conformères (Voir Tableau III.4).



Composés	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	% cis (D <sub>2</sub> O)
<b>III.K</b>	H	H	27
<b>III.L(R)</b>	Me	H	25
<b>III.L(S)</b>	H	Me	30
<b>III.M(R)</b>	t-Bu	H	49
<b>III.M(S)</b>	H	t-Bu	66

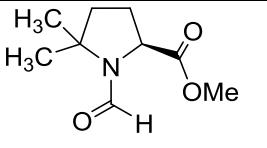
**Tableau III.4 :** Pourcentages de population Cis dans D<sub>2</sub>O en fonction de l'encombrement stérique et de la configuration absolue en position 5.<sup>107</sup>

Tout d'abord, plus la taille du substituant augmente plus le pourcentage de population de conformères Cis augmente. Pour un groupement de type méthyle (**III.L(R)** et **III.L(S)**), le pourcentage de population cis est d'environ 30 %, tandis que l'utilisation d'un groupement plus volumineux de type tertio-Butyle (t-Bu) (**III.M(R)** et **III.M(S)**), permet d'obtenir une population Cis de l'ordre 50 à 70 %. Plus le substituant est volumineux, plus la modulation de l'isomérisation sera importante.

Ensuite, la configuration absolue en position 5 a également une grande influence sur la proportion des conformères. Dans le cas du substituant méthyle (composés **III.L**), la variation de configuration absolue a un faible effet sur l'équilibre Trans/Cis. Par contre, la variation de configuration absolue avec le groupement t-Bu en position 5 (composés **III.M**) conduit à un accroissement de la population de conformères Cis de 17 % pour la configuration absolue S.

## Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire

Pour accentuer la contribution stérique, Dugave et al<sup>108</sup> ont étudié l'analogue diméthylé en position 5, l'ester méthylique de la N-formyl-5,5-diméthyl-L-proline **III.N** (Voir Tableau III.5). Cette di-substitution a permis d'inverser la tendance et d'obtenir une population de conformère Trans majoritairement. Ceci peut être expliqué par l'augmentation de l'encombrement stérique du aux deux groupements méthyle sur la position 5.

<b>Structure</b>	
<b>Composé</b>	<b>III.N</b>
<b>K<sub>trans/cis</sub> (D<sub>2</sub>O)</b>	25

**Tableau III.5 :** K<sub>trans/cis</sub> dans le D<sub>2</sub>O, de l'ester méthylique de la N-formyl-5,5-diméthyl-L-proline.<sup>108</sup>

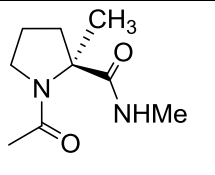
Pour la position 5, une majorité de population de conformère Cis est obtenue en augmentant la taille du groupement volumineux. De plus, cette population est favorisée lorsque la configuration absolue du C5 est de type S. Si deux substituants sont utilisés la population Trans est préférée.

D'autres positions influant sur cet équilibre K<sub>Trans/Cis</sub> au sein des prolines ont été étudiées. La position 2 étant très proche également de la fonction amide semble être une position idéale pour moduler la proportion de conformères.

### II.2.3. Substituant en position 2

Dès 1982, Delaney et al<sup>109</sup> se sont intéressés aux prolines substituées en position 2. Pour l'amide méthylique de la N-acétyl-2-méthyl-L-proline **III.O**,<sup>109</sup> les effets cumulatifs du groupement méthyle en position 2 avec l'amide méthylique conduit à 98 % de conformation Trans (Voir Tableau III.6). Cette population Trans largement majoritaire est due à l'effet stérique très important entre le groupement méthyle et le groupement acétyle dans le cas de la forme Cis.

## Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire

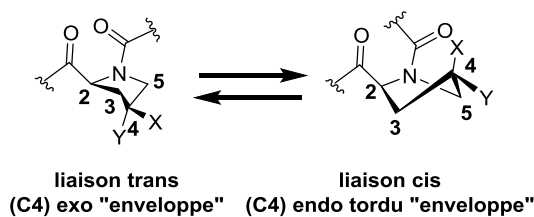
<b>Structure</b>	
<b>Composé</b>	<b>III.O</b>
<b><math>K_{\text{trans/cis}}</math> (<math>D_2O</math>)</b>	<b>&gt;50</b>

**Tableau III.6 :**  $K_{\text{trans/cis}}$  dans  $D_2O$ , de l'amide méthylique de la N-acétyl-2-méthyl-L-proline.<sup>109</sup>

Les études, globalement, ont montré que les effets stériques jouent un rôle important dans l'équilibre conformationnel au sein des oligoprolines. Les positions les plus influentes semblent néanmoins être celles les plus proches de la fonction amide (sur la position 2). Cependant, une autre position a aussi été largement étudiée : la position 4, car elle influe directement sur le repliement du cycle pyrrolidinique.

### II.2.4. Substituant en position 4

Pour obtenir majoritairement une seule des deux hélices, une stratégie ayant fait ses preuves dans la littérature, est l'introduction d'un substituant en position 4 de la proline. La variation de la nature et de la configuration absolue du C4 permet de favoriser différents repliements du cycle en position 4 (Voir Figure III.6). Le repliement en enveloppe C4-exo favorise la population Trans, tandis que la population Cis est favorisée par un repliement C4-endo.



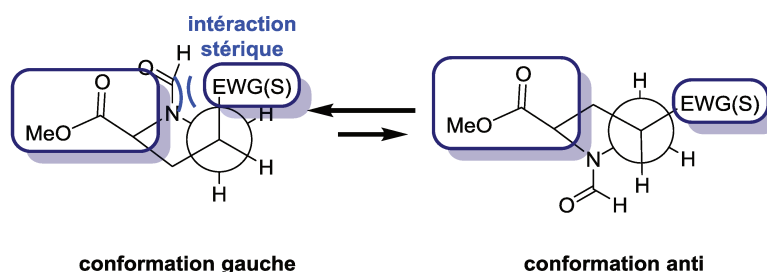
**Figure III.6 :** Équilibre entre les repliements C4-exo et C4-endo.

Cet équilibre endo/exo, influant sur le  $K_{\text{trans/cis}}$ , est sensible principalement aux effets électroniques et stériques des substituants présents. D'autres effets peuvent également influencer sur la proportion des conformères tels que la formation de liaison hydrogène.<sup>110</sup>

## Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire

### II.2.4.1. Substituants attracteurs

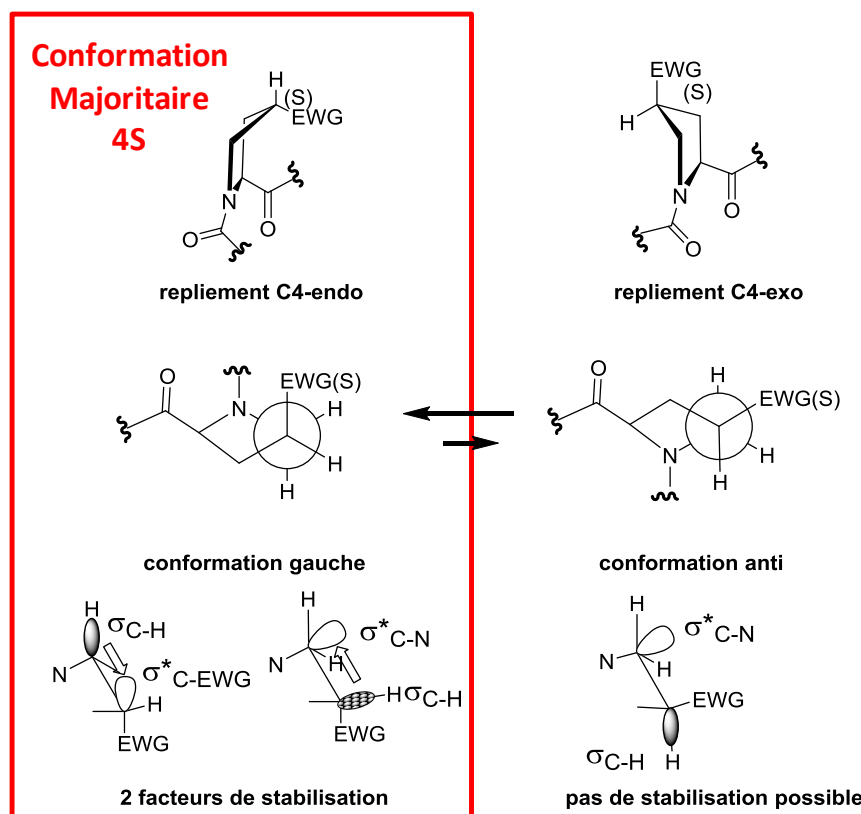
Dans le cas des dérivés de proline, l'« effet gauche » décrit la préférence d'une molécule à adopter une conformation gauche plutôt qu'une conformation anti. Prenons le cas d'un substituant électro-attracteur en position 4 et de configuration absolue S. En prenant en compte uniquement la contribution stérique, la conformation gauche n'est pas privilégiée devant la conformation anti du fait des répulsions pseudo-1,3-diaxiales entre le groupement électro-attracteur et l'ester méthylique (Voir Figure III.7). Néanmoins, la proportion conformation gauche est généralement majoritaire.



**Figure III.7 :** Équilibre entre les repliements/conformations dans le cas d'un groupement électro-attracteur en position 4 et de configuration absolue S (EWG = electrowithdrawing group).

La préférence pour le conformère gauche devant le conformère anti est attribuée principalement à la  $\sigma$ -hyperconjugaison. L'hyperconjugaison est décrite par la délocalisation des électrons d'une orbitale liante  $\sigma$  ( $\sigma_{C-H}$ ) vers une orbitale anti-liante  $\sigma^*$  ( $\sigma^*_{C-EWG}$  et  $\sigma^*_{C-N}$ ). Ce phénomène compense largement les répulsions stériques défavorables (Voir Figure III.8). Dans l'orientation anti, l'orbitale la plus apte à donner des électrons ( $\sigma_{C-H}$ ) est placée avec un angle de  $120^\circ$  vis-à-vis de l'orbitale la plus apte à accepter des électrons ( $\sigma^*_{C-N}$ ) ne permettant leur recouvrement et donc pas de stabilisation supplémentaire.

## Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire



**Figure III.8 :** Équilibre entre les repliements/conformations dans le cas d'un groupement électro-attracteur en position 4 et de configuration absolue S (EWG = electrowithdrawing group).

Cet effet a été décrit dans la littérature avec de nombreux substituants électro-attracteurs<sup>100,111</sup> en le combinant avec une variation de la configuration absolue du C4 (Voir Tableau III.7).

Structures					
Composés	<b>III.A</b>	<b>III.P(S)</b>	<b>III.P(R)</b>	<b>III.Q(S)</b>	<b>III.Q(R)</b>
$K_{\text{trans/cis}}$ ( $D_2O$ )	1.8	2.5	6.7	2.6	6.1

**Tableau III.7 :**  $K_{\text{trans/cis}}$  dans  $D_2O$  des dérivés substitués en position 4 par des groupements électro-attracteurs.<sup>100,111</sup>

Pour le composé ester méthylique de la (2S,4S)-N-acétyl-4-fluoroproline (**III.P(S)**), l'atome de fluor favorise un repliement C4-endo<sup>100</sup> conduisant à une forte population de la



## Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire

forme Cis. Quant au composé ester méthylique de la (2S,4R)-N-acétyl-4-fluoroproline (**III.P(R)**)<sup>100</sup>, il montre une forte préférence pour le repliement C4-exo conduisant à la forme Trans. Cette préférence de repliement est due principalement à l'effet gauche.

L'effet gauche, si sa contribution reste la plus importante par rapport à d'autre facteur (ex : stérique), a une grande influence sur la conformation des dérivés de proline. Il a été également démontré par Wennemers et al<sup>111</sup> qu'un effet similaire pouvait être observé avec des substituants de type azido **III.Q(S)** et **III.Q(R)** (Voir tableau III.7). Cet effet gauche azido/fluoro peut être utilisé en tant qu'élément directeur de conformation dans les oligoprolines.<sup>66</sup>

### II.2.4.2. Substituants encombrants

Ce repliement de cycle peut être également influencé par des effets stériques imposés en position 4. De nombreux exemples ont également été reportés dans la littérature, dont seuls les plus parlants seront discutés.

Dans le composé ester méthylique de la (2S,4S)-N-acétyl-4-méthylproline (**III.R(S)**),<sup>112</sup> un repliement C4-exo conduisant à une majorité de population Trans est préféré. L'inverse est constaté avec l'ester méthylique de la (2S,4R)-N-acétyl-4-méthylproline (**III.R(R)**),<sup>112</sup> où un repliement C4-endo conduisant à la forme Cis majoritaire (Voir Figure III.9). Ceci peut être attribué à la préférence des groupements encombrants à se retrouver en positions pseudo-équatoriales diminuant fortement les interactions stériques entre le groupement volumineux et le carbonyle.

## Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire

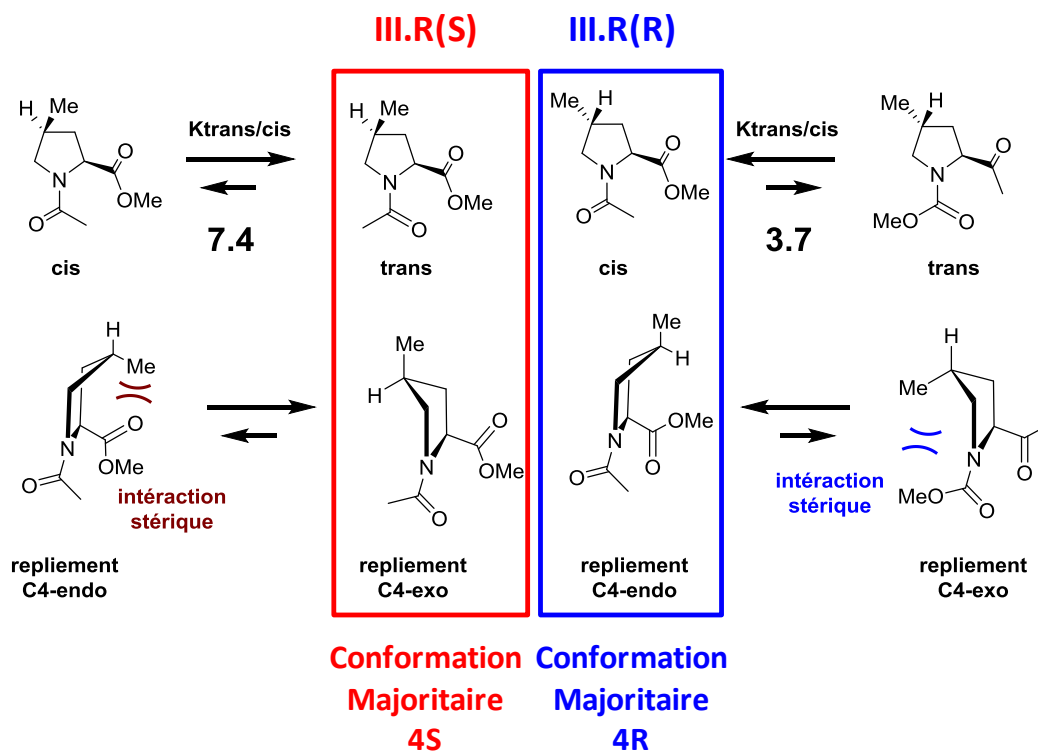


Figure III.9 : Équilibre entre les repliements/conformations de III.R(S) et III.R(R).<sup>112</sup>

Au regard de ces différentes études, notre choix d'induction originale sera porté vers l'utilisation de groupements volumineux en position C4 car la contribution stérique est largement majoritaire devant les effets électroniques.

L'augmentation des effets stériques sur une unique proline ne semble pas apporter l'induction nécessaire pour obtenir une conformation largement majoritaire. Pour pallier cela, des effets successifs au sein d'oligomères de dérivés de proline seraient envisageables.

### II.3. Effet cumulatifs de prolines substituées

Dans ce sens, quelques stratégies ont été étudiées en incorporant plusieurs groupements volumineux au sein d'un même squelette d'oligoproline afin d'augmenter la population d'un conformère.

Dès 1975, Overberger et Han,<sup>113,114</sup> ont mis en avant ces effets stériques successifs lors de la synthèse de la poly((2S,5R)-5-méthylproline)<sup>113</sup> et de la poly((2S,5S)-5-méthylproline)<sup>114</sup>. La poly((2S,5R)-5-méthylproline) contenant uniquement des dérivés de proline, avec des groupements méthyles en position 5 et de configuration absolue R, est présente sous forme d'un mélange d'hélice de type PPI et PPII. Tandis que la poly((2S,5S)-5-

### Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire

méthylproline) contenant uniquement des dérivés de proline, avec des groupements méthyles en position 5 et de configuration absolue S, est uniquement présente sous forme d'hélice de type PPII. L'exaltation d'une conformation majoritaire peut être observée au sein de squelettes d'oligoproline contenant uniquement les mêmes substituants alkyles.

Le même résultat est observé avec la poly(2-méthylproline)<sup>115</sup>, dont le dichroïsme circulaire confirme la forme de l'hélice de type PPII « bloquée » qui ne s'interconvertit plus avec l'hélice de type PPI. Le monomère de l'amide méthylique de la N-acétyl-2-méthylproline **III.O** étant également présent sous forme Trans très majoritaire, de l'ordre de 98 %, confirme l'observation précédente.

Ces deux études impliquent que de petites chaînes alkyles permettent d'induire une unique conformation lors de leur répétition au sein du squelette d'oligoproline. De plus, l'induction de conformation présente au sein des monomères se voit maximisée sur de plus longs squelettes.

Beausoleil et al,<sup>116</sup> en 1999, ont utilisé des dérivés de 5-tert-butylproline sur des positions définies du squelette d'oligoproline afin d'étudier la nature coopérative de l'induction de conformation de type PPII vers une conformation de type PPI à partir de la position C-terminale (Voir Figure III.10).

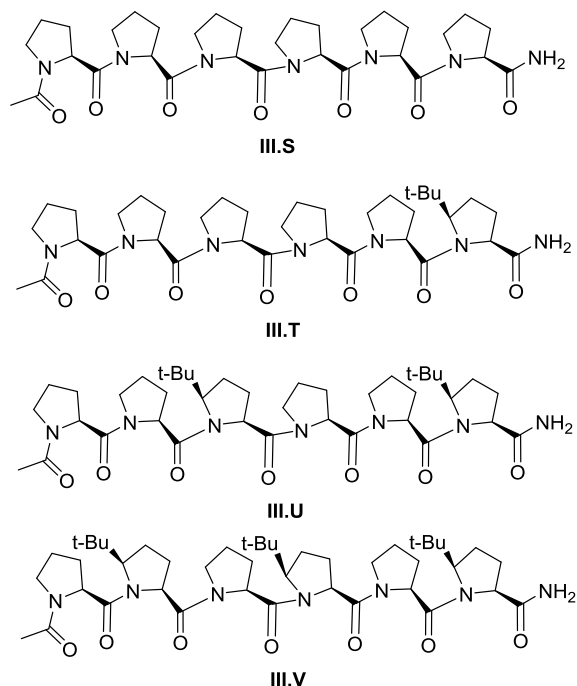


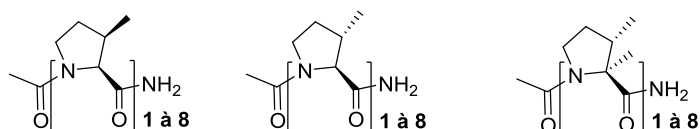
Figure III.10 : Composés étudiés par Beausoleil.<sup>116</sup>

## Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire

Le composé **III.T** a permis d'obtenir une population de conformères Cis majoritaire de l'ordre de 61 % alors que pour le composé **III.S**, cette population est uniquement présente sous forme de conformères Trans dans le  $\text{CDCl}_3$ . Des recouvrements de pics en RMN n'ont pas permis de déterminer la composition conformationnelle des composés **III.U** et **III.V**. Néanmoins **III.V** présente une signature très caractéristique d'une forte proportion de conformation de type PPI en dichroïsme circulaire. L'augmentation du nombre et de la proximité des prolines substituées au sein du squelette ont permis de faire varier fortement la population de conformères majoritaires.

Raines<sup>112</sup> a également prouvé que les différents comportements de dérivés de proline se retrouvent lors de leur incorporation au sein d'oligopeptides de type collagène. Ce qui peut laisser penser que l'incorporation de prolines substituées en position C4, tous les trois résidus, pourrait éventuellement avoir un effet additif sur l'équilibre conformationnel.

En 2013, Caumes et al<sup>117</sup> se sont intéressés à différents oligomères de dérivés de prolines (Voir Figure III.11). Par des études conjointes de dichroïsme circulaire et de RMN, de séries allant du dimère à l'octamère, un changement de conformation croissant a pu être observé en fonction de l'augmentation du nombre de prolines substituées. Une conformation largement majoritaire de type PPII est obtenue à partir de six résidus dérivés de prolines.



**Figure III.11** : Oligomères de dérivés de prolines étudiés par Caumes.<sup>117</sup>

D'après ces études, des effets successifs ont clairement été démontrés. L'utilisation de squelettes de prolines poly-substituées semble être une excellente stratégie pour obtenir une conformation largement majoritaire.

Pour l'élaboration de cette stratégie, les facteurs importants permettant d'obtenir une unique hélice semblent être la répétition et la proximité des différents dérivés de proline. La position, la nature et la configuration absolue du substituant des dérivés de prolines seront également choisis judicieusement.

### III. Stratégie d'obtention d'oligoprolines ayant une conformation largement majoritaire

La variation de l'équilibre Trans/Cis, peut éventuellement être fortement modulée par des effets stériques imposés par un groupement volumineux en position 4 et de configuration absolue S de la proline. Ce groupement volumineux va induire de fortes contraintes stériques sur le repliement C4-endo qui va théoriquement conduire à une majorité de forme Trans (voir Figure III.12).

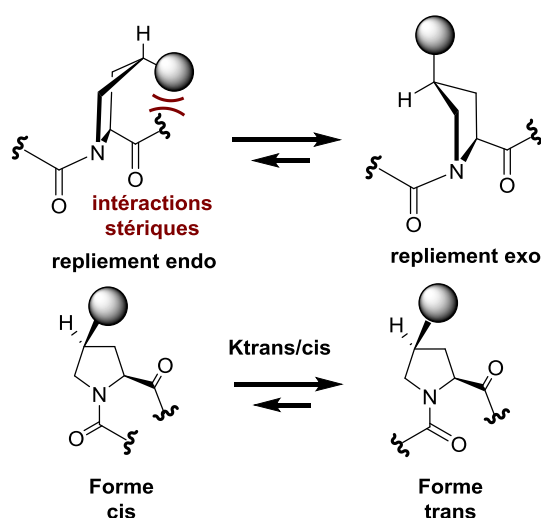
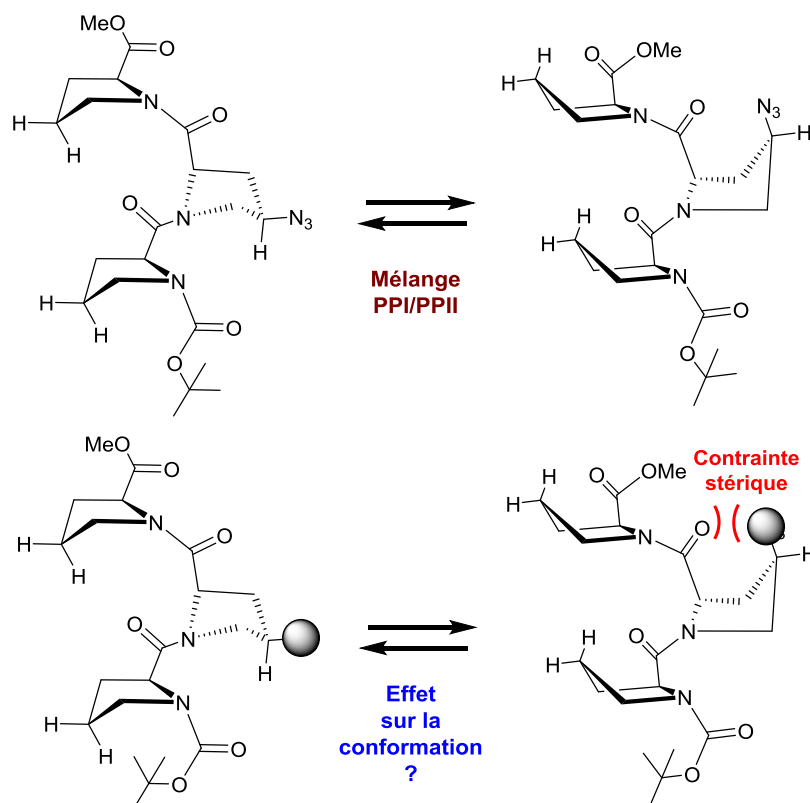


Figure III.12 : Stratégie d'induction de conformation.

Le premier concept repose sur l'introduction d'une proline substituées en position 4 et de configuration absolue S au milieu d'un trimère contenant deux prolines non substituées en positions C et N-terminales. Basée sur des effets stériques entre le groupement carbonyle et le substituant volumineux (Voir Figure II.13), cette stratégie devrait favoriser une hélice de type PPII.

## Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire



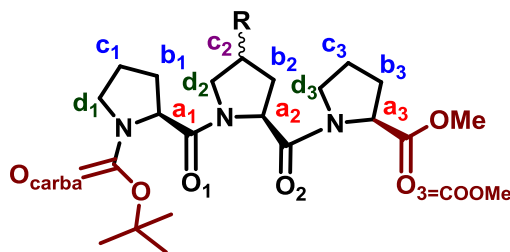
**Figure III.13 :** Stratégie d'induction de conformation au sein de trimères substitués en position 4 de la proline centrale.

L'étude approfondie des composés synthétisés dans le chapitre II va permettre une réflexion accrue sur le choix de substituants encombrés pouvant être utilisés pour une induction de conformation optimale. La détermination de la population de conformères se fera grâce à des études de RMN et de dichroïsme circulaire permettant d'infirmier si une conformation largement majoritaire a été « in fine » obtenue.

### III.1. Trimères substitués en position 4 de la proline centrale

La synthèse de différents trimères dans le chapitre II, a permis d'obtenir une large famille de composés portant différents substituants en position C4 sur la proline centrale. Pour les études RMN suivantes, la nomenclature suivante a été mise en place (Voir Figure III.14) :

## Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire



Trimères

Figure III.14 : Nomenclature utilisée pour l'étude RMN de trimères.

l'utilisation des lettres a, b, c et d vont permettre de renseigner sur la position au sein du squelette pyrrolidinique et l'utilisation de 1, 2 et 3 va permettre de renseigner sur la position de la proline au sein du squelette. Les différents protons et carbonyles pourront donc être facilement discernables.

Pour finir, les fonctions carbonyles seront différenciées. Les deux carbonyles en extrémités de chaîne N- et C-terminale seront respectivement nommés  $CO_{carba}$  (correspondant au carbonyle porté par le carbamate) et  $CO_3$  (correspondant au carbonyle porté par l'ester méthylique). Les carbonyles au cœur de la molécule seront notés  $CO_1$  et  $CO_2$  à partir de la position N-terminale.

### III.1.1. Étude du composé de référence II.5

Afin de déterminer un pourcentage de conformères majoritaires correct en RMN, représentatif de l'équilibre en solution entre les deux conformères, le composé **II.5** a été étudié de façon plus approfondie. Ces études ont permis l'exacte attribution de tous les signaux en RMN  $^1H$  et  $^{13}C$ . Le choix de ce composé pour déterminer un ratio de conformères vient du fait que cette molécule est relativement simple à caractériser.

D'après la RMN 2D COSY (Figure III. 15), les zones des signaux des protons ont pu être délimitées. Une zone de 1,5 à 2,5 ppm contient les signaux correspondant aux signaux  $Hb_n$ . Dans cette zone, les signaux correspondant aux  $Hc_1$  et  $Hc_3$  des résidus prolines non substituées sont également présents. Une seconde zone de 3,2 à 4,2 ppm comprend les signaux des  $Hd_n$ . Au sein de ce composé, un des signaux correspondant au  $Hd_2$  est superposé au signal de  $Hc_2$ . La dernière zone comprise entre 4,2 à 5,3 ppm comprend les signaux correspondant aux  $Ha_n$  de tous les résidus prolines. Une remarque est que la présence du substituant en position 4 de la proline 2 (au centre du trimère) influe fortement sur les signaux

### Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire

des C<sub>2</sub> et des H<sub>2</sub>. Les signaux de l'ester méthylique et du tertio-Butyle sont également présents sous forme de singulets dédoublés respectivement à 3,7 ppm et 1,4 ppm.

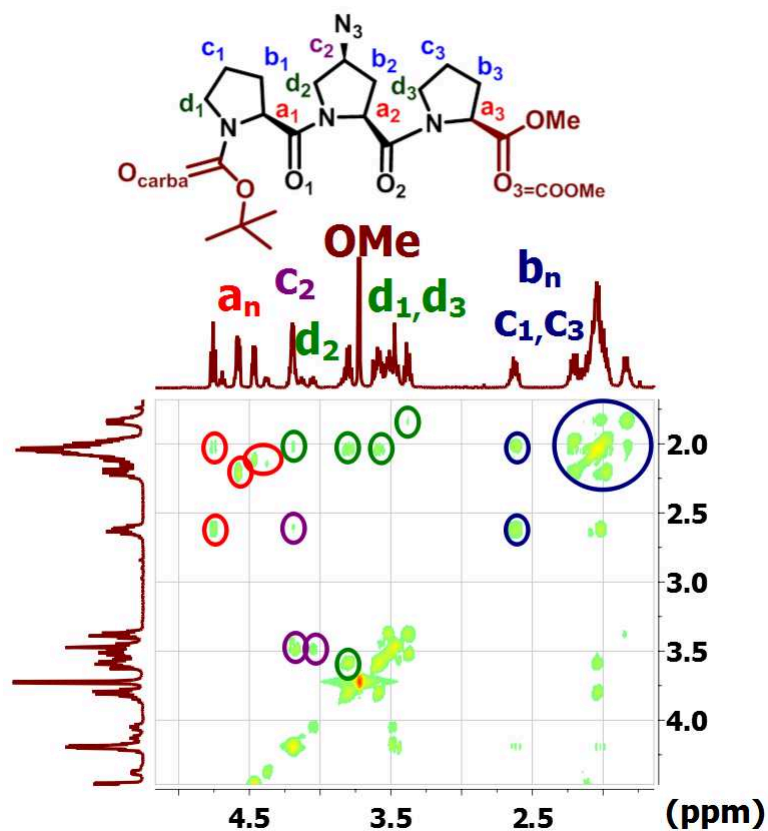


Figure III.15 : Spectre  $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$  2D COSY du composé **II.5** dans  $\text{CDCl}_3$ .

La RMN proton du composé **II.5** (Figure III.16), révèle un dédoublement de certains signaux. Les signaux correspondant à l'ester méthylique, au tertio-Butyle et les signaux  $\text{Ha}_n$  sont dédoublés. Pour tous ces signaux dédoublés, le ratio des intégrales des deux conformères est identique et est de 75 %. Il en est de même pour leur somme. Les signaux correspondant aux  $\text{Hc}_2$  et  $\text{Hd}_2$  sont superposés mais le fait que leurs conformères minoritaires ne le soient pas permet de faire une approximation conduisant au même ratio de conformères majoritaires (75 %). Le recouvrement de tous les  $\text{Hd}_n$  et le recouvrement de tous les  $\text{Hb}_n$  avec les  $\text{Hc}_1$  et  $\text{Hc}_2$  ne permettent pas de calculer des ratios à partir de ces protons.



## Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire

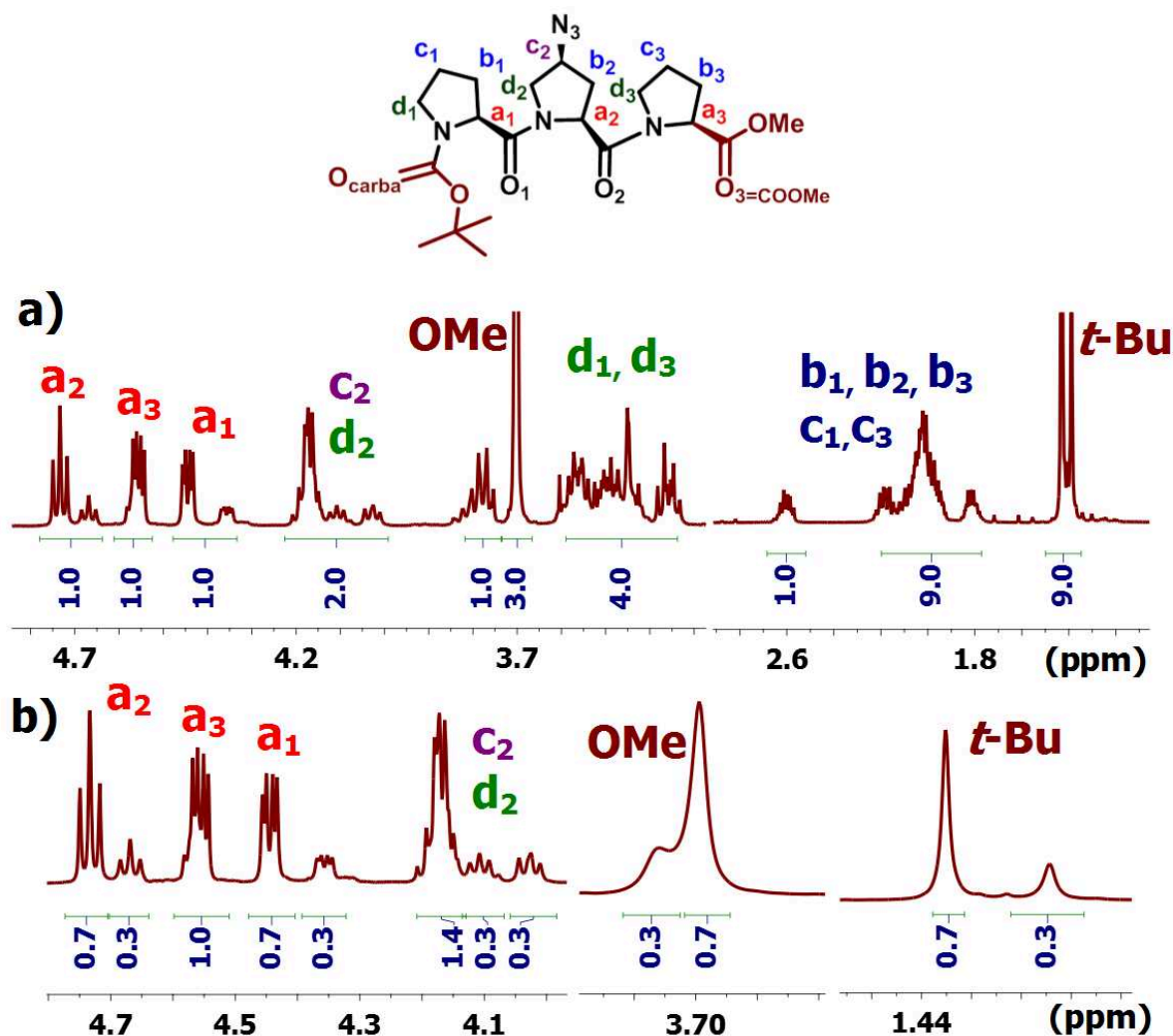


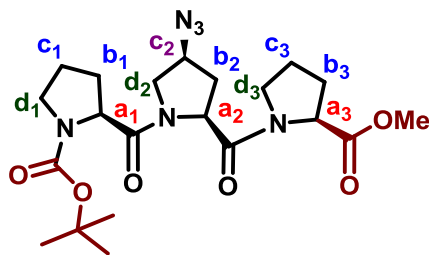
Figure III.16 : Spectre RMN <sup>1</sup>H du composé II.5 dans CDCl<sub>3</sub>. a) RMN générale. b) Zoom sur les signaux dédoublés.

Ces ratios de conformère, obtenus à partir de la RMN <sup>1</sup>H dans le CDCl<sub>3</sub>, ont été reportés dans le tableau III.8. Le δ<sub>1</sub> et le δ<sub>2</sub> correspondent respectivement au déplacement chimique du premier et du second signal. ΣInt correspond à la somme des deux intégrales. Int 1 et Int 2 correspondent respectivement aux intégrales du premier et du second signal. Le %maj correspond aux pourcentages du conformère majoritaire obtenus par l'équation 15 :

$$\%_{\text{maj}} = \frac{f_{\text{maj}}}{f_{\text{maj}} + f_{\text{min}}} \times 100$$

Équation 15

## Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire



position	$\delta 1(\text{ppm})$	$\delta 2(\text{ppm})$	$\Sigma \text{Int}$	Int1	Int2	%maj (%)
<b>a<sub>2</sub></b>	4,73	4,67	0,97	0,71	0,26	73
<b>a<sub>3</sub></b>	4,56					
<b>a<sub>1</sub></b>	4,45	4,36	0,95	0,74	0,25	78
<b>c<sub>2</sub>,d<sub>2</sub></b>	4,17	4,11/4,03	2,02	1,48	0,28/0,26	73/74
<b>OMe</b>	3,71	3,70	2,95	0,65	2,3	78
<b>t-Bu</b>	1,43	1,39	9,04	6,57	2,47	73

**Tableaux III.8** : Pourcentages majoritaires calculés à partir de la RMN  $^1\text{H}$  du composé **II.5** dans  $\text{CDCl}_3$ .

La moyenne des différents ratios est de  $75\% \pm 3\%$ . La détermination de ratios de conformères par l'étude des protons présente néanmoins de nombreux inconvénients :

- peu de signaux dédoublés permettant une comparaison des ratios.
- recouvrements des signaux qui s'intensifient lors de l'étude de molécules plus complexes et du changement de solvant.
- signaux correspondant au méthyle de l'ester et du tertio-Butyle pas toujours représentatifs de l'équilibre en solution.

Les pourcentages de conformères majoritaires sont relativement proches, ce qui n'est pas forcément le cas lors d'études de molécules plus complexes. Une seconde approche est d'utiliser la RMN du  $^{13}\text{C}$  qui présente de nombreux avantages vis-à-vis de la RMN  $^1\text{H}$  :

- peu de recouvrements entre les signaux, même pour des molécules plus complexes quel que soit le solvant de l'étude.
- beaucoup plus de points de comparaison permettant une moyenne de pourcentages de conformères majoritaires plus représentative.

La RMN 2D HSQC (Figure III.17), nous a permis d'attribuer les signaux correspondant aux  $\text{Ca}_n$ ,  $\text{Cb}_n$ ,  $\text{Cc}_n$  et  $\text{Cd}_n$ . Les  $\text{Cb}_n$  sont compris dans une zone entre 25 et 35 ppm et les  $\text{Cd}_n$  sont compris dans une zone de 45 et 55 ppm. Les  $\text{Ca}_n$  sont compris dans une zone de 55 et 60 ppm, cette zone comprend également le signal correspondant au carbone  $\text{Cc}_2$

### Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire

de l'azidoproline. Les deux autres signaux correspondant aux  $C_{c1}$  et  $C_{c3}$  des prolines non substituées sont compris entre 20 et 25 ppm. Tout comme les  $C_{cn}$ , les signaux des carbones correspondant à l'azidoproline sont beaucoup plus déblindés que ceux des résidus prolines nues. L'étude HSQC a également permis de relier les  $C_{an}$  aux carbonyles dans une zone entre 170 et 175 ppm pour les  $CO_n$  et à 155 ppm pour le  $CO_{carba}$ .

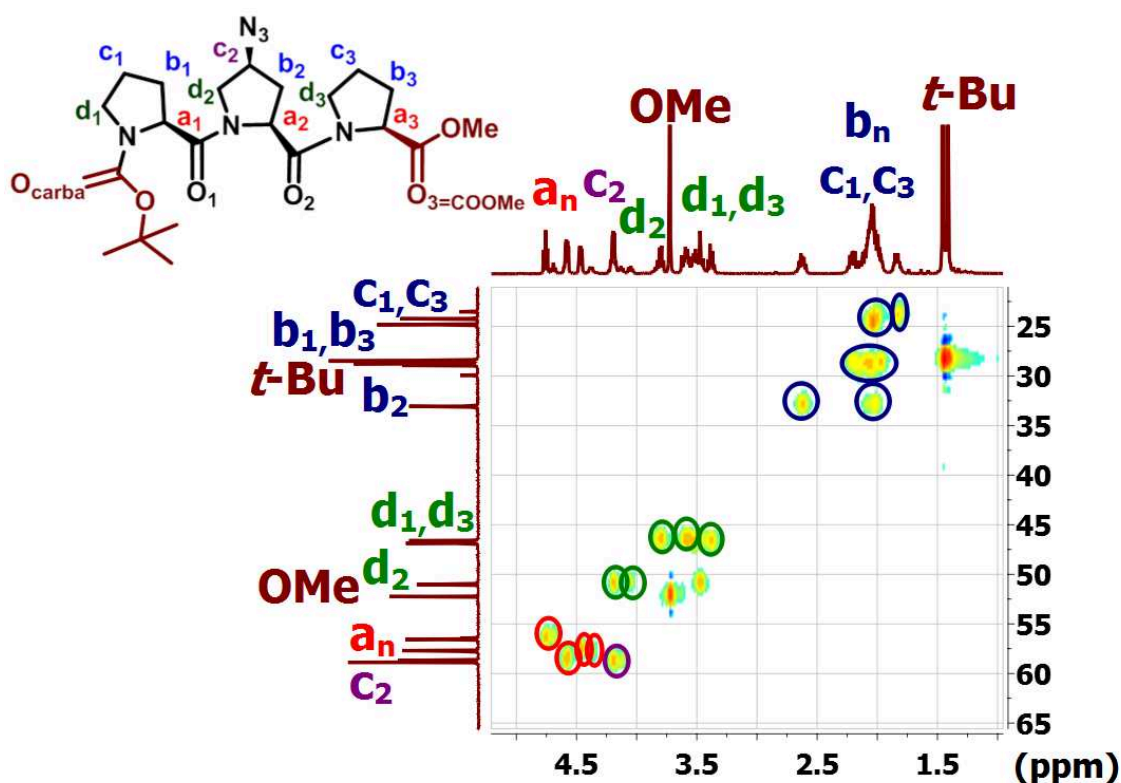


Figure III.17 : Spectre  $\{^1H, ^{13}C\}$  2D HSQC du composé II.5 dans  $CDCl_3$ .

Pour les carbonyles au cœur de la molécule, l'étude de HMBC et H2BC ne permet pas d'attribuer les différents carbonyles de façon certaine. Une RMN ADEQUATE (Figure III.20) a été réalisée et a permis l'exacte attribution des carbonyles, le carbonyle  $CO_1$  à 171 ppm et  $CO_2$  à 169.5 ppm.

## Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire

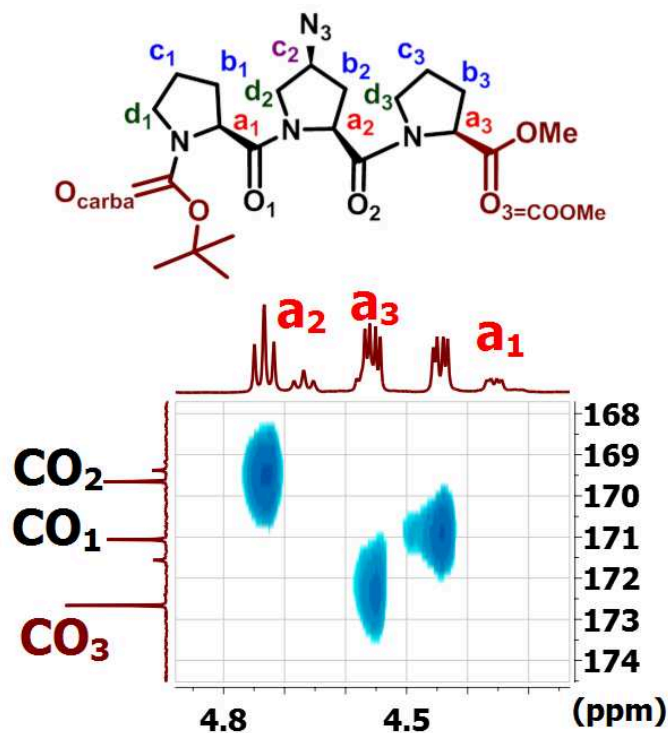
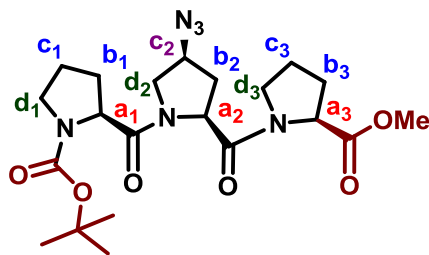


Figure III.18 : Spectre  $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$  ADEQUATE du composé II.5 dans  $\text{CDCl}_3$ .

L'analyse RMN du  $^{13}\text{C}$ , permet une meilleure détermination du ratio de conformères. Une combinaison de RMN 2D  $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$  (HSQC/HMBC/TOCSY/H2BC) et RMN 2D  $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$  (COSY) a permis de confirmer l'attribution de tous les carbones ainsi que tous les protons du composé II.5.

Les ratios de conformères ont été calculés, dans le  $\text{CDCl}_3$ , à partir des signaux des carbones portés par le cycle pyrrolidinique (Voir Tableau III.9). Pour les  $\text{Ca}_n$  et les  $\text{Cd}_n$ , au centre de la molécule, un pourcentage de conformères majoritaires a pu être calculé respectivement de  $75\% \pm 2\%$  et de  $72\% \pm 3\%$ . Pour les  $\text{Cb}_n$  et les  $\text{Cc}_n$ , la présence de singulets pour certains signaux ne permet pas de faire une moyenne correcte de pourcentages de conformères majoritaires. Il semble que les signaux correspondant aux carbones les plus proches du cœur de la molécule ( $\text{Ca}_n$  et les  $\text{Cd}_n$ ) donnent des informations plus précises que les signaux correspondant aux signaux des carbones en périphérie ( $\text{Cb}_n$  et les  $\text{Cc}_n$ ). Ceci pourrait indiquer que la variation de conformation modifie de façon plus significative l'environnement des carbones proches des liaisons peptidiques que celui des carbones en périphérie.

## Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire

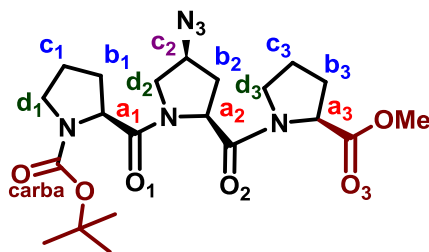


Position	$\delta 1(\text{ppm})$	$\delta 2(\text{ppm})$	$\Sigma \text{Int}$	Int1	Int2	%maj
<b>t- Bu (centre)</b>	79,7	79,5	1,02	0,74	0,28	72
<b>c<sub>2</sub></b>	59,0		1,00			100
<b>a<sub>2</sub></b>	58,9	58,8	0,96	0,26	0,7	72
<b>a<sub>1</sub></b>	57,9	57,8	1,00	0,25	0,75	75
<b>a<sub>3</sub></b>	56,7	56,6	0,95	0,73	0,22	77
<b>OMe</b>	53,3		1,00			100
<b>d<sub>2</sub></b>	51,2	51,1	1,03	0,72	0,31	69
<b>d<sub>1</sub></b>	47,0	46,8	1,14	0,85	0,29	74
<b>d<sub>3</sub></b>	46,76	46,73	1,00	0,28	0,72	72
<b>b<sub>2</sub></b>	33,3	33,2	1,06	0,28	0,78	73
<b>b<sub>1</sub></b>	30,1	29,1	1,13	0,28	0,85	75
<b>b<sub>3</sub></b>	28,9		1,11			100
<b>t- Bu (Me)</b>	28,62	28,56	3,07	2,30	0,77	75
<b>c<sub>1</sub></b>	25,0		1,00			100
<b>c<sub>3</sub></b>	24,4	23,7	0,98	0,73	0,25	75

**Tableaux III.9** : Pourcentages majoritaires calculés à partir de la RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **II.5** dans  $\text{CDCl}_3$ .

Les carbones les plus proches du cœur de la molécule sont les carbonyles et semblent être de bons indicateurs pour déterminer la proportion conformères en solution (Voir Tableau III.10) à l'exception des carbonyles présent aux extrémités C- et N- terminales (ester méthylique et carbamate). La moyenne calculée à partir des deux carbonyles  $\text{CO}_1$  et  $\text{CO}_2$  est de  $77 \% \pm 1 \%$  de conformère majoritaire.

## Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire



Carbonyles	$\delta 1(\text{ppm})$	$\delta 2(\text{ppm})$	$\Sigma \text{Int}$	Int1	Int2	%maj
$\text{CO}_3$	172,7		1			100
$\text{CO}_2$	171,6	171,1	0,92	0,2	0,72	78
$\text{CO}_1$	169,6	169,4	0,86	0,66	0,2	76
$\text{CO}_{\text{carba}}$	154,8	153,7	0,62	0,53	0,09	85

**Tableaux III.10 :** Pourcentages majoritaires calculés à partir des carbonyles du composé **II.5** dans  $\text{CDCl}_3$ .

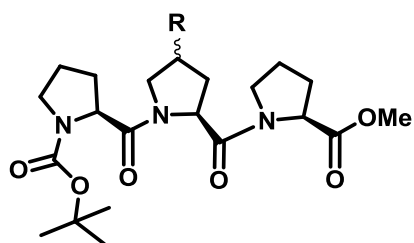
Dans le cas du composé **II.5**, tous les ratios de conformères majoritaires sont quasi identiques et de l'ordre de 75 % avec un écart maximal de 6 %. Mais l'étude de composés plus complexes a révélé que l'utilisation de la RMN  $^1\text{H}$  était moins évidente pour calculer des proportions contrairement à la RMN  $^{13}\text{C}$ . Les spectres ont montré que plusieurs signaux pouvaient être utilisés sans ambiguïté pour obtenir des pourcentages de conformères.

C'est pourquoi, l'analyse conformationnelle des composés décrits dans le chapitre II a débuté par l'étude de leur spectre RMN  $^{13}\text{C}$ .

### III.1.2. Étude des trimères substitués en position centrale

Dans un premier temps, le ratio de conformères a été calculé sur les trimères substitués en C4 de la proline centrale grâce à la par RMN  $^{13}\text{C}$ . Tout comme pour le composé **II.5**, ils sont obtenus grâce aux signaux des carbones  $\text{Ca}_n$  et aux deux carbonyles ( $\text{CO}_1$  et  $\text{CO}_2$ ) au sein de la molécule (Voir Tableau III.11).

## Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire



Composés	R	% maj(CDCl <sub>3</sub> )
<b>II.3</b>	OH	70%
<b>II.4</b>	OMs	59%
<b>II.5</b>	N <sub>3</sub>	75%
<b>II.35</b>	tolyl	72%
<b>II.46</b>	pyrène	75%
<b>II.13</b>	tétraméthyl BODIPY	75%
<b>II.15</b>	bis-thiényl BODIPY	76%

**Tableau III.11** : Pourcentages des conformères majoritaires des trimères dans CDCl<sub>3</sub>.

L'étude RMN révèle que la taille du substituant en position C4 de la proline centrale n'influe que peu sur la conformation du trimère, ne permettant pas d'augmenter fortement une conformation par rapport au composé **II.5**. Le pourcentage de conformères majoritaires reste de l'ordre de 60 - 75 % dans le CDCl<sub>3</sub> quel que soit la taille du groupement volumineux.

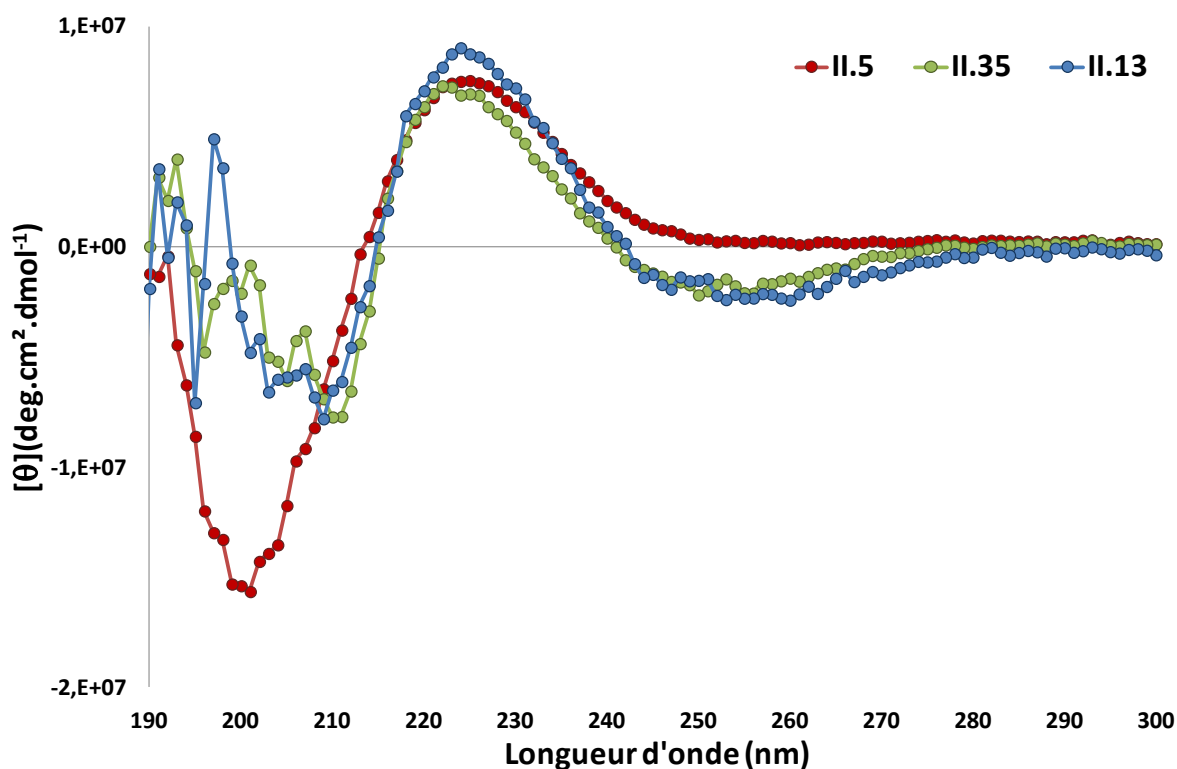
Néanmoins, ces différents trimères ont été étudiés par dichroïsme circulaire dans l'acétonitrile et le n-propanol. L'acétonitrile a été choisi comme référence ne favorisant pas un type d'hélice par rapport à l'autre. Tandis que le n-propanol a été choisi car il favorise très fortement l'hélice de type PPI.<sup>118</sup> Les trimères cibles ont été étudiés par dichroïsme circulaire dans l'acétonitrile et le n-propanol aux concentrations suivantes :

Ref.	R	C <sub>acétonitrile</sub> (M)	c <sub>n-PrOH</sub> (M)
<b>II.5</b>	N <sub>3</sub>	8,5.10 <sup>-5</sup>	4,1.10 <sup>-5</sup>
<b>II.35</b>	tolyl	6,8.10 <sup>-5</sup>	4,1.10 <sup>-5</sup>
<b>II.13</b>	tétraméthyl BODIPY	4,1.10 <sup>-5</sup>	6,8.10 <sup>-5</sup>

**Tableau III.12** : Concentration des trimères pour le dichroïsme circulaire dans CH<sub>3</sub>CN et n-PrOH.

## Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire

Le spectre de dichroïsme circulaire de **II.5** dans l'acétonitrile (Voir Figure III.19), présente simultanément une bande négative à 200 nm caractéristique de l'hélice de type PPI et une bande positive à 230 nm caractéristique de l'hélice de type PPII. Pour les composés **II.35** et **II.13**, le spectre de dichroïsme présente une bande négative de plus faible intensité à 200 nm informant d'une plus forte contribution de l'hélice de type PPII par rapport à l'hélice de type PPI. Une seconde bande négative faible et large apparaît entre 240 et 250 nm correspondant à une faible contribution des groupements tolyls.



**Figure III.19** : Spectres de dichroïsme circulaire des trimères dans CH<sub>3</sub>CN.

Les spectres de dichroïsme circulaire des composés **II.5**, **II.35** et **II.13** dans le n-propanol (Voir Figure III.20) présentent uniquement une bande positive forte et large à 227 nm. Malheureusement le seuil d'observation du au n-propanol ne permet pas des mesures en deçà de 200 nm. La variation des paramètres (nombre de scans, longueur de cuve) n'a permis aucune amélioration. L'étude des différents trimères dans le n-propanol ne fournit malheureusement pas d'information sur le changement de conformation.



## Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire

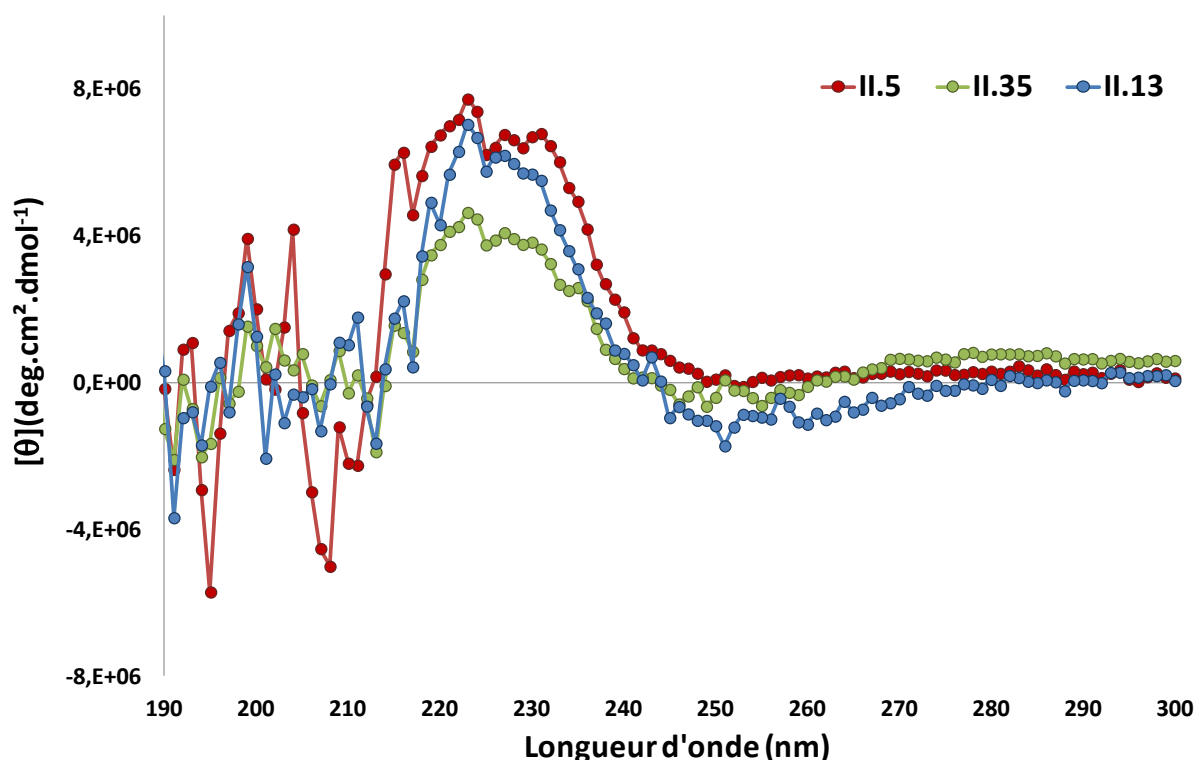


Figure III.20 : Spectres de dichroïsme circulaire des trimères dans n-PrOH.

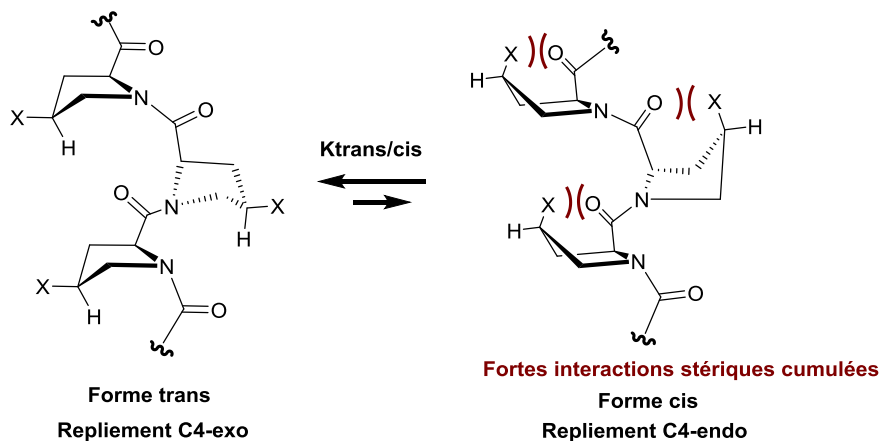
Confirmant l'analyse RMN, le dichroïsme circulaire dans l'acétonitrile, révèle que l'ajout de groupements beaucoup plus encombrés sur la position 4 de la proline centrale n'influe que peu sur la conformation. Une seule unité proline très largement encombrée n'est pas suffisante pour introduire une seule conformation majoritaire au sein d'un squelette oligoproline. À partir de ces observations, une seconde stratégie va être mise en place, reposant sur l'utilisation de plusieurs unités prolines encombrées successives au sein d'un même squelette.

### III.2. Trimères poly-substitués en position 4 par des groupements tolyl-triazols

La variation de l'équilibre Trans/Cis repose fortement sur des effets stériques imposés par un groupement volumineux en position 4 de la proline. La présence de plusieurs groupements volumineux successifs en position 4 est susceptible d'induire de plus fortes contraintes stériques influant directement sur la conformation des oligoprolines en solution.

## Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire

Pour étudier la nature coopérative des effets stériques, des composés modèles constitués d'un nombre croissant de prolines fortement encombrées sur la position 4 ont été envisagés (Voir Figure III.21).



**Figure III.21** : Stratégie d'induction de conformation basée sur l'additivité d'effets stériques.

Les substituants volumineux placés en position 4 avec le C4 de configuration absolue S devraient favoriser le repliement C4-exo, et permettraient théoriquement de conduire à une conformation majoritaire de type PPII. La proximité entre ces dérivés proline semble être un facteur très important. De ce fait, les unités encombrées seront accolées les unes aux autres permettant une proximité maximale entre les groupements encombrants.

Puis, pour imposer cette conformation majoritaire, il sera envisagé d'incorporer cette suite de prolines substituées, à partir de la position N-terminale, à des squelettes d'oligoproline non-substituées. Pour finir, la nature du substituant a été choisie en fonction de nombreux paramètres :

- facilité d'introduction.
- encombrement stérique important.
- stabilité face aux déprotections sélectives et aux couplages peptidiques.

Le candidat idéal s'est révélé être le Triazoltolylproline (TtP) pouvant être obtenu à partir du p-tolylacétylène commercial et de l'azidoproline. De plus, un composé analogue **II.35** trimérique a déjà été synthétisé présentant ces caractéristiques (Cf : chapitre II).

## Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire

Pour tester expérimentalement ce concept, différents dimères et trimères vont être synthétisés, à partir du monomère Triazoltolylproline (TtP). Pour s'affranchir de la contribution d'allongement du squelette, influant probablement sur le ratio des conformères, différents analogues de même longueur vont être synthétisés en faisant varier le nombre d'unités TtPs suivies de prolines non substituées.

L'utilisation de ces prolines non-substituées va permettre de comparer les proportions de conformères des oligoprolines de même taille et de prouver que l'effet observé sur la conformation provient bien de l'additivité des effets stériques et non pas d'autres effets.

Plusieurs modèles ont été synthétisés en faisant varier le nombre d'unités TtPs au sein de dimères et de trimères (Voir Figure III.22). Deux dimères ont été ciblés, le composé **III.7** contenant une unité TtP suivie d'une proline nue et le dimère **III.8** constitué de deux unités TtPs successives. Pour observer si un effet cumulatif est possible sur de plus longs squelettes, trois trimères ont été ciblés le **III.11**, le **III.12** et le **III.13** qui contiennent respectivement une, deux et trois unités TtPs suivies respectivement de deux, une et aucune unité proline nue.

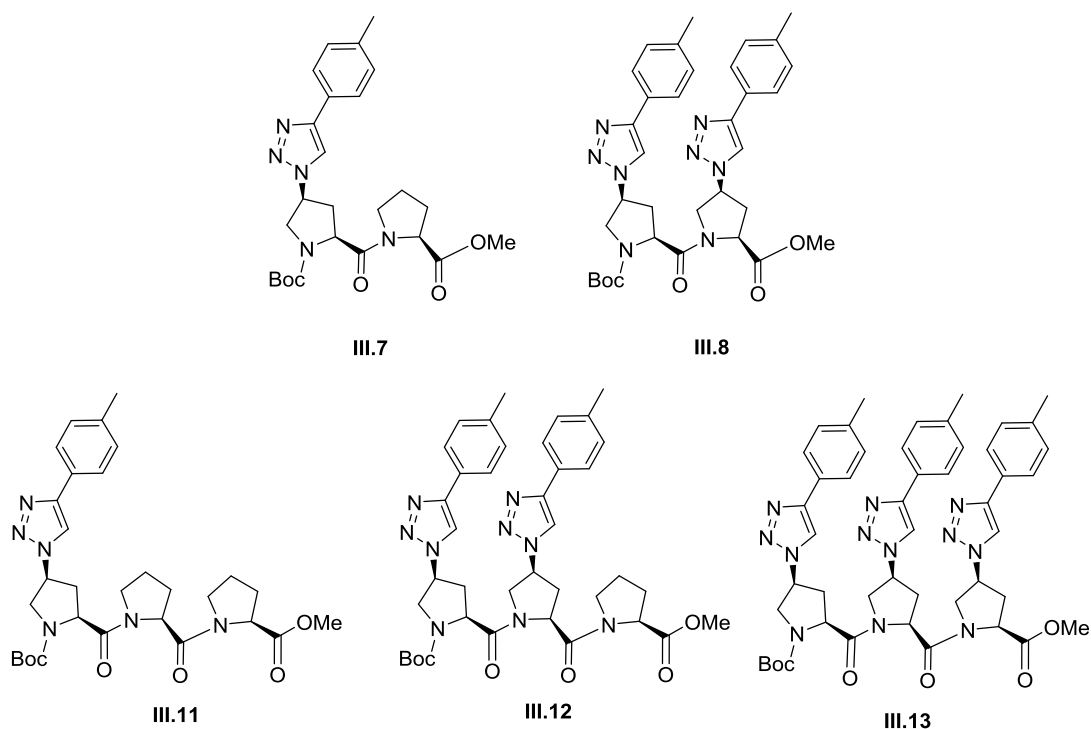


Figure III.22 : Modèles de dimères et de trimères.

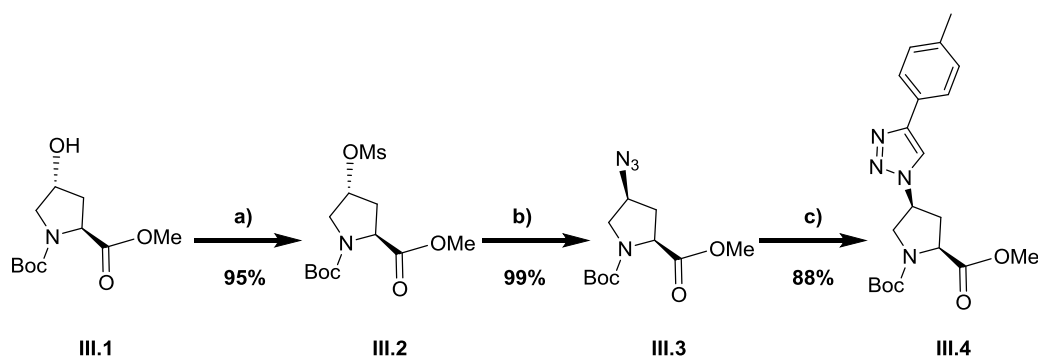
Ces différents modèles ont été entièrement caractérisés par RMN, HRMS, IR et dichroïsme circulaire. Ils seront plus particulièrement étudiés par des techniques de RMN et de dichroïsme circulaire dans différents solvants pour leurs analyses conformationnelles.

## Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire

Ils ont été obtenus à partir d'une stratégie itérative entre des monomères de TtP et de l'ester méthylique de la L-proline. Ce composé TtP est obtenu à partir de la réaction de cyclo-addition 1,3-dipolaire entre l'azidoproline et le p-tolylacétylène.

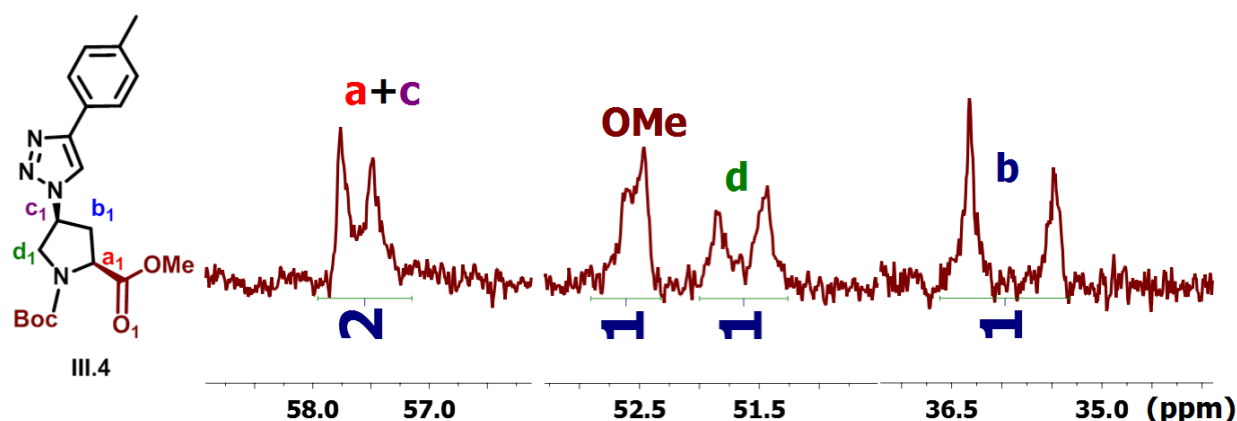
### III.2.1. Étude de la Triazoltolylproline (TtP) III.4

Le TtP est obtenu à partir de l'azidoproline **III.3** comme décrit dans la littérature<sup>67</sup> (Voir Schéma III.1) provenant de la L-hydroxyproline commerciale énantiomériquement pure **III.1**. La cyclo-addition 1,3-dipolaire avec le p-tolylacétylène mise au point dans le chapitre II permet d'obtenir le composé voulu avec un rendement global de l'ordre de 80 % à partir de la L-hydroxyproline.



**Schéma III.1** : Fonctionnalisation de la L-hydroxyproline. a) **III.1** (1 éq.), MsCl (1,3 éq.), Et<sub>3</sub>N (4 éq.) DCM, 0°C, 1h. b) **III.2** (1 éq.), NaN<sub>3</sub> (2 éq.), DMF, 80°C, 15h. c) **III.3** (1 éq.), p-tolylacétylène (1 éq.), CuBr.SMe<sub>2</sub> (0,1 éq.), THF, t.a., 15h.

L'étude RMN du composé **III.4** dans le CDCl<sub>3</sub> (Figure III.23), nous a permis d'attribuer les signaux en proton et carbone. Le dédoublement des singulets, correspondants aux signaux Cb et Cc en RMN <sup>13</sup>C, renseigne sur la présence conjointe des deux conformères dans le CDCl<sub>3</sub>.



**Figure III.23** : Spectre RMN <sup>13</sup>C du composé **III.4** dans CDCl<sub>3</sub>.

## Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire

Le recouvrement entre les signaux correspondant au Ca et au Cc (57.8 ppm) rend impossible le calcul d'un ratio entre les deux conformères à partir de ces signaux. Les signaux des carbonyles en positions terminales ( $\text{CO}_{\text{COOMe}}$  et  $\text{CO}_{\text{carba}}$ ) ne pourront pas non plus permettre ce calcul. Malgré l'observation faite en III.2.1, les signaux utilisés seront les signaux des Cd et Cb dans le cas des monomères car ils sont clairement attribués et sans recouvrement avec d'autres signaux.

Le pourcentage de conformères majoritaires sur les différents monomères en fonction de leurs substituants en position 4 a été retranscrit dans le Tableau III.13. Le monomère **III.4**, présente un ratio de conformères similaires à ceux de ces précurseurs et est de l'ordre de 60%. Ceci indique que la configuration absolue et la taille du substituant a peu d'effet sur la conformation.

Ref.	Composés	% maj( $\text{CDCl}_3$ )
<b>III.1</b>	HyP	65%
<b>III.2</b>	MsP	63%
<b>III.3</b>	AzP	57%
<b>III.4</b>	TtP	60%

**Tableau III.13** : Pourcentages du conformère majoritaire des différents monomères dans  $\text{CDCl}_3$ .

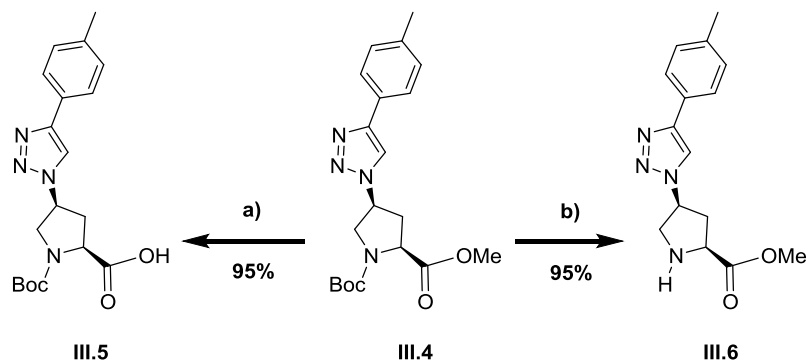
La taille du substituant triazol-tolyl n'est pas suffisante pour faire varier la proportion des conformères au sein du monomère **III.4**. Notre stratégie reposait sur des effets coopératifs des groupements volumineux, la synthèse des différents dimères a donc été poursuivie dans l'espoir de faire varier ce pourcentage.

### III.2.2. Étude des dimères

Deux dimères ont été ciblés : un dimère contenant une unité TtP en position N-terminale et une unité proline non substituée en seconde position et un dimère composé de deux unités TtPs.

Le synthon clé pour la préparation des dimères est le composé **III.4**. Il peut être sélectivement déprotégé en positions N- ou C- terminales à partir des conditions de déprotections sélectives mises au point dans le Chapitre II (Voir Schéma III.2).

## Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire

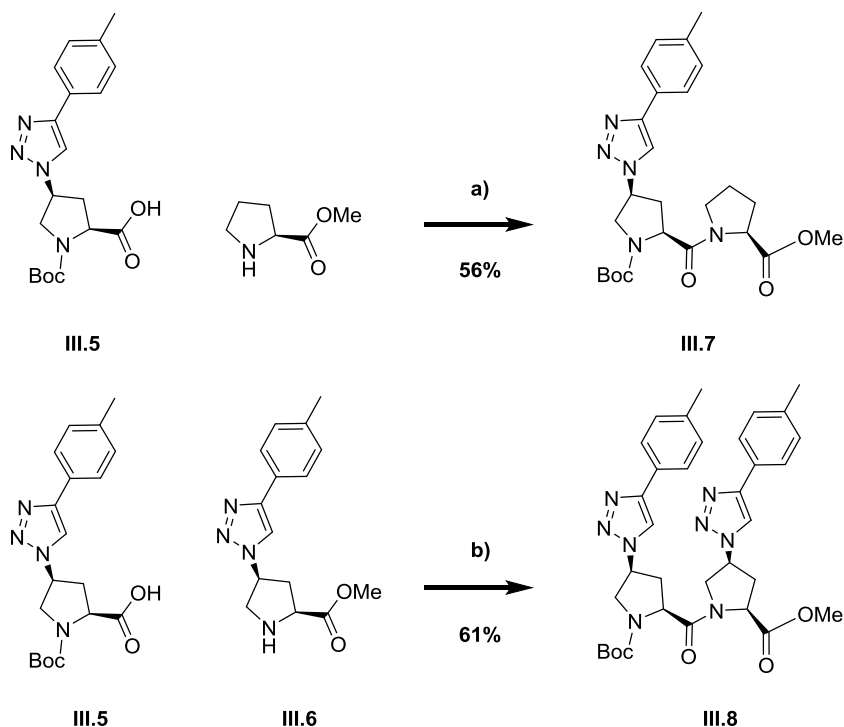


**Schéma III.2** : Déprotection sélective de **III.4**. a) **III.4** (1 éq.), NaOH (2,5 éq.), THF/MeOH/H<sub>2</sub>O 5:5:1, t.a., 2h. b) **III.4** (1 éq.), BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> (5 éq.), DCM, 0°C, 15h.

La déprotection de l'amine est obtenue en présence de 5 équivalents de BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> dans du DCM à 0 °C et conduit au composé **III.6** avec un rendement de 95 %. Le composé **III.5** est obtenu par saponification en présence de 2,5 équivalents de NaOH dans un milieu THF/MeOH/H<sub>2</sub>O avec un excellent rendement de 95 %. Les produits **III.5** et **III.6** sont obtenus sans autre purification que l'extraction mais peuvent également être facilement recristallisés dans un milieu THF/pentane avec des rendements quantitatifs. En RMN <sup>1</sup>H, la disparition du signal correspondant au méthyle de l'ester à 3,7 ppm est observée pour le composé **III.5** ainsi que la disparition du signal du t-Bu à 1,4 ppm pour le composé **III.6**.

Les dimères **III.7** et **III.8** sont obtenus par un couplage peptidique entre le composé **III.5** et respectivement l'ester méthylique de la L-proline, et le composé **III.6** (Voir Schéma III.3). Dans les conditions mises au point lors du chapitre II, les dimères **III.7** et **III.8** sont purifiés sur colonne de silice et recristallisés avec des rendements respectifs de 56 et 61 %.

## Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire



**Schéma III.3 :** Synthèse des dimères **III.7** et **III.8**. a) EDCI (2 éq.), **III.5** (1 éq.), ester méthylique de la L-proline (1 éq.), HOBt (1,5 éq.), DIEA (5 éq.), DCM, t.a., 15h. b) EDCI (2 éq.), **III.5** (1 éq.), **III.6** (1 éq.), HOBt (1,5 éq.), DIEA (5 éq.), DCM, t.a., 15h.

Les composés **III.7** et **III.8** ont été caractérisés par RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , IR et HRMS. Les différents signaux protons et carbonyles ont pu être attribués pour ces deux composés. Un intérêt particulier a été porté sur la zone des carbonyles et des  $\text{Ca}_n$  (Figure III.24). Pour le composé **III.7** dans le  $\text{CDCl}_3$ , les différents signaux du carbonyle au cœur de la molécule et les différents signaux correspondant aux  $\text{Ca}_n$  sont dédoublés informant de la présence des deux conformères. Quant à la RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **III.8** dans le  $\text{CDCl}_3$ , elle indique la présence de singulets uniques pour le carbonyle au cœur de la molécule et pour les  $\text{Ca}_n$ , indiquant que l'une des conformations a été très fortement favorisée.

## Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire

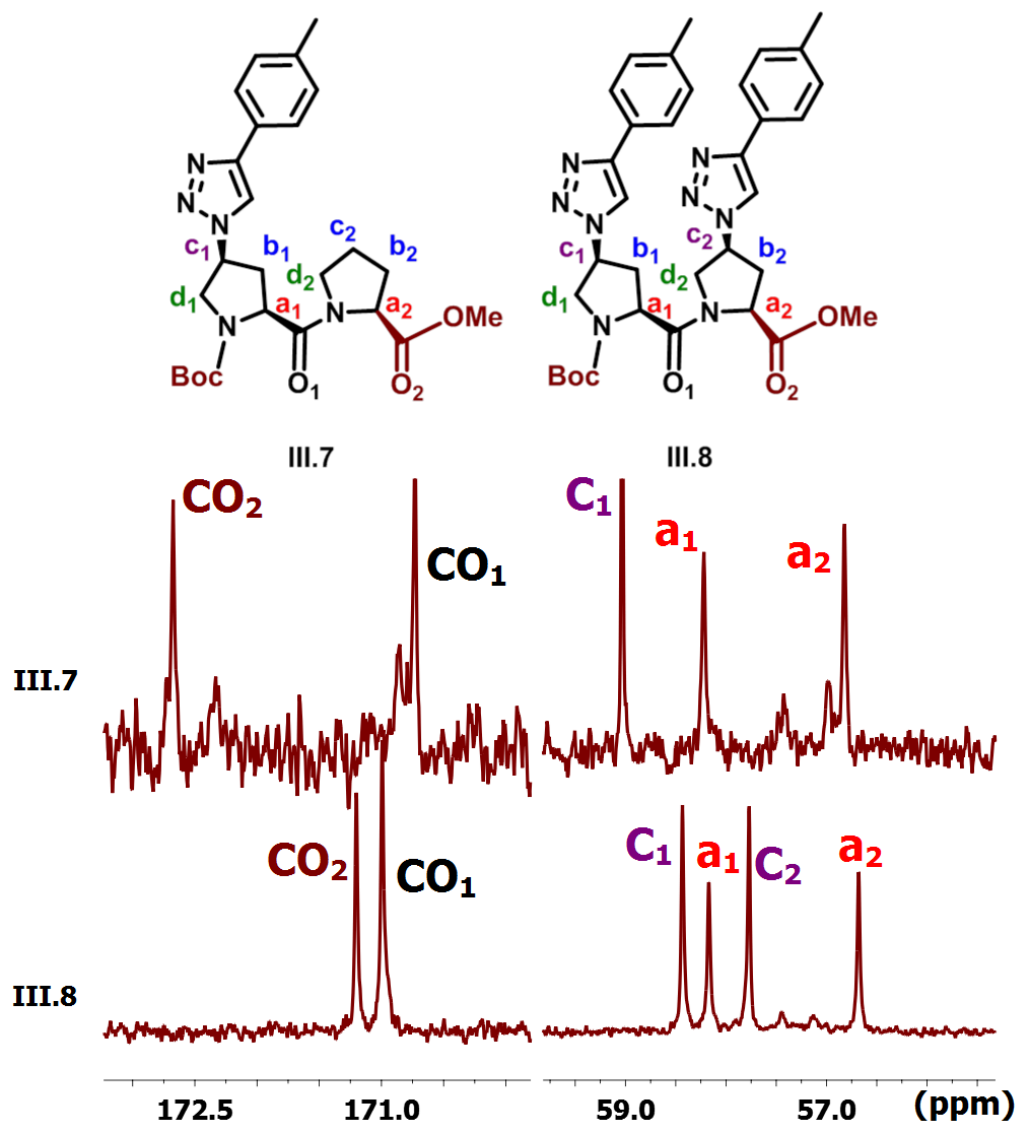


Figure III.24 : Spectres RMN  $^{13}\text{C}$  (dans la région carbonyles et des  $\text{C}_{\alpha_n}$ ) des composés III.7 et III.8 dans  $\text{CDCl}_3$ .

Les composés III.7 et III.8 ont été comparés aux différents dimères fonctionnalisés en position 4 de la proline N-terminale qui ont été synthétisés dans le chapitre II. Les spectres RMN  $^{13}\text{C}$  (Figure III.25) montrent la présence des deux conformères pour les composés II.1, II.18 et II.19. En effet, les singulets correspondant aux  $\text{C}_{\alpha_n}$  et aux carbonyles au cœur des molécules respectives sont dédoublés.



## Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire

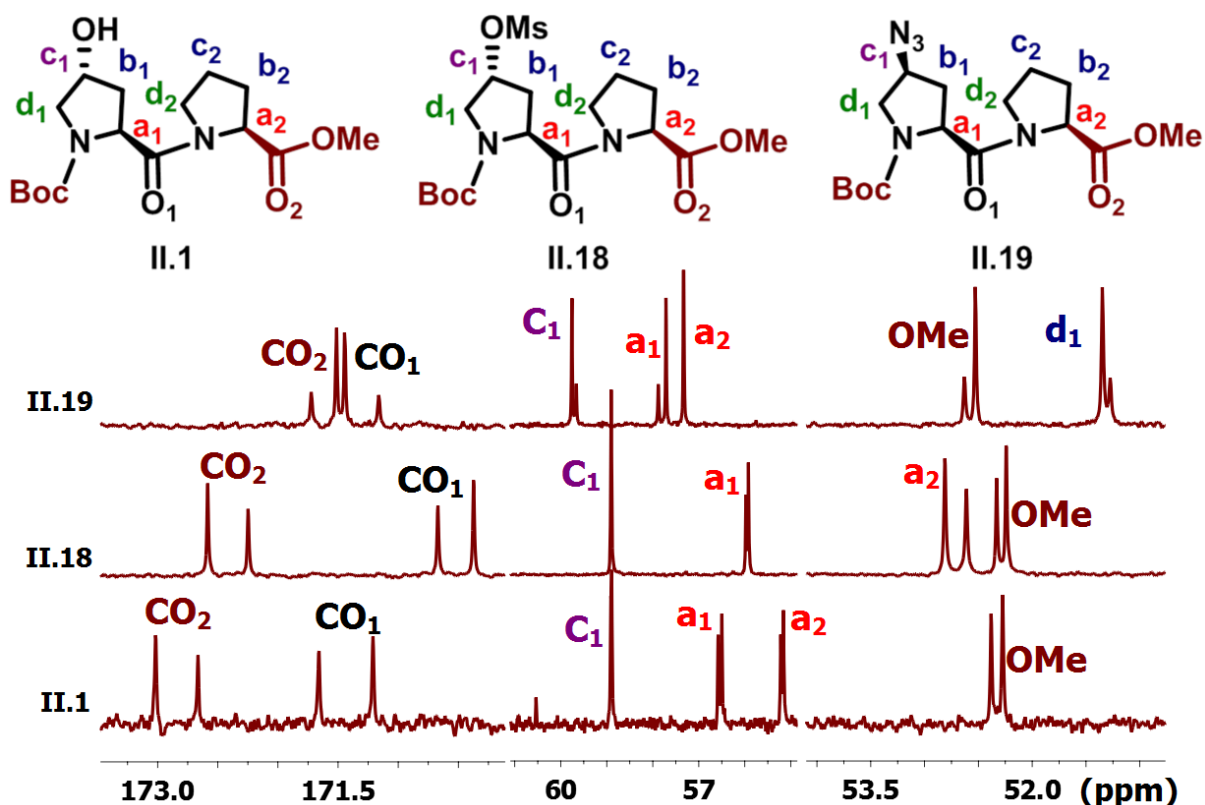


Figure III.25 : Spectres RMN  $^{13}\text{C}$  (dans la région carbonyles et des  $\text{C}_{\alpha_n}$ ) des composés **II.1**, **II.18** et **II.19** dans  $\text{CDCl}_3$ .

Les pourcentages de conformation, dans le cas des dimères, ont été calculés à partir des signaux du carbonyle au centre de la molécule. Ils sont du même ordre de grandeur que ceux calculés à partir des signaux des deux  $\text{C}_{\alpha_n}$ . La moyenne ainsi obtenue est retranscrite dans le tableau suivant (Voir Tableau III.14).

Ref.	Composés	% maj( $\text{CDCl}_3$ )
<b>II.1</b>	HyP-Pro	54%
<b>II.18</b>	MsP-Pro	55%
<b>II.19</b>	AzP-Pro	63%
<b>III.7</b>	TtP-Pro	68%
<b>III.8</b>	TtP-TtP	>98%

Tableau III.14 : Pourcentages des conformères majoritaires des dimères dans  $\text{CDCl}_3$ .

La présence sur la première proline, d'un seul substituant Tt, ne produit qu'une faible augmentation de 5 % de la population d'un conformère majoritaire par rapport au dimère contenant une fonction azoture (**II.19**). Par contre, la présence de deux unités TtPs successives au sein du composé **III.8** permet d'obtenir une conformation largement majoritaire de l'ordre de 100 % dans le  $\text{CDCl}_3$ .

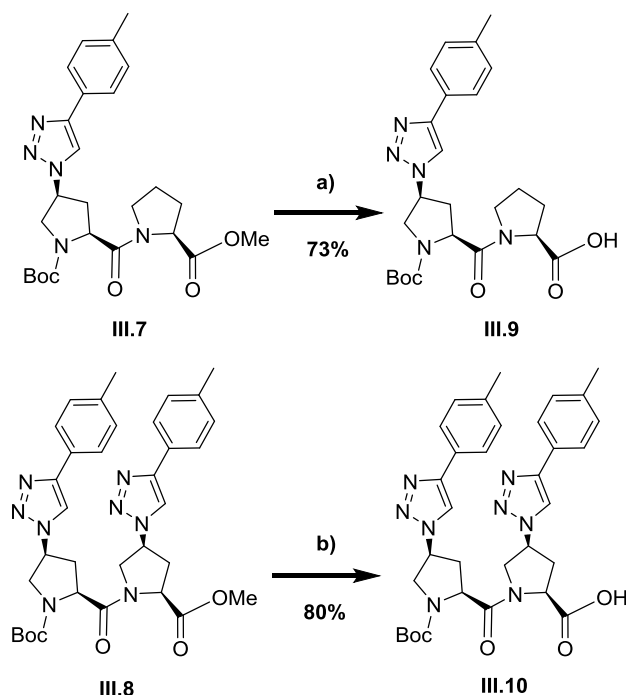
## Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire

Un effet d'additivité des effets stériques est clairement observé. La première conclusion, est que l'on peut, par le biais de groupements encombrants de type Triazol-tolyle greffés en positions 4 des premières prolines à l'extrémité N-terminale, induire très fortement un type de conformation. Les études de dichroïsme n'ont pas été effectuées sur les dimères car un pas d'hélice, dans le cas de la polyproline de type PPII, n'est effectué qu'à partir de trois résidus.

De plus longs squelettes d'oligoproline ont donc été envisagés dans le but d'obtenir et de conserver des conformations uniques tout en faisant varier les conditions de solvant.

### III.2.3. Étude des trimères

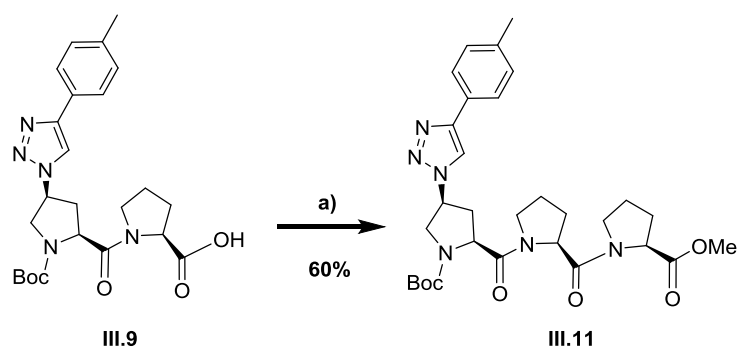
Les composés **III.11**, **III.12** et **III.13** sont des trimères contenant un nombre croissant d'unité TtP, respectivement une, deux et trois sur l'extrémité N-terminale. Les trimères sont obtenus à partir de la saponification, toujours dans les mêmes conditions, des deux dimères **III.7** et **III.8** obtenus précédemment (Voir Schéma III.4). Les composés **III.9** et **III.10** sont obtenus avec des rendements corrects de l'ordre de 75 %. En RMN  $^1\text{H}$ , la disparition du signal à 3,6 ppm confirme la disparition du groupe méthyle de l'ester méthylique.



**Schéma III.4** : Saponification de **III.7** et **III.8**. a) **III.7** (1 éq.), NaOH (2,5 éq.), THF/MeOH/H<sub>2</sub>O 5:5:1, t.a., 4h. b) **III.8** (1 éq.), NaOH (2,5 éq.), THF/MeOH/H<sub>2</sub>O 5:5:1, t.a., 4h.

## Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire

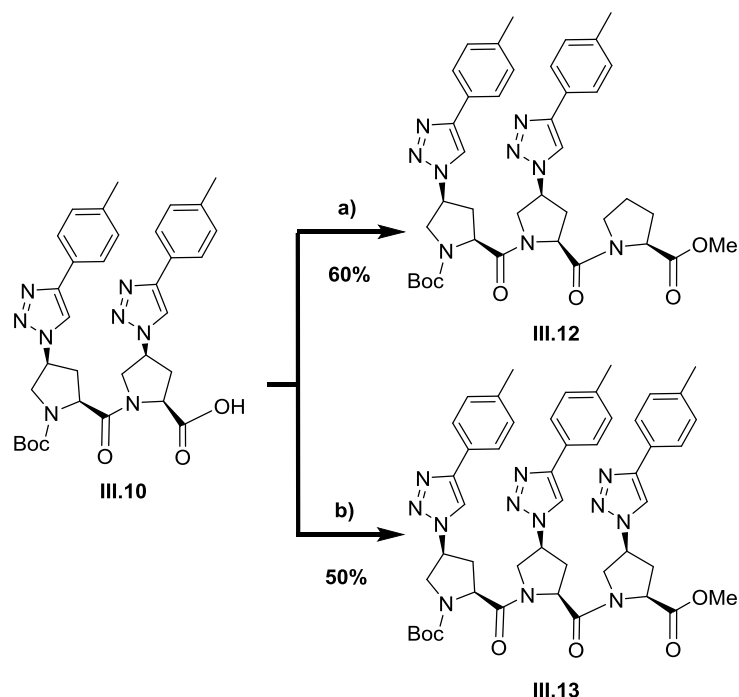
Ces composés obtenus purs sont utilisés sans plus de purification mais peuvent également être recristallisés dans un mélange THF/pentane. La présence des deux unités TtPs au sein du composé **III.10** permet au produit de précipiter lors de l'acidification et ainsi de l'obtenir pur par simple filtration. Un second couplage entre le composé **III.9** et l'ester méthylique de la L-proline conduit à la formation du trimère **III.11** (Voir Schéma III.5), dans des conditions de couplage peptidique précédemment optimisées, avec des rendements de couplage de l'ordre de 60 % après purification et recristallisation.



**Schéma III.5 :** Synthèse de **III.11**. a) EDCI (2 équ.), **III.9** (1 équ.), ester méthylique de la L-proline (1 équ.), HOBT (1,5 équ.), DIEA (5 équ.), DCM, t.a., 15h.

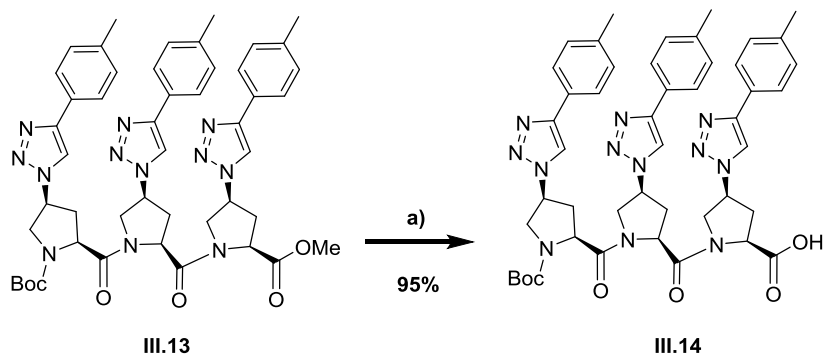
Pour l'obtention des trimères **III.12** et **III.13**, le synthon **III.10** a été couplé respectivement avec l'ester méthylique de la L-proline et le composé **III.6** (Voir Schéma III.6). Ces deux couplages peptidiques sont réalisés avec des rendements de même ordre de 50 à 60 % impliquant qu'aucune gêne stérique empêche, a priori, la réaction du couplage peptidique. Les trimères **III.12** et **III.13** sont purifiés par filtration sur silice suivie d'une recristallisation.

## Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire



**Schéma III.6 :** Synthèse de **III.12** et **III.13**. a) EDCI (2 équ.), **III.10** (1 équ.), ester méthylique de L-proline (1 équ.), HOBT (1,5 équ.), DIEA (5 équ.), DCM, t.a., 15h. b) EDCI (2 équ.), **III.10** (1 équ.), **III.6** (1 équ.), HOBT (1,5 équ.), DIEA (5 équ.), DCM, t.a., 15h.

Le composé **III.13** peut également être saponifié en composé **III.14** (Voir schéma III.7), toujours dans les mêmes conditions, avec un rendement quasi quantitatif.



**Schéma III.7 :** Saponification de **III.13**. a) **III.13** (1 équ.), NaOH (2,5 équ.), THF/MeOH/H<sub>2</sub>O 5:5:1, t.a., 4h.

Les composés **III.11**, **III.12**, et **III.13**, ont été caractérisés par RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, IR et HRMS. Les signaux des protons et des carbones ont pu être attribués pour ces trois composés. Tout comme pour les dimères, un intérêt particulier a été porté dans la région des carbonyles et des C<sub>n</sub> en RMN <sup>13</sup>C (Figure III.26).

## Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire

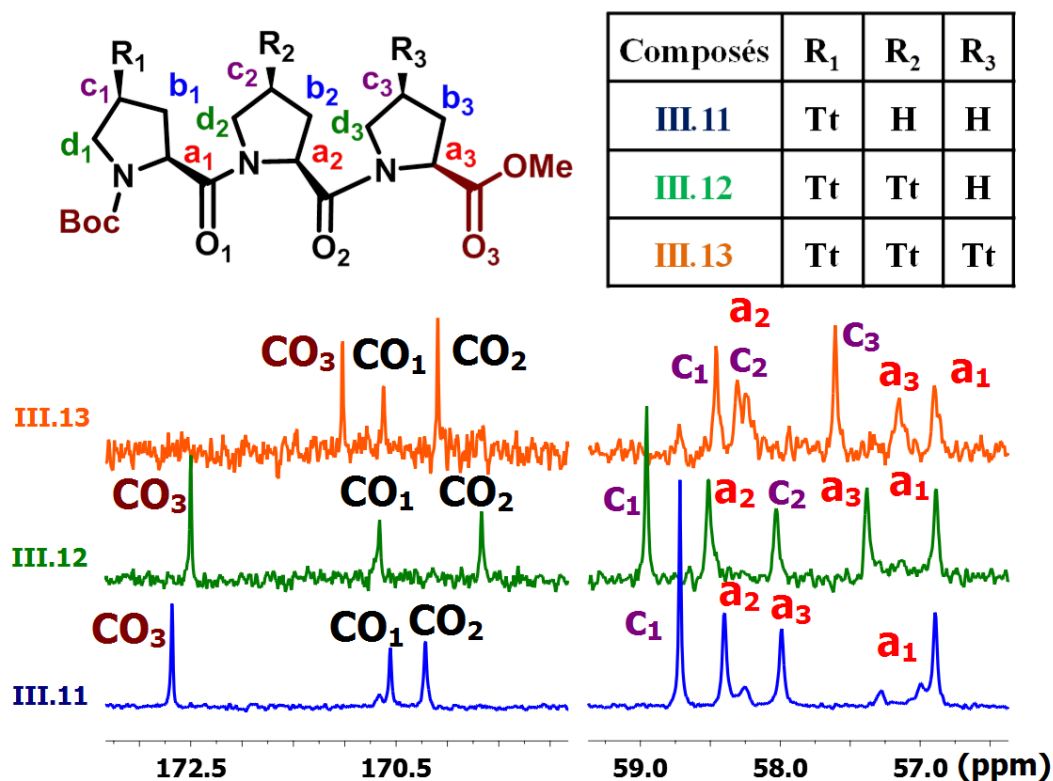


Figure III.26: Spectres RMN  $^{13}\text{C}$  (dans la région carbonyles et des  $\text{Ca}_n$ ) des composés III.11, III.12 et III.13 dans  $\text{CDCl}_3$ .

Malheureusement pour le composé III.13, le recouvrement entre les signaux des  $\text{Ca}_n$  et  $\text{Cc}_n$  va empêcher d'effectuer le calcul de proportion de conformères à partir des  $\text{Ca}_n$ . Néanmoins, pour les composés III.11 et III.12 (et comme pour les dimères), les valeurs obtenues à partir des signaux des carbonyles sont similaires à celles calculées à partir des signaux des trois  $\text{Ca}_n$ . Il en résulte que le fait d'utiliser uniquement les signaux des carbonyles au cœur de la molécule va permettre d'obtenir un ratio représentatif de la population des deux conformères en solution.

Les études RMN ont été effectuées dans différents solvants comme le  $\text{CDCl}_3$  et le  $\text{CD}_3\text{CN}$ . Il est à noter que l'acétonitrile peut être utilisé lors d'études de dichroïsme circulaire contrairement au chloroforme ayant un seuil d'observation incompatible ( $> 230 \text{ nm}$ ) avec l'observation des signatures des deux types d'hélices de polyproline. Du fait, de la signature caractéristique de type PPI du trimère II.5, les composés modèles seront également comparés à celui-ci.

Ces pourcentages de conformères majoritaires, obtenus à partir des signaux des carbonyles au cœur de la molécule, ont été calculés dans différents solvants et sont donnés dans le tableau III.15 :

## Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire

Ref.	Composés	% maj(CDCl <sub>3</sub> )	% maj(CD <sub>3</sub> CN)
<b>II.5</b>	Pro-Azp-Pro	75%	57%
<b>III.11</b>	TtP-Pro-Pro	84%	55%
<b>III.12</b>	TtP-TtP-Pro	>98%	54%
<b>III.13</b>	TtP-TtP-TtP	>98%	55%

**Tableau III.15** : Pourcentages des conformères majoritaires des trimères dans CDCl<sub>3</sub> et CD<sub>3</sub>CN.

Dans le CDCl<sub>3</sub>, le composé **III.11** contenant une unité TtP en position N-terminale montre une augmentation de la population du conformère majoritaire par rapport au composé **II.5** de l'ordre de 9 %. Ceci montrerait que l'encombrement de la proline à l'extrémité N-terminale a une influence sur la proportion des conformères en solution. Pour les composés **III.12** et **III.13** contenant respectivement deux et trois unités TtPs successives, les signaux des carbonyles apparaissent tous sous forme d'unique singulet pouvant donner l'information qu'un conformère unique est présent en solution.

Dans le CD<sub>3</sub>CN, les différents composés trimériques ne semblent pas être influés par les inducteurs de conformation et semblent conserver la même proportion des deux conformères avec un pourcentage de conformère majoritaire de l'ordre de 55 %.

Les modèles ont également été étudiés en dichroïsme circulaire dans l'acétonitrile et le n-propanol aux concentrations suivantes:

Ref.	Composés	C <sub>acétonitrile</sub> (M)	c <sub>n-PrOH</sub> (M)
<b>III.11</b>	TtP-Pro-Pro	6,8.10 <sup>-5</sup>	7,3.10 <sup>-5</sup>
<b>III.12</b>	TtP-TtP-Pro	5,7.10 <sup>-5</sup>	5,5.10 <sup>-5</sup>
<b>III.13</b>	TtP-TtP-TtP	4,5.10 <sup>-5</sup>	4,7.10 <sup>-5</sup>

**Tableau III.16** : Concentration des trimères modèles pour le dichroïsme circulaire dans CH<sub>3</sub>CN et n-PrOH.

## Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire

Le spectre de dichroïsme circulaire dans l'acétonitrile (voir Figure III.27) du composé **II.5** (cf III.1.2) présente simultanément une bande négative à 200 nm caractéristique d'une hélice de type PPI et une bande positive à 230 nm caractéristique d'une hélice de type PPII confirmant la présence des deux types de conformation en solution. Tandis que les composés **III.11**, **III.12** et **III.13** présentent une faible bande négative à 210 nm et une forte bande positive et large à 230 nm. L'absence d'une bande négative à 200 nm pour l'ensemble des trimères poly-substitués indique un appauvrissement de la contribution de la conformation de type PPI et d'un enrichissement de la contribution de la conformation majoritaire de type PPII par rapport au composé **II.5**.

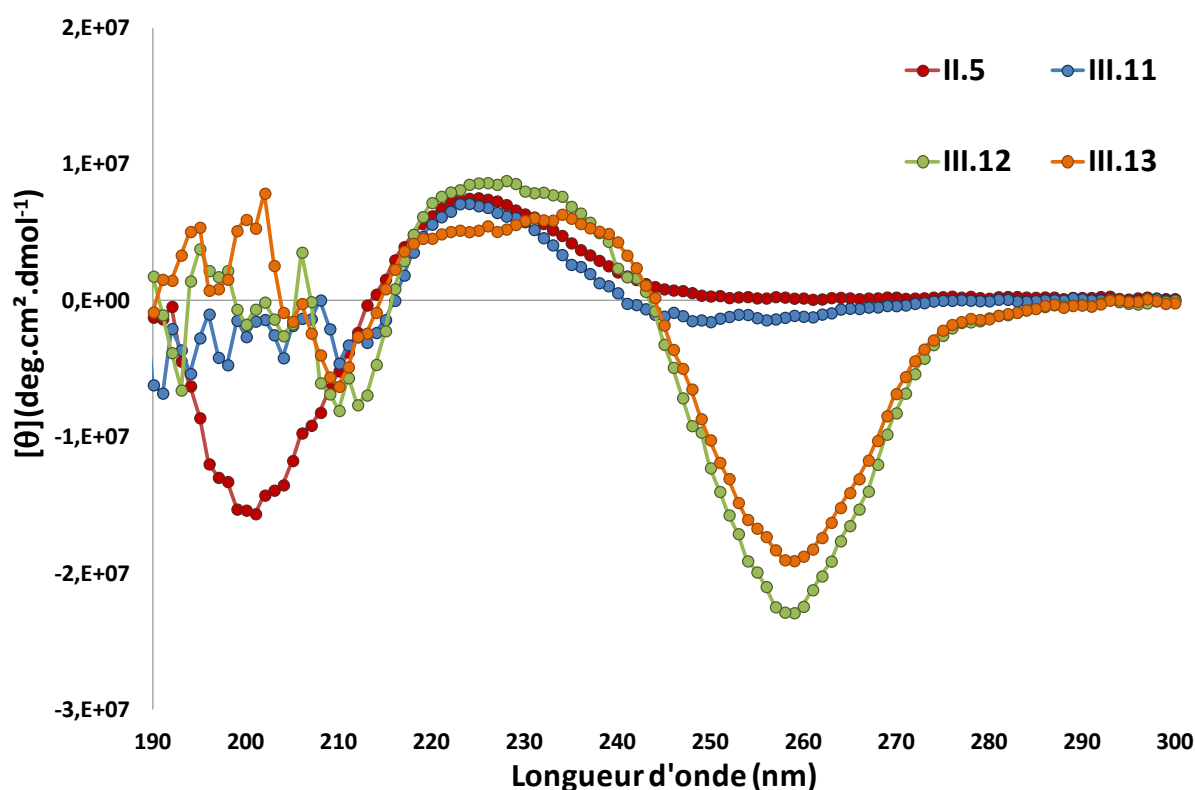


Figure III.27 : Spectres de dichroïsme circulaire des trimères dans CH<sub>3</sub>CN.

Les composés **III.12** et **III.13** présentent également une nouvelle bande négative fine et très intense à 260 nm probablement due à la contribution des substituants tolyls au sein du squelette d'oligoproline.

### Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire

Dans le n-propanol (Voir Figure III.28), l'étude des différents trimères a permis d'observer une même tendance. Mais le seuil à 215 nm imposé par le solvant ne permet pas de conclure quant au changement de conformation entre les deux type hélices (bande négative à 200 nm pour l'hélice de type PPI et à 210 nm pour l'hélice de type PPII). La conservation des bandes négatives fines et très intenses à 260 nm due à la contribution des substituants tolyls (observées également dans l'acétonitrile) indique qu'il y a probablement conservation d'une conformation majoritaire au sein du squelette oligoproline dans le n-propanol.

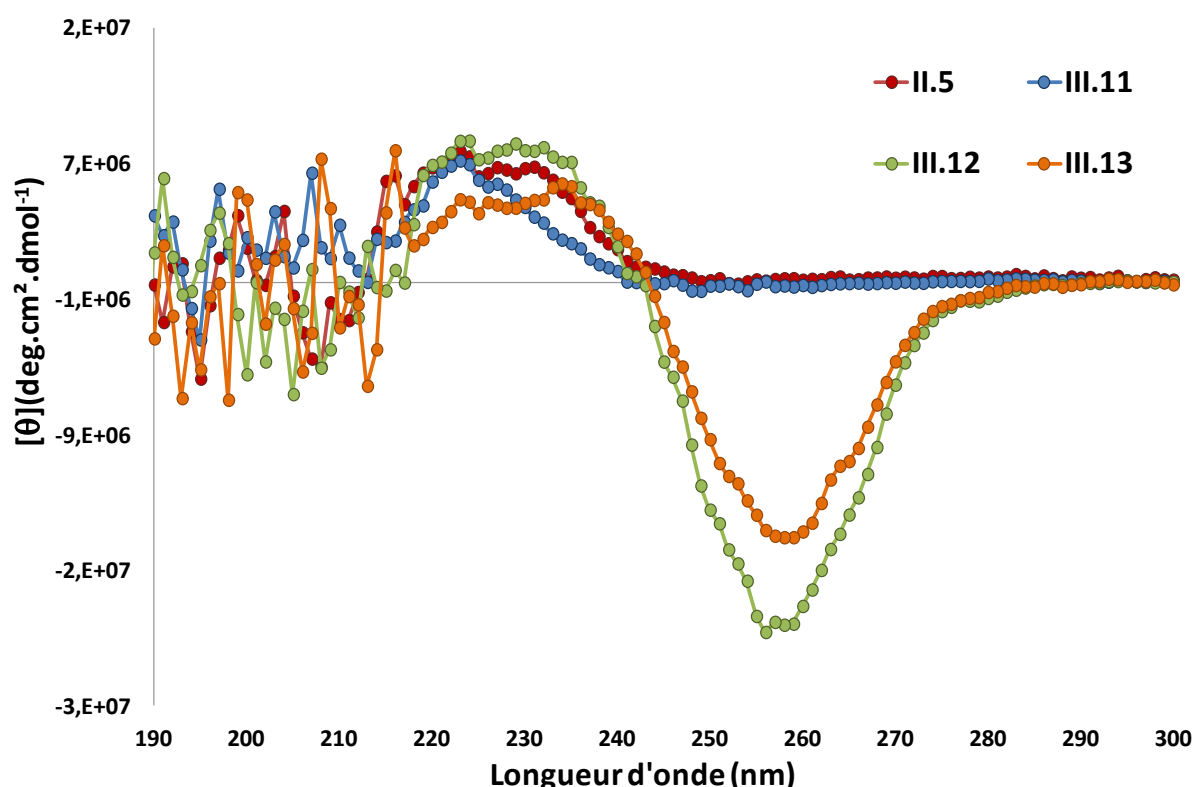


Figure III.28 : Spectres de dichroïsme circulaire des trimères dans n-PrOH.

L'étude de RMN dans le  $\text{CDCl}_3$  ainsi que les études de dichroïsme circulaire dans l'acétonitrile et le n-propanol indiquent qu'une conformation majoritaire est favorisée à partir de l'ajout de deux unités TtPs successives. La comparaison de l'étude RMN dans le  $\text{CD}_3\text{CN}$  et du dichroïsme circulaire dans l'acétonitrile aboutit à deux résultats contradictoires. L'étude RMN indique la présence conjointe des deux espèces conformationnelles et l'étude de dichroïsme circulaire celle d'une unique conformation en solution.



## Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire

Plusieurs facteurs ont été limitant pour essayer de corréler les études de RMN et de dichroïsme circulaire. Un des facteurs influant sur la population conformationnelle est la concentration. Pour obtenir des spectres RMN  $^{13}\text{C}$ , la concentration nécessaire est de l'ordre de 0,05 M, tandis que la concentration nécessaire pour des études de dichroïsme circulaire est de l'ordre de  $10^{-5}$  M. Un second problème majeur s'est révélé être les limites seuils des solvants dans les études de dichroïsme circulaire. Les signatures caractéristiques en dichroïsme circulaire d'hélices de type PPI et PPII, se trouvent respectivement à 200 et 210 nm, par conséquent l'emploi de la plupart des solvants est exclu. La présence de séquence de deux ou trois unités TtP permet d'obtenir une conformation très largement majoritaire indépendamment du solvant.

## IV. Conclusion

La synthèse de deux familles de dérivés d'oligoproline a été développée. Ces deux familles nous permettent d'obtenir des modèles présentant une induction conformationnelle au sein de très courts squelettes d'oligoproline ( $n = 2$  et  $n = 3$ ). L'étude de ces familles a permis d'observer un effet additif entre les unités Triazoltolylprolines successives à partir de l'extrémité N-terminale.

Pour les dimères et les trimères, une unique conformation a pu être observée lors de la présence de deux unités successives TtPs. Cette conformation largement majoritaire a pu être déterminée conjointement par étude RMN et de dichroïsme circulaire. L'étude du dichroïsme circulaire nous montre qu'une forte proportion de conformères de type PPII est observée. Le choix de l'introduction du substituant Tt en position 4 et de configuration absolue S sur les prolines successives en position N-terminale permet donc d'induire une conformation largement majoritaire avec des propriétés spatiales bien définies et uniques de type PPII au sein du squelette.

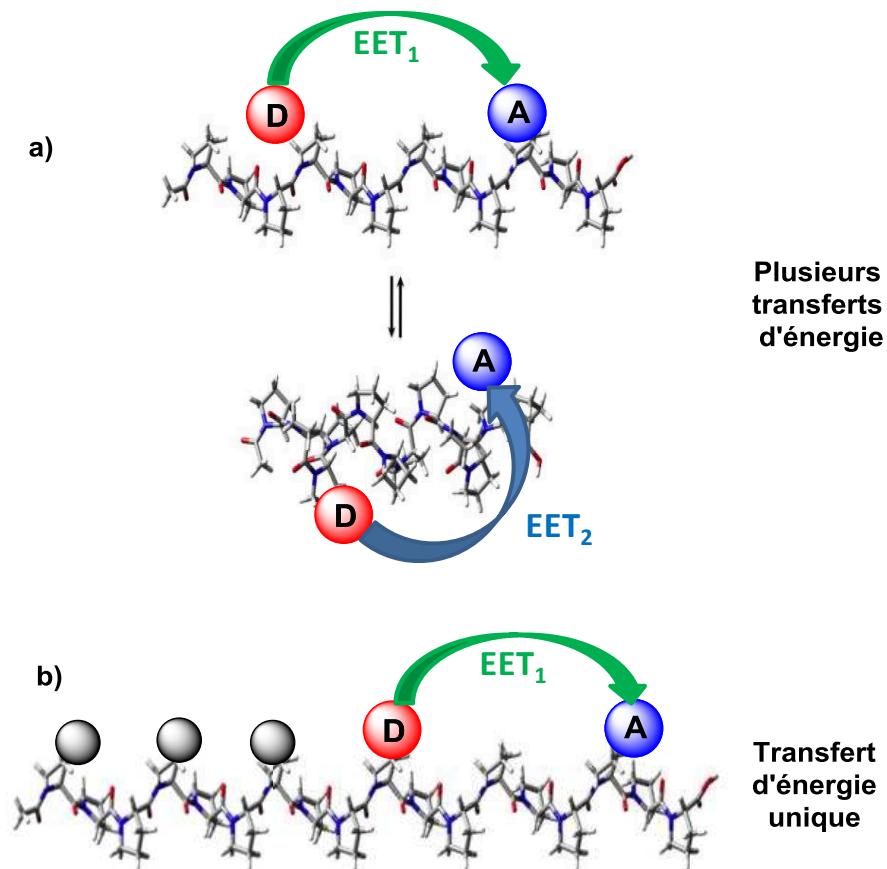
Cette stratégie se révèle donc très efficace pour moduler l'isomérisation Trans/Cis à partir de très courts squelettes d'oligoproline. L'objectif d'obtenir un conformère largement majoritaire a été atteint sur de courts squelettes d'oligoproline ( $n = 2$  et  $n = 3$ ) en augmentant le nombre de substituants encombrants successifs. Cette conformation majoritaire semble être constante dans les différents solvants utilisés pour nos études.

## **Chapitre III : Vers des composés oligoprolines avec une conformation majoritaire**

# Chapitre IV : Dyades chromophoriques avec une conformation très majoritaire

## I. Introduction

L'étude de dyades, synthétisées dans le chapitre II, a démontré la présence de deux types de conformation entraînant deux transferts d'énergie difficile à différencier (Voir Figure IV.1 a)). Ce chapitre IV, sera donc dédié à l'obtention de dyades chromophoriques « induites » ayant une conformation unique dans toutes les conditions de l'étude (Voir Figure IV.1 b)). Ce type de composé pourrait permettre une étude d'un transfert d'énergie de type FRET sur des composés ayant des angles et des distances bien définies entre les chromophores complémentaires.



**Figure IV.1 :** a) Dyades chromophoriques cibles comportant plusieurs transferts d'énergie. b) Dyade chromophorique « induite » présentant un unique transfert d'énergie quantifiable.

## Chapitre IV : Induction de conformation sur des dyades chromophoriques

Dans un premier temps, le grand potentiel des résidus proline, en tant qu'inducteur et propagateur de conformation, sera discuté. De nos jours, l'obtention d'hélices parfaitement définies sur de courts peptides reste un défi pour de nombreux chimistes et biochimistes. Différentes stratégies d'obtention d'hélices parfaitement définies ont été mise au point dans la littérature. Ces stratégies vont permettre d'appréhender au mieux les différents facteurs pouvant perturber ou au contraire favoriser la propagation conformationnelle sur de plus longs squelettes.

Dans un second temps, suivant une stratégie de N-induction, les différents dérivés de triazol-tolyls, synthétisés dans le chapitre III vont être testés pour leur habilité à propager et à conserver l'information conformationnelle au sein d'un plus long squelette non-substitués, a priori, où la conformation est la plus facile à imposer.

Finalement, la synthèse de dyades chromophoriques impliquant le trimère tri-substitué par des fonctions triazol-tolyl du côté de la position N-terminale sera poursuivie. La première étape de cette synthèse va permettre confirmer que la conformation est maintenue lors de l'ajout du trimère contenant le chromophore Donneur. La conservation de la conformation sera également vérifiée lors de l'ajout du second trimère contenant le chromophore Accepteur. L'étude photo-physique des dyades obtenues permettra d'étudier les transferts d'énergie établis au sein d'une hélice parfaitement définie.

## II. État de l'art

Dans la nature, les séquences riches en unités proline forme généralement des hélices de type PPII, qui jouent un rôle important sur la structure et la fonction des protéines.<sup>119</sup> L'hélice de type PPII est souvent observée en tant que structure prédominante dans les protéines dépliées/débobinées.<sup>120</sup> La structure de type PPII, suggère qu'elle est impliquée dans de nombreuses interactions avec les acides nucléiques.<sup>121</sup> Elle semble également être impliquée dans les maladies de Parkinson et d'Alzheimer.<sup>122</sup> Récemment, les propriétés physico-chimiques et structurelles de l'hélice de type PPII, ont attiré l'attention de nombreuses entreprises pharmaceutiques, en tant que CPP (peptide pénétrant les cellules)<sup>123</sup> afin d'en réduire la toxicité.

## **Chapitre IV : Induction de conformation sur des dyades chromophoriques**

Les hélices de type PPI constituent une grande partie des éléments structuraux présents dans les structures secondaires des protéines et jouent un rôle majeur dans les interactions protéine-protéine.<sup>124</sup> La formation et la stabilisation de ce type d'hélice, de manière bien définie, pourrait permettre une exaltation des propriétés bio-physiques.<sup>125</sup>

Les études structurales suggèrent qu'il est possible de développer de petites hélices avec des structures secondaires parfaitement définies. Néanmoins, les courts peptides ne peuvent pas retenir une structure secondaire stable, dans différents solvants, due à la perturbation des liaisons hydrogènes intramoléculaires.<sup>126</sup> L'obtention d'une conformation majoritaire et sa propagation au sein de courts squelettes sont un défi de taille.

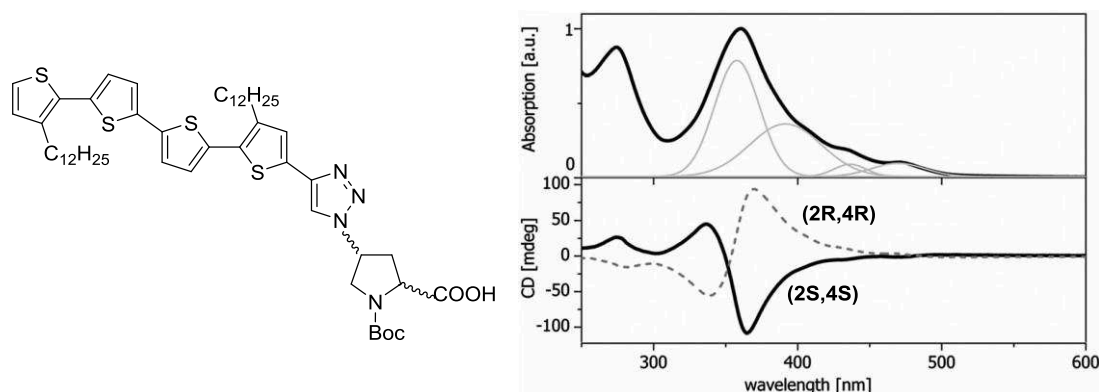
La conception de modèles peptidiques courts avec des structures secondaires hélicoïdales, de type PPI ou de type PPII, parfaitement définies vont permettre d'améliorer la compréhension des phénomènes biologiques.

L'introduction de dérivés de proline semble être un bon point de départ pour la conception de modèles permettant d'induire une structure hélicoïdale parfaitement définie pour de courts squelettes.

### **II.1. Induction de conformation à partir de résidus proline**

En 2013, Digenarro et al<sup>127</sup> ont étudié l'effet d'une unité proline sur des oligothiophènes (Voir Figure IV.2). Ils ont ainsi démontré que l'utilisation d'un unique acide aminé proline contenant deux centres stéréogènes pouvait induire une organisation hélicoïdale bien définie sur des poly-thiophènes. L'inducteur proline de type (2S,4S) conduit à une hélice gauche, tandis que l'inducteur de type (2R,4R) mène à une hélice droite.

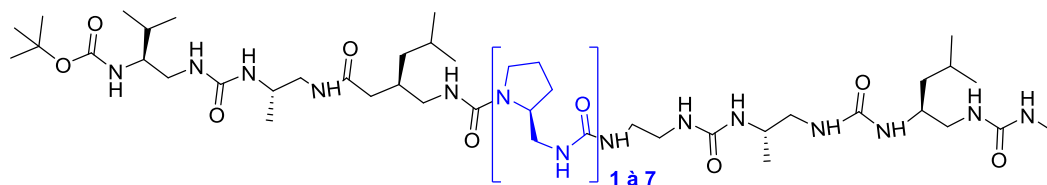
## Chapitre IV : Induction de conformation sur des dyades chromophoriques



**Figure IV.2 :** Induction de structure hélicoïdale sur des squelettes oligo-thiophène à partir d'une unité proline.<sup>127</sup>

Deux types d'hélicité parfaitement définis ont pu être obtenus par le greffage d'une unique proline contenant deux centres stéréogènes au sein de squelettes conjugués non peptidiques.

Les unités prolines peuvent également servir d'inducteur de conformation sur des oligo-urées. En 2011, Frémeaux et al<sup>128</sup> ont utilisé des unités de proline en tant qu'inducteur sur des résidus de type urée (Voir Figure IV.3). Il en résulte que les unités proline peuvent également influencer sur la conformation au sein de poly-urées.



**Figure IV.3 :** Induction de structure hélicoïdale sur des squelettes oligo-urées à partir de n unités proline.<sup>128</sup>

En 2017, Goyal et al<sup>129</sup> ont introduit différents résidus de diproline dans de petits peptides (Voir Figure IV.4). Ils ont observé que ces résidus diprolines induisaient une conformation également sur des peptides n'ayant pas des structures hélicoïdales bien définies. Ces différentes études vont permettre de rationaliser et de mieux comprendre les structures hélicoïdales présentes dans la nature, ainsi que leurs formations.

<b>A1</b>	Ac-Pro-Pro-Ala-Lys-Ala-Lys-Ala-Lys-Ala-NH <sub>2</sub>
<b>A2</b>	Ac-Pro-Pro-Glu-Glu-Ala-Ala-Lys-Lys-Ala-NH <sub>2</sub>
<b>A3</b>	Ac-DPro-Pro-Glu-Glu-Ala-Ala-Lys-Lys-Ala-NH <sub>2</sub>

**Figure IV.4 :** Induction de structure hélicoïdale sur des peptides à partir d'unités diprolines.<sup>129</sup>

## **Chapitre IV : Induction de conformation sur des dyades chromophoriques**

En 2014, Horng et al<sup>106</sup> ont étudié les effets sur la conformation du greffage de différentes séquences, composés de trois fluoroprolines (substituées par des atomes de fluors en position 4 et de configuration absolue R ou S) en position C- ou N-terminale, sur des séquences de huit résidus proline. L'incorporation de ces trimères en position C- ou N-terminale permet de propager une information conformationnelle de type PPII ou PPI. Malheureusement, les effets stéréo-électroniques ne sont pas assez importants pour obtenir une hélice stable largement majoritaire.

Les prolines ont été très étudiées en tant qu'inducteur de conformation sur différents types de squelettes, tels que les poly-aromatiques, les poly-urées, les polypeptides et également sur des oligoprolines. Pour avoir une induction optimale de conformation, deux stratégies majeures ont été mises au point.

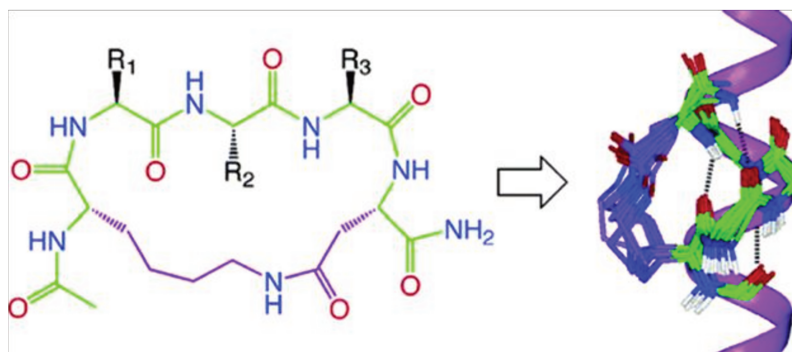
### **II.2. Stratégie d'induction de conformation à partir de résidus proline**

Pour l'hélice de type PPII, les effets de propagation de conformation ont encore été peu étudiés. Dans la littérature,<sup>130</sup> il est communément admis qu'à partir de six résidus proline, une hélice de type PPII est uniquement présente dans l'eau. De ce fait, peu d'études ont été effectuées afin d'imposer ce type d'hélice PPII sur de plus longs squelettes.

Contrairement à l'hélice de type PPII, la propagation d'hélice de type PPI a largement été étudiée. L'étude de stratégies pour obtenir une hélice unique de type PPI va pouvoir donner quelques indices sur la formation et la propagation d'une signature hélicoïdale sur de plus longs squelettes peptidiques. Pour obtenir une hélice unique de type PPI, plusieurs stratégies ont été développées incluant la réticulation sur les chaînes latérales et l'induction par des N-inducteurs.

Les stratégies de réticulation des chaînes latérales<sup>131</sup> (Voir Figure IV.5) utilisent généralement des attaches pour ponter un ou deux tours d'une hélice. Différents types de fonctions (amides, lactames, éthers, thio-éthers, ...) et des longueurs de pont variables ont permis d'obtenir des structures hélicoïdales sur de courts peptides.

## Chapitre IV : Induction de conformation sur des dyades chromophoriques



**Figure IV.5 :** Stabilisation d'une conformation de type hélicoïdale via un pont amide.<sup>131</sup>

La seconde stratégie de N-induction repose sur la théorie de la transition de l'hélice à la bobine (« helix-coil transition theory's »).<sup>132</sup> Cette théorie suggère que la nucléation en hélice des quatre premiers acides aminés est un processus entropique défavorisé.

Presta et Rose<sup>133</sup> ont émis l'hypothèse que la condition nécessaire pour la formation d'hélice dans des polypeptides dépend majoritairement des quatre premiers acides aminés aux extrémités C- et N-terminale. Ces huit groupes vont pouvoir favoriser des interactions stabilisantes, comme la formation de liaisons hydrogènes, conduisant à la formation d'hélice.

Du côté de l'extrémité N-terminale, la présence de fonctions carbonyle, capables d'accepter des liaisons hydrogènes, va stabiliser l'hélice et ainsi induire une conformation souhaitée. Au contraire, la présence d'accepteurs de liaisons hydrogènes pourrait éventuellement stabiliser les quatre dernières fonctions carbonyle du côté de l'extrémité C-terminale.

Basées sur cette théorie, de nombreuses méthodes ont été développées en stabilisant le premier tour d'hélice avec des résidus conformationnellement restreints placés à l'extrémité N-terminale.<sup>134</sup> Cette stratégie d'induction de conformation hélicoïdale est appelée la N-induction. Un lien covalent à l'extrémité N-terminale suivie de la présence de fonctions carbonyle va permettre, par des liaisons hydrogène, de stabiliser un type de conformation désirée (Voir Figure IV.6).



**Figure IV.6 :** Stratégie de N-induction.<sup>135</sup>



## Chapitre IV : Induction de conformation sur des dyades chromophoriques

En général, cet effet de nucléation est limité à deux tours. La plupart des stratégies de N-induction, ainsi que leurs effets sur la conformation, ont été largement étudiés pour obtenir majoritairement l'hélice de type PPI. Cependant ces modèles vont permettre une réflexion sur notre propre cas d'induction de conformation de type PPII.

### II.2.1. Stratégie d'induction de conformation à partir de résidus proline

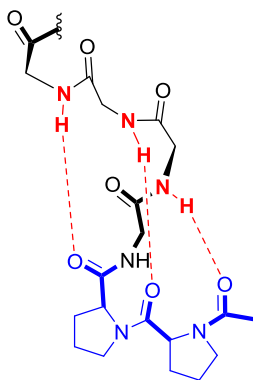
Les avantages de la N-induction sont qu'elle ne nécessite pas de substitution au sein du squelette oligopeptide et qu'elle peut favoriser la proportion d'une hélice majoritaire.<sup>136</sup> Un design rationnel de ces N-inducteurs va pouvoir possiblement satisfaire la liaison NH libre sur la position N-terminale par un lien covalent. La présence d'accepteurs de liaisons hydrogènes, placés dans une bonne orientation, va stabiliser une conformation désirée par la formation de liaisons hydrogènes avec les fonctions NH au sein du peptide.

La proline, du fait de sa structure particulière cyclique à cinq chaînons, est connue pour être un perturbateur d'hélice quand elle est incorporée au « cœur de l'hélice ». Il a aussi été démontré qu'une plus forte induction de conformation pouvait être observée lorsque l'inducteur est placé en extrémité N-terminale.<sup>137</sup>

Dés 1996, Baures et al<sup>138</sup> ont étudié des dimères de proline L et D substituées en positions 2 et 3. Ces analogues de diproline peuvent sélectivement adopter différentes conformations. Ceci est le point de départ pour l'élaboration de stratégies reposant sur la N-induction.

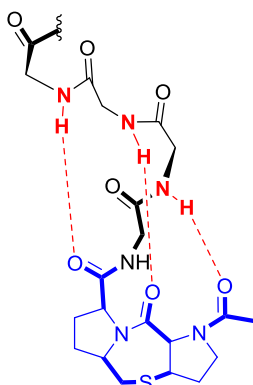
La conception de dérivés de diproline en tant que N-inducteur de conformation a été envisagée. Une des plus grosses difficultés est de placer un squelette rigide dans la bonne orientation pour permettre d'aligner les partenaires de liaisons hydrogènes et ainsi favoriser un type hélice sur le reste du squelette peptidique (Voir Figure IV.7).

## Chapitre IV : Induction de conformation sur des dyades chromophoriques



**Figure IV.7** : N-inducteur basé sur des motifs diprolines.

Dès 1991, Kemp et al<sup>139</sup> ont mis en place le premier motif de N-induction basé sur des analogues de diproline ayant une conformation tricyclique. Cette conformation est imposée par un pont thioéther entre les prolines (Voir Figure IV.8). Ce N-inducteur, contenant trois groupements carbonyles orientés de façon optimale, vis-à-vis des fonctions NH du peptide, permettent de bloquer une conformation conduisant à la nucléation de l'hélice de type PPI.

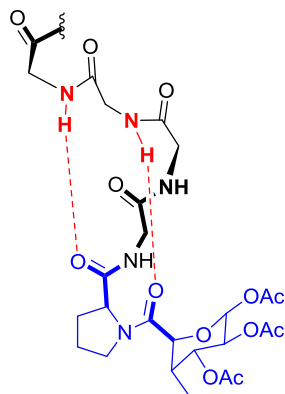


**Figure IV.8** : N-inducteurs de Kemp à base de macrocycle.<sup>139</sup>

Ce type de N-inducteurs avec des conformations restreintes a été largement étudié par d'autres groupes comme ceux de Gani,<sup>140</sup> de Schmalz<sup>141</sup> et de Bartlett.<sup>142</sup> Chacun avait des structures basées sur des macrocycles très efficaces en tant qu'inducteur de conformation.

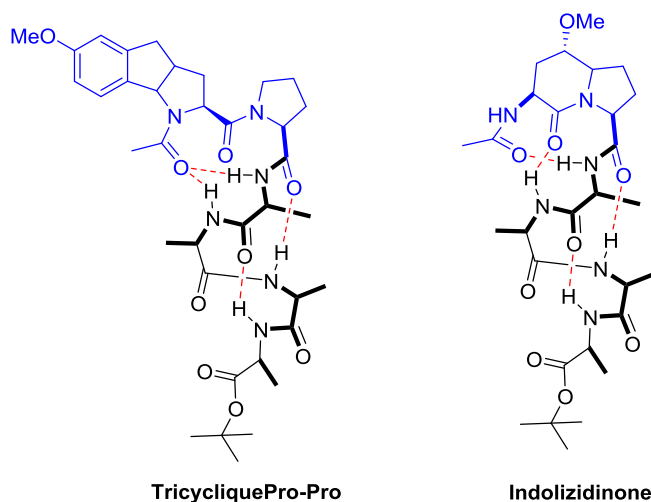
D'autres squelettes de N-inducteurs, plus flexibles, ont été créés avec des accepteurs de liaisons hydrogènes accessible par différentes faces. Ces N-inducteurs flexibles développés par Mutter et al,<sup>136</sup> par exemple, peuvent contenir des sucres (Voir Figure IV.9) et permettent également de jouer sur la conformation.

## Chapitre IV : Induction de conformation sur des dyades chromophoriques



**Figure IV.9 :** N-inducteur de Mütter contenant des sucres.<sup>136</sup>

En 2004, Hanessian et al<sup>143</sup> ont synthétisé des analogues contraints de proline, permettant de favoriser l'hélice de type PPI, dont deux exemples sont présentés dans la Figure IV.10. Le premier est basé sur un tricyclic de proline suivi d'une seconde proline et le deuxième est un bicyclic dérivé de l'indolizidinone. La meilleure induction est observée lorsque la proline du côté N-terminal est rigidifiée par des contraintes de cycle. Le même effet peut également être obtenu avec une unique proline contrainte stériquement.



**Figure IV.10 :** N-induction restreinte par rigidification du cycle proline.<sup>143</sup>

La stratégie de la N-induction s'avère très efficace pour obtenir des hélices de type PPI. D'après ces études, la propagation en hélice au sein du squelette peut être largement effective à partir d'un inducteur placé sur l'extrémité N-terminale. Cette stratégie a été largement rationalisée. Mais encore peu d'exemple induisant une unique conformation de type PPII ont été décrits sur de courts squelettes oligoprolines.

### III. Études de modèles avec propagation d'induction de conformation

Il a été envisagé d'utiliser les modèles, synthétisés dans le chapitre III, afin d'obtenir une unique conformation de type PPII sur de plus longs squelettes oligoprolines. En théorie, les fortes contraintes stériques imposées par les trois unités TtPs successives en extrémité N-terminale sont susceptibles de propager une conformation largement majoritaire sur de courts squelettes oligoprolines.

Cette étude conduit à la synthèse d'une nouvelle famille de molécules cibles « les oligomères ». Ces oligomères contiennent deux parties (Voir Figure IV.11). La première partie est l'inducteur de conformation (modèles décrits dans le chapitre III.) et la seconde partie est un trimère azido n'ayant aucune préférence pour l'une ou l'autre des conformations.

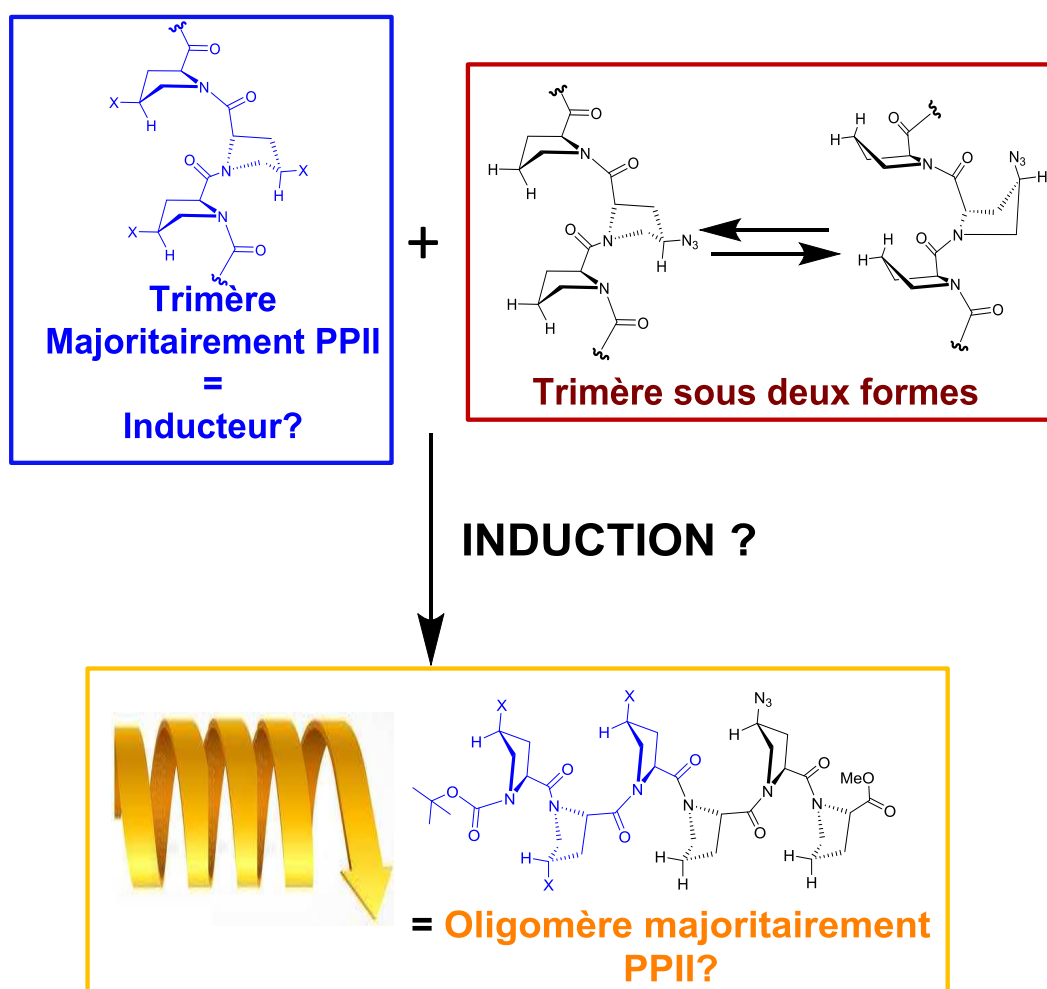


Figure IV.11 : Stratégie de N-induction basée sur des contraintes stériques cumulées dans les trois premières prolines en extrémités N-terminal.

## Chapitre IV : Induction de conformation sur des dyades chromophoriques

Tout comme dans le chapitre III, les oligomères vont varier de par leur inducteur de conformation comprenant une, deux ou trois unités TtPs. L'analyse conformationnelle de ces oligomères (cf. chapitre III.) va permettre de conclure quant à l'éventuelle propagation de conformation sur de plus longs squelettes de type polyproline.

Ces oligomères vont être synthétisés à partir d'une stratégie à bloc (Voir Figure IV.15). Le premier bloc est l'inducteur de conformation C-déprotégé. Le second bloc est le trimère azido déprotégé en position N-terminale (Voir Figure IV.12).

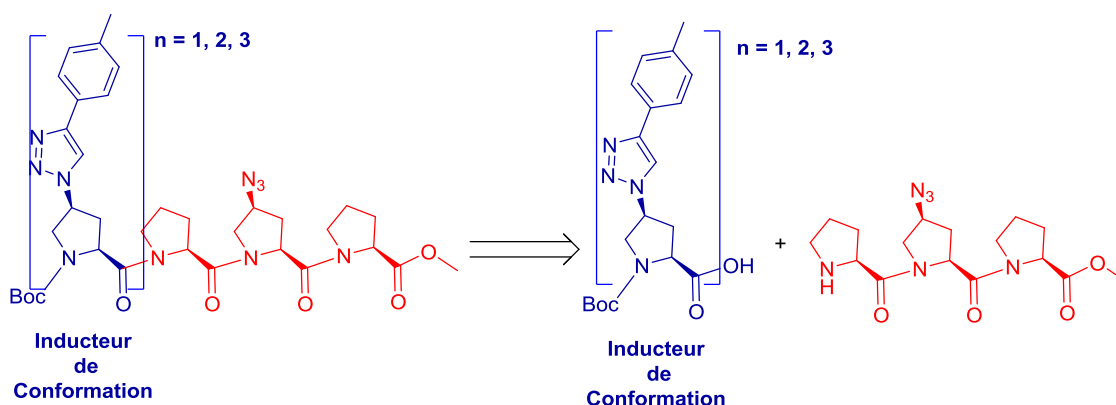


Figure IV.12 : Stratégie à Bloc pour former les oligomères.

L'étude conjointe en RMN et en dichroïsme circulaire va nous permettre de tester l'efficacité de la propagation de conformation sur des trimères peu fonctionnalisés. De plus, la présence de la fonction azido va également pouvoir servir de précurseurs aux dyades chromophoriques envisagées.

### III.1. Synthèse des oligomères

Les différents blocs C-déprotégés ont été synthétisés lors du chapitre III (III.5, III.10 et III.14) contenant respectivement une, deux et trois unités TtPs. Le second bloc, le composé IV.1 est obtenu à partir de la déprotection sélective de l'amine du composé II.5, synthétisé dans le chapitre II (Voir Schéma IV.1).

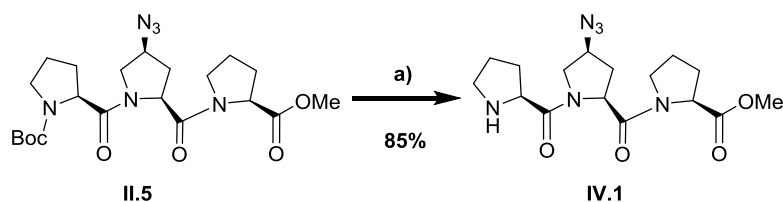
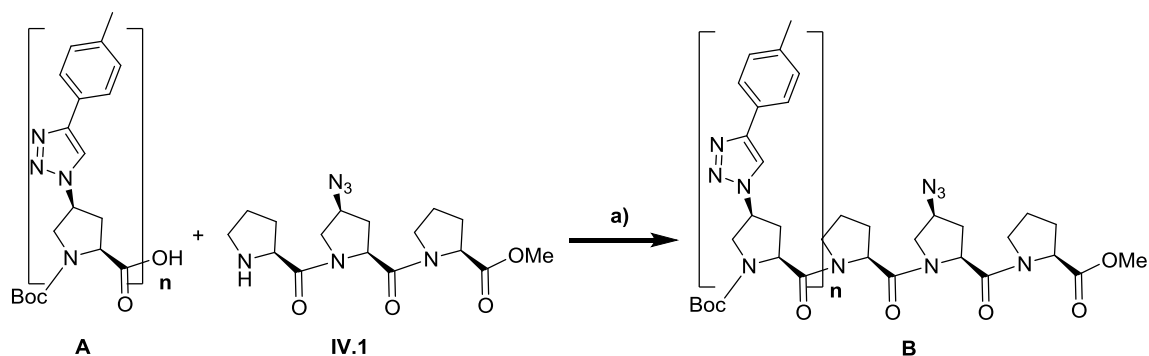


Schéma IV.1 : Déprotection sélective de l'amine de II.5. a) II.5 (1éq.), TFA (10 éq.), DCM, 0 °C, 24h.

## Chapitre IV : Induction de conformation sur des dyades chromophoriques

Le composé N-déprotégé **IV.1** est obtenu dans des conditions acides avec un rendement de l'ordre de 85 %. La présence d'une fonction amine secondaire complique la purification du composé sur colonne de silice ou d'alumine, d'où la nécessité d'optimiser les conditions afin d'avoir des réactions complètes, rapides et sélectives et une purification par précipitation. La fonction azido est suffisamment stable et prévient la formation de nombreux sous-produits en milieu acide fort.

Pour la synthèse des composés **IV.2**, **IV.3** et **IV.4**, les dérivés **III.5**, **III.10** et **III.14** ont été couplés avec le composé **IV.1** (Voir Schéma IV.2). Ils sont obtenus après filtration sur silice et recristallisation dans un mélange THF/pentane avec des rendements de l'ordre de 60 à 70 %. Ceci renforce l'idée que l'encombrement stérique n'empêche pas, a priori, la faisabilité des couplages.



A	B	n	rendement
<b>III.5</b>	<b>IV.2</b>	1	61%
<b>III.10</b>	<b>IV.3</b>	2	68%
<b>III.14</b>	<b>IV.4</b>	3	61%

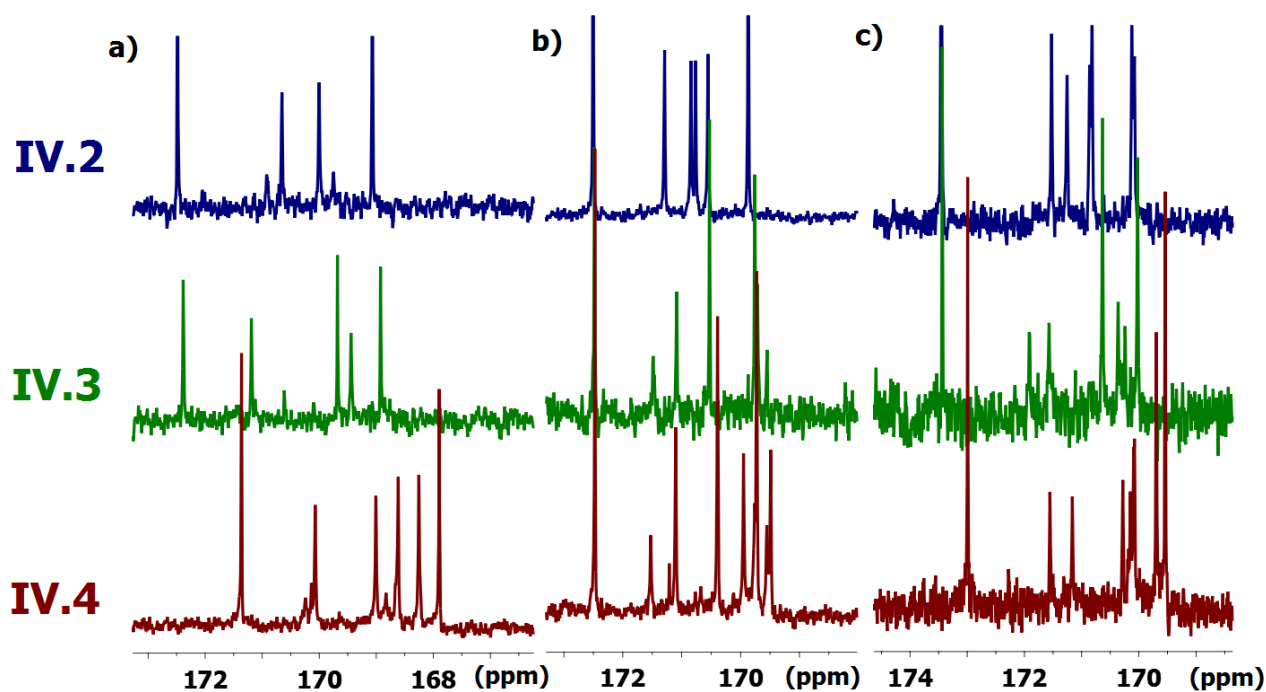
Schéma IV.2 : Synthèse de **IV.2**, **IV.3** et **IV.4**. a) EDCI (2 éq.), A (1 éq.), **IV.1** (1 éq.), HOBT (1.5 éq.), DIEA (5 éq.), DCM, t.a., 15 h.

Les oligomères cibles ont été caractérisés par RMN, IR, HRMS. Pour leur analyse conformationnelle, des études de RMN et de dichroïsme circulaire, ont été effectuées dans différents solvants.

## Chapitre IV : Induction de conformation sur des dyades chromophoriques

### III.2. Étude RMN

Les études de RMN  $^{13}\text{C}$  ont été réalisées dans différents solvants :  $\text{CDCl}_3$ , MeOD et  $\text{CD}_3\text{CN}$  (Figure IV.13).



**Figure IV.13 :** Spectres RMN  $^{13}\text{C}$  (régions des carbonyles) des composés **IV.2**, **IV.3** et **IV.4** dans différents solvants. a)  $\text{CDCl}_3$ . b) MeOD. c)  $\text{CD}_3\text{CN}$ .

Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$ , dans la région des carbonyles (excepté le carbamate), du composé **IV.2** révèle la présence de deux singlets uniques et de deux singlets dédoublés, ce dédoublement indique la présence des deux conformères dans le  $\text{CDCl}_3$ . L'étude RMN  $^{13}\text{C}$  des composés **IV.3** et **IV.4** montrent la présence respectivement de cinq et six singlets non dédoublés (correspondant aux carbonyles au cœur de l'hélice) indiquant la présence d'une conformation très majoritaire dans le  $\text{CDCl}_3$ . Dans le MeOD et le  $\text{CD}_3\text{CN}$ , les composés **IV.2**, **IV.3** et **IV.4** ne montrent pas uniquement des singlets, indiquant la présence probable de deux conformères quel que soit l'inducteur de conformation utilisés.

La superposition des signaux correspondants aux  $\text{Ca}_n$  avec les  $\text{Cc}_n$  fonctionnalisés ne permet pas de les utiliser pour le calcul de proportion des conformères. Le recouvrement du  $\text{C}_{\text{Me}}$  des  $\text{Cd}_n$  ne permet pas non plus le calcul de pourcentage à partir des  $\text{Cd}_n$ . Les calculs ont été réalisés uniquement grâce aux signaux des carbonyles au cœur de l'hélice (excluant les carbonyles de l'ester et du carbamate) et ont été retranscrits dans le tableau suivant :

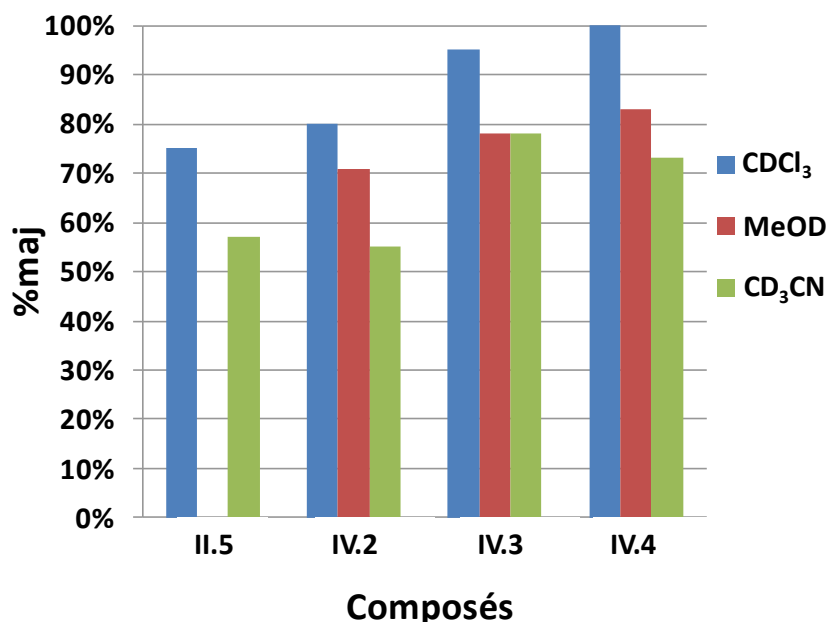
## Chapitre IV : Induction de conformation sur des dyades chromophoriques

Réf.	% maj (CDCl <sub>3</sub> )	% maj (MeOD)	% maj (CD <sub>3</sub> CN)
IV.2	80%	67%	55%
IV.3	95%	80%	78%
IV.4	>98%	83%	72%

**Tableaux IV.1 :** Pourcentages de conformères majoritaires des oligomères dans différents solvants (CDCl<sub>3</sub>, MeOD, CD<sub>3</sub>CN).

Une augmentation du pourcentage du conformère majoritaire peut être observée avec l'augmentation du nombre de TtPs successives à l'extrémité N-terminale dans tous les solvants de l'étude. Dans le CDCl<sub>3</sub>, la présence d'un conformère de façon très majoritaire est observée pour les composés **IV.3** et **IV.4** (> 95 %) contenant respectivement deux et trois unités TtPs. Pour le MeOD et le CD<sub>3</sub>CN, le pourcentage de conformère majoritaire obtenu est seulement de l'ordre de 80 % pour les composés les plus prometteurs.

Néanmoins la comparaison avec le trimère azido **II.5**, montre qu'un enrichissement d'un conformère majoritaire est observé avec un nombre croissant d'unité TtP quel que soit le solvant (Voir Figure IV.14).



**Figure IV.14 :** Évolution des pourcentages de conformères majoritaires des oligomères dans différents solvants (CDCl<sub>3</sub>, MeOD, CD<sub>3</sub>CN).

Une unique conformation n'a pas été obtenue d'après les études RMN dans le MeOD et le CD<sub>3</sub>CN. L'étude RMN a néanmoins été complétée par l'étude de dichroïsme circulaire des oligomères dans l'acétonitrile, le méthanol et le n-propanol.



## Chapitre IV : Induction de conformation sur des dyades chromophoriques

### III.3. Étude de dichroïsme circulaire

L'utilisation de l'acétonitrile et du méthanol sont utiles pour comparer les résultats de dichroïsme circulaire avec les résultats de RMN précédemment obtenus. Le n-propanol permettrait de favoriser la conformation non désirée de type PPI. Ces études de dichroïsme circulaire ont été effectuées aux concentrations suivantes :

Ref.	n	$c_{\text{acétonitrile}} \text{ (M)}$	$c_{\text{n-PrOH}} \text{ (M)}$	$c_{\text{MeOH}} \text{ (M)}$
IV.2	1	$7,1 \cdot 10^{-5}$	$6,4 \cdot 10^{-5}$	$4,5 \cdot 10^{-5}$
IV.3	2	$3,1 \cdot 10^{-5}$	$7,6 \cdot 10^{-5}$	$2,3 \cdot 10^{-5}$
IV.4	3	$1,6 \cdot 10^{-5}$	$1,6 \cdot 10^{-5}$	$2,1 \cdot 10^{-5}$

Tableau IV.2 : Concentration des oligomères pour le dichroïsme circulaire dans  $\text{CH}_3\text{CN}$ , n-prOH et MeOH.

L'étude du dichroïsme circulaire des oligomères IV.2, IV.3 et IV.4 a été effectuée dans l'acétonitrile (Voir Figure IV.15) et comparée avec celle du composé II.5. Dans l'acétonitrile, les spectres de dichroïsme circulaire des trois oligomères, montrent une absence de la bande négative à 200 nm et la présence d'une bande négative à 210 nm caractéristique d'une conformation de type PPII majoritaire.

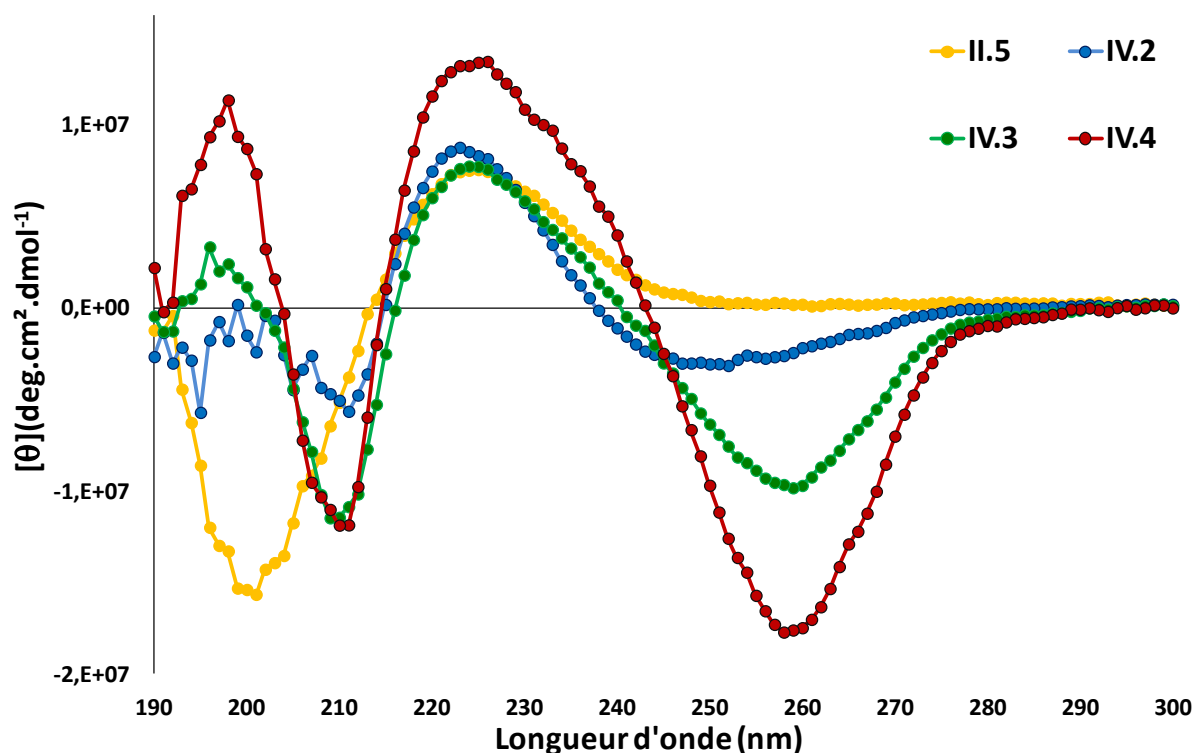


Figure IV.15 : Spectres de dichroïsme circulaire des oligomères dans  $\text{CH}_3\text{CN}$ .

## Chapitre IV : Induction de conformation sur des dyades chromophoriques

Les trois oligomères ont le même comportement, caractéristique de la conformation de type PPII, à savoir la présence de la bande négative à 210 nm et de la bande positive à 230 nm. Pour les composés **IV.3** et **IV.4**, la bande négative à 210 nm est plus intense que pour le composé **IV.2** indiquant un enrichissement de conformère de type PPII.

La différence notable entre les spectres de dichroïsme de **IV.3** et **IV.4**. est la variation d'intensité des bandes à 230 nm et 260 nm. La bande présente à 230 nm se voit augmenter d'un facteur 1,7 (lorsque l'on passe de **IV.3** à **IV.4**), ceci est probablement dû à un enrichissement de la conformation majoritaire. L'augmentation d'intensité de la bande à 260 nm d'un facteur 1,8 n'est pas caractéristique d'une augmentation d'un type de conformère mais à l'augmentation du nombre de groupements tolyls entre **IV.3** et **IV.4**.

De plus, dans le spectre de dichroïsme circulaire de **IV.4**, une nouvelle bande positive intense est observée à 200 nm probablement caractéristique d'une autre contribution des substituants tolyls et renforçant l'idée de la présence d'une hélice de type PPII largement majoritaire.

Dans le méthanol (Voir Figure IV.16), les spectres de dichroïsme circulaire des oligomères **IV.2**, **IV.3** et **IV.4** montrent une bande négative intense et fine à 210 nm caractéristique d'une conformation de type PPII, mais ces résultats sont également à prendre avec précaution car le seuil de détection est limité à 205 nm alors que la bande caractéristique de la conformation de type PPI se trouve à 200 nm. Néanmoins l'intensité de cette bande reste similaire sur les trois composés.

## Chapitre IV : Induction de conformation sur des dyades chromophoriques

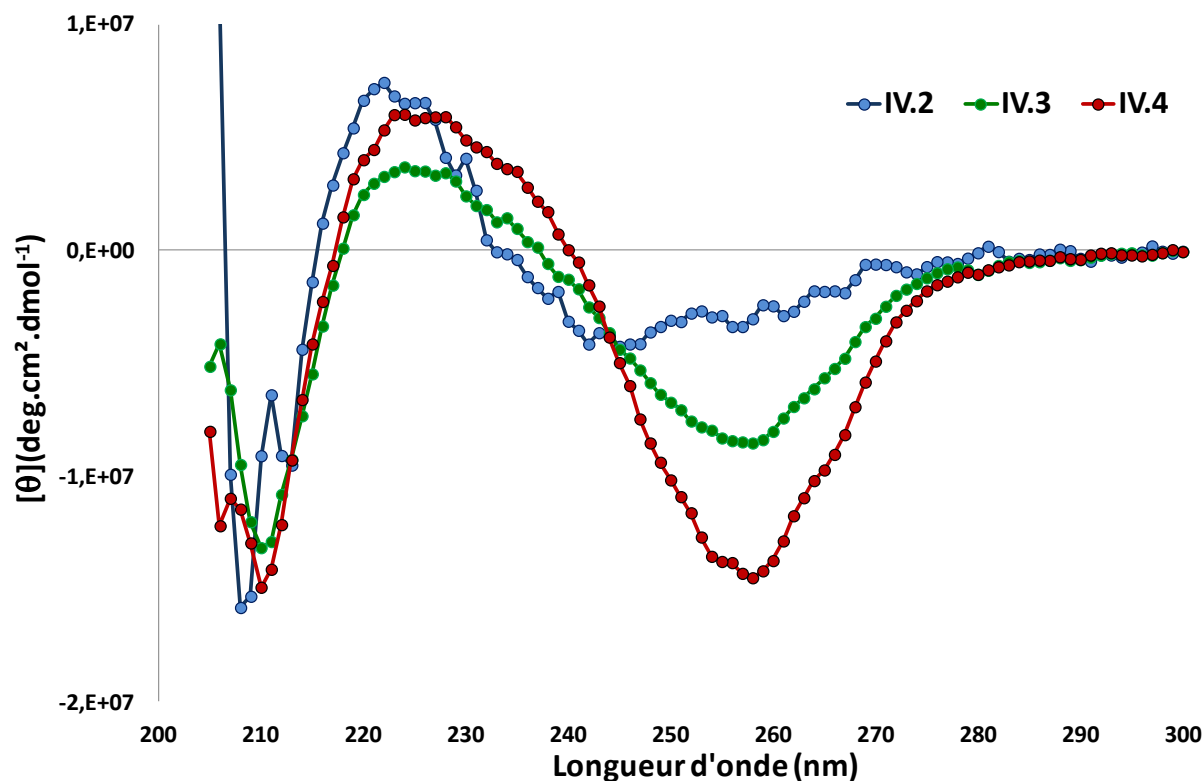


Figure IV.16 : Spectres de dichroïsme circulaire des oligomères dans MeOH.

Les composés **IV.2**, **IV.3** et **IV.4** ont le même comportement, caractéristique de la conformation de type PPII avec la présence d'une bande négative à 210 nm d'une bande positive à 230 nm. La différence d'intensité de la bande positive à 230 nm se voit augmenter d'un facteur 1,7 entre **IV.3** et **IV.4** renforçant l'idée d'un enrichissement de la conformation majoritaire dans le méthanol avec l'augmentation d'une unité TtP. Aucune différence d'intensité n'est observé pour la bande positive à 230 nm entre les composés **IV.2** et **IV.4**.

Dans le cas du méthanol, les bandes négatives à 260 nm caractéristiques des substituants tolyls montrent une augmentation d'intensité avec l'augmentation du nombre de ces substituants. Cette bande peut être observée à partir d'une seule unité tolyl présente sur le squelette.

Dans le cas du n-propanol (Voir Figure IV.17), déstabilisant fortement l'hélice de type PPII, différents comportements peuvent être observés. Le spectre de dichroïsme circulaire du composé **IV.3** présente des bandes peu intenses à 230 nm et 260 nm pouvant être la caractéristique d'une perte de l'hélicité. Dans le cas du composé **IV.4**, la présence de la bande positive à 230 nm et de la bande négative à 260 nm semble indiquer la conservation d'une conformation majoritaire de type PPII dans le n-propanol.

## Chapitre IV : Induction de conformation sur des dyades chromophoriques

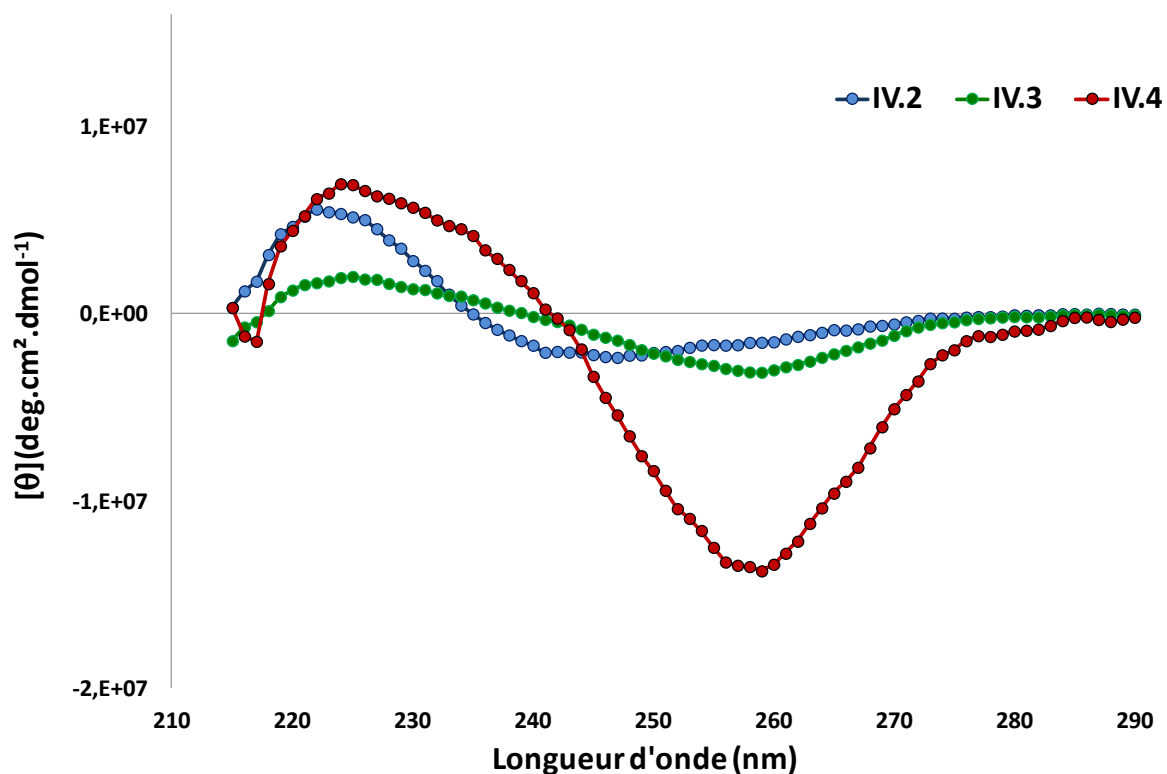


Figure IV.17 : Spectres de dichroïsme circulaire des oligomères dans n-PrOH.

Les spectres de dichroïsme circulaire du composé **IV.3**, dans différents solvants (Voir Figure IV.18), montrent de fortes variations d'intensité des bandes en fonction du solvant. Elles indiquent probablement une modulation de la proportion des conformères en fonction de la nature du solvant.

Contrairement au composé **IV.3**, le composé **IV.4** garde une signature très forte de la conformation de type PPII dans tous les solvants de l'étude. Ceci laisse penser que le composé **IV.4** conserve une conformation de type PPII largement majoritaire dans des solvants favorisant l'une ou l'autre des conformations.

## Chapitre IV : Induction de conformation sur des dyades chromophoriques

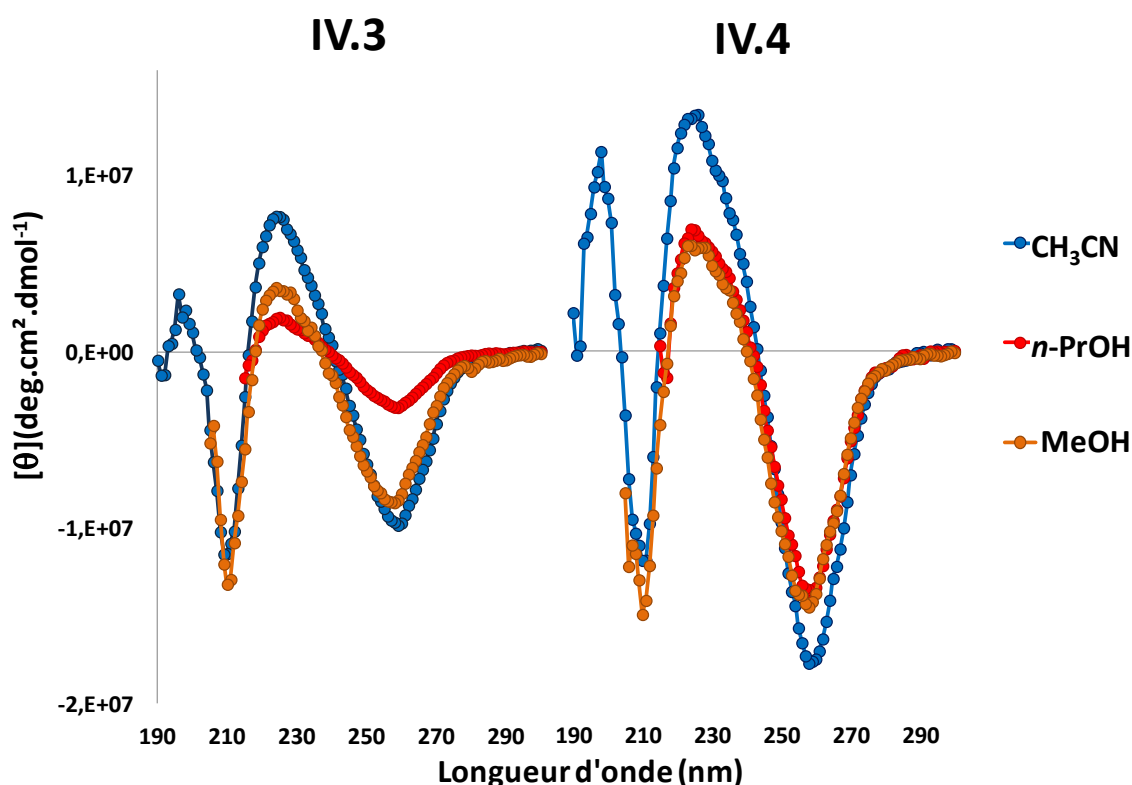


Figure IV.18 : Spectres de dichroïsme circulaire des composés IV.3 et IV.4 dans CH<sub>3</sub>CN, MeOH et n-PrOH.

Dans le but d'observer si nos composés conservent une structure unique de type PPII quel que soit les conditions de l'étude. Les composés IV.2, IV.3 et IV.4 ont été étudiés par dichroïsme circulaire en faisant varier la température dans différents solvants (Voir Figure IV.19 et IV.20).

Pour les composés IV.2, IV.3 et IV.4 dans l'acétonitrile, la variation de température conduit aux mêmes comportements de spectres de dichroïsme circulaire. Cependant ceux-ci montrent des différences d'intensités de bandes non expliquées. Pour les composés IV.2 et IV.4 dans le n-propanol, ces variations d'intensités ont été également observées en faisant varier la température de 5 °C à 90 °C.

Ces variations d'intensité auraient pu dépendre des temps d'incubation. Mais le spectre de dichroïsme circulaire du composé IV.4, effectué dans l'acétonitrile après six heures d'incubation à 72 °C, n'a montré aucune différence d'intensité avec le spectre effectué au après quelques minutes. Ces variations peuvent être expliquées par l'agitation thermique au sein de la molécule lors de la variation de température.

## Chapitre IV : Induction de conformation sur des dyades chromophoriques

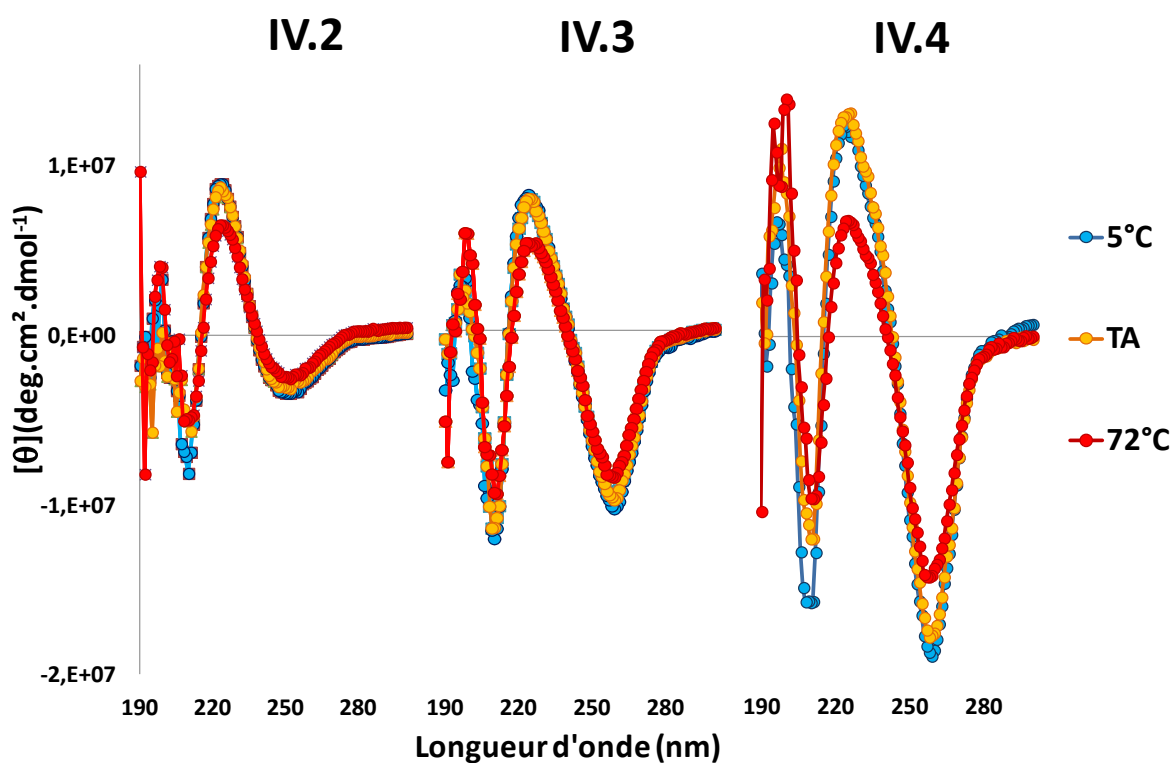


Figure IV.19 : Spectres de dichroïsme circulaire à températures variables des composés IV.2, IV.3 et IV.4 dans  $\text{CH}_3\text{CN}$ .

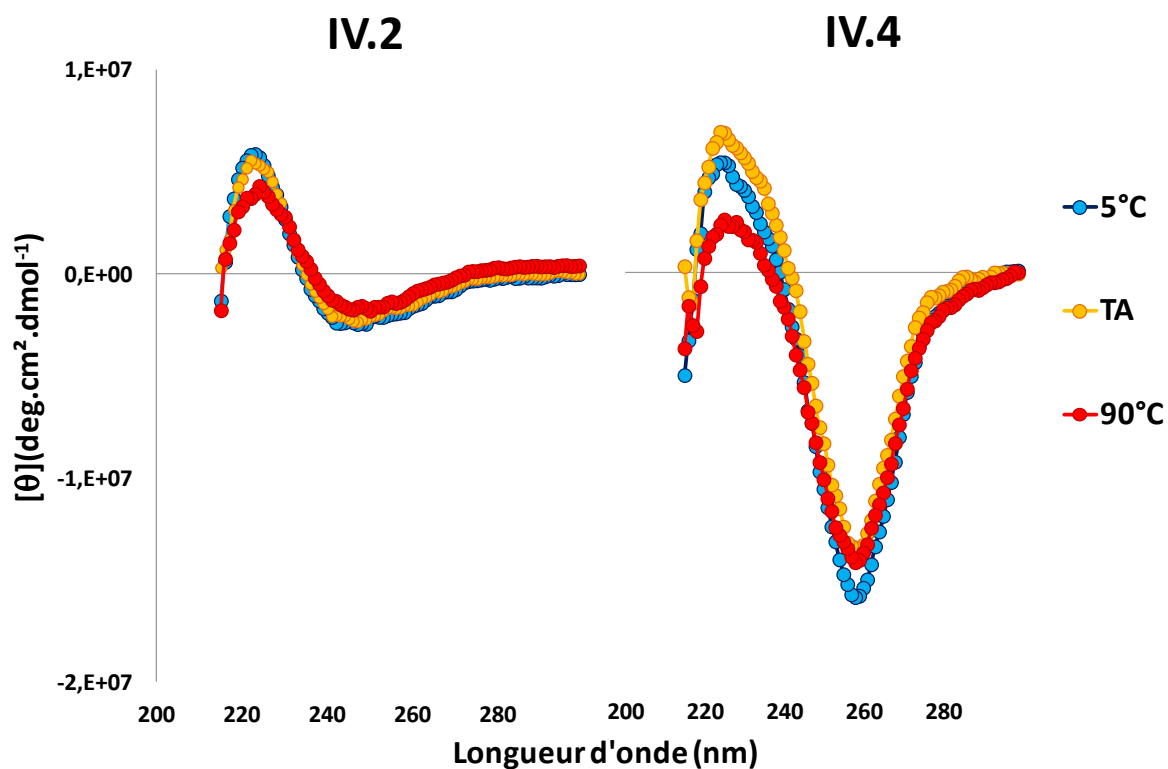


Figure IV.20 : Spectres de dichroïsme circulaire à températures variables des composés IV.2 et IV.4 dans  $n\text{-PrOH}$ .

## Chapitre IV : Induction de conformation sur des dyades chromophoriques

Ces études montrent que, dans le cas du composé **IV.4**, la variation des conditions d'étude du dichroïsme circulaire (température, nature du solvant) influe peu sur la présence d'un conformère très largement majoritaire en solution.

### III.4. Conclusion

Différents N-inducteurs : monomère, dimère et trimère de Triazoltolylproline (TtPs) ont été testés pour leur habilité à transmettre une information conformationnelle à une seconde partie oligoproline. Ces nouvelles molécules cibles (**IV.2**, **IV.3** et **IV.4**) ont été obtenues avec succès grâce à une synthèse à blocs entre les N-inducteurs et le trimère azido **II.5**.

L'étude conjointe de RMN et de dichroïsme circulaire, dans différents solvants, nous montre qu'une même tendance peut être observée en fonction de l'augmentation du nombre d'unités TtPs successives du côté de l'extrémité N-terminale. Contrairement au modèle d'induction présenté dans le chapitre III, une augmentation du pourcentage de conformère majoritaire est observée avec l'augmentation des unités TtPs successives, par études RMN dans tous les solvants de l'étude.

Les études de dichroïsme dans l'acétonitrile des différentes molécules cibles, confirme l'enrichissement d'une conformation majoritaire de type PPII avec l'augmentation d'unités TtPs en position N-terminale validant l'hypothèse présentée.

L'étude de dichroïsme circulaire, dans différents solvants du composé **IV.3**, nous montre que l'induction de conformation n'est pas forcément conservée dans tous les solvants avec deux unités TtPs. Dans le cas, où trois unités TtPs sont utilisées comme inducteur de conformation (composé **IV.4**), l'induction de conformation est effective et totale quel que soit le solvant et la température de l'étude. Ce dernier cas est en adéquation avec la littérature,<sup>134</sup> qui décrit que le premier pas d'hélice peut induire fortement une conformation sur de plus longs squelettes.

Le trimère de TtPs est donc un excellent candidat pour être utilisé en tant qu'N-inducteur sur de plus longs squelettes oligoproline et transmettre une conformation largement majoritaire de type PPII. Ceci est encourageant pour la synthèse de dyades chromophoriques « induites ».

## IV. Obtention de dyades chromophoriques induites

Suite aux observations faites lors de l'étude de propagation de conformation, la synthèse des dyades induites a uniquement été réalisée en utilisant l'inducteur de conformation contenant trois unités TtPs successives. Dans notre cas, elle sera conduite en deux étapes (Voir Figure IV.21). La première étape sera la synthèse d'hexamères pour l'introduction du premier chromophore et la seconde étape sera la synthèse de nonamères pour l'introduction du second chromophore.

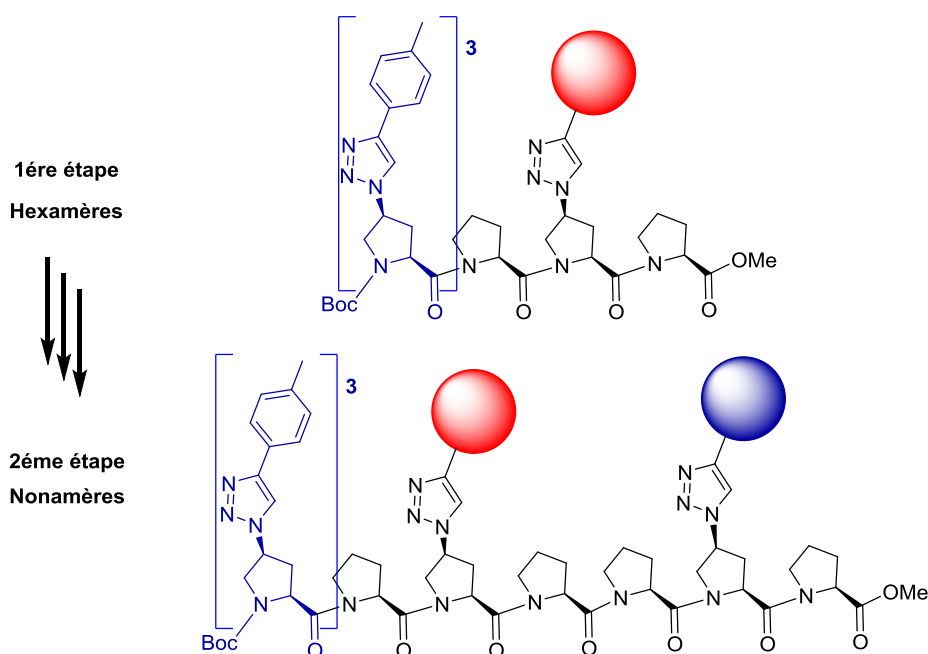


Figure IV.21 : Stratégie de synthèse des dyades induites.

Les hexamères contiennent, à l'extrémité N-terminale, trois unités TtPs suivies d'un trimère fonctionnalisé par le chromophore en position 4 et de configuration absolue 4S sur la proline centrale. Différents hexamères ont été synthétisés. Les composés **IV.5**, **IV.6** et **IV.7** contiennent respectivement le tétraméthyl BODIPY, le bis-thiényl BODIPY et le Pyrène (Voir Figure IV.22).



## Chapitre IV : Induction de conformation sur des dyades chromophoriques

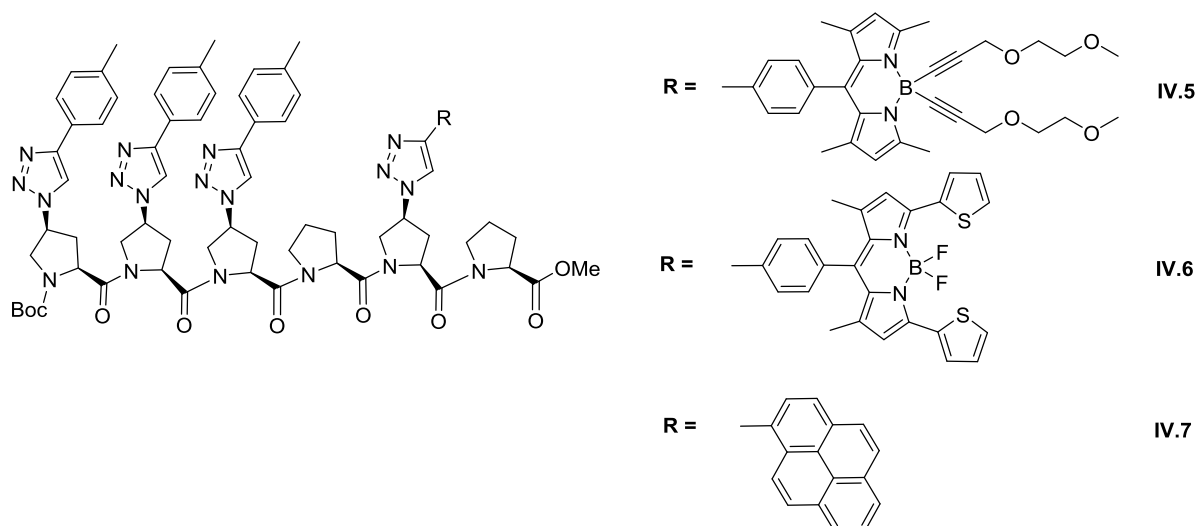


Figure IV.22 : Hexamères cibles.

Les nonamères contiennent également trois unités TtPs à extrémité N-terminale et sont suivies de deux trimères hétéro-fonctionnalisés par des chromophores en position 4 et de configuration absolue 4S sur la proline centrale (Voir Figure IV.23).

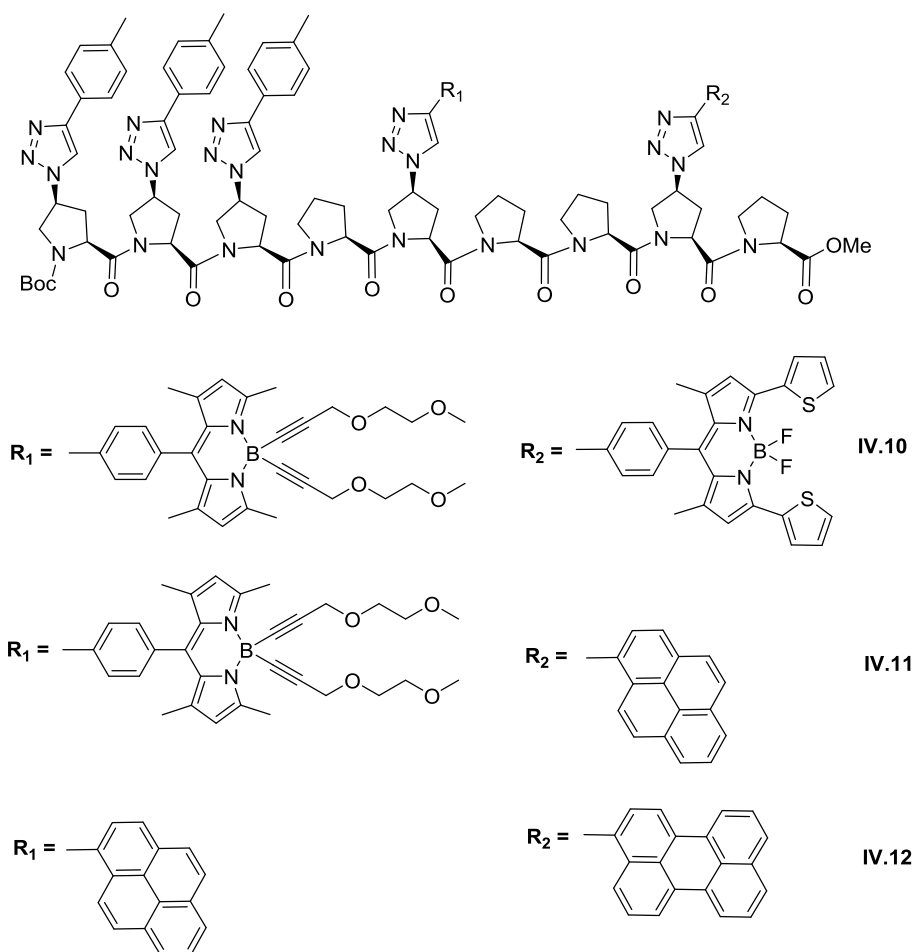


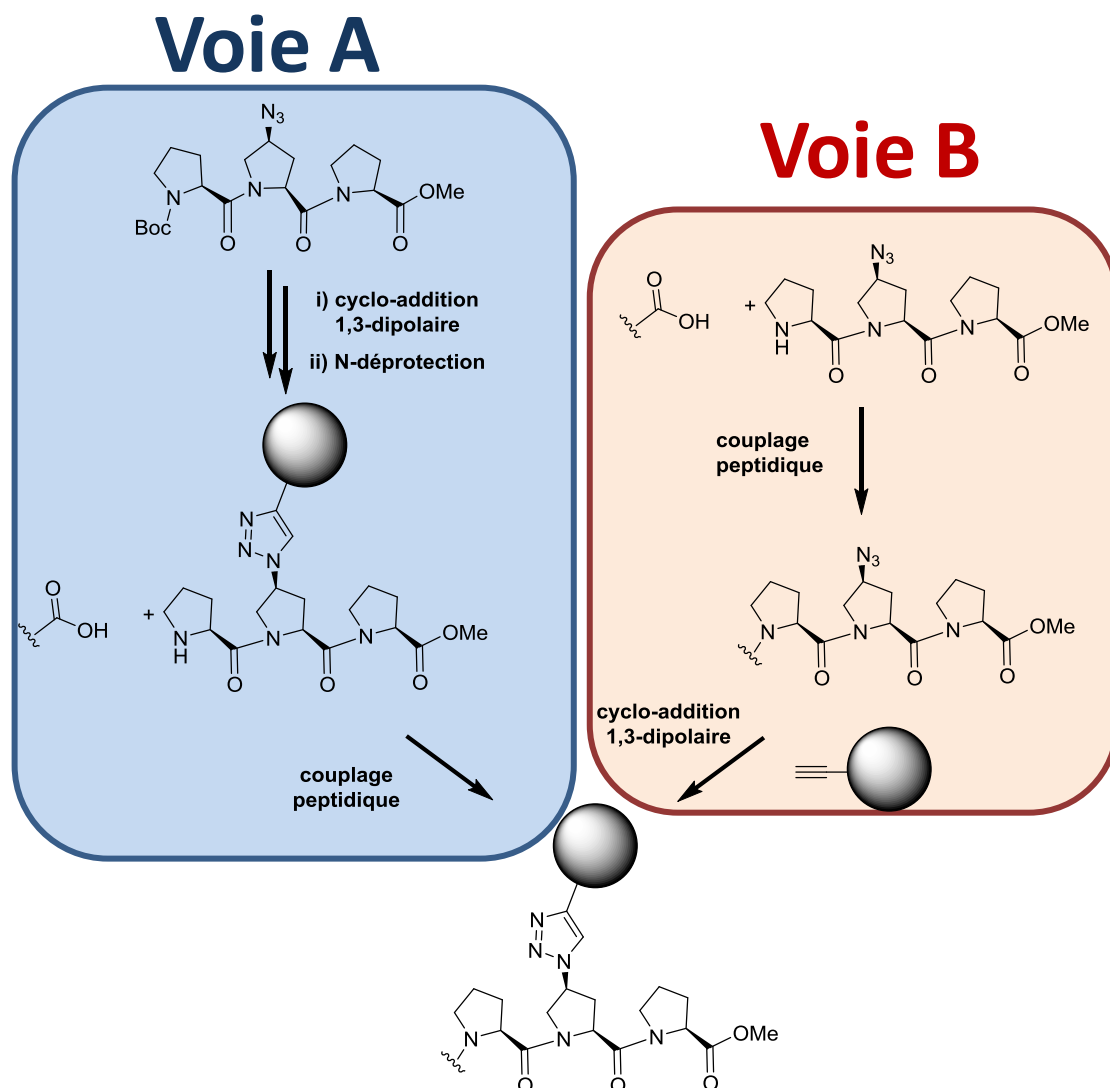
Figure IV.23 : Nonamères cibles.

## Chapitre IV : Induction de conformation sur des dyades chromophoriques

Le couple Donneur/Accepteur de chromophores, séparé par deux prolines non substituées, devraient se retrouver l'un en face de l'autre dans le cas de l'hélice de type PPII espérée.<sup>144</sup> Plusieurs dyades ont été envisagées, contenant différents couples Donneur/Accepteur:

- le composé **IV.10** : tétraméthyl BODIPY/ bis-thiényl BODIPY.
- le composé **IV.11** : tétraméthyl BODIPY/Pyrène.
- le composé **IV.12** : Pyrène/Pérylène.

Deux voies ont été envisagées pour obtenir les hexamères et les nonamères (Voir Figure IV.24). Toutes deux basées sur une synthèse à bloc entre deux trimères :



**Figure IV.24** : Différentes voies de synthèse pour la conception d'hexamères et de nonamères.

## Chapitre IV : Induction de conformation sur des dyades chromophoriques

- la **Voie A** via une Stratégie de pré-fonctionnalisation :
  - le trimère N-déprotégé préalablement fonctionnalisé par le chromophore va être couplé directement à l'extrémité C-terminale du squelette.
- la **Voie B** via une Stratégie de post-fonctionnalisation :
  - une première étape de couplage peptidique entre le trimère azido N-déprotégé et l'extrémité C-terminale du squelette va permettre d'obtenir le précurseur azido.
  - une seconde étape de cyclo-addition 1,3-dipolaire entre la fonction azido et le chromophore contenant une fonction alcyne va mener à la molécule finale.

La voie B présente une voie alternative pour la synthèse des oligomères cibles. En effet, certains trimères contenant des chromophores ne peuvent pas être N-déprotégés. Ces deux voies peuvent également être utilisées pour obtenir d'éventuelles plateformes multi-chromophoriques.

L'allongement du squelette oligoproline après l'inducteur de conformation, ainsi que l'ajout de groupements volumineux en périphérie de l'hélice, peuvent vraisemblablement perturber la conformation. Pour vérifier si la propagation de la conformation reste effective et totale, au sein des hexamères, des études de RMN et de dichroïsme circulaire seront également envisagées.

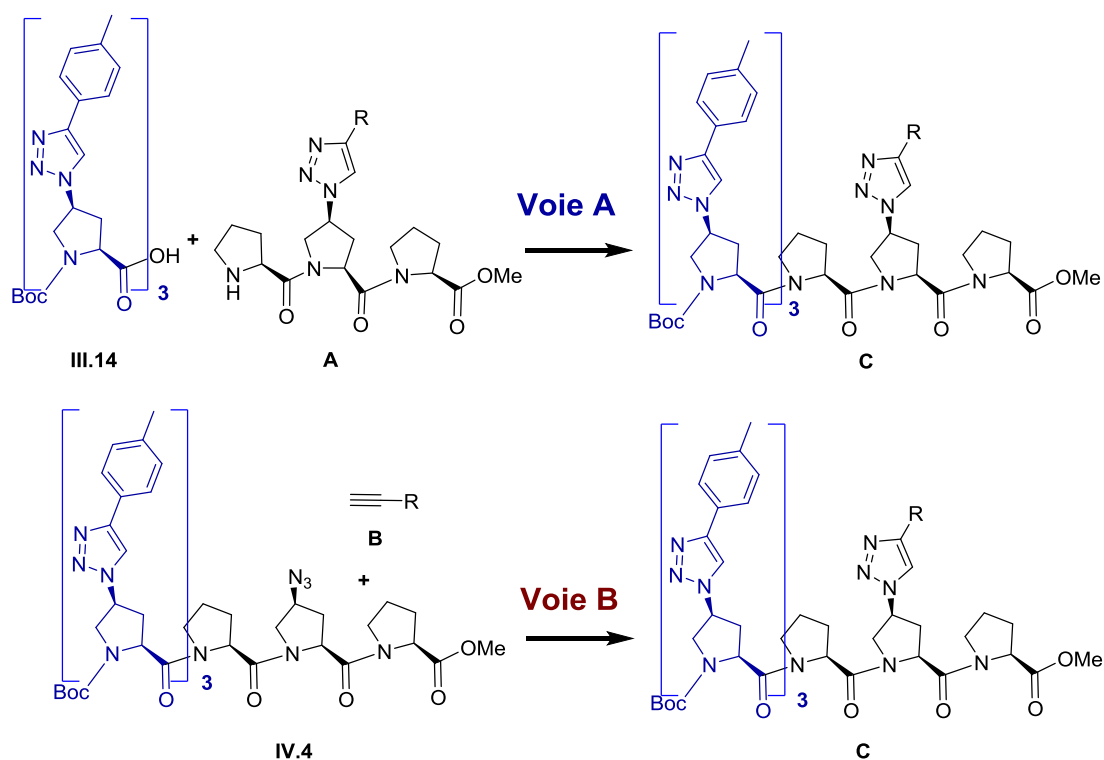
Finalement, une unique dyade chromophorique induite a été obtenue, avec comme couple Donneur/Accepteur Pyrène : Pérylène et avec deux résidus ( $n = 2$ ) prolines incorporées entre les deux chromophores. La conservation d'une conformation largement majoritaire sera également étudiée. De plus, l'étude photo-physique de ce composé va permettre d'étudier un transfert d'énergie unique et quantifiable au sein d'un squelette hélicoïdal de type PPII.

# Chapitre IV : Induction de conformation sur des dyades chromophoriques

## IV.1. Études des hexamères

### IV.1.1. Synthèse

La synthèse des hexamères pouvait être réalisée à partir des deux voies de synthèse (Voir Schéma IV.3). Cependant, du fait que la N-déprotection du trimère **II.13** ne soit pas possible, l'obtention du composé **IV.5** a uniquement été envisagée par la voie B. Le composé **IV.6** a permis de comparer les deux voies de synthèse. Le composé **IV.7** a uniquement été synthétisé par la voie A mais aurait également pu être obtenu par la voie B.



Trimères	Alcynes	Hexamères C		Voie A	Voie B
		Composés	R	Rendement	Rendement
A	B				
/	<b>II.9</b>	<b>IV.5</b>	tétraméthyl-BODIPY	/	80%
<b>II.46</b>	<b>II.42</b>	<b>IV.6</b>	bis-thiényl BODIPY	30%	60%
<b>II.47</b>	/	<b>IV.7</b>	Pyrène	62%	/

Schéma IV.3 : Synthèse des hexamères. **Voie A** : EDCI (2 éq.), **III.14** (1 éq.), **A** (1 éq.), HOBT (1,5 éq.), DIEA (5 éq.), DCM, t.a., 15h. **Voie B** : **IV.4** (1 éq.), **B** (1 éq.), CuBr.SMe<sub>2</sub> (0,1 éq.), THF, t.a., 18h.

## Chapitre IV : Induction de conformation sur des dyades chromophoriques

La réaction de cyclo-addition 1,3-dipolaire entre le composé **IV.4** et l'alcyne **II.9**, dans les conditions mises aux point dans le chapitre II, conduit au composé **IV.5** avec un excellent rendement de 80 % après purification sur colonne de silice et recristallisation.

Le composé **IV.6**, a pu être synthétisé à partir des deux voies de synthèse. Par la voie A, le trimère bis-thiényl BODIPY N-déprotégé **II.46** est couplé directement à l'inducteur de conformation C-déprotégé **III.14** avec un rendement de 30 %. La voie de synthèse B conduit au même composé avec un rendement de 60 %. Malheureusement, les recristallisations successives et l'instabilité du produit ont conduit à la dégradation du produit menant à une caractérisation uniquement de la RMN du proton.

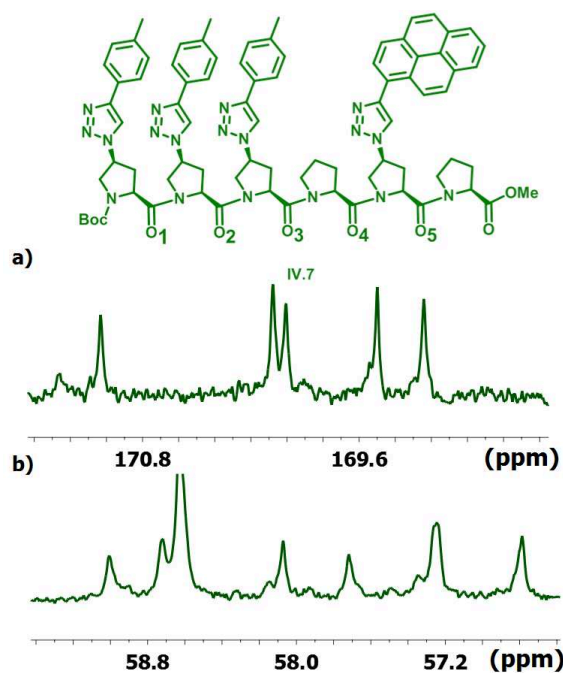
La synthèse du composé **IV.7** a uniquement été envisagée par la voie A mais la voie B aurait également pu être utilisée. Le couplage du composé **II.47** avec le composé **III.14** conduit au composé **IV.7** avec des rendements de 60 % après purification.

L'étude RMN et de dichroïsme circulaire vont permettre de voir si une conservation de la conformation est observée en présence du chromophore sur la position 4 de configuration absolue S sur la proline centrale. En théorie, ce groupement volumineux pourrait éventuellement perturber la conformation.

### IV.1.2. Étude RMN

L'étude RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **IV.7** (Figure IV.25), dans la région des carbonyles et celle des  $\text{Ca}_n$ , révèle la présence de cinq singulets pour les carbonyles au cœur de l'hélice indiquant la présence d'une conformation très majoritaire dans le  $\text{CDCl}_3$ . Le recouvrement des signaux correspondant aux signaux des  $\text{Ca}_n$ , et aux signaux des  $\text{Cc}_n$  des prolines substituées implique que le calcul de la proportion de conformères ne pourra pas être obtenue à partir des  $\text{Ca}_n$ .

## Chapitre IV : Induction de conformation sur des dyades chromophoriques



**Figure IV.25** : Spectre RMN du composé **IV.7** dans  $\text{CDCl}_3$ . a) région des carbonyles. b) région des  $\text{C}_{\alpha_n}$ .

L'étude des carbonyles du composé **IV.5** révèle la présence de quatre singulets et d'un signal dédoublé pour les carbonyles au cœur de l'hélice impliquant une présence très faible du conformère minoritaire.

Le composé **IV.5**, a également été analysé en RMN  $^1\text{H}$  haute température dans le tétrachloréthane et l'acétonitrile. Aucune variation du spectre RMN  $^1\text{H}$  n'est observée en fonction de la température. Ceci n'est pas en opposition à la présence d'un unique conformère en solution.

Dans le cas des hexamères, le calcul du pourcentage majoritaire est basé sur les signaux des cinq carbonyles au cœur du squelette. Ce qui donne une moyenne plus représentative du pourcentage de conformères majoritaires en solution. Ces pourcentages de conformères majoritaires dans le  $\text{CDCl}_3$  ont été retranscrits dans le tableau IV.3 ci-dessous pour les composés **IV.5** et **IV.7**.

Ref	Chromophore	% maj
<b>IV.5</b>	tétraméthyl BODIPY	92%
<b>IV.7</b>	Pyrène	>98%

**Tableaux IV.3** : Pourcentages de conformères majoritaires des hexamères dans  $\text{CDCl}_3$ .

## Chapitre IV : Induction de conformation sur des dyades chromophoriques

Pour chaque cas, une conformation largement majoritaire est observée avec un enrichissement d'un type de conformère de l'ordre de 20 % par rapport aux trimères correspondants (cf. chapitre II). Pour voir si l'induction de conformation est toujours effective et totale, des études de dichroïsme circulaire des composés **IV.5** et **IV.7** ont été effectuées dans différents solvants.

### IV.1.3. Étude de dichroïsme circulaire

Ces études de dichroïsme circulaire ont été effectuées aux concentrations suivantes :

Ref.	Chromophore	$c_{\text{acétonitrile}}(\text{M})$	$c_{\text{n-PrOH}}(\text{M})$	$c_{\text{MeOH}}(\text{M})$
IV.5	tétraméthyl BODIPY	$1,3 \cdot 10^{-5}$	$1,3 \cdot 10^{-5}$	$1,3 \cdot 10^{-5}$
IV.7	Pyrène	$1,5 \cdot 10^{-5}$	$1,4 \cdot 10^{-5}$	$1,6 \cdot 10^{-5}$

Tableau IV.4 : Concentration des hexamères pour le dichroïsme circulaire dans  $\text{CH}_3\text{CN}$ , n-PrOH et MeOH.

Dans l'acétonitrile, les trois hexamères (Voir Figure IV.26) ont le même comportement caractéristique de la conformation de type PPII.

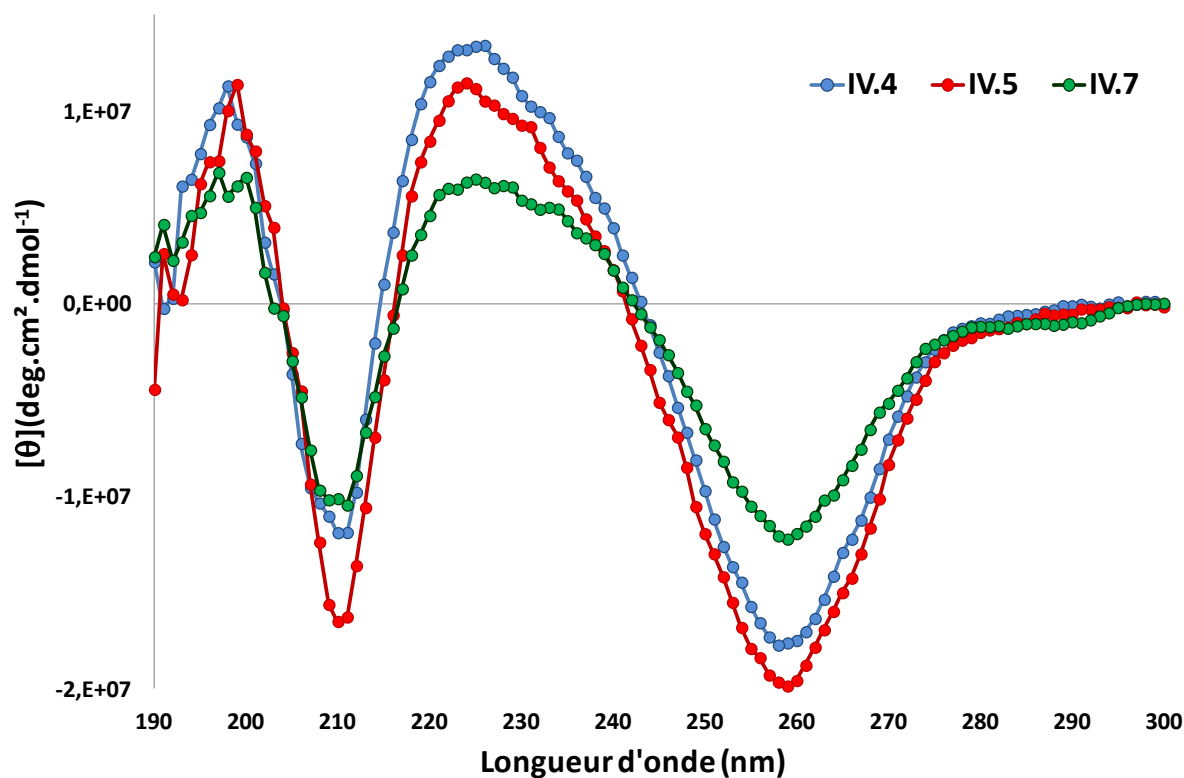
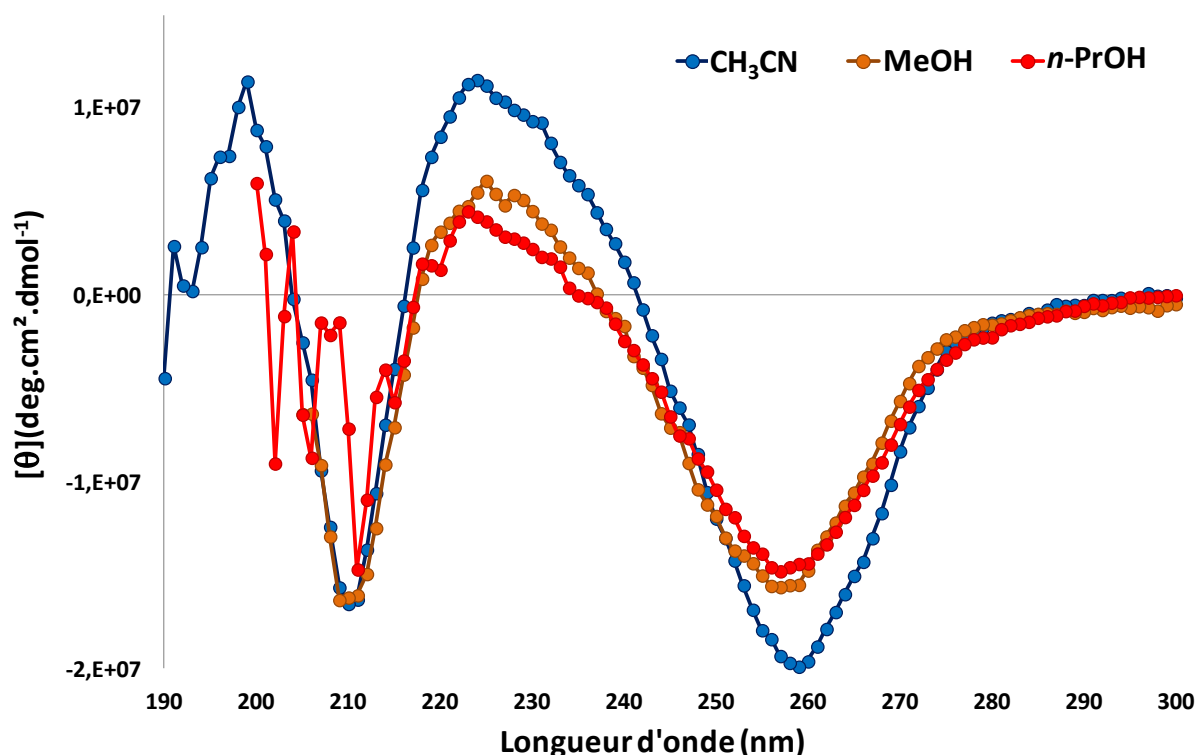


Figure IV.26 : Spectres de dichroïsme circulaire des hexamères dans  $\text{CH}_3\text{CN}$ .

## Chapitre IV : Induction de conformation sur des dyades chromophoriques

La présence d'une bande négative à 210 nm, d'une bande positive à 230 nm et d'une bande positive intense à 200 nm indique qu'une conformation de type PPII largement majoritaire est présente en solution.

Les spectres de dichroïsme circulaire du composé **IV.5** dans différents solvants (Voir Figure IV.27) ont le même comportement caractéristique de la conformation majoritaire de type PPII. Ceci est également observé pour le composé **IV.7**. Pour ces deux hexamères, l'induction de conformation de type PPII est totale et indépendante du solvant.

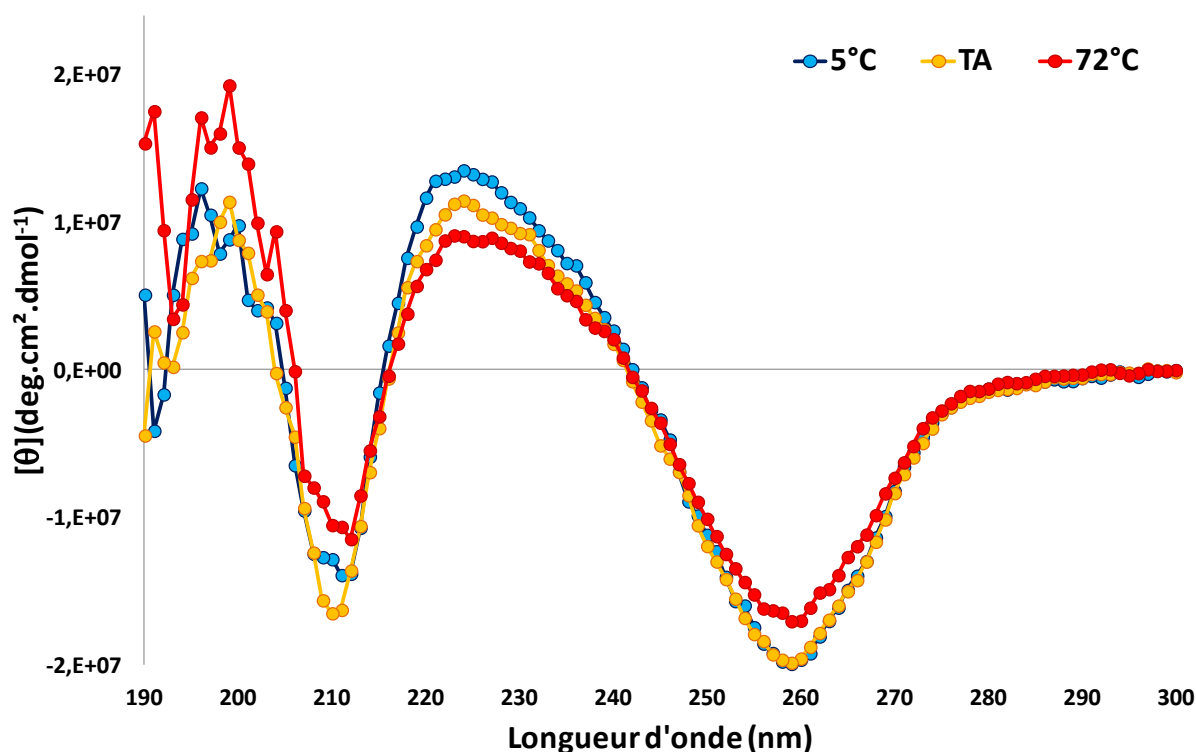


**Figure IV.27** : Spectres de dichroïsme circulaire du composé **IV.5** dans  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{MeOH}$  et  $n\text{-PrOH}$ .

Les spectres de dichroïsme circulaire du composé **IV.5**, à températures variables (Voir Figure IV.28), conservent le même comportement caractéristique de l'hélice de type PPII. Ceci est également observé pour le composé **IV.7** indiquant que les deux hexamères ne sont pas thermo-dépendants.



## Chapitre IV : Induction de conformation sur des dyades chromophoriques



**Figure IV.28 :** Spectres de dichroïsme circulaire du composé **IV.5** dans CH<sub>3</sub>CN à températures variables.

L'utilisation d'un inducteur de conformation contenant trois unités TtPs successives permet de conserver une conformation largement majoritaire de type PPII sur un second tour d'hélice quel que soit les conditions de l'étude et quel que soit la taille du groupement greffé en périphérie de l'hélice.

Les composés **IV.5**, **IV.7** et **II.13** ont été étudiés sur une plus large gamme de longueurs d'onde dans l'acétonitrile (Voir Figure IV.29) pour observer si le greffage du chromophore sur une hélice de type PPII a une influence sur son comportement en dichroïsme circulaire.

Pour les composés **II.13** et **IV.5**, contenant la sous-unité tétraméthyl BODIPY, aucune variation du spectre de dichroïsme circulaire n'est observée dans la région entre 430 à 550 nm. Pour le composé **IV.7**, contenant la sous-unité pyrène, aucune hélicité n'est observée dans la région entre 220 à 380 nm. Ces résultats sont observés dans l'acétonitrile, le méthanol et le n-propanol indiquent que les chromophores sont trop éloignés de l'hélice pour que leurs spectres de dichroïsme circulaire puissent être influés.

## Chapitre IV : Induction de conformation sur des dyades chromophoriques

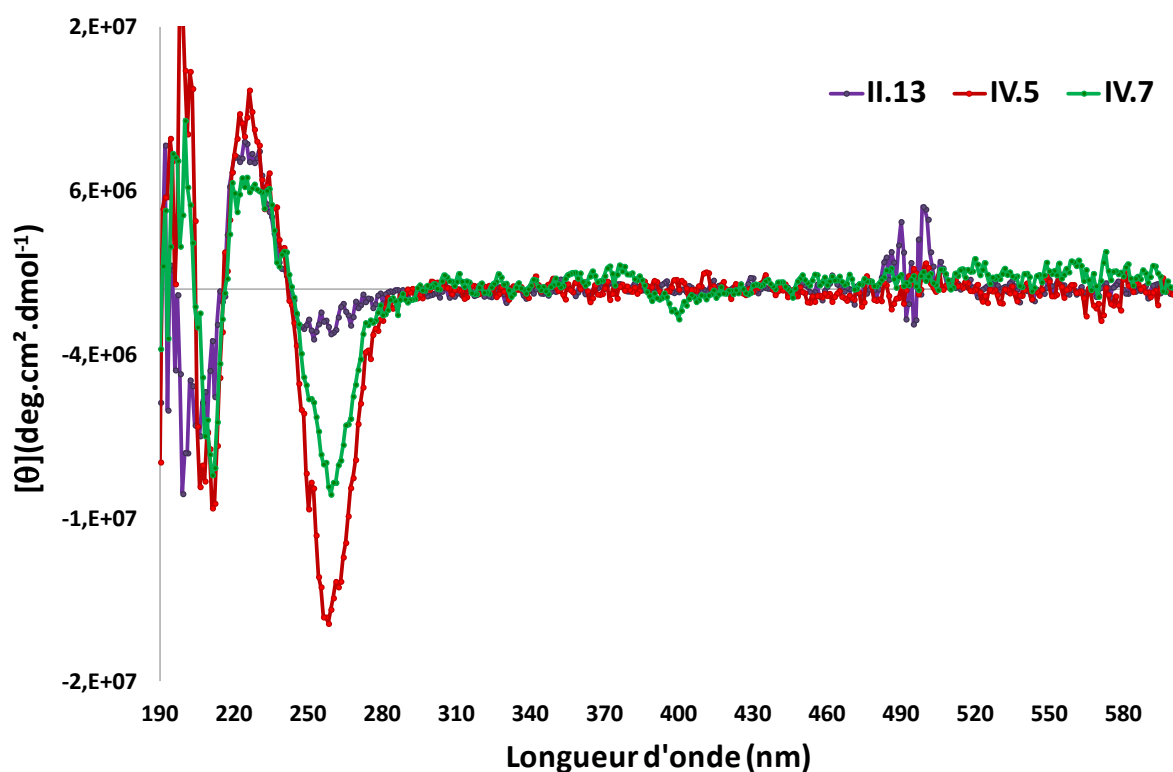


Figure IV.29 : Spectres de dichroïsme circulaire des composés II.13, IV.5 et IV.7 dans  $\text{CH}_3\text{CN}$  (180 - 610 nm).

### IV.1.4. Conclusion

Les deux voies de synthèse ont été un succès pour obtenir les hexamères cibles. La voie B présente l'avantage d'obtenir des hexamères contenant des chromophores ne pouvant pas être N-déprotégés. Ces deux voies vont également pouvoir être utilisées pour obtenir d'éventuelles plateformes multi-chromophoriques.

Les études de RMN et de dichroïsme circulaire montrent une conservation de la conformation très largement majoritaire de type PPII même lors de l'ajout d'un groupement volumineux en périphérie du squelette. De plus, cette conformation est conservée quelles que soient les conditions de l'étude.

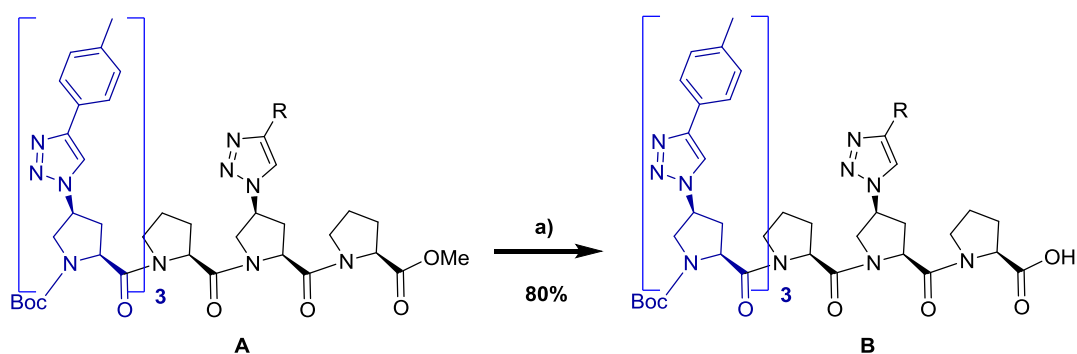
La synthèse des dyades chromophoriques est poursuivie en espérant que la propagation de conformation sera maintenue lors de l'allongement du squelette de trois résidus supplémentaires. Les études de RMN et de dichroïsme circulaire, des nonamères, vont permettre de conclure quant à l'induction d'une conformation de type PPII sur un second tour.

# Chapitre IV : Induction de conformation sur des dyades chromophoriques

## IV.2. Étude des nonamères

### IV.2.1.Synthèse

La première étape, commune aux deux voies de synthèse, est la saponification des hexamères (Voir Schéma IV.4). Les composés **IV.8** et **IV.9** sont obtenus dans des conditions mises en place dans le chapitre II. Après acidification et lavages à l'eau, les hexamères sont obtenus avec des rendements de 80 % sans autre purification que l'extraction.

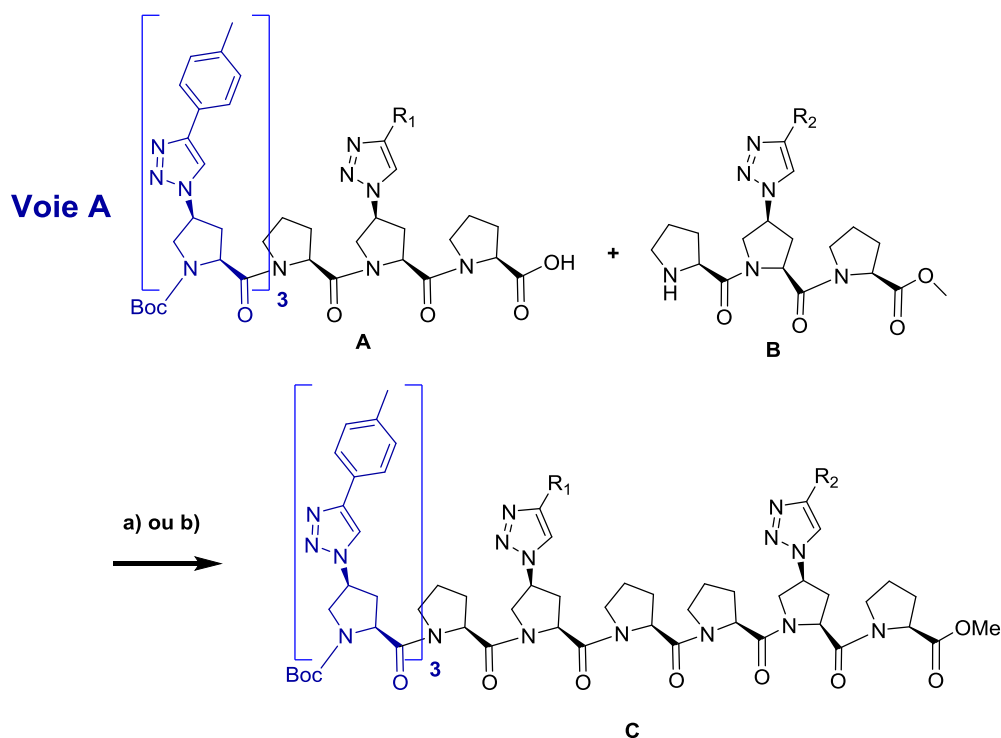


A	B	R	rendement
<b>IV.5</b>	<b>IV.8</b>	tétraméthyl BODIPY	80%
<b>IV.7</b>	<b>IV.9</b>	Pyrène	80%

**Schéma IV.4 :** Déprotection en position C-terminale des hexamères. a) **A** (1 éq.), NaOH (2,5 éq.), THF/MeOH/H<sub>2</sub>O 5:5:1, t.a., 4h.

Dans un premier temps, la synthèse de différentes dyades par la voie A a été entreprise pour les hexamères **IV.10**, **IV.11** et **IV.12** (Voir Schéma IV.5). Ces couplages peptidiques ont été effectués dans les conditions mises au point dans le chapitre II (Voir Schéma IV.5 a)). Le DCM a ensuite été remplacé par le chloroforme (Voir Schéma IV.5 b)) pour le composé **IV.12** contenant deux unités poly-aromatiques.

## Chapitre IV : Induction de conformation sur des dyades chromophoriques



A	B	C	R1	R2	Conditions a)	Conditions b)
					Rendement	Rendement
IV.8	II.45	IV.10	tétraméthyl BODIPY	bis-thiényl BODIPY	/	/
IV.8	II.48	IV.11	tétraméthyl BODIPY	Pyrène	/	/
IV.9	II.49.	IV.12	Pyrène	Pérylène	/	20%

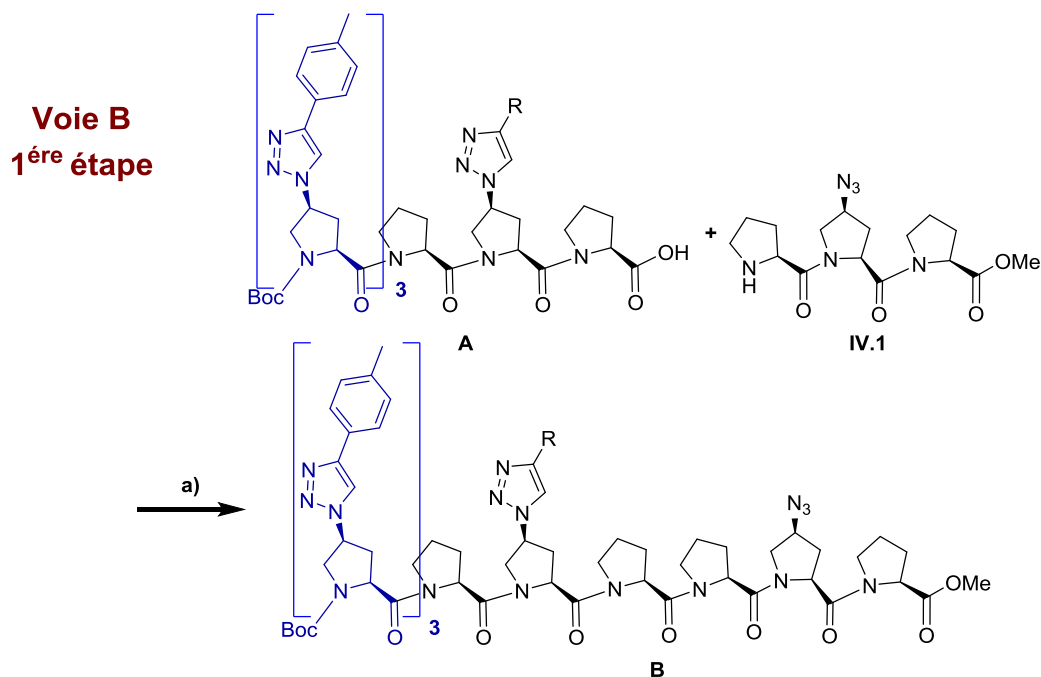
**Schéma IV.5 :** Synthèse des dyades cibles par la **Voie A**. a) EDCI (2 éq.), **A** (1 éq.), **B** (1 éq.), HOBT (1.5 éq.), DIEA (5 éq.), DCM, t.a., 15h. b) EDCI (2 éq.), **A** (1 éq.), **B** (1 éq.), HOBT (1.5 éq.), DIEA (5 éq.),  $CHCl_3$ , t.a., 15h.

De nombreuses purifications sur colonne de silice et recristallisations n'ont pas permis d'obtenir les dyades **IV.10** et **IV.11**. Dans ces deux cas, des plaques préparatives ont également été utilisées mais des études RMN ont montrées la dégradation de la sous-unité tétraméthyl BODIPY avec la disparition des signaux correspondant aux fonctions MEGs.

Pour la synthèse du composé **IV.12**, par couplage peptidique entre le composé **IV.9** et le composé **II.49**, aucun couplage n'est observé dans le dichlorométhane (CCM, RMN) due probablement à l'insolubilité des produits de départ. Le changement de solvant a permis d'obtenir le composé **IV.12** qui a pu être caractérisé par HRMS.

## Chapitre IV : Induction de conformation sur des dyades chromophoriques

Dans un second temps, la synthèse des dyades **IV.10** et **IV.11** ont été envisagée par la voie B. La première étape de synthèse est le couplage peptidique entre le trimère azido N-déprotégé **IV.1** et respectivement les hexamères **IV.8** et **IV.9** (Voir Schéma IV.6).



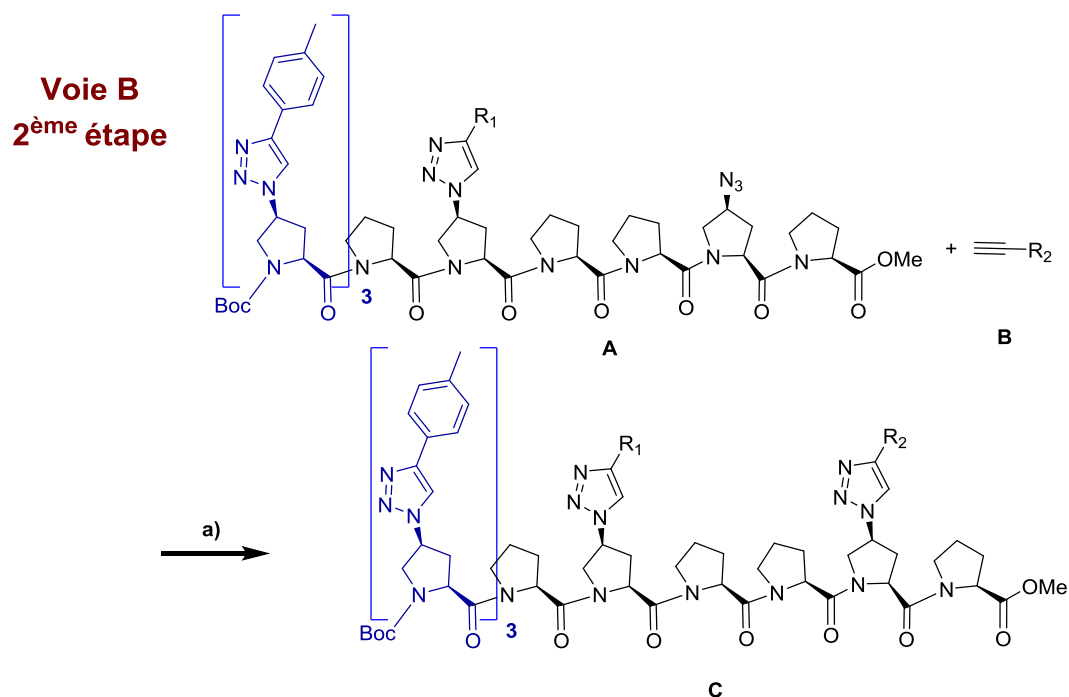
A	B	R	Rendement
<b>IV.8</b>	<b>IV.13</b>	tétraméthyl BODIPY	73%
<b>IV.9</b>	<b>IV.14</b>	Pyrène	/

**Schéma IV.6 :** 1<sup>ère</sup> étape de synthèse par la **Voie B** pour les dyades cibles. a) EDCI (2 éq.), **A** (1 éq.), **IV.1** (1 éq.), HOBt (1.5 éq.), DIEA (5 éq.), DCM, t.a., 15h.

Le composé **IV.13** est obtenu avec des rendements de 70 %. Ce composé étant relativement instable, seulement la RMN <sup>1</sup>H a pu être obtenue. Quant au composé **IV.14**, le couplage peptidique dans le dichlorométhane n'a pas permis d'obtenir le composé désiré. Au regard de la synthèse du composé **IV.12** par la voie A, la synthèse aurait également pu être envisagée dans le chloroforme.

La seconde étape de la synthèse a été poursuivie pour obtenir le composé **IV.10** (Voir Schéma IV.7). La cyclo-addition 1,3-dipolaire du composé **IV.13** et de l'alcyne **II.42** n'a pas permis d'obtenir la dyade chromophorique **IV.10** mais uniquement des produits de dégradation.

## Chapitre IV : Induction de conformation sur des dyades chromophoriques



A	B	C	R1	R2	Rendement
IV.13	II.42	IV10	tétraméthyl BODIPY	bis-thiényl BODIPY	/

**Schéma IV.7** : 2<sup>ème</sup> étape de synthèse par la **Voie B** pour les dyades cibles. a) **A** (1 éq.), **B** (1 éq.), CuBr.SMe<sub>2</sub> (0,1 éq.), THF distillé, t.a., 18h.

Malgré l'utilisation de deux différentes voies de synthèse, les dyades chromophoriques contenant les chromophores de type BODIPYs n'ont pas été obtenues après de nombreuses tentatives/purifications. Ceci peut être en partie expliqué par la faible stabilité des chromophores de type BODIPYs dans les conditions de réactions envisagées.

Néanmoins, la dyade **IV.12** contenant comme couple Accepteur/Donneur Pyrène : Pérylène, a pu être obtenue. Les études conformationnelles et de transfert d'énergie vont permettre de confirmer la structure hélicoïdale de type PPII au sein de cette dyade chromophorique.

### IV.2.2. Étude de la conformation du composé IV.12

L'obtention du produit **IV.12** a pu être vérifiée par HRMS. La faible quantité de produit obtenu n'a pas permis de calculer une proportion de conformère en RMN <sup>13</sup>C. Néanmoins, avant la purification par plaque préparative, les signaux des protons caractéristiques sont observables en RMN <sup>1</sup>H (Voir Figure IV.30).

## Chapitre IV : Induction de conformation sur des dyades chromophoriques

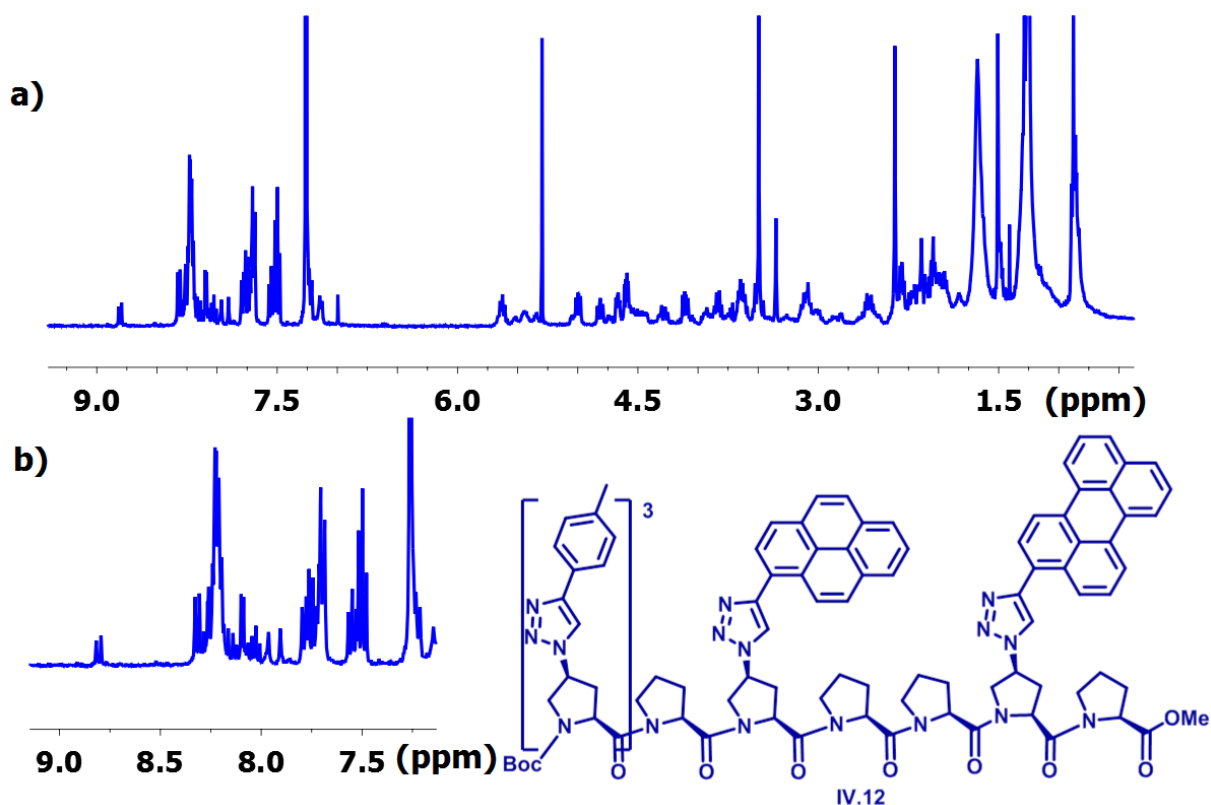
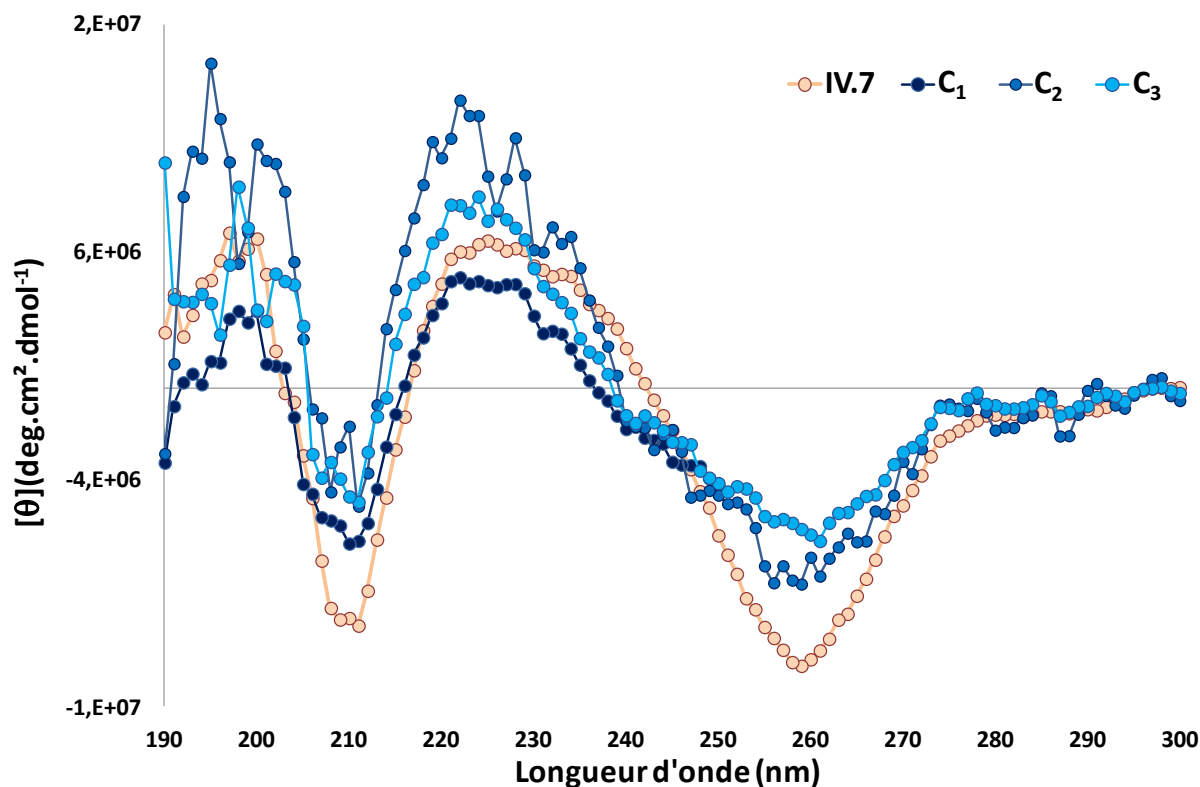


Figure IV.30 : RMN  $^1\text{H}$  du composé **IV.12** dans  $\text{CDCl}_3$ . a) RMN  $^1\text{H}$  global. b) zoom sur la zone aromatique.

L'étude du dichroïsme circulaire du composé **IV.12** aurait été souhaitée dans différents solvants, mais la présence de deux chromophores poly-aromatiques (Pyrène et Pérylène) n'a pas permis de solubiliser le composé **IV.12** autrement que dans l'acétonitrile.

L'étude du dichroïsme circulaire du composé **IV.12** à été uniquement effectuée dans l'acétonitrile en faisant varier la concentration.<sup>129</sup> Son spectre de dichroïsme circulaire (Voir Figure IV.31) est, tout comme le spectre de **IV.7**, caractéristique d'une conformation de type PPII largement majoritaire. De plus, des bandes positives sont observées dans la zone de 190 à 200 nm caractéristiques des substituants tolyls mais peuvent être également due aux deux chromophores poly-aromatiques.

## Chapitre IV : Induction de conformation sur des dyades chromophoriques



**Figure IV.31 :** Spectre du dichroïsme du composé **IV.12** dans  $\text{CH}_3\text{CN}$ . ( $C_1 = 1.10^{-5} \text{ M}$ ,  $C_2 = 3.10^{-6} \text{ M}$ ,  $C_3 = 6.10^{-6} \text{ M}$ ).

Le comportement des spectres de dichroïsme circulaire sont similaires malgré la variation de concentration dans l'acétonitrile indiquant qu'une conformation largement majoritaire est maintenue. L'utilisation de N-inducteur permet d'induire une unique conformation de type PPII sur les six unités prolines suivantes dont deux sont fonctionnalisées par des groupements encombrés.

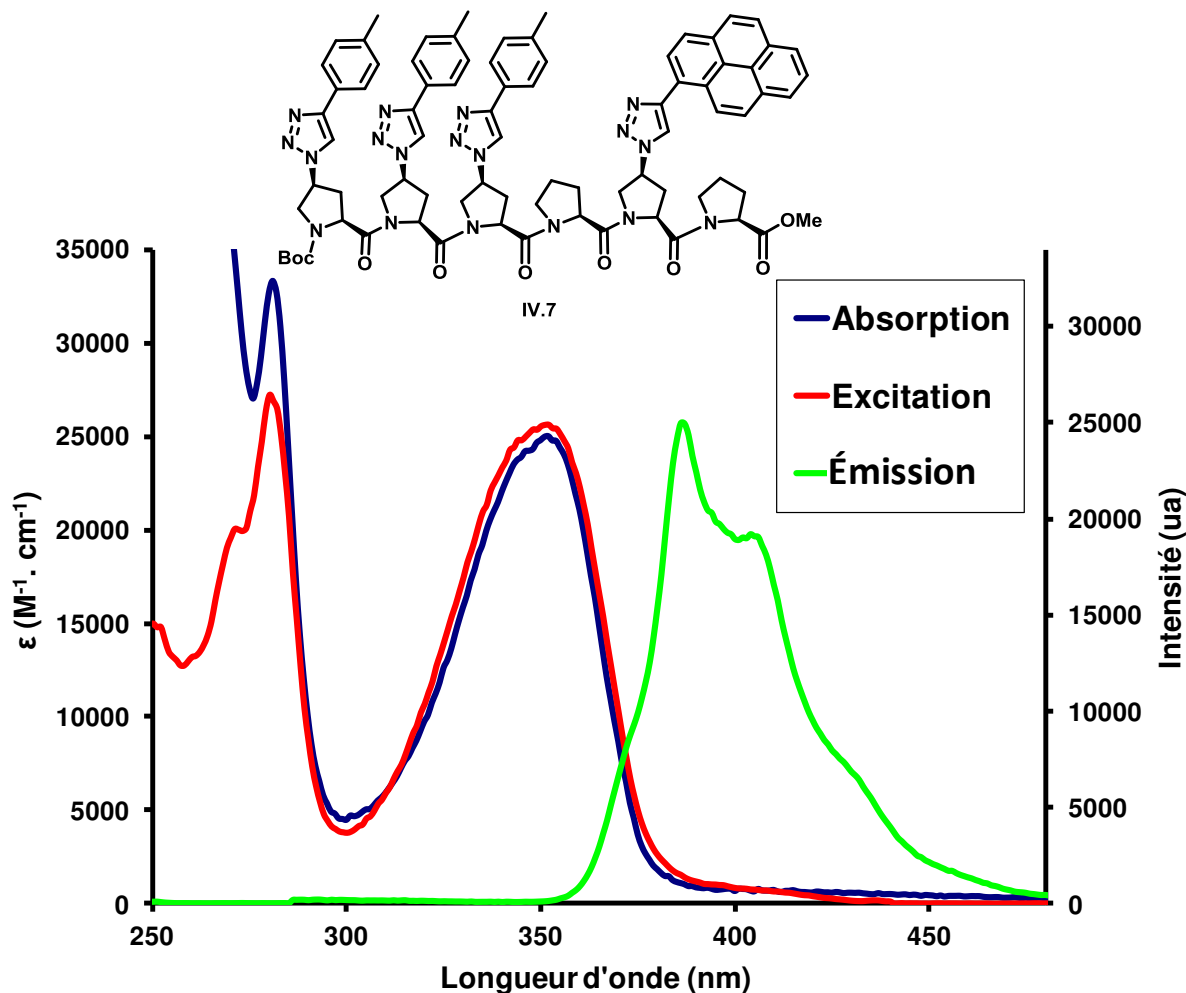
Le spectre de dichroïsme circulaire dans la région 190 à 500 nm ne montre pas de variation dans la zone d'absorption des deux chromophores. Ceci implique qu'ils sont trop éloignés de l'hélice pour que leur dichroïsme circulaire soit influencé. La présence des deux unités chromophoriques au sein d'une hélice ayant des propriétés spatiales bien définie va permettre de quantifier le transfert d'énergie entre celle-ci.



## Chapitre IV : Induction de conformation sur des dyades chromophoriques

### IV.2.3. Étude du transfert d'énergie du composé IV.12

La Figure IV.32 présente la spectroscopie UV-visible de l'hexamère IV.7 contenant le pyrène accepteur.



Les bandes d'absorptions structurées à 273 et 281 nm sont attribuées aux transitions  $S_0 \rightarrow S_3$  du Pyrène. La bande d'absorption large à 348 nm est quant à elle attribuée aux transitions  $S_0 \rightarrow S_2$ . Le spectre d'émission montre quant à lui une structure vibronique fine dans la zone 386 à 407 nm caractéristique de l'émission du monomère de Pyrène. Le recouvrement du spectre d'absorption avec le spectre d'excitation confirme que l'espèce émissive est l'espèce majoritaire. Le composé a exactement le même comportement que son analogue trimérique II.44. La forte bande d'absorption observée vers 250 nm peut être due à des contributions des unités tolyls et éventuellement à une contribution des carbonyles des unités prolines.<sup>145</sup>

## Chapitre IV : Induction de conformation sur des dyades chromophoriques

Les propriétés photo-physiques (Voir Tableau IV.5) des dérivés contenant le chromophore pyrène sont similaires, ce qui indique que le greffage de l'inducteur de conformation n'a aucune influence sur le comportement photo-physique du chromophore.

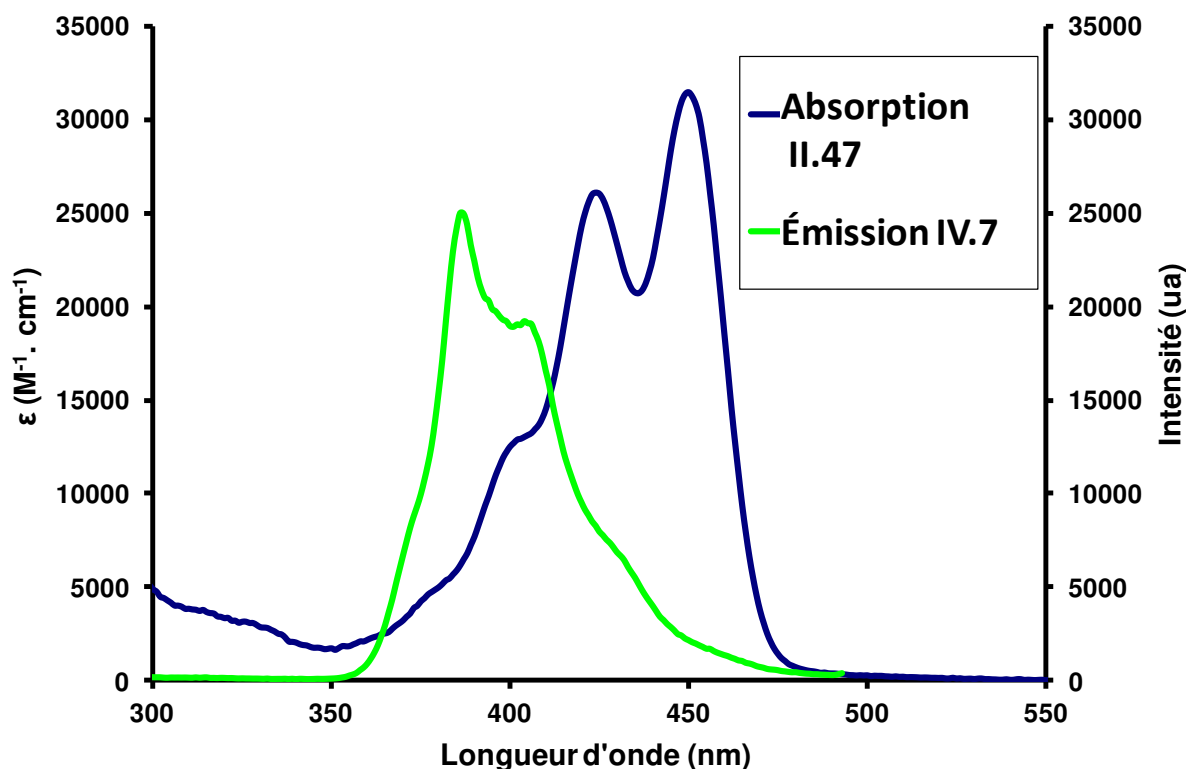
Composés	Absorption	Luminescence				
	$\lambda_{\max}/\text{nm}$ ( $\epsilon/\text{M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ )	$\lambda_{\max}/\text{nm}$	$\Phi_{\text{em}}^{\text{a)}$	$\tau/\text{ns}$	$k_r^{\text{b)}}$ / $10^8 \text{ s}^{-1}$	$k_{\text{nr}}^{\text{c)}}$ / $10^8 \text{ s}^{-1}$
<b>II.44</b>	273 (26000) 281 (39000) 348 (31000)	387	12%	15,9	0,08	0,6
<b>IV.7</b>	251(15000) 271(20000) 280(27000) 351(25000)	387	14%	15,2	0,09	0,6

**Tableau IV.5 :** Propriétés photo-physiques de **II.44** et **IV.7** dans le  $\text{CHCl}_3$ . a) Les rendements quantiques de fluorescence ont été déterminés en utilisant la Quinine sulfate comme référence ( $\Phi = 0,55$  dans  $\text{H}_2\text{SO}_4$  1 M,  $\lambda_{\text{ex}} = 366 \text{ nm}$ ) b) La constante de désexcitation radiative  $k_r$  a été calculée suivant la formule  $k_r = \frac{\Phi}{\tau}$ . c) La constante de désexcitation non radiative a été calculée suivant la formule

$$k_{\text{nr}} = \frac{1-\Phi_F}{\tau}.$$

Le spectre d'émission du donneur **IV.7** recouvre largement le spectre d'absorption de l'accepteur **II.45** (Voir Figure IV.33).

## Chapitre IV : Induction de conformation sur des dyades chromophoriques



**Figure IV.33** : Superposition du spectre d'émission ( $\lambda_{exc} = 370$  nm,  $c = 4.10^{-6}$  M) du donneur **IV.7** et du spectre d'absorption ( $c = 3.10^{-5}$  M) de l'accepteur **II.45** dans le  $CHCl_3$  à  $25^\circ C$ .

Un transfert d'énergie est donc possible entre ces deux composés. Une estimation de l'efficacité du transfert d'énergie entre le module donneur vers le module accepteur a été réalisée grâce au logiciel PhotoChemCAD V.2.1.,<sup>86</sup> donnant un rayon de Förster de l'ordre de  $31 \text{ \AA}$  ( $K^2=1$ ). Dans notre cas, si un tour d'hélice fait approximativement  $9,6 \text{ \AA}$ , l'efficacité du transfert d'énergie devrait être totale.

La Figure IV.34 présente la spectroscopie UV-visible de la dyade induite **IV.12**. Pour le composé **IV.12**, trois bandes d'absorptions sont présentes. La bande d'absorption structurée à  $283 \text{ nm}$  et la bande d'absorption large à  $355 \text{ nm}$  sont attribuées aux transitions  $S_0 \rightarrow S_n$  de la sous-unité chromophorique Pyrène. La troisième bande structurée à  $453 \text{ nm}$ , présentant deux épaulements à  $428$  et  $407 \text{ nm}$ , est la bande d'absorption caractéristique des transitions  $S_0 \rightarrow S_1$  de la sous-unité chromophorique Pérylène.

## Chapitre IV : Induction de conformation sur des dyades chromophoriques

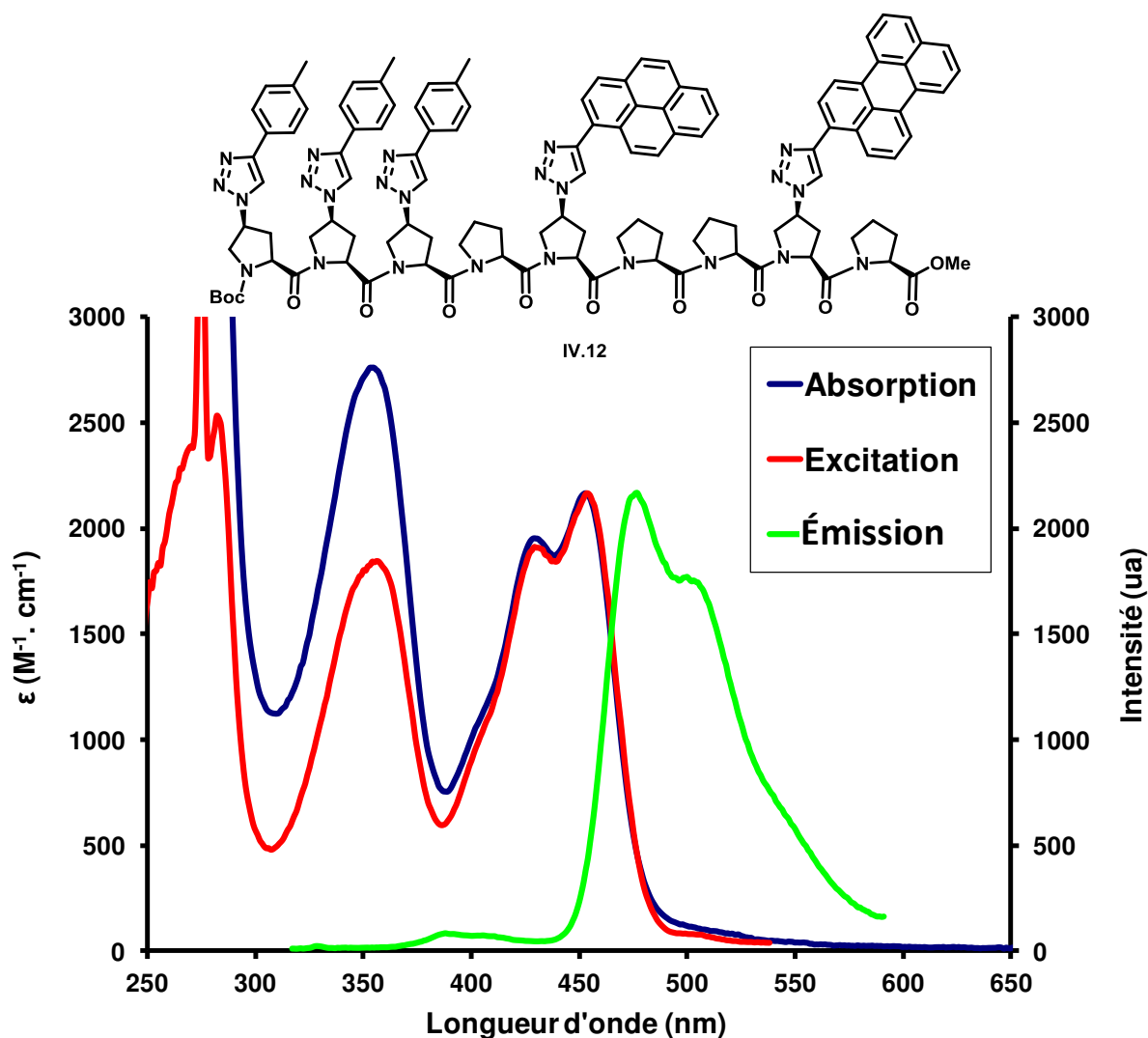


Figure IV.34 : Spectre d'absorption ( $c = 2.10^{-5}$  M), d'émission ( $\lambda_{exc} = 375$  nm,  $c = 2.10^{-6}$  M) et d'excitation ( $\lambda_{em} = 575$  nm,  $c = 2.10^{-6}$  M) du composé **IV.12** dans le  $CHCl_3$  à 25°C.

Le spectre d'émission du composé **IV.12** montre une bande à 505 nm, présentant un épaulement à 531 nm, correspond à l'image miroir de la transition  $S_1 \rightarrow S_0$  de la sous-unité chromophorique Pérylène. Un résidu d'émission est également observé à 400 nm pouvant être due soit à des impuretés soit à un résiduel d'émission de l'unité Pyrène libre. Le spectre d'absorption à 350 nm montre un mauvais recouvrement avec le spectre d'excitation ( $\lambda_{em} = 575$  nm) indiquant la possible présence d'une impureté. Celle-ci est confirmée par le spectre d'émission ( $\lambda_{exc} = 400$  nm) caractéristique d'une sous-unité Pyrène libre.

La présence d'une bi-exponentielle lors de l'étude de temps de vie de fluorescence ( $\lambda_{exc} = 310$  nm), suivie d'une déconvolution, met bien évidence la présence des deux types de composé avec un  $\tau$  de 13,9 ns correspondant au temps de vie d'une unité chromophorique

## Chapitre IV : Induction de conformation sur des dyades chromophoriques

Pyrène libre et un  $\tau$  de 2,33 ns correspondant à la sous-unité chromophorique Pyrène engagée dans la dyade.

Les propriétés photo-physiques sont présentées dans le tableau suivant :

Composé	Absorption	Luminescence				
	$\lambda_{\max}/\text{nm}$ ( $\epsilon/\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ )	$\lambda_{\max}/\text{nm}$	$\Phi_{\text{em}}^{\text{a)}$ ( $\lambda_{\text{ex}}/\text{nm}$ )	$\tau/\text{ns}$ ( $\lambda_{\text{em}}/\text{nm}$ )	$k_r^{\text{b)}}$ / $10^8 \text{ s}^{-1}$	$k_{\text{nr}}^{\text{c)}}$ / $10^8 \text{ s}^{-1}$
<b>IV.12</b>	283(4800) 352(2700) 429(2000) 451(2100)	477	41%	3,5	1,2	1,7

**Tableau IV.6 :** Propriétés photo-physiques de **IV.12** dans le  $\text{CHCl}_3$ . a) Les rendements quantiques de fluorescence ont été déterminés en utilisant la Quinine sulfate comme référence ( $\Phi = 0,55$  dans  $\text{H}_2\text{SO}_4$  1 M,  $\lambda_{\text{ex}} = 366 \text{ nm}$ ). b) La constante de désexcitation radiative  $k_r$  a été calculée suivant la formule  $k_r = \frac{\Phi}{\tau}$ . c) La constante de désexcitation non radiative a été calculée suivant la formule  $k_{\text{nr}} = \frac{1-\Phi}{\tau}$ .

Tout comme dans le chapitre II., les études de transfert d'énergie ont été envisagées à partir des rendements quantiques et des temps de vie à l'état excités grâce à l'équation suivante :

$$\Phi_{\text{transfert}} = 1 - \frac{\Phi_D}{\Phi_D^0} = 1 - \frac{\tau_D}{\tau_D^0}$$

Équation 14

L'étude de transfert d'énergie avec  $\Phi_D^0 = 14 \%$  et  $\Phi_D = 1 \%$  indique une efficacité de transfert d'énergie de l'ordre de 91 %. L'étude de transfert d'énergie avec les temps de vie à l'état excité avec  $\tau_D^0 = 15,2 \text{ ns}$  et  $\tau_D = 2,33 \text{ ns}$  donne une efficacité de transfert d'énergie de 85 %.

La présence d'impuretés ne permet pas d'affirmer la présence d'un transfert d'énergie complet et total. Mais la faible intensité d'émission provenant du résidu Pyrène à 400 nm indique que le transfert d'énergie est très efficace au sein de nos systèmes. Ce système révèle également une absorption panchromatique sur la gamme 230 à 500 nm. L'émission uniquement de l'unité acceptrice ainsi que les calculs effectués par PhotoChemCad semblent néanmoins laisser penser que le transfert d'énergie est complet au sein de ces dyades induites. Des études plus poussées en absorption transitoire pourraient confirmer ce transfert d'énergie.

## Chapitre IV : Induction de conformation sur des dyades chromophoriques

### V. Conclusion

Les oligomères, avec différents inducteurs de conformations, ont été synthétisés avec succès. L'étude conformationnelle, conjointe en RMN et en dichroïsme circulaire, a révélée les mêmes comportements que pour les composés modèles synthétisés dans le chapitre III. Il en résulte qu'une stratégie de N-induction imposée par des contraintes stériques cumulées permet d'induire une conformation largement majoritaire sur des plus longs squelettes non substitués. Cette propagation de conformation, dans le cas de trois unités TtPs, est conservée et est optimale sur un second trimère peu substitués dans toutes les natures de solvant étudiées.

Dans un second temps, La synthèse d'hexamères et de nonamères a été poursuivie avec deux voies de synthèse permettant l'élaboration de nouvelles plateformes multi-chromophoriques. L'étude conformationnelle des hexamères, contenant en extrémités C-terminale des trimères fonctionnalisés par chromophores volumineux, démontre une conservation de la conformation largement majoritaire sur les deux premiers tours d'hélices dans les conditions de l'étude. Le nonamères contenant deux trimères hétéro-fonctionnalisés par des chromophores poly-aromatiques conserve également cette conformation largement majoritaire. Une induction de conformation, de type PPII, complète et effective a été mise au point sur les trois premiers tours d'hélice dans un solvant organique (acétonitrile).

La présence du couple Donneur/Accepteur de chromophores au sein du squelette oligoproline a permis d'en étudier le transfert d'énergie. Un « transfert d'énergie directionnel induit » efficace et complet a finalement put être démontré. L'absorption panchromatique de ces systèmes, sur la gamme 230 à 500 nm, démontre que ces systèmes peuvent être utilisés en tant que concentrateurs de lumières efficaces. Des études photo-physiques de la dyade cible plus poussées pourront également être confiée à des photo-physiciens, notamment pour des études d'absorptions transitoires.

## **Chapitre IV : Induction de conformation sur des dyades chromophoriques**

# Conclusion générale/Perspectives

## I. Conclusion

Les travaux réalisés au cours de cette thèse ont porté sur l'élaboration de systèmes multi-chromophoriques au sein d'édifice supramoléculaire à base d'oligoproline. Ces systèmes ont été élaborés pour servir en tant que concentrateur de lumière.

Ces concentrateurs solaires, inspirés de la nature, reposent sur des transferts d'énergie en cascade au sein d'une même plateforme entre plusieurs chromophores. Leurs objectifs sont d'augmenter l'absorption panchromatique et d'augmenter la photo-stabilité du système, tout en conservant une bonne habilité à transférer l'énergie vers un chromophore accepteur terminal.

Nous avons tout d'abord envisagé de synthétiser différentes dyades. Les chromophores Donneur/Accepteur ont été greffés en position 4 de cycle pyrrolidinique à des positions bien définies du squelette oligoproline. Les positions pénultièmes permettent de placer les chromophores en périphérie de l'hélice et ainsi de limiter la perturbation éventuelle de la conformation.

Différentes stratégies de synthèse ont été mises en œuvre pour faire varier le nombre de résidus proline entre les chromophores, permettant la modulation l'angle et la distance entre ceux-ci. Ces stratégies ont été un succès pour concevoir des systèmes présentant différents transferts d'énergie.

Malheureusement, plusieurs problèmes se sont présentés lors de l'étude photo-physique des dyades. Le premier problème de pureté de nos produits pourrait facilement être pallié par l'utilisation de HPLC en phase inverse car la polarité induite par les squelettes oligoproline est très forte. Un second problème de photo- et chemo-stabilité a également été mis à jour. Pour contourner ce problème de stabilité, une autre sonde de type BODIPY ainsi que des précurseurs contenant des chromophores poly-aromatiques ont été synthétisés.



Un dernier problème a également été observé par les études de dichroïsme circulaire : la présence conjointe de deux types de conformères en solution. Cet équilibre conformationnel, dépendant des conditions de l'étude, a empêché des mesures de transferts d'énergie correctes.

Dans un premier temps, des choix décisifs ont été faits afin d'induire la formation d'une conformation ultra majoritaire au sein de courts squelettes oligoproline. Notre choix s'est porté sur l'augmentation de la contribution stérique pour faire varier la population de conformère sur des trimères mono-substitués, puis, par l'accumulation d'effets stériques successifs sur des trimères poly-substitués en position 4. L'étude conformationnelle a démontré la présence d'une unique conformation à partir de séquence de deux unités TtPs successives. L'obtention rapide et efficace d'une unique conformation est encourageante pour obtenir d'éventuels inducteurs de conformation au sein de systèmes oligoproline plus longs.

La création de ces N-inducteurs permettant de propager une conformation sur de plus longs squelette a été envisagée dans le but d'obtenir des dyades chromophoriques avec une conformation largement majoritaire. Plusieurs modèles d'hexamères ont montré qu'une conformation était conservée quel que soit le solvant et la température. Finalement, une dyade chromophorique « induite » a été obtenue. Les études de conformation et photo-physique montrent que le transfert d'énergie est efficace et totale entre les deux chromophores au sein d'un squelette oligoproline présentant une unique conformation.

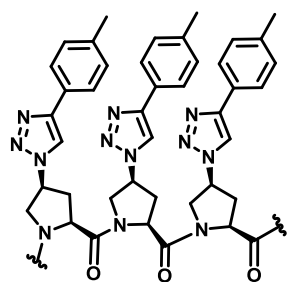
L'induction d'une conformation majoritaire au sein de ces squelettes oligoprolines, l'optimisation des stratégies et la grande variété des chromophores pouvant être greffés vont ouvrir la voie à la conception de systèmes multi-chromophoriques. L'agencement des chromophores complémentaires au sein de cette structure de polyproline, parfaitement définie de type PPII, va être conservée et sera indépendante vis-à-vis du solvant et de la température. Une application alternative des systèmes conçus au cours de cette thèse, de part leur conformation fixe est de les utiliser en tant que règles moléculaires afin de mieux appréhender la structure complexes des squelettes oligoprolines en solution.

Dans ces deux cas, une synthèse en support solide (SPPS) ou de synthétiseur automatique de peptide devra être envisagée lors de l'allongement du squelette oligoproline.

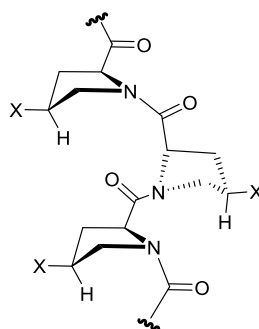
## II. Perspectives

L'étude de ces différents systèmes pourra également permettre de mettre en place des concentrateurs d'énergie vers différents accepteur d'énergie comme, par exemple, vers un cycle catalytique pour de la photosynthèse artificielle.

Le grand potentiel d'induction de conformation est également très intéressant dans le domaine de la biologie. En effet, cette conformation définie dans tous les solvants pourrait permettre d'envisager nos modèles oligoproline en tant que peptides pénétrant les cellules (CPP). De plus, cette stratégie d'induction de conformation pourrait largement être envisagée pour favoriser le second type d'hélice PPI. Des études préliminaires ont été entreprises et laissent entrevoir des comportements similaires pour l'induction d'une hélice de type PPI uniquement avec des substituants triazol-tolyles avec une configuration absolue en C4 de type R.



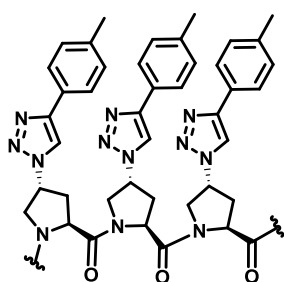
**Poly 4S**



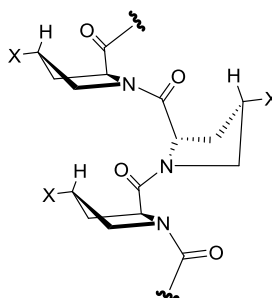
**Forme Trans Majoritaire**



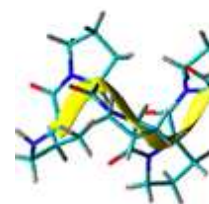
**PPII Majoritaire**



**Poly 4R**

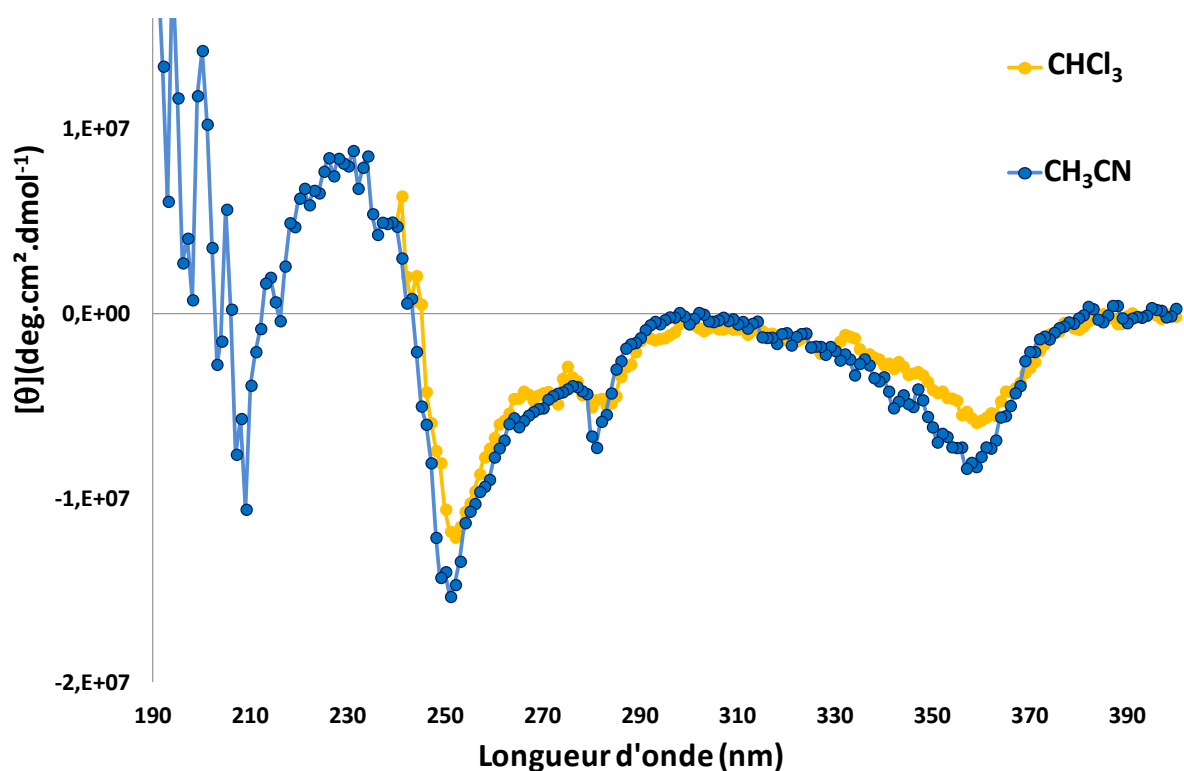
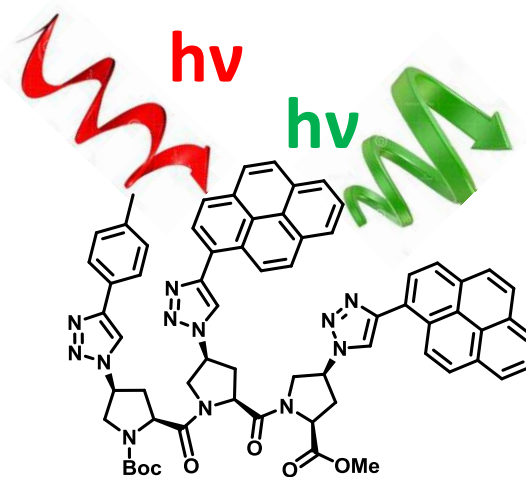


**Forme Cis Majoritaire**



**PPI Majoritaire**

Une seconde application, plus fondamentale en opto-électronique est l'émission de lumière polarisée. Un premier modèle a été mis en place à base de deux unités Pyrènes. Ce composé montre une forte réponse en dichroïsme circulaire. Ceci est très encourageant pour des études plus poussées d'émission de lumière polarisée.



L'étude des systèmes oligoprolines reste très variée, tant pour des études biologiques que fondamentales. L'obtention d'un type d'hélice PPII quel que soit le solvant et la température sur de très courts squelettes, à partir de trois unités prolines, ouvre la voie vers une multitude d'applications à explorer.



# Références bibliographiques

- (1) Valeur, B. *Molecular fluorescence: principles and applications*; Wiley-VCH: Weinheim ; New York, **2002**.
- (2) *Principles of Fluorescence Spectroscopy*; Lakowicz, J. R., Ed. ; Springer US: Boston, MA, **2006**.
- (3) Dexter, D. L. *J. Chem. Phys.* **1953**, 21 (5), 836–850.
- (4) *Transfer mechanisms of electronic excitation. Discussions of the Faraday Society.* **1959**, 7–17.
- (5) Hildebrandt, N. ; Spillmann, C. M. ; Algar, W. R. ; Pons, T. ; Stewart, M. H. ; Oh, E. ; Susumu, K. ; Díaz, S. A. ; Delehanty, J. B. ; Medintz, I. L. *Chem. Rev.* **2017**, 117 (2), 536–711.
- (6) Martinić, I. ; Eliseeva, S. V. ; Petoud, S. J. *Lumin.* **2017**, 189, 19–43.
- (7) Kim, E. ; Park, S. B. *Chem. - Asian J.* **2009**, 4 (11), 1646–1658.
- (8) Lavis, L. D. ; Raines, R. T. *ACS Chem. Biol.* **2008**, 3 (3), 142–155.
- (9) Rieger, R. ; Müllen, K. *J. Phys. Org. Chem.* **2010**, 315–325.
- (10) Lavis, L. D. *Annu. Rev. Biochem.* **2017**, 86 (1), 825–843.
- (11) Tasiar, M. ; Kim, D. ; Singha, S. ; Krzeszewski, M. ; Ahn, K. H. ; Gryko, D. T. *J Mater Chem C* **2015**, 3 (7), 1421–1446.
- (12) Sun, W. ; Guo, S. ; Hu, C. ; Fan, J. ; Peng, X. *Chem. Rev.* **2016**, 116 (14), 7768–7817.
- (13) Lu, H. ; Mack, J. ; Yang, Y. ; Shen, Z. *Chem Soc Rev* **2014**, 43 (13), 4778–4823.
- (14) Resch-Genger, U. ; Grabolle, M. ; Cavaliere-Jaricot, S. ; Nitschke, R. ; Nann, T. *Nat. Methods* **2008**, 5 (9), 763–775.
- (15) Treibs, A. ; Kreuzer, F.-H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, 718 (1), 208–223.
- (16) Chen, J. ; Burghart, A. ; Wan, C.-W. ; Thai, L. ; Ortiz, C. ; Reibenspies, J. ; Burgess, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41 (14), 2303–2307.
- (17) Sekiya, M. ; Umezawa, K. ; Sato, A. ; Citterio, D. ; Suzuki, K. *Chem. Commun.* **2009**, (21), 3047–3049.
- (18) Boens, N. ; Verbelen, B. ; Dehaen, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, (30), 6577–6595.
- (19) Trofimov, B. A. ; Mikhaleva, A. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1980**, 16 (10), 979–991.
- (20) Filarowski, A. ; Lopatkova, M. ; Lipkowski, P. ; Van der Auweraer, M. ; Leen, V. ; Dehaen, W. *J. Phys. Chem. B* **2015**, 119 (6), 2576–2584.

- (21) Scholes, G. D. ; Mirkovic, T. ; Turner, D. B. ; Fassioli, F. ; Buchleitner, A. *Energy Environ. Sci.* **2012**, 5 (11), 9374–9393.
- (22) Horton, P. J. *Exp. Bot.* **2004**, 56 (411), 365–373.
- (23) Ziessel, R. ; Ulrich, G. ; Haefele, A. ; Harriman, A. J. *Am. Chem. Soc.* **2013**, 135 (30), 11330–11344.
- (24) Wagner, R. W. ; Lindsey, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116 (21), 9759–9760.
- (25) Arai, S. ; Niwa, D. ; Nishide, H. ; Takeoka, S. *Org. Lett.* **2007**, 9 (1), 17–20.
- (26) Song, J. ; zhang, senmiao ; Kim, J. O. ; Li, Y. ; Wen, B. ; Zhou, M. ; Liu, S. ; Aratani, N. ; Xu, L. ; Kim, D. *Chem Commun* **2017**, 44, 943–969.
- (27) Ghiggino, K. P. ; Reek, J. N. H. ; Crossley, M. J. ; Bosman, A. W. ; Schenning, A. P. H. J. ; Meijer, E. W. *J. Phys. Chem. B* **2000**, 104 (12), 2596–2606.
- (28) Heilemann, M. ; Tinnefeld, P. ; Sanchez Mosteiro, G. ; Garcia Parajo, M. ; Van Hulst, N. F. ; Sauer, M. J. *Am. Chem. Soc.* **2004**, 126 (21), 6514–6515.
- (29) Hannestad, J. K. ; Sandin, P. ; Albinsson, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130 (47), 15889–15895.
- (30) Highlights in bioorganic chemistry: methods and applications; Schmuck, C., Wennemers, H., Eds. ; Wiley-VCH: Weinheim, **2004**.
- (31) Wedemeyer, W. J. ; Welker, E. ; Scheraga, H. A. *Biochemistry (Mosc.)* **2002**, 41 (50), 14637–14644.
- (32) Jorgensen, W. L. ; Gao, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1988**, 110 (13), 4212–4216.
- (33) Steinberg, I. Z. ; Harrington, W. F. ; Berger, A. ; Sela, M. ; Katchalski, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82 (20), 5263–5279.
- (34) Cowan, P. M. ; McGAVIN, S. *Nature* **1955**, 176 (4480), 501–503.
- (35) Knof, S. ; Engel, J. *Isr. J. Chem.* **1974**, 12 (1–2), 165–177.
- (36) Mutter, M. ; Wöhr, T. ; Gioria, S. ; Keller, M. *Biopolymers* **1999**, 51 (2), 121–128.
- (37) Kakinoki, S. ; Hirano, Y. ; Oka, M. *Polym. Bull.* **2005**, 53 (2), 109–115.
- (38) Kuemin, M. ; Engel, J. ; Wennemers, H. *J. Pept. Sci.* **2010**, 16 (10), 596–600.
- (39) Ruggiero, M. T. ; Sibik, J. ; Orlando, R. ; Zeitler, J. A. ; Korter, T. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55 (24), 6796–6796.
- (40) Grathwohl, C. ; Wüthrich, K. *Biopolymers* **1981**, 20 (12), 2623–2633.
- (41) Poznanski, J. ; Ejchart, A. ; Wierchowski, K. L. ; Ciurak, M. *Biopolymers* **1993**, 33 (5), 781–795.
- (42) Wright, P. E. *Trends Biochem. Sci.* **1989**, 14 (7), 255–260.
- (43) Johnson, W. C. *Proteins Struct. Funct. Genet.* **1990**, 7 (3), 205–214.

- (44) Rabanal, F. ; Ludevid, M. D. ; Pons, M. ; Giralt, E. *Biopolymers* **1993**, 33 (7), 1019–1028.
- (45) Ma, D. ; Bettis, S. E. ; Hanson, K. ; Minakova, M. ; Alibabaei, L. ; Fondrie, W. ; Ryan, D. M. ; Papoian, G. A. ; Meyer, T. J. ; Waters, M. L. ; Papanikolas, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135 (14), 5250–5253.
- (46) Fischer, E. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1901**, 2868–2879.
- (47) Fischer, E. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, 38 (1), 605–619.
- (48) Goodman, M. ; McGahren, W. J. *Tetrahedron* **1967**, 23 (5), 2031–2050.
- (49) Sheehan, J. C. ; Hess, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77 (4), 1067–1068.
- (50) Khorana, H.G. *Chemistry & Industry.* **1955**, 1087–1088.
- (51) Curtius, T. J. *Für Prakt. Chem.* **1904**, 70 (1), 57–72.
- (52) Bergmann, M. ; Zervas, L. *Berichte Dtsch. Chem. Ges. B Ser.* **1932**, 65 (7), 1192–1201.
- (53) Carpino, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79 (16), 4427–4431.
- (54) McKay, F. C. ; Albertson, N. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79 (17), 4686–4690.
- (55) Schwyzer, R. ; Sieber, P. *Nature* **1963**, 199 (4889), 172–174.
- (56) Carpino, L. A. ; Han, G. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92 (19), 5748–5749.
- (57) Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85 (14), 2149–2154.
- (58) Stryer, L. ; Haugland, R. P. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1967**, 58 (2), 719–726.
- (59) Jacob, J. ; Baker, B. ; Bryant, R. G. ; Cafiso, D. S. *Biophys. J.* **1999**, 77 (2), 1086–1092.
- (60) Schuler, B. ; Lipman, E. A. ; Steinbach, P. J. ; Kumke, M. ; Eaton, W. A. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2005**, 102 (8), 2754–2759.
- (61) Best, R. B. ; Merchant, K. A. ; Gopich, I. V. ; Schuler, B. ; Bax, A. ; Eaton, W. A. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2007**, 104 (48), 18964–18969.
- (62) Sahoo, H. ; Roccatano, D. ; Hennig, A. ; Nau, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129 (31), 9762–9772.
- (63) Chen, F. ; Zhang, X. ; Li, W. ; Liu, K. ; Guo, Y. ; Yan, J. ; Zhang, A. *Soft Matter* **2012**, 8 (18), 4869–4872.
- (64) Aldridge, W. S. ; Hornstein, B. J. ; Serron, S. ; Dattelbaum, D. M. ; Schoonover, J. R. ; Meyer, T. J. *J. Org. Chem.* **2006**, 71 (14), 5186–5190.
- (65) McCafferty, D. G. ; Friesen, D. A. ; Danielson, E. ; Wall, C. G. ; Saderholm, M. J. ; Erickson, B. W. ; Meyer, T. J. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1996**, 93 (16), 8200–8204.
- (66) Kümin, M. ; Sonntag, L.-S. ; Wennemers, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129 (3), 466–467.
- (67) Kroll, C. ; Mansi, R. ; Braun, F. ; Dobitz, S. ; Maecke, H. R. ; Wennemers, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135 (45), 16793–16796.

- (68) Rump, E. T. ; Rijkers, D. T. S. ; Hilbers, H. W. ; de Groot, P. G. ; Liskamp, R. M. J. *Chem. - Eur. J.* **2002**, 8 (20), 4613–4621.
- (69) Cui, B. ; Yu, J. ; Yu, F.-C. ; Li, Y.-M. ; Chang, K.-J. ; Shen, Y. *RSC Adv* **2015**, 5 (14), 10386–10392.
- (70) Siebler, C. ; Maryasin, B. ; Kuemin, M. ; Erdmann, R. S. ; Rigling, C. ; Grünenfelder, C. ; Ochsenfeld, C. ; Wennemers, H. *Chem Sci* **2015**, 6 (12), 6725–6730.
- (71) Murase, S. ; Otsu-Shi, S. ; Tominaga, T. ; Kohama, A. *European Patent EP*. **2002**.
- (72) Knoevenagel, E. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, 31 (3), 2596–2619.
- (73) Bura, T. ; Leclerc, N. ; Fall, S. ; Lévêque, P. ; Heiser, T. ; Retailleau, P. ; Rihn, S. ; Mirloup, A. ; Ziessel, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134 (42), 17404–17407.
- (74) Sánchez-Navarro, M. ; Muñoz, A. ; Illescas, B. M. ; Rojo, J. ; Martín, N. *Chem. - Eur. J.* **2011**, 17 (3), 766–769.
- (75) Sferrazza, A. ; Triolo, A. ; M. Migneco, L. ; Caminiti, R. *Curr. Org. Chem.* **2015**, 19 (1), 99–104.
- (76) Evans, E. F. ; Lewis, N. J. ; Kapfer, I. ; Macdonald, G. ; Taylor, R. J. K. *Synth. Commun.* **1997**, 27 (11), 1819–1825.
- (77) Han, G. ; Tamaki, M. ; Hruby, V. J. *J. Pept. Res.* **2001**, 58 (4), 338–341.
- (78) Frank, R. ; Schutkowski, M. *Chem. Commun.* **1996**, (22), 2509–2510.
- (79) Babu, V. V. S. ; Patil, B. S. ; Vasanthakumar, G. *Synth. Commun.* **2005**, 35 (13), 1795–1802.
- (80) Zinelaabidine, C. ; Souad, O. ; Zoubir, J. ; Malika, B. ; Nour-Eddine, A. *Int. J. Chem.* **2012**, 4 (3), 73–76.
- (81) Li, B. ; Bemish, R. ; Buzon, R. A. ; Chiu, C. K.-F. ; Colgan, S. T. ; Kissel, W. ; Le, T. ; Leeman, K. R. ; Newell, L. ; Roth, J. *ChemInform* **2004**, 35 (5), 8113–8115.
- (82) Chen, B.-C. ; Skoumbourdis, A. P. ; Guo, P. ; Bednarz, M. S. ; Kocy, O. R. ; Sundeen, J. E. ; Vite, G. D. *J. Org. Chem.* **1999**, 64 (25), 9294–9296.
- (83) Routier, S. ; Saugé, L. ; Ayerbe, N. ; Coudert, G. ; Mérour, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43 (4), 589–591.
- (84) López Arbeloa, F. ; Bañuelos, J. ; Martínez, V. ; Arbeloa, T. ; López Arbeloa, I. *Int. Rev. Phys. Chem.* **2005**, 24 (2), 339–374.
- (85) Rachford, A. A. ; Ziessel, R. ; Bura, T. ; Retailleau, P. ; Castellano, F. N. *Inorg. Chem.* **2010**, 49 (8), 3730–3736.
- (86) PhotoChemCAD, développé entre autre par Lindsey. Disponible en utilisation libre sur [www.photochemcad.com](http://www.photochemcad.com).



- (87) McClelland, R. A. ; Patel, G. ; Lam, P. W. K. *J. Org. Chem.* **1981**, 46 (5), 1011–1012.
- (88) Chen, Z. ; Lu, B. ; Ding, Z. ; Gao, K. ; Yoshikai, N. *Org. Lett.* **2013**, 15 (8), 1966–1969.
- (89) Poirel, A. ; De Nicola, A. ; Ziessel, R. *Org. Lett.* **2012**, 14 (22), 5696–5699.
- (90) Mansawat, W. ; Boonlua, C. ; Siriwong, K. ; Vilaivan, T. *Tetrahedron* **2012**, 68 (21), 3988–3995.
- (91) Yao, C. ; Kraatz, H.-B. ; Steer, R. P. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2005**, 4 (2), 191–199.
- (92) Siebler, C. ; Trapp, N. ; Wennemers, H. J. *Pept. Sci.* **2015**, 21 (3), 208–211.
- (93) Pandey, A. K. ; Thomas, K. M. ; Forbes, C. R. ; Zondlo, N. J. *Biochemistry (Mosc.)* **2014**, 53 (32), 5307–5314.
- (94) Gornick, F. ; Mandelkern, L. ; Diorio, A. F. ; Roberts, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86 (13), 2549–2555.
- (95) Engel, J. *Biopolymers* **1966**, 4 (8), 945–948.
- (96) Torchia, D. A. *Macromolecules* **1971**, 4 (4), 440–442.
- (97) Dukor, R. K. ; Keiderling, T. A. *Biospectroscopy* **1998**, 2 (2), 83–100.
- (98) Hinderaker, M. P. ; Raines, R. T. *Protein Sci.* **2003**, 12 (6), 1188–1194.
- (99) DeRider, M. L. ; Wilkens, S. J. ; Waddell, M. J. ; Bretscher, L. E. ; Weinhold, F. ; Raines, R. T. ; Markley, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124 (11), 2497–2505.
- (100) Bretscher, L. E. ; Jenkins, C. L. ; Taylor, K. M. ; DeRider, M. L. ; Raines, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123 (4), 777–778.
- (101) Hodges, J. A. ; Raines, R. T. *Org. Lett.* **2006**, 8 (21), 4695–4697.
- (102) Choudhary, A. ; Fry, C. ; Raines, R. *Arkivoc* **2010**, 2010 (8), 251–262.
- (103) Thomas, K. M. ; Naduthambi, D. ; Zondlo, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128 (7), 2216–2217.
- (104) Zondlo, N. J. *Acc. Chem. Res.* **2013**, 46 (4), 1039–1049.
- (105) Kuemin, M. ; Schweizer, S. ; Ochsenfeld, C. ; Wennemers, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131 (42), 15474–15482.
- (106) Lin, Y.-J. ; Chu, L.-K. ; Horng, J.-C. *J. Phys. Chem. B* **2015**, 119 (52), 15796–15806.
- (107) Beausoleil, E. ; Lubell, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118 (51), 12902–12908.
- (108) Dugave, C. ; Demange, L. *Chem. Rev.* **2003**, 103 (7), 2475–2532.
- (109) Delaney, N. G. ; Madison, V. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104 (24), 6635–6641.
- (110) Kuemin, M. ; Nagel, Y. A. ; Schweizer, S. ; Monnard, F. W. ; Ochsenfeld, C. ; Wennemers, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49 (36), 6324–6327.
- (111) Sonntag, L.-S. ; Schweizer, S. ; Ochsenfeld, C. ; Wennemers, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128 (45), 14697–14703.

- (112) Shoulders, M. D. ; Raines, R. T. *Annu. Rev. Biochem.* **2009**, 78 (1), 929–958.
- (113) Overberger, C. G. ; David, K.-H. *Macromolecules* **1972**, 5 (4), 373–377.
- (114) Overberger, C. G. ; Han, M. J. *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.* **1975**, 13 (10), 2251–2258.
- (115) Overberger, C. G. ; Jon, Y. S. *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.* **1977**, 15 (6), 1413–1421.
- (116) Beausoleil, E. ; Lubell, W. D. *Biopolymers* **2000**, 53 (3), 249–256.
- (117) Caumes, C. ; Delsuc, N. ; Azza, R. B. ; Correia, I. ; Chemla, F. ; Ferreira, F. ; Carlier, L. ; Luna, A. P. ; Moumné, R. ; Lequin, O. ; Karoyan, P. *New J. Chem.* **2013**, 37 (5), 1312–1319.
- (118) Zanna, N. ; Milli, L. ; Del Secco, B. ; Tomasini, C. *Org. Lett.* **2016**, 18 (7), 1662–1665.
- (119) Adzhubei, A. A. ; Sternberg, M. J. E. ; Makarov, A. A. *J. Mol. Biol.* **2013**, 425 (12), 2100–2132.
- (120) Shi, Z. ; Chen, K. ; Liu, Z. ; Kallenbach, N. R. *Chem. Rev.* **2006**, 106 (5), 1877–1897.
- (121) Hicks, J. M. ; Hsu, V. L. *Proteins Struct. Funct. Bioinforma.* **2004**, 55 (2), 330–338.
- (122) Adzhubei, A. A. ; Anashkina, A. A. ; Makarov, A. A. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **2016**, 1–13.
- (123) Franz, J. ; Lelle, M. ; Peneva, K. ; Bonn, M. ; Weidner, T. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Biomembr.* **2016**, 1858 (9), 2028–2034.
- (124) Craik, D. J. ; Fairlie, D. P. ; Liras, S. ; Price, D. *Chem. Biol. Drug Des.* **2013**, 81 (1), 136–147.
- (125) Pelay-Gimeno, M. ; Glas, A. ; Koch, O. ; Grossmann, T. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54 (31), 8896–8927.
- (126) Marqusee, S. ; Baldwin, R., L. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1987**, 84, 8898–8902.
- (127) Digennaro, A. ; Wennemers, H. ; Joshi, G. ; Schmid, S. ; Mena-Osteritz, E. ; Bäuerle, P. *Chem. Commun.* **2013**, 49 (93), 10929–10931.
- (128) Fremaux, J. ; Fischer, L. ; Arbogast, T. ; Kauffmann, B. ; Guichard, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50 (48), 11382–11385.
- (129) Goyal, B. ; Srivastava, K. R. ; Durani, S. *J. Pept. Sci.* **2017**, 23 (6), 431–437.
- (130) Kakinoki, S. ; Hirano, Y. ; Oka, M. *Polym. Bull.* **2005**, 53 (2), 109–115.
- (131) Shepherd, N. E. ; Hoang, H. N. ; Abbenante, G. ; Fairlie, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (9), 2974–2983.
- (132) Lifson, S. ; Roig, A. *J. Chem. Phys.* **1961**, 34 (6), 1963–1974.

- (133) Presta, L. ; Rose, G. *Science* **1988**, 240 (4859), 1632–1641.
- (134) Mahon, A. B. ; Arora, P. S. *Drug Discov. Today Technol.* **2012**, 9 (1), 57–62.
- (135) Wang, D. ; Qin, X. ; Zhao, H. ; Li, Z. *Sci. China Chem.* **2017**, 60 (6), 689–700.
- (136) Mills, G. C. ; Alperin, J. B. ; Trimmer, K. B. *Biochem. Med.* **2007**, 13 (3), 264–275.
- (137) Argos, P. ; Palau, J. *Int. J. Pept. Protein Res.* **1982**, 19 (4), 380–393.
- (138) Baures, P. W. ; Ojala, W. H. ; Gleason, W. B. ; Johnson, R. L. *J. Pept. Res.* **1997**, 50 (1), 1–13.
- (139) Kemp, D. S. ; Curran, T. P. ; Boyd, J. G. ; Allen, T. J. *J. Org. Chem.* **1991**, 56 (23), 6683–6697.
- (140) Lewis, A. ; Wilkie, J. ; Rutherford, T. J. ; Gani, D. J. *Chem. Soc. [Perkin 1]* **1998**, No. 22, 3777–3794.
- (141) Hack, V. ; Reuter, C. ; Opitz, R. ; Schmieder, P. ; Beyermann, M. ; Neudörfl, J.-M. ; Kühne, R. ; Schmalz, H.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52 (36), 9539–9543.
- (142) Austin, R. E. ; Maplestone, R. A. ; Seffler, A. M. ; Liu, K. ; Hruzewicz, W. N. ; Liu, C. W. ; Cho, H. S. ; Wemmer, D. E. ; Bartlett, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119 (28), 6461–6472.
- (143) Hanessian, S. ; Papeo, G. ; Fettis, K. ; Therrien, E. ; Viet, M. T. *J. Org. Chem.* **2004**, 69 (15), 4891–4899.
- (144) Ruggiero, M. T. ; Sibik, J. ; Orlando, R. ; Zeitler, J. A. ; Korter, T. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55 (24), 6796–6796.
- (145) Ahmed, Z. ; Beta, I. A. ; Mikhonin, A. V. ; Asher, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (31), 10943–10950.
- (146) Ulrich, G. ; Goeb, S. ; De Nicola, A. ; Retailleau, P. ; Ziessel, R. *Synlett* **2007**, 2007 (10), 1517–1520.
- (147) Greenfield, N. J. *Nat. Protoc.* **2007**, 1 (6), 2876–2890.
- (148) Isac-García, J. ; Dobado Jiménez, J. A. ; Calvo-Flores, F. G. ; Martínez-García, H. *Experimental organic chemistry: laboratory manual*; Elsevier/AP: London, UK ; San Diego, CA, **2016**.
- (149) Armarego, W. L. F. ; Chai, C. L. L. *Purification of laboratory chemicals*; Elsevier, Butterworth-Heinemann: Amsterdam, **2013**.
- (150) Coulson, D. R. ; Satek, L. C. ; Grim, S. O. In *Inorganic Syntheses*; Cotton, F. A., Ed. ; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, **2007**; 121–124.
- (151) Bräse, S. ; Gil, C. ; Knepper, K. ; Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44 (33), 5188–5240.

(152) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* **2001**, 40 (11), 2004–2021.

# EXPERIMENTAL PART

## Instrumentation

### NMR spectroscopy

$^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded on a Bruker Avance 300, 400 and 500 MHz spectrometers at room temperature if not specified.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  chemical shifts are reported to the relative difference in ppm with respect to the residual deuterated solvent peak: **chloroform-d** ( $\delta(^1\text{H})= 7.26$  ppm,  $\delta(^{13}\text{C})= 77.2$  ppm), **MeOD-d<sub>4</sub>** ( $\delta(^1\text{H})= 3.31$  ppm,  $\delta(^{13}\text{C})= 49.0$  ppm), **benzene-d<sub>6</sub>** ( $\delta(^1\text{H})= 7.16$  ppm,  $\delta(^{13}\text{C})= 128.0$  ppm), **D<sub>2</sub>O** ( $\delta(^1\text{H})= 4.79$  ppm), **C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>** ( $\delta(^1\text{H})= 6.00$  ppm,  $\delta(^{13}\text{C})= 73.8$  ppm), **CD<sub>3</sub>CN** ( $\delta(^1\text{H})= 1.94$  ppm,  $\delta(^{13}\text{C})= 118.3$  ppm). Temperature experiments were performed on a Bruker Avance 400 MHz with **CD<sub>3</sub>CN** and **C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>** from 24°C to boiling point by 10 °C intervals for observing conformational changes. After measurements, a new spectrum is done at room temperature to confirm no degradation of the compound.

#### $^1\text{H}$ NMR

Some signals were splitted. They were assigned to the two conformers. Generally, both conformers are in the same area and no distinction can be observed between these two conformers. When the signals are quite distinguishable, NMR will be describe as a/b (2c, dH, e/f) for corresponding signals. a is the chemical shift of the major conformer, b is the chemical shift of the minor conformer. c is shapes of signals and d is the integral of both signals and e and f were the percentage of each conformers (e corresponding of the major conformer and f for the minor conformer).

#### $^{13}\text{C}$ NMR

For NMR of carbons, each signals were described and the average of conformer ratio was previously given during the thesis.

## Absorption and emission spectroscopies

UV-Visible absorption spectra were recorded with a Shimadzu UV-3600 dual-beam grating spectrophotometer using a 1.0 cm quartz cell. The steady-state fluorescence emission and excitation spectra were recorded with a Horiba Jobin Yvon Fluoromax 4P spectrofluorimeter. All fluorescence spectra were corrected. The fluorescence quantum yield was determined using the following equation:

$$\Phi_F = \Phi_{Réf} \frac{I}{I_{Réf}} \frac{OD_{Réf}}{OD} \frac{\eta^2}{\eta_{Réf}^2}$$

Equation 16

In the previous equation,  $\Phi_F$  denotes the fluorescence quantum yield of the analyzed compound,  $I$  denotes the integral of the corrected fluorescence spectra,  $OD$  is the optical density at the excitation wavelength and  $\eta$  is the refractive index of the measurement solvent. The references systems used to determine quantum yields were Quinine sulfate ( $\Phi = 0.55$  in 1 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,  $\lambda_{ex} = 366$  nm), Rhodamin 6G ( $\Phi = 0.88$  in EtOH,  $\lambda_{ex} = 488$  nm), Cresyl violet ( $\Phi = 0.5$  in EtOH,  $\lambda_{ex} = 546$  nm) or a reported BODIPY<sup>146</sup> dye ( $\Phi = 0.49$  in DCM,  $\lambda_{ex} = 650$  nm) in regards of emission wavelengths of studied compounds.

Luminescence lifetimes were measured on a FL 920 Edinburgh Instruments spectrofluorimeter equipped with a R928 photomultiplier and a PicoQuant PDL 800-D pulsed diode connected to a GwInstect GFG8015G delay generator. Emission wavelengths were selected by a monochromator. Lifetimes were deconvoluted with Fs -900 software using light-scattering (LUDOX) for instrument response.

## Circular dichroism spectroscopies

CD spectra were recorded with on a JASCO spectro-polarimeter “J-810” using a 1.0 cm quartz cell, spectral bandwidth of 1 nm with a time constant of one second (scanning speed 1 nm / min) and a pitch resolution of 1 nm, with a full scale  $\pm 200$  mdeg (“standard resolution”): 0,01 mdeg. Samples are prepared at least two days before spectrum acquisition to avoid slow exchange of conformation into solution. All dichroism spectra were subtracted from the

corresponding solvent and were reported in ellipticity per peptid unit<sup>147</sup>  $[\theta](\lambda, T)$  ( $\text{deg.cm}^2.\text{dmol}^{-1}.\text{residu}^{-1}$ ) given by the following equation:

$$[\theta](\lambda, T) = \frac{[\theta]_{obs}(\lambda, T)}{Cdn}$$

Equation 17

$[\theta]_{obs}(\lambda, T)$  (deg) is the observed ellipticity at the wavelength  $\lambda$  and at the temperature T, c (M) is the concentration of the oligopeptide, d (cm) is the optical path and n is the number of peptide residues within the backbone. Ellipticity per peptid unit  $[\theta](\lambda, T)$  permit to compare CD spectrum of different length scaffold.

All CD Spectra varying temperature were conducting with a Jasco PTC-423S / L Peltier Thermostat (temperatures from -10 to +110 ° C to  $\pm 0.2$  ° C) and solution were incubated five minutes previous measurement.

## Infrared spectroscopies

Infrared spectroscopies of solid were performed on an IR Spectrometer Perkin-Elmer Model: Spectrum Two.

## $[\alpha]_D$ spectroscopies

$[\alpha]_D$  were recorded by a Polarimeter Anton-Paar Model: MCP 200. c were given by g/100 ml regard to literature.<sup>148</sup>

# General methods and reagents

## Anhydrous solvent

Anhydrous solvents<sup>149</sup> were obtained by distillation over drying agent: DCM was distilled over CaH<sub>2</sub>, DCE over P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, THF and Et<sub>2</sub>O over sodium and benzophenone, toluene over sodium and DMF over KOH under reduced pressure.

## Reagents

Some of the reagents were purified before use according to the literature: Et<sub>3</sub>N.<sup>149</sup> All of the other reagents were purchased from commercial suppliers (Sigma Aldrich, Alfa Aesar, and Acros) and used without further purification. The commonly used Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> catalysts is synthesized according to the reported literature.<sup>150</sup>

## Materials

Chromatographic purifications were performed on standardized silica gel (0.063-0.200mm) or on aluminium oxide + 6 % H<sub>2</sub>O in weight. Thin Layer Chromatography were performed on silica or alumina gel plate precoated with a fluorescent indicator. All mixture of solvents are given in volume ratio.



# Synthetic procedures

## General procedure for peptide coupling (A)

To a solution of Boc-R-COOH (1 eq), EDCI.HCl (2 eq) and HOBt (1.5 eq) in anhydrous DCM, DIEA (5 eq) was added and the mixture was allowed to stir for 30 min. Then NH-R-COOMe (1 eq) was introduced and the mixture was stirred during 18 h at room temperature. The solvent was evaporated to the dryness. Column chromatography, followed eventually by a recrystallisation, afforded the corresponding coupled pure compounds.

## General procedure for peptide coupling (B)

To a solution of Boc-R-COOH (1 eq), EDCI.HCl (2 eq) and HOBt (1.5 eq) in anhydrous CHCl<sub>3</sub>, DIEA (5 eq) was added and the mixture was allowed to stir for 30 min. Then NH-R-COOMe (1 eq) was introduced and the mixture was stirred during 18 h at room temperature. The solvent was evaporated to the dryness. Column chromatography, followed eventually by a recrystallisation, afforded the corresponding coupled pure compounds.

## General procedure for saponification of methyl ester (C)

A solution of Boc-R-COOMe (1 eq) and NaOH (2.5 eq) in a mixture of THF/MeOH/H<sub>2</sub>O was stirred at room temperature. Completion of the reaction was observed by TLC generally after 2 h. The reaction mixture was diluted with DCM and the pH value was adjusted to pH = 1 with 1 M solution of HCl. Then the aqueous phase was extracted several times with DCM. The combined organics layers were dried over MgSO<sub>4</sub>. After filtration, evaporation of the solvent afforded the corresponding carboxylic acids.

## General procedure for Mesylation (D)

ROH (1 eq) was dissolved in anhydrous DCM and degassed with Ar during 15 min. The solution was cooled to 0 °C and MsCl (1.3 eq) and Et<sub>3</sub>N (4 eq) were added successively. The reaction mixture was stirred during 30 min at 0°C and 1 h at room temperature. The solution was quenched with MeOH. The crude product was concentrated and dissolved in DCM. The organic layer was washed with H<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub> and NaCl sat. and these aqueous layers were extracted with DCM. The organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtrated and concentrated to afford the desired compound as a yellow powder which was used to next step without further purification.

## **General procedure for Azidation (E)**

**Organic azides are potentially-explosive substances, the slightest input of energy from external sources (heat, light, pressure) will violently decompose organic azides which may result in injury if proper safety precautions are not utilized. Each chemical must be individually evaluated.**

**All azides compounds stabilities were considered before synthesis regarding to Carbon to Nitrogen Ratio<sup>151</sup> and the Rule of Six.<sup>152</sup> Uses and storage were conducted regard to theses stabilities.**

**General recommendations were**

- **Using small amount of azide compound by batch.**
- **Avoid halogenated solvents.**
- **Avoid drying of compound.**
- **Using blast Shield in a clean funehood.**
- **Quenching  $\text{NaN}_3$  with large amount of water.**

## **General procedure**

ROMs (1 eq) was dissolved in dry DMF and degassed with Ar during 15 min.  $\text{NaN}_3$  (2 eq) was added and the solution was stirred for 2 days at 80 °C. The crude product was concentrated and dissolved in AcOEt. The organic layer was washed with  $\text{H}_2\text{O}$  and these aqueous layers were extracted with AcOEt. The combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtrated and concentrated. The crude was purified by column chromatography to afford the desired azide compound as a white powder.

## **General procedure for Sonogashira Couping (F)**

A solution of Iodo-BODIPY (1 eq) in a mixture of THF/ $\text{Et}_3\text{N}$  1:1 was degassed with Ar during 15 min. Then  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (0.1 eq), CuI (0.1 eq) and TMS-acetylene (2 eq) were added and the mixture was allowed to stir during 18 h at 80 °C. The crude product was concentrated and dissolved in DCM. The organic layer was washed with  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaHCO}_3$  and NaCl sat. and aqueous layers were extracted with DCM. The organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$  and filtrated. The compound was purified by column chromatography to afford the TMS derivatives as a powder.

### **General procedure for TMS déprotection (G)**

To a solution of TMS derivatives (1 eq) and  $K_2CO_3$  (5 eq) in mixture of THF/MeOH/ $H_2O$  was allowed to stir for 2 h at room temperature. The reaction mixture was concentrated and dissolved in DCM. The organic layer was washed with  $H_2O$ ,  $NaHCO_3$  and  $NaCl$  sat. and aqueous layers were extracted with DCM. The organic layers were dried over  $MgSO_4$  and filtrated. The crude product was purified by column chromatography to afford the alkyne derivatives as a powder.

### **General procedure for 1,3-dipolar cycloaddition (H)**

A solution of Azide derivative (1 eq) and alkyne derivative (1 eq) in anhydrous THF was degassed with Ar during 15 min. Then  $CuBr.SMe_2$  (0.1 eq) was added and the mixture was allowed to stir for 18 h at room temperature. Then the reaction mixture was diluted with DCM, and washed with  $NaHCO_3$  and water. The combined aqueous layers were extracted with DCM. Combined organic layers were dried over  $MgSO_4$  and filtrated. Purification by column chromatography afforded the desired compound.

### **General procedure for 1,3-dipolar cycloaddition (I)**

The solution of Azide derivative (1 eq) and alkyne derivative (1 eq) in anhydrous  $CH_3CN$  was degassed with Ar during 15 min. Then  $CuI$  (0.15 eq) and DIEA (2 eq) were added and the mixture was allowed to stir for 18 h at 80 °C. Then reaction mixture was diluted with DCM, and washed with  $NaHCO_3$  and water. The combined aqueous layers were extracted with DCM. Combined organic layers were dried over  $MgSO_4$  and filtrated. Purification by column chromatography afforded the desired compound.

### **General procedure for Boc deprotection (J)**

To a solution of Boc-R-COOME (1 eq) in anhydrous DCM was added at 0 °C TFA (X eq) and mixture was allowed to reach at room temperature. After completion of the reaction, observed by TLC, reaction mixture was quenched with MeOH. Evaporation of the solvent afforded the corresponding crude free secondary amine compound. The purification was described in details for each compound.

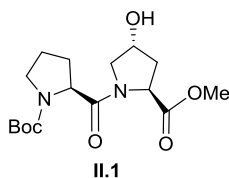
### **General procedure for Boc deprotection (K)**

To a solution of Boc-R-COOME (1 eq) in anhydrous DCM was added at 0 °C  $BF_3.OEt_2$  (X eq) and mixture was allowed to reach at room temperature. After completion of

the reaction, observed by TLC, reaction mixture was quenched with MeOH. Evaporation of the solvent afforded the corresponding crude free secondary amine compound. The purification was described in details for each compound.

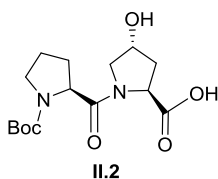
## Chapter II : First dyads on a oligoproline scaffold for a controlled energy transfer

### Compound II.1



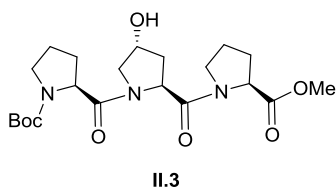
Compound **II.1** was prepared according to general procedure for peptide coupling (A) starting from Boc-Pro-OH (1.00 g, 4.6 mmol, 1 eq) and L-4-Hydroxyproline methyl ester hydrochloride (0.85 g, 4.6 mmol, 1 eq) with EDCI (1.78 g, 9.2 mmol, 2 eq), DIEA (4 mL, 23 mmol, 1 eq) and HOBT (0.94 g, 6.9 mmol, 1.5 eq) in 10 mL of anhydrous DCM. Column chromatography with AcOEt as eluent afforded pure compound **II.1** (1.26 g, 3.7 mmol, 80 %) as a white powder. **Both conformers:**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 4.74 - 4.62$  (m, 1H), 4.51 - 4.34 (m, 2H), 4.20 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.70 - 3.30 (m, 4H), 2.40 - 1.89 (m, 6H), 1.40/1.41 (2s, 9H, 77/22).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 173.0, 171.9, 154.8, 153.8, 80.3, 70.5, 57.3, 56.9, 55.0, 52.2, 47.1, 37.9, 29.6, 28.5, 28.4, 24.5$ .

### Compound II.2



Compound **II.2** was prepared according to general procedure for saponification of methyl ester (C) starting from **II.1** (0.35 g, 1 mmol, 1 eq) with NaOH (0.10 g, 2.6 mmol, 2.5 eq) in THF/MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  4:4:1 mL. Evaporation to dryness of organic phases afforded the pure compound **II.2** (0.27 g, 0.8 mmol, 80 %) as a white powder. **Both conformers:**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 4.76-4.72$ (m, 1H), 4.61 - 4.38 (m, 2H), 4.16 - 3.98 (m, 1H), 3.61 - 3.39 (m, 3H), 2.35 - 1.87 (m, 6H), 1.43/1.40 (2s, 9H, 81/19).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 173.9, 172.9, 155.1, 80.8, 70.0, 58.5, 57.4, 55.2, 47.1, 36.6, 29.5, 28.4, 28.4, 24.4$ .

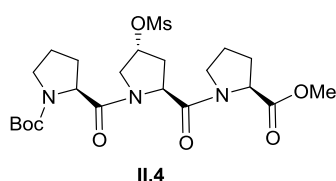
### Compound II.3



Compound **II.3** was prepared according to general procedure for peptide coupling (A) starting from **II.2** (1.08 g, 3.3 mmol, 1 eq) and L-proline methyl ester hydrochloride (0.54 g, 3.3 mmol, 1 eq.) with EDCI (1.25 g, 6.5 mmol, 2 eq), DIEA (2.8 mL, 16.4 mmol, 5 eq) and HOBT (0.66 g, 4.9 mmol, 1.5 eq) in 15 mL of anhydrous DCM. Column chromatography using AcOEt as eluent afforded pure compound **II.3** (1.12 g, 2.6 mmol, 80 %) as a white powder. **Both conformers:**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 4.89-4.88$  (m, 1H), 4.73 - 4.42 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.83 - 3.67 (m, 4H), 3.65 - 3.32

(m, 4H), 2.37 – 1.81 (m, 10H), 1.42/1.41 (2s, 9H, 76/24).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 172.9, 171.7, 171.0, 155.0, 80.3, 70.8, 58.8, 57.1, 56.5, 55.5, 53.6, 52.3, 47.3, 46.8, 37.5, 29.7, 29.0, 28.6, 25.0, 24.7. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3366, 2973, 2878, 1745, 1689, 1652, 1620, 1437, 1407, 1365, 1316, 1258, 1190, 1162, 1127, 1081, 1027, 973, 932, 917, 894, 825, 772, 752, 722, 691, 591, 563, 515. HRMS (ESI):  $m/z$  (%) 462.2164  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_7\text{Na}$ ; found: 462.2174.  $[\alpha]_{\text{D}} = -140.30$  ( $c = 0.5$ ; MeOH,  $25^\circ\text{C}$ ).

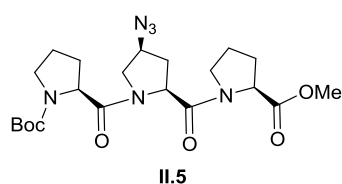
### Compound II.4



Compound **II.4** was prepared according to general procedure for Mesylation (D) starting from **II.3** (1.1 g, 2.6 mmol, 1 eq) with  $\text{MsCl}$  (0.25 mL, 3.3 mmol 1.3 eq) and distilled  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.4 mL, 4 eq) in 20 mL of anhydrous DCM. Evaporation to dryness of

organic phases afforded the pure compound **II.4** (1.3 g, 3.3 mmol, 99 %) as a yellow powder. ( $R_f = 0.4$ , AcOEt/EtOH, 90:10 Ninhydrine). **Both conformers:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 5.35 – 5.32 (m, 1H), 4.84 – 4.80 (m, 1H), 4.50 – 4.25 (m, 2H), 4.07 – 4.06 (m, 1H), 3.94 – 3.76 (m, 2H), 3.70/3.70 (2s, 3H, 65/35), 3.60 – 3.24 (m, 3H), 3.10/3.03 (2s, 3H, 64/36), 2.46 – 1.68 (m, 10H), 1.37/1.35 (2s, 9H, 60/40).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 172.6, 171.5, 171.4, 170.1, 170.0, 154.7, 153.8, 79.7, 79.0, 78.5, 58.9, 58.2, 57.8, 56.5, 56.3, 52.8, 52.6, 52.4, 47.1, 47.0, 46.7, 38.9, 38.4, 34.9, 34.8, 29.8, 29.1, 29.0, 28.6, 28.5, 25.0, 24.4, 23.6. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2977, 2878, 1735, 1697, 1644, 1437, 1395, 1359, 1171, 1119, 901, 847, 779, 728, 531. HRMS (ESI):  $m/z$  (%) 518.2172  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$ ; found: 518.2174.  $[\alpha]_{\text{D}} = -110.47$  ( $c = 0.6$ ; MeOH,  $25^\circ\text{C}$ ).

### Compound II.5

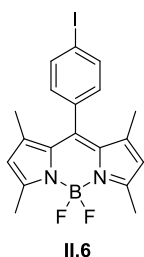


#### !Caution Azide Compound!

Compound **II.5** was prepared according to general procedure for Azidation (E) starting from **II.4** (1.10 g, 2.1 mmol, 1 eq) with  $\text{NaN}_3$  (0.28 g, 4.3 mmol, 2 eq) in 10 mL of DMF. Column chromatography using AcOEt/EtOH 9:1 as eluent afforded pure compound **II.5** (0.87 g, 1.8 mmol, 85 %) as a white powder. **Both conformers:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 4.72 – 4.71 (m, 1H), 4.56 – 4.54 (m, 1H), 4.44 – 4.42 (m, 1H), 4.17 – 4.15 (m, 2H), 3.86 – 3.72 (m, 1H), 3.70/3.71 (2s, 3H, 75/25), 3.63 – 3.30 (m, 4H), 2.67 – 1.75 (m, 10H), 1.43/1.39 (2s, 9H, 74/26).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 172.7, 171.6, 171.1, 169.7, 154.8, 79.7, 79.5, 59.0, 58.8, 57.9, 57.8, 56.7,

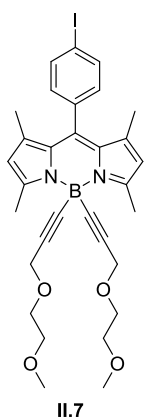
56.6, 52.4, 51.2, 47.0, 46.7, 33.2, 30.1, 29.8, 29.1, 28.9, 28.61, 28.58, 25.0, 24.4, 23.6. **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2957, 2878, 2104 ( $\text{N}_3$ ), 1744, 1690, 1652, 1430, 1399, 1365, 1329, 1299, 1255, 1192, 1126, 1083, 1030, 981, 938, 921, 895, 829, 769, 725, 689, 594, 552. **HRMS (ESI):**  $m/z$  (%) 465.2462  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_6$  ; found: 465.2422.  $[\alpha]_{\text{D}} = -125.79$  ( $c = 0.5$  ; MeOH,  $25^\circ\text{C}$ ).

### Compound II.6



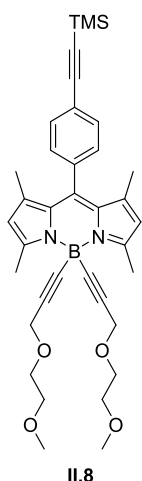
To a suspension of p-Iodo-benzoyl chloride (2.85 g, 10.7 mmol, 1.0 eq) in dry DCM (100 mL) was added 2,4-dimethylpyrrole (2.4 mL, 21.4 mmol, 2 eq). The mixture was stirred at room temperature, protected from light and under argon atmosphere, for one week.  $\text{Et}_3\text{N}$  (11.5 mL, 64.1 mmol, 6 eq) and  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (11.5 mL, 85.5 mmol, 8 eq) were successively added and the mixture was stirred for 16 h at R.T. The mixture was poured on a saturated  $\text{NaHCO}_3$  solution and stirred for 2 h. The aqueous layer was extracted twice with DCM. The combined organic layer was washed with water, brine, and was then dried over  $\text{MgSO}_4$ . Column chromatography using EP/DCM 5:5 as eluent, followed by recrystallization from DCM/EtOH gave the pure product **II.6** (1.57 g, 3.5 mmol, 33%) as red metallic crystals.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.99$  (d,  $^3J = 8.2$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $^3J = 8.2$  Hz, 2H), 5.99 (s, 2H), 2.55 (s, 6H), 1.42 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 156.0, 143.0, 140.2, 138.5, 134.7, 131.3, 130.1, 121.6, 94.9, 14.8$ .

### Compound II.7



In a schlenk flask, ethylmagnesiumbromide 1M in THF (3.7 mL, 3.4 mmol, 3 eq) was added to a solution of corresponding **MEG-H** (0.5 mL, 3.8 mmol, 3.5 eq) in 5mL of anhydrous THF. The mixture was stirred at  $60^\circ\text{C}$  for 2 h. The resulting anion was then transferred via cannula to a solution of the **II.6** (0.50 g, 1.11 mmol, 1 eq) in 6 mL of anhydrous THF. The solution was stirred at  $60^\circ\text{C}$  for 18 h. Water was added and the solution was extracted with DCM. The organic phase was dried over  $\text{MgSO}_4$ . After filtration solvent were evaporated. The crude was purified by column chromatography using EP/AcOEt 8:2 as eluent to afforded pure compound **II.7** (0.66 g, 1.0 mmol, 93 %) as a red powder.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.81$  (d,  $^3J = 8.2$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $^3J = 8.3$  Hz, 2H), 6.01 (s, 2H), 4.20 (s, 4H), 3.69 – 3.62 (m, 4H), 3.58 – 3.52 (m, 4H), 3.36 (s, 6H), 2.72 (s, 6H), 1.40 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 155.5, 141.0, 140.8, 135.9, 132.7, 129.4, 128.4, 123.8, 121.7, 104.5, 95.7, 71.9, 68.6, 59.8, 59.1, 16.2, 14.9$ .

## Compound II.8

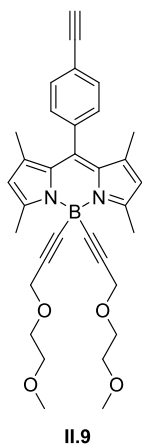


11.8

Compound **II.8** was prepared according to general procedure for Sonogashira Coupling (F) starting from **II.7** (0.93 g, 1.52 mmol, 1 eq) and Trimethyl-silyl-acétylène (0.43 mL, 3.01 mmol, 2 eq) with Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.11 g, 0.15 mmol, 0.1 eq) and CuI (0.15 g, 0.15 mmol, 0.1 eq) in 20 mL of THF/Et<sub>3</sub>N 1:1. Column chromatography using EP/AcOEt 9:1 as eluent afforded pure compound **II.8** (0.97 g, 1.8 mmol, 99 %) as a red powder. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.59 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 2H), 7.26 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 2H), 5.99 (s, 2H), 4.18 (s, 4H), 3.66 – 3.63 (m, 4H), 3.55 – 3.51 (m, 4H), 3.35 (s, 6H), 2.71 (s, 6H), 1.37 (s, 6H), 0.26 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 155.5, 141.0, 140.8, 135.9, 132.7,

129.4, 128.4, 123.8, 121.7, 104.5, 95.7, 71.9, 68.6, 59.8, 59.1, 16.2, 14.9, 0.0.

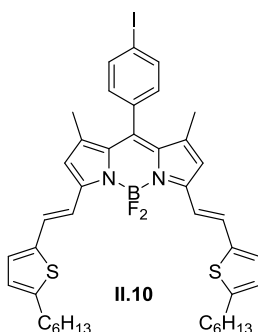
## Compound II.9



11.9

Compound **II.9** was prepared according to general procedure for TMS déprotection (G) starting from **II.8** (0.65 g, 1.19 mmol, 1 eq) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.825 g, 5.97 mmol, 5 eq) in THF/MeOH/H<sub>2</sub>O : v/v/v : 10/10/3 mL. Column chromatography using EP/AcOEt 98:2 as eluent afforded pure compound **II.9** (0.97 g, 1.8 mmol, 99 %) as a red powder. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.61 (d, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, 2H), 6.01 (s, 2H), 4.20 (s, 4H), 3.67 – 3.64 (m, 4H), 3.56 – 3.53 (m, 4H), 3.36 (s, 6H), 3.17 (s, 1H), 2.72 (s, 6H), 1.38 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 155.6, 141.0, 140.6, 136.3, 132.9, 129.4, 128.6, 122.9, 121.8, 83.1, 78.5, 71.9, 68.7, 59.8, 59.1, 16.2, 14.9.

## Compound II.10



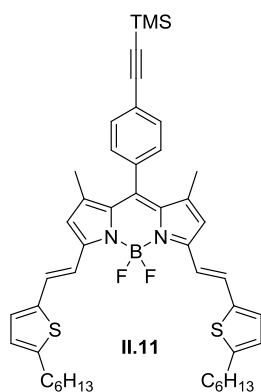
11.10

In a round bottom flask equipped with a Dean stark apparatus, thienyl-aldehyde (0.52g, 2.6 mmol, 3 eq.), piperidine (2 mL) and a crystal of p-TsOH were added to a stirred solution of **II.6** (0.40 g, 0.88 mmol, 1 eq.) in toluene (20 mL). The solution was heated at reflux during 12 h. After cooling to room temperature, the mixture was washed three times with water. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub>. After filtration, the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography using EP/Tol/DCM 60:35:05 as eluent to afford pure compound **II.10** (0.28 g, 0.34 mmol, 39 %) as a blue powder. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.84 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 – 7.27 (m, 4H), 7.09 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 2H), 7.04 (d, <sup>3</sup>J = 3.5



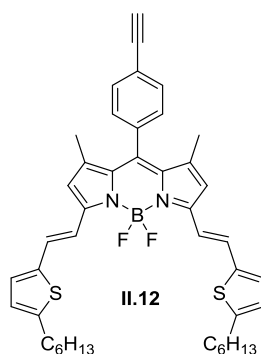
Hz, 2H), 6.72 (d,  $^3J = 3.6$  Hz, 2H), 6.57 (s, 2H), 2.83 (t,  $^3J = 7.5$  Hz, 4H), 1.78 – 1.67 (m, 4H), 1.46 (s, 6H), 1.44 – 1.26 (m, 12H), 0.91 (t,  $^3J = 6.5$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 155.2, 155.3, 149.3, 142.4, 142.0, 140.1, 138.4, 138.1, 134.9, 132.8, 131.5, 130.4, 130.0, 129.0, 125.4, 121.4, 117.9, 117.2, 95.0, 31.7, 31.6, 30.8, 29.8, 28.9, 22.7, 15.0, 14.8, 14.2$ .

### Compound II.11



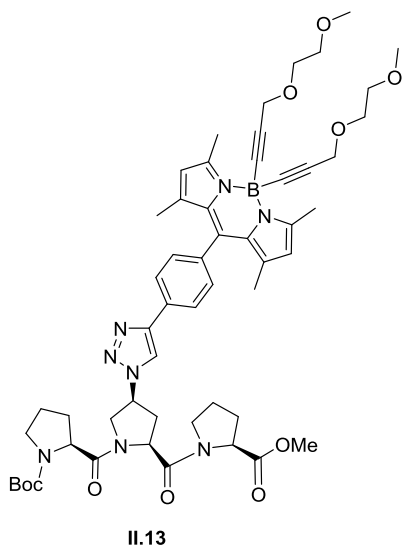
Compound **II.11** was prepared according to general procedure for Sonogashira Coupling (F) starting from **II.10** (0.150 g, 0.19 mmol, 1 eq) and Trimethylsilylacetylene (0.06 mL, 0.38 mmol, 2 eq) with  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (0.013 g, 0.002 mmol, 0.1 eq) and  $\text{CuI}$  (0.004 g, 0.002 mmol, 0.1 eq) in 20 mL of THF/ $\text{Et}_3\text{N}$  1:1. Column chromatography using EP/DCM 8:2 as eluent afforded pure compound **II.11** (0.147 g, 0.19 mmol, 99 %) as a blue powder.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.60$  (d,  $^3J = 8.3$  Hz, 2H), 7.42 – 7.26 (m, 6H), 7.04 (d,  $^3J = 3.6$  Hz, 2H), 6.72 (d,  $^3J = 3.6$  Hz, 2H), 6.55 (s, 2H), 2.83 (t,  $^3J = 7.6$  Hz, 4H), 1.75 – 1.68 (m, 4H), 1.43 (s, 6H), 1.40 – 1.30 (m, 12H), 0.91 (t,  $^3J = 7.0$  Hz, 6H), 0.29 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 152.5, 149.1, 141.5, 140.3, 136.7, 135.8, 133.3, 132.7, 129.5, 128.9, 128.7, 125.4, 124.0, 117.9, 117.5, 104.5, 95.9, 31.72, 31.66, 30.8, 28.9, 22.7, 15.0, 14.2, 0.06$ . HRMS (ESI):  $m/z$  (%) 776.3637  $[\text{M}]^+$  calcd for  $\text{C}_{46}\text{H}_{55}\text{BF}_2\text{N}_2\text{S}_2\text{Si}$ ; found: 776.3640.

### Compound II.12



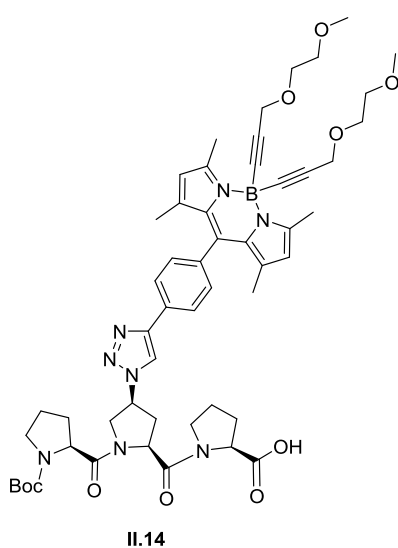
Compound **II.9** was prepared according to general procedure for TMS déprotection (G) starting from **II.8** (0,100 g, 0,13 mmol, 1 eq) and  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,082 g, 0.62 mmol, 5 eq) in THF/MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  5/5/1 mL. Column chromatography using EP/AcOEt 95:5 as eluent afforded pure compound **II.9** (0,091 g, 0,13 mmol, 99 %) as a blue powder.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.62$  (d,  $^3J = 8.2$  Hz, 2H), 7.42 – 7.27 (m, 6H), 7.04 (d,  $^3J = 3.6$  Hz, 2H), 6.72 (d,  $^3J = 3.6$  Hz, 2H), 6.56 (s, 2H), 3.18 (s, 1H), 2.83 (t,  $^3J = 7.6$  Hz, 4H), 1.76 – 1.68 (m, 4H), 1.44 (s, 6H), 1.41 – 1.30 (m, 12H), 0.91 (t,  $^3J = 6.9$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 152.6, 149.1, 141.5, 140.3, 136.4, 136.1, 133.3, 132.9, 129.6, 129.0, 128.8, 125.4, 123.0, 118.0, 117.5, 83.1, 78.6, 31.72, 31.66, 30.8, 28.9, 22.7, 14.9, 14.2$ . HRMS (ESI):  $m/z$  (%) 704.3242  $[\text{M}]^+$  calcd for  $\text{C}_{43}\text{H}_{47}\text{BF}_2\text{N}_2\text{S}_2$ ; found: 704.3244.

## Compound II.13



Compound **II.13** was prepared according to General procedure for 1,3-dipolar cycloaddition (H) starting from **II.5** (0.09 g, 0.18 mmol, 1 eq), **II.9** (0.10 g, 0.18 mmol, 1 eq) and CuBr.SMe<sub>2</sub> (0.004 g, 0.018 mmol, 0.1 eq) in 10 mL of anhydrous THF. Column chromatography using AcOEt/EP 8:2 afforded the pure compound **II.13** (0.15 g, 0.15 mmol, 80 %) as a red powder. **Both conformers:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.29/8.30 (2s, 1H, 80/20), 8.02 (d, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (d, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 2H), 5.94/6.00 (2s, 2H, 17/83), 5.68 – 5.57 (m, 1H), 5.10 – 4.97 (m, 1H), 4.75 – 4.34 (m, 4H), 4.18 (m, 4H), 3.98 – 3.73 (m, 3H), 3.69/3.70 (2s, 3H, 71/29), 3.66 – 3.62 (m, 4H), 3.62 – 3.56 (m, 1H), 3.55 – 3.50 (m, 5H), 3.34 (s, 6H), 2.70 (s, 6H), 2.50 – 2.38 (m, 1H), 2.31 – 2.04 (m, 4H), 2.00 – 1.74 (m, 5H), 1.46/1.44 (2s, 9H, 71/29), 1.39 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 172.6, 171.5, 170.3, 155.3, 154.7, 148.0, 141.2, 141.1, 141.0, 135.3, 131.3, 129.6, 128.7, 126.4, 121.6, 119.0, 79.8, 71.8, 68.6, 60.4, 59.7, 59.0, 58.9, 58.8, 57.9, 57.1, 53.1, 52.4, 46.9, 46.9, 46.7, 33.8, 28.9, 28.6, 28.5, 24.9, 24.3, 21.1, 16.1, 14.9, 14.3. IR (cm<sup>-1</sup>) = 2878, 1741, 1649, 1548, 1509, 1402, 1363, 1307, 1152, 1085, 1051, 979, 838, 761, 716, 705, 582, 483. HRMS (ESI): m/z (%) 1039.4867 [M+K]<sup>+</sup> calcd for C<sub>54</sub>H<sub>69</sub>BKN<sub>8</sub>O<sub>10</sub> ; found:1039.4834.

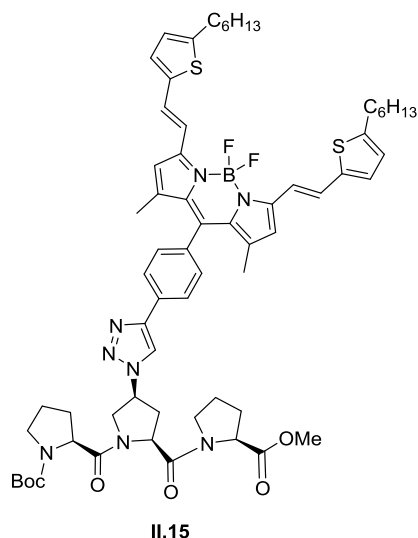
## Compound II.14



Compound **II.14** was prepared according to general procedure for saponification of methyl ester (C) starting from **II.3** (69 mg, 69 μmol, 1 eq) with NaOH (7 mg, 175 μmol, 2.5 eq) in THF/MeOH/H<sub>2</sub>O 4:4:1 mL. Evaporation to dryness of organic phases afforded the pure compound **II.14** (66 mg, 69 μmol, 99 %) as a red powder. **Both conformers:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.22/8.29 (2s, 1H, 24/76), 7.96 (d, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 2H), 7.30 (d, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 2H), 5.99 (s, 2H), 5.50 – 5.33 (m, 1H), 5.04 – 4.81 (m, 1H), 4.71 – 4.33 (m, 3H), 4.19 (m, 4H), 4.00 – 3.81 (m, 2H), 3.76 – 3.72 (m, 1H), 3.69 – 3.63 (m, 4H), 3.63 – 3.57 (m, 1H), 3.57 – 3.45 (m, 6H), 3.35 (s, 6H), 3.07 – 2.84 (m, 1H), 2.71 (s, 6H), 2.60 – 2.41 (m, 1H), 2.23 – 1.73 (m, 10H),

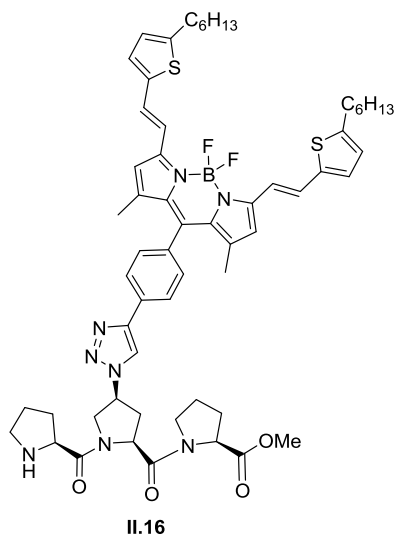
1.43/1.42 (2s, 9H, 57/43), 1.37 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 188.2, 171.5, 171.1, 155.4, 154.8, 147.6, 141.0, 135.4, 131.0, 129.6, 128.9, 126.4, 125.6, 121.7, 119.3, 80.0, 71.8, 68.6, 68.1, 59.7, 59.0, 58.5, 57.8, 56.8, 52.2, 47.3, 47.0, 34.9, 34.3, 33.4, 30.4, 29.8, 29.6, 29.0, 28.6, 25.7, 25.0, 24.4, 16.2, 14.9, 14.2.

### Compound II.15



Compound **II.15** was prepared according to General procedure for 1,3-dipolar cycloaddition (H) starting from **II.5** (0.07 g, 0.14 mmol, 1 eq), **II.12** (0.10 g, 0.14 mmol, 1 eq) and  $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$  (0.003 g, 0.014 mmol, 0.1 eq) in 10 mL of anhydrous THF. Column chromatography using AcOEt/EP 8:2 afforded pure compound **II.15** (0.15 g, 0.11 mmol, 95 %) as a blue powder. **Both conformers:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.28 (s, 1H), 8.02 (d,  $^3J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.44 – 7.27 (m, 6H), 7.03 (d,  $^3J$  = 3.3 Hz, 2H), 6.71 (d,  $^3J$  = 3.5 Hz, 2H), 6.55 (s, 2H), 5.65 – 5.50 (m, 1H), 5.08 – 4.94 (m, 1H), 4.68 – 4.37 (m, 3H), 4.01 – 3.75 (m, 1H), 3.68/3.70 (2s, 3H, 76/24), 3.65 – 3.34 (m, 2H), 3.17 – 3.01 (m, 1H), 2.89 – 2.75 (m, 4H), 2.53 – 2.38 (m, 1H), 2.30 – 2.17 (m, 1H), 2.16 – 1.94 (m, 7H), 1.87 – 1.81 (m, 1H), 1.76 – 1.65 (m, 4H), 1.48 – 1.28 (m, 27H), 0.94 – 0.82 (m, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 172.7, 171.4, 170.3, 170.1, 154.7, 152.3, 149.0, 147.9, 141.6, 140.3, 135.1, 133.4, 131.5, 129.4, 129.2, 128.7, 126.4, 125.3, 119.2, 117.8, 117.4, 79.8, 60.5, 59.0, 58.9, 57.9, 57.1, 56.9, 53.0, 52.4, 47.0, 46.9, 33.7, 31.7, 31.6, 30.7, 30.4, 29.9, 28.9, 28.6, 28.5, 25.0, 24.3, 23.6, 22.7, 21.1, 14.9, 14.3, 14.2. **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2926, 2854, 1743, 1693, 1651, 1598, 1532, 1495, 1470, 1432, 1386, 1371, 1320, 1290, 1195, 1161, 1103, 1082, 1034, 1017, 988, 944, 898, 799, 771, 720, 527. **HRMS** (ESI):  $m/z$  (%) 1169.5703 [ $\text{M}$ ] $^+$  calcd for  $\text{C}_{64}\text{H}_{80}\text{BF}_2\text{N}_8\text{O}_6\text{S}_2$ ; found: 1169.5708.

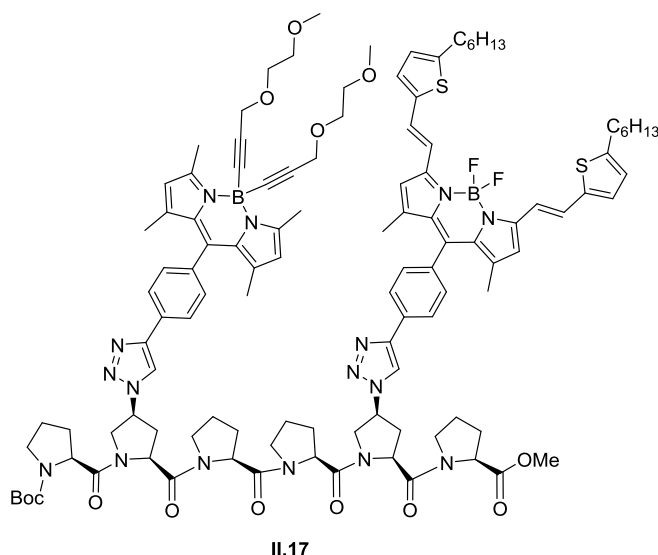
## Compound II.16



Compound **II.16** was prepared according to General procedure for Boc deprotection (K): starting from **II.15** (100 mg, 86  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) and  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0.1 mL, 855  $\mu\text{mol}$ , 10 eq) in 10 mL of anhydrous DCM. Evaporation of solvent afforded compound **II.16** (73 mg, 68  $\mu\text{mol}$ , 80 %) as a blue powder. **Both conformers:**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.27 (s, 1H), 8.03 (d,  $^3J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.43 – 7.27 (m, 6H), 7.03 (d,  $^3J$  = 3.5 Hz, 2H), 6.71 (d,  $^3J$  = 3.4 Hz, 2H), 6.55 (s, 2H), 5.65 – 5.47 (m, 1H), 5.03 – 4.97 (m, 1H), 4.66 – 4.60 (m, 1H), 4.52 – 4.41 (m, 1H), 4.03 – 3.81 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.64 – 3.59 (m, 1H), 3.19 – 3.03 (m, 2H), 2.83

(m, 4H), 2.63 – 2.39 (m, 3H), 2.29 – 2.22 (m, 1H), 2.08 – 1.99 (m, 4H), 1.89 – 1.76 (m, 2H), 1.74 – 1.69 (m, 4H), 1.45 (s, 6H), 1.39 – 1.31 (m, 12H), 0.92 – 0.87 (m, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 172.7, 170.1, 152.4, 149.1, 148.0, 141.6, 140.3, 139.4, 137.1, 136.0, 135.2, 133.5, 131.4, 129.5, 129.2, 128.8, 126.5, 125.4, 124.9, 119.1, 117.9, 117.5, 114.2, 64.7, 59.6, 59.0, 58.6, 57.0, 52.7, 52.4, 47.8, 47.0, 36.6, 34.4, 33.91, 32.88, 32.0, 31.7, 31.6, 31.1, 30.8, 30.4, 30.3, 29.8, 29.6, 29.5, 29.3, 29.1, 28.9, 28.8, 26.0, 25.0, 22.8, 22.7, 15.0, 14.24, 14.20.

## Compound II.17

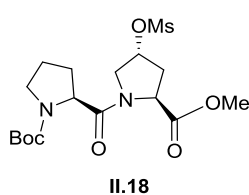


Compound **II.17** was prepared according to general procedure for peptide coupling (A) starting from **II.14** (44 mg, 41  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) and **II.16** (42 mg, 41  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) with EDCI (16 mg, 82  $\mu\text{mol}$ , 2 eq), DIEA (0.05 mL, 205  $\mu\text{mol}$ , 5 eq) and HOBT (9 mg, 61  $\mu\text{mol}$ , 1.5 eq) in 5 mL of anhydrous DCM. Column chromatography using AcOEt/EtOH 8:2 as eluent afforded pure compound **II.17** (31 mg, 15  $\mu\text{mol}$ , 37 %) as a blue

powder. **NO signals from**  $^{13}\text{C NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). **Both conformers:**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.28/8.24 (2s, 1H, 69/31), 8.22 (s, 1H), 8.10 – 7.99 (m, 2H), 7.98 – 7.91 (m, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 6H), 7.07 – 6.97 (m, 2H), 6.78 – 6.69 (m, 2H), 6.56 (s, 2H),

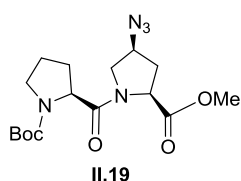
5.98/6.01 (2s, 2H, 86/14), 5.63 – 5.51 (m, 1H), 5.49 – 5.37 (m, 1H), 5.03 – 4.88 (m, 2H), 4.82 – 4.75 (m, 1H), 4.72 – 4.56 (m, 4H), 4.53 – 4.38 (m, 2H), 4.20 (s, 4H), 3.98 – 3.71 (m, 5H), 3.70 – 3.62 (m, 8H), 3.62 – 3.58 (m, 1H), 3.58 – 3.50 (m, 6H), 3.49 – 3.38 (m, 1H), 3.36 (s, 6H), 3.15 – 2.95 (m, 3H), 2.90 – 2.77 (m, 5H), 2.72 (s, 6H), 2.64 – 2.54 (m, 1H), 2.51 – 2.39 (m, 1H), 2.30 – 2.17 (m, 2H), 2.16 – 1.93 (m, 14H), 1.91 – 1.79 (m, 2H), 1.79 – 1.66 (m, 7H), 1.46/1.46 (2s, 9H, 74/26), 1.40 (s, 6H), 1.36 – 1.27 (m, 12H), 0.95 – 0.88 (m, 6H). **HRMS (ESI):** m/z (%) 2038.0147 [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>112</sub>H<sub>137</sub>B<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>16</sub>O<sub>13</sub>S<sub>2</sub>; found: 2038.0213.

### Compound II.18



Compound **II.18** was prepared according to general procedure for Mesylation (D) starting from **II.1** (0.5 g, 1.46 mmol, 1 eq) with MsCl (0.15 mL, 1.90 mmol 1.3 éq) and distilled Et<sub>3</sub>N (0.8 mL, 5.8 mmol, 4 eq) in 10 mL of anhydrous DCM. Evaporation to dryness of organic phases afforded the pure compound **II.18** (0.49 g, 1.2 mmol, 80 %) as a yellow powder. (Rf=0.4, AcOEt, Ninhydrine). **Both conformers:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 5.42 – 5.27 (m, 1H), 4.74 – 4.56 (m, 1H), 4.44 – 3.91 (m, 2H), 3.90 – 3.75 (m, 1H), 3.66/3.67 (2s, 3H, 59/41), 3.62 – 3.30 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.26 – 1.77 (m, 5H), 1.40/1.35 (2s, 9H, 57/43). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 172.1, 171.0, 171.7, 171.6, 154.6, 153.8, 79.8, 79.7, 77.9, 58.2, 57.6, 57.4, 52.7, 52.6, 52.5, 52.2, 46.9, 46.6, 39.0, 38.6, 35.2, 29.9, 29.3, 28.6, 28.5, 24.3, 23.6.

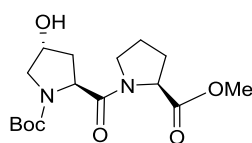
### Compound II.19



#### **!Caution Azide Compound!**

Compound **II.19** was prepared according to General procedure for Azidation (E) starting from **II.18** (0.46 g, 1.1 mmol, 1 eq) with NaN<sub>3</sub> (0.22 g, 2.2 mmol, 2 eq) in 5 mL of DMF. Column chromatography using AcOEt/EP 80:20 as eluent afforded pure compound **II.19** (0.38 g, 1.0 mmol, 95 %) as a white powder. **Both conformers:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 4.75 – 4.60 (m, 1H), 4.48 – 4.24 (m, 2H), 4.14 – 3.85 (m, 1H), 3.69/3.70 (2s, 3H, 64/36), 3.58 – 3.29 (m, 3H), 2.47 – 1.84 (m, 6H), 1.42/1.36 (2s, 9H, 66/34). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 171.7, 171.5, 171.4, 171.2, 154.7, 153.7, 79.7, 79.6, 59.8, 59.7, 57.9, 57.7, 57.3, 52.6, 52.5, 51.3, 51.2, 47.0, 46.8, 34.2, 34.1, 30.2, 29.3, 28.6, 28.5, 24.3, 23.6.

## Compound II.20

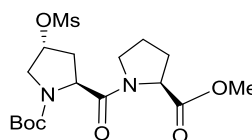


II.20

Compound **II.20** was prepared according to general procedure for peptide coupling (A) starting from BocN(Hyp)COOH (0.13 g, 0.56 mmol, 1 eq) and HN(Pro)COOMe (0.09 g, 0.56 mmol, 1 eq) with EDCI (0.215 g, 1.12 mmol, 2 eq), DIEA (0.5 mL, 2.8 mmol, 5 eq) and HOBt (0.11 g, 0.84 mmol, 1.5 eq) in 10 mL of anhydrous DCM. Column chromatography using AcOEt as eluent afforded pure compound **II.20** (0.12 g, 0.34 mmol, 61 %) as a white powder.

**Both conformers:**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 4.65 – 4.39 (m, 3H), 3.84 – 3.71 (m, 1H), 3.65/3.66 (2s, 3H, 51/49), 3.64 – 3.31 (m, 3H), 2.28 – 1.82 (m, 6H), 1.39/1.33 (s, 9H, 54/46).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 173.0, 172.7, 171.7, 171.2, 154.8, 154.0, 80.0, 70.5, 69.9, 58.9, 56.6, 56.5, 55.2, 55.2, 52.4, 52.3, 46.7, 38.5, 37.9, 29.0, 28.9, 28.6, 28.5, 25.12, 25.07, 14.3.

## Compound II.21

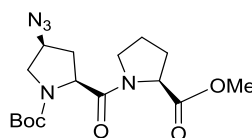


II.21

Compound **II.21** was prepared according to general procedure for Mesylation (D) starting from **II.20** (0.10 g, 0.30 mmol, 1 eq) with MsCl (0.03 mL, 0.38 mmol, 1.3 eq) and distilled  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.16 mL, 1.20 mmol, 4 eq) in 5 mL of anhydrous DCM. Evaporation to dryness of organic phases afforded the pure compound **II.21** (0.12 g, 0.30 mmol, 99 %) as a yellow powder. ( $R_f=0.4$ , AcOEt/EtOH, 95/05 Ninhydrine).

**Both conformers:**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 5.25 – 5.19 (m, 1H), 4.66 – 4.46 (m, 2H), 3.89 – 3.69 (m, 3H), 3.65/3.66 (2s, 3H, 58/42), 3.61 – 3.45 (m, 1H), 3.00/2.99 (2s, 3H, 98/08), 2.66 – 1.81 (m, 6H), 1.39/1.34 (2s, 9H, 57/43).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 172.6, 172.2, 170.7, 170.4, 154.1, 153.3, 149.7, 136.0, 128.2, 80.54, 80.46, 79.3, 79.0, 58.9, 56.0, 55.9, 52.8, 52.6, 52.3, 52.2, 46.8, 46.7, 38.6, 38.4, 37.0, 35.9, 28.85, 28.80, 28.4, 28.3, 25.0, 24.9.

## Compound II.22



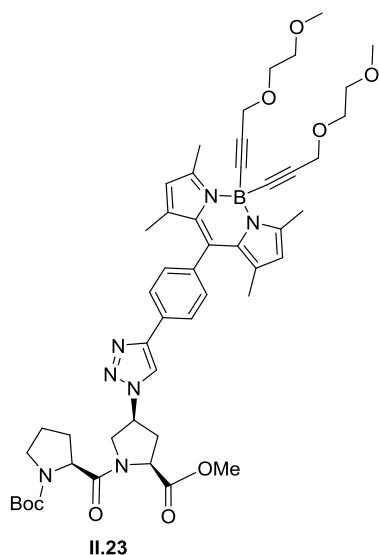
II.22

### **!Caution Azide Compound!**

Compound **II.22** was prepared according to General procedure for Azidation (E) starting from **II.21** (0.12 g, 0.29 mmol, 1 eq) with  $\text{NaN}_3$  (0.04 g, 0.58 mmol, 2 eq) in 5 mL of DMF. Column chromatography using AcOEt as eluent afforded pure compound **II.22** (0.10 g, 0.29 mmol, 99 %) as a white powder. **Both conformers:**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 4.63 – 4.34 (m, 2H), 4.13 – 3.73 (m, 2H),

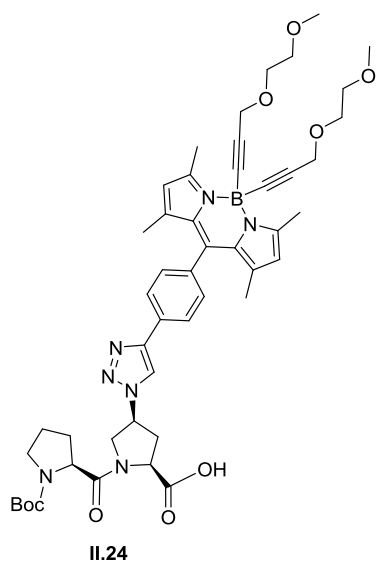
3.69/3.70 (2s, 3H, 63/37), 3.65 – 3.49 (m, 1H), 3.41 – 3.29 (m, 1H), 2.68 – 2.50 (m, 1H), 2.40 – 1.86 (m, 6H), 1.42/1.36 (s, 9H, 63/37).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 172.7, 172.4, 170.3, 169.9, 162.7, 154.1, 153.2, 80.5, 80.4, 59.0, 58.9, 58.4, 57.8, 56.6, 56.4, 52.4, 52.3, 51.1, 50.6, 46.6, 35.0, 34.2, 29.8, 29.5, 28.83, 28.76, 28.5, 28.3, 25.1, 25.0.

### Compound II.23



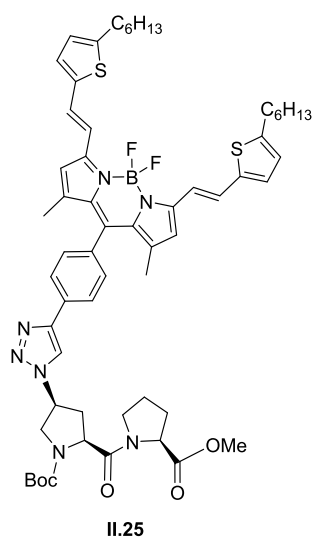
Compound **II.23** was prepared according to General procedure for 1,3-dipolar cycloaddition (H) starting from **II.19** (0.13 g, 0.37 mmol, 1 eq), **II.9** (0.2 g, 0.37 mmol, 1 eq) and  $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$  (0.008 g, 0.037 mmol, 0.1 eq) in 10 mL of anhydrous THF. Column chromatography using AcOEt/DCM 8:2 as eluent afforded pure compound **II.23** (0.24 g, 0.27 mmol, 73 %) as a red powder. **Both conformers:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.04/8.05 (2s, 1H, 74/26), 7.93 (d,  $^3\text{J}$  = 8.1 Hz, 2H), 7.36 (d,  $^3\text{J}$  = 8.0 Hz, 2H), 5.99 (s, 2H), 5.37 – 5.22 (m, 1H), 4.81 – 4.36 (m, 3H), 4.18 – 4.10 (m, 4H), 4.14 – 4.05 (m, 1H), 3.65/3.65 (2s, 3H, 72/28), 3.61 – 3.59 (m, 4H), 3.60 – 3.56 (m, 1H), 3.55 – 3.49 (m, 5H), 3.48 – 3.36 (m, 1H), 3.34 (s, 6H), 2.95 (m, 1H), 2.70 (s, 6H), 2.64 – 2.53 (m, 1H), 2.26 – 1.79 (m, 5H), 1.38/1.36 (2s, 9H, 75/25), 1.39 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 171.7, 171.6, 155.3, 154.7, 147.6, 141.02, 140.97, 135.6, 130.8, 129.5, 129.0, 126.3, 121.6, 119.2, 90.8, 79.8, 71.8, 68.6, 59.7, 59.0, 58.7, 58.0, 57.7, 57.5, 52.7, 52.6, 51.5, 46.9, 46.7, 34.3, 30.2, 29.3, 28.5, 24.3, 23.6, 16.1, 14.8. **HRMS (ESI):**  $m/z$  (%) 942.4339  $[\text{M}+\text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{49}\text{H}_{62}\text{BKN}_7\text{O}_9$  ; found: 942.4350.

## Compound II.24



Compound **II.24** was prepared according to general procedure for saponification of methyl ester (C) starting from **II.23** (108 mg, 0.12 mmol, 1 eq) with NaOH (12 mg, 0.3 mmol, 2.5 eq) in THF/MeOH/H<sub>2</sub>O 4:4:1 mL. Evaporation to dryness of organic phases afforded the pure compound **II.24** (107 mg, 0.12 mmol, 99 %) as a red powder. **RMN <sup>1</sup>H shows characteristics of gel formation. Both conformers: <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  = 172.9, 172.2, 155.3, 155.0, 147.5, 141.1, 141.0, 135.6, 130.9, 129.8, 129.6, 129.0, 126.4, 121.6, 119.8, 90.8, 80.5, 71.8, 68.6, 59.7, 59.0, 58.5, 57.9, 51.7, 47.0, 33.8, 29.7, 29.5, 29.3, 28.5, 24.3, 16.1, 14.9.

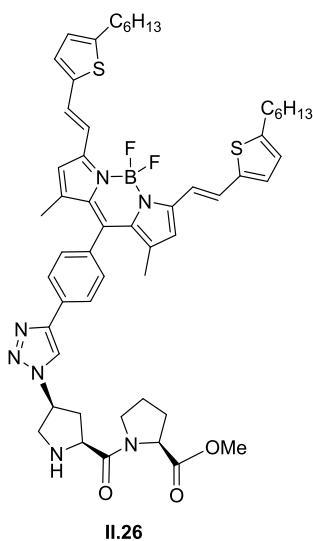
## Compound II.25



Compound **II.25** was prepared according to General procedure for 1,3-dipolar cycloaddition (H) starting from **II.22** (0.026 g, 0.071 mmol, 1 eq), **II.9** (0.050 g, 0.071 mmol, 1 eq) and CuBr.SMe<sub>2</sub> (0.0005 g, 0.0071 mmol, 0.1 eq) in 10 mL of anhydrous THF. Column chromatography using AcOEt/EP 80:20 as eluent afforded pure compound **II.25** (0.061 g, 0.056 mmol, 80 %) as a blue powder. **Both conformers: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  =  $\delta$  8.35 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 – 7.26 (m, 6H), 7.03 (s, 2H), 6.74 – 6.68 (m, 2H), 6.60 – 6.48 (m, 2H), 5.69 – 5.44 (m, 1H), 4.86 – 4.55 (m, 2H), 4.37 – 4.22 (m, 1H), 3.93 – 3.70 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.63 – 3.52 (m, 1H), 3.21 – 3.04 (m, 1H), 2.95 – 2.67 (m, 4H), 2.48 – 2.36 (m, 1H), 2.35 – 2.18 (m, 1H), 2.13 – 1.92 (m, 3H), 1.78 – 1.64 (m, 4H), 1.47 – 1.45 (m, 15H), 1.37 – 1.29 (m, 12H), 0.96 – 0.85 (m, 6H).



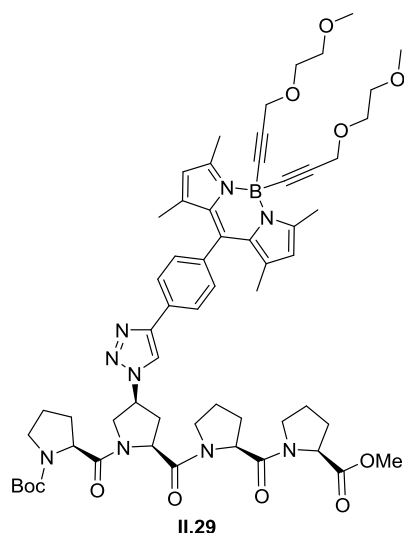
## Compound II.26



Compound **II.26** was prepared according to General procedure for Boc deprotection (K): starting from **II.25** (80 mg, 74  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) and  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0.1 mL, 740  $\mu\text{mol}$ , 10 eq) in 10 mL of anhydrous DCM. After completion of the reaction, crude was concentrated and dissolved in DCM. Organic layer was washed with  $\text{H}_2\text{O}$  and  $\text{NaHCO}_3$  and aqueous layer was extracted with DCM. The organic layer was dried over  $\text{MgSO}_4$  Column chromatography ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) using AcOEt/EtOH 80:20 as eluent afforded pure compound **II.26** (29 mg, 30  $\mu\text{mol}$ , 40 %) as a blue powder. **Both conformers:**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.18 (s, 1H), 8.07 – 7.98 (m, 2H), 7.94 – 7.87 (m, 2H), 7.44 – 7.25 (m, 6H), 7.05 – 6.99 (m, 2H), 6.73 – 6.65 (m, 2H), 6.54 (s, 2H), 5.44 – 5.27 (m, 1H), 4.61 – 4.46 (m, 1H), 4.18 – 4.10 (m, 2H), 3.59 – 3.50 (m, 4H), 3.38 – 3.24 (m, 1H), 3.01 – 2.91 (m, 1H), 2.83 – 2.77 (m, 4H), 2.69 – 2.52 (m, 1H), 2.09 – 1.94 (m, 4H), 1.73 – 1.65 (m, 4H), 1.37 – 1.26 (m, 12H), 1.24 (s, 6H), 0.92 – 0.81 (m, 6H).

## Compound II.27 and 28: Not obtained

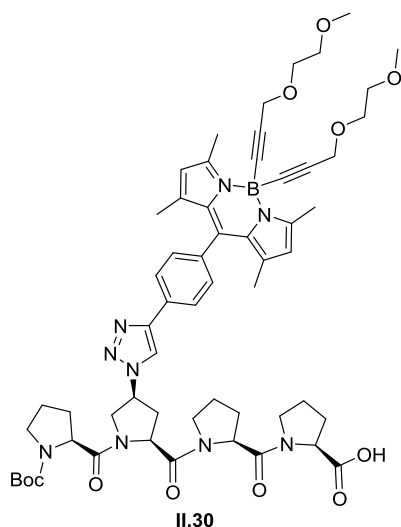
## Compound II.29



Compound **II.29** was prepared according to general procedure for peptide coupling (A) starting from **II.14** (82 mg, 83  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) and  $\text{HN}(\text{Pro})\text{COOMe}$  (14 mg, 83  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) with EDCI (32 mg, 166  $\mu\text{mol}$ , 2 eq), DIEA (0.07 mL, 415  $\mu\text{mol}$ , 5 eq.) and HOBT (17 mg, 125  $\mu\text{mol}$ , 1.5 eq) in 10 mL of anhydrous DCM. Column chromatography using AcOEt/EtOH 90:10 as eluent afforded pure compound **II.29** (67 mg, 0.61  $\mu\text{mol}$ , 74 %) as a red powder. **Both conformers:**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.28/8.30 (2s, 1H, 72/28), 8.02 (d,  $^3J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d,  $^3J$  = 7.9 Hz, 2H), 5.99 (s, 2H), 5.67 – 5.51 (m, 1H), 5.15 – 4.96 (m, 1H), 4.79 – 4.34 (m, 4H), 4.18 (s, 4H), 3.90 – 3.67 (m, 3H), 3.67 – 3.59 (m, 9H), 3.56 – 3.50 (m, 5H), 3.48 – 3.39 (m, 1H), 3.33 (s, 6H), 3.15 – 2.97 (m, 1H), 2.70 (s, 6H), 2.67 – 2.54 (m, 1H), 2.33 – 1.76 (m, 12H), 1.43/1.41 (2s, 9H, 68/32), 1.40 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 172.5, 172.0, 171.4, 170.3, 169.7, 169.5, 155.1, 154.6, 153.6, 147.9, 147.7, 141.5, 141.1, 135.1, 131.5, 129.6,

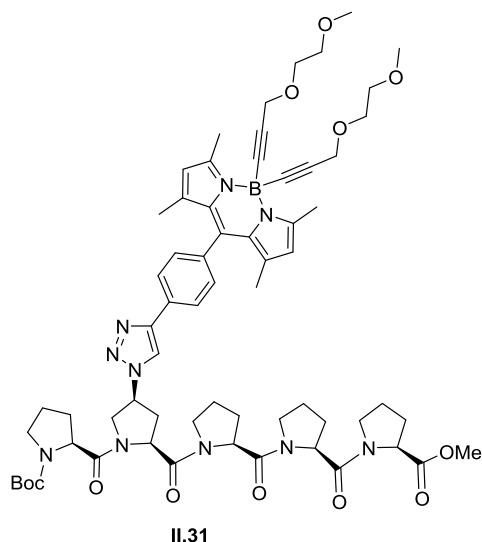
128.7, 128.6, 126.5, 121.5, 119.1, 118.9, 90.8, 79.7, 79.6, 71.8, 68.6, 60.4, 59.7, 59.0, 58.9, 58.7, 58.5, 58.4, 57.8, 57.3, 57.0, 53.5, 52.3, 47.1, 46.9, 46.7, 32.9, 29.8, 28.9, 28.8, 28.54, 28.47, 28.0, 24.9, 24.7, 24.2, 23.6, 21.1, 16.1, 14.8, 14.2.

### Compound II.30



Compound **II.30** was prepared according to general procedure for saponification of methyl ester (C) starting from **II.29** (85 mg, 78  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) with NaOH (10 mg, 195  $\mu\text{mol}$ , 2.5 eq) in THF/MeOH/H<sub>2</sub>O 4:4:1 mL. Evaporation to dryness of organic phases afforded the pure compound **II.30** (84 mg, 78  $\mu\text{mol}$ , 99 %) as a red powder. **RMN <sup>1</sup>H** shows characteristics of gel formation. **Both conformers: <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  = 155.4, 155.2, 141.1, 140.9, 129.61, 129.57, 128.9, 126.5, 126.3, 121.7, 121.6, 90.9, 79.8, 71.8, 68.6, 68.5, 68.0, 59.7, 59.04, 59.00, 30.4, 29.8, 29.5, 28.6, 25.7, 16.2, 14.9.

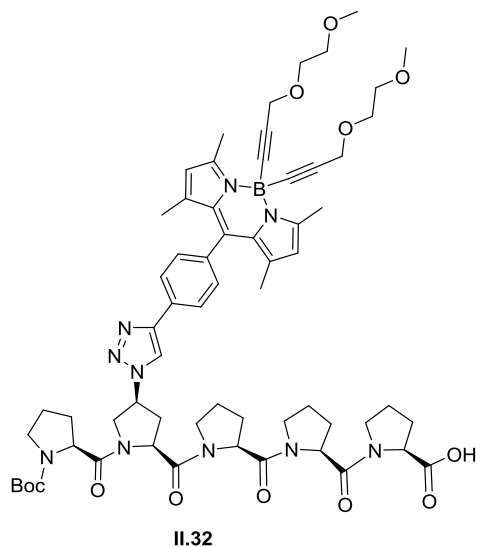
### Compound II.31



Compound **II.31** was prepared according to general procedure for peptide coupling (A) starting from **II.30** (84 mg, 78  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) and HN(Pro)COOMe (15 mg, 78  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) with EDCI (30 mg, 156  $\mu\text{mol}$ , 2 eq), DIEA (0.07 mL, 415  $\mu\text{mol}$ , 5 eq) and HOBt (16 mg, 117  $\mu\text{mol}$ , 1.5 eq) in 10 mL of anhydrous DCM. Column chromatography using AcOEt/EtOH 85:15 as eluent afforded pure compound **II.31** (58 mg, 49  $\mu\text{mol}$ , 63 %) as a red powder. **Both conformers: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  = 8.21/8.22 (s, 1H, 74/26), 8.00 (d, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, 2H), 7.33 (d, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2H), 6.00 (s, 2H), 5.56 – 5.44 (m, 1H), 5.38 – 5.20 (m, 1H), 5.05 – 4.90 (m, 1H), 4.81 – 4.60 (m, 3H), 4.52 – 4.36 (m, 2H), 4.32 – 4.23 (m, 1H), 4.19 (s, 4H), 4.17 – 4.03 (m, 1H), 3.93 – 3.75 (m, 3H), 3.75 – 3.66 (m, 4H), 3.67 – 3.60 (m, 9H), 3.57 – 3.51 (m, 6H), 3.50 – 3.38 (m, 2H), 3.35 (s, 6H), 2.72 (s, 6H), 2.37 – 2.23 (m, 3H), 2.25 – 2.04 (m, 6H), 2.02 – 1.74 (m, 8H), 1.44/1.42 (s, 9H, 69/31), 1.40 (s, 6H). **Both conformers: <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  = 172.7, 171.34, 170.32, 170.1,

169.9, 155.4, 154.7, 147.5, 141.1, 140.9, 135.3, 131.4, 129.6, 128.7, 126.3, 121.6, 119.2, 90.8, 79.8, 71.8, 68.6, 59.7, 59.0, 58.7, 52.3, 46.9, 46.5, 32.0, 29.9, 29.8, 29.6, 29.4, 29.2, 29.0, 28.7, 28.6, 28.04, 27.97, 27.3, 24.8, 24.7, 24.4, 22.8, 16.2, 14.9, 14.2.

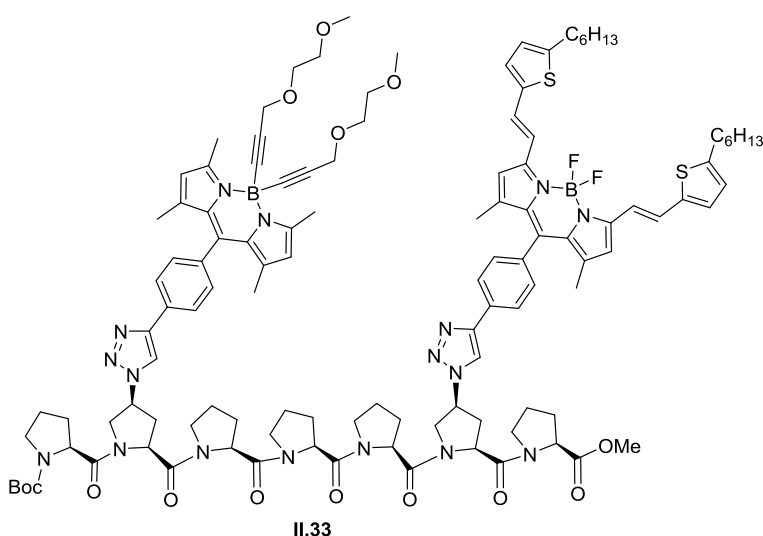
### Compound II.32



Compound **II.32** was prepared according to general procedure for saponification of methyl ester (C) starting from **II.31** (43 mg, 36  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) with NaOH (4 mg, 90  $\mu\text{mol}$ , 2.5 eq) in THF/MeOH/H<sub>2</sub>O 4:4:1 mL. Evaporation to dryness of organic phases afforded the pure compound **II.32** (42 mg, 36  $\mu\text{mol}$ , 99 %) as a red powder. **Both conformers:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.21 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (d, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, 2H), 7.35 (m, <sup>3</sup>J = 7.7Hz, 2H), 6.00 (s, 2H), 5.55 – 5.30 (m, 2H), 5.24 – 4.73 (m, 2H), 4.62 – 4.24 (m,

3H), 4.20 (s, 4H), 3.98 – 3.71 (m, 3H), 3.67 – 3.64 (m, 4H), 3.62 – 3.57 (m, 1H), 3.56 – 3.53 (m, 4H), 3.51 – 3.44 (m, 1H), 3.36 (s, 6H), 3.06 – 2.87 (m, 1H), 2.72 (s, 6H), 2.60 – 2.49 (m, 1H), 2.31 – 1.80 (m, 20H), 1.44 (s, 9H), 1.40 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 171.4, 165.6, 155.4, 154.8, 143.4, 141.0, 130.1, 129.8, 129.6, 128.8, 126.3, 121.7, 79.9, 71.9, 68.6, 59.8, 59.1, 47.0, 32.0, 29.9, 29.8, 29.64, 29.58, 29.5, 29.4, 28.6, 27.3, 22.8, 16.2, 14.9, 14.2, 3.9, 1.1.

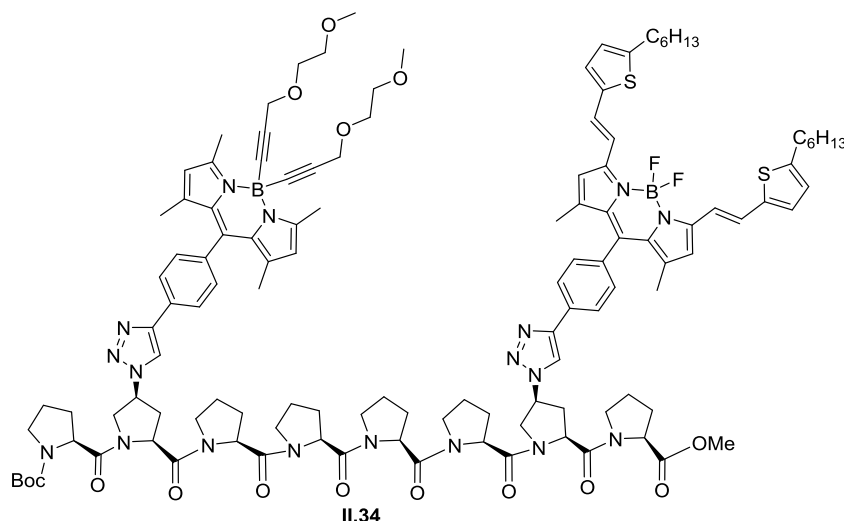
### Compound II.33



Compound **II.33** was prepared according to general procedure for peptide coupling (A) starting from **II.30** (44 mg, 41  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) and **II.16** (42 mg, 41  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) with EDCI (16 mg, 82  $\mu\text{mol}$ , 2 eq), DIEA (0,05 mL, 205  $\mu\text{mol}$ , 5 eq) and HOBt (9 mg, 61  $\mu\text{mol}$ , 1,5 eq) in 5 mL of anhydrous DCM. Column chromatography using

AcOEt/EtOH 7:3 as eluent afforded pure compound **II.33** (19 mg, 9  $\mu$ mol, 22 %) as a blue powder. **Both conformers:**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.27 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.10 – 8.02 (m, 2H), 7.99 – 7.92 (m, 2H), 7.41 – 7.30 (m, 6H), 7.08 – 6.97 (m, 2H), 6.74 – 6.70 (m, 2H), 6.56 (s, 2H), 6.00 (s, 2H), 5.71 – 5.59 (m, 1H), 5.57 – 5.40 (m, 1H), 5.08 – 4.90 (m, 2H), 4.85 – 4.35 (m, 8H), 4.21 (s, 4H), 3.94 – 3.72 (m, 5H), 3.72 – 3.62 (m, 10H), 3.59 – 3.52 (m, 8H), 3.37 (s, 6H), 3.14 – 2.98 (m, 2H), 2.89 – 2.77 (m, 4H), 2.73 (s, 6H), 2.63 – 2.52 (m, 1H), 2.50 – 2.39 (m, 2H), 2.32 – 1.92 (m, 30H), 1.47 – 1.44 (m, 9H), 1.41 (s, 6H), 1.35 – 1.28 (m, 12H), 0.96 – 0.81 (m, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 141.0, 129.6, 126.4, 121.7, 79.9, 71.9, 68.7, 59.8, 59.1, 31.7, 28.6, 22.7, 16.2, 16.0, 14.2. **HRMS (ESI):**  $m/z$  (%) 2136.0753  $\frac{[\text{M}+\text{H}]^+}{2}$  calcd for  $\text{C}_{117}\text{H}_{145}\text{B}_2\text{F}_2\text{N}_{17}\text{O}_{14}\text{S}_2$ ; found: 1068.0345.

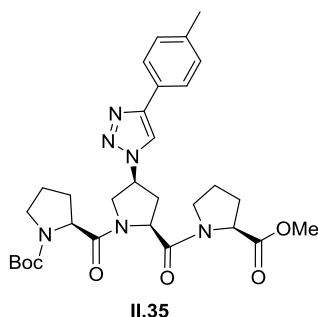
### Compound II.34



Compound **II.34** was prepared according to general procedure for peptide coupling (A) starting from **II.32** (42 mg, 36  $\mu$ mol, 1 eq) and **II.16** (46 mg, 36  $\mu$ mol, 1 eq) with EDCI (15 mg, 72  $\mu$ mol, 2 eq), DIEA (0.04 mL, 180  $\mu$ mol, 5 eq) and

HOBt (8 mg, 54  $\mu$ mol, 1.5 eq) in 5 mL of anhydrous DCM. Column chromatography using AcOEt/EtOH 7:3 as eluent afforded pure compound **II.34** (30 mg, 8  $\mu$ mol, 29 %) as a blue powder. **Both conformers:**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.28 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 – 7.94 (m, 4H), 7.39 – 7.30 (m, 6H), 7.05 – 6.98 (m, 2H), 6.73 – 6.69 (m, 2H), 6.56 (s, 2H), 6.01 (s, 2H), 5.64 (s, 1H), 5.59 – 5.28 (m, 1H), 5.04 – 4.95 (m, 2H), 4.84 – 4.43 (m, 9H), 4.21 (s, 4H), 3.97 – 3.73 (m, 5H), 3.71 – 3.64 (m, 9H), 3.64 – 3.59 (m, 3H), 3.60 – 3.53 (m, 8H), 3.37 (s, 6H), 3.18 – 2.97 (m, 2H), 2.86 – 2.79 (m, 4H), 2.74 (s, 6H), 2.14 – 1.68 (m, 31H), 1.45 (s, 9H), 1.42 (s, 6H), 1.36 – 1.30 (m, 12H), 1.25 (s, 6H), 0.92 – 0.88 (m, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 155.4, 140.3, 128.8, 126.4, 121.7, 79.9, 71.9, 68.7, 59.8, 59.1, 31.7, 31.6, 30.8, 29.8, 28.9, 28.6, 22.7, 16.2, 15.0, 14.2. **HRMS (ESI):**  $m/z$  (%) 2233.1280  $\frac{[\text{M}+\text{H}]^+}{2}$  calcd for  $\text{C}_{122}\text{H}_{152}\text{B}_2\text{F}_2\text{N}_{18}\text{O}_{15}\text{S}_2$ ; found: 1116.5606.

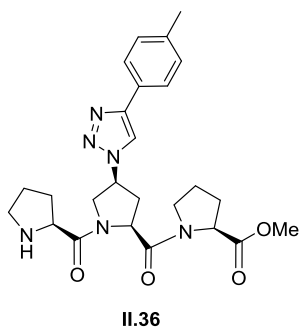
## Compound II.35



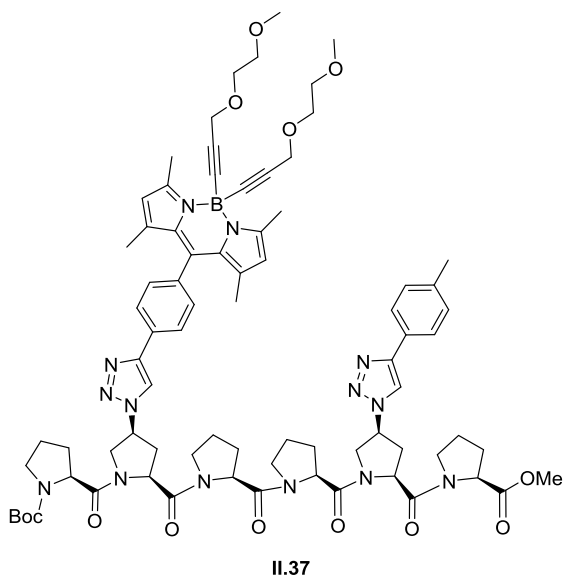
Compound **II.35** was prepared according to General procedure for 1-3dipolar cycloaddition (H) starting from **II.5** (0.32g, 0.32 mmol, 1 eq), p-tolylacetylene (0.038 g, 0.32 mmol, 1 eq) and CuBr.SMe<sub>2</sub> (0.007 g, 0.032 mmol, 0.1 eq) in 10 mL of anhydrous THF. Column chromatography using AcOEt/EP 8:2 as eluent afforded pure compound **II.35** (0.15 g, 0.30 mmol, 95 %) as a white powder.

**Both conformers:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.10 (s, 1H), 7.74 (d, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 2H), 7.19 (d, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 2H), 5.66 – 5.44 (m, 1H), 5.05 – 4.90 (m, 1H), 4.62 – 4.38 (m, 3H), 3.99 – 3.77 (m, 2H), 3.65/3.67 (2s, 3H, 70/30), 3.60 – 3.42 (m, 2H), 3.09 – 2.93 (m, 1H), 2.51 – 2.38 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.23 – 1.99 (m, 9H), 1.44/1.43 (2s, 9H, 75/25). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 172.6, 171.9, 171.4, 170.2, 170.0, 154.7, 153.7, 148.7, 138.1, 129.6, 129.5, 127.9, 125.8, 118.1, 117.9, 79.8, 58.9, 58.7, 58.6, 57.9, 57.0, 56.8, 52.7, 52.4, 47.0, 46.9, 46.7, 33.8, 30.0, 29.0, 28.9, 28.6, 28.6, 25.0, 24.4, 23.6, 21.4. IR (cm<sup>-1</sup>) = 2973, 1742, 1651, 1434, 1398, 1365, 1162, 1123, 1085, 1038, 974, 921, 819, 750, 519. HRMS (ESI): m/z (%) 581.3088 [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>30</sub>H<sub>41</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>; found: 581.3082.

## Compound II.36



Compound **II.36** was prepared according to General procedure for Boc deprotection (K): starting from **II.35** (97 mg, 1.7 mmol, 1 eq) and BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> (0.1 mL, 5.0 mmol, 3 eq) in 10 mL of anhydrous DCM. After completion of the reaction, crude was concentrated and dissolved in DCM. Organic layer was washed with H<sub>2</sub>O and NaHCO<sub>3</sub> and aqueous layer was extracted with DCM. The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtrate and evaporate to afford pure compound **II.26** (76 mg, 1.6 mmol, 95 %) as a pure white powder. **Both conformers:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.08/8.06 (2s, 1H, 83/17), 7.73 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (d, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 2H), 5.57 – 5.42 (m, 1H), 4.99 – 4.86 (m, 1H), 4.62 – 4.55 (m, 1H), 4.49 – 4.40 (m, 1H), 3.99 – 3.78 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.62 – 3.57 (m, 2H), 3.18 – 3.08 (m, 1H), 2.99 – 2.79 (m, 1H), 2.49 – 2.41 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.26 – 1.71 (m, 9H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 172.52, 169.87, 148.66, 138.15, 129.53, 127.76, 125.78, 118.19, 58.93, 58.24, 56.91, 52.41, 52.35, 46.90, 33.83, 28.88, 24.98, 21.36.



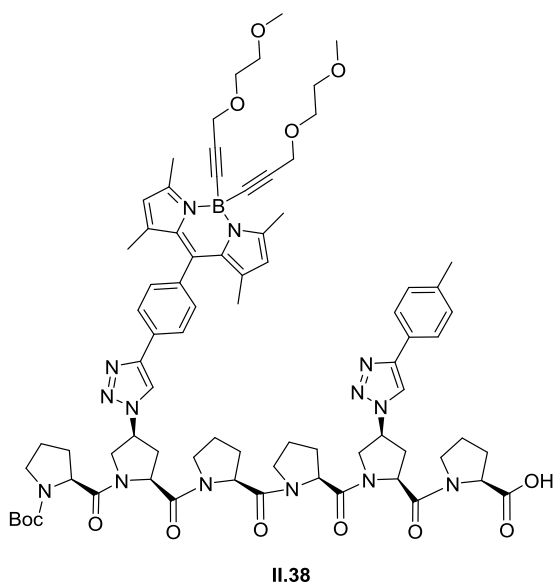
### Compound II.37

Compound **II.37** was prepared according to general procedure for peptide coupling (A) starting from **II.14** (160 mg, 0.16 mmol, 1 eq) and **II.36** (78 mg, 0.16 mmol, 1 eq) with EDCI (61 mg, 0.32 mmol, 2 eq), DIEA (0.15 mL, 0.8 mmol, 5 eq) and HOBT (32 mg, 0.24 mmol, 1.5 eq) in 5 mL of anhydrous DCM. Column chromatography using AcOEt/EtOH 7:3 as eluent afforded pure compound **II.37** (125 mg, 0.09  $\mu$ mol, 54 %) as a red powder. **Both**

**conformers:**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.23 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (d,  $^3J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.73 (d,  $^3J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d,  $^3J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (d,  $^3J$  = 8.0 Hz, 2H), 5.93/6.00 (2s, 2H, 90/10), 5.52 – 5.41 (m, 2H), 5.00 – 4.89 (m, 2H), 4.80 – 4.38 (m, 8H), 4.18 (s, 4H), 3.97 – 3.69 (m, 6H), 3.66 – 3.61 (m, 7H), 3.60 – 3.55 (m, 2H), 3.54 – 3.52 (m, 4H), 3.35 (s, 6H), 3.05 – 2.96 (m, 2H), 2.69 (s, 6H), 2.59 – 2.53 (m, 1H), 2.43 – 2.37 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.14 – 1.94 (m, 16H), 1.44/1.43 (2s, 9H, 71/29), 1.33 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 172.5, 171.4, 170.5, 170.2, 169.8, 169.7, 155.3, 154.7, 148.7, 147.6, 140.9, 138.0, 135.5, 129.6, 129.5, 128.9, 127.9, 126.2, 125.8, 121.7, 119.2, 118.2, 79.8, 71.8, 68.6, 59.7, 59.0, 58.9, 58.7, 58.5, 58.4, 58.2, 57.8, 57.1, 57.0, 52.4, 47.0, 46.7, 33.8, 30.4, 29.8, 29.1, 28.8, 28.6, 28.0, 27.8, 25.0, 24.9, 24.8, 24.4, 21.4, 16.1, 14.9.

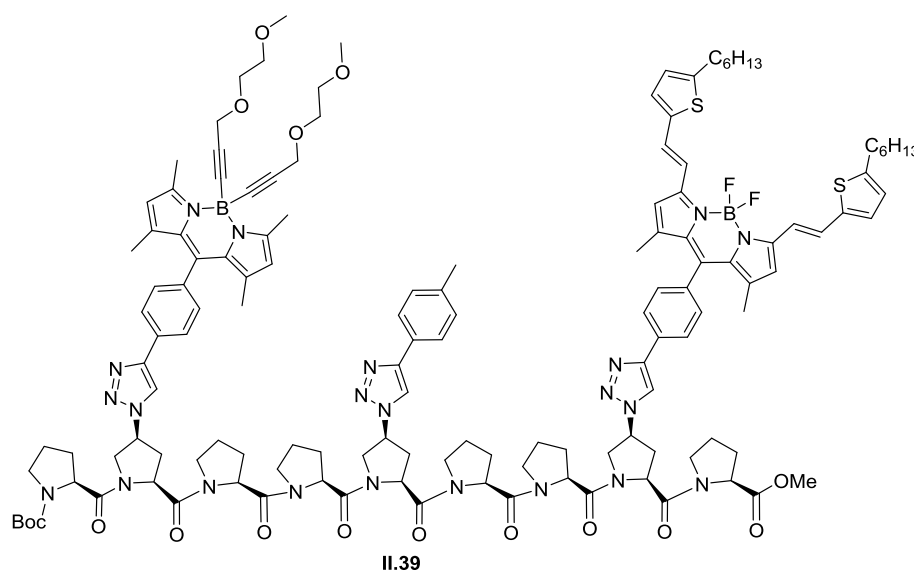
### Compound II.38

Compound **II.38** was prepared according to general procedure for saponification of methyl ester (C) starting from **II.37** (63 mg, 43  $\mu$ mol, 1 eq) with NaOH (5 mg, 108  $\mu$ mol, 2.5 eq) in THF/MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  : v/v/v : 4/4/1 mL. Evaporation to dryness of organic phases afforded the pure compound **II.38** (62 mg, 43  $\mu$ mol, 99 %) as a red powder. **Both conformers:**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.26 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91 (d,  $^3J$  = 7.4 Hz, 2H), 7.66 (d,  $^3J$  = 6.3 Hz, 2H), 7.30 (d,  $^3J$  =



7.2 Hz, 2H), 7.14 (d,  $^3J = 6.6$  Hz, 2H), 5.94/6.00 (s, 2H, 91/09), 5.45 – 5.29 (m, 1H), 5.27 – 5.12 (m, 1H), 5.05 – 4.27 (m, 9H), 4.18 (s, 4H), 3.97 – 3.71 (m, 4H), 3.69 – 3.61 (m, 7H), 3.58 – 3.50 (m, 7H), 3.34 (s, 6H), 3.04 – 2.84 (m, 1H), 2.70 (s, 6H), 2.56 – 2.37 (m, 1H), 2.35 – 2.28 (m, 3H), 2.19 – 1.78 (m, 18H), 1.44/1.43 (s, 9H, 66/33), 1.33 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 155.4, 141.0, 129.7, 129.6, 129.0, 126.3, 125.8, 121.7, 114.2, 90.8, 79.8, 71.9, 68.6, 59.8, 58.9, 47.0, 32.0, 30.0, 29.7, 29.3, 28.6, 23.0, 21.5, 16.2, 15.3, 14.9, 14.2$ .

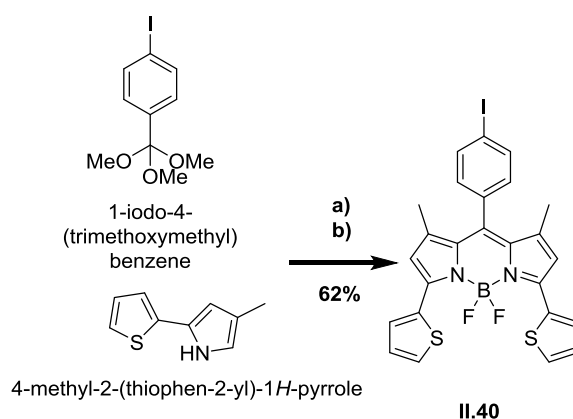
### Compound II.39



Compound **II.39** was prepared according to general procedure for peptide coupling (A) starting from **II.38** (32 mg, 22  $\mu\text{mol}$ , 1 eq), **II.16** (24 mg, 22  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) with EDCI (9 mg, 44  $\mu\text{mol}$ , 2 eq), DIEA

(0.018  $\mu\text{L}$ , 110  $\mu\text{mol}$ , 5 eq) and HOBt (5 mg, 33  $\mu\text{mol}$ , 1.5 eq) in 5 mL of anhydrous DCM. Column chromatography using AcOEt/EtOH 6:4 as eluent afforded pure compound **II.39** (17 mg, 7  $\mu\text{mol}$ , 31 %) as a blue powder. **Both conformers:**  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.23 - 8.21$  (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 2H), 7.94 (d,  $^3J = 8.1$  Hz, 2H), 7.71 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 2H), 7.44 – 7.30 (m, 9H), 7.08 (d,  $^3J = 7.9$  Hz, 2H), 7.04 (d,  $^3J = 3.6$  Hz, 2H), 6.72 (d,  $^3J = 3.3$  Hz, 2H), 6.57 (s, 2H), 5.95 – 5.89 (m, 2H), 5.69 – 5.54 (m, 1H), 5.55 – 5.40 (m, 1H), 5.38 – 5.24 (m, 1H), 5.02 – 4.94 (m, 2H), 4.87 – 4.61 (m, 5H), 4.60 – 4.36 (m, 3H), 4.35 – 4.24 (m, 1H), 4.19 (s, 4H), 3.97 – 3.72 (m, 5H), 3.71 – 3.61 (m, 12H), 3.59 – 3.51 (m, 9H), 3.36 (s, 6H), 3.31 – 3.22 (m, 1H), 3.04 – 2.93 (m, 2H), 2.83 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 4H), 2.66 (s, 6H), 2.59 – 2.48 (m, 2H), 2.40 – 2.28 (m, 1H), 2.27 – 2.12 (m, 6H), 2.10 (s, 3H), 2.07 – 1.91 (m, 17H), 1.90 – 1.77 (m, 1H), 1.75 – 1.65 (m, 4H), 1.48 (s, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.41 (s, 6H), 1.36 – 1.33 (m, 12H), 0.92 – 0.88 (m, 6H). **NO signals from**  $^{13}\text{C}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). **HRMS (ESI):**  $m/z$  (%) 2487.2448  $\frac{[M+H]^+}{2}$  calcd for  $\text{C}_{135}\text{H}_{165}\text{B}_2\text{F}_2\text{N}_{22}\text{O}_{16}\text{S}_2$ ; found: 1243.6176.

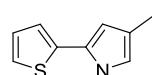
## Compound II.40



Synthesis of compound **II.40**. a) orthoformiate (1 eq.) pyrrole (2 eq), TFA (1 eq), DCM, r.t., 2h30 b) Et<sub>3</sub>N (6 eq), BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> (8 eq), DCM, r.t., 15h.

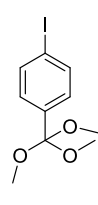
## Pyrrole synthesis

2-Propen-1-amine, N-[1-(2-thienyl)ethylidene] was obtained according literature<sup>88</sup> from Ethanone and 2-Propen-1-amine which were commercially available.



1H-Pyrrole, 4-methyl-2-(2-thienyl) was obtained by reaction of imine (3.2 g, 19.3 mmol, 1 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.44 g, 1.9 mmol, 0.1 eq.) and TBAB (12.93 g, 58 mmol, 3 eq.) dissolved in 40 mL of anhydrous DMSO in the presence of molecular sieve. Reaction mixture was bubbled in O<sub>2</sub>. Then mixture was stirred for 96 h at room temperature. Then crude mixture was filtrated with celite using AcOEt. Filtrate was washed with NaHCO<sub>3</sub>. Then Aqueous layers were extracted with AcOEt. Organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub> and filtrated. Column chromatography of the crude using EP/CHCl<sub>3</sub> 7:3 afforded the pure 1H-Pyrrole, 4-methyl-2-(2-thienyl) (1,93 g, 11,6 mmol, 62 %) as a pink powder. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.03 (sl, 1H), 7.14 – 7.10 (m, 1H), 7.02 – 6.98 (m, 2H), 6.59 – 6.55 (m, 1H), 6.29 – 6.24 (m, 1H), 2.13 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 136.6, 127.7, 126.7, 122.5, 120.72, 120.68, 116.5, 108.3, 12.0.

## Orthoformiate synthesis

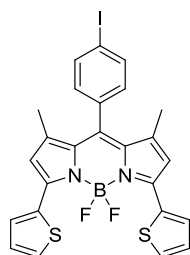


Synthesis was performed according to literature<sup>87</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.77 – 7.69 (m, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 3.13 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 137.34, 136.53, 129.71, 114.73, 95.22, 49.83. HRMS (ESI): m/z (%) 330.9807 [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>INaO<sub>3</sub> ; found: 330.9776.



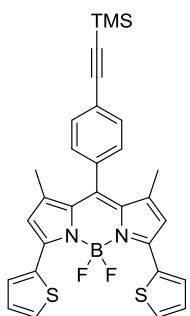
## BODIPY synthesis



II.40

p-Iodo-benzoyl methylformiate (0.98 g, 3.2 mmol, 1 eq) and pyrrole (1.04 g, 6.4 mmol, 2 eq) were dissolved in 50 mL of anhydrous DCM. Then TFA (3.15 mL, 3.18 mmol, 1 eq) is added to solution and the mixture was stirring for 2.5 h. Then solution was washed with NaHCO<sub>3</sub> (50 mL), water (50 mL) and extracted with DCM. Organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtrated, evaporated and dry to neat during 5 hours. Then crude was dissolved in 50 mL of anhydrous DCM and Et<sub>3</sub>N (2.2 mL, 15.8 mmol, 6 eq) was added followed by BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> (3.2 mL, 25 mmol, 8 eq). The mixture was stirring for 18 h. Then solution was washed with NaHCO<sub>3</sub> (50 mL), water (50 mL) and extracted with DCM. Organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtrated and evaporated. Column chromatography using EP/CHCl<sub>3</sub> 5:5 as eluent afforded pure compound **II.40** (1.10 g, 2 mmol, 63 %) as a blue powder. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.16 (dd, <sup>3</sup>J = 3.9, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, 2H), 7.89 (d, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (dd, <sup>3</sup>J = 5.1, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, 2H), 7.17 (dd, <sup>3</sup>J = 5.1, <sup>4</sup>J = 3.9 Hz, 2H), 7.12 (d, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, 2H), 6.55 (s, 2H), 1.48 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 148.5, 142.4, 138.6, 134.8, 134.2, 131.43, 131.37, 131.3, 130.5, 129.1, 122.9, 95.1, 15.1. HRMS (ESI): m/z (%) 586.0017 [M]<sup>+</sup> calcd for C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>BF<sub>2</sub>IN<sub>2</sub>S<sub>2</sub>; found:586.0011.

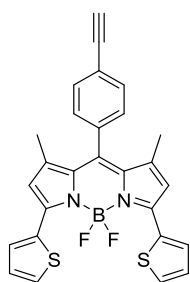
## Compound II.41



II.41

Compound **II.41** was prepared according to general procedure for Sonogashira Coupling (F) starting from **II.40** (0.226 g, 0.39 mmol, 1 eq) and Trimethylsilylacetylene (0.11 mL, 0.78 mmol, 2 eq) with Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.027 g, 0.04 mmol, 0.1 eq) and CuI (0.005 g, 0.04 mmol, 0.1 eq) in 20 mL of THF/Et<sub>3</sub>N 1:1. Column chromatography using EP/AcOEt 95:05 as eluent afforded pure compound **II.41** (0.226 g, 0.39 mmol, 99 %) as a blue powder. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.17 (d, <sup>3</sup>J = 3.3 Hz, 2H), 7.64 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, 2H), 7.30 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 2H), 7.17 (dd, <sup>3</sup>J = 4.9, <sup>4</sup>J = 4.0 Hz, 2H), 6.53 (s, 2H), 1.45 (s, 6H), 0.30 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 148.2, 142.4, 139.6, 135.3, 134.1, 133.3, 132.8, 131.2, 131.13, 131.07, 128.90, 128.85, 128.5, 124.2, 122.6, 104.1, 96.0, 53.4, 14.9, -0.1. HRMS (ESI): m/z (%) 595.1083 [M + K]<sup>+</sup> calcd for C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>BF<sub>2</sub>KN<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Si; found: 595.1051.

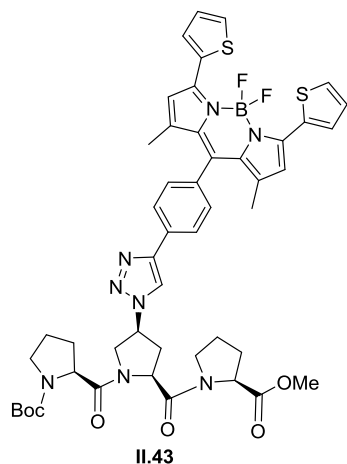
## Compound II.42



II.42

Compound **II.42** was prepared according to general procedure for TMS déprotection (G) starting from **II.41** (0.214 g, 0.38 mmol, 1 eq) and  $K_2CO_3$  (0.265 g, 1.93 mmol, 5 eq) in THF/MeOH/H<sub>2</sub>O : 10/10/2 mL. Column chromatography using EP/DCM 5:5 as eluent afforded pure compound **II.42** (0.183 g, 0.38 mmol, 99 %) as a blue powder.  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 8.17 (dd,  $^3J$  = 3.9,  $^4J$  = 1.0 Hz, 2H), 7.67 (d,  $^3J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (dd,  $^3J$  = 5.1,  $^4J$  = 1.0 Hz, 2H), 7.34 (d,  $^3J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (dd,  $^3J$  = 5.1,  $^4J$  = 3.9 Hz, 2H), 6.54 (s, 2H), 3.20 (s, 1H), 1.46 (s, 6H).  $^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 148.5, 142.5, 139.5, 135.9, 134.2, 133.4, 133.1, 131.4, 131.34, 131.28, 129.09, 129.05, 128.8, 123.3, 122.8, 83.0, 78.9, 15.0. HRMS (ESI):  $m/z$  (%) 484.1050  $[M]^+$  calcd for  $C_{27}H_{19}BF_2N_2S_2$ ; found: 484.1051.

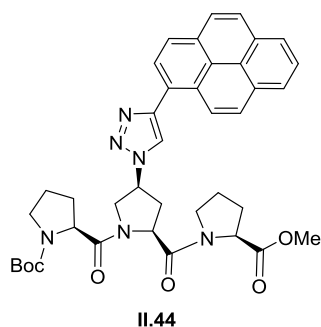
## Compound II.43



II.43

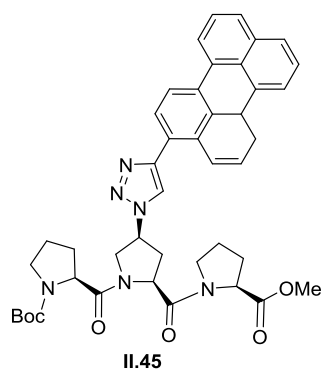
Compound **II.43** was prepared according to General procedure for 1,3-dipolar cycloaddition (H) starting from **II.5** (0.06 g, 0.17 mmol, 1 eq), **II.42** (0.06 g, 0.17 mmol, 1 eq) and  $CuBr \cdot SMe_2$  (0.003 g, 0.017 mmol, 0.1 eq) in 5 mL of anhydrous THF. Column chromatography using AcOEt as eluent afforded pure compound **II.43** (0.11 g, 0.16 mmol, 95 %) as a blue powder. Both conformers:  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 8.30 (s, 1H), 8.18 – 8.13 (m, 2H), 8.11 – 8.03 (m, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.20 – 7.11 (m, 2H), 6.52 (s, 2H), 5.68 – 5.50 (m, 1H), 5.08 – 4.95 (m, 1H), 4.66 – 4.47 (m, 3H), 3.97 – 3.78 (m, 2H), 3.68/3.70 (2s, 3H, 78/22), 3.62 – 3.39 (m, 3H), 3.13 – 3.01 (m, 1H), 2.48 – 2.22 (m, 2H), 2.09 – 1.79 (m, 7H), 1.47 (s, 6H), 1.45/1.43 (2s, 9H, 67/33).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 172.7, 171.5, 170.4, 154.8, 148.3, 142.6, 135.0, 134.3, 133.6, 131.7, 131.2, 129.1, 129.0, 128.9, 126.7, 122.7, 119.3, 79.9, 59.2, 58.9, 57.9, 57.2, 53.2, 52.4, 47.0, 33.8, 29.0, 28.6, 25.0, 24.4, 15.0. IR ( $cm^{-1}$ ) = 2957, 2103, 1739, 1651, 1535, 1484, 1435, 1408, 1363, 1328, 1300, 1162, 1127, 1082, 1049, 992, 902, 852, 789, 699, 508. HRMS (ESI):  $m/z$  (%) 949.3512  $[M + H]^+$  calcd for  $C_{48}H_{52}BF_2N_8O_6S_2$ ; found: 945.3515.

## Compound II.44



Compound **II.44** was prepared according to General procedure for 1,3-dipolar cycloaddition (I) starting from **II.5** (0.10 g, 0.21 mmol, 1 eq) and pyrene-alkyne (0.05 g, 0.21 mmol, 1 eq) with CuI (0.007 g, 0.032 mmol, 0.15 eq) and DIEA (0.07 mL, 0.42 mmol, 2 eq) in 5 mL of anhydrous CH<sub>3</sub>CN. Column chromatography using AcOEt/EtOH 95:5 as eluent afforded compound **II.44** (0.12 g, 0.17 mmol, 80 %) as a yellow powder. **Both conformers:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.80 – 8.69 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.29 – 8.25 (m, 1H), 8.22 – 8.17 (m, 3H), 8.16 – 8.12 (m, 1H), 8.11 – 8.06 (m, 2H), 8.05 – 8.00 (m, 1H), 5.72 – 5.57 (m, 1H), 5.06 – 4.96 (m, 1H), 4.76 – 4.61 (m, 1H), 4.61 – 4.51 (m, 2H), 4.13 – 4.04 (m, 1H), 3.90 – 3.80 (m, 1H), 3.64 – 3.52 (m, 2H), 3.44/3.46 (2s, 3H, 74/26), 3.16 – 3.06 (m, 1H), 2.65 – 2.49 (m, 1H), 2.26 – 2.18 (m, 1H), 2.15 – 1.80 (m, 8H), 1.47/1.47 (2s, 9H, 70/30). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 172.6, 171.5, 170.2, 154.8, 148.4, 131.5, 131.1, 128.7, 128.4, 128.0, 127.5, 127.4, 126.2, 125.5, 125.3, 125.2, 124.9, 121.8, 79.9, 66.0, 59.0, 58.9, 58.0, 57.1, 53.6, 52.8, 52.4, 47.0, 46.9, 33.9, 31.1, 29.1, 28.9, 28.6, 25.0, 24.4, 15.4. IR (cm<sup>-1</sup>) = 2972, 2878, 2050, 1741, 1650, 1410, 1365, 1328, 1245, 1196, 1160, 1086, 1050, 1030, 964, 920, 888, 848, 818, 769, 724, 682, 614, 511, 477, 461. HRMS (ESI): m/z (%) 691.3244 [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>39</sub>H<sub>43</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>; found: 691.3204.

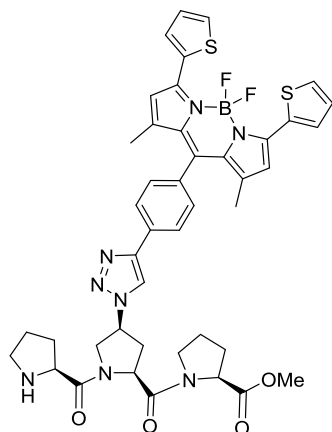
## Compound II.45



Compound **II.45** was prepared according to General procedure for 1,3-dipolar cycloaddition (I) starting from **II.5** (0.10 g, 0.21 mmol, 1 eq) and perylene-alkyne (0.06 g, 0.21 mmol, 1 eq) with CuI (0.007 g, 0.032 mmol, 0.15 eq) and DIEA (0.07 mL, 0.42 mmol, 2 eq) in 5 mL of anhydrous CH<sub>3</sub>CN. Column chromatography using AcOEt/EtOH 98:02 as eluent afforded pure compound **II.45** (0.10 g, 0.13 mmol, 63 %) as a yellow powder. **Both conformers:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.39 – 8.10 (m, 6H), 7.79 – 7.61 (m, 3H), 7.56 – 7.39 (m, 3H), 5.66 – 5.45 (m, 1H), 5.04 – 4.89 (m, 1H), 4.73 – 4.46 (m, 3H), 4.12 – 3.96 (m, 1H), 3.61 – 3.51 (m, 1H), 3.48/3.49 (2s, 3H, 66/34), 3.42 – 3.34 (m, 1H), 3.13 – 2.97 (m, 1H), 2.64 – 2.42 (m, 1H), 2.23 – 1.78 (m, 10H), 1.47/1.45 (2s, 9H, 74/26). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 172.6, 171.9, 171.4, 170.1, 169.9, 154.73, 153.66, 134.7, 132.3, 131.7, 131.4, 131.0, 129.1, 128.6, 128.1, 127.9, 127.2, 126.73, 126.67, 125.7, 120.6, 120.5,

119.9, 79.8, 79.7, 65.9, 58.8, 58.0, 57.9, 56.9, 56.7, 52.6, 52.3, 47.0, 46.8, 33.8, 30.0, 29.0, 28.8, 28.6, 24.9, 24.4, 23.6, 15.4. **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3445, 2971, 1739, 1651, 1408, 1365, 1160, 1085, 1050, 921, 849, 765, 716, 682. **HRMS (ESI):**  $m/z$  (%) 742.3479  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{43}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_6$ ; found: 742.3426.

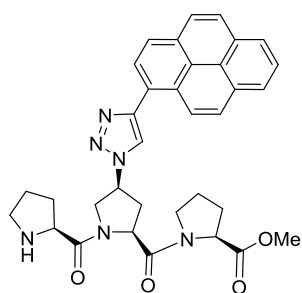
### Compound II.46



II.46

Compound **II.46** was prepared according to General procedure for Boc deprotection (K): starting from **II.43** (36 mg, 38  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) and  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0.02 mL, 189  $\mu\text{mol}$ , 5 eq) in 6 mL of anhydrous DCM. After completion of the reaction, crude was concentrated and dissolved in DCM and washed with  $\text{H}_2\text{O}$  and  $\text{NaHCO}_3$ . The aqueous layers were extracted with DCM and dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtrated and evaporated to afford pure compound **II.46** (30 mg, 36  $\mu\text{mol}$ , 95 %) as a blue powder. **Both conformers:**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.22 (s, 1H), 8.10 (d,  $^3J$  = 3.6 Hz, 2H), 8.01 (d,  $^3J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (d,  $^3J$  = 5.0 Hz, 2H), 7.33 (d,  $^3J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.13 – 7.04 (m, 2H), 6.47 (s, 2H), 5.56 (s, 1H), 5.04 – 4.89 (m, 1H), 4.62 – 4.43 (m, 2H), 4.19 – 4.09 (m, 1H), 3.92 – 3.69 (m, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.61 – 3.53 (m, 3H), 3.04 – 2.91 (m, 1H), 2.54 – 2.42 (m, 1H), 2.31 – 2.06 (m, 4H), 1.94 – 1.74 (m, 4H), 1.42 (s, 6H).

### Compound II.47

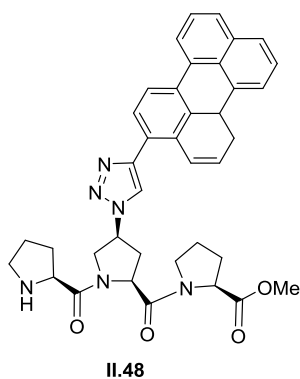


II.47

Compound **II.47** was prepared according to General procedure for Boc deprotection (J) starting from **II.44** (48 mg, 70  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) and TFA (0.26 mL, 3.5 mmol, 50 eq) in 6 mL of anhydrous DCM. After completion of the reaction, crude was concentrated and dissolved in DCM and washed with  $\text{H}_2\text{O}$  and  $\text{NaHCO}_3$ . Then aqueous layers were extracted with DCM and dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtrated and evaporated to afford pure compound **II.47** (38 mg, 65  $\mu\text{mol}$ , 92 %) as a pure yellow powder. **Both conformers:**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.75 – 8.60 (m, 1H), 8.29 – 7.92 (m, 9H), 5.73 – 5.26 (m, 1H), 5.10 – 4.67 (m, 2H), 4.67 – 4.43 (m, 2H), 4.10 – 3.58 (m, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.43 – 3.30 (m, 1H), 3.30 – 2.75 (m, 1H), 2.64 – 2.27 (m, 1H), 2.24 – 1.67 (m, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 172.6, 172.3, 170.1, 168.8, 165.6, 148.2, 148.0, 131.4, 129.8, 128.4, 128.0, 127.4, 127.3, 126.2, 125.5, 125.3, 125.1, 124.9,

122.4, 66.0, 59.0, 52.4, 28.8, 24.9, 15.4. **HRMS (ESI):** m/z (%) 591.2720 [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>; found: 591.2751.

### Compound II.48

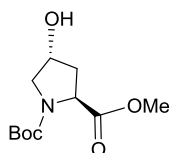


Compound **II.48** was prepared according to General procedure for Boc deprotection (J): starting from **II.45** (30 mg, 41  $\mu$ mol, 1 eq) and TFA (0,16 mL, 2 mmol, 50 eq) in 6 mL of anhydrous DCM. After completion of the reaction, crude was concentrated and dissolved in DCM and was washed with H<sub>2</sub>O and NaHCO<sub>3</sub>. Then aqueous layers were extracted with DCM and dried over MgSO<sub>4</sub>, filtrated and evaporated to afford pure compound **II.48** (23 mg, 37  $\mu$ mol, 92 %) as a pure yellow powder. **Both conformers:** **<sup>1</sup>H NMR (500 MHz,**

**CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  = 10.71 (sl, 1H), 8.10 – 7.98 (m, 6H), 7.62 – 7.58 (m, 2H), 7.56 – 7.53 (m, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 3H), 5.45 – 5.30 (m, 1H), 4.96 – 4.72 (m, 2H), 4.54 – 4.45 (m, 2H), 4.11 – 4.02 (m, 1H), 3.72 – 3.67 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.48 – 3.39 (m, 2H), 3.11 – 2.99 (m, 1H), 2.65 – 2.57 (m, 1H), 2.53 – 2.45 (m, 1H), 2.37 – 2.22 (m, 1H), 2.21 – 2.18 (m, 1H), 2.10 – 1.92 (m, 6H). **<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  = 172.2, 168.9, 167.3, 147.0, 146.2, 134.6, 132.3, 132.2, 131.5, 131.0, 130.7, 129.0, 128.4, 128.4, 128.2, 128.1, 127.3, 126.74, 126.67, 126.4, 125.0, 122.7, 120.74, 120.66, 119.8, 59.2, 58.1, 57.4, 52.5, 51.9, 47.2, 46.9, 33.3, 32.1, 31.1, 29.8, 29.5, 28.8, 28.7, 24.9, 24.8, 22.8. **HRMS (ESI):** m/z (%) 642.2955 [M ]<sup>+</sup> calcd for C<sub>38</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>; found: 642.2912.

## Chapter III : Towards compounds having a large majority conformation

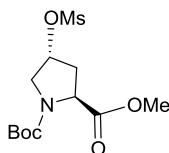
### Compound III.1



III.1

Commercially available **Both conformers:**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 4.67 - 4.20$  (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.67 - 3.40 (m, 2H), 2.47 - 2.19 (m, 1H), 2.15 - 1.98 (m, 1H), 1.41/1.46 (2s, 9H, 66/44).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 212.7, 173.7, 80.5, 69.8, 58.0, 54.9, 52.2, 39.3, 28.4$ .

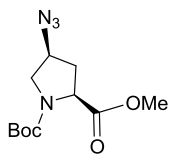
### Compound III.2



III.2

Compound **III.2** was prepared according to general procedure for Mesylation (D) starting from **III.1** (1.2 g, 5.0 mmol, 1 eq) with  $\text{MsCl}$  (0.5 mL, 6.5 mmol 1.3 eq) and distilled  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.8 mL, 19.8 mmol, 4 eq) in 10 mL of anhydrous DCM. Evaporation to dryness of organic phases afforded the pure compound **III.2** (1.53g, 4.74 mmol, 95%) as a yellow powder. ( $R_f=0.4$ , EP/AcOEt 8:2, Ninhydrine) **Both conformers:**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 5.36 - 5.17$  (m, 1H), 4.55 - 4.32 (m, 1H), 3.93 - 3.81 (m, 1H), 3.80 - 3.68 (m, 4H), 3.04 (s, 3H), 2.70 - 2.51 (m, 1H), 2.32 - 2.19 (m, 1H), 1.40/1.44 (2s, 9H, 62/38).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 172.5, 172.3, 153.7, 153.1, 80.7, 77.9, 77.7, 57.2, 56.9, 52.3, 52.1, 52.0, 38.6, 38.5, 37.3, 36.1, 28.1, 28.0$ .

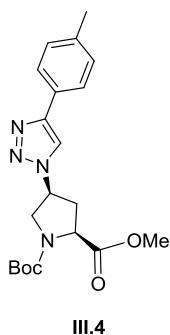
### Compound III.3



III.3

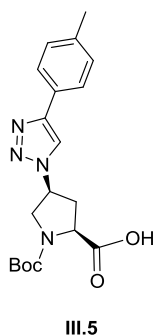
Compound **III.3** was prepared according to General procedure for Azidation (E) starting from **III.2** (1.50 g, 4.7 mmol, 1 eq) with  $\text{NaN}_3$  (0.60 g, 9.4 mmol, 2 eq) in 10 mL of DMF. Column chromatography using EP/AcOEt 8:2 as eluent afforded pure compound **III.3** (1.23 g, 4.7 mmol, 99 %) as a white powder. **Both conformers:**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 4.51 - 4.28$  (m, 1H), 4.18 - 4.11 (m, 1H), 3.76(s, 3H), 3.74 - 3.62 (m, 1H), 3.58 - 3.40 (m, 1H), 2.58 - 2.36 (m, 1H), 2.26 - 2.12 (m, 1H), 1.35/1.41 (2s, 9H, 61/39).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 172.1, 171.8, 153.8, 153.3, 80.4, 59.1, 58.1, 57.6, 57.2, 52.1, 51.1, 50.7, 35.8, 34.9, 28.1$ .

### Compound III.4



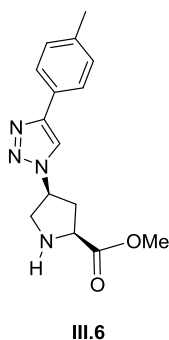
Compound **III.4** was prepared according to General procedure for 1,3-dipolar cycloaddition (H) starting from **III.3** (3.8 g, 14 mmol, 1 eq), p-tolylactetylene (1.6 g, 1.78 mL, 14 mmol, 1 eq) and CuBrSMe<sub>2</sub> (0.29 g, 1.4 mmol, 0.1 eq) in 20 mL of anhydrous THF. Column chromatography using DCM/AcOEt 9:1 as eluent afforded pure compound **III.4** (4.75 g, 12 mmol, 88 %) as a white powder. **Both conformers:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.91 (s, 1H), 7.72(d, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 2H), 7.24 (d, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 2H), 5.34 – 5.15 (m, 1H), 4.62 – 4.41 (m, 1H), 4.26 – 4.13 (m, 1H), 4.01 – 3.83 (m, 1H), 3.69/3.72 (2s, 3H, 66/34), 3.05 – 2.90 (m, 1H), 2.74 – 2.49 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.44/1.47 (2s, 9H, 61/39). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 172.3, 138.3, 129.7, 125.5, 81.2, 57.8, 52.5, 51.5, 36.4, 35.5, 28.3, 21.4. IR (cm<sup>-1</sup>) = 3135, 2981, 1748, 1701, 1497, 1479, 1449, 1438, 1401, 1363, 1319, 1264, 1242, 1200, 1172, 1152, 1120, 1099, 1080, 1046, 987, 975, 927, 903, 875, 830, 808, 779, 764, 723, 694, 655, 564, 519, 504. . **HRMS (ESI):** m/z (%) 387.2032 [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> ; found: 387.2038.

### Compound III.5



Compound **III.5** was prepared according to general procedure for saponification of methyl ester (C) starting from **III.4** (1.07 g, 2.8 mmol, 1 eq) with NaOH (0.28 g, 7 mmol, 2.5 eq.) in THF/MeOH/H<sub>2</sub>O : 8/8/2 mL. Evaporation to dryness of organic phases afforded the pure compound **III.5** (0.98 g, 2.7 mmol, 95 %) as a white powder. **Both conformers:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 8.38 (s, 1H), 7.69 (d, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 2H), 7.25 (d, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 2H), 5.37 – 5.20 (m, 1H), 4.53 – 4.39 (m, 1H), 4.24 – 4.12 (m, 1H), 3.98 – 3.88 (m, 1H), 3.10 – 2.97 (m, 1H), 2.77 – 2.63 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.46/1.50 (2s, 9H, 67/33). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, MeOD) δ = 149.1, 139.5, 130.6, 128.8, 126.7, 121.0, 82.2, 58.8, 52.1, 36.9, 36.1, 28.7, 28.5, 21.3. IR (cm<sup>-1</sup>) = 3675, 2972, 1730, 1633, 1498, 1477, 1435, 1393, 1368, 1333, 1299, 1227, 1157, 1079, 1067, 1036, 1020, 997, 973, 931, 916, 863, 828, 798, 782, 760, 724, 667, 656, 615, 565, 516, 495, 462. **HRMS (ESI):** m/z (%) 373.1876 [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> ; found: 373.1836.

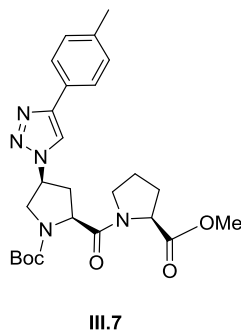
### Compound III.6



Compound **III.6** was prepared according to General procedure for Boc deprotection (K) : starting from **III.4** (0.33 g, 0.82 mmol, 1 eq) and  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0.5 mL, 4.12 mmol, 5 eq) in 5 mL of anhydrous DCM. After completion of the reaction, crude was concentrated and dissolved in DCM. Organic layer was washed with  $\text{H}_2\text{O}$  and  $\text{NaHCO}_3$  and aqueous layers were extracted with DCM. The organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtrated and evaporated to afford pure compound **III.6** (0.22 mg, 0.78 mmol, 95 %) as a pure white powder.

**Both conformers:**  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.90 (s, 1H), 7.71 (d,  $^3J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.22 (d,  $^3J$  = 7.9 Hz, 2H), 5.20 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.47 (m, 2H), 2.37 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 174.0, 148.3, 138.1, 129.6, 127.9, 125.8, 118.0, 60.3, 59.3, 53.7, 52.6, 36.6, 21.4. **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3229, 3104, 2946, 1739, 1615, 1497, 1438, 1384, 1335, 1306, 1294, 1260, 1212, 1203, 1171, 1100, 1076, 1043, 1023, 978, 908, 854, 817, 724, 698, 522, 484. **HRMS (ESI):**  $m/z$  (%) 287.1508  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2$  ; found: 287.1474.

### Compound III.7

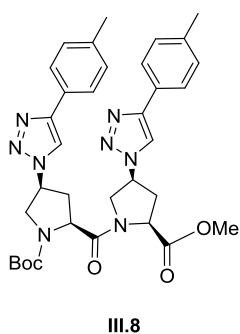


Compound **III.7** was prepared according to general procedure for peptide coupling (A) starting from **III.5** (0.60 g, 1.61 mmol, 1 eq) and  $\text{HN}(\text{Pro})\text{COOMe}$  (0.27 g, 1.61 mmol, 1 eq) with EDCI (0.62 g, 3.22 mmol, 2 eq), DIEA (1.4 mL, 8.01 mmol, 5 eq) and HOBT (0.33 g, 2.41 mmol, 1.5 eq) in 10 mL of anhydrous DCM. Column chromatography using EP/AcOEt 8:2 as eluent afforded pure compound **III.7** (0.43 g, 0.89 mmol, 56 %) as a white powder. **Both conformers:**  $^1\text{H NMR}$  (400

**MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.16/8.12 (2s, 1H, 69/31), 7.75 (d,  $^3J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (d,  $^3J$  = 7.8 Hz, 2H), 5.46 (m, 1H), 4.70 (m, 2H), 4.29 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.18 – 3.00 (m, 1H), 2.42 – 2.34 (m, 4H), 2.22 (m, 1H), 2.01 (m, 3H), 1.46/1.42 (2s, 9H, 68/32).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 172.7, 170.7, 154.2, 148.8, 138.0, 129.5, 128.0, 125.8, 118.1, 81.0, 59.0, 58.2, 56.8, 53.0, 52.4, 46.8, 35.3, 28.9, 28.5, 25.1, 21.4. **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2973, 1755, 1744, 1706, 1656, 1497, 1435, 1402, 1366, 1346, 1300, 1248, 1219, 1196, 1169, 1153, 1109, 1075, 1044, 886, 832, 796, 767, 758, 515. **HRMS (ESI):**  $m/z$  (%) 484.2560  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_5$  ; found: 484.2610.**



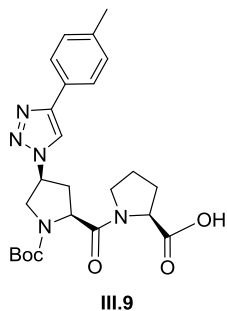
### Compound III.8



Compound **III.8** was prepared according to general procedure for peptide coupling (A) starting from **III.5** (0.50 g, 1.3 mmol, 1 eq) and **III.6** (0.384 g, 1.3 mmol, 1 eq) with EDCI (0.51 g, 2.7 mmol, 2 eq), DIEA (1.5 mL, 8.7 mmol, 5 eq) and HOBt (0.27 g, 2.0 mmol, 1.5 eq) in 10 mL of anhydrous DCM. Column chromatography using DCM/AcOEt 5:5 as eluent afforded pure compound **III.8** (0.52 g, 0.8 mmol, 61 %) as a white powder. **Both conformers:**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.13/8.09

(2s, 1H, 85/15), 7.81 (s, 1H), 7.75 (d,  $^3J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.68 (d,  $^3J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.23 – 7.20 (m, 4H), 5.47 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.66 – 4.57 (m, 1H), 4.34 – 4.23 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.63/3.60(2s, 3H, 83/12), 3.15 – 2.91 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.37 (s, 6H), 1.47/1.42 (2s, 9H, 97/03).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 171.0, 169.6, 138.1, 129.8, 129.6, 125.9, 125.8, 118.0, 81.3, 62.1, 58.4, 58.2, 57.8, 56.7, 56.1, 52.9, 51.6, 35.2, 34.4, 28.5, 21.4. **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2970, 1755, 1694, 1659, 1496, 1450, 1408, 1366, 1323, 1260, 1223, 1200, 1172, 1134, 1098, 1080, 1041, 1012, 975, 924, 903, 865, 812, 798, 777, 754, 721, 592, 563, 515, 461. **HRMS (ESI):**  $m/z$  (%) 641.3200  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_8\text{O}_5$ ; found: 641.3247.

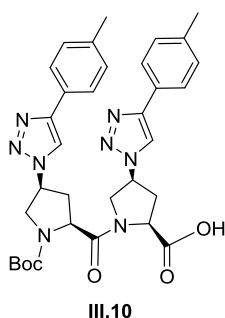
### Compound III.9



Compound **III.9** was prepared according to general procedure for saponification of methyl ester (C) starting from **III.7** (0.15 g, 0.31 mmol, 1 eq) with NaOH (0.03 g, 0.78 mmol, 2.5 eq) in THF/MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  : 3/3/1 mL. Evaporation to dryness of organic phases afforded the pure compound **III.9** (1.11 g, 0.27 mmol, 73 %) as a white powder. **Both conformers:**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  = 8.45/8.43 (2s, 1H, 55/45), 7.71 (d,  $^3J$  = 6.6

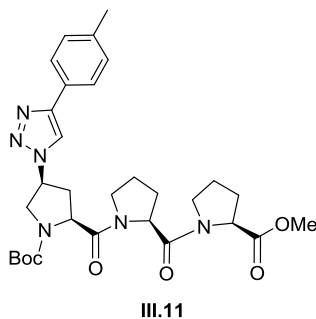
Hz, 2H), 7.25 (d,  $^3J$  = 7.9 Hz, 2H), 5.45 – 5.32 (m, 1H), 4.83 – 4.74 (m, 1H), 4.60 – 4.50 (m, 1H), 4.33 – 4.20 (m, 1H), 3.91 – 3.61 (m, 3H), 3.20 – 3.07 (m, 1H), 2.59 – 2.41 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.35 – 2.18 (m, 1H), 2.15 – 2.02 (m, 3H), 1.43/1.48 (2s, 9H, 56/44).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz, MeOD)  $\delta$  = 149.2, 139.5, 130.6, 128.8, 126.7, 120.7, 82.1, 60.5, 58.6, 58.2, 52.6, 36.2, 35.5, 30.0, 28.6, 28.5, 25.8, 21.3. **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2974, 1709, 1657, 1443, 1398, 1367, 1350, 1291, 1244, 1203, 1154, 1114, 1040, 921, 890, 825, 794, 757, 665, 514. **HRMS (ESI):**  $m/z$  (%) 470.2403  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_5$ ; found: 470.2398.

### Compound III.10 :



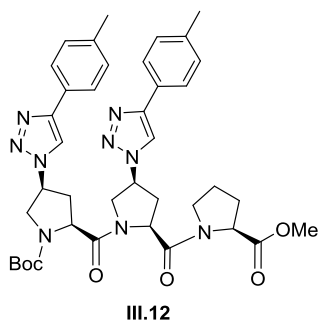
Compound **III.10** was prepared according to general procedure for saponification of methyl ester (C) starting from **III.8** (0.30 g, 0.47 mmol, 1 éq) with NaOH (0.05 g, 1.17 mmol, 2.5 eq. in THF/MeOH/H<sub>2</sub>O: 4:4:1 mL. Evaporation to dryness of organic phases afforded the pure compound **III.10** (0.24 g, 0.37 mmol, 80 %) as a white powder. **Both conformers:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  = 8.43 (s, 2H), 7.72 – 7.66 (m, 4H), 7.24 (m, 4H), 5.51 – 5.30 (m, 1H), 4.77–4.87 (m, 1H), 4.78 – 4.66 (m, 1H), 4.66 – 4.44 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.86 – 3.72 (m, 1H), 3.26 – 3.01 (m, 2H), 2.84 – 2.66 (m, 1H), 2.62 – 2.48 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.51/1.50 (2s, 9H, 58/42). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, MeOD)  $\delta$  = 172.9, 172.6, 155.8, 149.2, 139.4, 130.59, 130.56, 128.8, 126.7, 126.6, 120.7, 82.3, 60.0, 59.2, 58.0, 52.4, 35.3, 28.6, 21.3. IR (cm<sup>-1</sup>) = 2924, 2854, 1732, 1704, 1603, 1497, 1449, 1399, 1366, 1352, 1232, 1156, 1113, 1077, 1039, 1008, 973, 927, 887, 869, 851, 824, 797, 722, 648, 561, 515. HRMS (ESI): m/z (%) 627.3043 [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub> ; found: 627.3036.

### Compound III.11



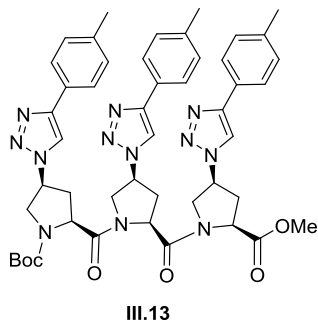
Compound **III.11** was prepared according to general procedure for peptide coupling (A) starting from **III.9** (50 mg, 0.10 mmol, 1 eq) and L-proline methyl ester (17 mg, 0.10 mmol, 1 eq) with EDCI (41 mg, 0.20 mmol, 2 eq), DIEA (17  $\mu$ L, 0.50 mmol, 5 eq) and HOBt (21 mg, 0.15 mmol, 1.5 eq) in 10 mL of anhydrous DCM. Column chromatography using AcOEt/EtOH 95:05 as eluent afforded pure compound **III.11** (37 mg, 0.06 mmol, 60 %) as a white powder. **Both conformers:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.10/8.04 (2s, 1H, 73/27), 7.72 (d, <sup>3</sup>J = 9.3 Hz, 2H), 7.21 (d, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 2H), 5.54 – 5.31 (m, 1H), 4.86 – 4.60 (m, 2H), 4.56 – 4.42 (m, 1H), 4.33 – 4.22 (m, 1H), 3.81 – 3.72 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.64 – 3.57 (m, 2H), 3.10 – 2.98 (m, 1H), 2.57 – 2.45 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.25 – 1.91 (m, 9H), 1.44/1.41 (2s, 9H, 75/25). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 172.7, 170.6, 170.2, 154.3, 148.5, 137.7, 129.4, 128.2, 125.9, 118.3, 80.8, 58.7, 58.4, 58.0, 56.9, 53.2, 52.3, 47.0, 46.7, 35.6, 34.5, 28.8, 28.4, 27.9, 25.0, 24.9, 21.4. IR (cm<sup>-1</sup>) = 3109, 2959, 2872, 1745, 1694, 1671, 1660, 1502, 1413, 1391, 1366, 1322, 1234, 1196, 1161, 1137, 1088, 974, 893, 825, 769, 671, 616, 548, 519. HRMS (ESI): m/z (%) 581.3088 [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>30</sub>H<sub>41</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> ; found: 581.3066.

### Compound III.12



Compound **III.12** was prepared according to general procedure for peptide coupling (A) starting from **III.10** (50 mg, 79  $\mu$ mol, 1 eq) and L-proline methyl ester (16 mg, 79  $\mu$ mol, 1 eq) with EDCI (31 mg, 159  $\mu$ mol, 2 eq), DIEA (0.07 mL, 395  $\mu$ mol, 5 eq) and HOBt (16 mg, 19  $\mu$ mol, 1.5 eq) in 10 mL of anhydrous DCM. Column chromatography using DCM/AcOEt 5:5 as eluent afforded pure compound **III.12** (35 mg, 47  $\mu$ mol, 60 %) as a white powder. **Both conformers:**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.07 (s, 2H), 7.75 – 7.70 (m, 4H), 7.24 – 7.15 (m, 4H), 5.63 – 5.49 (m, 1H), 5.46 – 5.35 (m, 1H), 5.07 – 4.95 (m, 1H), 4.78 – 4.65 (m, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.56 – 4.49 (m, 1H), 4.32 – 4.22 (m, 1H), 3.98 – 3.90 (m, 1H), 3.83 – 3.70 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.62 – 3.56 (m, 1H), 3.14 – 2.97 (m, 2H), 2.57-244 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.20 – 1.76 (m, 6H), 1.46 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 172.5, 170.7, 169.7, 154.3, 138.2, 137.9, 129.6, 129.5, 128.1, 127.7, 125.9, 125.8, 118.2, 81.2, 59.0, 58.5, 58.0, 57.4, 56.9, 52.9, 52.6, 52.5, 46.8, 34.4, 33.7, 29.8, 28.8, 28.5, 25.0, 21.5, 21.4. **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2922, 1740, 1651, 1498, 1434, 1394, 1159, 1079, 1039, 974, 817, 750, 518. **HRMS (ESI):**  $m/z$  (%) 895.4368  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{N}_9\text{O}_6$ ; found: 895.4337.

### Compound III.13

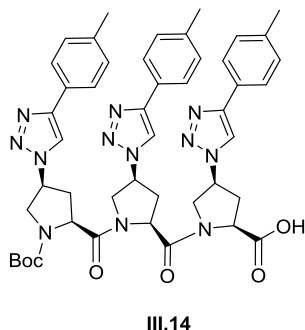


Compound **III.13** was prepared according to general procedure for peptide coupling (A) starting from **III.10** (0.14 g, 0.23 mmol, 1eq) and **III.6** (0.07 g, 0.23 mmol, 1 eq) with EDCI (0.09 g, 0.46 mmol, 2 eq), DIEA (0.2 mL, 1.15 mmol, 5 eq) and HOBt (0.046 g, 0.34 mmol, 1,5 eq) in 10 mL of anhydrous DCM. Column chromatography using AcOEt as eluent afforded pure compound **III.13** (0.10 g, 0.14 mmol, 61 %) as a white powder. **Both conformers:**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.11 – 7.98 (m, 2H), 7.80 – 7.64 (m, 7H), 7.26 – 7.14 (m, 6H), 5.53 – 5.40 (m, 1H), 5.40 – 5.31 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.99 – 4.88 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.59 (m, 3H), 4.25 (m, 1H), 4.20 – 4.11 (m, 1H), 4.06 – 3.93 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.62/3.64 (2s, 3H, 81/19), 3.11 – 2.90 (m, 2H), 2.77 (m, 1H), 2.55 (m, 3H), 2.37 (s, 6H), 2.35(s, 3H) 1.48/1.46 (2s, 9H, 79/21).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 197.6, 171.0, 170.6, 170.1, 154.2, 138.6, 138.2, 129.7, 129.6, 128.1, 127.3, 125.9, 125.83, 125.77, 118.5, 81.3, 68.1, 58.5, 58.3, 58.2, 57.6, 57.1, 56.9, 55.0, 53.6, 52.9, 52.7, 52.3, 51.4, 34.4, 33.8, 28.5, 25.7, 21.5, 21.4. **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3558, 3480, 2923, 1737, 1684, 1655, 1498, 1453, 1434, 1412, 1364, 1338, 1295, 1201, 1172,

1134, 1077, 1049, 1037, 1020, 974, 942, 912, 865, 815, 774, 753, 722, 743, 673, 624, 581, 515.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  (%) 895.4368  $[M + H]^+$  calcd for  $C_{48}H_{55}N_{12}O_6$ ; found: 895.4337.

**Compound III.14 :**

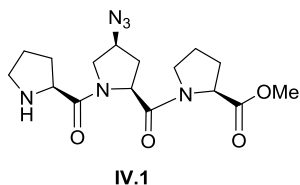


Compound **III.14** was prepared according to general procedure for saponification of methyl ester (C) starting from **III.13** (0.21 g, 0.24 mmol, 1 eq) with NaOH (0.03 g, 0.6 mmol, 2.5 eq) in THF/MeOH/H<sub>2</sub>O : 4:4:1 mL. Evaporation to dryness of organic phases afforded the pure compound **III.14** (0.20 g, 0.23 mmol, 95 %) as a white powder. **Both conformers:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.14 – 7.86 (m, 3H), 7.75 – 7.55 (m, 6H), 7.21 – 7.01 (m, 6H), 5.30 – 5.01 (m, 3H), 4.88 – 4.76 (m, 1H), 4.67 – 4.58 (m, 1H), 4.57 – 4.37 (m, 3H), 4.22 – 4.15 (m, 2H), 3.92 – 3.74 (m, 2H), 2.91 – 2.83 (m, 2H), 2.73 – 2.61 (m, 2H), 2.52 – 2.44 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.46 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 171.9, 170.6, 170.3, 154.2, 148.0, 138.2, 129.7, 129.6, 127.7, 127.4, 125.7, 119.3, 81.2, 58.1, 57.1, 56.8, 51.5, 34.3, 29.8, 28.5, 21.3, 21.2. **IR (cm<sup>-1</sup>)** = 2922, 1651, 1498, 1401, 1367, 1258, 1158, 1079, 1038, 974, 919, 817, 765, 750, 722, 619, 516. **HRMS (ESI):**  $m/z$  (%) 881.4211  $[M + H]^+$  calcd for  $C_{47}H_{53}N_{12}O_6$ ; found: 881.4206.

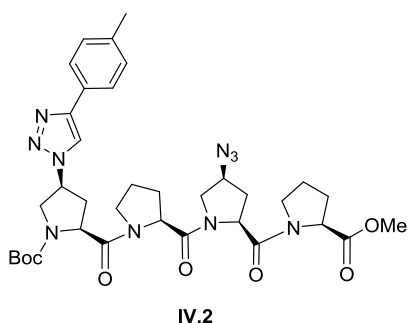
## Chapter IV : Chromophoric dyads with a major conformation

### Compound IV.1



Compound **IV.1** was prepared according to General procedure for Boc deprotection (J) starting from **II.5** (0.31 g, 0.68 mmol, 1 eq) and TFA (0.5 mL, 6.8 mmol, 10 eq) in 10 mL of anhydrous DCM. After completion of the reaction, crude was concentrated and dissolved in DCM and was washed with H<sub>2</sub>O and NaHCO<sub>3</sub>. Then aqueous layers were extracted with DCM. The organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtrated and evaporated to afford pure compound **IV.1** (0.21 g, 0.57 mmol, 85 %) as a pure white powder. **Both conformers:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 4.83 – 4.67 (m, 2H), 4.56 – 4.49 (m, 1H), 4.29 – 4.18 (m, 1H), 4.04 – 3.93 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.58 – 3.50 (m, 1H), 3.45 – 3.27 (m, 3H), 2.76 – 2.63 (m, 1H), 2.50 - 1.92 (s, 10H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 172.2, 168.4, 167.5, 59.0, 58.63, 58.57, 57.5, 52.5, 51.3, 46.8, 46.7, 33.2, 28.84, 28.80, 24.9, 24.8. IR (cm<sup>-1</sup>) = 2958, 2107, 1738, 1650, 1435, 1367, 1267, 1171, 1126, 1194, 1045, 997, 924, 829, 797, 719, 706, 651, 594, 554, 517. HRMS (ESI): m/z (%) 365.1937 [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> ; found: 365.1949.

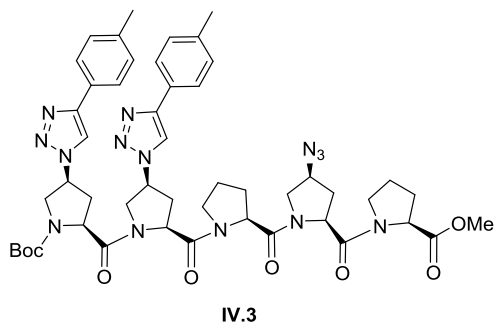
### Compound IV.2



Compound **IV.2** was prepared according to general procedure for peptide coupling (A) starting from **III.5** (0.05 g, 0.13 mmol, 1 eq) and **IV.1** (0.06 g, 0.13 mmol, 1 eq) with EDCI (0.05 g, 0.27 mmol, 2 eq), DIEA (0.12 mL, 0.67 mmol, 5 eq) and HOBT (0.03 g, 0.2 mmol, 1.5 eq) in 5 mL of anhydrous DCM. Column chromatography using AcOEt/EtOH 95:05 as eluent afforded pure compound **IV.2** (0.06 g, 0.08 mmol, 61 %) as a white powder. **Both conformers:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.19/8.17 (2s, 1H, 66/34), 7.71 (d, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 2H), 7.20 (m, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 2H), 5.56 – 5.36 (m, 1H), 4.77 – 4.56 (m, 2H), 4.47 – 4.39 (m, 1H), 4.31 – 4.03 (m, 4H), 3.92 – 3.79 (m, 1H), 3.74 – 3.67 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.61 – 3.49 (m, 1H), 3.43 – 3.36 (m, 1H), 3.28 – 3.02 (m, 2H), 2.52 – 2.41 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.36 – 2.22 (m, 1H), 2.17 – 1.77 (m, 10H), 1.47/7.43 (2s, 9H, 68/32). <sup>13</sup>C NMR (101

**MHz, CDCl<sub>3</sub>**)  $\delta$  = 172.6, 170.8, 170.1, 169.2, 154.2, 148.0, 138.0, 129.4, 128.6, 125.7, 118.9, 81.0, 58.9, 58.7, 58.5, 58.3, 57.2, 56.5, 53.2, 52.3, 51.0, 46.9, 46.2, 35.2, 33.0, 28.7, 28.5, 27.7, 24.9, 24.7, 21.4, 15.4. **IR (cm<sup>-1</sup>)** = 2954, 2104, 1740, 1698, 1645, 1434, 1402, 1366, 1154, 1116, 1040, 920, 797, 517. **HRMS (ESI):**  $m/z$  (%) 719.3629 [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>35</sub>H<sub>47</sub>N<sub>10</sub>O<sub>7</sub>; found: 719.3594. **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>** = -127.04 (c = 0.5; MeOH, 25°C).

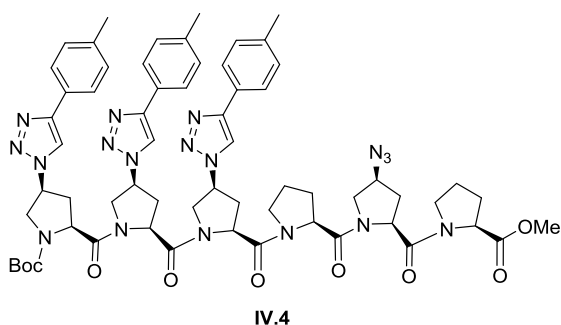
### Compound IV.3



Compound **IV.3** was prepared according to general procedure for peptide coupling (A) starting from **III.10** (43 mg, 79  $\mu$ mol, 1 eq) and **IV.1** (25 mg, 79  $\mu$ mol, 1 eq) with EDCI (31 mg, 160  $\mu$ mol, 2 eq), DIEA (0.07 mL, 400  $\mu$ mol, 5 eq) and HOBT (16 mg, 119  $\mu$ mol, 1.5 eq) in 5 mL of anhydrous DCM.

Column chromatography using AcOEt/EtOH 9:1 as eluent afforded pure compound **IV.3** (45 mg, 53  $\mu$ mol, 68 %) as a white powder. **Both conformers:** **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  = 8.18/8.15 (2s, 1H, 78/22), 7.92 (s, 1H), 7.76 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 2H), 7.65 (d, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 2H), 7.25 – 7.14 (m, 4H), 5.67 – 5.46 (m, 2H), 5.09 – 4.93 (m, 1H), 4.76 – 4.61 (m, 1H), 4.61 – 4.50 (m, 1H), 4.46 – 4.36 (m, 1H), 4.35 – 4.19 (m, 3H), 4.07 – 3.91 (m, 1H), 3.93 – 3.81 (m, 2H), 3.80 – 3.69 (m, 1H), 3.65/3.66 (2s, 3H, 94/06), 3.54 – 3.45 (m, 1H), 3.41 – 3.25 (m, 1H), 3.13 – 2.86 (m, 5H), 2.61 – 2.41 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.10 – 1.72 (m, 10H), 1.48/1.47 (2s, 9H, 81/19). **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  = 172.5, 171.3, 169.8, 169.6, 169.0, 154.2, 148.5, 138.3, 138.1, 129.6, 129.5, 128.4, 128.2, 125.9, 125.6, 118.9, 118.5, 81.3, 65.0, 58.9, 58.7, 58.1, 57.8, 57.5, 56.5, 53.2, 52.9, 52.3, 50.6, 46.9, 46.1, 34.9, 33.6, 33.1, 29.8, 28.7, 28.5, 27.6, 24.9, 24.7, 21.4, 21.4, 15.4. **IR (cm<sup>-1</sup>)** = 3444, 2924, 2103, 1651, 1498, 1431, 1366, 1328, 1205, 1158, 1131, 1080, 1041, 974, 923, 801, 770, 723, 518. **HRMS (ESI):**  $m/z$  (%) 973.4797 [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>49</sub>H<sub>64</sub>N<sub>14</sub>O<sub>8</sub>; found: 973.4721. **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>** = -131.02 (c = 0.5; MeOH, 25°C).

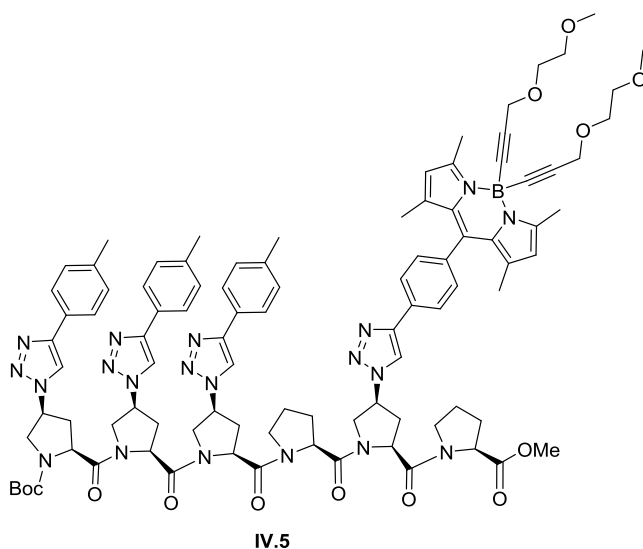
### Compound IV.4



Compound **IV.4** was prepared according to general procedure for peptide coupling (A) starting from **III.14** (100 mg, 0.12 mmol, 1 eq) and **IV.1** (41 mg, 0.12 mol, 1 eq) with EDCI (44 mg, 0.27 mmol, 2 eq), DIEA (0.05 mL, 0.57

mmol, 5 eq. and HOBt (23 mg, 0.17 mmol, 1.5 eq) in 5 mL of anhydrous DCM. Column chromatography using AcOEt/EtOH 85:15 as eluent afforded pure compound **IV.4** (86 mg, 0.07 mmol, 61 %) as a white powder. **Both conformers:**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.16 (s, 1H), 7.95/7.98 (2s, 1H, 82/18), 7.88/7.83 (2s, 1H, 79/21), 7.75 (d,  $^3\text{J}$  = 8.1 Hz, 2H), 7.69 (d,  $^3\text{J}$  = 8.1 Hz, 2H), 7.62 (d,  $^3\text{J}$  = 8.0 Hz, 2H), 7.25 – 7.19 (m, 4H), 7.15 (d,  $^3\text{J}$  = 7.9 Hz, 2H), 5.63 – 5.32 (m, 3H), 5.02 – 4.92 (m, 1H), 4.74 – 4.61 (m, 1H), 4.58 – 4.38 (m, 4H), 4.32 – 4.19 (m, 3H), 4.00 – 3.77 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 3.42 – 3.30 (m, 1H), 3.28 – 3.15 (m, 1H), 3.07 – 2.91 (m, 5H), 2.69 – 2.40 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.08 – 1.72 (m, 12H), 1.48/1.45 (2s, 9H, 74/26).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 172.5, 171.2, 170.1, 169.7, 169.4, 169.0, 154.2, 148.1, 138.5, 138.3, 138.2, 129.7, 129.5, 128.4, 125.8, 125.7, 118.9, 118.6, 118.5, 81.4, 58.8, 58.7, 58.1, 57.8, 57.4, 56.5, 52.8, 52.6, 52.4, 50.6, 46.7, 46.2, 34.9, 33.5, 33.0, 29.8, 28.7, 28.5, 27.5, 24.7, 21.4. **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3444, 2953, 2105, 1725, 1645, 1498, 1433, 1366, 1328, 1199, 1137, 1078, 1041, 974, 920, 819, 721, 517. **HRMS (ESI):**  $m/z$  (%) 1227.5964  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{63}\text{H}_{75}\text{N}_{18}\text{O}_9$ ; found: 1227.5891.  $[\alpha]_{\text{D}} = -147.92$  ( $c = 0.5$ ; MeOH,  $25^\circ\text{C}$ ).

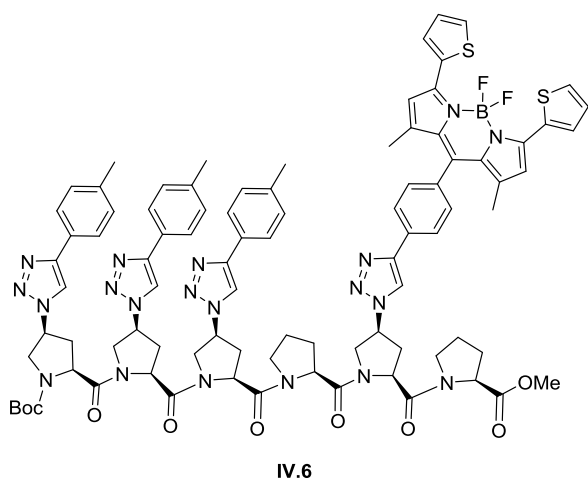
### Compound IV.5



Compound **IV.5** was prepared according to General procedure for 1,3-dipolar cycloaddition (H) starting from **IV.4** (100 mg, 81  $\mu\text{mol}$ , 1 eq), **II.9** (44 mg, 81  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) and  $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$  (2 mg, 8  $\mu\text{mol}$ , 0.1 eq) in 5 mL of anhydrous THF. Column chromatography using AcOEt/EtOH 85:15 as eluent afforded pure compound **IV.5** (114 mg, 65  $\mu\text{mol}$ , 80 %) as a red powder. **Both conformers:**  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.25 – 8.16 (m, 2H), 8.03 (d,  $^3\text{J}$  = 8.2 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d,  $^3\text{J}$  = 7.9 Hz, 2H), 7.74 – 7.61 (m, 4H), 7.34 (d,  $^3\text{J}$  = 8.3 Hz, 2H), 7.25 – 7.12 (m, 6H), 6.01/6.05 (2s, 2H, 94/06), 5.70 – 5.34 (m, 5H), 5.08 – 4.98 (m, 1H), 4.79 – 4.69 (m, 1H), 4.62 – 4.40 (m, 6H), 4.21 (s, 4H), 4.00 – 3.69 (m, 4H), 3.69 – 3.64 (m, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.57 – 3.53 (m, 4H), 3.37 (s, 6H), 3.17 – 2.78 (m, 6H), 2.74 (s, 6H), 2.69 – 2.41 (m, 5H), 2.36 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.29 – 2.20 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.11 – 1.80 (m, 8H), 1.50/1.48 (2s, 9H,

75/25), 1.40 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 172.5, 171.2, 170.2, 169.8, 169.4, 169.0, 155.3, 154.2, 141.3, 141.1, 138.5, 138.2, 129.7, 129.62, 129.60, 129.5, 128.8, 128.4, 126.4, 125.9, 125.7, 121.6, 81.3, 59.1, 58.8, 58.6, 58.2, 57.8, 57.3, 57.1, 52.8, 52.6, 52.54, 52.51, 52.41, 52.36, 46.6, 46.4, 34.9, 33.6, 29.8, 28.7, 28.5, 27.4, 24.7, 24.7, 21.4, 21.2, 16.2, 14.9. **HRMS (ESI):**  $m/z$  (%) 1763.8811  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{96}\text{H}_{112}\text{BN}_{20}\text{O}_{13}$ ; found: 1763.8727.

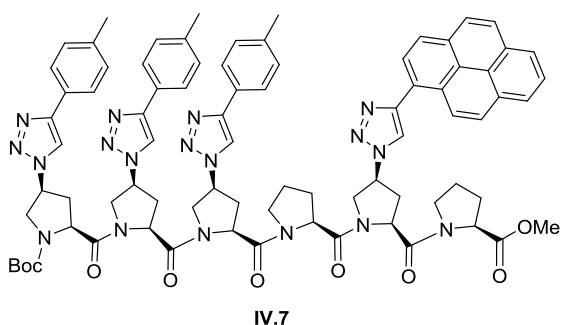
### Compound IV.6



Compound **IV.6** was prepared according to General procedure for 1,3-dipolar cycloaddition (H) starting from **IV.4** (50 mg, 41  $\mu\text{mol}$ , 1 eq), **II.42** (20 mg, 81  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) and  $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$  (1 mg, 4  $\mu\text{mol}$ , 0.1 eq) in 5 mL of anhydrous THF. Column chromatography using  $\text{AcOEt}/\text{EtOH}$  85:15 as eluent afforded pure compound **IV.6** (41 mg, 25  $\mu\text{mol}$ , 60 %) as a blue powder. **Both**

**conformers:**  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.22 – 8.19 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.11 – 8.04 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (d,  $^3J = 7.6$  Hz, 2H), 7.72 – 7.65 (m, 4H), 7.46 (d,  $^3J = 2.9$  Hz, 2H), 7.39 (d,  $^3J = 7.5$  Hz, 2H), 7.24 – 7.10 (m, 8H), 6.54 (s, 2H), 5.69 – 5.57 (m, 1H), 5.57 – 5.47 (m, 1H), 5.48 – 5.33 (m, 2H), 5.09 – 4.99 (m, 1H), 4.77 – 4.69 (m, 1H), 4.70 – 4.64 (m, 1H), 4.64 – 4.43 (m, 6H), 4.36 – 4.21 (m, 2H), 3.99 – 3.68 (m, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.51 – 3.34 (m, 1H), 3.32 – 3.19 (m, 1H), 3.21 – 2.94 (m, 5H), 2.94 – 2.75 (m, 1H), 2.72 – 2.42 (m, 2H), 2.36 (s, 6H), 2.32 – 2.21 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.15 – 2.06 (m, 1H), 2.01 – 1.75 (m, 8H), 1.52 – 1.46 (m, 15H). **HRMS (ESI):**  $m/z$  (%) 1711.7015  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{90}\text{H}_{94}\text{BF}_2\text{N}_{20}\text{O}_9\text{S}_2$ ; found: 1711.7004.

### Compound IV.7

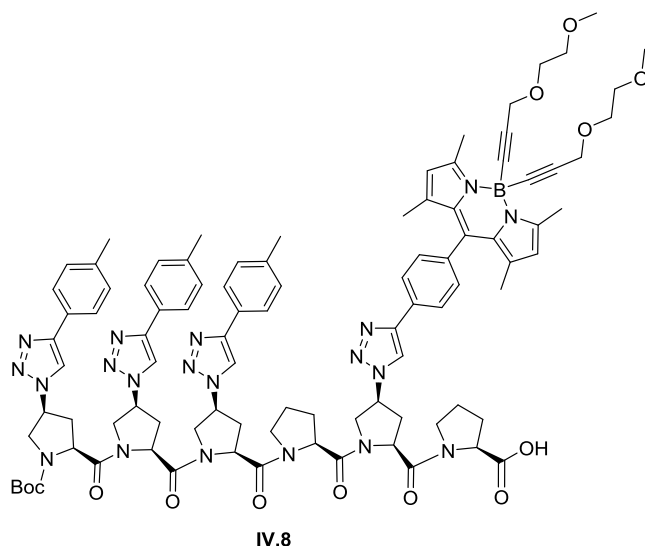


Compound **IV.7** was prepared according to general procedure for peptide coupling (A) starting from **III.14** (0.15 g, 0.17 mmol, 1 eq) and **II.47** (0.10 g, 0.17 mmol, 1 eq) with EDCI (0.07 g, 0.33 mmol, 2 eq), DIEA (0.15 mL, 0.85 mmol, 5 eq) and HOBt (0.04 g, 0.25 mmol, 1.5



eq) in 5 mL of anhydrous DCM. Column chromatography using AcOEt/EtOH 80:20 as eluent afforded pure compound **IV.7** (0.15 g, 0.11 mmol, 62 %) as a yellow powder. **Both conformers:**  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.80 (m, 1H), 8.29 – 7.99 (m, 11H), 7.93/7.89 (2s, 1H, 73/27), 7.78 (d,  $^3\text{J}$  = 7.7 Hz, 2H), 7.73 – 7.65 (m, 4H), 7.24 (d,  $^3\text{J}$  = 7.8 Hz, 2H), 7.18 (d,  $^3\text{J}$  = 7.6 Hz, 2H), 7.12 (d,  $^3\text{J}$  = 7.7 Hz, 2H), 5.62 – 5.32 (m, 4H), 5.03 – 4.94 (m, 1H), 4.74 – 4.18 (m, 9H), 3.99 – 3.77 (m, 4H), 3.64 – 3.48 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.27 – 2.81 (m, 7H), 2.73 – 2.38 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.05 – 1.65 (m, 8H), 1.50/1.47 (2s, 9H, 73/27).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 172.4, 171.1, 170.2, 170.1, 169.6, 169.4, 154.2, 148.3, 147.7, 138.7, 138.4, 138.3, 131.5, 131.4, 131.0, 129.8, 129.64, 129.58, 128.7, 128.4, 128.0, 127.9, 127.6, 127.5, 127.4, 126.2, 125.9, 125.8, 125.5, 125.3, 125.2, 124.9, 124.8, 122.1, 119.3, 118.8, 81.3, 59.1, 58.7, 58.2, 57.8, 57.4, 56.9, 53.6, 52.7, 52.5, 52.3, 52.2, 46.6, 46.3, 34.9, 33.7, 33.6, 28.7, 28.5, 27.4, 24.6, 21.4, 21.2. **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3675, 3476, 2972, 2901, 2324, 2162, 1980, 2050, 1740, 1650, 1498, 1432, 1408, 1394, 1325, 1216, 1158, 1077, 1066, 1038, 974, 918, 849, 818, 724, 682, 663, 617, 518, 462. **HRMS (ESI):**  $m/z$  (%)  $1454.6825 \frac{[\text{M}+\text{H}]^+}{2}$  calcd for  $\text{C}_{81}\text{H}_{86}\text{N}_{18}\text{O}_9$ ; found: 727.3432.

### Compound IV.8

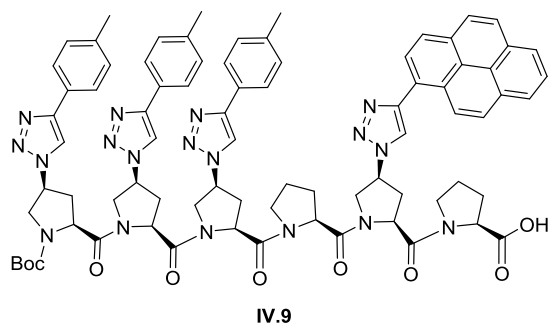


Compound **IV.8** was prepared according to general procedure for saponification of methyl ester (C) starting from **IV.5** (68 mg, 38  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) with NaOH (4 mg, 96  $\mu\text{mol}$ , 2.5 eq) in THF/MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  : 4/4/1 mL. Evaporation to dryness of organic phases afforded the pure compound **IV.8** (54 mg, 30  $\mu\text{mol}$ , 80 %) as a red powder.

**Both conformers:**  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.25 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (d,  $^3\text{J}$  = 7.8 Hz, 2H), 7.98 – 7.87 (m, 3H), 7.78 – 7.59 (m, 6H), 7.25 – 7.13 (m, 6H), 7.08 (d,  $^3\text{J}$  = 7.6 Hz, 2H), 5.93 (s, 2H), 5.54 – 5.33 (m, 2H), 5.27 – 5.14 (m, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.67 – 4.40 (m, 6H), 4.19 (s, 6H), 4.01 – 3.76 (m, 4H), 3.68 – 3.59 (m, 4H), 3.57 – 3.48 (m, 4H), 3.35 (s, 6H), 3.28 – 2.85 (m, 5H), 2.71 (s, 6H), 2.44 (m, 3H), 2.31 (s, 6H), 2.29 – 2.21 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.07 – 1.72 (m, 11H), 1.48/1.46 (2s, 9H, 72/28), 1.32 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 172.4, 170.1, 154.2, 140.3, 138.2, 131.5, 131.0, 129.6, 128.7, 128.4,

128.0, 127.4, 127.4, 126.2, 125.9, 125.8, 125.7, 125.3, 124.9, 81.4, 58.7, 58.2, 56.9, 53.6, 52.3, 46.6, 35.0, 32.1, 30.5, 29.8, 29.6, 29.5, 28.6, 25.7, 24.7, 22.8, 21.4, 14.3. **HRMS (ESI):**  $m/z$  (%) 1750.8733  $\frac{[M+H]^+}{2}$  calcd for  $C_{95}H_{111}BN_{20}O_{13}$ ; found: 875.4368.

### Compound IV.9

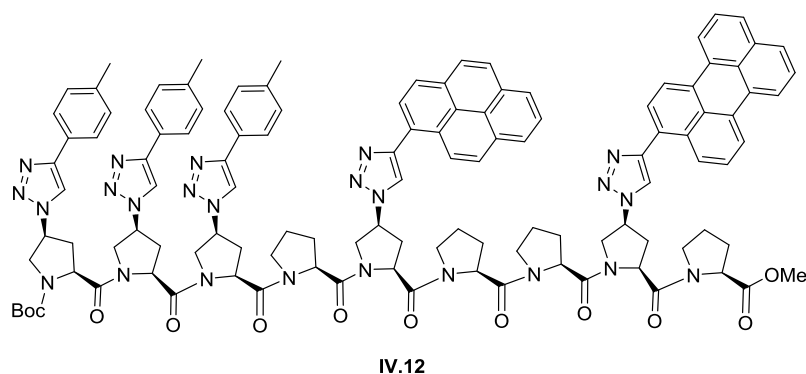


Compound **IV.9** was prepared according to general procedure for saponification of methyl ester (C) starting from **IV.7** (80 mg, 55  $\mu$ mol, 1 eq) with NaOH (5 mg, 139  $\mu$ mol, 2.5 eq) in THF/MeOH/H<sub>2</sub>O : 4/4/1 mL. Evaporation to dryness of organic phases afforded the pure

compound **IV.9** (63 mg, 44  $\mu$ mol, 80 %) as a yellow powder. **Both conformers:**  $^1H$  NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.85 – 8.62 (m, 1H), 8.34 – 7.78 (m, 12H), 7.76 – 7.56 (m, 6H), 7.24 – 6.92 (m, 6H), 5.52 – 5.31 (m, 3H), 5.28 – 5.14 (m, 1H), 4.98 – 4.86 (m, 1H), 4.72 – 4.37 (m, 6H), 4.33 – 4.11 (m, 3H), 3.92 – 3.76 (m, 4H), 3.52 – 3.40 (m, 1H), 3.25 – 2.88 (m, 6H), 2.65 – 2.38 (m, 3H), 2.33 (s, 6H), 2.14 – 2.05 (m, 3H), 2.02 – 1.82 (m, 6H), 1.82 – 1.57 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).  $^{13}C$  NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 172.4, 170.1, 154.2, 148.7, 148.4, 140.3, 138.2, 131.5, 131.0, 129.6, 128.7, 128.4, 128.0, 127.5, 127.4, 126.2, 125.9, 125.8, 125.7, 125.3, 124.9, 119.0, 58.7, 58.2, 56.9, 53.6, 52.3, 46.6, 35.0, 33.5, 32.1, 30.5, 29.8, 29.6, 29.5, 28.6, 27.5, 25.7, 24.7, 24.1, 22.8, 21.4, 21.1, 14.3. **IR (cm<sup>-1</sup>)** = 3675, 2971, 2923, 2324, 2167, 2050, 1980, 1709, 1659, 1498, 1432, 1409, 1345, 1327, 1230, 1155, 1077, 1066, 1045, 974, 904, 848, 819, 797, 758, 726, 682, 661, 612, 581, 564, 517, 463. **HRMS (ESI):**  $m/z$  (%) 1439.6590 [M + H]<sup>+</sup> calcd for  $C_{80}H_{83}N_{18}O_9$ ; found: 1439.6570.

### Compound IV.10/11 : Not obtained

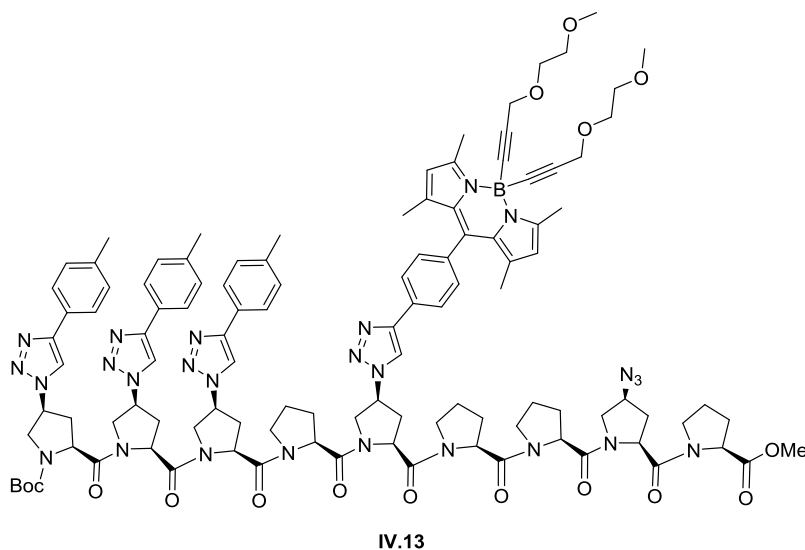
### Compound IV.12



Compound **IV.12** was prepared according to general procedure for peptide coupling (B) starting from **IV.9** (20 mg, 14  $\mu$ mol, 1 eq) and **II.48** (12 mg, 14  $\mu$ mol, 1 eq) with EDCI (8 mg, 28

$\mu\text{mol}$ , 2 eq), DIEA (0.015 mL, 70  $\mu\text{mol}$ , 5 eq) and HOBt (4 mg, 21  $\mu\text{mol}$ , 1.5 eq) in 5 mL of anhydrous  $\text{CHCl}_3$ . Column chromatography ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) using AcOEt/EtOH 80:20 as eluent afforded compound **IV.12** (5 mg, 0.07 mmol, 20 %) as a yellow powder. **NMR 1H and 13C were performed but no signals of compounds were observed. HRMS (ESI):**  $m/z$  (%) 2062.9361  $\frac{[M+H]^+}{2}$  calcd for  $\text{C}_{118}\text{H}_{118}\text{N}_{24}\text{O}_{12}$ ; found: 1031.4675.

### Compound IV.13 :



Compound **IV.13** was prepared according to general procedure for peptide coupling (A) starting from **IV.8** (42 mg, 24  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) and **IV.1** (10 mg, 24  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) with EDCI (12 mg, 48  $\mu\text{mol}$ , 2 eq), DIEA (0.02 mL, 120  $\mu\text{mol}$ , 5 eq) and HOBt (6

mg, 36  $\mu\text{mol}$ , 1.5 eq) in 5 mL of anhydrous DCM. Column chromatography using AcOEt/EtOH 80:20 as eluent afforded pure compound **IV.13** (36 mg, 17  $\mu\text{mol}$ , 73 %) as a red powder. **Both conformers:**  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.17 (s, 2H), 8.06 – 7.90 (m, 4H), 7.76 (d,  $^3J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.70 – 7.63 (m, 4H), 7.37 (d,  $^3J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (d,  $^3J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.18 (d,  $^3J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (d,  $^3J$  = 7.6 Hz, 2H), 6.02 (s, 2H), 5.62 – 5.29 (m, 3H), 5.27 – 5.16 (m, 1H), 4.74 – 4.22 (m, 14H), 4.19 (s, 4H), 4.16 – 3.72 (m, 6H), 3.70 (s, 4H), 3.67 – 3.64 (m, 4H), 3.57 – 3.53 (m, 4H), 3.36 (s, 6H), 3.35 – 2.77 (m, 8H), 2.75 (s, 6H), 2.67 – 2.37 (m, 8H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.09 – 1.80 (m, 17H), 1.43/ (2s, 9H, 74/26), 1.24 (s, 6H).

### Compound IV.14 : Not obtained

# Dyades à base d'Oligoprolines pour un transfert d'énergie directionnel

## Résumé

Au cours de cette thèse, des dyades chromophoriques à base d'oligoprolines ont été développées afin d'étudier les transferts d'énergies au sein de système hélicoïdaux. L'étude préliminaire de ces dyades n'a pas permis d'obtenir l'étude de transfert d'énergie souhaitée. La présence conjointe de deux conformères, ainsi que des problèmes de pureté, semblent en être la cause. C'est pourquoi dans un second temps, plusieurs modèles d'oligoprolines ayant une conformation largement majoritaire ont été conçus. Basés sur un blocage de conformation via des effets stériques cumulés, les modèles présentés conservent une unique conformation dans des solvants favorisant les deux types d'hélice. Pour finir, une propagation de la conformation a été étudiée à partir des composés modèles afin de créer une dyade chromophorique induite. L'étude photo-physique de celle-ci permet d'en étudier le transfert d'énergie.

Mots clefs : helice, proline, oligoproline, induction, BODIPY, dyades.

## Résumé en anglais

During this thesis, chromophoric dyads based on oligoprolines have been developed in order to study Energy transfer within helical systems. Preliminary studies of these dyads were unsuccessful to study the desired energy transfer. The presence of two conformers and purity problems seems to be responsible. This is why, in a second step, several oligoproline models with a major conformation were designed. Based on a conformation induction via cumulative steric effects, the models presented maintain a unique conformation in solvents favoring both types of helices. Finally, a propagation of the conformation will be studied based on the model compounds in order to create an induced chromophoric dyad. The photo-physical study show an efficient energy transfer.

Keywords : helix, proline, oligoproline, induction, propagation, BODIPY, dyads.