

**CONCEPTION, SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION D'ASSEMBLAGES
SUPRAMOLÉCULAIRES STABILISÉS PAR PONTS HYDROGÈNES:
NANOTUBES ORGANIQUES ET CAPSULES MOLÉCULAIRES**

par

Pierre Baillargeon

Thèse présentée au département de chimie en vue
de l'obtention du grade de docteur ès sciences (Ph.D.)

FACULTÉ DES SCIENCES
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Sherbrooke, Québec, Canada, décembre 2008



Library and Archives
Canada

Published Heritage
Branch

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Bibliothèque et
Archives Canada

Direction du
Patrimoine de l'édition

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file *Votre référence*
ISBN: 978-0-494-52818-1
Our file *Notre référence*
ISBN: 978-0-494-52818-1

NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.


Canada

Le 11 décembre 2008

le jury a accepté la thèse de M. Pierre Baillargeon dans sa version finale.

Membres du jury

M. Yves Dory
Directeur
Département de chimie

M. Pierre Harvey
Membre
Département de chimie

M. Hanadi Sleiman
Membre externe
Département de chimie, Université McGill

M. Guillaume Bélanger
Président-rapporteur
Département de chimie

SOMMAIRE

Cet ouvrage porte sur la conception (modélisation moléculaire), la synthèse organique et la caractérisation (spectrométrie de masse, microscopie électronique à balayage, cristallographie) d'édifices supramoléculaires obtenus par un processus d'autoassemblage principalement induit par ponts hydrogènes.

Plus spécifiquement, il traite de la fabrication de nouveaux types de nanotubes organiques via l'empilement de macrocycles divers. Le chapitre un couvre nos travaux qui ont trait aux cyclopeptides non naturels de type delta, epsilon, zêta et éta comportant l'une des fonctions suivantes : alcène, alcyne ou thiophène. Nous décrivons les résultats de nos recherches sur l'arrangement cristallin de plusieurs de ces lactames, en particulier sur les lactames de type delta et epsilon. La formation de complexes cobalt-alcyne y est aussi abordée. Enfin, à la suite d'un résultat inattendu en diffraction des rayons X d'un de nos monocristaux, nous discutons très brièvement de la formation d'un complexe de type «sandwich» entre un delta cyclopeptide et le trifluoroacétate de potassium.

Le chapitre deux, quant à lui, se consacre à l'étude d'un déhydro[12]annulène fonctionnalisé par des groupements amides. Ce dernier projet est toutefois à un stade beaucoup moins avancé et il sera effleuré par conséquent de façon très sommaire.

En plus des architectures tubulaires, nous nous sommes intéressés à la formation de nouvelles capsules moléculaires. Le troisième chapitre discute donc de leur création à partir de composés aromatiques hexasubstitués de symétrie C_3 comportant des lactames de géométrie *cis*. L'utilisation de la spectrométrie de masse à ionisation par électronébuliseur nous a permis d'étudier le phénomène d'encapsulation d'un cation (Et_4N^+).

Le chapitre quatre, pour sa part, aborde les travaux préliminaires concernant l'utilisation de liaisons thioamides dans nos architectures supramoléculaires. Ces travaux sont réalisés dans le but de moduler la force des ponts H dans celles-ci.

Finalement, nous présentons en annexe l'inhabituel arrangement cristallin du pentafluorophénolate de potassium.

REMERCIEMENTS

Au courant de ces dernières années, j'ai eu à évoluer dans le monde de la recherche. J'ai appris très rapidement que, dans ce milieu, le scientifique ne se retrouve pas seul tel un rat de laboratoire au fond d'une cave. En effet, contrairement à cette croyance populaire, il est entouré de nombreuses personnes qui l'aident dans son travail. Celles-ci sont d'une importance capitale pour lui tant au niveau technique que sur le plan humain.

Je tiens d'abord à remercier mon directeur de recherche, le professeur Yves Dory. Il m'a appris à apprécier la recherche et à la voir tel un art. J'ai pu partager avec lui ma passion pour la symétrie des architectures supramoléculaires. Il a su aussi me transmettre une partie de son expertise en modélisation moléculaire, ce qui constitue pour moi un atout important dans ma carrière.

Un grand merci aussi à tout mes collègues avec qui j'ai partagé le laboratoire : Alain Rouillard, Stéphane Trudeau, David «*The Shark*» Gauthier, Rachid «*As-salaamu Alaikum*» Skouta, Karima Belaoued, Dominique Bélanger, Sylvain «*Dr.House*» Bernard et Sadia «*You talking to me?*» Soumaré. Je m'en voudrais également d'oublier les nombreux étudiants en stage ou en projet de trimestre que j'ai eu à superviser : Marie-Claude Tremblay, Hélène DeSève, Michaël Doré, Élisia Villemure, Marie-Ève Guérin, Sébastien Goudreault, Marianne Favreau-Perreault et Nidia Noël.

Merci bien sûr aux membres du jury qui ont accepté de lire cette thèse et d'y apporter leurs commentaires constructifs de même qu'à tous les autres professeurs qui m'ont enseigné au courant de mes études universitaires. En particulier, je tiens à remercier le professeur Yue Zhao (et son étudiant gradué Steve Leclair) avec qui nous avons collaboré et le professeur Pierre Deslongchamps et son équipe avec qui nous avons partagé les locaux.

Sur le plan technique, mentionnons l'apport des services d'achats (Francine Brodeur, René Doyon, Chantal Masse, Annie Robert), de spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (Normand Pothier), de spectrométrie de masse conventionnelle (Gaston Boulay), de spectrométrie de masse à ionisation par électronébuliseur (Daniel Defoy, Klaus Klarskov, Patrick Bherer), de microscopie électronique à balayage (Irène Kelsey Lévesque), de soutien informatique (Philip Richter), de calcul de haute

performance (Huizhong Lu, Réseau Québécois de Calcul de Haute Performance) et de cristallographie (Andreas Decken, Daniel Fortin). Tout particulièrement pour ce dernier service, je tiens à souligner l'important travail qu'a réalisé Daniel Fortin, agent de cristallographie à l'Université de Sherbrooke. Il a pu résoudre certains cas difficiles en persévérant et en ne ménageant pas les efforts. Son aide a été très précieuse et très appréciée.

Au niveau des programmes utilisés pour les simulations numériques, je tiens à remercier le groupe du professeur Gordon pour le logiciel GAMESS, le Dr. Masahiko Suenaga pour le logiciel FACIO et le Dr. James J.P. Stewart pour le logiciel MOPAC2007. Il en est de même pour le groupe DeLano Scientifique qui ont conçu le logiciel PYMOL (DeLano, W.L. *The PyMOL Molecular Graphics System* (2002) DeLano Scientific, Palo Alto, CA, USA). Ce logiciel, accessible gratuitement sur le web, a été pour moi d'une grande utilité pour la représentation des structures moléculaires contenues dans cette thèse.

Sur le plan financier, je dois souligner la contribution majeure du Conseil de Recherche en Sciences Naturelles et en Génie du Canada (CRSNG), du Fonds Québécois de la Recherche sur la Nature et les Technologies (FQRNT) et de l'Université de Sherbrooke. Merci aussi aux secrétaires du département : Solange Thériault, Suzie Choquette, Marie-Marthe Leroux.

Finalement, un gros merci à ma famille, à mes amis et à ma copine Nathalie pour le support moral qu'ils m'ont apporté.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	I
REMERCIEMENTS	II
TABLE DES MATIÈRES	IV
LISTE DES ABRÉVIATIONS	VI
LISTE DES TABLEAUX	X
LISTE DES FIGURES	XI
LISTE DES SCHÉMAS	XXI
INTRODUCTION	1
I.1 Chimie supramoléculaire	4
I.1.1. Les différents types de forces faibles	4
I.1.2. Phénomène de coopérativité positive	8
I.1.3. Architecture supramoléculaire	9
CHAPITRE 1 : NANOTUBES ORGANIQUES FORMÉS PAR AUTOASSEMBLAGE DE MACROCYCLES PEPTIDIQUES	10
1.1. Introduction	10
1.2. Cyclopeptides à base de δ -acides aminés β,γ -alcéniques	17
1.2.1. Introduction de la chiralité en position δ	29
1.2.2. Introduction de la chiralité en position α (travaux futurs)	33
1.3. Cyclopeptides à base de δ -acides aminés α,β -alcéniques	34
1.3.1. Introduction de la chiralité en position δ	39
1.4. Cyclopeptides à base de δ -acides aminés β,γ -alcyniques	43
1.4.1. Introduction de la chiralité en position δ	47
1.5. Cyclopeptides à base de ε -acides aminés γ,δ -alcyniques	50
1.6. Formation de complexes organocobalts à partir des ε -cyclopeptides γ,δ -alcyniques	68
1.7. Cyclopeptides à base de η -acides aminés comportant une fonction diyne	76
1.8. Cyclopeptides à base de ζ -acides aminés comportant un noyau thiophénique	101
CHAPITRE 2 : NANOTUBES ORGANIQUES FORMÉS PAR AUTOASSEMBLAGE DE TRIBENZOCYCLYNES COMPORTANT DES AMIDES LATÉRAUX	113
2.1. Introduction	113

2.2. Synthèse des TBC.....	117
CHAPITRE 3 : CAPSULES MOLÉCULAIRES FORMÉES PAR AUTOASSEMBLAGE DE BENZENES HEXASUBSTITUÉS DE SYMÉTRIE C_3 COMPORTANT DES LACTAMES.....	123
3.1. Introduction.....	123
3.2. Brique moléculaire comportant des cycles à 6 membres.....	132
3.2.1. Synthèse.....	133
3.2.2. Introduction de chiralité	137
3.3. Brique moléculaire comportant des cycles à 7 membres.....	143
3.3.1. Synthèse.....	147
3.4. Études sur les propriétés d'encapsulation du composé 254.....	151
CHAPITRE 4 : MODULATION DES PONTS HYDROGÈNES : CHANGEMENT DES AMIDES EN THIOAMIDES	165
4.1. Introduction.....	165
4.2. Synthèse des thioamides	166
CONCLUSION GÉNÉRALE	172
PARTIE EXPÉRIMENTALE.....	177
Remarques générales	177
Modes opératoires.....	179
RÉFÉRENCES ET NOTES.....	284
ANNEXE 1 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES PROTONS.....	302
ANNEXE 2 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES PROTONS (NOESY).....	384
ANNEXE 3 : PARAMÈTRES CRISTALLINS PRINCIPAUX DES COMPOSÉS (ANALYSE PAR DIFFRACTION DES RAYONS-X).....	386
ANNEXE 4 : ARTICLE SOUMIS DANS LE <i>JOURNAL OF CHEMICAL CRYSTALLOGRAPHY</i> (CRYSTAL STRUCTURE OF HYDRATED POTASSIUM PENTAFLUOROPHENOLATE : INTERACTIONS BETWEEN FLUORINE ATOMS AND METAL IONS).....	413
ANNEXE 5 : RÉFÉRENCES POUR LES ARTICLES DÉJÀ PUBLIÉS	422

LISTE DES ABRÉVIATIONS

δ	Déplacement chimique (en ppm) en spectrométrie de résonance magnétique nucléaire ou position sur un acide aminé (à partir du groupe carbonyle)
6-31G(d)	Base utilisée en modélisation moléculaire (la notation provient de l'équipe de John Pople)
6-311G(d,p)	Base utilisée en modélisation moléculaire (la notation provient de l'équipe de John Pople)
Ac	Acétyle
AgTFA	Trifluoroacétate d'argent
Ala	Alanine
AM1	Méthode de calcul Hartree-Fock semi-empirique: «Austin Method 1» (Dewar, M.J.S.; Zoebisch, E.G.; Healy, E.F.; Stewart, J.J.P. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 1985 , <i>107</i> , 3902-3909)
APTS	Acide <i>p</i> -toluènesulfonique
Asp	Acide aspartique
B3LYP	Fonctionnelle la plus employée en théorie DFT (B3LYP signifie Becke – 3 paramètres - Lee, Yang, Parr)
Boc	<i>t</i> -Butoxycarbonyl
Bu	Butyle
Bn	Benzyle
Bv	Beauvéricine
Bz ₂ O ₂	Peroxyde de benzoyle
CCM	Chromatographie sur couche mince
CLND	Détecteur de spectrométrie de masse qui fonctionne par chimiluminescence à l'azote (ChemiLuminescent Nitrogen Detector)
CLHP	Chromatographie liquide à haute performance
CLHP-SM	Chromatographie liquide à haute performance couplée à un spectromètre de masse
CPK	Méthode de visualisation moléculaire qui utilise les rayons de VDW
d	Doublet
D95(d,p)	Base utilisée en modélisation moléculaire (le nom est dû à Dunning)

DA	Diacétylène
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCC	Dicyclohexylcarbodiimide
dd	Doublet de doublets
DFT	Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (Density Functional Theory)
DHP	Dihydropyrane
DIAD	Diisopropyl azodicarboxylate
DIBAL	Hydruure de diisobutylaluminium
DIC	Diisopropylcarbodiimide
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DMAP	4-(Diméthylamino)pyridine
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMP	2,2-Diméthoxypropane
DMSO	Diméthylsulfoxyde
EDCI	Hydrochlorure de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide
Et	Éthyle
FEG	Canon à émission de champ «Field Emission Gun»
FTIR	Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier
Gly	Glycine
HATU	Hexafluorophosphate de O-(7-Azabenzotriazol-1-yl) <i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyluronium
HOBt	Hydroxybenzotriazole
HF	Hartree-Fock
HMDS	Héxaméthylidisilazane
IR	Infrarouge
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propyle
J	Constante de couplage
Kcal	Kilocalorie (1 Kcal = 4.184 KiloJoules)
LDA	Diisopropylamidure de lithium
LHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
LiAlH ₄	Tétrahydruroaluminat de lithium
m	Multiplet
M ⁺	Ion moléculaire

Me	Méthyle
MEB	Microscopie électronique à balayage
MTBE	Méthyl <i>tert</i> -butyl éther
<i>n</i>	<i>Néo</i>
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide
NMM	<i>N</i> -Méthylmorpholine
NOESY	Nuclear Overhauser Effects Spectroscopy
PDA	Polydiacétylène
P.f.	Point de fusion
Pfp	Pentafluorophényle
PfpOH	Pentafluorophénol
Ph	Phényle
Phe	Phénylalanine
Ponts H	Ponts hydrogènes (interactions supramoléculaires)
ppm	Parties par million
PPTS	<i>p</i> -Toluènesulfonate de pyridinium
PyBOP	Hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium
q	Quadruplet
Rf	Rapport frontal
RMN ¹ H	Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton
RMN ¹³ C	Spectre de résonance magnétique nucléaire du carbone
s	Singulet
SAM	Monocouche auto-assemblée (Self-Assembled Monolayer)
SBKJC	Base utilisée en modélisation moléculaire (Stevens-Basch-Krauss-Jansien-Cundari)
Ser	Sérine
SMBR	Spectre de masse basse résolution
SM-ESI	Spectrométrie de masse à ionisation par électronébuliseur (ElectroSpray Ionization)
SMHR	Spectre de masse de haute résolution
t.a.	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBC	TriBenzoCyclyne
<i>t</i>	<i>Tertio</i>

TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
THP	Tétrahydropyrane (groupe protecteur)
TIC	Détecteur à courant d'ions total (Total Ion Current)
TIPS	Triisopropylsilyl
TMP	2,2,6,6-Tétraméthylpipéridine
TMS	Triméthylsilyl
TTC	TriThienoCyclyne
UV	Ultraviolet
VDW	Van der Waals

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Les principaux types d'interactions supramoléculaires.....	5
Tableau 2. Les différentes conditions de recristallisation essayées pour 78 et ayant engendré ou non des monocristaux adéquats pour l'analyse de diffraction des rayons X.	55
Tableau 3. Les différentes conditions de recristallisation tentées pour 77	65
Tableau 4. Gains en énergie par unité calculés (niveau AM1) pour les capsules dimériques, tétramériques et octamériques du composé 254	146
Tableau 5 : Agents desséchants utilisés pour la distillation de différents solvants et réactifs.	177

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Effets liés à la taille et à l'organisation des structures: a) effet d'adhérence du gecko, b) effet autonettoyant des feuilles de lotus, c) couleurs des ailes de papillons.	2
Figure 2. Approche top-down et bottom-up lors de la conception de matériel nanostructuré.	3
Figure 3. Schématisation de la nature variable du pont hydrogène (covalent, électrostatique et van der Waals) en fonction de son énergie de stabilisation.	6
Figure 4. Les différents modes d'empilement des systèmes π - π aromatiques.	7
Figure 5. Calcul DFT B3LYP/D95(d,p) de l'énergie de stabilisation (kcal/mol) des ponts H en fonction de la longueur de l'empilement de formamide.	8
Figure 6. Représentation d'un célèbre nanotube de carbone.	10
Figure 7. Autoassemblage de cyclopeptides : formation de nanotubes organiques stabilisés par interactions hydrogènes.	11
Figure 8. Structure de la cyclohexaglycine déterminée par diffraction des rayons X: a), b), c) et d) les différentes conformations observées dans la maille, e) l'empilement légèrement irrégulier des macrocycles avec inclusion d'eau.	12
Figure 9. Structure cristalline du cyclo-[L-Ser(OtBu)- β -Ala-Gly-L- β -Asp(OMe)] conçu par Isabella Karle en 1975 et déterminée par diffraction des rayons X. a) Structure du térapeptide cyclique b) Vue du dessus c) Vue de côté.	13
Figure 10. Nanotube formé d'octapeptides cycliques à base d'acides aminés α à configuration D,L alternée.	14
Figure 11. Configurations et conformations des différents β -térapeptides cycliques formant des nanotubes à l'état solide selon l'analyse par diffraction des rayons X de poudre réalisé par Seebach.	15
Figure 12. Type d'acides aminés selon la longueur de la chaîne	16
Figure 13. Comparaison des α -peptides et des δ -peptides avec un double lien <i>trans</i> en position β,γ	17
Figure 14. Premières cibles synthétiques du professeur Dory (δ -cyclotriptides β,γ -insaturés 1 et δ -cyclotérapeptides β,γ -insaturés 2) et leur comparaison avec la cyclohexaglycine et les α -cyclopeptides de Reza Ghadiri.	18
Figure 15. Stratégie de macrocyclisation utilisant un sel d'argent pour favoriser l'attaque de l'amine sur le thioester.	19

Figure 16. Structure cristalline du composé **1** (évaporation lente d'AcOEt). a) représentation schématique d'un tube supramoléculaire obtenu par autoassemblage de **1** avec une direction d'acylation des cyclopeptides identiques (empilement parallèle), b) empilement des macrolactames dans le cristal c) et d) conformations rectangulaires A et B qui ne diffèrent que par l'orientation de l'une des doubles liaisons (encadrées)..... 20

Deux conformations ont été identifiées (A et B) qui ne diffèrent l'une de l'autre que par l'orientation relative d'un alcène par rapport au reste du squelette qui demeure rigide (figure 16c et d). Cet alcène «rotor» adopte deux positions préférentielles reliées entre elles par une rotation approximative de 180°. Les résultats cristallographiques indiquent que les populations des deux conformères sont de l'ordre de un pour un, de sorte qu'une certaine forme de désordre peut résulter dans l'empilement de l'alcène mobile (figure 16b)..... 21

Figure 17. Représentation de la maille cristalline du composé **1** (diffusion de vapeur d'Et₂O dans l'EtOH). Une seule conformation (conformation B) est illustrée pour raison de clarté..... 21

Figure 18. Disposition en forme de «T» de deux tétracycles **2** stabilisés par ponts H. 22

Figure 19. Structure cristalline du composé **2** recristallisé par diffusion de vapeur d'Et₂O dans l'*i*PrOH. 22

Figure 20. Comparaison de la conformation *S*₄ du tétramère **2** avec la conformation *S*₆ de la valinomycine (calcul DFT B3LYP/6-31G(d)). 23

Figure 21. Microscopie optique (a) et microscopie électronique à balayage de type FEG (b à f) démontrant l'influence du milieu sur l'autoassemblage du composé **1**. De (a) à (d), la cristallisation est réalisée dans le BL006 ce qui donne lieu à des microtubes à base hexagonale; pour (e) et (f), la cristallisation est effectuée par diffusion d'Et₂O dans l'EtOH, ce qui engendre des microtubes à base rectangulaire..... 25

Figure 22. Modélisation moléculaire de la structure hexagonale construite à partir des données de la microscopie Raman et FTIR des microcristaux du composé **1** dans le BL006..... 26

Figure 23. Calculs en DFT B3LYP/6-31G(d) sur les conformations les plus stables du composé **10** et illustration de l'empilement potentiel de type *C*₁ ou *C*₂. 27

Figure 24. Structure cristalline du composé **10** et image FEG des microcristaux..... 27

Figure 25. Illustration de l'empilement de deux énantiomères dans le cristal de **10**. 28

Figure 26. Les deux modes d'orientation des tubes dans la maille cristalline du composé **10**. 28

Figure 27. a) Structure hexagonale fractale du composé C_3 symétrique 1 autoassemblé dans un milieu cristallin b) l'encombrement stérique des benzyles du composé asymétrique 23 peut hypothétiquement limiter la croissance fractale dans le plan xy.	32
Figure 28. Conformation stable (calcul DFT B3LYP/6-31G(d)) du cyclopeptide rigide 26 et empilement de 3 unités selon l'axe principal (calcul AM1).	34
Figure 29. Différence d'énergie entre les produits de départ et les produits finaux (calcul HF/6-31G(d)) pour la formation des cyclooligomères 26 , 31 et 32	36
Figure 30. Structure cristalline du composé 26 et image FEG des microcristaux.....	38
Figure 31. Structure cristalline du composé 39	40
Figure 32. Structure cristalline (non raffinée) du complexe $38.K^+. (TFA^-)_2.K^+. 38$	41
Figure 33. Représentation du complexe «sandwich» de $38.K^+. (TFA^-)_2.K^+. 38$ et comparaison avec celui de l'antibiotique beauvericine $(Bv.Ba^{2+}. (Pic^-)_3.Ba^{2+}. Bv)^+$. <i>Les hydrogènes ne sont pas illustrés pour ce dernier pour raison de clarté.</i>	41
Figure 34. Modélisation (AM1) du cyclopeptide 40 a) structure trimérique b) complexe «sandwich» de type $40.K^+. K^+. 40$ (contres ions non représentés) c) complexe «sandwich» du type $40.K^+. 40$	42
Figure 35. Empilement théorique (calcul AM1) du cyclopeptide 41	43
Figure 36. Empilement théorique du cyclopeptide chiral 60 contenant des fonctions allènes (calcul AM1).	46
Figure 37. Empilement théorique (calcul AM1) du cyclopeptide 62 . <i>À noter que la fonction OH pourrait éventuellement servir de levier synthétique pour l'incorporation de chaînes latérales diverses.</i>	47
Figure 38. Comparaison entre les δ -acides aminés contenant une triple liaison en position β,γ et les ϵ -acides aminés contenant une triple liaison en position γ,δ	50
Figure 39. Calcul au niveau AM1 sur les ponts H intramoléculaires potentiels des ϵ -peptides γ,δ -alcyniques : a) formation d'un cycle à 11 membres; pont H le plus court et le plus stable b) formation d'un cycle à 9 membres; pont H le plus long et le moins stable.	50
Figure 40. Empilement théorique (calcul AM1) du ϵ -cyclopeptide 77	51
Figure 41. Empilement théorique (calcul AM1) du ϵ -cyclopeptide 78	51
Figure 42. Structure 3D commune à tous les cristaux du macrocycle 78 analysés par diffraction des rayons X (voir les entrées 8, 9, 10 et 11 du tableau 2).	55
Figure 43. Représentation des principaux types d'interactions hydrogènes dans la structure cristalline de 78 obtenues dans les différents cristaux analysés en diffraction des rayons X (tableau 1).	56

Figure 44. a) Représentation du dimère cyclique 94 b) modélisation moléculaire AM1 de son empilement tubulaire (symétrie C_i). La longueur des ponts H est de 2.4Å.....	57
Figure 45. Représentation de la l'architecture «murale» du dimère cyclique 94 dans le cristal (obtenu par évaporation lente d'une solution de 94 dans le $CHCl_3$).	58
Figure 46. Représentation des ponts H et de l'aspect «mur de brique» de la structure cristalline du dimère cyclique 94	58
Figure 47. Représentation des quatre conformations (briques) contenu dans la structure cristalline du dimère cyclique 94 (voir figure 45).	59
Figure 48. Schématisation de l'importance du groupement <i>gem</i> -diméthyle dans la structure cristalline compacte du dimère cyclique 94 a) représentation CPK avec les groupes <i>gem</i> -diméthyles et b) sans les groupes <i>gem</i> -diméthyles.	59
Figure 49. Analyse de CLHP-SM d'un échantillon contenant les macrocycles 77 , 115 et 116 . Le détecteur de spectrométrie de masse utilisé fonctionne par chimiluminescence à l'azote (ChemiLuminescent Nitrogen Detector ou CLND).	65
Figure 50. Structure cristalline du PfpOK.2H₂O a) interactions du K^+ avec 4 molécules d'eau et avec 4 atomes de fluor appartenant à 4 PfpO- b) interactions des fluors du PfpO- avec les K^+	66
Figure 51. a) Représentation de la réaction entre le $Co_2(CO)_8$ et un alcyne pour former le complexe alcyne- $Co_2(CO)_6$ b) modèle en bâton du complexe calculé en DFT B3LYP/SBKJC.....	68
Figure 52. Représentation de l'arrangement tubulaire et du contact CO...CO de la structure cristalline du complexe organocobalt 120 de Gleiter (modèle en bâton et CPK).	69
Figure 53. Représentation du contact CO...OC de la structure cristalline du complexe 121 de Gleiter.	70
Figure 54. Structure cristalline du complexe cobalt-alcyne 122 (recristallisation par diffusion de pentane dans le $CHCl_3$).	71
Figure 55. Représentation d'un couple 122.122 dans le réseau cristallin avec l'illustration des ponts H intermoléculaires (2.13Å) et intramoléculaire (2.10Å).	72
Figure 56. Représentation de deux couples 122.122 dans le réseau cristallin avec l'illustration des contacts de type CO...CO (a=3.15Å et b=3.12Å).	72
Figure 57. Structure cristallographique du complexe organométallique 123 : a) représentation du pont H intramoléculaire dans l'unité de base b) structure hexamérique cyclique formée par le biais de ponts H intermoléculaires et intramoléculaires c) sens d'orientation des ponts H dans l'hexamère.	74

Figure 58. Structure cristallographique du complexe organométallique 123 : structure hexamérique cyclique en format CPK.	75
Figure 59. a) Calcul au niveau AM1 sur le pont H intramoléculaire dans les ϵ -peptides comportant une fonction yne b) calcul au niveau AM1 sur l'impossibilité de faire un pont H intramoléculaire dans le cas des η -peptides comportant une fonction diyne.....	76
Figure 60. Critères géométriques pour réaliser la polymérisation topochimique d'un monocristal de diacétylène (DA) conduisant à un monocristal de polydiacétylène (PDA).	77
Figure 61. η -Cyclodipeptide 124 et η -cyclotripeptide 125 comportant des fonctions diynes.	78
Figure 62. Calcul au niveau AM1 de l'empilement du η -dipeptides 124	79
Figure 63. Calcul au niveau AM1 de l'empilement du η -tripeptides 125	79
Figure 64. Calcul au niveau AM1 de la polymérisation du η -dipeptide cyclique 124 a) modèle en bâton b) modèle CPK.	80
Figure 65. Calcul au niveau AM1 de la polymérisation du η -tripeptide cyclique 125 a) modèle en bâton b) modèle CPK.	81
Figure 66. Chromatogramme CLHP-SM avec détecteur CLND du mélange des composés cycliques dimérique 124 (pic 7) et trimérique 125 (pic 10) obtenu par la méthode de cyclooligomérisation de l'ester activé 132 . Un ratio 3.7 :1 en faveur du dimère 124 a été obtenu (ratio corrigé en fonction du nombre d'azote contenu dans chaque molécule).....	84
Figure 67. Structure cristalline du bromoalcyne 134 ; a) représentation ellipsoïde, b) représentation des ponts H intermoléculaires et des contacts de type Br... π alcyne, c) representation CPK.....	85
Figure 68. Chromatogramme CLHP-SM avec détecteur TIC (Total Ion Current) du mélange des composés cycliques dimérique 124 , trimérique 125 et tétramérique 135 obtenu par la méthode de cyclooligomérisation du bromoalcyne 134	86
Figure 69. Principe général de préparation d'un cyclopeptide à partir d'une chaîne peptidique accroché sur une résine oxime (cyclisation avec décrochage concomitant).....	87
Figure 70. Chromatogramme CLHP-SM du mélange de composés cycliques dimérique 124 (pic 7), trimérique 125 (pic 9), tétramérique 135 (pic 11) et pentamérique 139 (pic 12) obtenu par la méthode de couplage et de cyclisation sur résine oxime. Le ratio corrigé est respectivement de 40:30:3:1.....	89
Figure 71. Représentation de l'empilement du cyclotripeptides 147 (calculs au niveau AM1).....	92
Figure 72. Macrocyces 148 et 149 ayant des groupements protecteurs Boc sur les amides.	93

Figure 73. Schématisation de la nouvelle méthode de recristallisation imaginée pour contrer la difficulté liée à l'insolubilité des lactames finaux (déprotection progressive par diffusion lente de TFA avec recristallisation concomitante).....	93
Figure 74. Structure cristalline du diyne 152 ; a) représentation ellipsoïde, b) représentation des ponts H intermoléculaires antiparallèles qui conduisent à un éloignement des fonctions diynes.	98
Figure 75. Structure cristalline de l'acide aminé protégé 130 (représentation ellipsoïde).	99
Figure 76. Hypothèse de base sur l'arrangement cristallin de l'acide aminé protégé 130	99
Figure 77. Structure cristalline du diyne 130 avec la représentation CPK.....	100
Figure 78. Représentation (calcul AM1) de la structure planaire des fonctions a) yne, b) ène et c) thiophène.	101
Figure 79. Modélisation (AM1) de l'empilement de deux unités du cyclopeptide 161 contenant des noyaux thiophènes (vue de profil avec les ponts H intermoléculaires en pointillés).	102
Figure 80. Modélisation (AM1) de l'empilement de deux unités du cyclopeptide 161 contenant des noyaux thiophènes (vue de dessus).	102
Figure 81. Structure cristalline de l'amino ester thiophénique monoprotégé 167	104
Figure 82. Structure cristalline du ζ -cyclopeptide 161 comportant une fonction thiophène.....	106
Figure 83. Signal NOESY caractéristique permettant d'affirmer que le produit de monosubstitution obtenu lors de la réaction du schéma 61 est bel et bien le composé 174 et non le composé 175 . .	107
Figure 84. Structure du TTC 176 avec la représentation en bâton vue du dessus et vue de profil.....	107
Figure 85. Calcul AM1 de l'empilement du macrocycle thiophénique 191 ayant un groupement CH ₂ en alpha du carbonyle.....	112
Figure 86. Calcul AM1 de l'empilement du macrocycle thiophénique 192 ayant un centre chiral en alpha du carbonyle (le groupement R est représenté ici par un méthyle).....	112
Figure 87. Autoassemblage de macrocycles : formation théorique de nanotubes organiques stabilisés par les interactions hydrogènes des chaînes latérales.	113
Figure 88. Formation théorique de nanofils organiques stabilisés par les interactions hydrogènes des amides latéraux: autoassemblage de cycles trisubstitués ayant comme squelette de base a) un noyau aromatique ¹⁷⁵ b) le cyclohexane ¹⁷⁶	114
Figure 89. Squelette de base des TBC (TriBenzoCyclyne).	114
Figure 90. Calcul AM1 de l'empilement du TBC 197 (R = Me) comportant des amides comme chaînes latérales a) vue de dessus b) vue de profil.....	116
Figure 91. Exemple d'un tecton synthétisé par le groupe du professeur Wuest.....	123

Figure 92. Molécules concaves qui servent régulièrement à l'élaboration de cavitands simples, de capsules moléculaires ou d'hémicarcerands et de carcerands.	124
Figure 93. Distinction entre les a) cavitands simples, b) les capsules moléculaires, c) les hémicarcerands et les d) carcerands.	125
Figure 94. Les différentes stratégies du professeur Julius Rebek pour la formation de capsules moléculaires (<i>journal</i> et année de publication entre parenthèses).	126
Figure 95. Formation de capsule moléculaire à partir de dérivés du glycoluril a) la balle de tennis b) la balle de softball.	127
Figure 96. Formation de capsule moléculaire à partir de : a) dérivés du glycoluril (beigne à la gelée), b) calix[4]arène fonctionnalisé avec des urées.	128
Figure 97. Formation d'une capsule moléculaire cylindrique à partir de résorcine[4]arène fonctionnalisé avec des imides hétérocycliques aromatiques.	129
Figure 98. Formation de capsule moléculaire à partir de dérivés du glycoluril et de sulfonamides cycliques (ballon de football)	129
Figure 99. Formation d'une capsule moléculaire hexamérique (solide d'Archimède de type "cube adouci") à partir de 6 molécules de résorcine[4]arènes stabilisées par 8 molécules d'eau.	130
Figure 100. Structures cristallographiques du tétraisobutylpyrogallol[4]arènes : a) formation d'une capsule moléculaire hexamérique, b) formation de feuillettes en vagues.	131
Figure 101. a) Composé aromatique hexasubstitué 225 et b) représentation de la géométrie plane de plus basse énergie (AM1).	132
Figure 102. a) Simulation numérique (calcul AM1) de capsules moléculaires dimérique, tétramérique et octamérique du composé 225 b) représentation de la courbure adoptée par 225 lors de la formation de ces capsules moléculaires.	133
Figure 103. Structure cristalline du composé 234 recristallisé dans le MeOH/CH ₂ Cl ₂ a) vue du dessus (représentation ellipsoïde), b) vue de côté (remarquer la géométrie planaire du squelette de base). <i>Le MeOH compris dans la maille a été omis pour raison de clarté.</i>	136
Figure 104. a) Structure lamellaire hypothétique pour le composé 225 b) structure du graphite.	136
Figure 105. Composé chiral 235 qui peut être utilisé pour l'élaboration de capsules moléculaires.	137
Figure 106. Comparaison entre la conformation la plus stable (calcul AM1) du a) composé non chiral 225 et du b) composé chiral 235	137
Figure 107. Comparaison entre le gain énergétique (calcul AM1) pour la formation de la capsule dimérique du a) composé non chiral 225 et du b) composé chiral 235	138

Figure 108. Représentation des similitudes entre le composé chiral 235 et le composé chiral 240	140
Figure 109. Conformation concave stable de symétrie C3 (254 conf_C3) pour le composé 254 (calculs AM1 et DFT B3LYP/6-31G(d)).....	143
Figure 110. Géométries C ₃ symétriques les plus stables (calculs AM1) pour : a) le trilactame 225 à 6 membres b) le trilactame 235 à 6 membres et c) le trilactame 254 à 7 membres (<i>les méthyles en alpha des groupes carbonyles ont été omis pour raison de clarté</i>).....	144
Figure 111. Simulation numérique (calcul AM1) de capsules moléculaires dimérique, tétramérique et octamérique du composé 254	144
Figure 112. Conformation la plus stable (254conf_asym) pour le composé 254 (calculs AM1 et DFT B3LYP/6-31G(d)).	145
Figure 113. Calculs AM1 et DFT B3LYP/6-31G(d) des capsules dimériques du composé 254 : a) 254conf_C3 + 254conf_C3 b) 254conf_asym + 254conf_asym c) 254conf_C3 + 254conf_asym	145
Figure 114. Structure cristalline du composé 259 montrant l'orientation des groupements de part et d'autre du noyau aromatique.	148
Figure 115. Structure cristalline du composé 266 avec les représentations ellipsoïdes, en bâtons et CPK.	150
Figure 116. Représentation schématique simplifiée du processus de nébulisation pour la spectrométrie de masse ESI.	152
Figure 117. Structure optimisée en AM1 du complexe (254conf_C3) ₄ ⊂Et ₄ N ⁺ (encapsulation du Et ₄ N ⁺ par la capsule formée de 4 unités 254conf_C3 stabilisées par ponts H).....	153
Figure 118. Spectre de masse à ionisation par électronébuliseur du composé 254 (130 μM) et du Et ₄ N ⁺ PF ₆ ⁻ (500 μM) dans une solution 1:1 de CHCl ₃ /CH ₃ CN.	154
Figure 119. Exemple d'un motif normalement observé en SM-ESI lorsque aucune interaction spécifique n'a lieu.	154
Figure 120. Représentation (calcul AM1) du cavitand supramoléculaire (254conf_C3) ₃ ⊂Et ₄ N ⁺ et de la capsule moléculaire (254conf_C3) ₄ ⊂Et ₄ N ⁺	155
Figure 121. Comparaison de la grosseur relative de (254conf_C3) ₂ et du cation Et ₄ N ⁺	155
Figure 122. Étude de la réversibilité de la capsule moléculaire (254conf_C3) ₄ ⊂Et ₄ N ⁺ par SM-ESI. L'addition de MeOH fait diminuer l'intensité du pic à 1776.1 (a→b) alors que l'ajout de CHCl ₃ à la solution résultante permet de retrouver en partie l'intensité perdue (b→c).	157

Figure 123. Structure optimisée en HF/6-31G(d) de: a) 254conf_C3CNa⁺ b) 254conf_asymCNa⁺	158
Figure 124. Structure calculée en HF/6-31G(d) de a) 254(conf_C3)₂CNa⁺ b) (254conf_asym)₂CNa⁺	159
Figure 125. Illustration de la déformation du composé 254 (calcul HF/6-31G(d)) pour les cavitands symétriques 254conf_C3CH⁺ , 254conf_C3CNa⁺ et 254conf_C3CK⁺	159
Figure 126. Calcul AM1 de l'encapsulation du C60 par le composé 254 (seul le tétramère a été calculé, bien que l'on pourrait envisager aussi l'encapsulation par l'octamère).	160
Figure 127. Prochaines cibles synthétiques pour la formation de capsules moléculaires: les composés chiraux 267 et 268	161
Figure 128. Calcul B3LYP/6-31G(d) des conformations C_3 symétrique et asymétrique de 268 (remarquer que la conformation C_3 symétrique possède 2 ponts H de plus que son homologue asymétrique).	162
Figure 129. Calcul AM1 de la capsule tétramérique de 268 (a) illustration des ponts H (b) illustration de la cavité interne hydrophile	163
Figure 130. Représentation de la nouvelle cible synthétique 280 (calcul AM1).....	163
Figure 131. Calcul AM1 de la capsule octamérique de 280 stabilisée par ponts hydrogènes.....	164
Figure 132. Calcul au niveau B3LYP/6-311G(d,p) de la formation du dimère du formamide et du thioformamide.	165
Figure 133. Boc acides aminés de départ (composés 4 et 168) pour les essais de formation d'agents thioacylants.....	167
Figure 134. Structure cristalline du composé 299 (recristallisé par diffusion de vapeur de pentane dans une solution de MeOH/éther).	169
Figure 135. Structure cristalline du composé 304 (recristallisé par diffusion de vapeur de pentane dans le CHCl ₃). <i>Les atomes d'hydrogènes ont été omis pour raison de clarté.</i>	171
Figure 136. Futurs cibles synthétiques : les agents thioacylants 305 et 306 comportant un groupement benzotriazole.	171
Figure 137. Résumé des principaux δ -cyclopeptides discutés dans cette thèse.	172
Figure 138. Résumé des principaux ϵ -cyclopeptides discutés dans cette thèse.	173
Figure 139. Complexes cobalt-alcynes synthétisés à partir des ϵ -cyclopeptides 78 et 94	174
Figure 140. Résumé des principaux η -cyclopeptides discutés dans cette thèse.	174
Figure 141. Résumé des principaux ζ -cyclopeptides discutés dans cette thèse.	175

Figure 142. Résumé des principaux TBC discutés dans cette thèse.....	175
Figure 143. Résumé des principaux benzènes hexasubstitués discutés dans cette thèse.	176

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma 1.	19
Schéma 2.	24
Schéma 3.	30
Schéma 4.	30
Schéma 5.	31
Schéma 6.	31
Schéma 7.	33
Schéma 8.	35
Schéma 9.	35
Schéma 10.	37
Schéma 11.	37
Schéma 12.	39
Schéma 13.	39
Schéma 14.	40
Schéma 15.	44
Schéma 16.	44
Schéma 17.	45
Schéma 18.	45
Schéma 19.	47
Schéma 20.	48
Schéma 21.	48
Schéma 22.	48
Schéma 23.	49
Schéma 24.	49
Schéma 25.	52
Schéma 26.	52
Schéma 27.	53
Schéma 28.	54
Schéma 29.	57

Schéma 30.....	60
Schéma 31.....	61
Schéma 32.....	62
Schéma 33.....	62
Schéma 34.....	63
Schéma 35.....	63
Schéma 36.....	64
Schéma 37.....	67
Schéma 38.....	67
Schéma 39.....	71
Schéma 40.....	73
Schéma 41.....	82
Schéma 42.....	82
Schéma 43.....	82
Schéma 44.....	83
Schéma 45.....	84
Schéma 46.....	85
Schéma 47.....	88
Schéma 48.....	90
Schéma 49.....	91
Schéma 50.....	92
Schéma 51.....	94
Schéma 52.....	94
Schéma 53.....	95
Schéma 54.....	96
Schéma 55.....	96
Schéma 56.....	97
Schéma 57.....	97
Schéma 58.....	103
Schéma 59.....	105
Schéma 60.....	105
Schéma 61.....	106

Schéma 62.	108
Schéma 63.	108
Schéma 64.	109
Schéma 65.	110
Schéma 66.	110
Schéma 67.	111
Schéma 68.	111
Schéma 69.	115
Schéma 70.	117
Schéma 71.	117
Schéma 72.	118
Schéma 73.	119
Schéma 74.	119
Schéma 75.	120
Schéma 76.	121
Schéma 77.	121
Schéma 78.	122
Schéma 79.	134
Schéma 80.	135
Schéma 81.	139
Schéma 82.	139
Schéma 83.	140
Schéma 84.	141
Schéma 85.	141
Schéma 86.	142
Schéma 87.	142
Schéma 88.	147
Schéma 89.	147
Schéma 90.	148
Schéma 91.	149
Schéma 92.	149
Schéma 93.	150

Schéma 94.	161
Schéma 95.	166
Schéma 96.	166
Schéma 97.	166
Schéma 98.	167
Schéma 99.	168
Schéma 100.	168
Schéma 101.	169
Schéma 102.	170
Schéma 103.	170

INTRODUCTION

Le monde des sciences est loin d'être stagnant. Toujours en perpétuel changement, il s'adapte, se transforme, s'améliore au fil des connaissances qui s'accumulent sans cesse. Le développement des technologies contribue également à le façonner. Des outils de plus en plus performants permettent aux scientifiques d'aujourd'hui d'étudier des phénomènes complexes de la nature, de manipuler la matière sur de très petites dimensions comme jamais auparavant. Le nanomonde est ainsi apparu dans notre quotidien. Autrefois absents de notre vocabulaire, les termes nanosciences et nanotechnologies désignent de nos jours «l'étude, la fabrication et la manipulation de structures, de dispositifs et de systèmes matériels à l'échelle de moins d'une centaine de nanomètres (nm), c'est à dire là où les propriétés quantiques prévalent sur les lois physiques applicables aux matériaux de dimensions macroscopiques».¹

C'est en 1959 que Richard Feynman, prix Nobel de Physique en 1965, présentait dans son cours «There is plenty of room at the bottom» tout le potentiel des nanotechnologies :

*«Il y a plein de place en bas de l'échelle! Considérons la possibilité de faire un objet très petit, à l'image des cellules, aussi petit et aussi fonctionnel que nous puissions commander et qui exerce une fonction à cette échelle...La chimie reviendrait alors à placer les atomes un par un exactement à la position voulue!... Mais actuellement nous devons toujours accepter les arrangements que la nature nous impose. Je ne doute pas que, lorsque nous aurons quelque contrôle sur l'arrangement des objets à une petite échelle, nous découvrirons que la matière possède une gamme de propriétés énormément étendue et qu'avec elle nous pourrions réaliser beaucoup de choses».*²

Ce visionnaire n'avait pas tort. On comprend aujourd'hui l'importance des effets liés à la taille et à l'organisation des structures.³ Citons entre autre l'effet «gecko», qui correspond à l'incroyable capacité de ce petit lézard à s'agripper à n'importe quelle surface. En effet, le dessous des pattes du petit animal est tapissé de nombreux poils microscopiques (formés eux-mêmes de milliers de spatules d'environ 200 nm de largeur) qui se conforment à la surface au niveau moléculaire, expliquant cet extraordinaire phénomène d'adhérence (figure 1a). Nous pouvons également mentionner l'effet «lotus», selon lequel certaines feuilles et pétales sont couverts d'une multitude de petites structures super hydrophobes de l'ordre de quelques microns qui «repoussent» l'eau (figure 1b). Les gouttes glissent et entraînent la

poussière : un effet autonettoyant ! Comme dernier exemple, citons que les ailes des papillons sont couvertes d'écailles aux reliefs microscopiques très complexes (figure 1c). Ce relief est en partie responsable de certaines teintes et couleurs impressionnantes, comme le bleu métallique de l'Azure printanier, et les taches argentées sous les ailes de l'Argynne cybèle.⁴

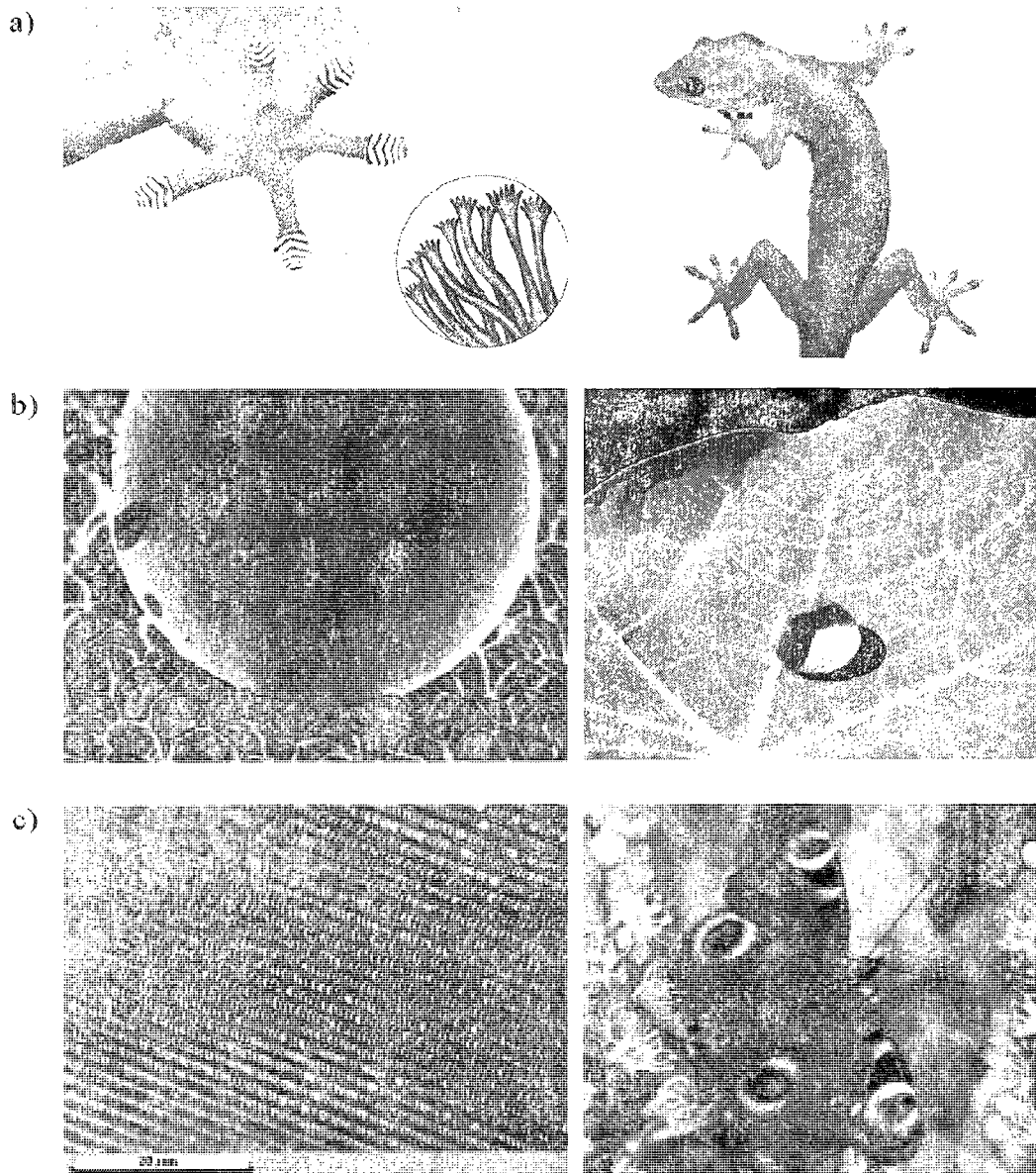


Figure 1. Effets liés à la taille et à l'organisation des structures: a) effet d'adhérence du gecko⁵, b) effet autonettoyant des feuilles de lotus⁶, c) couleurs des ailes de papillons.⁷

Un des enjeux scientifiques important concerne donc l'élaboration contrôlée de matériaux à structures hiérarchisées, matériaux organisés sur plusieurs échelles de taille et en particulier à l'échelle nanométrique.⁸ Mais comment fabrique-t-on de tels nanoobjets ? Via deux stratégies complètement opposées (figure 2): les approches dites «top-down» et celles dites «bottom-up».⁹

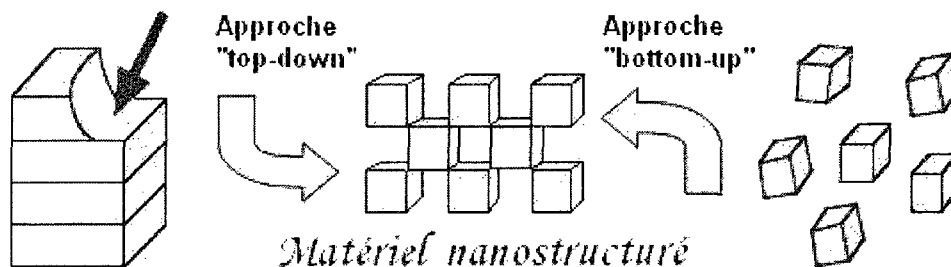


Figure 2. Approche top-down et bottom-up lors de la conception de matériel nanostructuré.

L'approche top-down consiste à miniaturiser les systèmes actuels par des processus qui, à partir de la matière première brute, visent à forger celle-ci, à la transformer par étapes souvent en lui enlevant des parties indésirables. L'élaboration de circuits intégrés repose principalement de nos jours sur cette approche (techniques de lithographie).¹⁰

À l'inverse, l'approche bottom-up consiste à suivre un processus similaire à celui observé dans la nature, c'est-à-dire à fabriquer des nanostructures à partir de leurs constituants de plus petites tailles.¹¹ Cette approche a gagné en popularité suite aux travaux de Lehn,¹² Cram¹³ et Pedersen,¹⁴ lauréats du prix Nobel de chimie en 1987, sur l'élaboration et l'utilisation de molécules exerçant, du fait de leurs structures, des interactions hautement sélectives. Les phénomènes de reconnaissance moléculaire furent ainsi de plus en plus étudiés, donnant naissance au vaste domaine de la chimie supramoléculaire.¹⁵

I.1 Chimie supramoléculaire

L'objectif de la chimie supramoléculaire est de comprendre ou de construire des édifices de taille nanométrique via les interactions intermoléculaires. Le principe est d'utiliser des briques moléculaires, qui une fois mélangées en solution, dans des conditions contrôlées, s'autoassemblent pour donner des édifices plus complexes.¹⁶

L'autoassemblage est guidé par la taille, la forme et la nature des molécules de même que par leur environnement. Une bonne connaissance des interactions entre les molécules permet aux chimistes de concevoir des molécules «programmées» qui se disposeront dans l'espace tel que prédit. Mais cet art n'en est qu'à ces balbutiements pour l'instant.


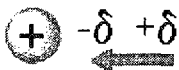
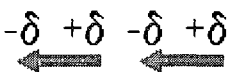
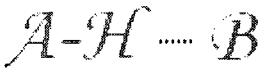

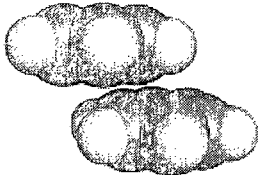
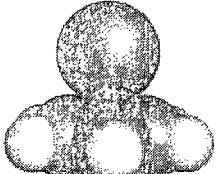

I.1.1. Les différents types de forces faibles

Les liens intermoléculaires (tableau 1), contrairement à la plupart des liens covalents, sont généralement faciles à briser. Du fait, on les appelle aussi forces faibles. On retrouve parmi elles les interactions ioniques, les interactions ions-dipôles et dipôles-dipôles, les ponts hydrogènes, les interactions halogènes, les empilements π - π , les interactions cations- π et finalement les forces de van der Waals.

Les liens ioniques (≈ 25 - 85 kcal/mol) sont énergétiquement comparables aux liens covalents (liaison C-C ≈ 83 kcal/mol, C-O ≈ 86 kcal/mol, C-F ≈ 116 kcal/mol et C-I ≈ 51 kcal/mol). Ils résultent de l'attraction électrostatique entre deux groupements chimiques de charges opposées. Ils sont non directionnels et peuvent être rompus par effet de solvatation. On peut tout de même les exploiter pour réussir à créer des nanostructures bien définies.¹⁷

La liaison d'un ion, comme le Na^+ , avec une molécule polaire (éther couronne, eau, etc.) est un exemple d'interaction ion-dipôle. Ces interactions sont de l'ordre de ≈ 10 - 50 kcal/mol.

Tableau 1. Les principaux types d'interactions supramoléculaires.

Entrée	Interaction	Énergie de liaison (kcal/mol)	Caractéristiques
1	 <i>Ionique</i>	25-85	Longue portée Non directionnelle
2	 <i>Ion-dipôle</i>	10-50	Directionnelle
3	 <i>Dipôle-Dipôle</i>	< 1-12	Directionnelle
4	 <i>Pont hydrogène</i>	< 1-40	Directionnelle La plus utilisée
5	 <i>Halogène</i>	< 1-40	Semblable au pont H
6	 $\pi - \pi$	< 1-12	Différents modes d'empilement
7	 <i>Cation - π</i>	< 1-20	Plus importante avec les systèmes π riches en électrons
8	 <i>Van der Waals</i>	< 2	Non directionnelle Très faible

Les interactions dipôles-dipôles, plus faibles ($\approx 1-12$ kcal/mol), découlent de l'alignement des charges partielles entre les molécules. En effet, pour obtenir une attraction maximale entre deux molécules polaires, le pôle négatif (δ^-) d'une molécule s'oriente face au pôle positif (δ^+) de la seconde molécule.

Les ponts H peuvent être vus comme un type particulier de dipôle-dipôle dans lequel un atome d'hydrogène, attaché à un atome électronégatif A, est attiré par un atome électronégatif B d'une autre molécule.¹⁸ Certains types de ponts H débordent de cette définition, comme c'est le cas pour les ponts H ioniques¹⁹, pour les ponts H dans les complexes organométalliques²⁰ et pour les ponts H de faibles intensités.²¹ Sa nature variable fait en sorte qu'il se situe à la limite du lien électrostatique, du lien covalent et de l'interaction de van der Waals (figure 3). À cause de sa force relative ($\approx 1-40$ kcal/mol) et de sa grande tendance directionnelle, le pont H est considéré comme l'interaction clé de la chimie supramoléculaire.²² Il est utilisé abondamment dans le domaine de l'ingénierie des cristaux²³ et dans le domaine pharmaceutique.²⁴

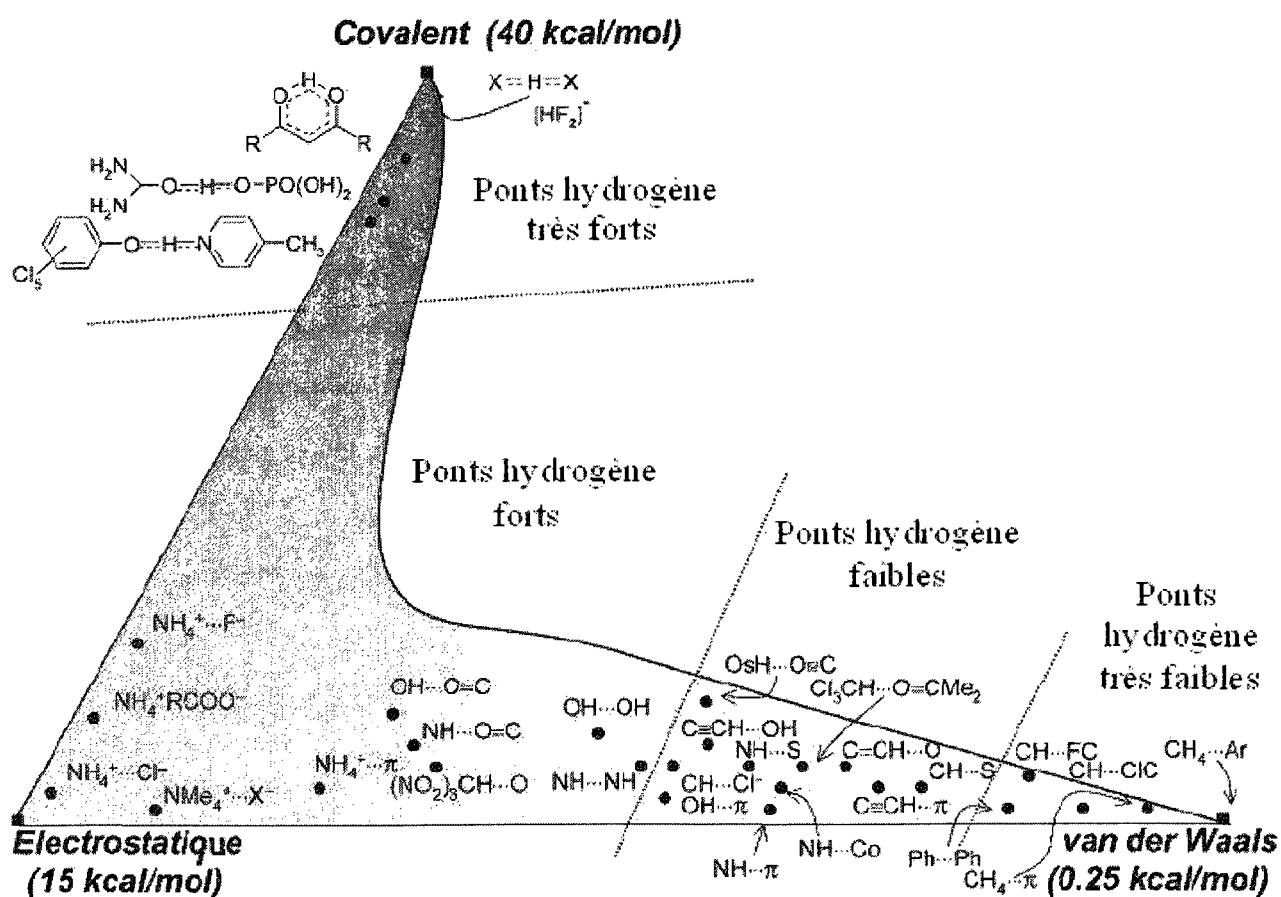


Figure 3. Schématisation de la nature variable du pont hydrogène (covalent, électrostatique et van der Waals) en fonction de son énergie de stabilisation.^{23a)}

L'interaction halogène, étudiée depuis beaucoup moins d'années que le pont H, offre également un potentiel immense d'utilisation, étant donné toutes les similitudes qu'elle présente avec ce dernier ($\approx 1-40$ kcal/mol).²⁵ Odd Hassel, prix Nobel de chimie en 1969, a eu un intérêt marqué pour la chimie structurale des halogènes et halogénures et cela semble avoir trouvé écho de nos jours, car de plus en plus de chimistes ont recours aux interactions halogènes pour créer des édifices supramoléculaires et des matériaux fonctionnels nanostructurés.²⁶

En ce qui a trait aux noyaux aromatiques et autres systèmes π (double et triple liaison), on dénote également des comportements intermoléculaires uniques. Ils interagissent entre eux ($\approx 1-12$ kcal/mol) selon différents modes (figure 4).²⁷ Leur attraction envers avec les cations ($\approx 1-20$ kcal/mol)²⁸ est sans équivoque et certains auteurs élargissent même le concept avec les interactions π -anion.²⁹

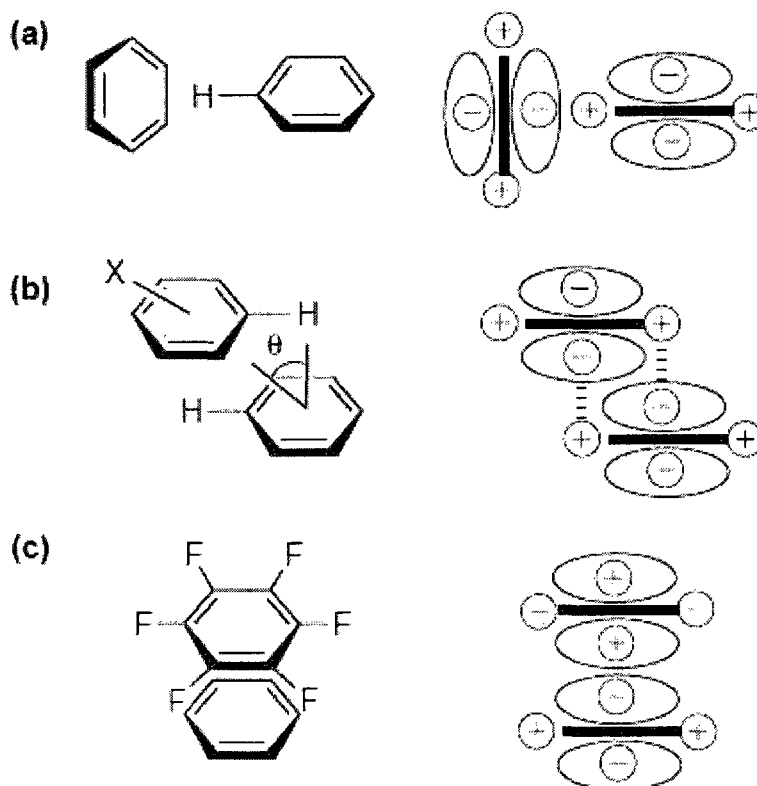


Figure 4. Les différents modes d'empilement des systèmes π - π aromatiques.³⁰

Finalement, la plus faible des liaisons intermoléculaires, la force de van der Waals (< 2 kcal/mol), n'est pas à négliger pour autant.³¹ En effet, dans certains cas, elle peut même être la seule responsable de l'orientation des molécules.³²

En plus des interactions décrites ci-dessus, on pourrait ajouter celles formées entre un métal et son ligand, c'est-à-dire les liens de coordination. Ces liens sont toutefois très particuliers et la plupart des auteurs les classent dans une catégorie à part. Nous en avons fait autant.

I.1.2. Phénomène de coopérativité positive

Bien que l'on ait à faire à des forces faibles, l'addition de plusieurs d'entre elles peut conduire à une énergie de stabilisation significativement plus élevée que la somme des parties contributives. Ce phénomène est connu sous le nom de coopérativité positive.³³

Par exemple, on calcule qu'un empilement de deux molécules de formamide offre une énergie de stabilisation de 4.5 kcal/mol, essentiellement induite par un pont H intermoléculaire.³⁴ À mesure que s'y rajoute de nouvelles unités, la force des ponts H devient plus élevée (voir figure 5), générant ainsi une relation non-linéaire (du type 1+1>2).

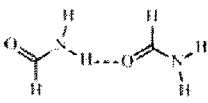
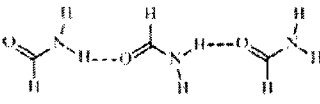
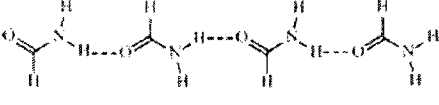
Nombre d'unités	Structure supramoléculaire	Énergie de stabilisation	Contribution approximative moyenne par pont H
2		-4.5 kcal/mol	-4.5 kcal/mol
3		-12.5 kcal/mol	-6.3 kcal/mol
4		-22.0 kcal/mol	-7.3 kcal/mol

Figure 5. Calcul DFT B3LYP/D95(d,p) de l'énergie de stabilisation (kcal/mol) des ponts H en fonction de la longueur de l'empilement de formamide.³⁴

I.1.3. Architecture supramoléculaire

En tentant de prédire le comportement des molécules entre elles, les chimistes supramoléculaires, tels des architectes, conçoivent et construisent des édifices nanométriques de toutes sortes (tubes, feuillets, cavités, etc.).³⁵ À l'instar des chimistes de synthèse covalente, ils tentent d'atteindre leur objectif d'une façon originale, versatile et efficace.

Notre groupe de recherche s'est particulièrement intéressé à faire le design, la synthèse et la caractérisation de nanotubes organiques et de capsules moléculaires autoassemblés via les interactions hydrogènes. Mon travail a été essentiellement un travail exploratoire, c'est-à-dire que je me suis concentré d'abord et avant tout sur la recherche de nouvelles molécules pouvant engendrer ces nanostructures plutôt que sur l'étude de l'une d'elle en profondeur.

CHAPITRE I : NANOTUBES ORGANIQUES FORMÉS PAR AUTOASSEMBLAGE DE MACROCYCLES PEPTIDIQUES

1.1. Introduction

L'attention accordée aux nanotubes de carbone est gigantesque depuis leur découverte par le physicien japonais Sumio Iijima en 1991 (figure 6).³⁶ Pas étonnant lorsque l'on énumère leurs caractéristiques exceptionnelles : 50 000 fois plus fins qu'un cheveu, 100 fois plus résistants et 6 fois plus légers que l'acier, avec une conductivité supérieure à celle du cuivre.³⁷ Ils sont nés pour être des stars!

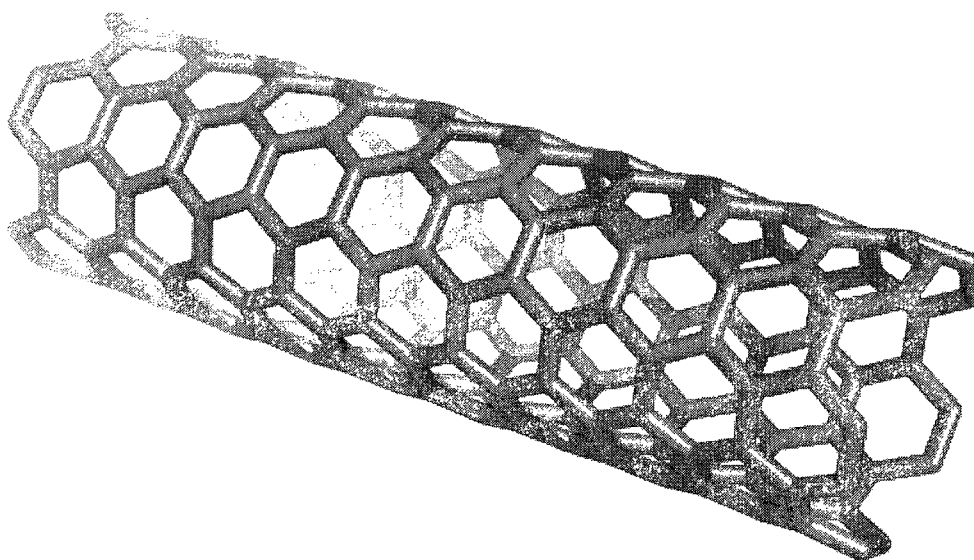


Figure 6. Représentation d'un célèbre nanotube de carbone.

Leurs analogues, les nanotubes inorganiques,³⁸ occupent eux aussi une place bien à vue sous les projecteurs. Il en est de même pour les nanotubes formés par l'association réversible d'unités moléculaires.³⁹ Ces derniers possèdent des propriétés uniques très intéressantes à exploiter, particulièrement pour des applications dans le domaine des nanobiotechnologies.⁴⁰

Parmi les stratégies qui existent pour former des structures tubulaires autoassemblées, on retrouve celles qui utilisent comme briques moléculaires des dérivés de la guanine et de la cytosine,⁴¹ des diacides carboxyliques,⁴² des cycles insaturés contenant des chalcogènes,⁴³ des molécules amphiphiles,⁴⁴ des dipeptides,⁴⁵ des oligopeptides,⁴⁶ des porphyrines,⁴⁷ des macrocycles divers⁴⁸ à base de sérine,⁴⁹ de cystine,⁵⁰ de carbohydrates,⁵¹ d'urées,⁵² de systèmes π conjugués,⁵³ de calixarènes⁵⁴ et même récemment de résorcinarènes⁵⁵ et de pyrogallolrènes.⁵⁶

Mais une des façons les plus populaires consiste à empiler des cyclopeptides via des ponts hydrogènes relativement parallèles à l'axe principal (figure 7).

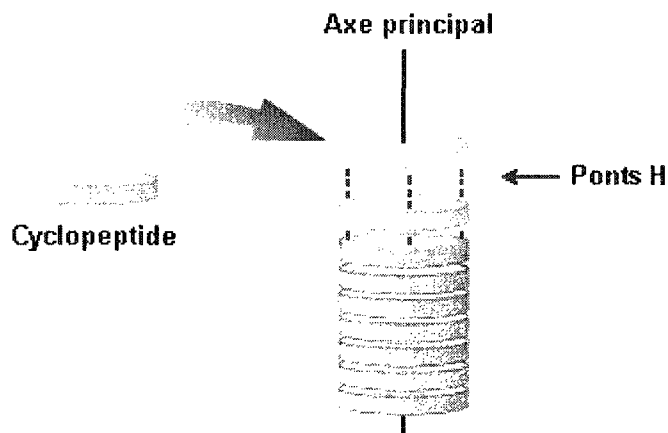


Figure 7. Autoassemblage de cyclopeptides : formation de nanotubes organiques stabilisés par interactions hydrogènes.

Au meilleur de nos connaissances, le premier véritable édifice tubulaire de cyclopeptides observé remonte à 1963, alors que Isabella L. Karle et Jerome Karle (récipiendaire du prix Nobel en 1985) étudièrent la structure cristalline de la cyclohexaglycine à la demande du professeur Dorothy Wrinch.⁵⁷ Toutefois, la disposition des macrocycles n'est pas régulière, car quatre conformations distinctes sont présentes (figure 8a, b, c, d). Très peu de ponts H sont réellement parallèles à l'axe du tube pour stabiliser ce dernier. De plus, on retrouve l'inclusion de molécules d'eau et la présence de ponts H intertubes orthogonaux à l'axe des tubes (figure 8e).

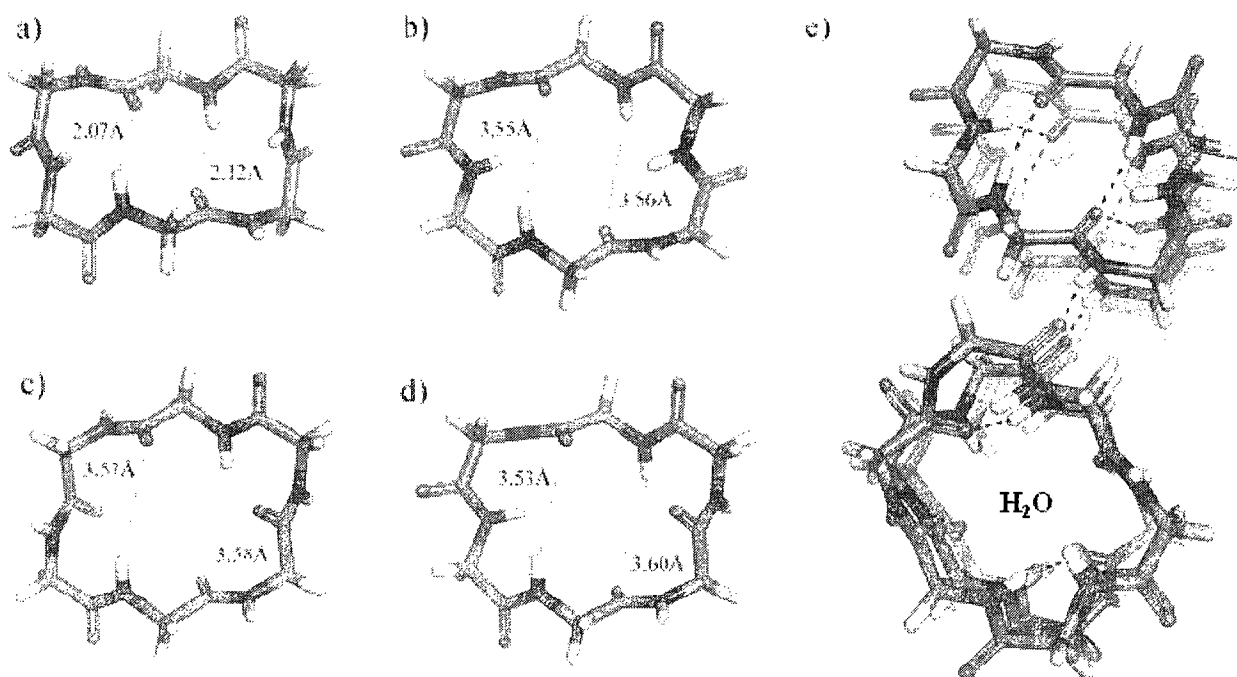


Figure 8. Structure de la cyclohexaglycine déterminée par diffraction des rayons X: a), b), c) et d) les différentes conformations observées dans la maille, e) l'empilement légèrement irrégulier des macrocycles avec inclusion d'eau.

Par contre, une douzaine d'année plus tard, Isabella L. Karle publia un second article démontrant l'empilement un peu plus régulier d'un cyclotérapeptide à 14 membres constitué d'acides aminés α et β (figure 9).⁵⁸ Les amides sont cette fois-ci tous impliqués dans la stabilisation de l'architecture tubulaire (il n'y a pas de ponts H intertubes ou d'inclusion de solvant).

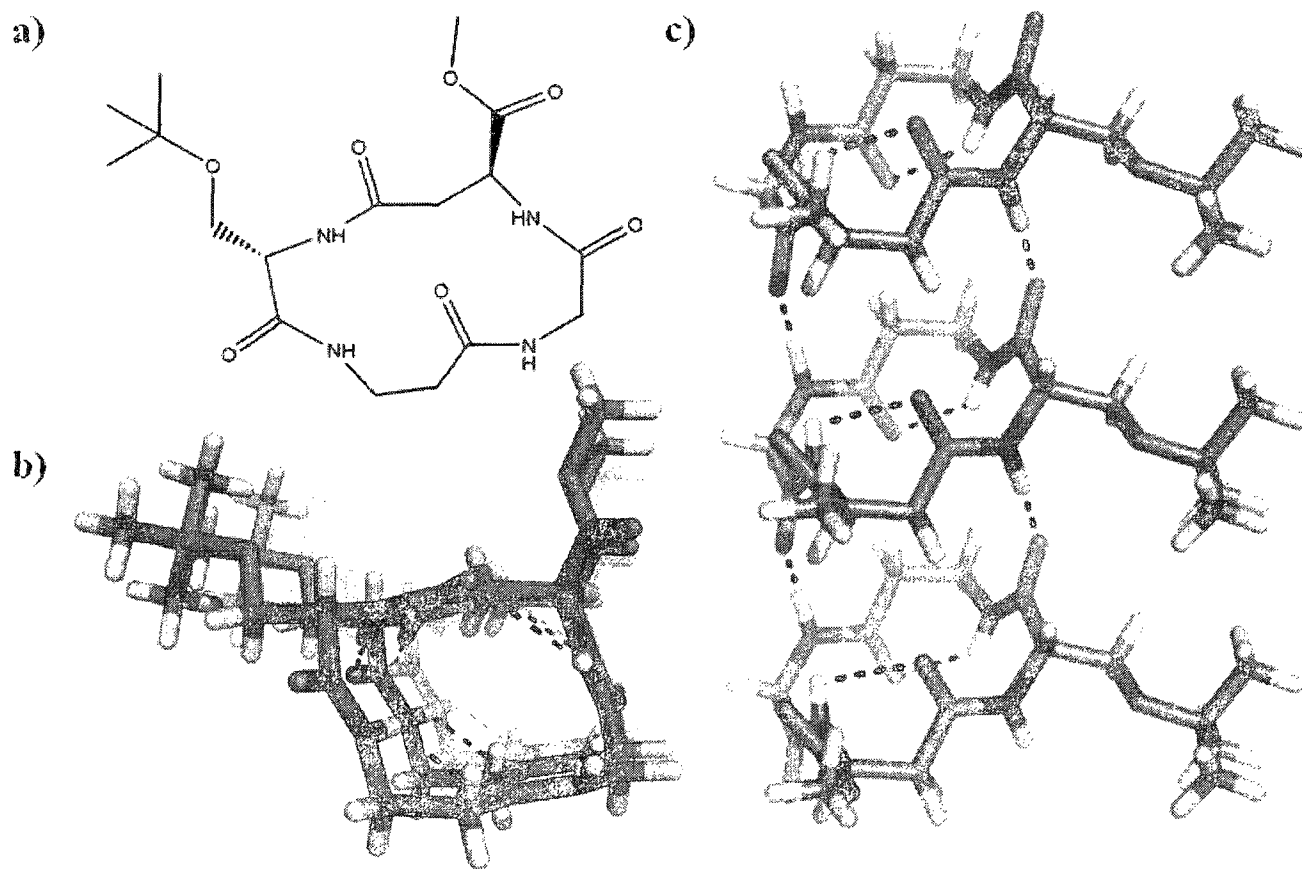


Figure 9. Structure cristalline du cyclo-[L-Ser(OtBu)- β -Ala-Gly-L- β -Asp(OMe)] conçu par Isabella Karle en 1975 et déterminée par diffraction des rayons X. a) Structure du térapeptide cyclique b) Vue du dessus c) Vue de côté.

Bien que De Santis ait suggéré dès 1974 la possibilité de créer des agrégats tubulaires à partir de cyclopeptides contenant un nombre égal d'acides aminés α de configuration D et L alternée,⁵⁹ il a fallu attendre en 1993 pour que le professeur Reza Ghadiri valide cette hypothèse grâce à la synthèse d'un octapeptide cyclique et à la compilation de données complémentaires en modélisation moléculaire, microscopie électronique, diffraction des électrons et FTIR.⁶⁰

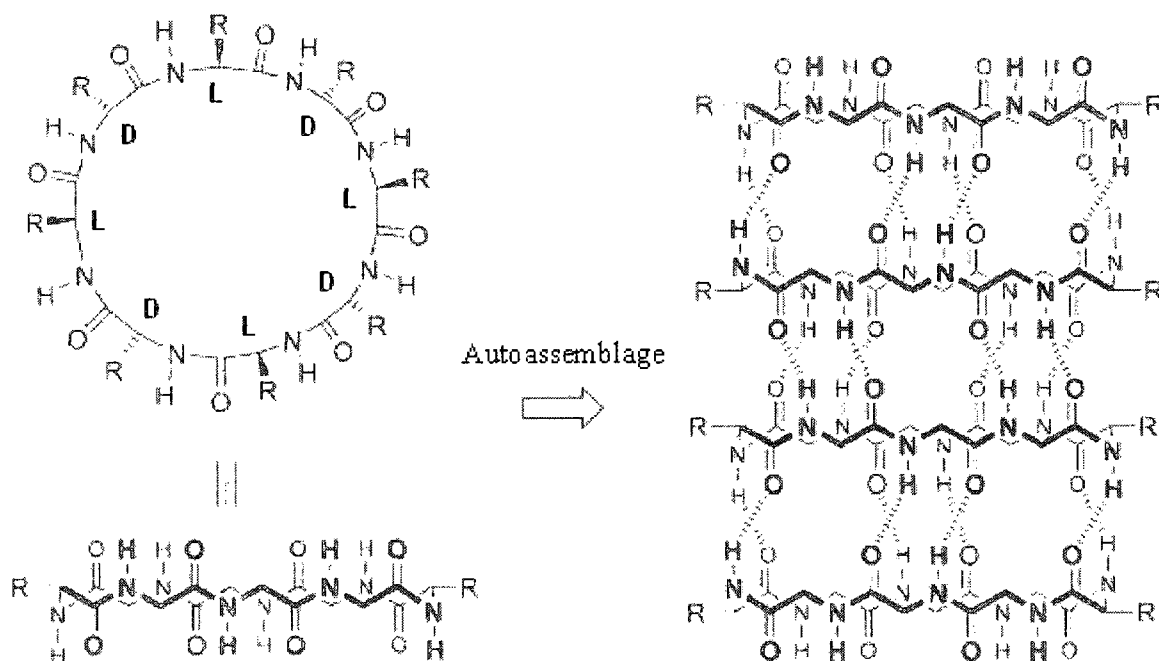


Figure 10. Nanotube formé d'octapeptides cycliques à base d'acides aminés α à configuration D,L alternée.⁶¹

L'article de Ghadiri, publié dans la prestigieuse revue *Nature*, de même que tous ses articles subséquents, suscitèrent un engouement pour la formation de ce type d'architecture.⁶² Il démontra que les macrocycles peptidiques qui s'autoassemblent présentent un potentiel énorme dans le domaine de la nanooptique et de la nanoélectronique,⁶³ des biosenseurs,⁶⁴ du transport transmembranaire,⁶⁵ des canaux ioniques⁶⁶ et comme agents antibactériens.⁶⁷

Un autre type de tube moléculaire a vu le jour en 1997 lorsque Dieter Seebach a travaillé sur une série de tétrapeptides cycliques contenant uniquement des acides aminés β non naturels (figure 11).⁶⁸ Les configurations (S,S,S,S), (R,S,R,S) et (R,R,S,S) de ces tétrapeptides conduisent toutes à un empilement tubulaire à l'état solide selon l'analyse de la diffraction des rayons X de poudre. Parallèlement, Ghadiri a étudié en 1998 l'incorporation de β -cyclotétrapeptides de configuration (S,S,S,S) dans les membranes synthétiques.⁶⁹ Ceux-ci contenaient principalement des chaînes latérales indoles grasses.

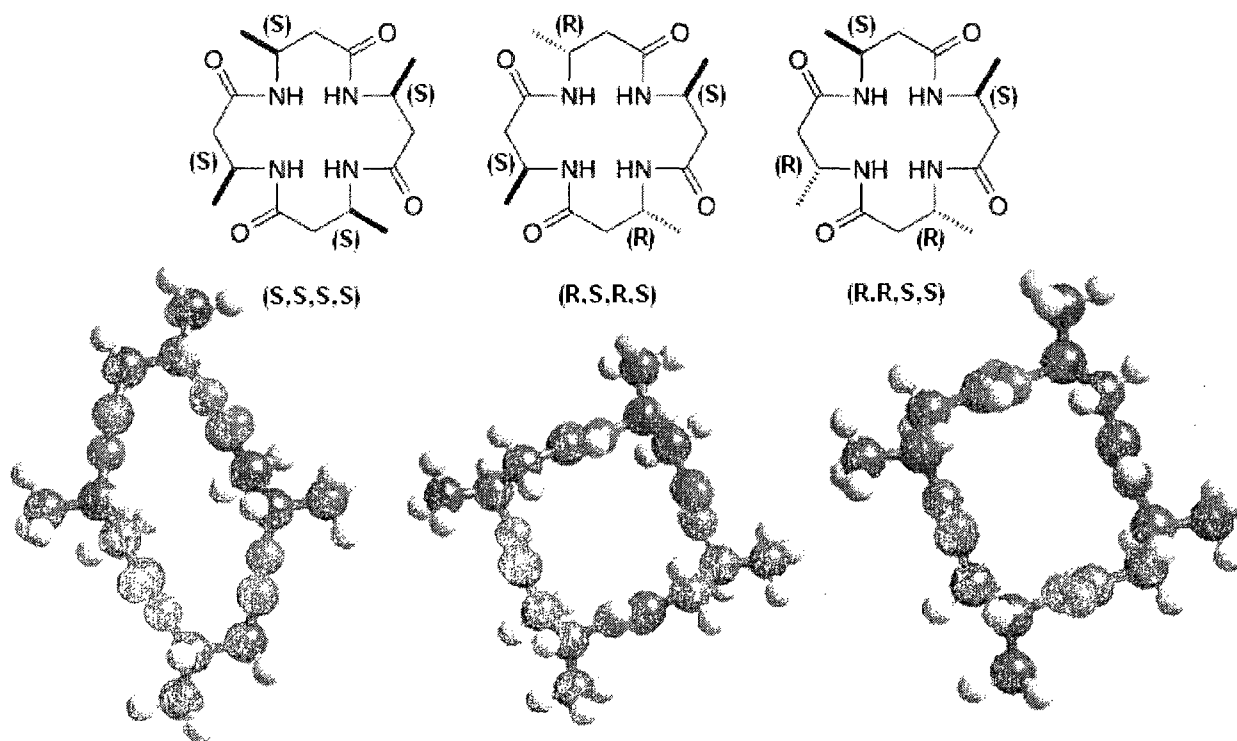


Figure 11. Configurations et conformations des différents β -tétrapeptides cycliques formant des nanotubes à l'état solide selon l'analyse par diffraction des rayons X de poudre réalisé par Seebach.⁷⁰

D'autres β -cyclopeptides plus élaborés ont commencé aussi à faire leur apparition dans le domaine des nanotubes, comme c'est le cas pour ceux qui sont dérivés de sucres simples⁷¹ ou du cyclohexane.⁷²

Rien n'est toutefois connu, hormis quelques récents travaux,⁷³ sur l'autoassemblage de peptides cycliques composés d'acides aminés non naturels à plus longues chaînes (figure 12), c'est-à-dire ceux de type gamma (γ), delta (δ), epsilon (ϵ), zêta (ζ) et êta (η). Nous avons donc eu l'idée de les explorer.

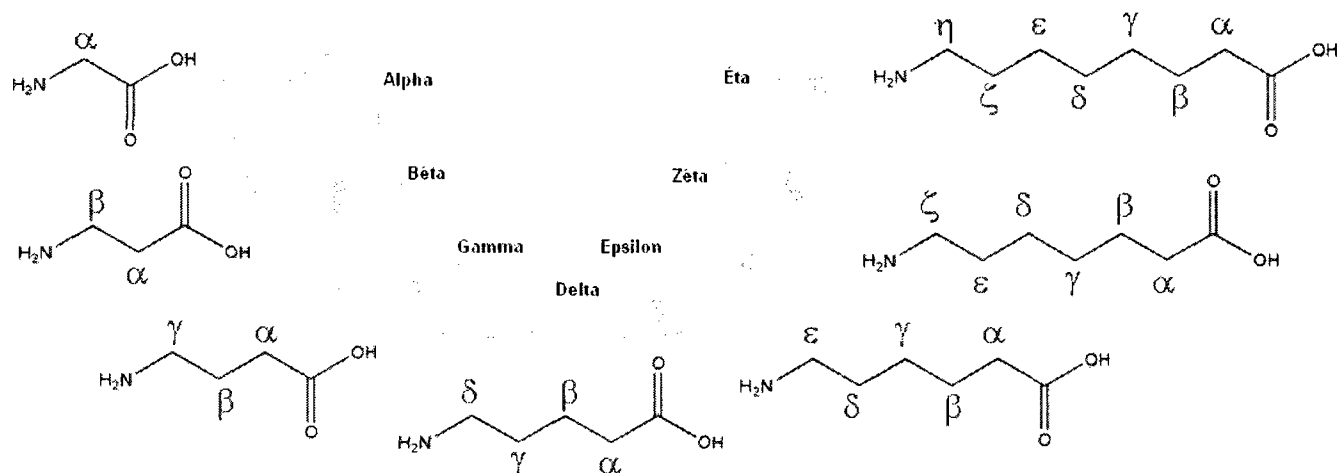


Figure 12. Type d'acides aminés selon la longueur de la chaîne

Un des paramètres importants à prendre en considération lors du design d'un macrocycle «programmé» pour l'autoassemblage est son niveau de rigidité. En effet, une molécule trop flexible peut adopter un plus grand nombre de conformations et ainsi on risque d'avoir un plus faible contrôle sur sa structure tridimensionnelle. Une méthode efficace pour contrer la difficulté liée à la perte de rigidité engendrée par l'élongation de la chaîne des acides aminés ($\alpha \rightarrow \beta \rightarrow \gamma \rightarrow \delta \rightarrow \dots$) consiste à insérer des insaturations ou des groupements aromatiques dans l'intervalle qui sépare l'amine de l'acide. Les prochaines sections de ce chapitre concernent donc ces modifications.

1.2. Cyclopeptides à base de δ -acides aminés β,γ -alcéniques

Notre première idée a été de faire des δ -peptides avec des doubles liaisons *trans* en position β,γ . Cette position correspond à l'emplacement habituel de l'amide dans les α -peptides (figure 13). On suspectait, grâce à cette substitution, une augmentation de la solubilité dans les solvants organiques, étant donné une diminution du nombre de ponts H potentiellement impliqués dans les phénomènes d'agrégation. La double liaison peut être vue comme un isostère du groupement amide, car sa géométrie mime assez bien celle de ce dernier.

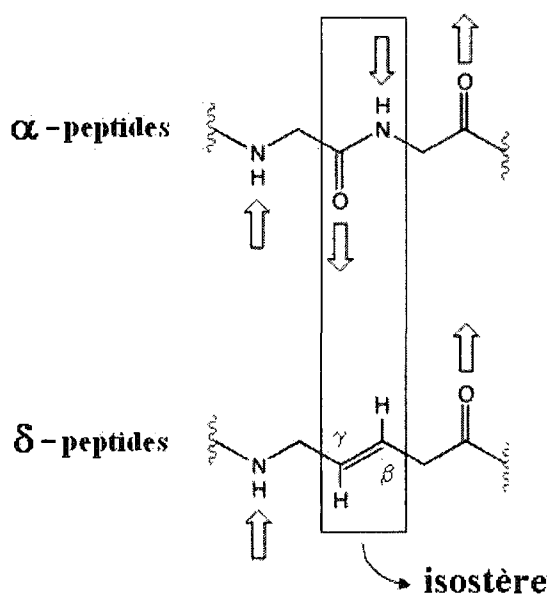


Figure 13. Comparaison des α -peptides et des δ -peptides avec un double lien *trans* en position β,γ .

Les premiers macrocycles de ce type ont été préparés dans les laboratoires du professeur Dory en 2000 par David Gauthier.⁷⁴ Il s'agit du tripeptide **1** et du térapeptide **2** (figure 14). Étant donné leurs liens étroits avec la cyclohexaglycine et les α -cyclopeptides de Ghadiri, nous espérons que ceux-ci s'empilent de façon analogue.

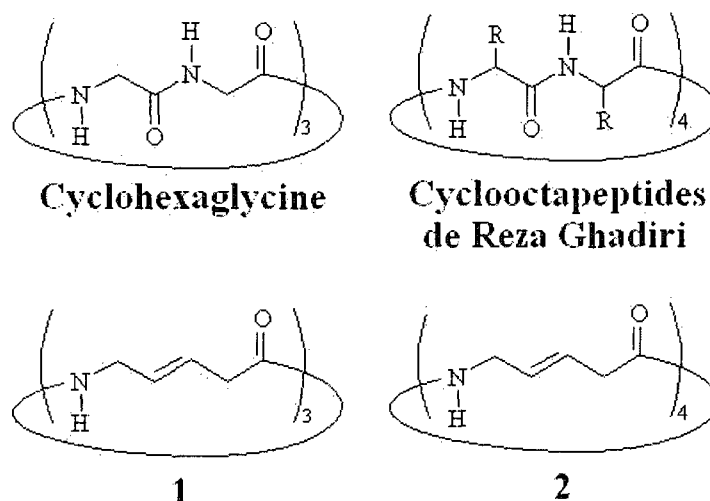


Figure 14. Premières cibles synthétiques du professeur Dory (δ -cyclotriptides β,γ -insaturés **1** et δ -cyclotétraptides β,γ -insaturés **2**) et leur comparaison avec la cyclohexaglycine et les α -cyclopeptides de Reza Ghadiri.

La synthèse de ces nouveaux cyclopeptides non naturels a démarré avec un réarrangement de Schmidt sur l'acide *trans*- β -hydromuconique **3** disponible commercialement (schéma 1).⁷⁵ L'acide 5-aminopent-2-énoïque ainsi obtenu a été protégé sous forme de Boc pour conduire au composé **4**, composé clé pour les couplages peptidiques subséquents. La fonction acide de ce dernier a été transformée en thioester pour trois raisons :

- 1) Réaliser l'élongation de la chaîne peptidique à partir du N-terminal (**5** \rightarrow **6** \rightarrow **7** \rightarrow **8**).
- 2) Faciliter les étapes de macrocyclisation (**7** \rightarrow **1** et **8** \rightarrow **2**).
- 3) Permettre d'obtenir les dérivés α,β -insaturés (voir la section 1.3).

Les précurseurs linéaires **7** et **8** ont donc été synthétisés sans grandes embûches via les couplages peptidiques classiques à partir du thioester **5**. Ces derniers ont ensuite été soumis à des conditions de macrocyclisation qui exploitent un complexe réactif avec un sel d'argent (figure 15).⁷⁶ On obtient ainsi le rapprochement des deux bouts de la chaîne (amine et thioester) et par le fait même, on active le carbonyle étant donné l'affinité des Ag^+ pour le soufre. Grâce à cette méthode, les produits cycliques désirés **1** et **2** ont été obtenus et purifiés par chromatographie éclair.

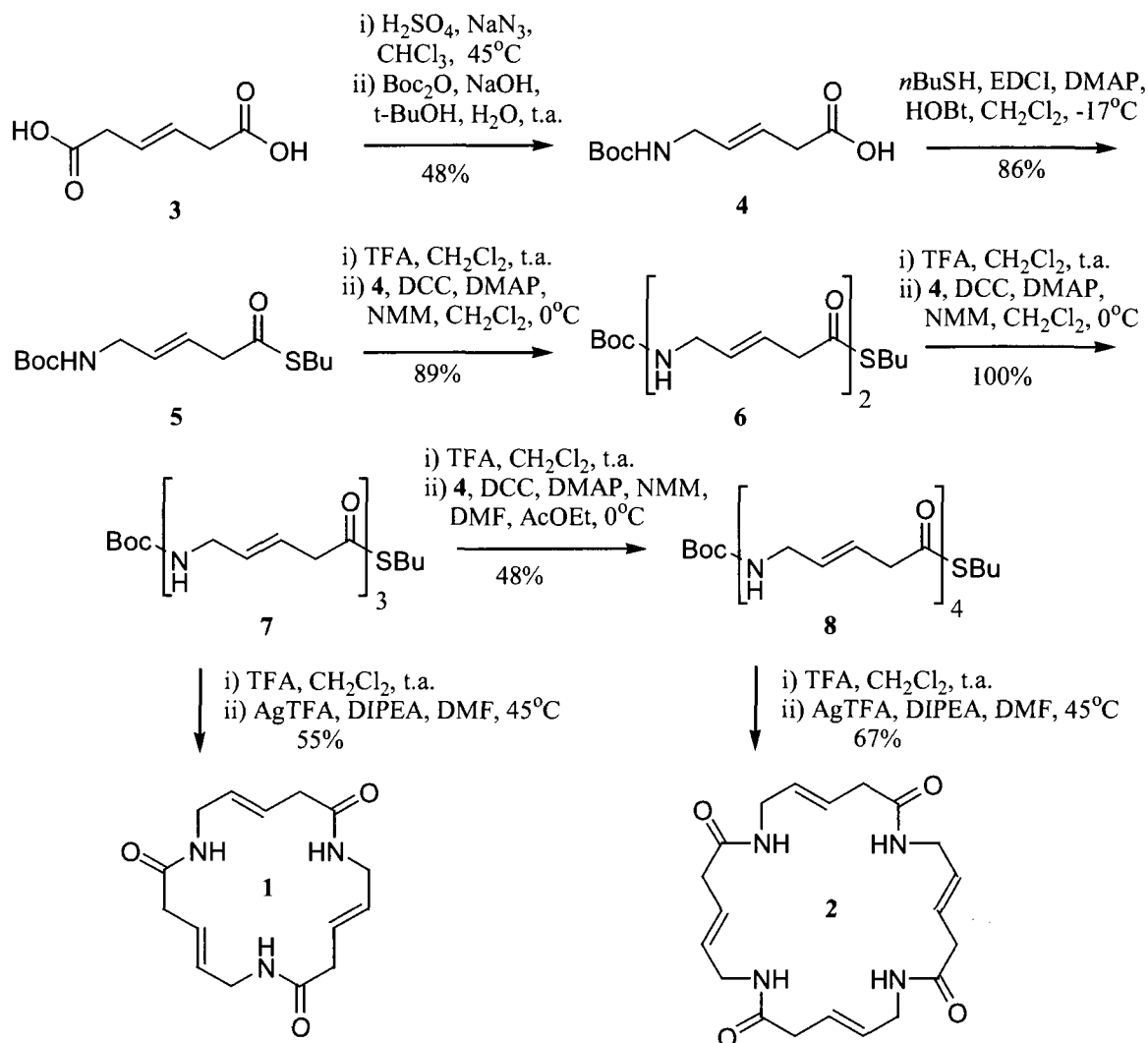


Schéma 1.

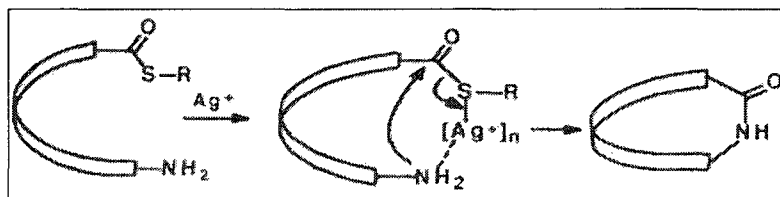


Figure 15. Stratégie de macrocyclisation utilisant un sel d'argent pour favoriser l'attaque de l'amine sur le thioester.⁷⁵

Notre hypothèse concernant l'augmentation de la solubilité s'est avérée juste, étant donné que les composés **1** et **2** sont solubles dans divers alcools (MeOH , EtOH , $i\text{PrOH}$) et même dans un mélange 10% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$, contrairement aux cyclopeptides de type α et β qui nécessitent l'usage de solvant plus polaires comme le DMSO ou le TFA ^{71,77} ou alors une technique de «répulsion ionique». Un

exemple concret de l'utilisation de cette dernière méthode a été rapporté par Ghadiri.⁶⁰ Il a en effet incorporé dans ces cyclopeptides des acides aminés comportant des chaînes latérales acides qui, à pH basique, sont chargée négativement. La présence de ces charges accroît la solubilité des macrocycles dans l'eau et empêche ces derniers de s'empiler à cause des répulsions électrostatiques entre les anions.

La structure cristalline du trimère **1**, déterminée par diffraction des rayons X sur des monocristaux, présente plusieurs caractéristiques intéressantes (figures 16 et 17). D'abord, on observe un empilement régulier de macrocycles à l'aspect rectangulaire qui nous rappelle la conformation 8a de la cyclohexaglycine (figure 8a). Cet empilement est de type parallèle, c'est-à-dire que les acides aminés des macrocycles superposés ont tous la même direction d'acylation comme des feuilletts bêta parallèles (figure 16a). Ensuite, seulement deux des trois amides sont impliqués dans la formation de ponts H intermoléculaires relativement parallèles à l'axe du tube (figure 16b). Le premier est utilisé uniquement pour les interactions intercycles. Le second présente à la fois un pont H intercycle et un pont H intramoléculaire (du type tournant β).

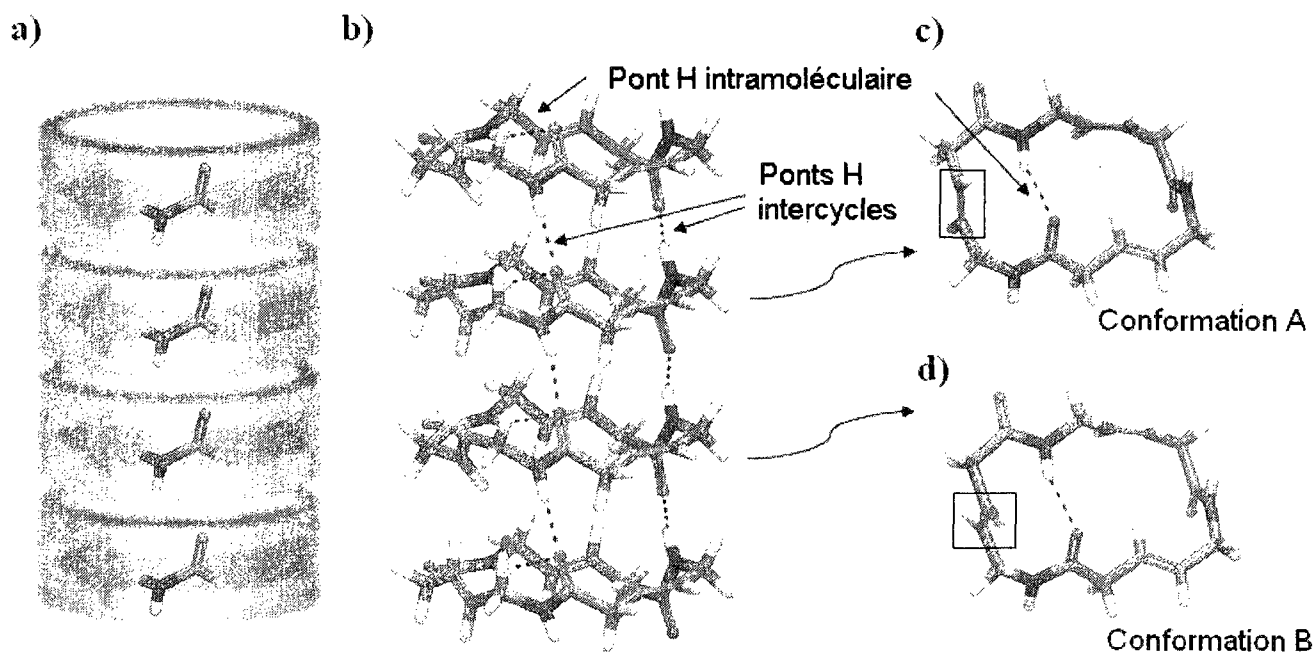


Figure 16. Structure cristalline du composé **1** (évaporation lente d'AcOEt). a) représentation schématique d'un tube supramoléculaire obtenu par autoassemblage de **1** avec une direction d'acylation des cyclopeptides identiques (empilement parallèle), b) empilement des macrolactames dans le cristal c) et d) conformations rectangulaires A et B qui ne diffèrent que par l'orientation de l'une des doubles liaisons (encadrées).

Deux conformations ont été identifiées (A et B) qui ne diffèrent l'une de l'autre que par l'orientation relative d'un alcène par rapport au reste du squelette qui demeure rigide (figure 16c et d). Cet alcène «rotor» adopte deux positions préférentielles reliées entre elles par une rotation approximative de 180°. Les résultats cristallographiques indiquent que les populations des deux conformères sont de l'ordre de un pour un, de sorte qu'une certaine forme de désordre peut résulter dans l'empilement de l'alcène mobile (figure 16b).

La structure des cristaux obtenus par évaporation lente d'AcOEt (figure 16) et par diffusion d'Et₂O dans l'EtOH (figure 17) ne présente pas de différences majeures. Les deux cristaux ont d'ailleurs une maille identique.

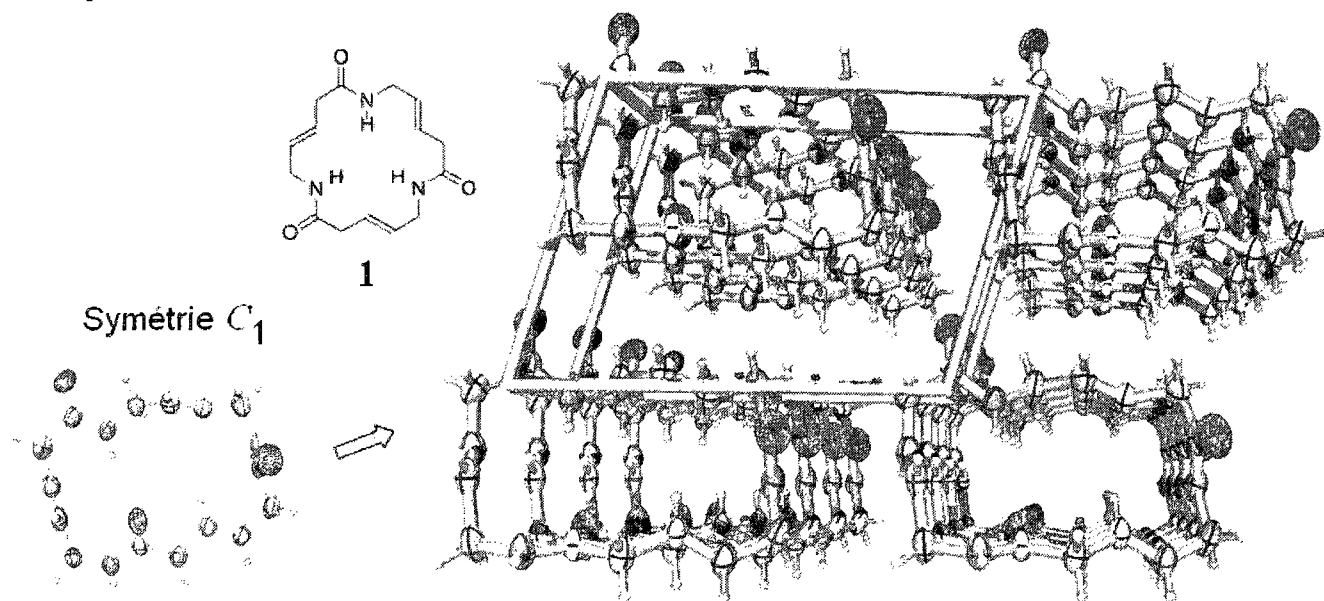


Figure 17. Représentation de la maille cristalline du composé **1** (diffusion de vapeur d'Et₂O dans l'EtOH). Une seule conformation (conformation B) est illustrée pour raison de clarté.

Il est intéressant de remarquer que chaque cristal est homochiral bien qu'il résulte de l'empilement de molécules sans chiralité.

Le tétramère **2**, pour sa part, n'a pas donné l'empilement cylindrique escompté. Une disposition en forme de «T» est plutôt observée pour les macrocycles qui interagissent entre eux via deux ponts H (figure 18). Dans la maille cristalline, chaque unité moléculaire est entourée par quatre voisins identiques (figure 19). Tout comme pour le composé **1**, on retrouve aussi des alcènes pivotants.

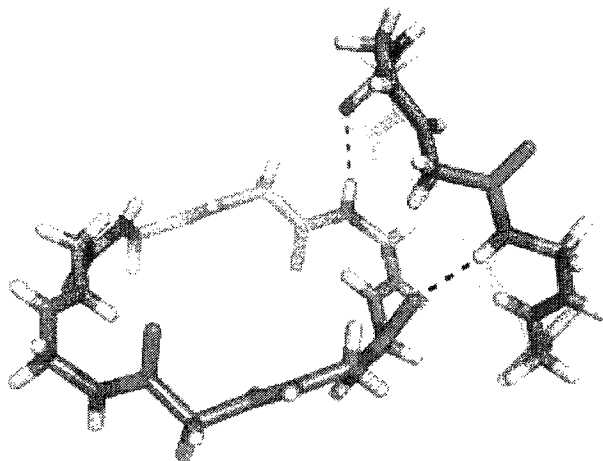


Figure 18. Disposition en forme de «T» de deux tétracycles **2** stabilisés par ponts H.

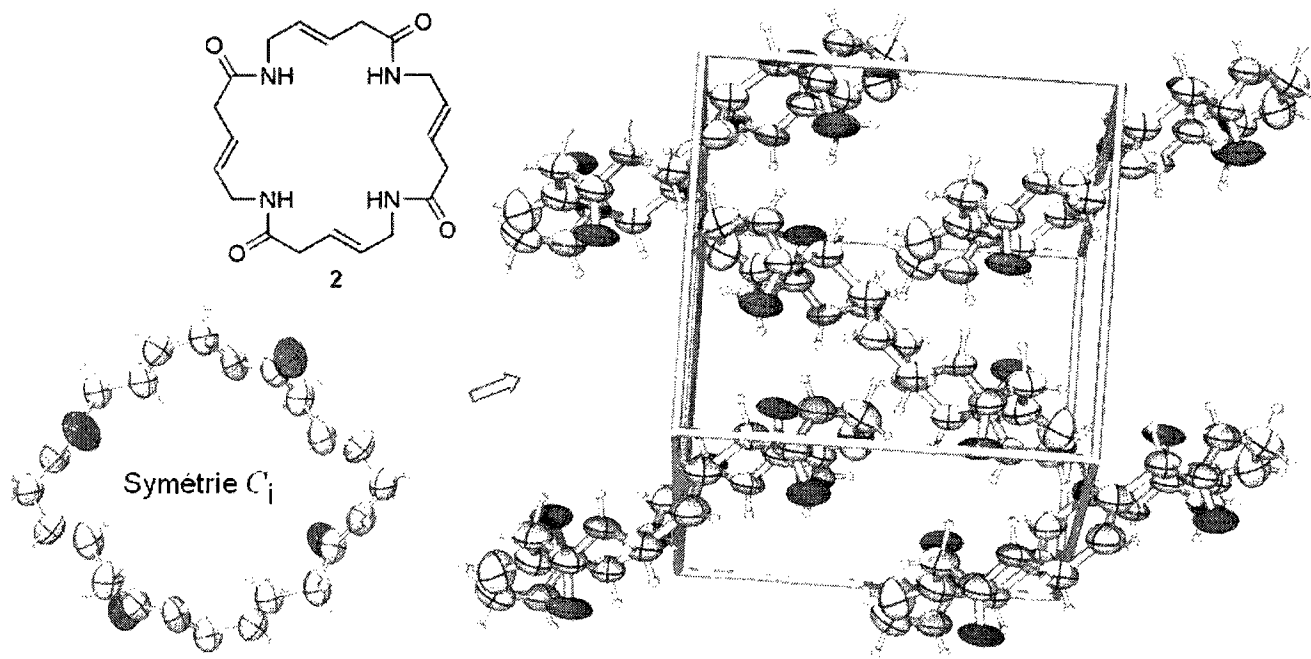


Figure 19. Structure cristalline du composé **2** recristallisé par diffusion de vapeur d'Et₂O dans l'*i*PrOH.

Théoriquement, le composé **2** aurait pu adopter une symétrie S_4 , nous rappelant la symétrie S_6 de la valinomycine (figure 20). Cette conformation S_4 semble la plus stable par calcul DFT B3LYP/6-31G(d) pour la molécule à l'état isolé,⁷⁸ mais les forces d'empilement dans le réseau cristallin peuvent compenser pour la perte liée à une conformation C_i de plus haute énergie.

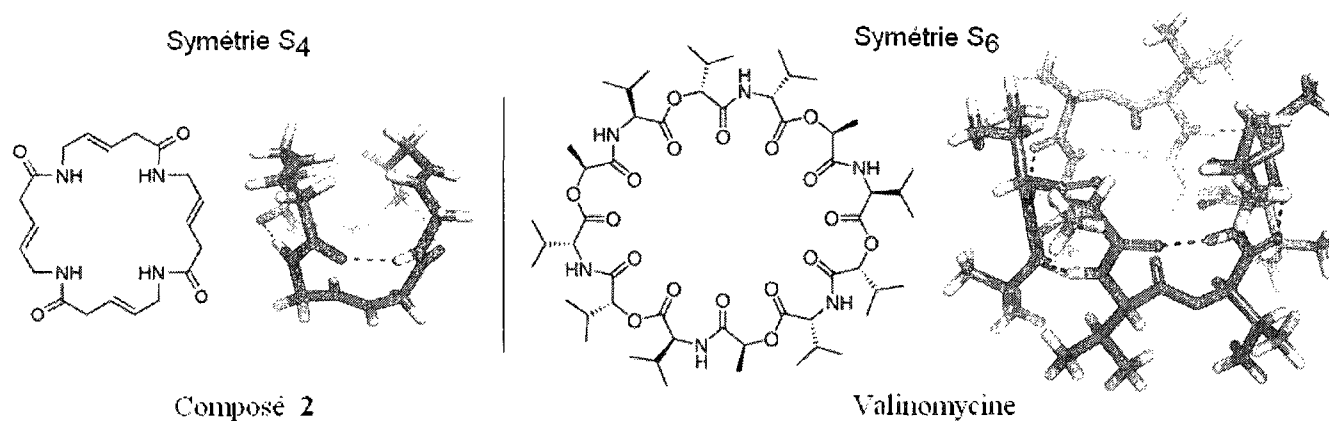


Figure 20. Comparaison de la conformation S_4 du tétramère **2** avec la conformation S_6 de la valinomycine (calcul DFT B3LYP/6-31G(d)).

Voulant approfondir davantage l'étude sur ces δ -peptides β,γ -insaturés, nous avons préparé à nouveau une quantité appréciable des cycles **1** et **2**. La méthode employée a été inspirée par les travaux de Rachid Skouta lors de sa maîtrise sur les processus de macrocyclisation.

L'ester activé **9** a été synthétisé à partir d'un couplage au DCC entre le PfpOH et l'acide **4** (schéma 2). Une fois soumis aux conditions de cyclooligomérisation, le composé **9** nous a conduit aux trois composés cycliques **1**, **2** et **10** dans de très bons rendements.

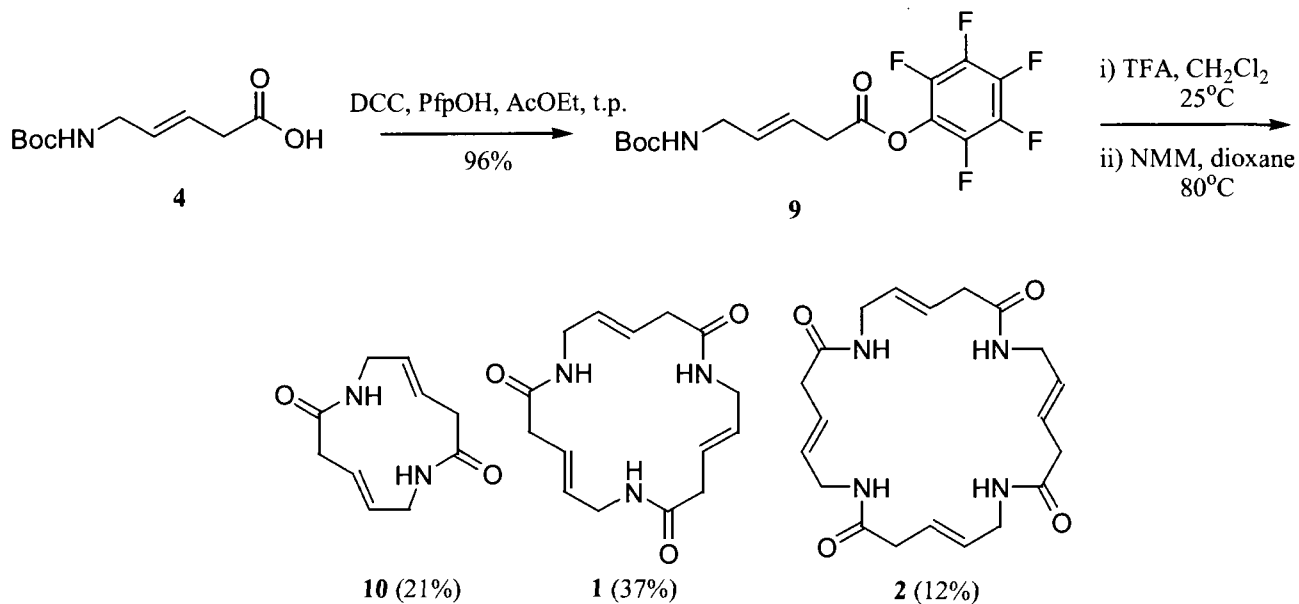


Schéma 2.

De nombreux essais de recristallisation sur **1** et **2** ont été effectués pour tenter de former des polymorphes, mais sans succès. La structure cristalline du tétramère **2** a cependant pu être raffinée avec l'obtention de nouveaux monocristaux dont la croissance a été faite dans le *n*-BuOH/*t*-BuOMe, corrigeant ainsi certaines mesures imprécises des précédentes données (obtenues à partir de l'échantillon provenant de la diffusion de vapeur d'Et₂O dans l'*i*-PrOH).

Aussi, grâce à une collaboration fructueuse avec le professeur Yue Zhao, nous avons examiné l'effet de l'environnement sur l'empilement du trimère **1**. Il semble que l'autoassemblage soit clairement influencé par le milieu dans lequel il s'effectue. En effet, les images réalisées en microscopie électronique à balayage avec un canon à émission de champ (FEG) démontrent la présence de deux types de cristaux complètement différents selon qu'ils aient été formés dans un mélange nématique BL006 (cristal liquide composé d'un mélange de cyanobiphényles courants fourni par Merck Ltd.) ou dans un mélange de solvant organique comme l'EtOH/Et₂O (figure 21). Nous pensons que le composé **1** adopte deux conformations différentes de symétrie *C*₃ dans le cristal liquide (une avec les C=O pointant vers l'intérieur et une autre avec les C=O pointant vers l'extérieur). Les nanotubes créés par l'empilement de ces macrocycles de symétries *C*₃ sont disposés de manière hexagonale avec une incorporation de BL006 (figure 22). Des études faites par des techniques complémentaires en micro-Raman/FTIR et en modélisation moléculaire viennent supporter cette hypothèse.⁷⁹

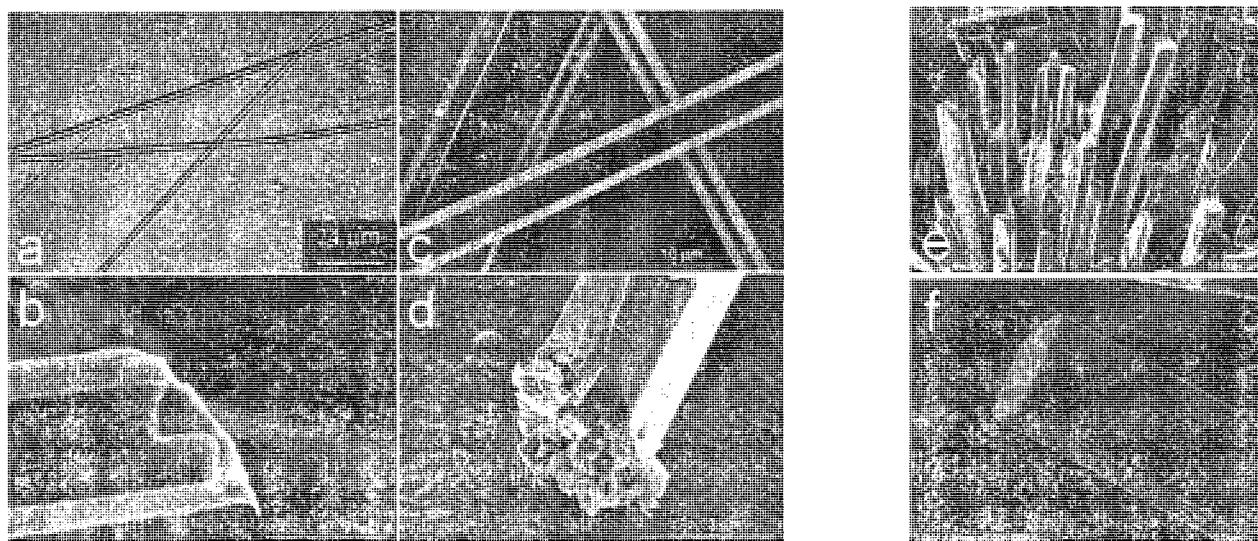
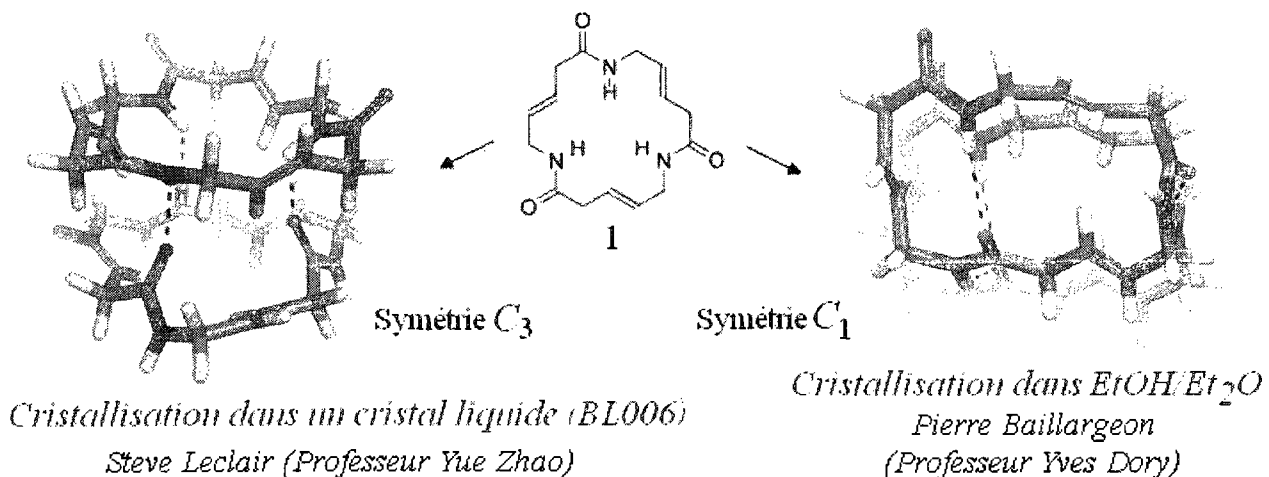


Figure 21. Microscopie optique (a) et microscopie électronique à balayage de type FEG (b à f) démontrant l'influence du milieu sur l'autoassemblage du composé **1**. De (a) à (d), la cristallisation est réalisée dans le BL006 ce qui donne lieu à des microtubes à base hexagonale; pour (e) et (f), la cristallisation est effectuée par diffusion d'Et₂O dans l'EtOH, ce qui engendre des microtubes à base rectangulaire.

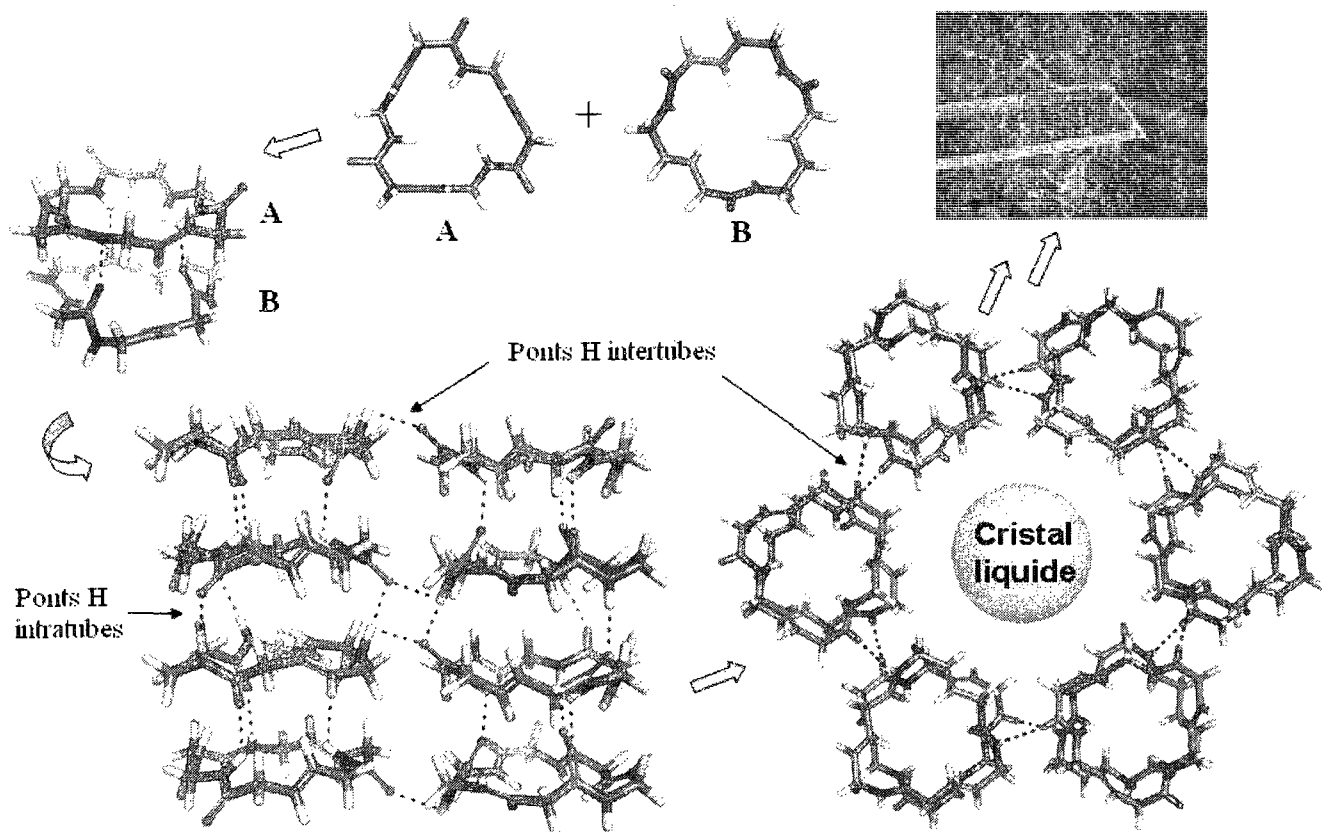


Figure 22. Modélisation moléculaire de la structure hexagonale construite à partir des données de la microscopie Raman et FTIR des microcristaux du composé **1** dans le BL006.

En ce qui a trait au dipeptide **10**, l'analyse théorique des conformations en DFT B3LYP/6-31G(d) nous permet d'envisager deux types d'empilement avec les amides *trans* (symétrie C_1 ou C_2 , figure 23). Ces calculs furent réalisés préalablement aux résultats de diffraction des rayons X, car la recristallisation du composé s'est avérée plus ardue que prévue. Fort heureusement, l'évaporation lente d'un mélange brut de macrocycles dans le MeOH nous a conduit à l'isolation d'aiguilles correspondant au dipeptide cyclique tant convoité. L'analyse du cristal démontre clairement l'empilement de symétrie C_2 (figure 24). Un point très important à noter est que la majorité des cyclotérapeptides connus (isostères de notre dipeptide **10**) comprennent au moins un amide *cis*,^{80,81} ce qui fait de notre macrocycle à 12 membres un élément rare de la littérature. En effet, les amides de notre structure, de même que les doubles liens *trans*, sont assez tendus (avec une déviation respective de 21° et 18° de la géométrie plane attendue). Il existe une seule autre structure cristalline d'un cyclotérapeptide adoptant un arrangement géométrique entièrement *trans* : le produit naturel monohydrate de dihydrochlamydocin.⁸²

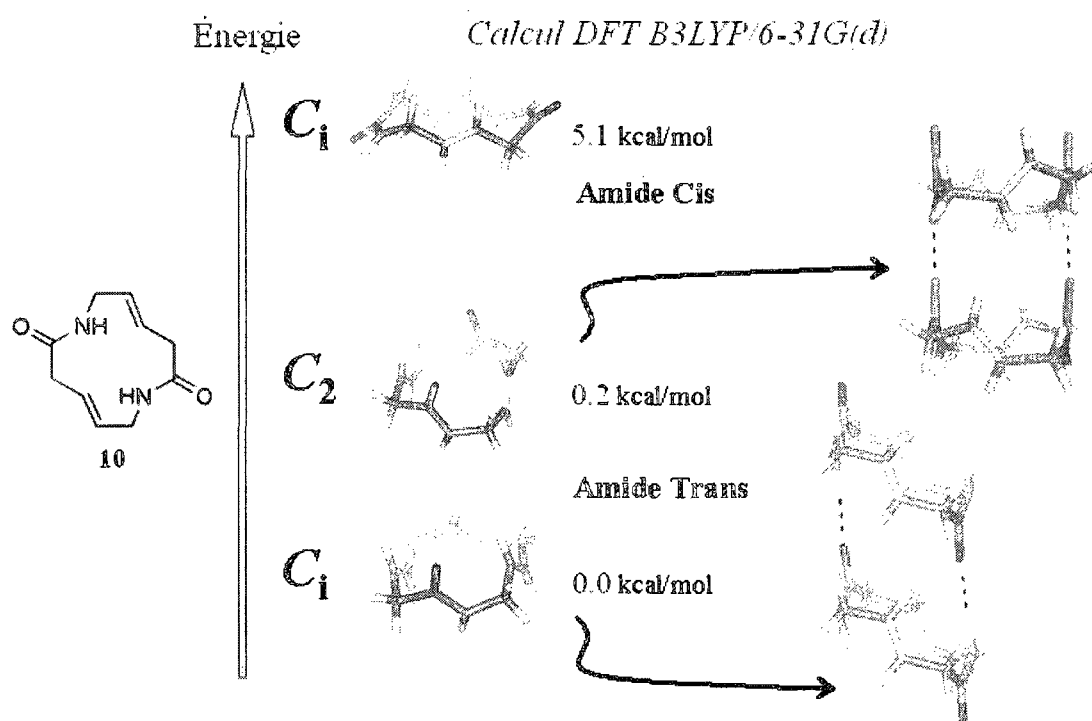


Figure 23. Calculs en DFT B3LYP/6-31G(d) sur les conformations les plus stables du composé **10** et illustration de l'empilement potentiel de type C_i ou C₂.

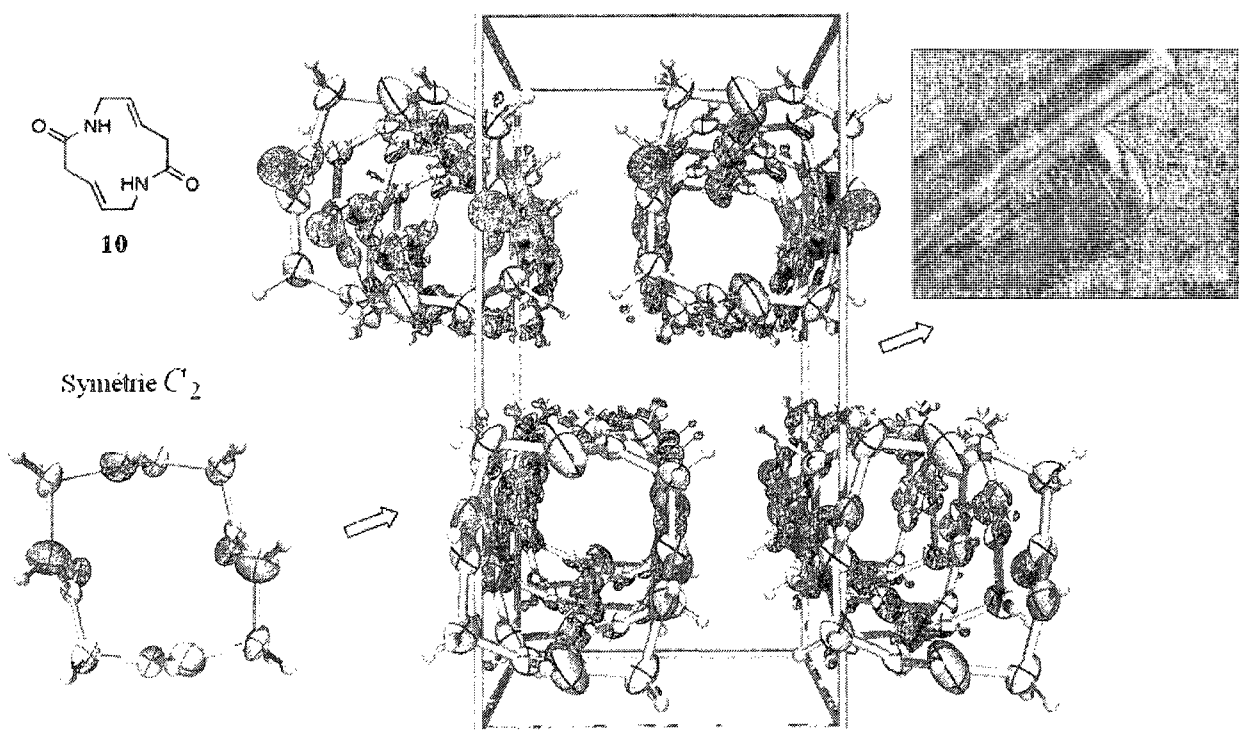


Figure 24. Structure cristalline du composé **10** et image FEG des microcristaux.

Étant donné que les deux amides dans la molécule **10** de symétrie C_2 pointent dans la même direction, on se retrouve avec un moment dipolaire relativement élevé ($D=5.94$) compte tenu de la grosseur de la molécule. L'empilement des cyclopeptides pourrait ainsi théoriquement générer une architecture tubulaire avec un fort dipôle. Toutefois, étant donné que dans la maille les tubes sont orientés en direction opposée (figure 24), ceci entraîne un macrodipôle nul. Notons aussi que l'on a un empilement successif d'énantiomères (figure 25) et non pas un cristal homochiral comme cela avait été observé avec le composé **1**.

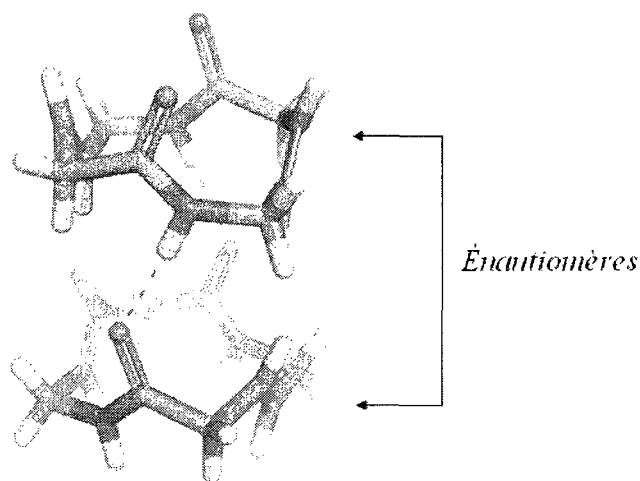


Figure 25. Illustration de l'empilement de deux énantiomères dans le cristal de **10**.

Nous devons finalement mentionner que l'orientation des tubes dans le cristal n'est pas unique. On retrouve 50% de ceux-ci selon le mode illustré à la figure 25a et 50% selon le mode illustré à la figure 25b.

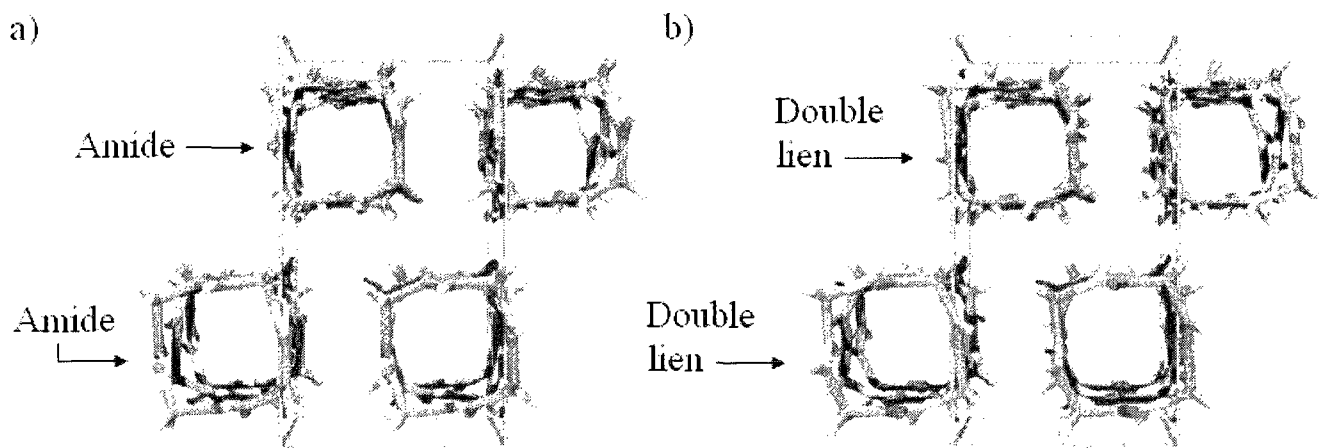


Figure 26. Les deux modes d'orientation des tubes dans la maille cristalline du composé **10**.

1.2.1. Introduction de la chiralité en position δ

Jusqu'à présent, nous avons traité des nanotubes autoassemblés à partir de δ -cyclopeptides ne portant aucune chaîne latérale. Ceux-ci peuvent avoir un attrait en sciences des matériaux si on parvient à contrôler leur agrégation dans un milieu polymérique ou dans les cristaux liquides. Ils ont également un fort potentiel en tant qu'agents antimicrobiens selon les résultats préliminaires obtenus lors d'une collaboration avec le Dr. Éric Rousseau.

Toutefois, pour permettre de jouir d'un peu plus de versatilité et de profiter de la richesse de la chimie organique, la mise en place de groupements latéraux aux tubes serait un atout. Nous nous sommes donc attaqué à l'introduction d'un groupement chiral en position δ .

La stratégie de synthèse pour laquelle nous avons opté tire profit de la réaction de métathèse croisée entre deux alcènes terminaux. La source de chiralité provient des acides aminés α disponibles commercialement à faible coût.

Nous avons choisi d'utiliser un acide aminé avec une chaîne latérale aromatique comme produit de départ afin d'avoir un chromophore facile à localiser par chromatographie sur couche mince (CCM) au cours de chacune des étapes (absorption dans l'UV). La phénylalanine (**11**) a donc été transformée en Boc-phénylalaninal (**12**)⁸³ (schéma 3). Cet aldéhyde a été utilisé la semaine même pour fabriquer l'alcène terminal **13**⁸⁴ via une réaction de Wittig avec un ylure généré in situ. Le premier synthon alcénique était ainsi en nos mains. Le second synthon, pour sa part, a été obtenu grâce au couplage au DCC du *n*BuSH sur l'acide **14**. Un mélange inséparable du produit désiré **15** et de son homologue conjugué **16** a cependant été obtenu. Heureusement, on a pu l'utiliser tel quel pour la prochaine étape puisque le régioisomère **16** ne conduit à aucun produit durant la métathèse.

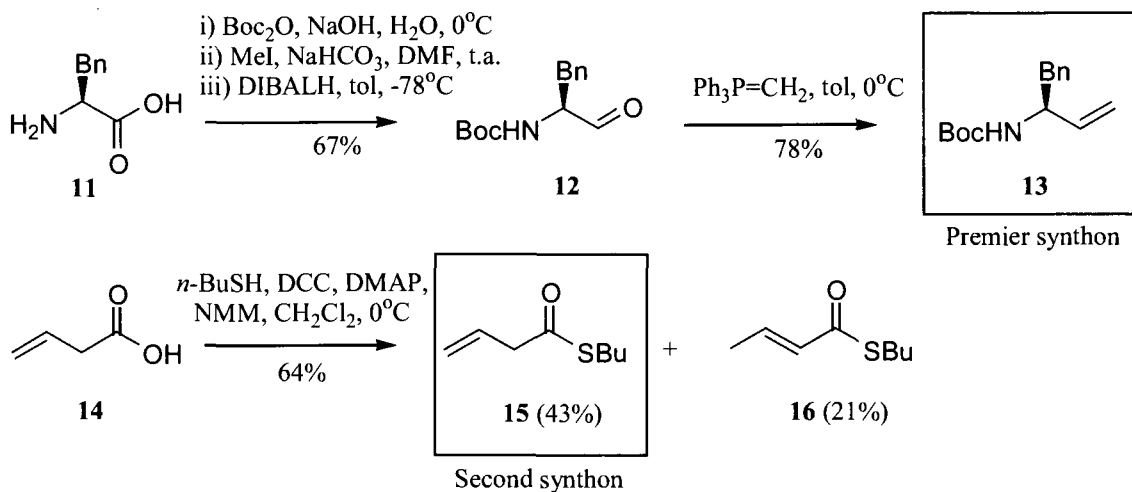


Schéma 3.

La métathèse croisée a été réalisée avec le réactif de Grubbs de seconde génération (schéma 4). Le thioester **17** résultant a été saponifié avec KOH, ce qui nous a permis d'obtenir l'acide aminé protégé **18**.

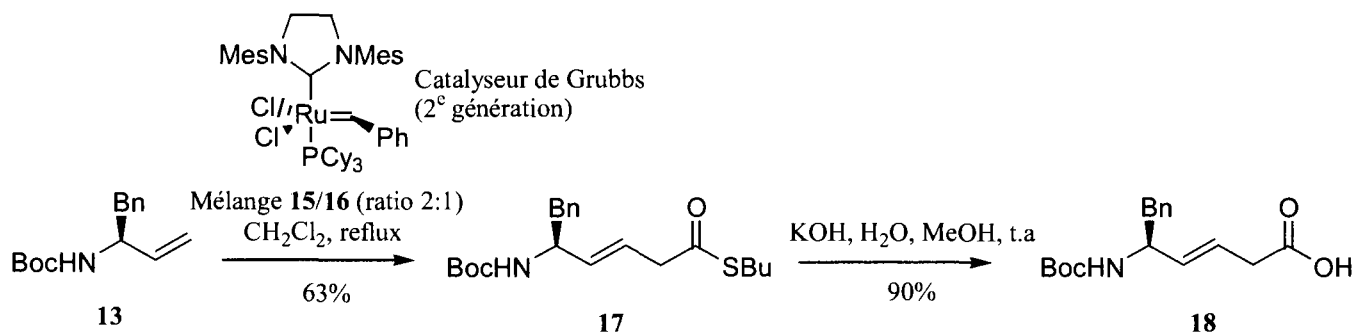


Schéma 4.

Ce dernier a été utilisé pour réaliser les couplages peptidiques successifs (**17**→**19**→**20**) nous conduisant au précurseur linéaire **20** qui a été macrocyclisé en présence d'un sel d'argent (schéma 5). Le cyclopeptide **21** qui a été isolé n'a cependant pas généré de monocristaux adéquats pour l'analyse de diffraction des rayons X malgré tous les essais de recristallisation tentés.

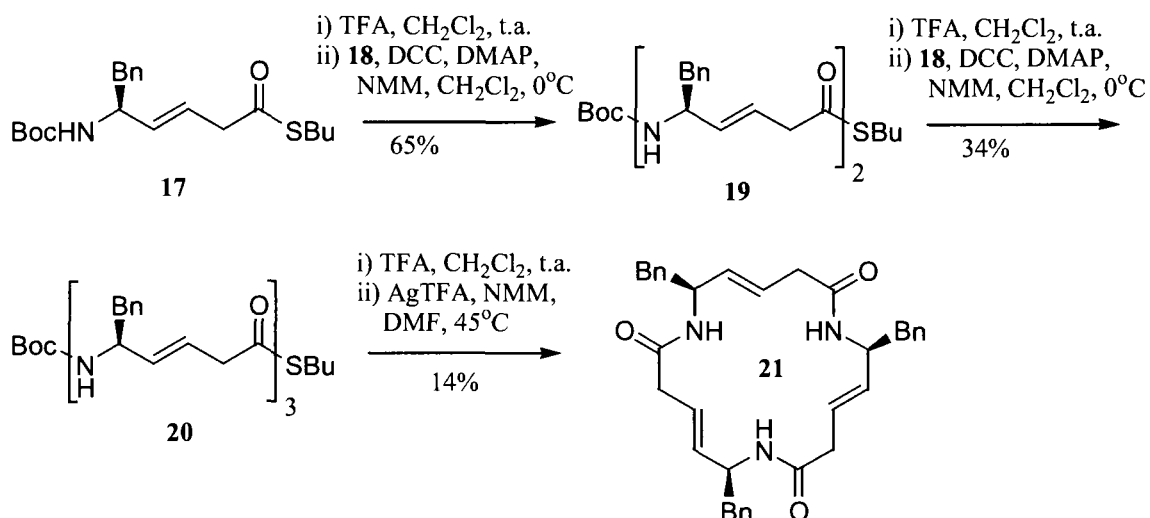


Schéma 5.

D'autres essais ont également été effectués avec un dérivé asymétrique, le composé 23, fabriqué de façon analogue à la précédente synthèse (schéma 6). Nous n'avons néanmoins pas eu plus de chance avec ce dernier. Nous postulons que la flexibilité du groupement benzylique peut s'avérer nuisible pour l'obtention du réseau cristallin. Il serait donc envisageable de recommencer avec une chaîne latérale plus simple, comme un méthyl par exemple (en utilisant l'alanine comme produit de départ).

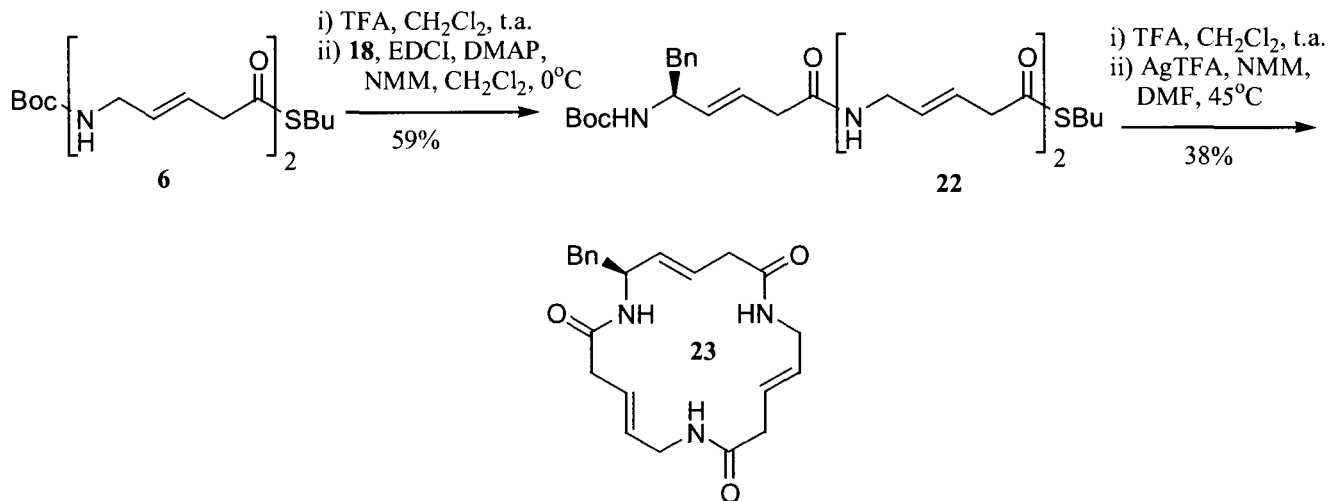


Schéma 6.

Une autre raison pour laquelle nous nous sommes penché sur la synthèse du composé asymétrique 23, c'est que nous avons soumis l'hypothèse selon laquelle il serait possible de contrôler le diamètre des microtubes lors d'un autoassemblage dans les cristaux liquides. En effet, nous avons déjà postulé que

la structure hexagonale du composé C_3 symétrique **1** se poursuit de façon fractale sur plusieurs «générations», formant ainsi des microtubes de dimensions variées (figure 22 et 27a).⁷⁹ Partant de là, nous avons imaginé que l'introduction d'un seul groupement périphérique sur le δ -cyclotripeptide pourrait permettre d'arrêter, ou à tout le moins de ralentir, l'assemblage par ponts hydrogènes dans le plan xy à cause de l'effet d'encombrement des benzyles, nous limitant à une formation hexagonale de 1^{ère} génération (figure 27b). Une seconde collaboration avec le professeur Yue Zhao nous a permis de constater l'absence de microstructures du produit **23** dans le BL006, laissant croire en la formation de nanofils invisibles en microscopie optique conventionnelle ou tout simplement en une absence d'agrégation. D'autres études devront être menées pour interpréter ces données.

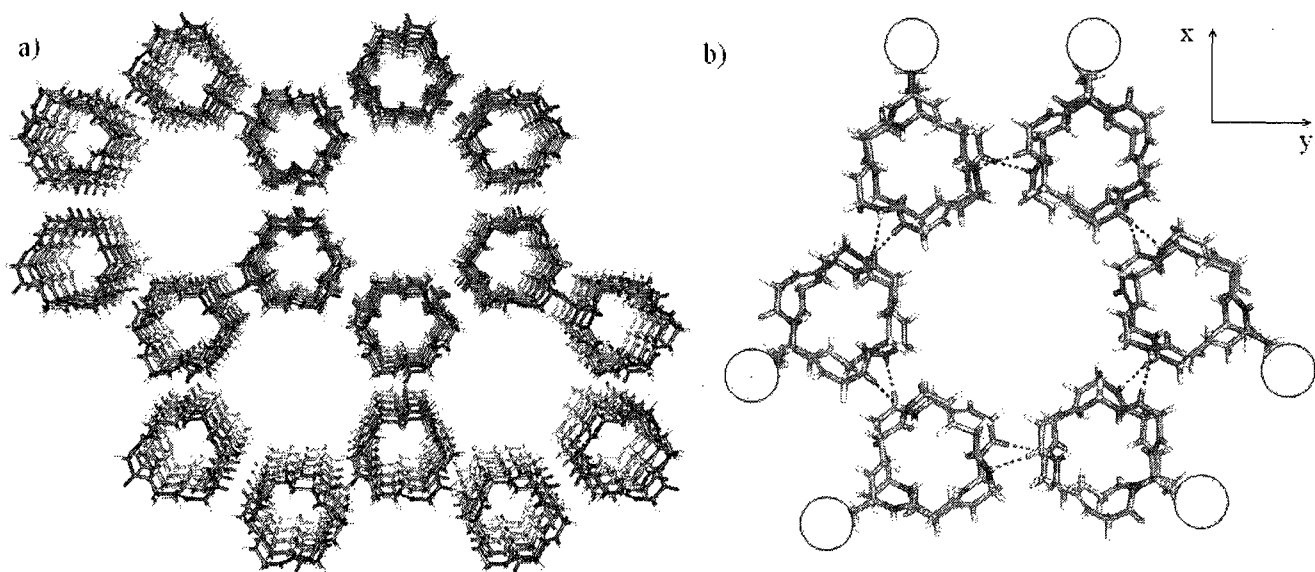


Figure 27. a) Structure hexagonale fractale du composé C_3 symétrique **1** autoassemblé dans un milieu cristal liquide b) l'encombrement stérique des benzyles du composé asymétrique **23** peut hypothétiquement limiter la croissance fractale dans le plan xy.

1.2.2. Introduction de la chiralité en position α (travaux futurs)

La méthodologie ci-dessus est une méthodologie versatile qui nous permettrait d'introduire la chiralité non seulement en position δ , mais aussi en position α . Effectivement, on peut envisager de réaliser un couplage alcénique entre le synthon **13** et l'ester **24**⁸⁵ par exemple (schéma 7). Ceci nous amènerait à des cyclopeptides ayant les groupements latéraux aux mêmes endroits que ceux de Ghadiri (schéma 7). Ce dernier a d'ailleurs démontré que les groupements latéraux aident le cyclopeptide à adopter la conformation adéquate pour l'empilement tubulaire.^{62c}

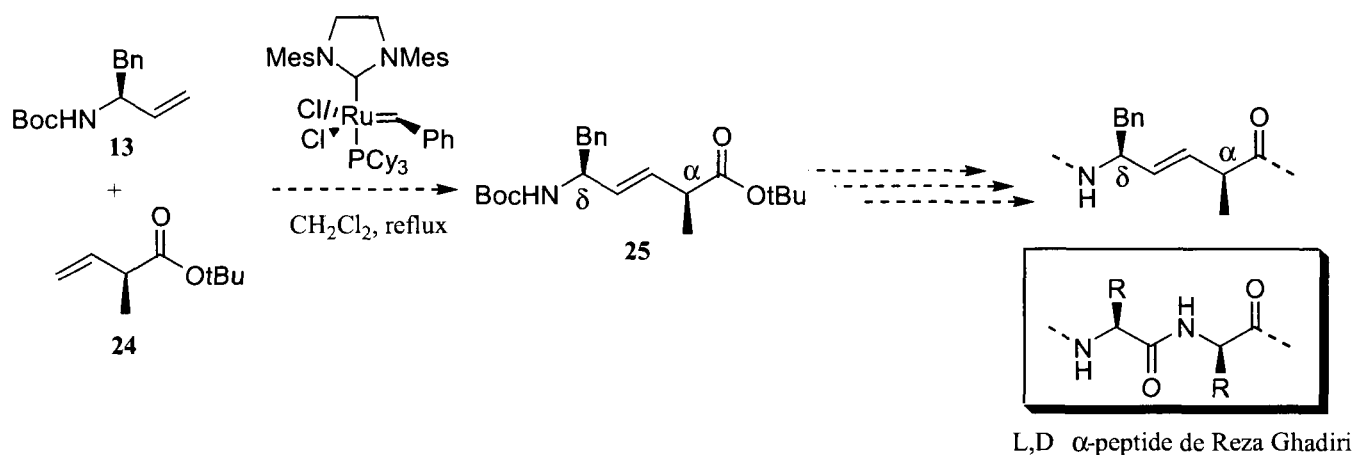


Schéma 7.

1.3. Cyclopeptides à base de δ -acides aminés α,β -alcéniques

Les δ -cyclopeptides β,γ -insaturés, bien qu'attrayants étant donné leur caractère isostérique par rapport aux peptides naturels, présentent un degré de flexibilité qui peut perturber l'empilement. Nous avons donc cherché à concevoir un squelette de base mieux préorganisé pour l'établissement de contacts intercycles. L'idée d'avoir une double liaison conjuguée est ainsi apparue.

En étant conjugué, le δ -cyclotripeptide **26** présente une seule véritable conformation stable (figure 28). Celle-ci possède la particularité d'orienter parfaitement les 3 amides parallèlement à l'axe principal, maximisant la chance d'engendrer des nanotubes. Le moment dipolaire d'une seule unité étant évalué par calcul B3LYP/6-31G(d) à 9.08D (valeur comparable à celui du NaCl!!!), un éventuel empilement risque de produire des tubes avec un impressionnant dipôle.

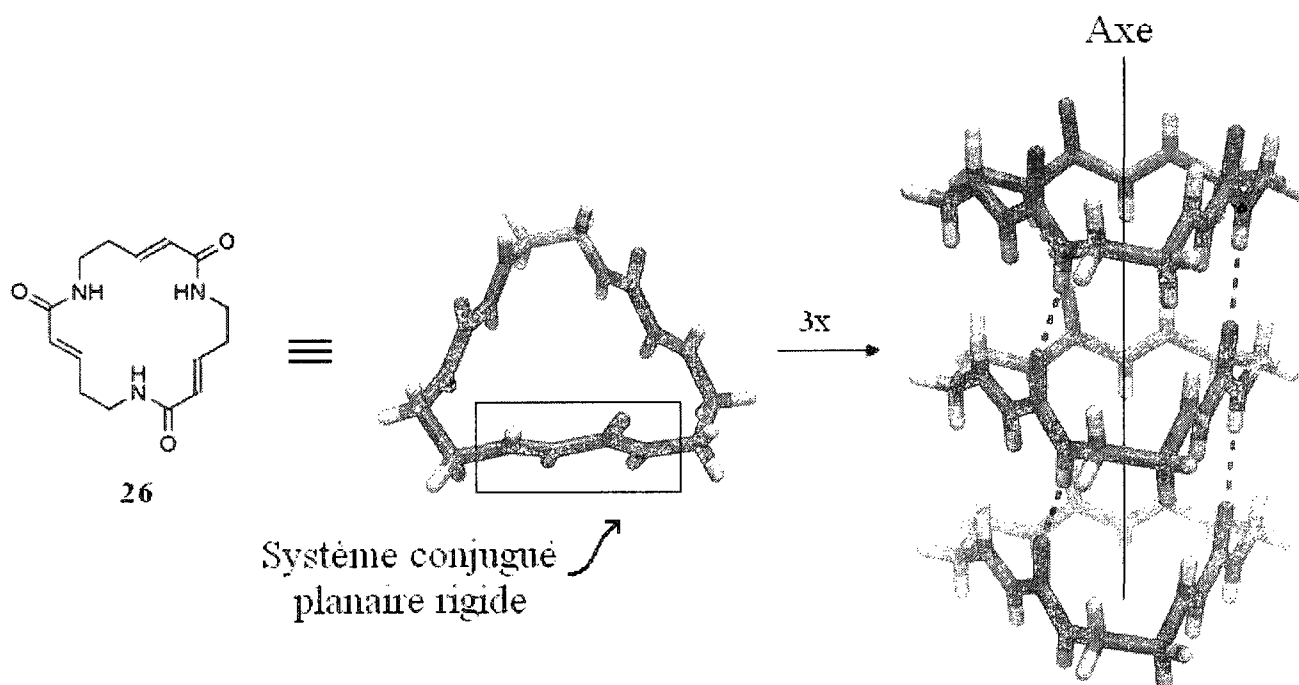


Figure 28. Conformation stable (calcul DFT B3LYP/6-31G(d)) du cyclopeptide rigide **26** et empilement de 3 unités selon l'axe principal (calcul AM1).

La synthèse débute avec le thioester **5** à partir duquel on fait migrer le double lien avec du DBU (schéma 8). L'utilisation de la fonction thioester facilite cette migration, car le pKa des protons en α du carbonyl est plus bas que celui d'un ester ordinaire. L'hydrolyse du composé conjugué **27** résultant doit se faire en présence d'un sel d'argent afin d'éviter l'addition 1,4 du *n*-BuSH.

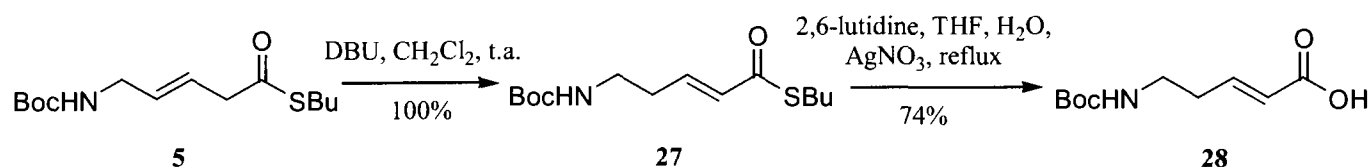


Schéma 8.

La voie linéaire a d'abord été étudiée via les couplages usuels au DCC (**27**→**29**→**30**, schéma 9). Le cyclopeptide **26** est obtenu selon le protocole de cyclisation habituel à partir du thioester linéaire **30**. Les rendements, plutôt faibles, n'ont pas été optimisés car la cyclooligomérisation s'est avérée être une option beaucoup plus intéressante à exploiter.

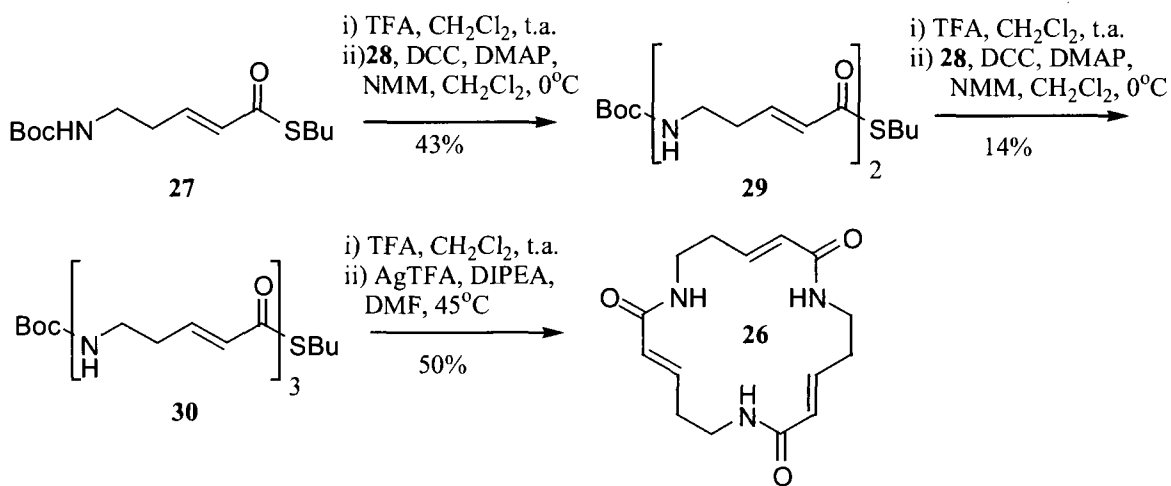


Schéma 9.

En effet, selon les calculs en HF/6-31G(d), le trimère **26** semble beaucoup plus facile à former que le dimère **31** et que le tétramère **32**, car ces deux derniers cyclopeptides subissent d'importantes tensions de cycle (figure 29). En comparant la valeur de l'énergie des chaînes linéaires (sous forme d'ester de Pfp) versus les produits finaux correspondants, on se rend compte qu'un gain est réalisé dans le cas du trimère **26** (-0.9 kcal/mol), alors qu'une perte notable est encourue avec les deux autres macrocycles (4.1 et 10.7 kcal/mol).

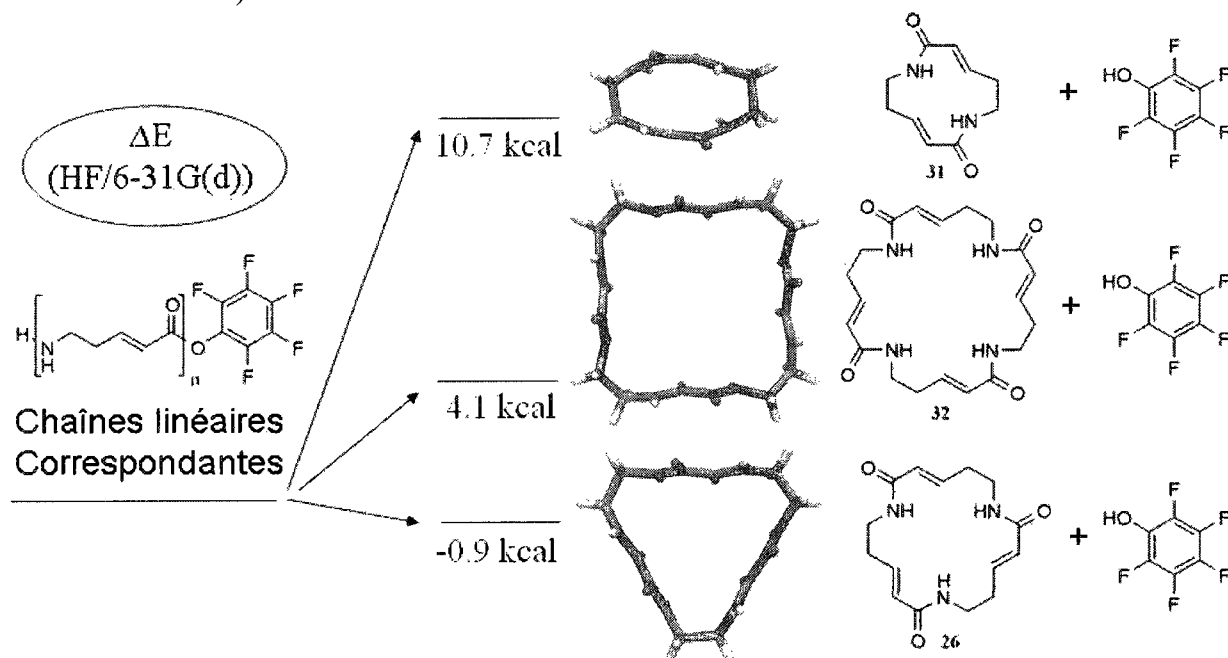


Figure 29. Différence d'énergie entre les produits de départ et les produits finaux (calcul HF/6-31G(d)) pour la formation des cyclooligomères **26**, **31** et **32**.

On peut supposer qu'une grande partie de la tension observée dans les macrocycles sera déjà présente lors des états de transitions correspondants.

Nous avons donc préparé l'ester activé de Pfp **33** afin de valider ces résultats théoriques (schéma 10). Tel que prédit, **33** forme presque uniquement le trimère **26** (41%) lors de ladite cyclooligomérisation, avec comme produit minoritaire le composé **34** (7%).

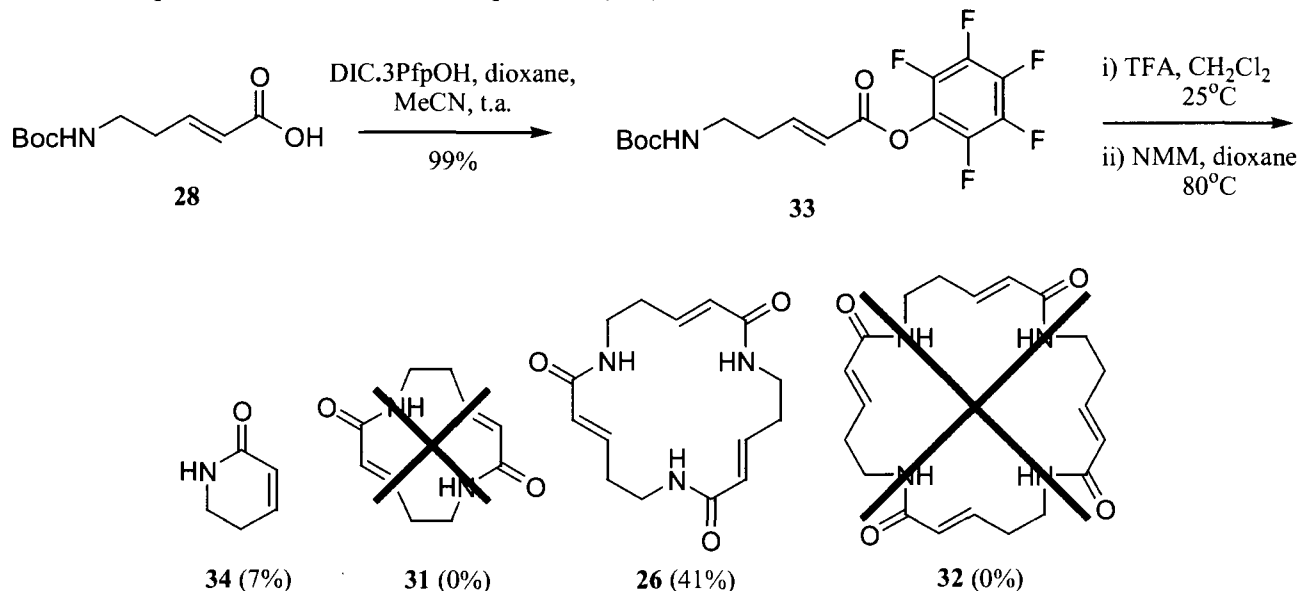


Schéma 10.

Un mécanisme potentiel pour la formation de ce cycle à 6 membres est illustré au schéma 11. Ce mécanisme implique une addition intramoléculaire 1,4 de l'amine via un processus 4-exo-trig, ce qui est un processus favorable selon les règles de Baldwin.^{86,87} Une isomérisation de l'alcène par une addition 1,4 de NMM ou de l'amine interne, suivie d'une lactamisation simple, constitue une autre possibilité.

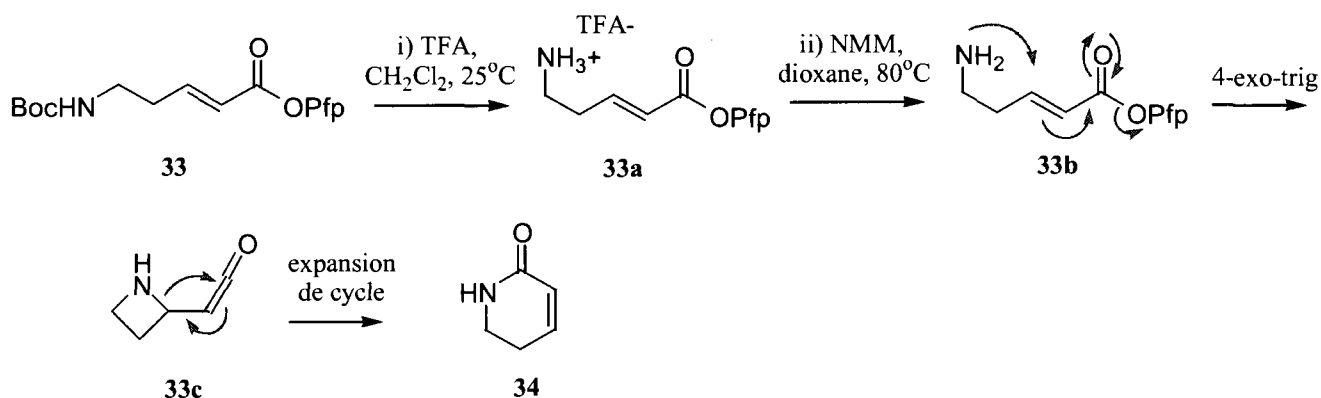


Schéma 11.

La recristallisation du trimère convoité **26** par diffusion de vapeur d'Et₂O dans l'EtOH a formé bel et bien des nanotubes parallèles avec la conformation triangulaire attendue (figure 30). Ce qui a été beaucoup plus étonnant de constater, c'est l'arrangement cristallin hors du commun de tous les nanotubes pointant dans la même direction.⁸⁸ Le cristal présente donc une très forte anisotropie. Des études préliminaires sur les applications de ce matériel pour l'optique non linéaire sont actuellement en cours en collaboration avec le groupe du professeur Soldara.

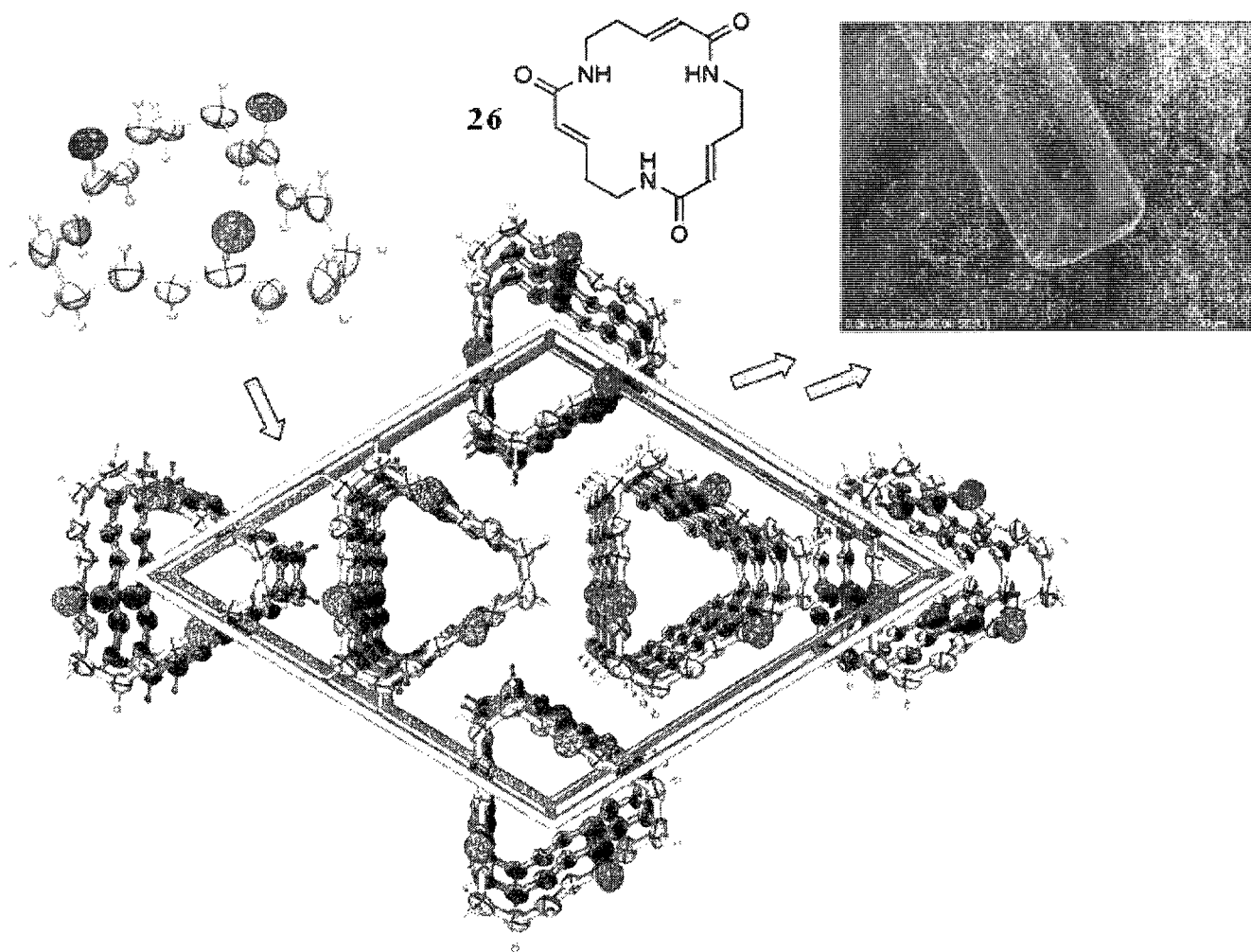


Figure 30. Structure cristalline du composé **26** et image FEG des microcristaux.

1.3.1. Introduction de la chiralité en position δ

Pour les mêmes raisons que celles évoquées à la section 1.2.1, nous avons introduit une chaîne latérale en position δ . Le dérivé **17** a servi de produit de départ pour l'obtention de l'acide aminé **36**, toujours via la migration de la double liaison et l'hydrolyse du thioester (schéma 12).

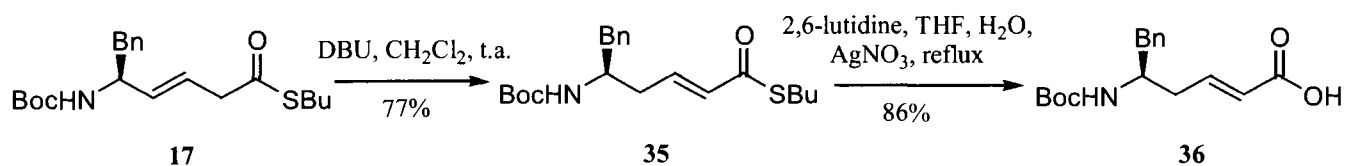


Schéma 12.

Cet acide aminé a ensuite été activé sous forme d'ester de Pfp **37**. La cyclooligomérisation de ce dernier a permis d'isoler le trimère **38** et encore une fois un produit cyclique à 6 membres (composé **39**) avec une configuration de l'alcène *cis* (les autres produits de réaction n'ont pas pu être identifiés; leur polarité élevée suggère qu'il s'agit probablement de polymères). Ces deux composés ont été soumis à des conditions de recristallisation, mais seul le cycle à 6 membres **39** a donné des cristaux de qualité suffisante pour l'analyse de diffraction des rayons X (figure 31).

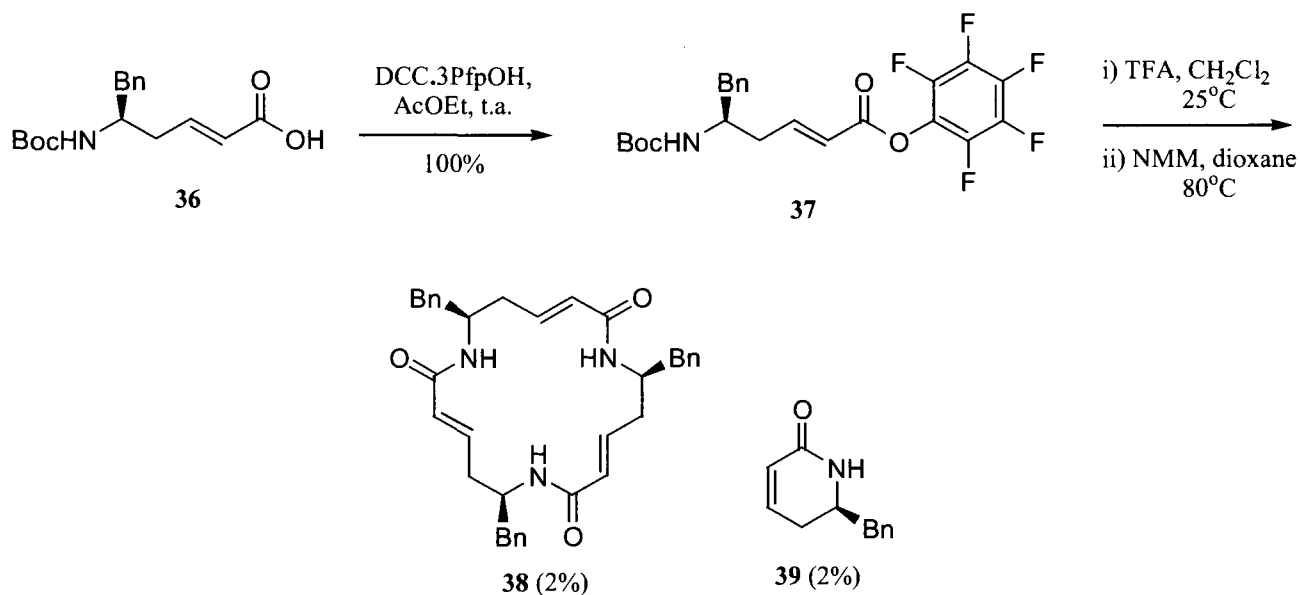


Schéma 13.

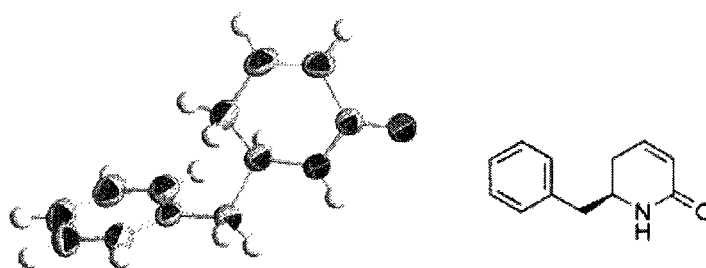


Figure 31. Structure cristalline du composé **39**.

En répétant l'étape de cyclooligomérisation mais avec du K_2CO_3 comme base (schéma 14), nous avons eu une surprise de taille. En effet, le complexe $38.K^+. (TFA^-)_2.K^+. 38$ a été isolé et cela même après une chromatographie éclair sur colonne! Le spectre RMN semblait identique à **38**, mais en analysant des cristaux obtenus par évaporation lente de TFA, nous avons constaté hors de tout doute (par analyse en diffraction des rayons X) la formation d'une structure de type «sandwich» entre **38** et le sel de potassium. Malgré le désordre dans la maille (figure 32), nous pouvons bien discerner la géométrie moléculaire du complexe (figure 33). Cette dernière présente des similitudes évidentes avec l'antibiotique beauvericine qui adopte lui aussi une structure «sandwich» mais avec comme cation le Ba^{2+} et comme anion le picrate.⁸⁹ Un autre exemple de structure «sandwich», mais cette fois avec un peu moins de similitude avec notre complexe, a également été rapporté avec les quadruplex de guanine et le potassium.⁹⁰

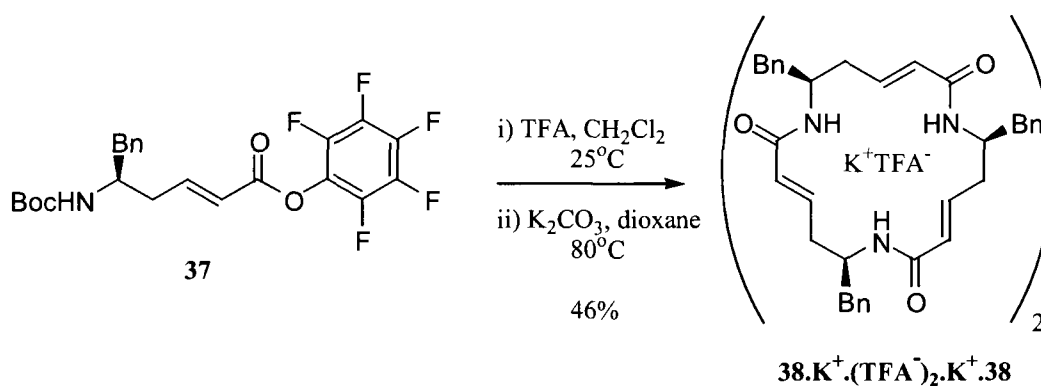


Schéma 14.

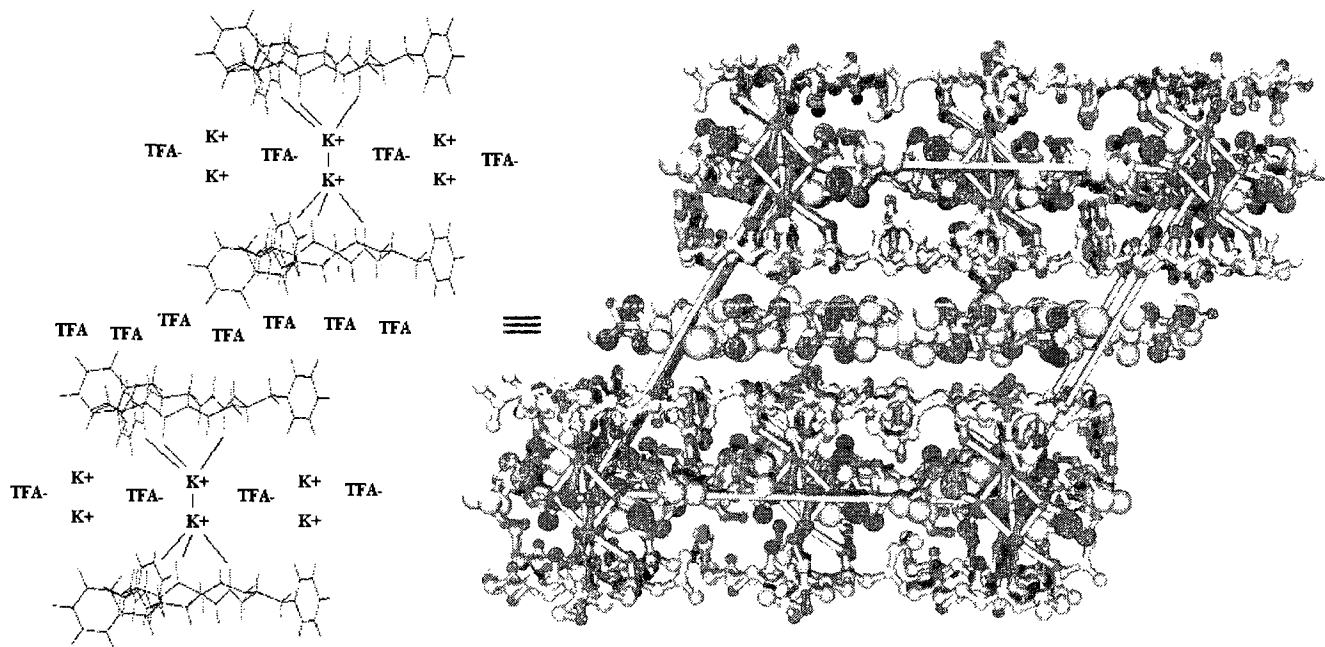


Figure 32. Structure cristalline (non raffinée) du complexe $38.K^+(TFA^-)_2.K^+.38$.

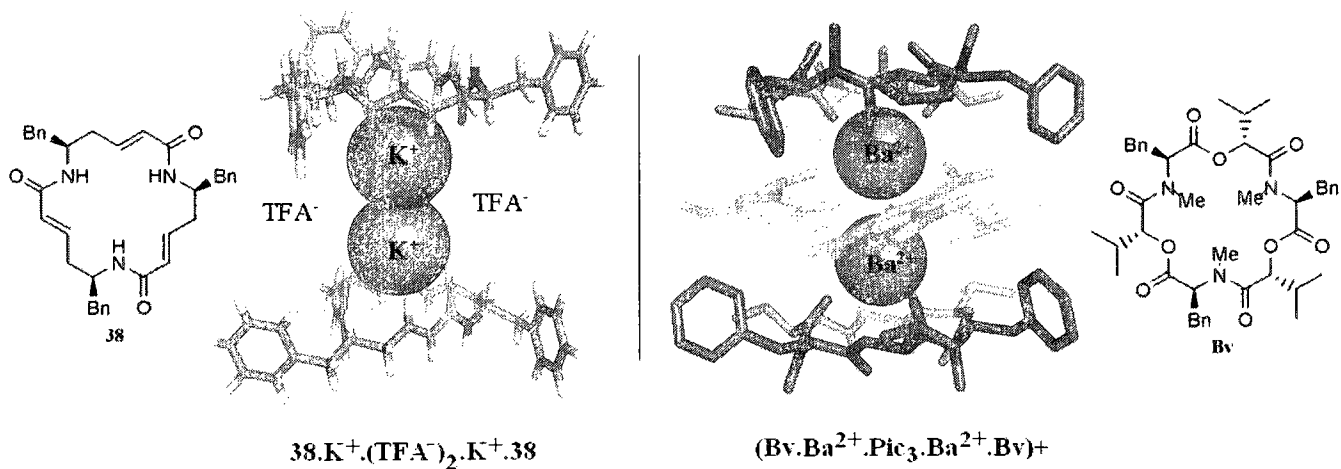


Figure 33. Représentation du complexe «sandwich» de $38.K^+(TFA^-)_2.K^+.38$ et comparaison avec celui de l'antibiotique beauvericine $(Bv.Ba^{2+}.(Pic^-)_3.Ba^{2+}.Bv)^+$. Les hydrogènes ne sont pas illustrés pour ce dernier pour raison de clarté.

Bien que cette découverte ne se situe pas dans nos intérêts de recherche implicitement, elle vaudrait la peine que l'on s'y attarde un instant, car elle pourrait conduire au développement de nouveaux antibiotiques ionophores⁹¹ ou encore à l'augmentation de nos connaissances au sujet des interactions entre cations métalliques.⁹² Toutefois, cette thèse n'abordera pas ce sujet de façon plus détaillée. Mentionnons néanmoins que nous avons imaginé un complexe «sandwich» formé à partir du cyclopeptide **40** (figure 34a) et que celui-ci a été modélisé (figure 34b).⁹³ Un mode d'agrégation qui fait intervenir seulement un atome de potassium a aussi été envisagé (figure 34c). Comme la molécule **40** possède des amides tertiaires (donc aucun ponts H envisageables), ceci fait en sorte que le macrocycle est davantage soluble dans les milieux organiques usuels (comme le CHCl_3). La synthèse et la caractérisation de ces dérivés sont actuellement en cours.⁹⁴

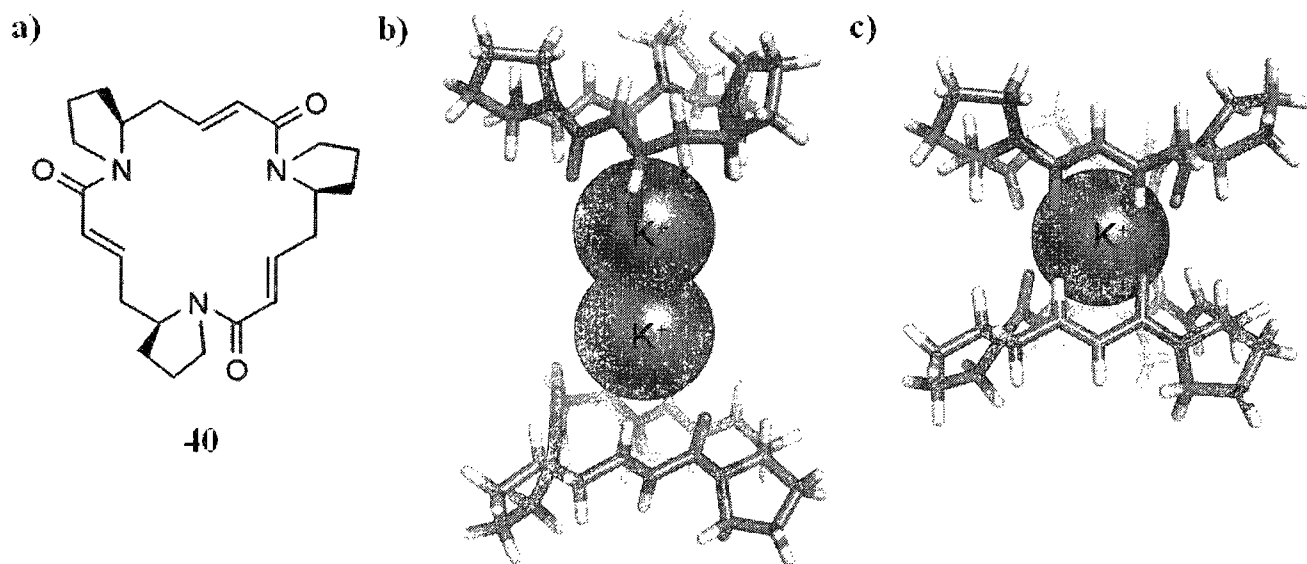


Figure 34. Modélisation (AM1) du cyclopeptide **40** a) structure trimérique b) complexe «sandwich» de type $40.K^+.K^+.40$ (contres ions non représentés) c) complexe «sandwich» du type $40.K^+.40$.

1.4. Cyclopeptides à base de δ -acides aminés β,γ -alcyniques

La double liaison utilisée jusqu'ici nous a conduit à l'obtention de nanotubes variés. Nous avons voulu poursuivre l'étude des δ -cyclopeptides en examinant cette fois la possibilité d'engendrer des structures tubulaires contenant une triple liaison. La modélisation par la méthode semi-empirique AM1 du composé **41** démontre l'empilement théorique pour ce type de molécules (figure 35).

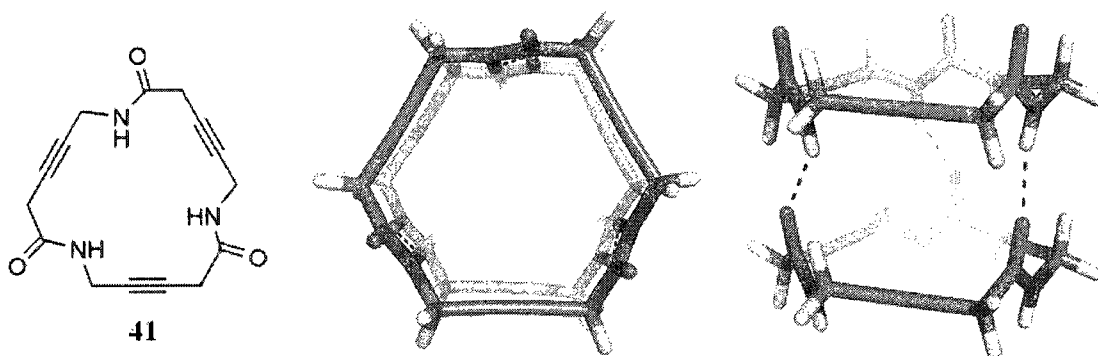


Figure 35. Empilement théorique (calcul AM1) du cyclopeptide **41**.

La synthèse a démarré avec le but-3-yn-1-ol (**42**) que l'on a protégé avec le groupement THP (schéma 15).⁹⁵ L'alcyne **43** résultant a été traité avec le *n*-BuLi afin de réaliser une attaque nucléophile sur la paraformaldéhyde pour produire l'alcool propargylique **44**. Celui-ci a été transformé en bromure **45** afin d'effectuer une réaction de substitution conduisant à l'azoture **46**. La réaction de Staudinger a converti cet azoture en amine que l'on a protégée immédiatement sous forme de Boc. La fonction alcool préalablement protégée a été libérée avec le traitement de **47** dans le PPTS et l'EtOH. Finalement, l'acide aminé **49** a été obtenu via l'oxydation de cet alcool avec le réactif de Jones.⁹⁶

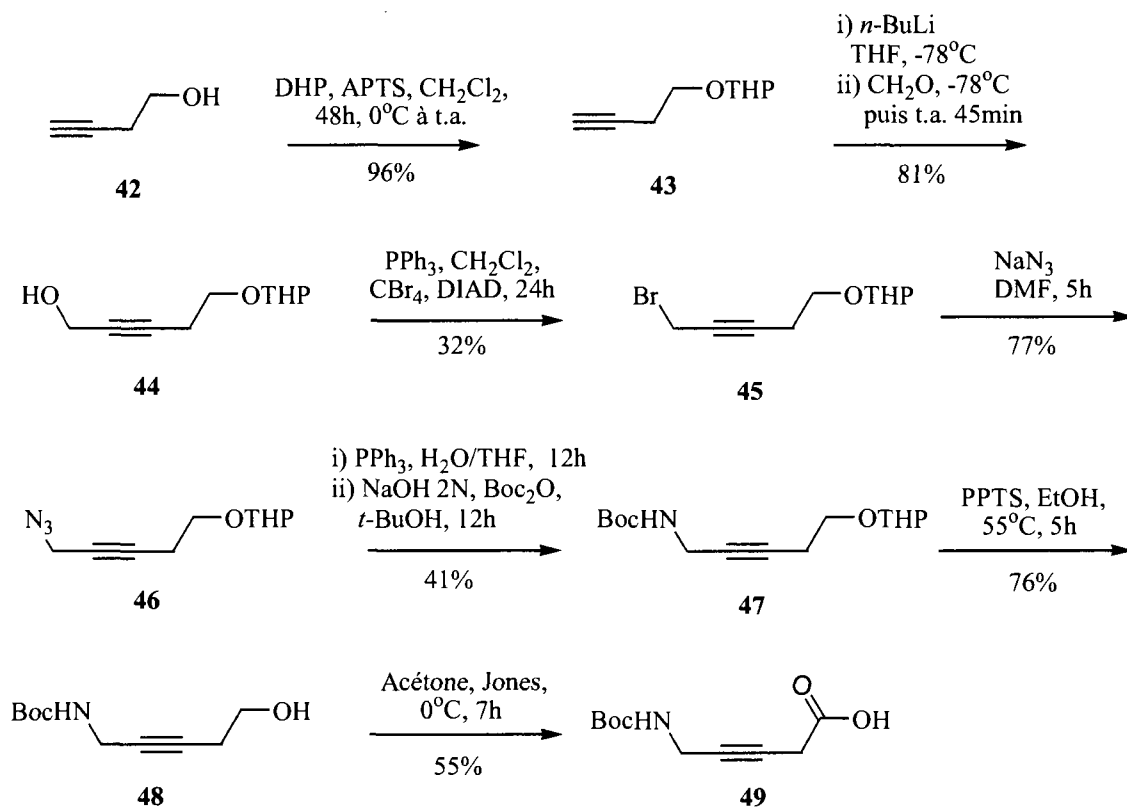


Schéma 15.

Avec le peu de produit **49** que nous avons en mains, un seul essai de fabrication du thioester **50** a été effectué, mais celui-ci a été infructueux (schéma 16).⁹⁷ En effet, bien que l'on ait pu détecter la présence de **50** et de l'allène **51** en spectroscopie RMN, il a été impossible de les isoler du mélange brut avec les méthodes usuelles de chromatographie éclair.

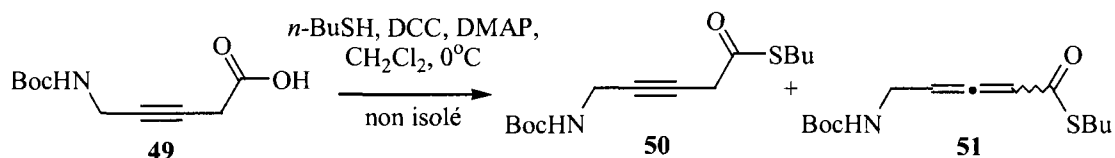


Schéma 16.

Nous avons donc examiné une stratégie de synthèse alternative pour voir s'il serait possible d'accéder à **49** de façon plus expéditive et efficace, ce qui nous permettrait d'avoir une quantité plus grande d'acide aminé pour faire nos essais de couplage.

La méthode développée par Layton⁹⁸ semblait pouvoir répondre à nos attentes. Elle permet d'instaurer un ester propargylique directement sur un alcyne terminal. Nous avons donc employé celle-ci sur l'alcyne **52**.⁹⁹ L'ester **53** a ainsi bel et bien été obtenu, mais le rendement a été faible et nous n'avons pas été en mesure de séparer l'allène **54** formé au cours de la réaction. En utilisant le mélange de **53/54** pour la prochaine étape, nous avons cependant pu isoler le bromure **55** pur dans un rendement global de 22% pour les deux étapes.

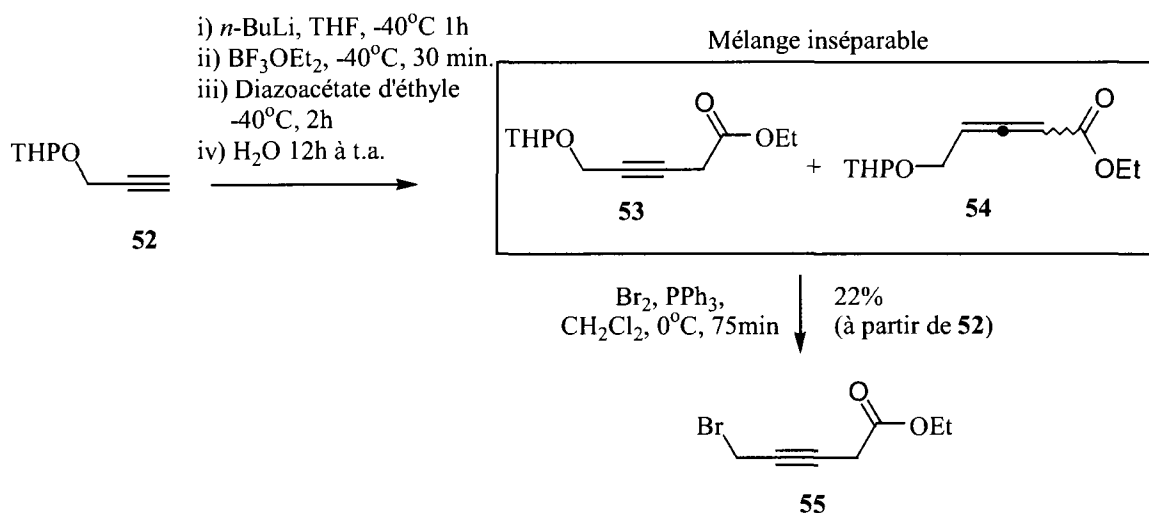


Schéma 17.

Nous avons alors préparé l'aminodicarbonate de di-*t*-butyle **57** (à partir de la formamide **56**) dans le but de le faire réagir avec ce bromure **55** (schéma 18). Toutefois, la formation d'un allène s'est produite à nouveau et cette fois aucun produit désiré **59** n'a été détecté.

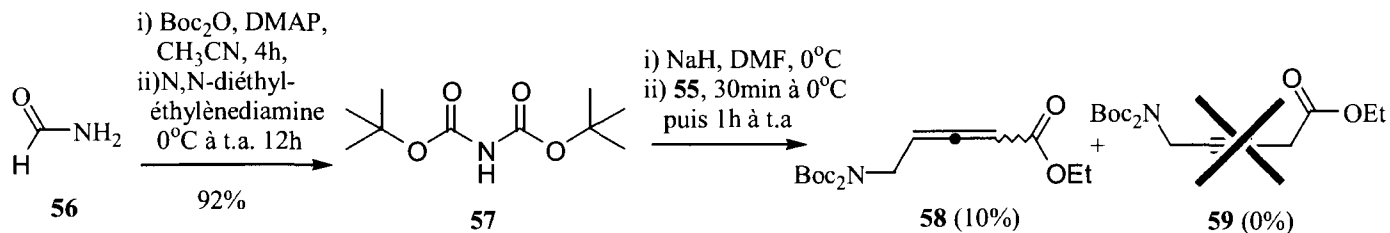


Schéma 18.

Nous avons donc abandonné cette voie, car une solution a été trouvée pour contourner le problème apparemment insoluble de formation d'allène (voir section 1.5). Il est intéressant de noter toutefois que l'allène **58**, après une résolution chirale, aurait pu nous conduire à la synthèse de l'allène cyclique **60**, un précurseur intéressant pour la formation d'un nanotube autoassemblé chiral (figure 36).¹⁰⁰ Toutefois, cette étude ne faisait pas partie de nos priorités.

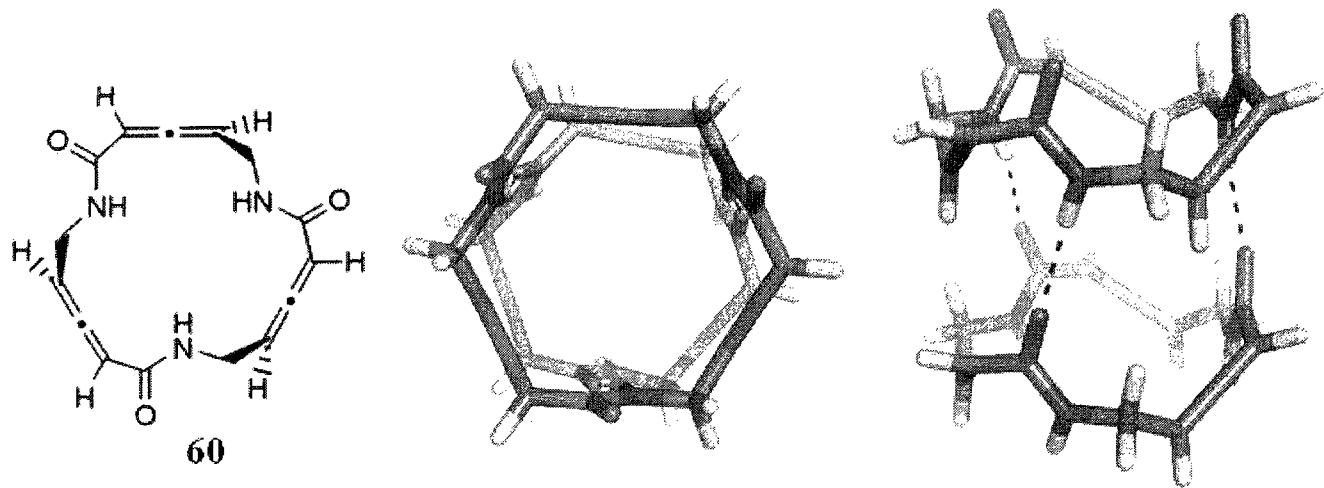


Figure 36. Empilement théorique du cycloheptapeptide chirale **60** contenant des fonctions allènes (calcul AM1).

1.4.1. Introduction de la chiralité en position δ

Au même moment où nous étions en train d'étudier les δ -cyclopeptides alcyniques sans groupement latéral, nous avons entrepris en parallèle l'étude de leurs dérivés chiraux. L'aldéhyde de Garner **61**¹⁰¹ avait été choisi comme produit de départ, car il comporte une fonction alcool masquée nous permettant d'introduire ultérieurement des chaînes latérales variées (figure 37).

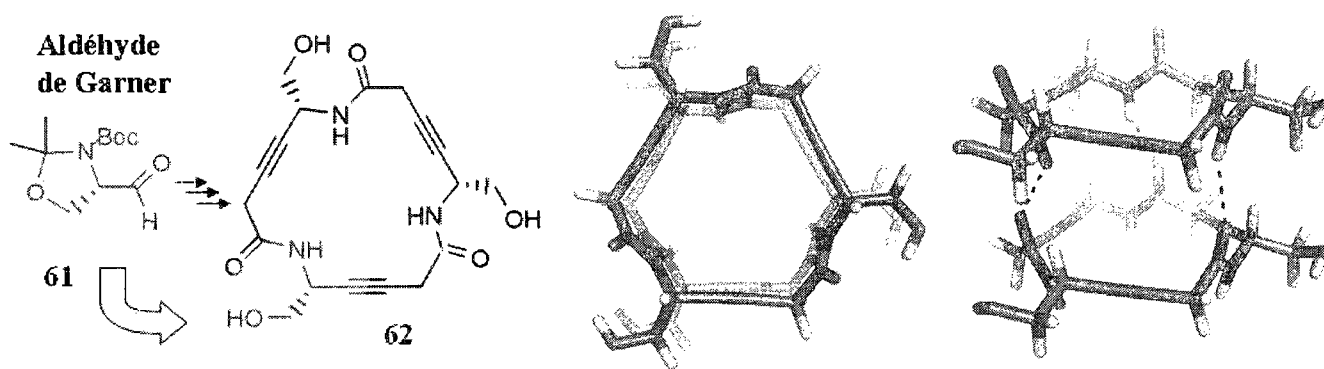


Figure 37. Empilement théorique (calcul AM1) du cyclopeptide **62**. À noter que la fonction OH pourrait éventuellement servir de levier synthétique pour l'incorporation de chaînes latérales diverses.

Bien qu'il soit commercial, pour des raisons économiques, la synthèse de cet aldéhyde **61** a été effectuée à partir de l'ester de Boc-sérine **63** (schéma 19).

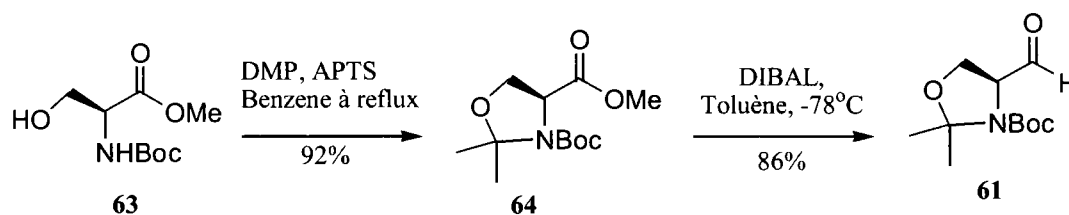
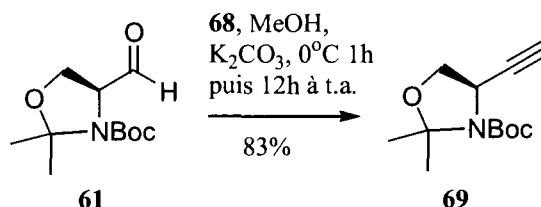
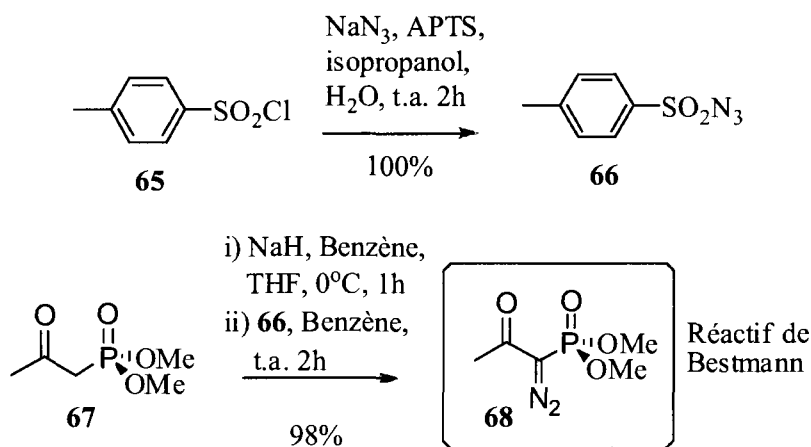
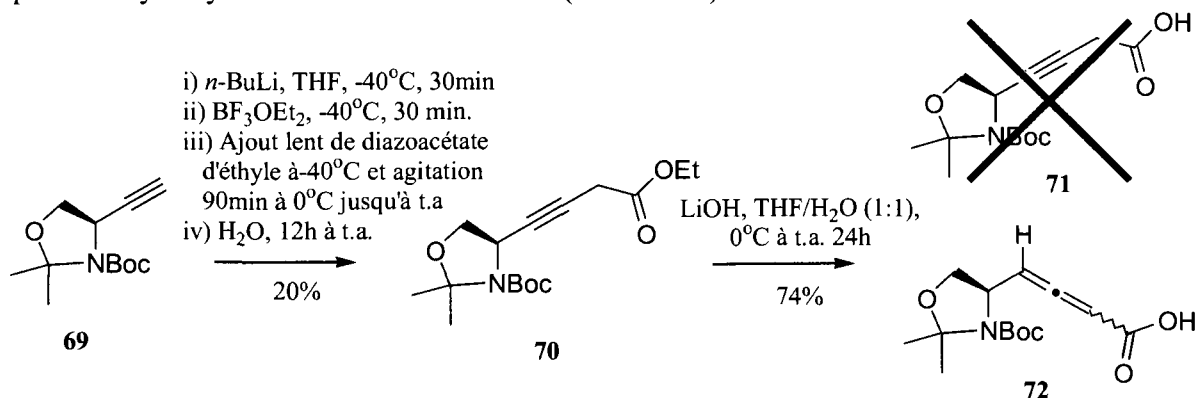


Schéma 19.

Le réactif de Bestmann **68**,¹⁰² préparé en deux étapes à partir du chlorure de *p*-toluènesulfonyle (**65**, schéma 20),¹⁰³ nous a ensuite permis de convertir l'aldéhyde de Garner **61** en alcyne **69** (schéma 21).¹⁰⁴ La procédure utilisée découle d'une modification de l'homologation de Seyfert-Gilbert.¹⁰⁵

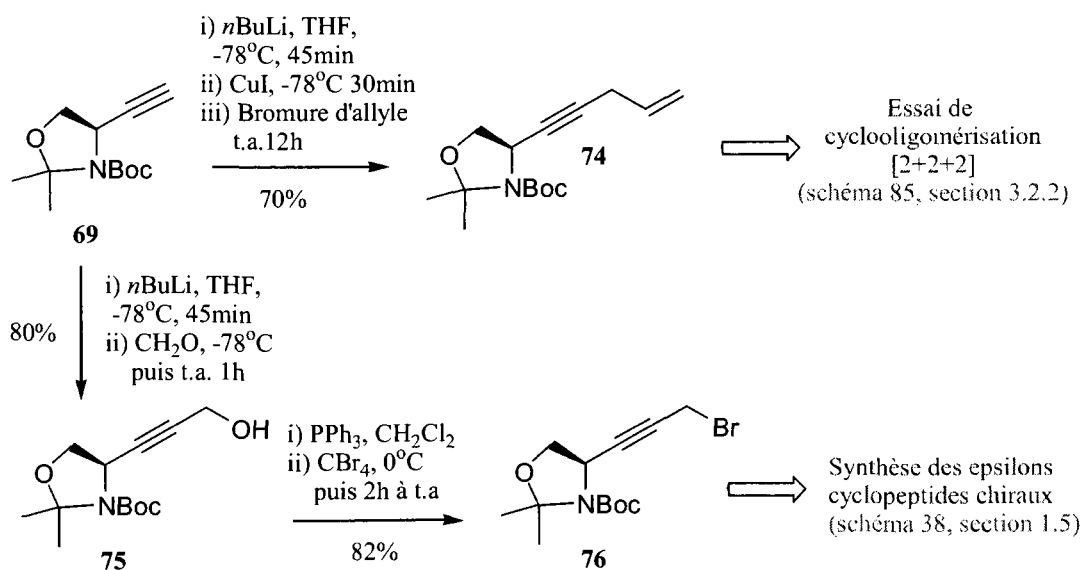
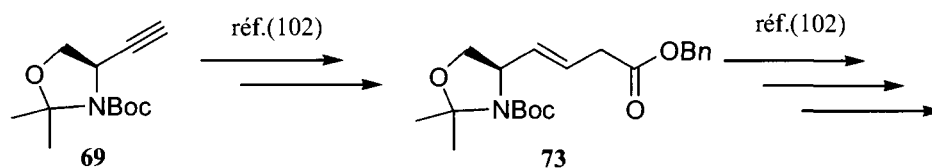


Sous les conditions déjà employées (schéma 17) pour former directement un ester propargylique à partir d'un alcyne terminal, nous avons réussi à obtenir le précurseur **70**, mais avec un faible rendement (schéma 22). Malheureusement, l'allène **72** a été le seul produit observé en RMN lors de l'étape subséquente d'hydrolyse de l'ester avec le LiOH (schéma 22).



Nous n'avons pas entrepris la séparation des deux diastéréoisomères de **72** bien que ceux-ci pourraient possiblement nous conduire à la synthèse de macrocycles pouvant théoriquement s'empiler pour former des nanotubes chiraux (comme pour le macrocycle **60** à la figure 36). Nous avons en fait décidé de nous tourner plutôt vers les ϵ -cyclopeptides γ,δ -alcyniques (section 1.5) compte tenu du manque de robustesse des δ -acides aminés β,γ -alcyniques qui devaient nous conduire aux δ -cyclopeptides **41** (figure 35) et **62** (figure 37).

Toutefois, l'intermédiaire alcynique **69** a pu servir pour d'autres projets au sein du laboratoire Dory, entre autres pour la formation des δ -acides aminés β,γ -alcéniques (schéma 23)¹⁰⁶ et pour la synthèse des dérivés **74** et **76** (schéma 24). Ces derniers ont été utilisés respectivement pour un essai de cyclooligomérisation [2+2+2] (voir le schéma 85 de la section 3.2.2) et dans le design des ϵ -cyclopeptides chiraux (voir le schéma 38 de la section 1.5).



1.5. Cyclopeptides à base de ϵ -acides aminés γ,δ -alcyniques

Le problème majeur de formation d'allène dans le cas des δ -acides aminés β,γ -insaturés de la section précédente résulte de la présence de protons acides en position α du groupe carbonyle (figure 38). Des cyclopeptides n'ayant pas de tels protons acides, comme par exemple ceux à base de ϵ -acides aminés γ,δ -insaturés, ne peuvent plus conduire à des allènes (figure 38).

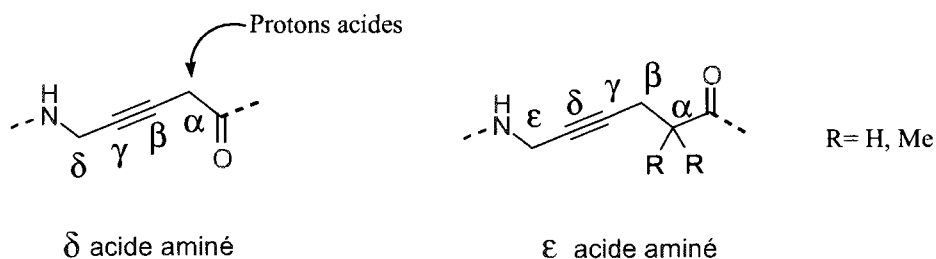


Figure 38. Comparaison entre les δ -acides aminés contenant une triple liaison en position β,γ et les ϵ -acides aminés contenant une triple liaison en position γ,δ .

L'ajout d'un carbone sp^3 au squelette n'est toutefois pas sans conséquence, car on perd de la rigidité et on a maintenant la possibilité de former un pont H intramoléculaire (figure 39).

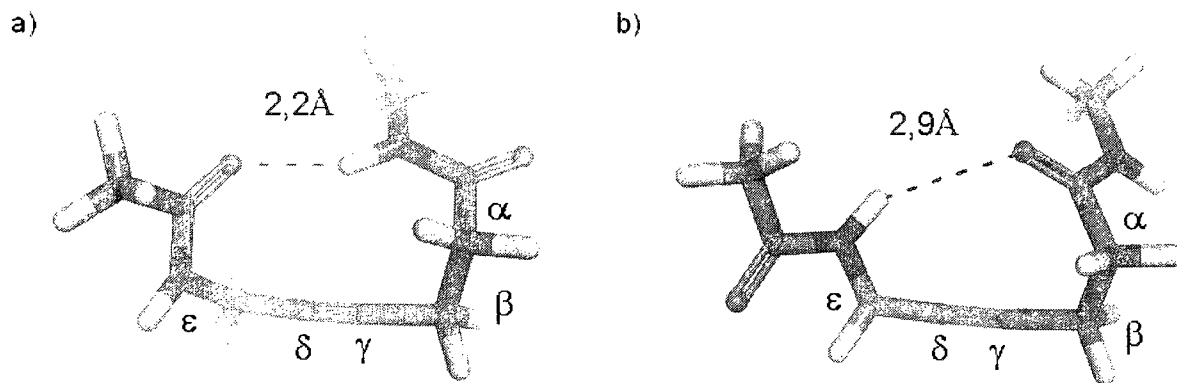


Figure 39. Calcul au niveau AM1 sur les ponts H intramoléculaires potentiels des ϵ -peptides γ,δ -alcyniques : a) formation d'un cycle à 11 membres; pont H le plus court et le plus stable b) formation d'un cycle à 9 membres; pont H le plus long et le moins stable.

Alternativement, tous les ponts H peuvent être de nature intermoléculaire pour favoriser la formation de nanotubes. D'ailleurs, les études de modélisation par la méthode AM1 suggèrent que les empilements des tripeptides cycliques **77** (figure 40) et **78** (figure 41) sont autorisés. La présence des deux groupes méthyles géminaux (groupement lipophile) dans **78** peut grandement améliorer la solubilité du cyclopeptide et nous avons par conséquent débuté par la synthèse de ce dernier. Qui plus est, l'empilement ne semble pas être affecté grandement par ce centre quaternaire.

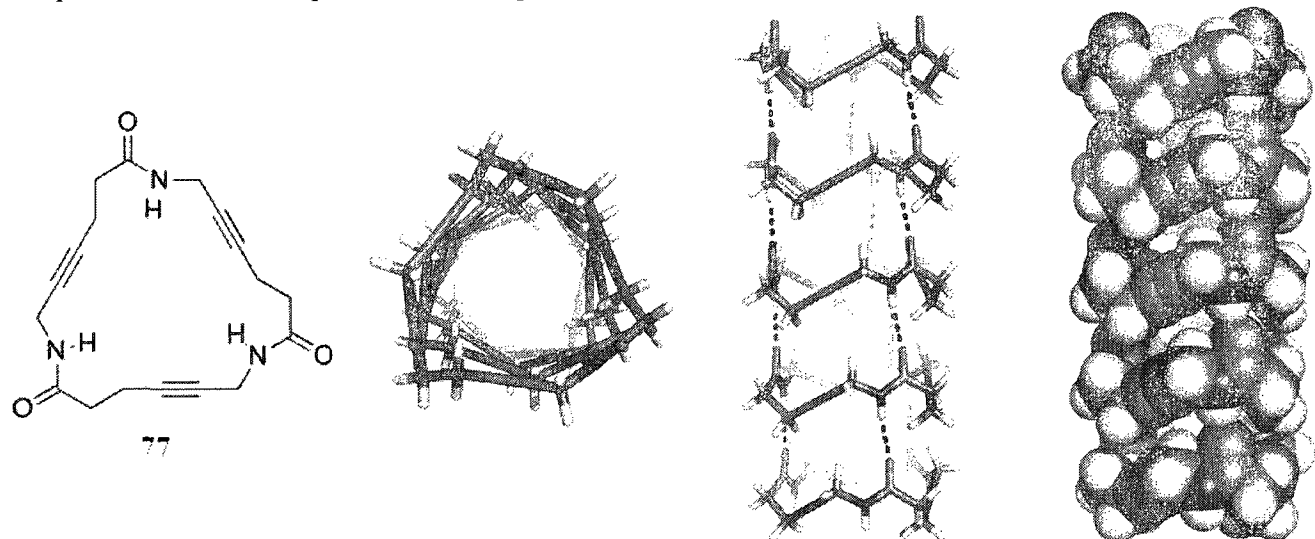


Figure 40. Empilement théorique (calcul AM1) du ϵ -cyclopeptide **77**.

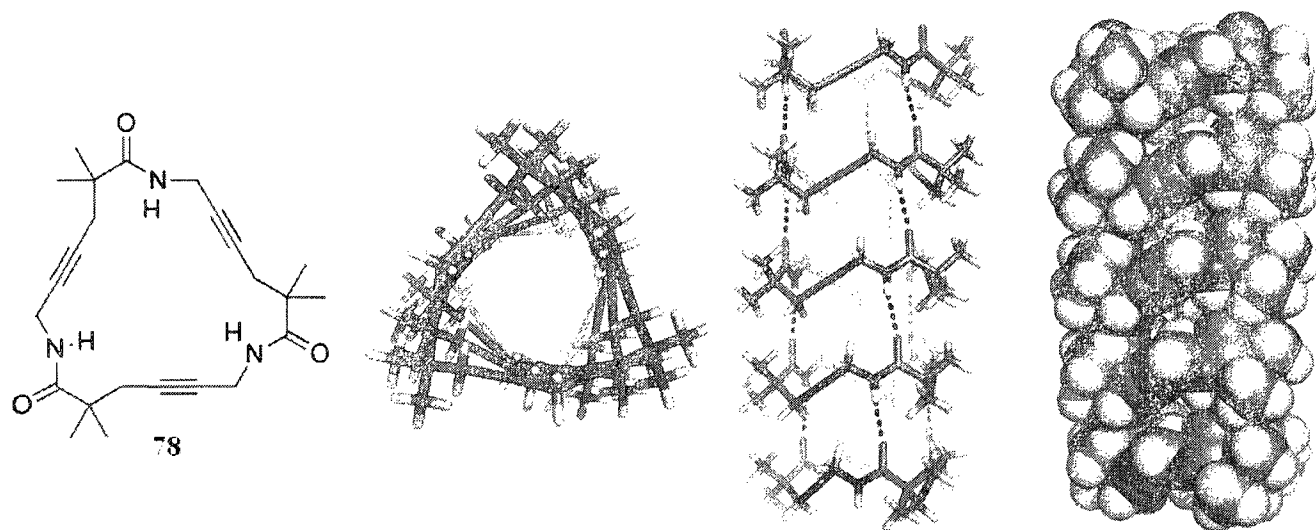


Figure 41. Empilement théorique (calcul AM1) du ϵ -cyclopeptide **78**.

Étant donné que le dichlorure **79** est commercialement disponible, il a constitué un produit de départ de choix. La première étape a consisté ainsi à fabriquer le dibromure **80** à partir de celui-ci (schéma 25).¹⁰⁷ Une autre alternative est de traiter le diol **81**, bon marché, avec du PBr_3 à 0°C . Par contre, on a observé à l'occasion (en particulier si on ne contrôle pas la température de la réaction avec minutie) la production d'une impureté inséparable provenant de l'addition de la molécule de HBr sur la triple liaison (le HBr est généré au cours de la réaction). Indépendamment de la méthode employée, des précautions particulières doivent être prises quand à la toxicité du produit **80** qui s'avère être en plus un lacrymogène et un produit très irritant pour la peau. L'utilisation du Boc_2NH (**57**, schéma 18) nous a permis de désymétriser ce dibromoalcyne et ainsi d'accéder au synthon clé **82** (schéma 25).

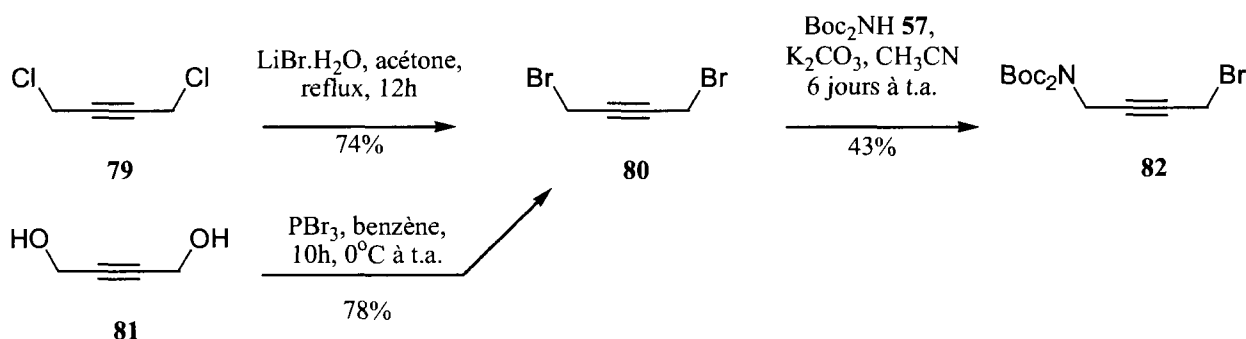


Schéma 25.

On peut dès lors fabriquer directement l'acide aminé protégé grâce à l'alkylation de l'anion de l'isobutyrate de méthyle **83** sur ce bromure propargylique **82** (schéma 26).¹⁰⁸ Dans de telles conditions de réaction, un des deux carbamate (Boc) peut être clivé et on obtient ainsi un mélange séparable des produits diprotégé **84** et monoprotégé **85** sur l'amine.

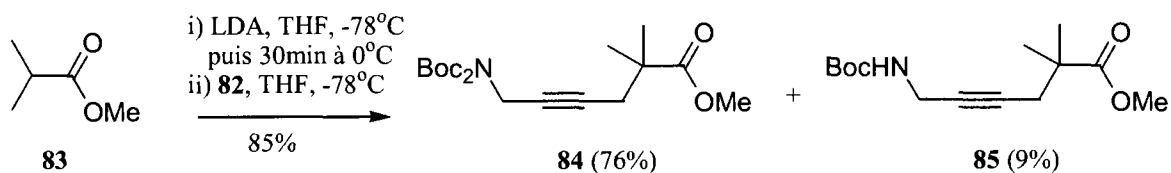


Schéma 26.

Le composé **84**, majoritaire, a été hydrolysé pour donner le mélange d'acides **86** et **87** qui a été utilisé directement pour faire les esters activés **88** et **89** à l'aide de l'agent de couplage DCC et du PfpOH (schéma 27). Il serait peut-être possible d'obtenir exclusivement le produit monoprotégé **87** lors de l'hydrolyse en employant des conditions plus vigoureuses. Cela n'a toutefois pas été tenté à ce moment, car le fait d'obtenir deux produits (**88** et **89**) ne nous causait aucune gêne étant donné que tous deux pouvaient être utilisés pour faire des couplages peptidiques.

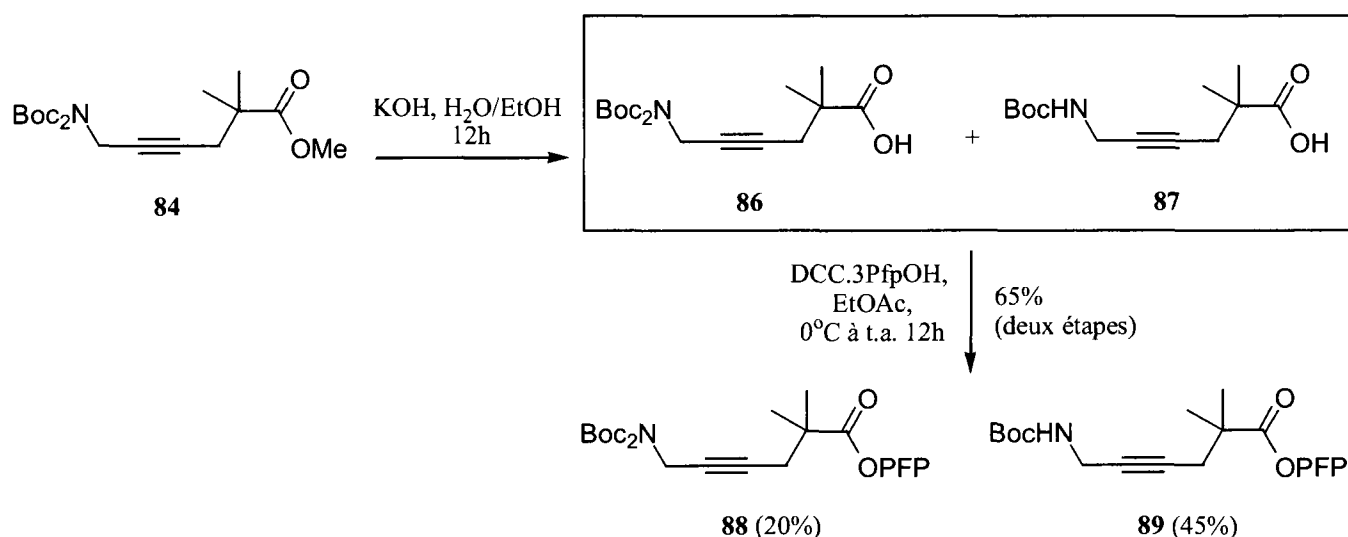


Schéma 27.

Comme c'était la première fois que nous travaillions sur la synthèse de ce genre de macrocycles, nous avons opté pour une méthodologie de préparation linéaire (plus sûre que la cyclooligomérisation). Nous avons alors déprotégé l'ester **84** avec le TFA pour effectuer un premier couplage avec l'ester activé **89** (schéma 28). Le dipeptide **90** obtenu a été à son tour soumis à la déprotection usuelle suivie de l'ajout de l'ester activé **88** pour un second couplage. L'acide **92** résultant de l'hydrolyse du trimère linéaire **91** a été par la suite converti en ester activé **93**. Nous n'avons pas opté pour la formation d'un thioester, car la cyclisation aurait nécessité un sel d'argent (voir figure 15) et nous voulions éviter toute contamination avec un métal qui aurait pu interagir avec les fonctions alcynes. L'étape de cyclisation a été effectuée avec le même mélange de solvant (acétone/H₂O) et la même base (K₂CO₃) que lors des étapes de fabrication des précurseurs linéaires **90** et **91**. Le produit final **78** a été purifié par chromatographie éclair avec un mélange de solvant relativement peu polaire (80% AcOEt/Hexane)

comparativement à ce que nous avons l'habitude d'utiliser, car **78** est plus lipophile que tous les macrolactames que nous avons préparés lors de nos travaux antérieurs (voir les procédures expérimentales pour les cyclopeptides **1**, **2**, **10**, **21** et **23** de la section 1.2 et les cyclopeptides **26** et **38** de la section 1.3).

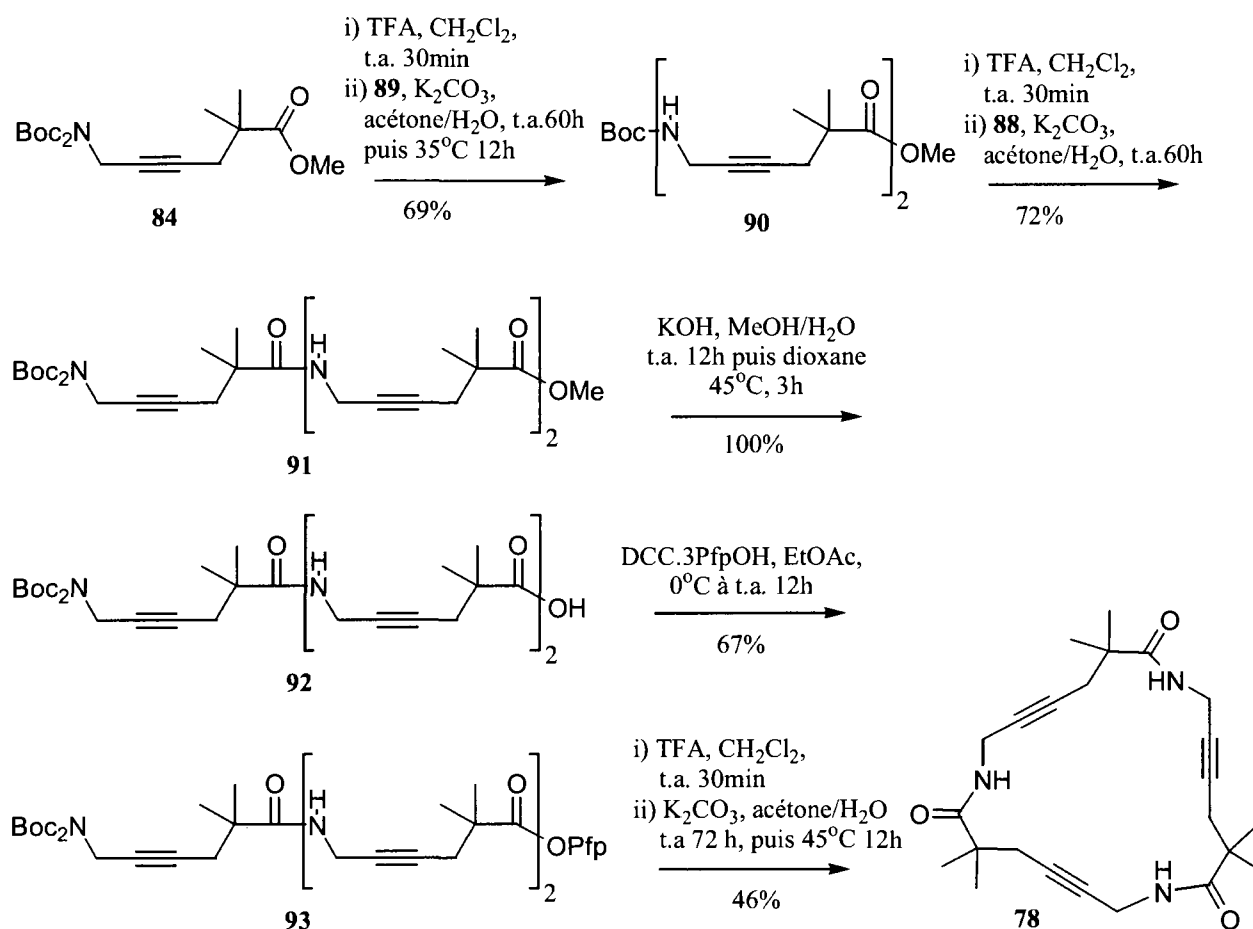


Schéma 28.

Ce lactame **78** a ensuite été soumis à plusieurs conditions pour la recristallisation (tableau 2). Quatre d'entre elles ont produit des monocristaux analysables en diffraction des rayons X. Malheureusement, aucun arrangement tubulaire n'a été observé car la molécule a toujours adopté la même conformation ayant un pont H intramoléculaire (figure 42). Celui-ci correspond au pont H qui, selon les calculs, avait le plus de chance d'être formé (figure 39a). Un pont H intramoléculaire est également présent dans le complexe organométallique **122** synthétisé à partir de la réaction de **78** avec l'octacarbonyl cobalt (voir la section suivante).

Tableau 2. Les différentes conditions de recristallisation essayées pour **78** et ayant engendré ou non des monocristaux adéquats pour l'analyse de diffraction des rayons X.

Entrée	Conditions de recristallisation tentées	Résultats
1	Évaporation lente de MeOH/CHCl ₃ + 78	---
2	Évaporation lente de MeOH/Toluène + 78	---
3	Évaporation lente de MeOH/AcOEt + 78	---
4	MeOH + 78 avec diffusion de CHCl ₃	---
5	EtOH + 78 avec diffusion de CH ₂ Cl ₂	---
6	<i>i</i> -PrOH + 78 avec diffusion de MTBE	---
7	Évaporation lente de dioxane + 78	Monocristaux enchevêtrés
8	Évaporation lente d'acétone + 78	Monocristaux adéquats pour l'analyse par diffraction des rayons-X
9	Évaporation lente de AcOH/H ₂ O + 78	Monocristaux adéquats pour l'analyse par diffraction des rayons-X
10	Évaporation lente de CH ₂ Cl ₂ + 78	Monocristaux adéquats pour l'analyse par diffraction des rayons-X
11	Évaporation lente de AcO <i>t</i> -Bu + 78	Monocristaux adéquats pour l'analyse par diffraction des rayons-X

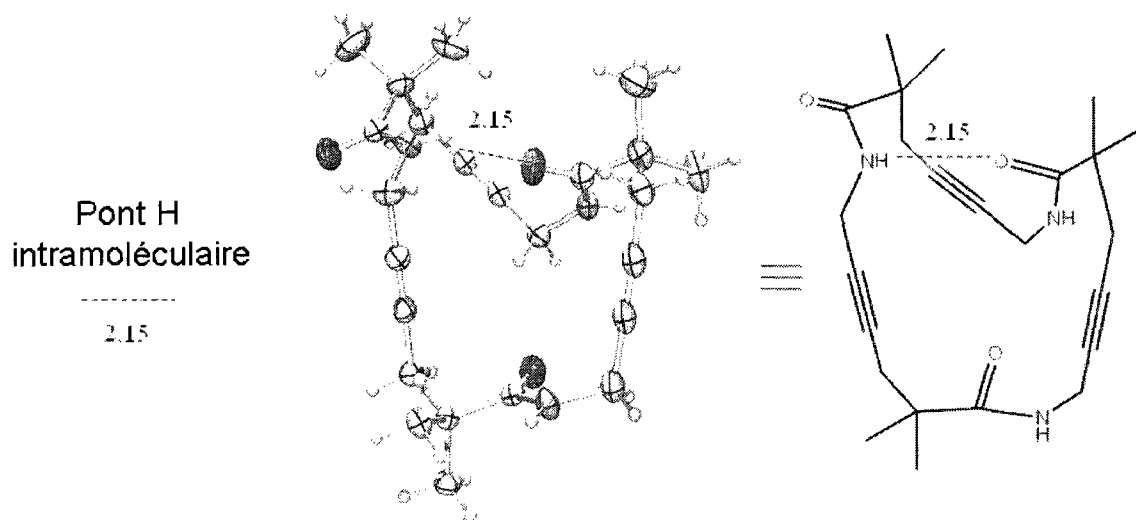


Figure 42. Structure 3D commune à tous les cristaux du macrocycle **78** analysés par diffraction des rayons X (voir les entrées 8, 9, 10 et 11 du tableau 2).

La différence entre les diverses structures cristallographiques obtenues avec **78** (entrée 8 à 11 du tableau 2) provient surtout de la nature du solvant incorporé dans la maille, car la façon dont sont disposées les molécules **78** entre elles est globalement identique d'un cristal à l'autre (figure 43). Outre le pont H intramoléculaire déjà décrit, deux autres types d'interactions hydrogènes sont observés. La première est celle, plutôt «classique», des ponts H intermoléculaires entre les amides. La seconde, un peu plus rare dans la littérature,¹⁰⁹ consiste en une interaction de type $\text{NH}\cdots\pi$ ¹¹⁰ entre la fonction amide et la fonction alcyne d'une molécule voisine. Ce type d'interaction est étudié davantage dans les systèmes où le NH de l'amide interagit avec un système π aromatique (stabilisation calculée de l'ordre de 4 kcal/mol).¹¹¹ Elle revêt d'ailleurs une importance biologique particulière pour la stabilisation de la structure secondaire des protéines^{112,113} ou encore pour la stabilisation de complexes enzyme/substrat.¹¹⁴

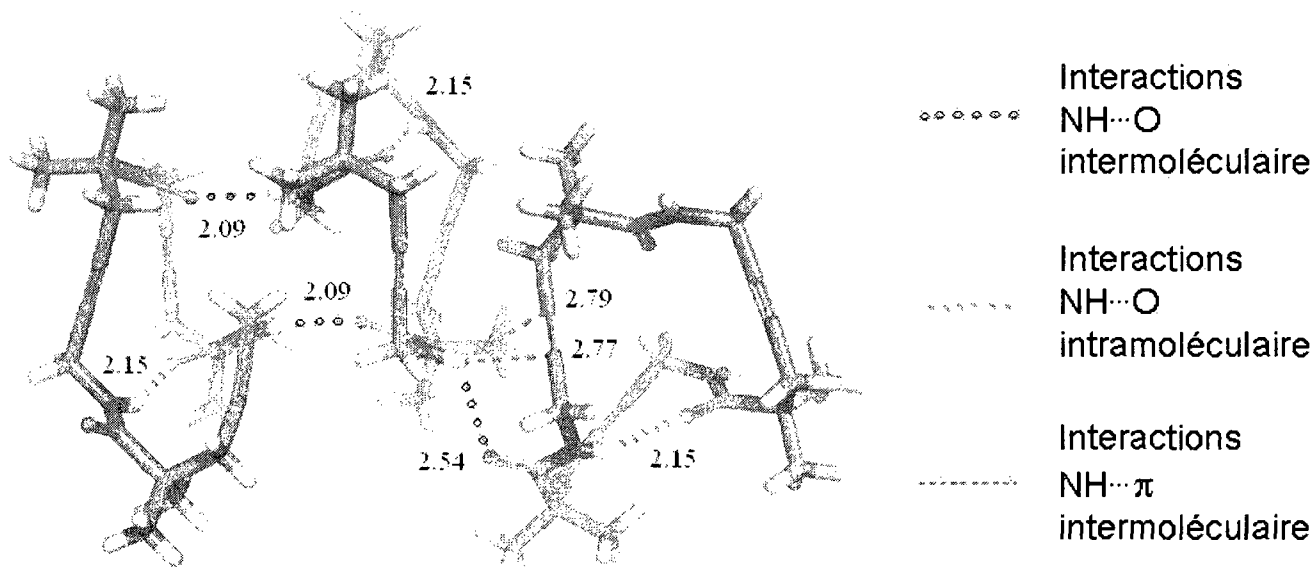


Figure 43. Représentation des principaux types d'interactions hydrogènes dans la structure cristalline de **78** obtenues dans les différents cristaux analysés en diffraction des rayons X (tableau 1).

Voyant cette tendance du trimère pour la formation d'un pont H intramoléculaire, la synthèse du dimère cyclique **94** a attiré notre attention (figure 44a). En effet, ce dernier n'a pas la possibilité de former un tel pont H interne et pourrait donc s'empiler sous forme de tube (figure 44b).

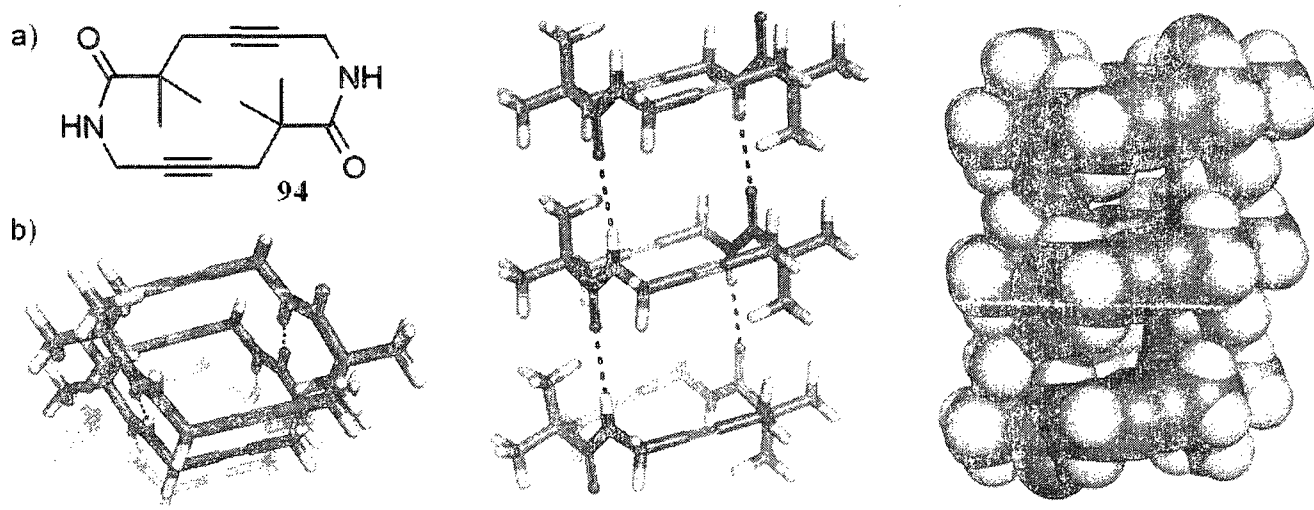


Figure 44. a) Représentation du dimère cyclique **94** b) modélisation moléculaire AM1 de son empilement tubulaire (symétrie C_i). La longueur des ponts H est de 2.4Å.

Nous l'avons donc préparé à partir du dimère **90** qui a été hydrolysé et ensuite activé sous forme d'ester de pfp **96** (schéma 29). L'étape de cyclisation nous a ensuite rapidement conduit à l'isolation de ce dimère **94** et à sa recristallisation dans le $CHCl_3$.

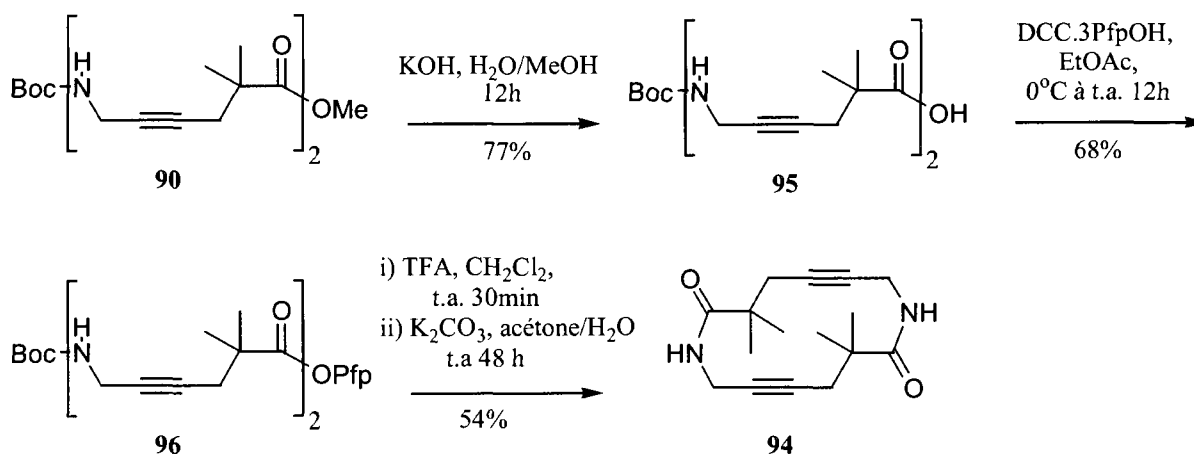


Schéma 29.

La structure cristalline obtenue nous révèle non pas une architecture tubulaire, mais bien une architecture nous faisant penser à des murs moléculaires juxtaposés (figure 45). En effet, l'extérieur des murs est tapissé des fonctions grasses *gem*-diméthyles qui créent des interactions de types van der Waals entre ceux-ci. Le «mur» proprement dit est constitué de «briques moléculaires» reliées entre elles par des ponts H (figure 46). On y retrouve quatre conformations (ou briques) différentes (figure

47). Le tout forme une structure compacte avec les groupements *gem*-diméthyles disposés parfaitement pour remplir chaque espace vide créé par cet arrangement particulier.

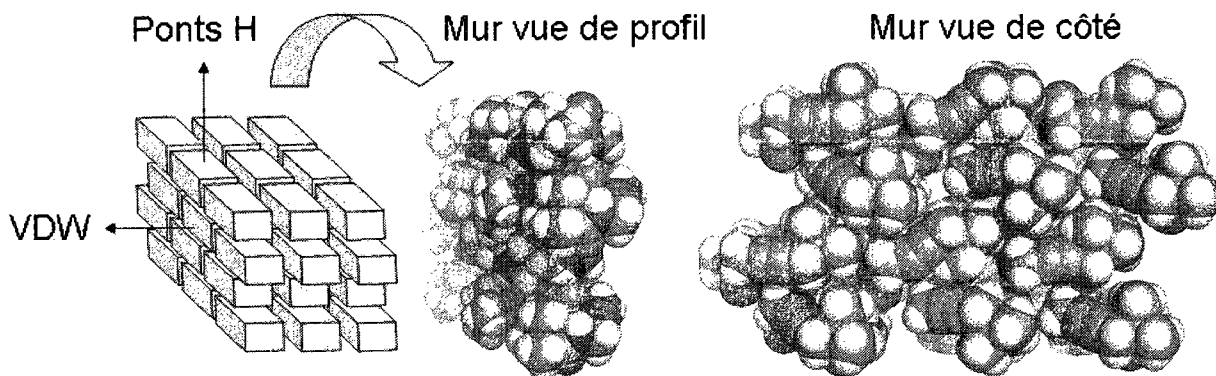


Figure 45. Représentation de la l'architecture «murale» du dimère cyclique **94** dans le cristal (obtenu par évaporation lente d'une solution de **94** dans le CHCl_3).

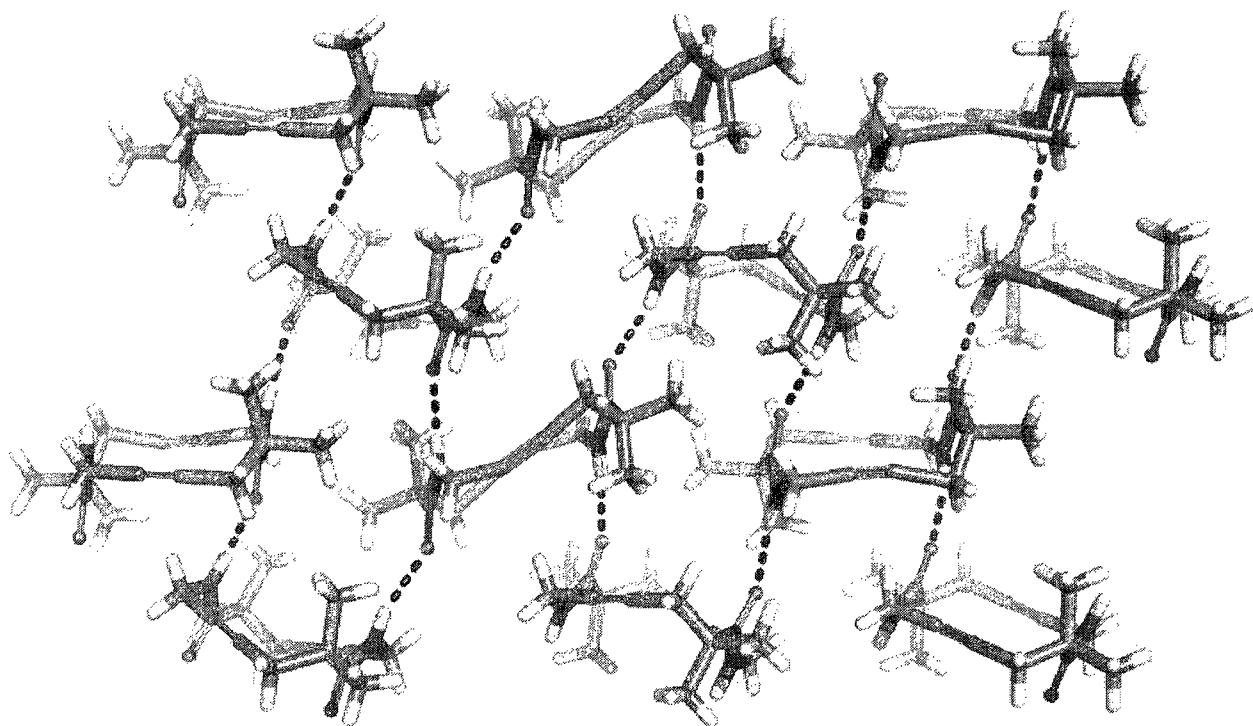


Figure 46. Représentation des ponts H et de l'aspect «mur de brique» de la structure cristalline du dimère cyclique **94**.

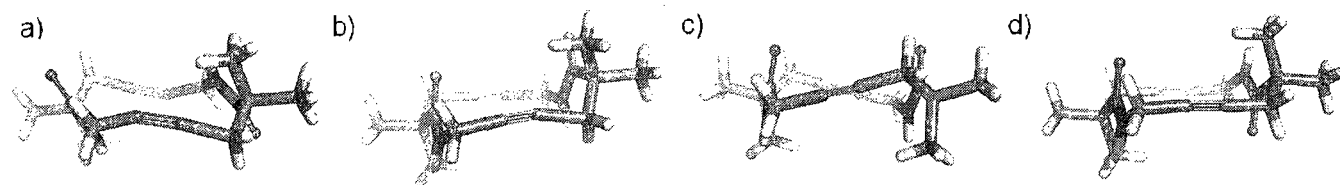


Figure 47. Représentation des quatre conformations (briques) contenu dans la structure cristalline du dimère cyclique **94** (voir figure 45).

L'arrangement très dense en mur de brique semble ainsi être préféré à un arrangement tubulaire, car les groupements *gem*-diméthyles viennent combler efficacement les espaces vides entre les briques (figure 48a). En effet, ce principe de «close packing» est très souvent observé en cristallographie.¹¹⁵ Par contre, l'absence des méthyles en α du groupe carbonyle pourrait avoir un effet déstabilisant marqué sur ce type d'architecture (figure 48b), donnant ainsi l'opportunité d'observer un autre type d'agrégation.

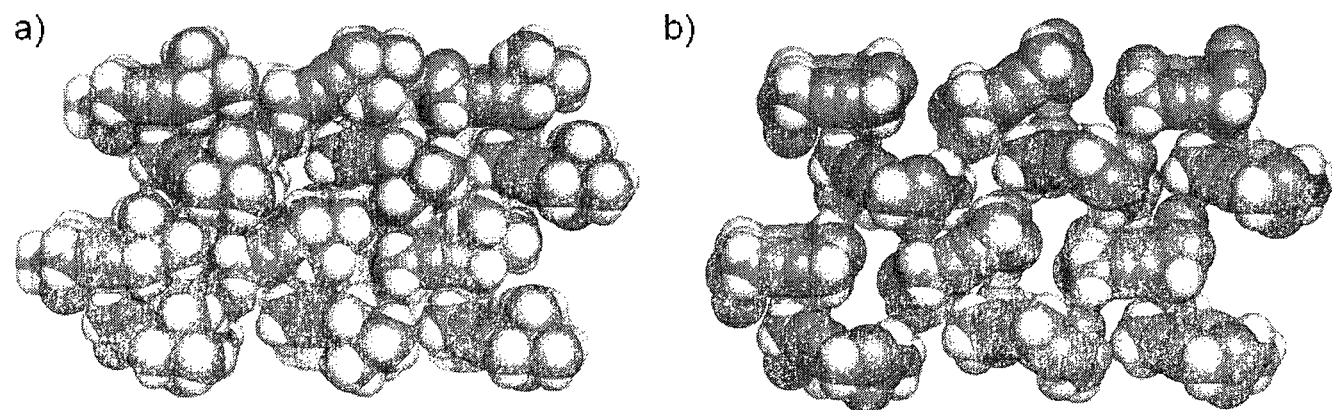


Figure 48. Schématisation de l'importance du groupement *gem*-diméthyle dans la structure cristalline compacte du dimère cyclique **94** a) représentation CPK avec les groupes *gem*-diméthyles et b) sans les groupes *gem*-diméthyles.

Finalement, étant donné que nous avons les précurseurs en mains, nous avons effectué la synthèse du tétramère **100** (schéma 30) de façon analogue à celle du trimère **78** (schéma 28) ou du dimère **94** (schéma 29) décrite précédemment. Malgré quelques tentatives, aucun cristal de qualité n'a cependant pu être obtenu avec ce macrocycle.

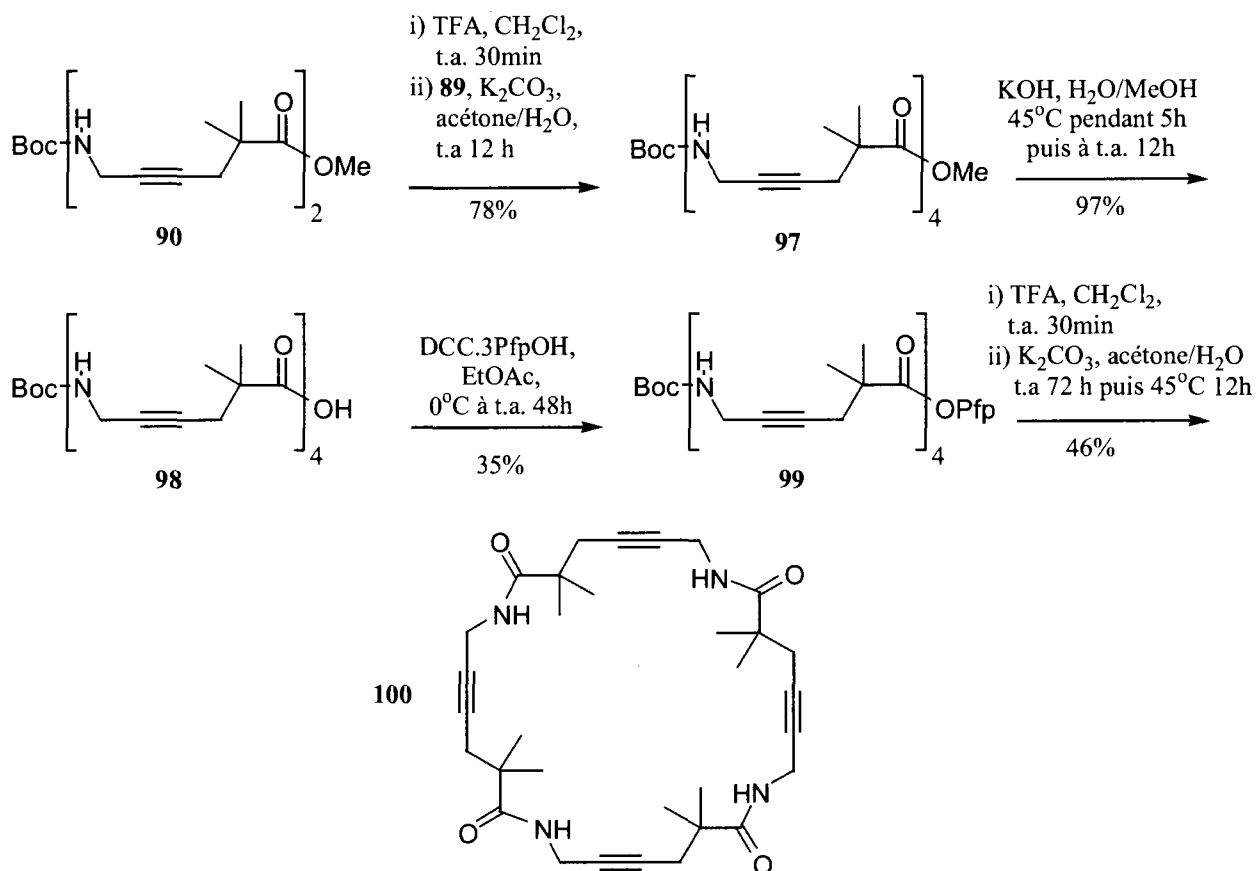


Schéma 30.

Après avoir acquis de l'expérience avec les macrocycles **78**, **94** et **100** comportant un centre quaternaire en α du carbonyle, nous avons voulu étudier la synthèse de **77** (figure 40) dépourvu de ces méthyles. L'unité de base de ce dernier, qui ne possède donc pas de fonction *gem*-diméthyle, a pu être accessible via trois approches différentes (schéma 31). Nous avons entrepris l'étude de ces trois approches en parallèle, car nous voulions être certain d'obtenir l'acide aminé de départ (**104** ou **105**, schéma 31) par l'une ou l'autre de ces méthodes. Finalement, les trois voies suggérées nous ont permis d'accéder au composé désiré.

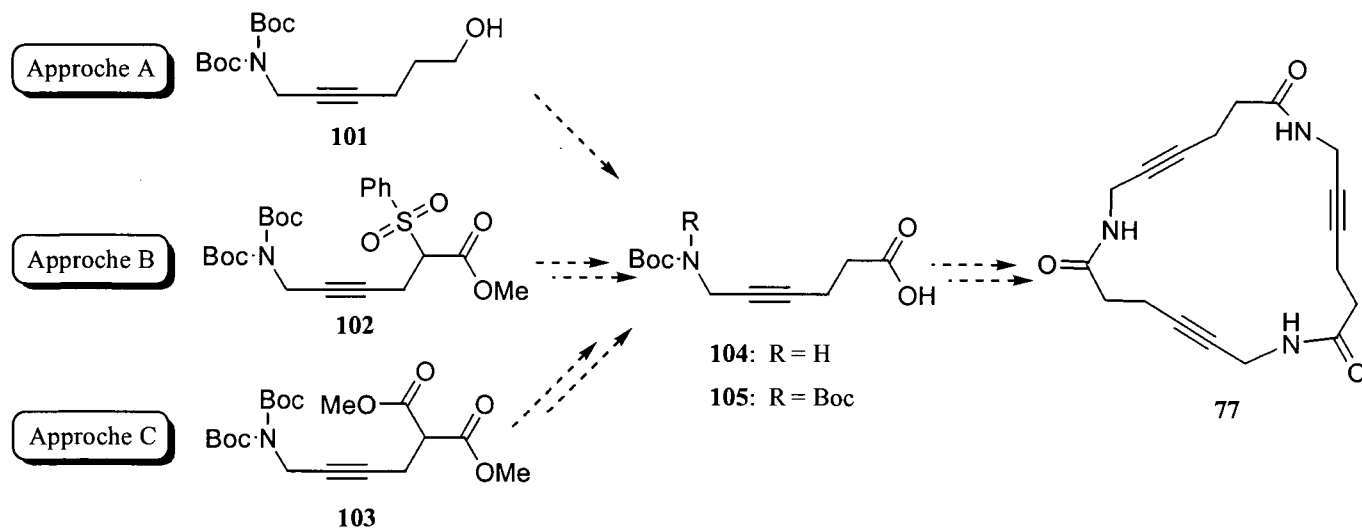


Schéma 31.

La première approche (approche A, schéma 31) consiste à débiter la synthèse par la protection de l'alcool **106** par le THP (schéma 32).¹¹⁶ L'homologation via l'attaque de l'anion alcynique de **107** sur le formaldéhyde produit ensuite l'alcool **108**.¹¹⁷ Ce dernier est transformé en chlorure propargylique **109** par l'action de la PPh_3 et du CCl_4 à reflux avec du NaHCO_3 . L'ammoniac nous sert ensuite de réactif pour instaurer la fonction amine qui est protégée immédiatement avec le Boc_2O pour générer le produit **110**. La déprotection du THP suivie de l'oxydation de Jones sur l'alcool résultant nous conduit à l'acide **104**.

La seconde approche (approche B, schéma 31) consiste à introduire le 2-(phénylsulfonyl)acétate de méthyle sur le bromure **82** (schéma 33).¹¹⁸ Le groupement sulfonyle est ensuite éliminé grâce à l'utilisation d'un amalgame de sodium ($5\% \text{Na}/\text{Hg}$) en présence de Na_2HPO_4 .¹¹⁹ Cette réduction nous conduit à l'ester **111**, mais avec un rendement modeste. L'hydrolyse nous mène finalement à un ratio approximatif de 3:1 en acide aminé monoprotégé **104** et diprotégé **105** sur l'amine (Boc).

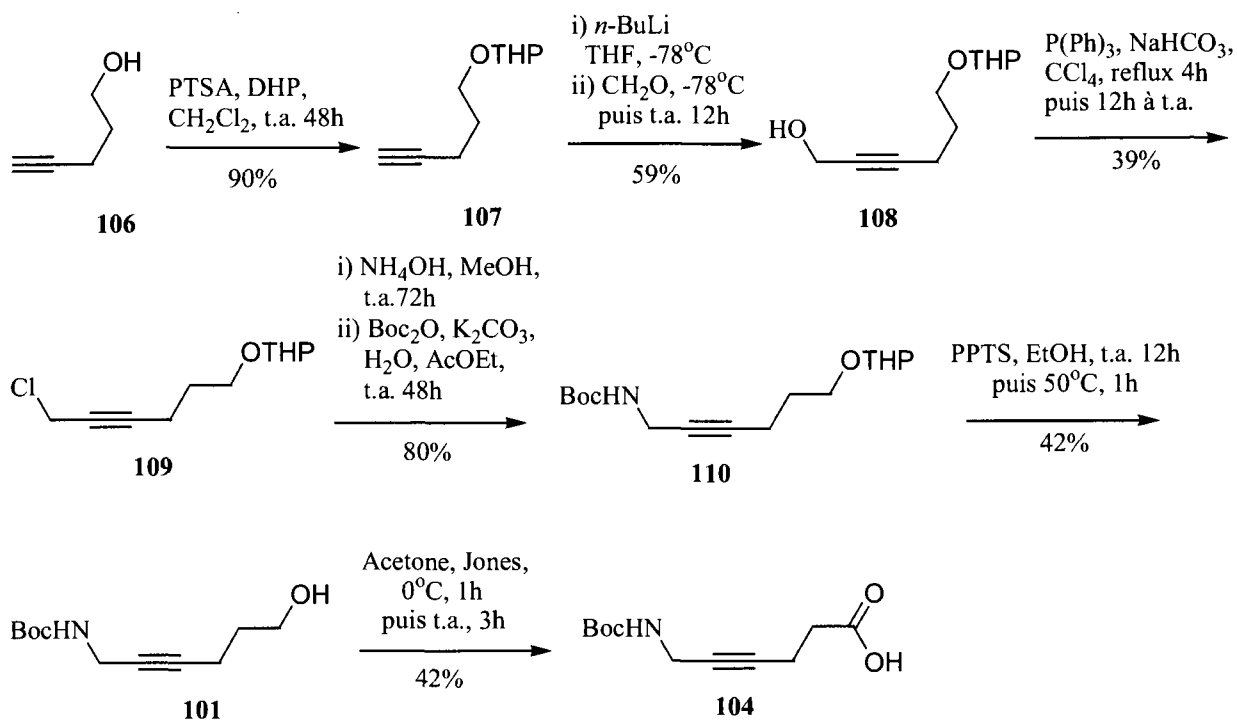


Schéma 32.

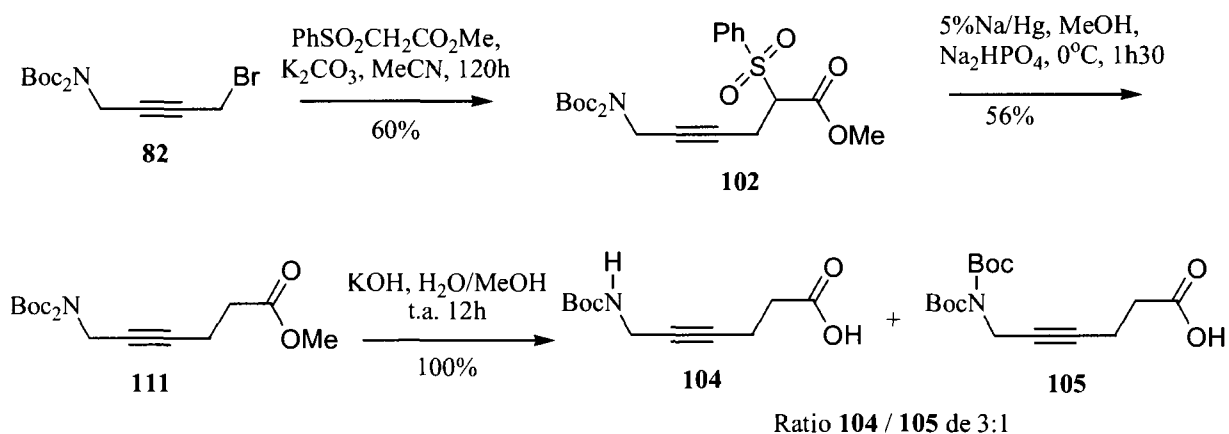


Schéma 33.

Il est à noter que les réactions de substitution nucléophile sur les bromures propargyliques vues jusqu'à présent (**83**→**84**, schéma 26 et **82**→**102**, schéma 33) pourraient également être tentées directement à partir d'un chlorure dans le futur.¹²⁰ Le chlorure **112** a donc été fabriqué dans cette optique (schéma 34).

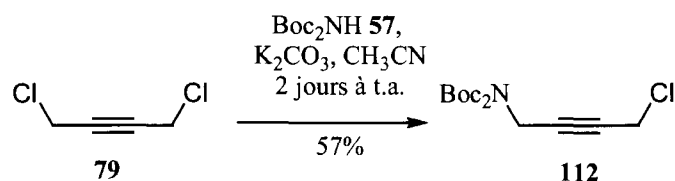


Schéma 34.

La dernière approche (approche C, schéma 31) démontre d'ailleurs que le chlorure est un assez bon groupe partant pour faire des substitutions et que la fabrication du bromure **82** (une étape supplémentaire par rapport au chlorure **112**) n'était probablement pas nécessaire. En effet, le déplacement du chlorure par un malonate a effectivement fonctionné et nous avons ainsi pu accéder à notre intermédiaire clé **103** pour la décarboxylation (schéma 35). Cette dernière a cependant donné des rendements très variables avec les conditions usuelles de décarboxylation de Krapcho.¹²¹ Dans notre meilleur essai, on retrouve le produit monoprotégé **113** dans un rendement de 58%. L'utilisation du NaCN au lieu du NaCl n'a pas amélioré la situation. Le rendement faible obtenu lors de cette réaction peut peut-être s'expliquer par le clivage du deuxième groupement boc. Si le deuxième boc se clive, l'amine libre peut polymériser ou simplement passer dans l'eau au traitement de la réaction.

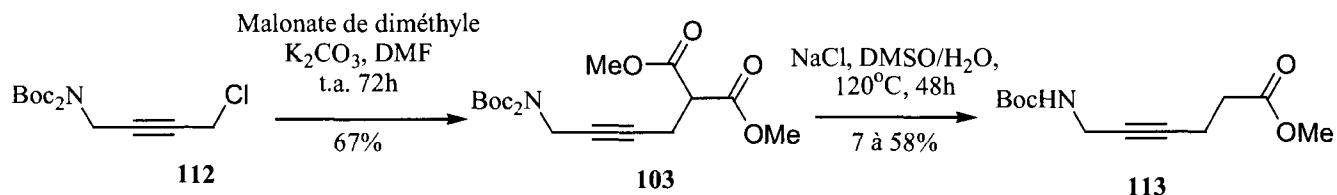


Schéma 35.

Mentionnons que les trois approches sont comparables (approche A, B et C du schéma 31), bien que la troisième souffre encore d'une étape non reproductible. L'utilisation de l'approche A (rendement global pour les 6 étapes de 3%, donc en moyenne 55% par étape) ou de l'approche B (rendement global pour les 5 étapes de 11%, donc en moyenne 64% par étape) est donc préférable pour l'instant.

Nous n'avons toutefois pas poussé plus loin notre investigation sur les méthodes de préparation de **104**, **105** ou **113**, car nous avons à ce moment assez de matériel pour continuer la synthèse de notre macrocycle.

L'acide **104** a été utilisé pour préparer l'ester activé **114** qui allait nous servir pour la cyclooligomérisation conduisant théoriquement aux macrocycles **115**, **77**, **116**, etc (schéma 36). Nous

avons donc isolé le macrocycle **77** à raison de 24% (26 mg), mais nous étions surpris toutefois de constater que le dimère **115** et le tétramère **116** apparentés étaient absents des fractions de la chromatographie-éclair.

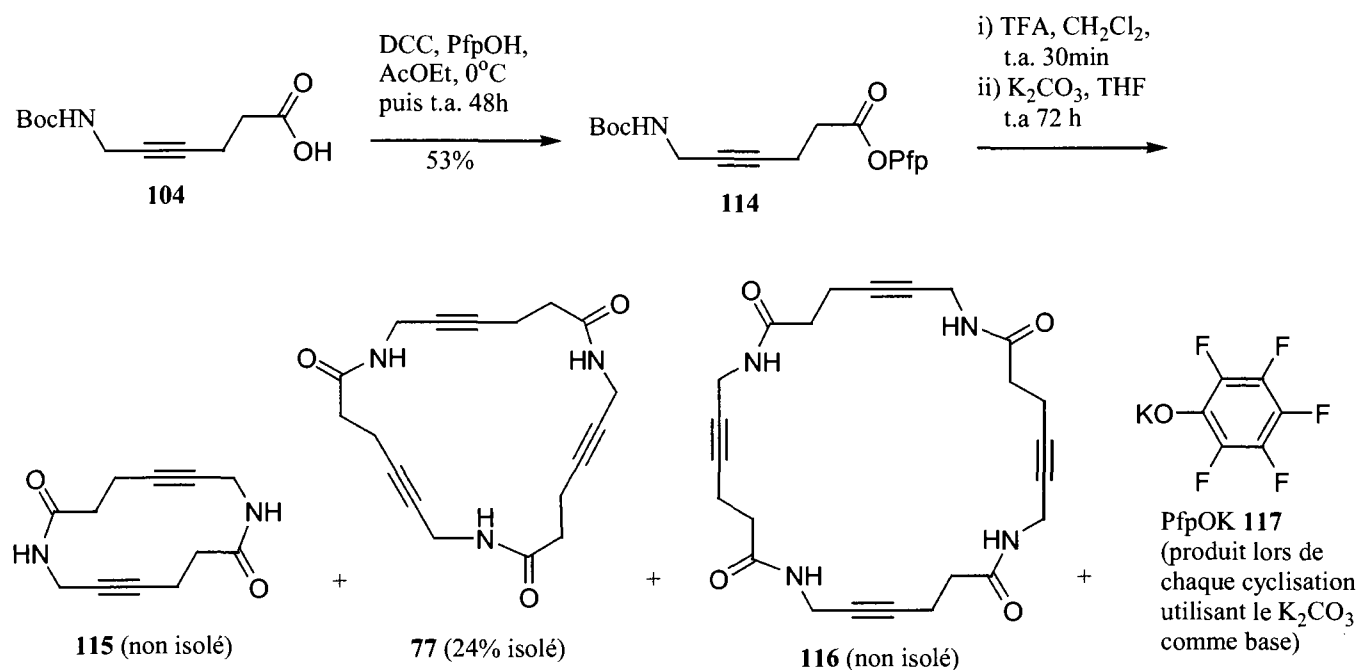


Schéma 36.

Nous avons alors procédé à des lavages supplémentaires de la couche de silice que nous avons utilisée pour éliminer la majeure partie des sels (voir le protocole expérimental). Ces lavages nous ont permis de récupérer 30 mg supplémentaire d'un mélange contenant du PfpOK **117** (quantité inconnue) avec les trois macrocycles (**115**, **77**, **116**) dans un ratio respectif de 65 :25 :10 selon les analyses en CLHP-SM (figure 49). On peut émettre l'hypothèse selon laquelle les faibles solubilités des macrocycles ont entraîné leur cristallisation durant la filtration sur la silice. D'ailleurs, on remarque que le trimère **77**, une fois pur, présente une solubilité réduite et on doit utiliser des solvants polaires à chaud et des ultrasons pour réussir à le dissoudre efficacement. Le dimère et le tétramère présentent probablement des caractéristiques similaires.

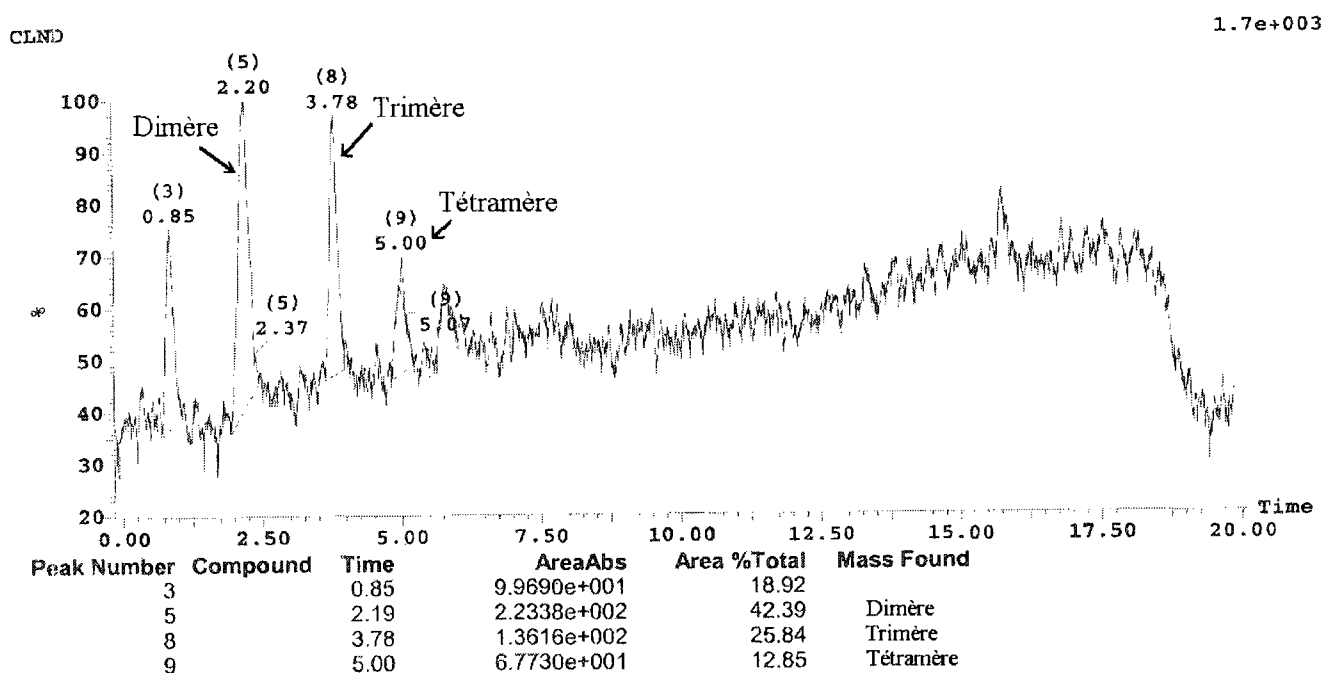


Figure 49. Analyse de CLHP-SM d'un échantillon contenant les macrocycles **77**, **115** et **116**. Le détecteur de spectrométrie de masse utilisé fonctionne par chimiluminescence à l'azote (ChemiLuminescent Nitrogen Detector ou CLND).¹²² On peut ainsi déterminer le ratio des macrocycles, car la réponse de ce détecteur est proportionnelle à la quantité d'azote contenue dans ceux-ci.

Malgré la difficulté de bien solubiliser le trimère **77**, des essais de recristallisation ont été effectués sur ce dernier (tableau 3). Aucune condition n'a cependant donné de résultats satisfaisants, le produit ayant tendance à précipiter.

Tableau 3. Les différentes conditions de recristallisation tentées pour **77**.

Entrée	Conditions de recristallisation tentées	Résultats
1	EtOH/Acétone + 77 avec diffusion d'éther	Précipitation
2	Évaporation lente acétone + 77	Précipitation
3	Évaporation lente de CF ₃ CH ₂ OH/CH ₂ Cl ₂ + 77	Précipitation
4	Évaporation lente d'acétone/EtOH + 77	Précipitation
5	Évaporation lente (CF ₃) ₂ CHOH/acétone + 77	Précipitation
6	Évaporation lente AcOH/CF ₃ CH ₂ OH/CH ₂ Cl ₂ + 77	Précipitation

D'un autre côté, le mélange contenant le PfpOK **117** et les macrocycles **77**, **115** et **116** nous a permis d'obtenir de beaux monocristaux par évaporation lente d'une solution de ce dernier dans du MeOH/CHCl₃ contenant un peu d'eau. Malheureusement, l'analyse en diffraction des rayons X nous a révélé la nature de ceux-ci : le **PfpOK.2H₂O**. Malgré le fait que ce résultat ne soit pas relié au sujet de nos recherches, il est intéressant de noter que le cristal s'est avéré être un complexe original où les cations K⁺ ne sont pas liés à l'atome d'oxygène des PfpO⁻ mais bien aux atomes de fluor entourant les cycles aromatiques (figure 50). Ces données, rapportées dans une communication privée par le groupe de Rheingold & Doerrer en 2005, n'ont jamais été réellement publiées. Nous avons donc abordé succinctement le sujet dans un article que nous avons soumis dans le *Journal of Chemical Crystallography* en décrivant les interactions mises en jeu dans la maille cristalline (voir l'annexe 4).

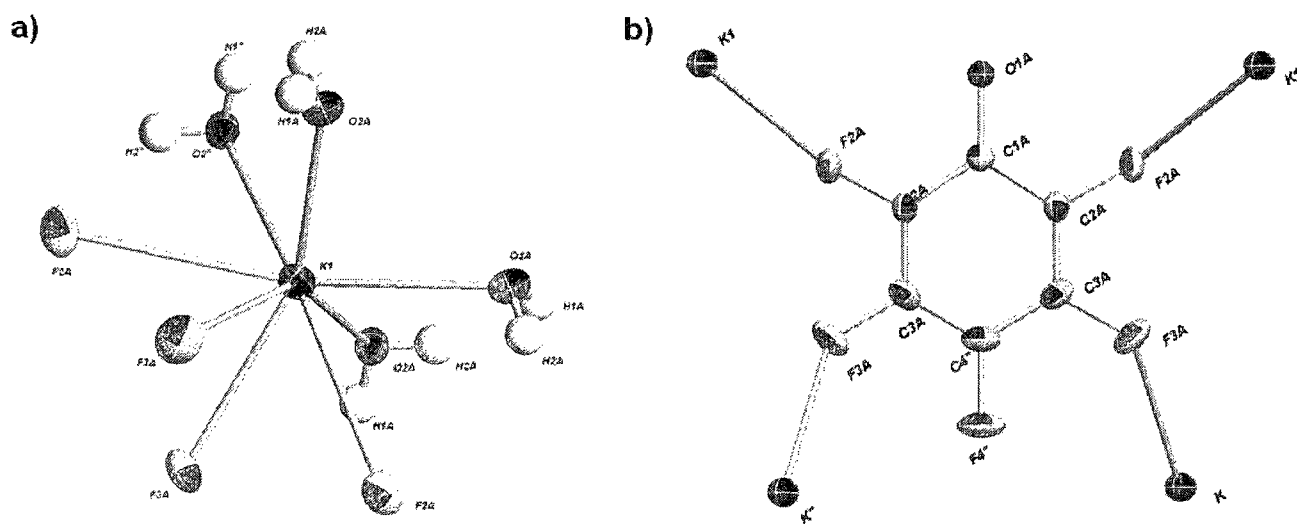


Figure 50. Structure cristalline du **PfpOK.2H₂O** a) interactions du K⁺ avec 4 molécules d'eau et avec 4 atomes de fluor appartenant à 4 PfpO⁻ b) interactions des fluors du PfpO⁻ avec les K⁺

Bien entendu, il serait intéressant d'isoler le dimère **115** et le tétramère **116** pour tenter de les recristalliser indépendamment. Toutefois, d'autres conditions de séparation seraient souhaitables étant donné les problèmes reliés à l'utilisation de silice et à la faible solubilité des composés. On pourrait aussi tenter de préparer ceux-ci via une voie linéaire plutôt que par une approche de cyclooligomérisation.

Puisque les composés macrocycliques **77**, **115** et **116** sont peu solubles, nous avons envisagé d'introduire des groupements latéraux qui permettront de moduler la solubilité en milieu aqueux ou hydrophobe. Les positions α et ϵ ont été retenues dans cette optique.

L'introduction de la chiralité en α sur les ϵ -acides aminés pourrait être réalisée comme projets futurs à partir de précurseurs bromés ou chlorés comme **82** et **112** via une alkylation énantiosélective à partir de la méthode d'Evans (schéma 37).¹²³

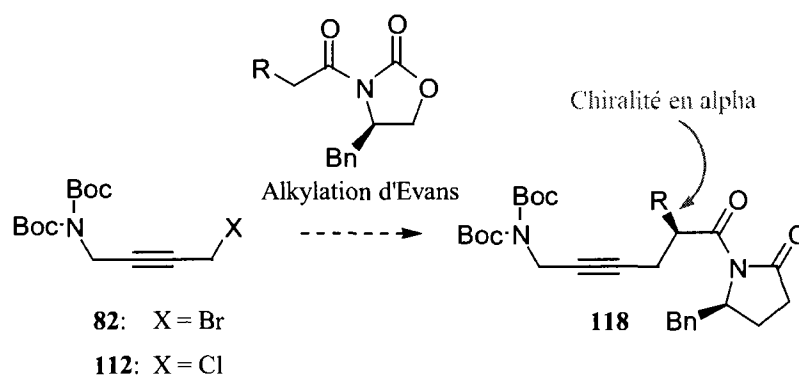


Schéma 37.

L'introduction de la chiralité en position ϵ pourrait quant à elle provenir du dérivé bromé chiral **76** (schéma 38).

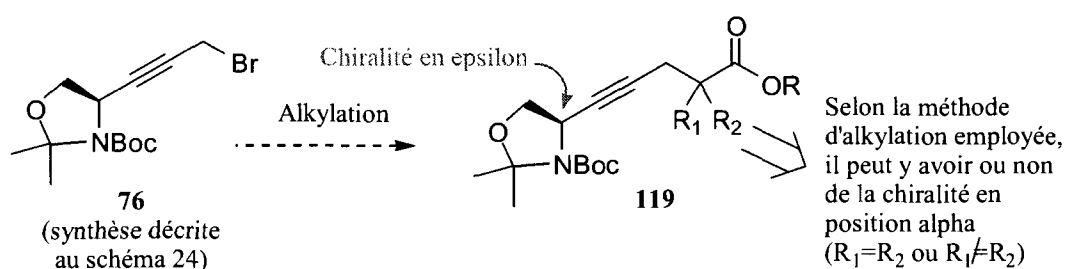


Schéma 38.

1.6. Formation de complexes organocobalts à partir des ϵ -cyclopeptides γ,δ -alcyniques

L'utilisation de lactames comportant des triples liaisons (lactames **77**, **78**, **94**, **100**, **115** et **116**) nous ouvre la porte à la synthèse de complexes organométalliques.¹²⁴ Par contre, comme nous ne sommes pas des experts en ce domaine, nous nous sommes limités pour l'instant à étudier un seul type de complexe bien connu : le complexe alcyne- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$.

En effet, ce genre de complexe est stable, facilement isolable et a été décrit abondamment dans la littérature.¹²⁵ Il est préparé par l'action du $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ sur un alcyne (figure 51). On l'utilise principalement comme groupe protecteur de la fonction alcyne¹²⁶ ou encore carrément dans des réactions très utiles en synthèse organique comme celle de Nicolas¹²⁷ ou celle de Pauson-Khand.¹²⁸ De récentes études démontrent également que certains complexes alcyne- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ présente une activité anti-tumorale des plus intéressantes.¹²⁹

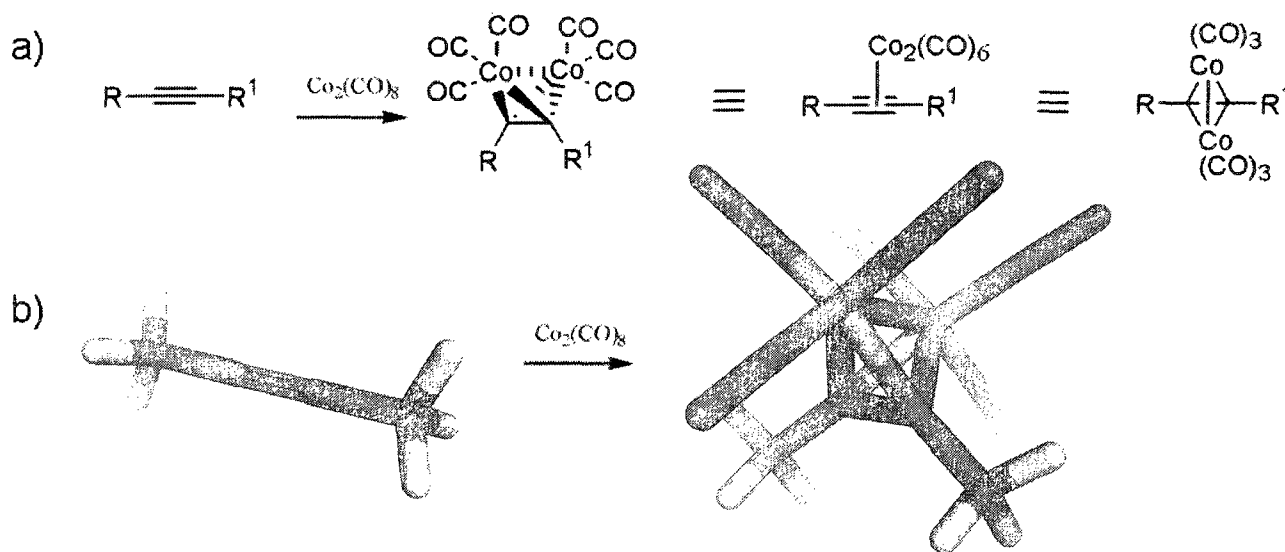


Figure 51. a) Représentation de la réaction entre le $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ et un alcyne pour former le complexe alcyne- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ b) modèle en bâton du complexe calculé en DFT B3LYP/SBKJC.

Mais ce qui a attiré le plus notre attention, c'est plutôt un article de Gleiter en 2003 qui a noté un empilement tubulaire régulier du complexe cyclique **120** (figure 52).¹³⁰ L'arrangement en forme de tube comporte des contacts étroits de type CO...CO entre les ligands des cobalts. En examinant d'autres structures cristallines similaires dans ce même article, on remarque qu'il peut aussi avoir des contacts du type CO...OC entre ces mêmes ligands (figure 53). Ces données nous donnent des indices à savoir quels genres d'interactions on peut retrouver dans ce type de complexes.

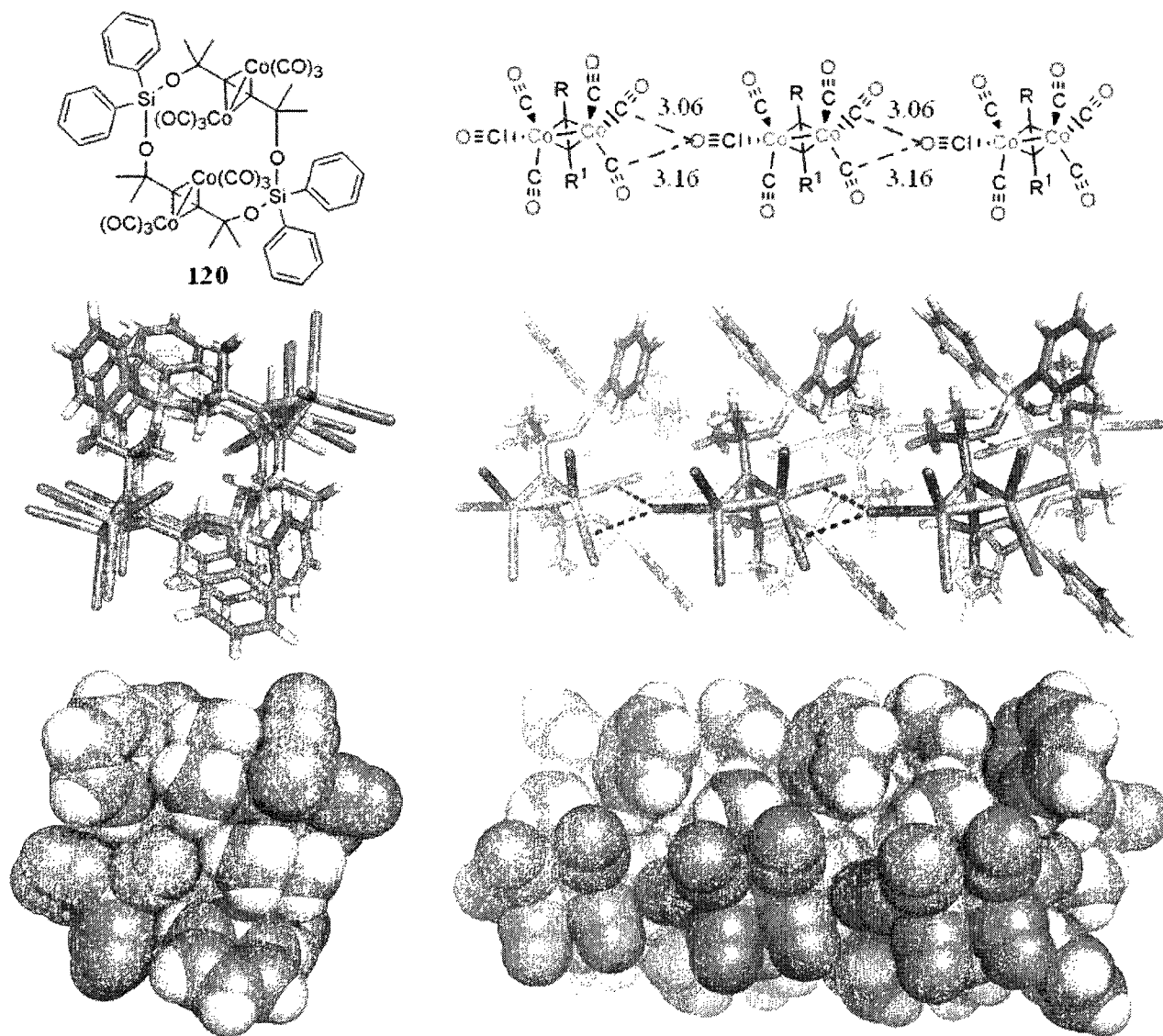


Figure 52. Représentation de l'arrangement tubulaire et du contact CO...CO de la structure cristalline du complexe organocobalt **120** de Gleiter (modèle en bâton et CPK).

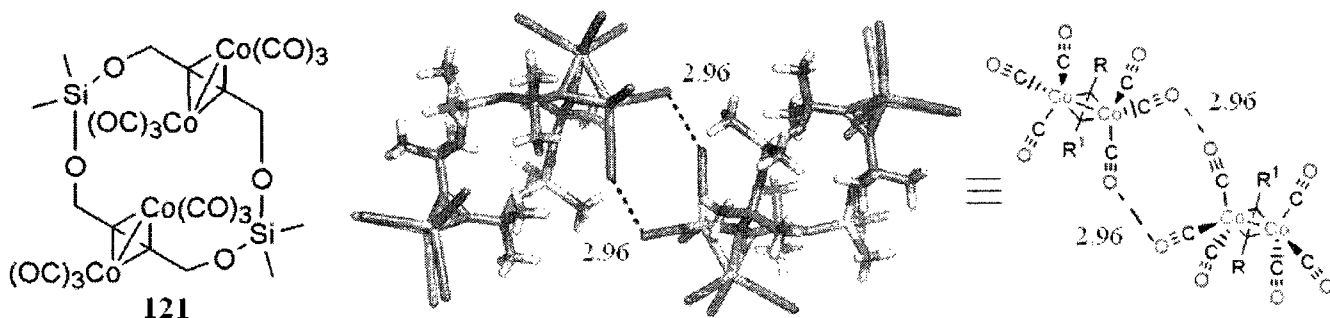
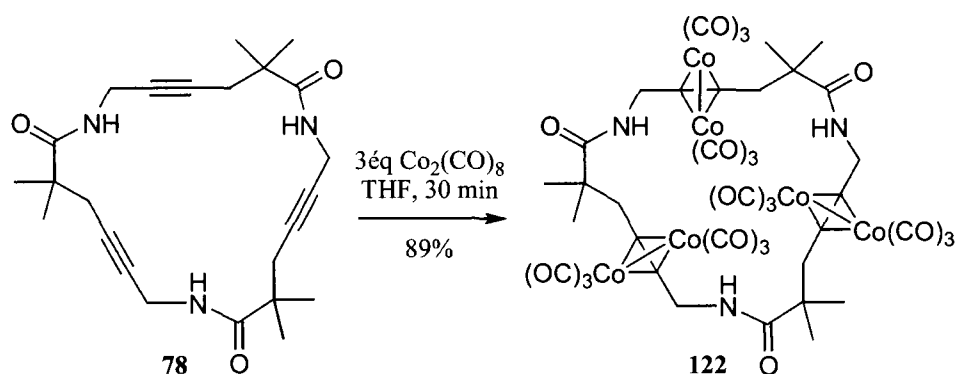


Figure 53. Représentation du contact CO...OC de la structure cristalline du complexe **121** de Gleiter.

Par contre, les interactions intermoléculaires en jeu dans de tels complexes alcyniques hexacarbonyl cobalt sont plutôt faibles comme en témoigne la grande solubilité de ceux-ci dans les solvants organiques et aussi comme en témoigne leur grande volatilité.¹³¹

Nous avons donc voulu vérifier l'effet de la complexation du cobalt sur les triples liaisons de nos lactames. Nous attendions avec grande anticipation de voir s'il y aurait la formation d'une architecture supramoléculaire organométallique précise.¹³² Cela semblait en effet probable, car on a la possibilité de retrouver les interactions discutées précédemment (figure 52 et 53) et même plus encore à cause de la présence des groupements peptidiques dans nos composés (les amides peuvent participer à l'établissement de ponts H plus forts). Néanmoins, il est difficile de prévoir avec certitude si un pont H peut ou non se former entre deux fonctions amides. Nous avons donc préféré utiliser notre temps pour réaliser l'expérience en tant que tel plutôt que d'effectuer des simulations numériques complexes avec de tels systèmes organométalliques.

Nous avons ainsi fait réagir **78** avec 3 équivalents de $\text{Co}_2(\text{CO})_8$. La réaction a été rapide et un rendement de 89% a été obtenu (schéma 39). La recrystallisation par diffusion du pentane dans une solution de notre composé dans le CDCl_3 à -14°C (au congélateur) nous a conduit à l'obtention d'aiguilles oranges propices à l'analyse par diffraction des rayons X.



L'arrangement cristallin démontre qu'un pont H intramoléculaire, tout comme celui présent dans le triène **78** non complexé (figure 42), se retrouve aussi dans son homologue organométallique **122** (figure 54).

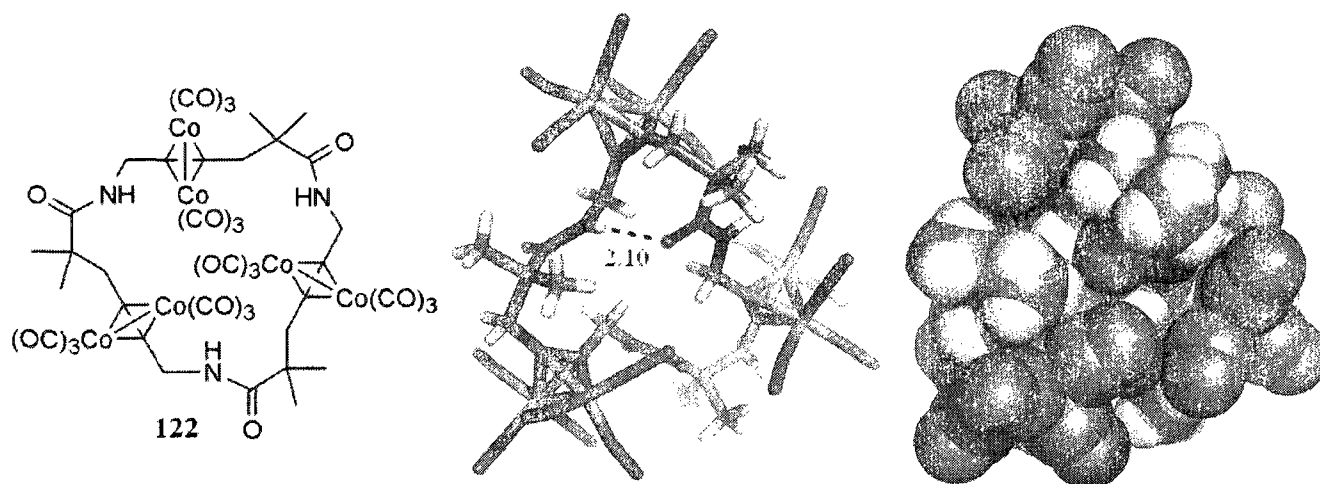


Figure 54. Structure cristalline du complexe cobalt-alcyne **122** (recrystallisation par diffusion de pentane dans le CHCl_3).

Deux amides sont impliqués dans la formation de ponts H intermoléculaires, ce qui engendre des «couples» de molécules (figure 55). Les couples voisins forment entre eux principalement des contacts de type CO...CO (figure 56) et aussi de type CO...OC (non illustré, distances de 3.00Å et 3.04Å).

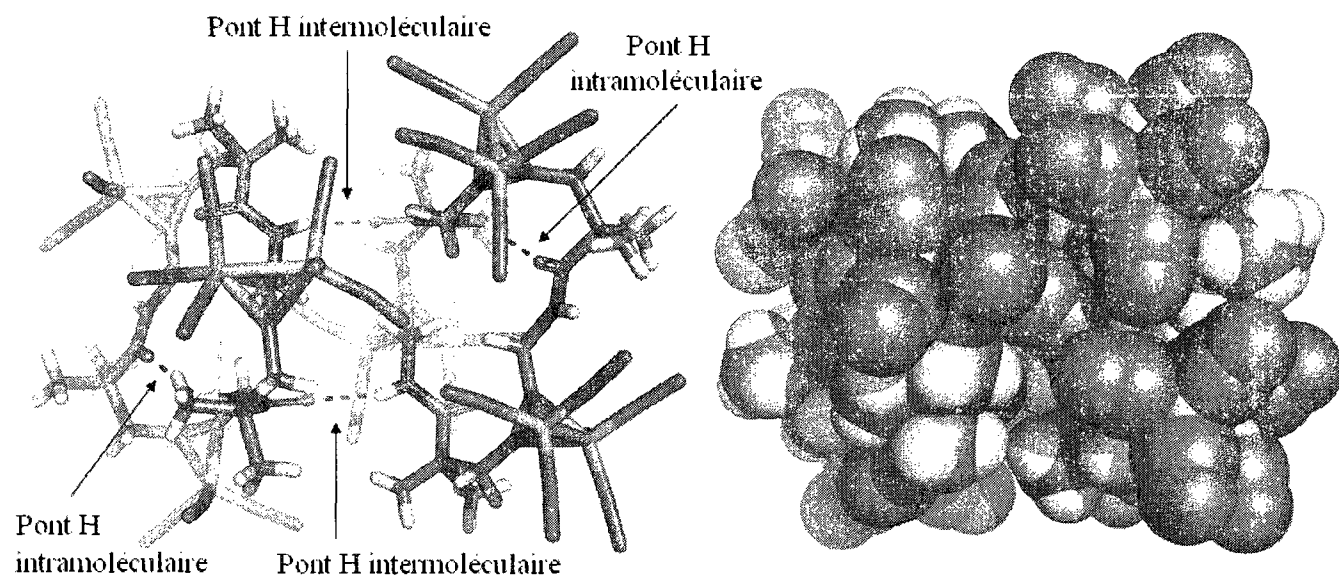


Figure 55. Représentation d'un couple **122.122** dans le réseau cristallin avec l'illustration des ponts H intermoléculaires (2.13Å) et intramoléculaire (2.10Å).

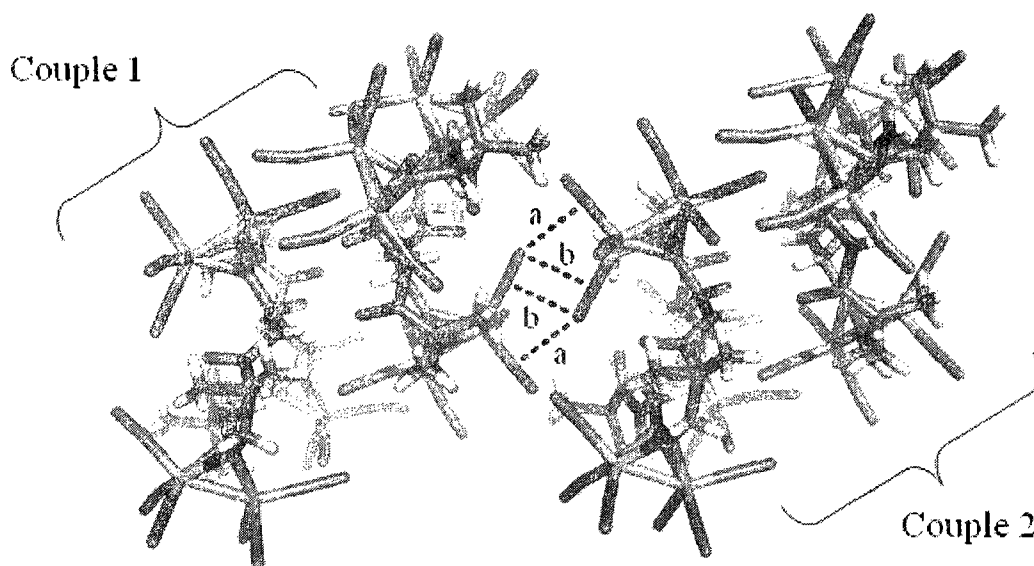


Figure 56. Représentation de deux couples **122.122** dans le réseau cristallin avec l'illustration des contacts de type CO...CO (a=3.15Å et b=3.12Å).

Nous avons travaillé ensuite sur le diyne **94**. La complexation a été effectuée en traitant **94** avec un excès de $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (schéma 40). Le produit résultant a été recristallisé par la même technique que précédemment (diffusion du pentane dans une solution du composé **123** dans le CDCl_3 à -14°C) et aussi par diffusion d'hexane dans une solution de **123** dans la butan-2-one à température ambiante. Ce sont ces derniers cristaux qui ont été analysés en diffraction des rayons X.

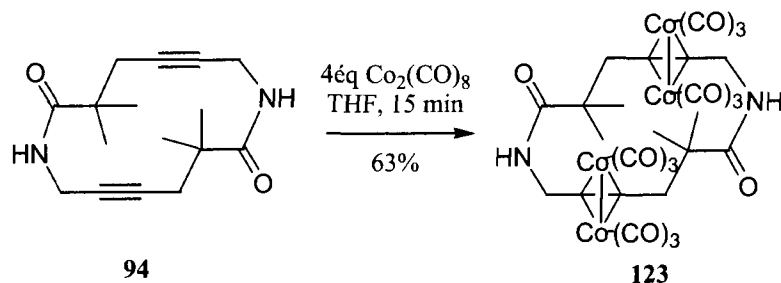


Schéma 40.

Étant donné que la complexation avec le cobalt change grandement les angles de liaisons des carbones sp des alcynes, le macrocycle change radicalement de forme par rapport à la forme non complexée. Un pont H intramoléculaire est maintenant observé avec le complexe organométallique **123** (figure 57a), contrairement à son homologue organique **94** (voir figure 45 à 47, section 1.5). La géométrie définie par **123** lui permet également de former des ponts H avec des molécules voisines de façon à engendrer un système cyclique hexagonal (figure 57b et 57c). Cette structure supramoléculaire organométallique compacte unique (figure 58) est à notre connaissance sans équivalent à ce jour.

Notons finalement qu'entre ces hexamères cycliques compacts, on remarque la présence des contacts de type $\text{CO}\dots\text{CO}$ (3.16\AA). Ces contacts sont malgré tout fort peu nombreux, de sorte qu'il existe beaucoup d'espace vide entre les hexamères. La densité (théorique et expérimentale) du cristal résultant est par conséquent relativement faible (1.36 g/mL) par rapport aux autres cristaux connus contenant du cobalt sur une triple liaison (en moyenne de 1.68 g/mL selon une recherche cristallographique effectuée par le professeur Dory).

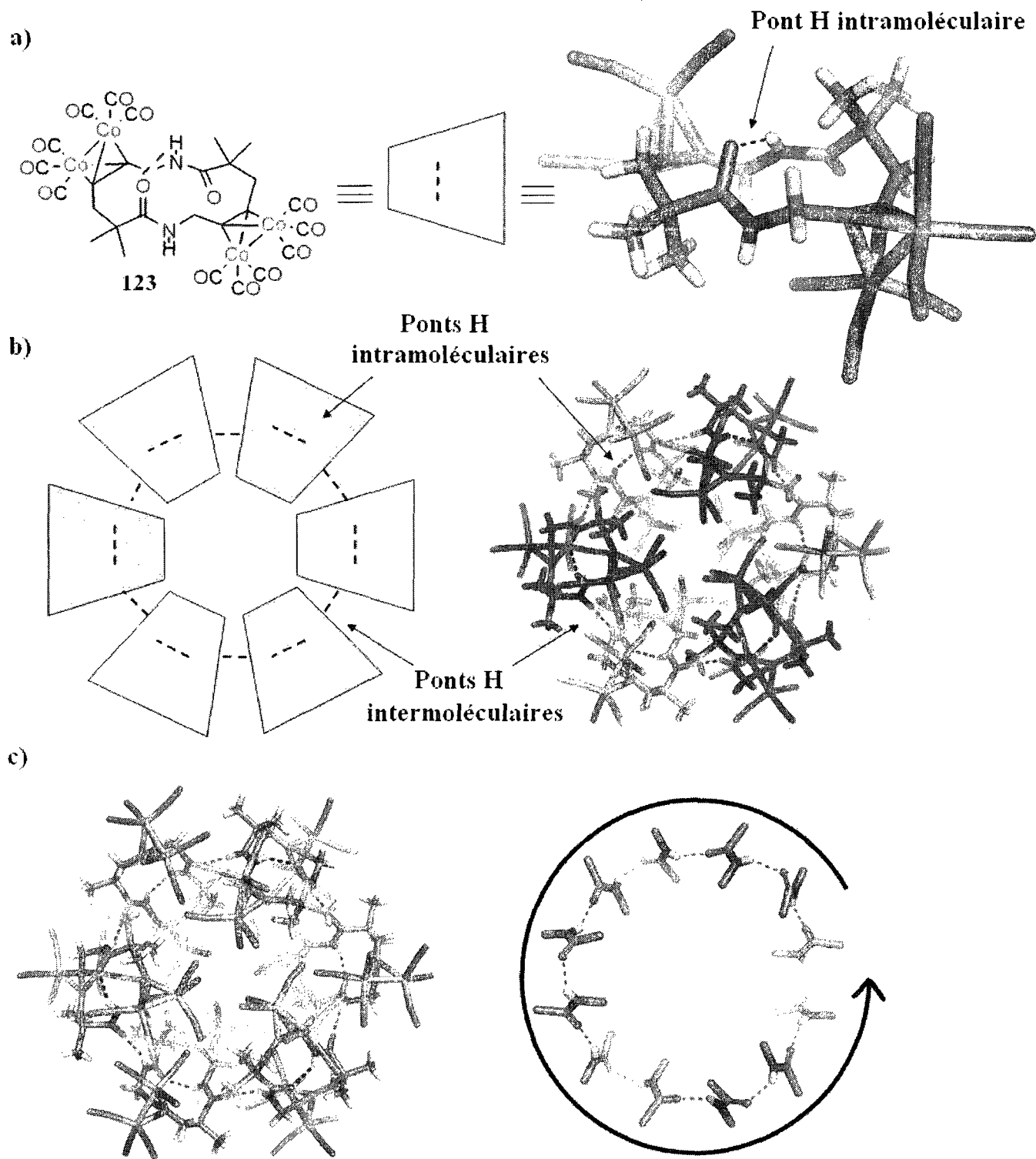
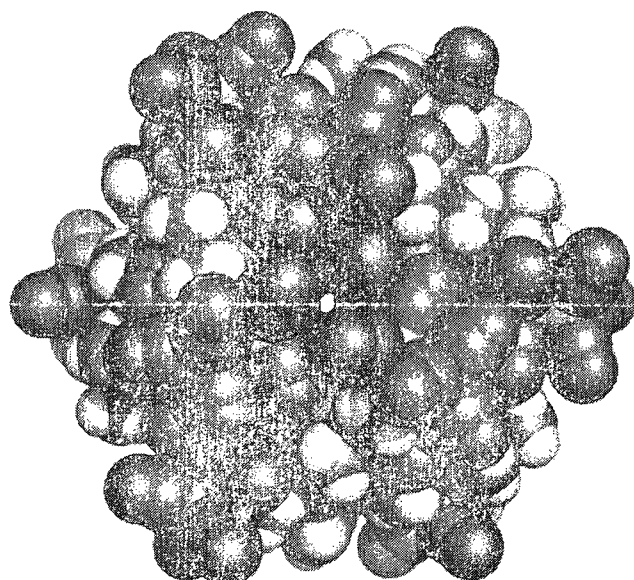
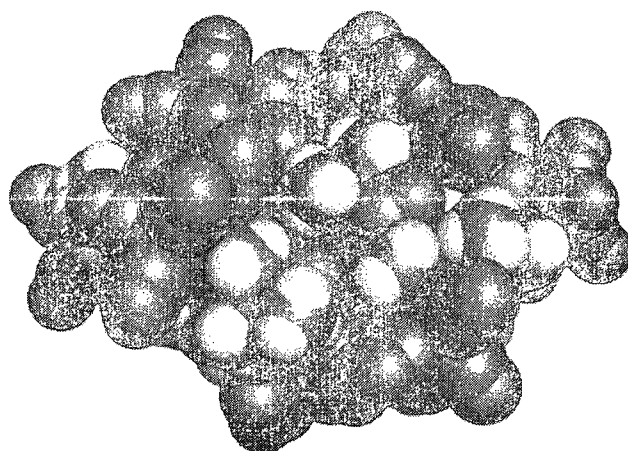


Figure 57. Structure cristallographique du complexe organométallique **123**: a) représentation du pont H intramoléculaire dans l'unité de base b) structure hexamérique cyclique formée par le biais de ponts H intermoléculaires et intramoléculaires c) sens d'orientation des ponts H dans l'hexamère.



Vue du dessus



Vue de côté

Figure 58. Structure cristallographique du complexe organométallique **123** : structure hexamérique cyclique en format CPK.

1.7. Cyclopeptides à base de η -acides aminés comportant une fonction diyne

Le problème majeur rencontré à la section 1.5 avec l'utilisation des ϵ -acides aminés pour les tripeptides cycliques est la possibilité de former un pont H intramoléculaire. Nous avons alors pensé fabriquer un homologue comportant une fonction diyne plutôt que yne. Ainsi, la distance accrue entre les amides empêche la formation d'un tel pont H intramoléculaire (figure 59).

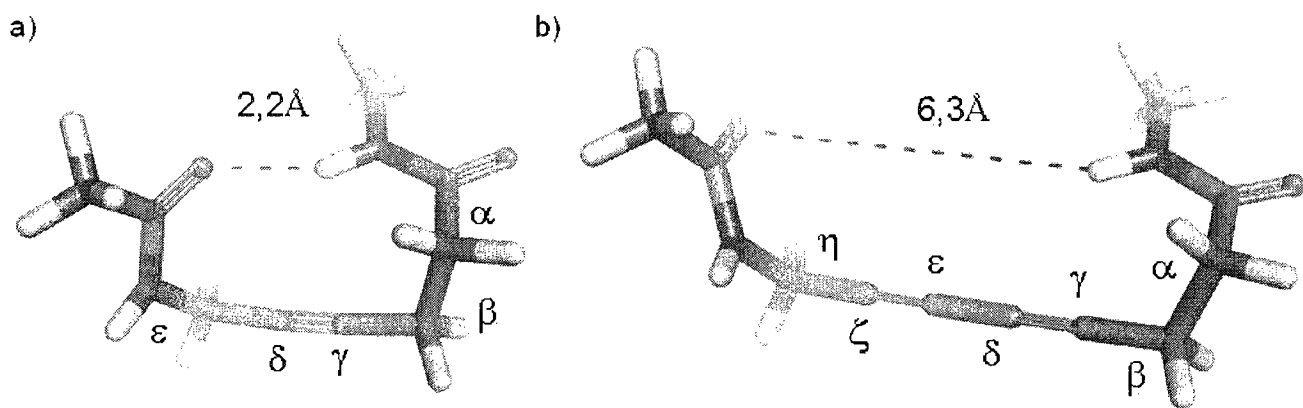


Figure 59. a) Calcul au niveau AM1 sur le pont H intramoléculaire dans les ϵ -peptides comportant une fonction yne b) calcul au niveau AM1 sur l'impossibilité de faire un pont H intramoléculaire dans le cas des η -peptides comportant une fonction diyne.

La fonction diyne se retrouve dans un bon nombre de composés naturels ayant des propriétés anticancers, antibactériennes, antifongiques, anti-VIH, etc.¹³³ Mais l'intérêt de fabriquer des molécules comportant cette fonction déborde du domaine de la chimie médicinale.

En effet, un intérêt particulier a été voué aux dérivés diacétyléniques (DA) depuis les travaux pionniers de Wegner sur leur polymérisation à l'état cristallin.¹³⁴ Celle-ci se produit principalement sous l'action de la chaleur ou par irradiation UV, X ou γ d'un cristal de DA. Les chaînes de polydiacétylène (PDA) obtenues via un tel processus de polymérisation sont donc hautement régulières et orientées, car la réaction se produit en phase solide. Elle est qualifiée de «topochimique» dans le sens où la réactivité dépend uniquement de la position relative des unités monomériques au sein du cristal, c'est-à-dire de l'organisation moléculaire. Une telle polymérisation implique par conséquent un déplacement minimal

atomique et moléculaire. Ce principe a été décrit préalablement par Schmidt dans une série de publications sur les cycloadditions [2+2] d'oléfines à l'état cristallin.¹³⁵

Dans le cas de la polymérisation topochimique des DA, on obtient une structure polyényne avec une géométrie des doubles entièrement *trans*, car les molécules de DA dans le cristal de départ sont disposés de façon à subir spécifiquement une polyaddition 1,4 régulière (tête à queue) selon l'axe de polymérisation (figure 60). Il a été établi que pour maximiser nos chances de réaliser ce type de polymérisation, on doit cependant avoir un empilement avec une distance intermoléculaire (d_m) approximative de 5Å et un angle d'inclinaison (θ) des monomères de l'ordre de 45°. Ces contraintes géométriques proviennent du fait que la longueur des unités répétitives du polymère final est d'environ 5Å et que la réaction va avoir lieu seulement si un bon contact entre le carbone C1 et le carbone C4 est présent, c'est-à-dire si $R_{1,4} \leq 4\text{Å}$.

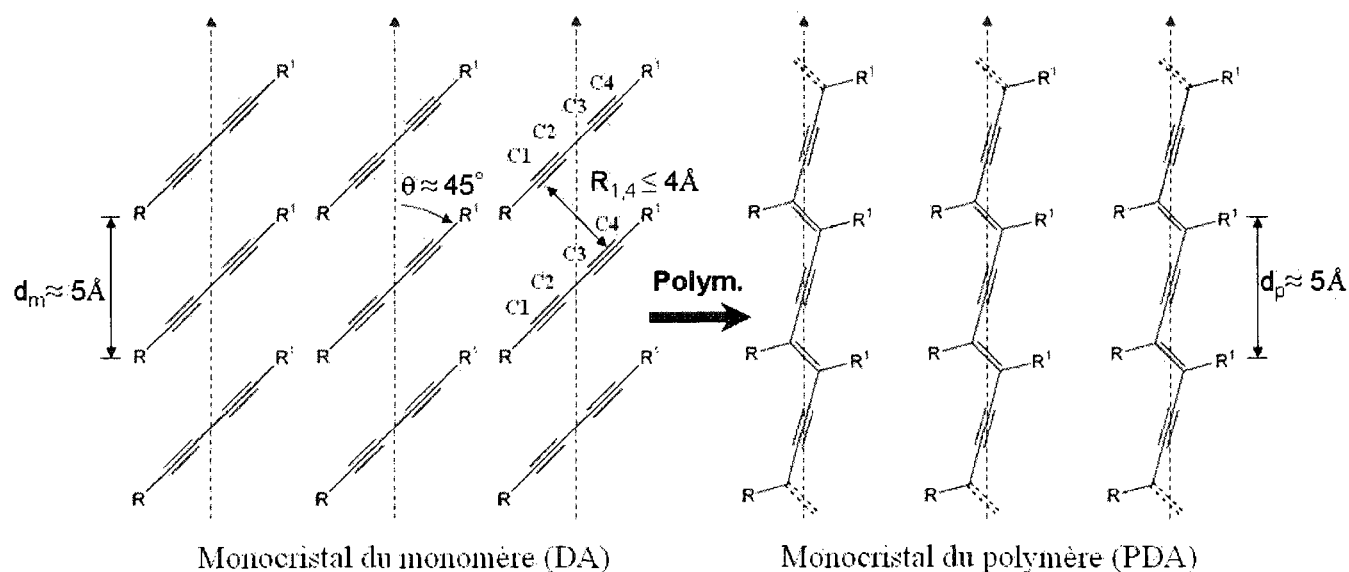


Figure 60. Critères géométriques pour réaliser la polymérisation topochimique d'un monocrystal de diacétylène (DA) conduisant à un monocrystal de polydiacétylène (PDA).

Outre la polymérisation des DA à l'état cristallin, la littérature décrit aussi la polymérisation de DA à l'état liquide,¹³⁷ dans des monocouches auto-assemblées (SAM: self-assembled monolayer),¹³⁸ dans les couches de type Langmuir-Blodgett,¹³⁹ dans les cristaux liquides,¹⁴⁰ dans les gels,¹⁴¹ dans les liposomes,¹⁴² dans des microfibrilles formées par électrofilage¹⁴³ et même dans des nanotubes lipidiques.¹⁴⁴ Dans le cas de la polymérisation en solution ou à l'état liquide, on retrouve toutefois un mélange des produits d'additions polymériques 1,2 et 1,4 et des doubles liaisons *cis* et *trans* étant donné que nous sommes en présence de phases désordonnées au lieu d'être dans un milieu pré-organisé comme c'est le cas dans un cristal.

L'intérêt pour les polydiacétylènes (PDA) découle des applications potentielles de ceux-ci en optique non linéaire,¹⁴⁵ comme polymères conducteurs¹⁴⁶ ou comme biosenseurs.¹⁴⁷ Étonnement toutefois, très peu d'études ont été réalisées sur les PDA cycliques.¹⁴⁸

Nous avons donc entrepris de fabriquer les cyclopeptides diacétyléniques **124** et **125** (figure 61) afin, d'une part, de former potentiellement des nanotubes autoassemblés (sans pont H intramoléculaire) et d'autre part, d'étudier la possibilité de former des PDA cycliques.

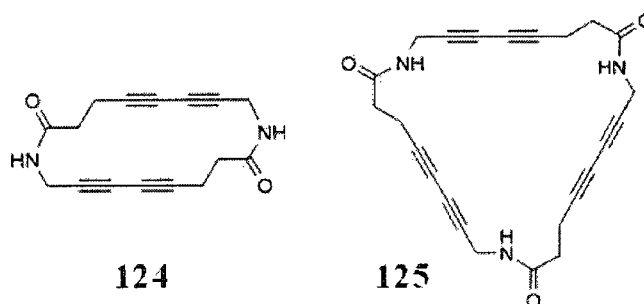


Figure 61. η-Cyclodipeptide **124** et η-cyclotripeptide **125** comportant des fonctions diènes.

Il est à noter que le fait d'avoir des fonctions diacétylènes dans un macrocycle pourrait conduire à des réactions transannulaires qui inhiberaient la polymérisation, mais ces réactions intramoléculaires ne seront possibles que si l'alignement dans le cristal les favorise par rapport à la polymérisation.

Les empilements théoriques pour le dimère cyclique **124** et pour le trimère cyclique **125** sont respectivement représentés aux figures 62 et 63. Si de tels nanotubes étaient formés, ils auraient peut-être la chance de réaliser une polymérisation topochemique de DA. Toutefois, les distances $R_{1,4}$ mesurées dans ces empilements théoriques se situent en dehors des valeurs optimales décrites dans la littérature pour réaliser la polymérisation ($R_{1,4}=5.5$ Å pour **124** et $R_{1,4}=4.3$ Å pour **125**, alors que la polymérisation est favorisée si $R_{1,4} \leq 4.0$ Å).

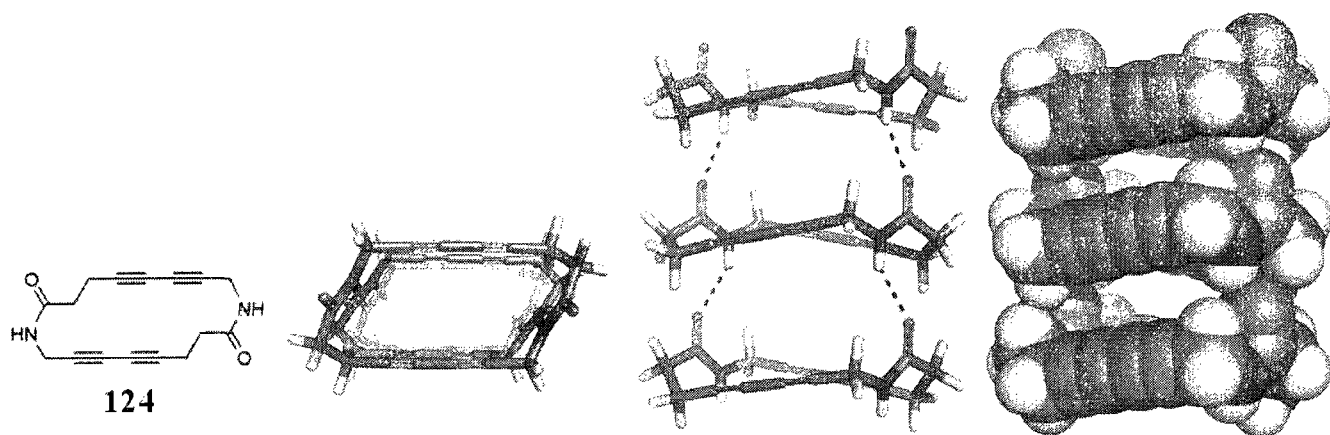


Figure 62. Calcul au niveau AM1 de l'empilement du η -dipeptides **124**.

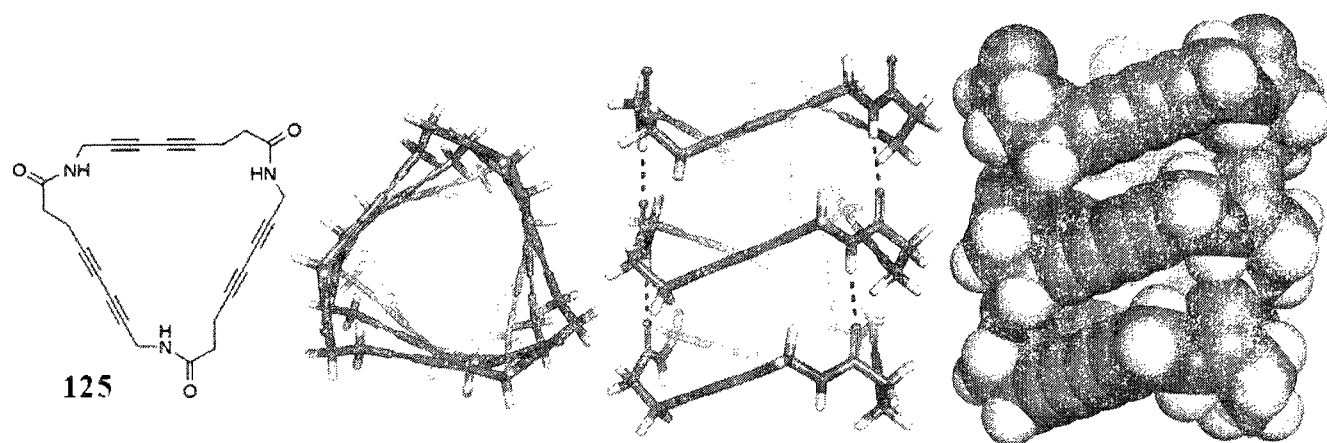


Figure 63. Calcul au niveau AM1 de l'empilement du η -tripeptides **125**.

Les PDA cycliques résultants ont été tout de même modélisés pour visualiser qualitativement le résultat des éventuelles polymérisations. Nous remarquons que pour le dimère cyclique **124** (figure 64), de même que pour le trimère cyclique **125** (figure 65), la polymérisation donne lieu à un système polyényne conjugué qui forme une hélice le long de l'axe du tube. Outre ce système, notons que l'orientation des amides est relativement bien conservée selon l'axe principal de l'arrangement tubulaire, engendrant ainsi un moment dipolaire important.

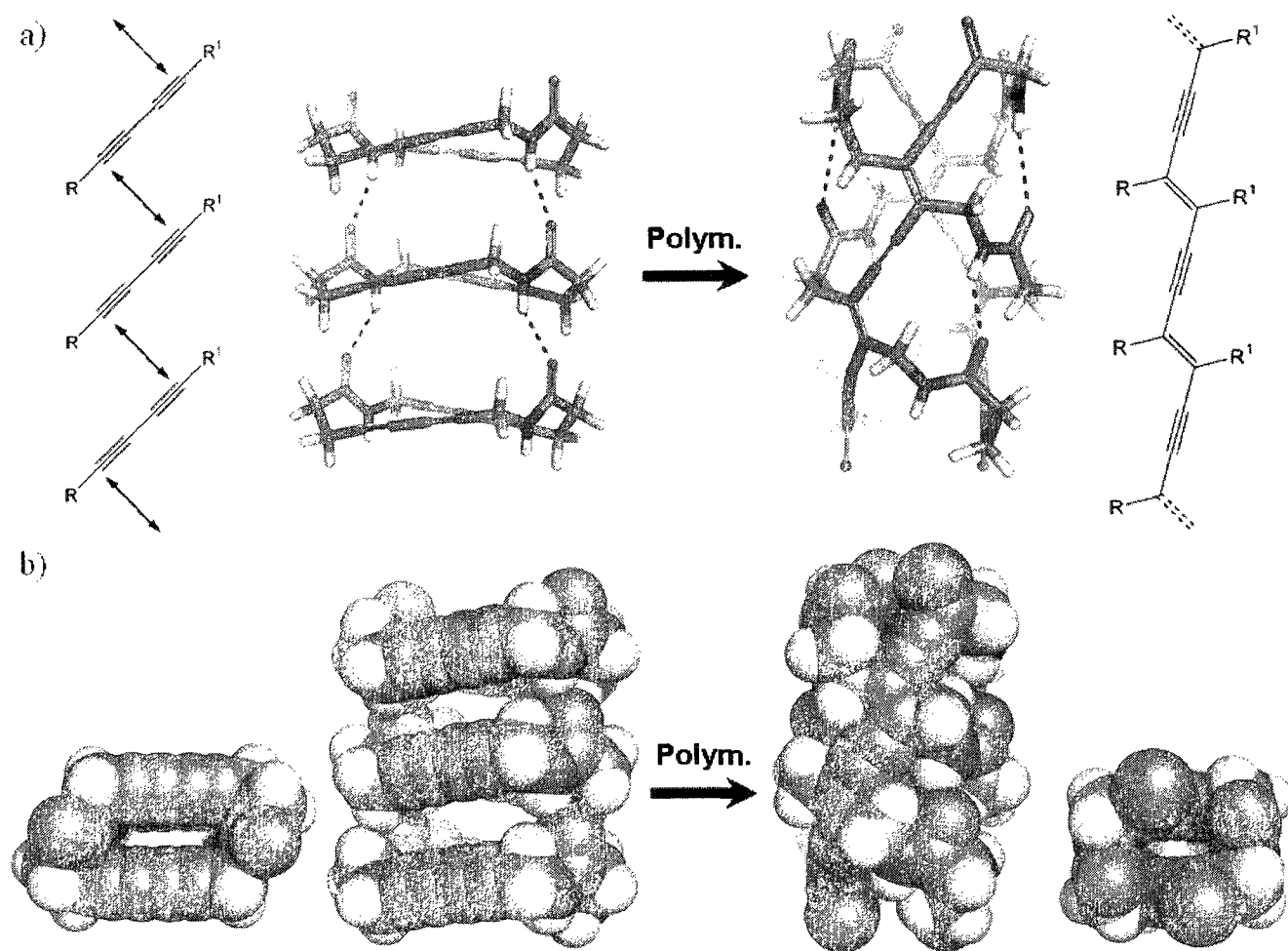


Figure 64. Calcul au niveau AM1 de la polymérisation du η -dipeptide cyclique **124** a) modèle en bâton b) modèle CPK.

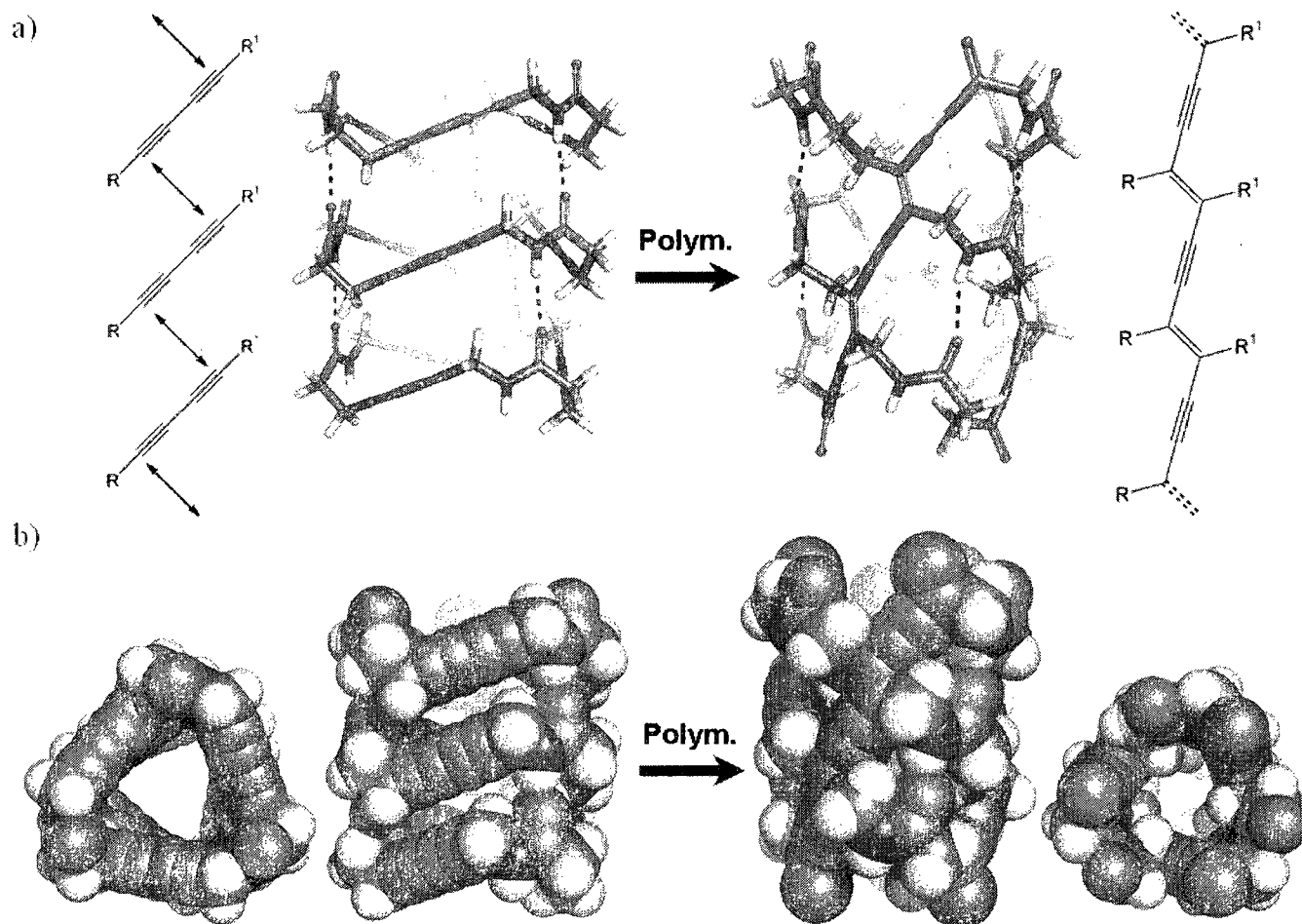


Figure 65. Calcul au niveau AM1 de la polymérisation du η -tripeptide cyclique **125** a) modèle en bâton b) modèle CPK.

Les spéculations théoriques se sont toutefois arrêtées ici pour l'instant, car nous voulions préparer les dérivés diacétyléniques cycliques en laboratoire. Trois stratégies différentes ont été étudiées pour réaliser la synthèse de ces macrocycles: les méthodes utilisant un ester Pfp, les méthodes utilisant un hétérocouplage entre un alcyne et un haloalcyne et finalement la méthode de cyclisation sur résine oxime.

D'abord, regardons la méthode de synthèse traditionnellement utilisée par le groupe du professeur Dory : la méthode de l'ester activé Pfp. Pour fabriquer le précurseur propice aux couplages peptidiques, nous avons préparé préalablement deux synthons clés. Le premier provient de l'alcyne commercial **126** que nous avons bromé en position terminale (schéma 41).¹⁴⁹ Le second provient du Boc₂NH (**57**) que nous avons fait réagir avec le bromure de propargyle (schéma 42).

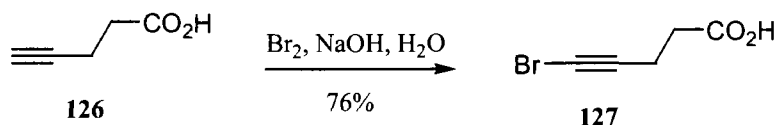


Schéma 41.

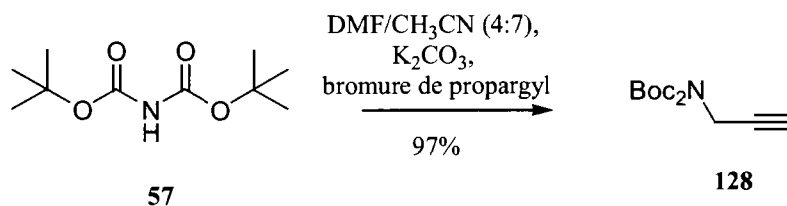


Schéma 42.

Sous des conditions d'hétérocouplage catalysé par le PdCl₂(PPh₃) et le CuI, nous avons réuni ces deux synthons (schéma 43).¹⁵⁰ Cela nous a permis d'obtenir l'acide aminé protégé par deux groupements Boc (composé **129**) et par un seul (composé **130**). Le mélange de **129** et **130** a ensuite été traité avec le complexe de 3PfpOH.DCC dans le but de former les esters activés **131** et **132** désirés.

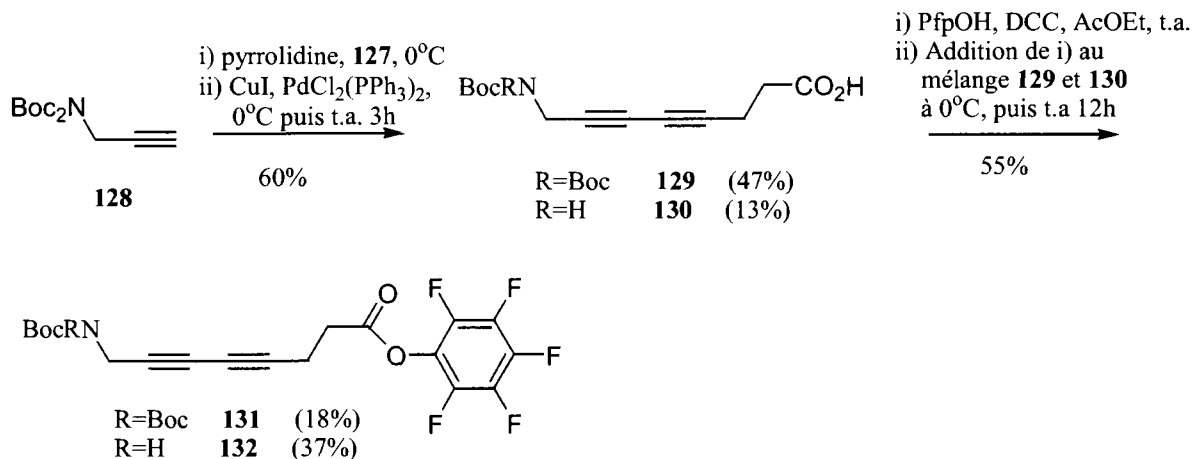


Schéma 43.

La cyclooligomérisation de **132** nous a permis de constater à quel point les produits cycliques résultants sont très peu solubles et par conséquent difficiles à purifier (schéma 44).

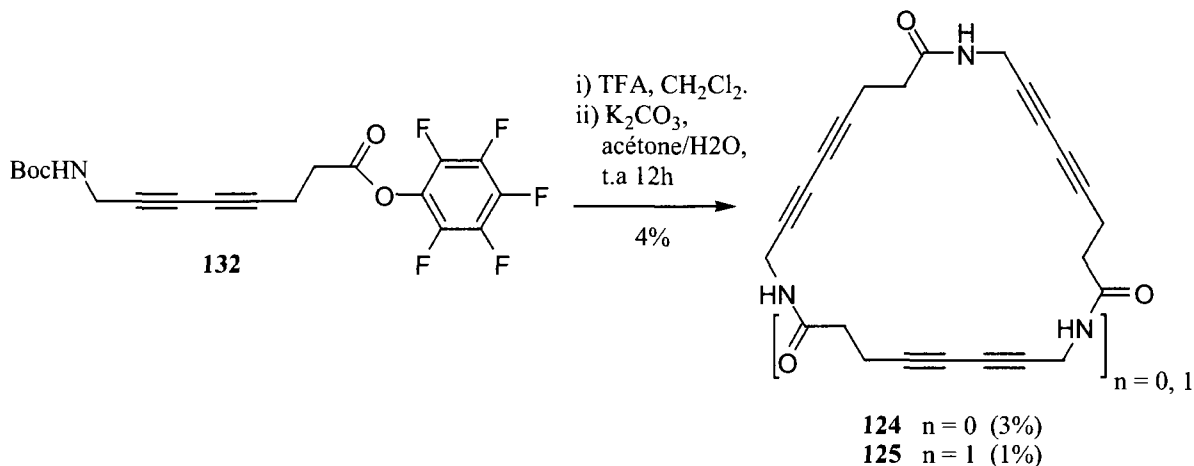


Schéma 44.

Seulement une très faible quantité de produit (4% de rendement) a pu être isolée de la réaction, sous forme de mélange des composés cycliques **124** et **125** selon les analyses de CLHP-SM (figure 66). Il se peut que le faible rendement soit dû à la réaction de cyclooligomérisation elle-même (polymérisation ou autre) ou alors à la faible solubilité des produits finaux. En effet, les macrocycles ont peut-être cristallisé sur la silice et des lavages intensifs ne sont pas venus à bout de décrocher ceux-ci de la colonne de chromatographie.

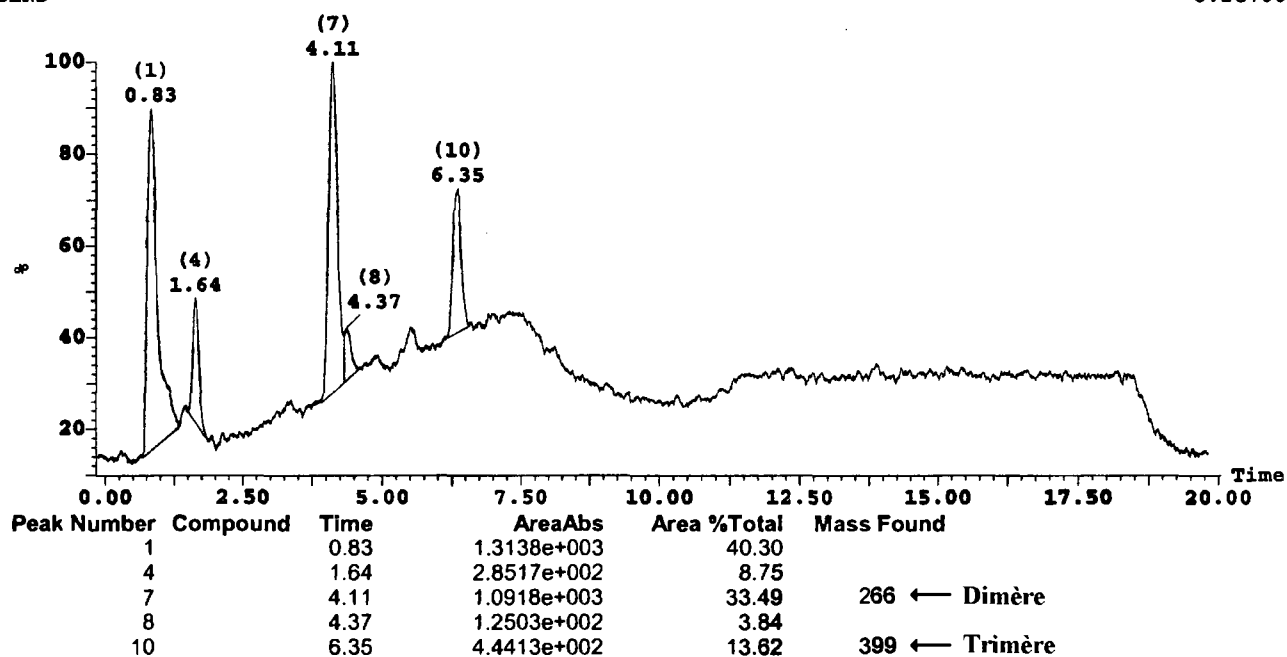


Figure 66. Chromatogramme CLHP-SM avec détecteur CLND du mélange des composés cycliques dimérique **124** (pic 7) et trimérique **125** (pic 10) obtenu par la méthode de cyclooligomérisation de l'ester activé **132**. Un ratio 3.7 :1 en faveur du dimère **124** a été obtenu (ratio corrigé en fonction du nombre d'azote contenu dans chaque molécule).

Parallèlement à cette étude, nous avons déjà entrepris l'étude d'une autre voie de synthèse. Celle-ci débute avec l'acide **127** qui est activé sous forme d'ester de Pfp **133** (schéma 45). Ce dernier est alors utilisé pour former l'amide **134** à partir de la propargylamine commerciale.

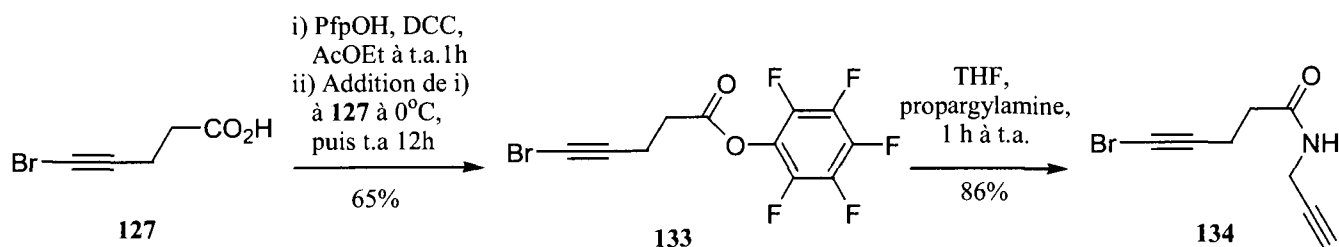


Schéma 45.

Tout comme bien des composés bromés, l'amide **134** a donné des cristaux très facilement (figure 67a). La structure cristalline de ceux-ci révèle, sans grande surprise, des ponts H intermoléculaires entre les amides (figure 67b). Mais ce qui plus intéressant de noter, c'est le contact de type Br... π alcyne (figure 67b). Une telle interaction a été relativement peu étudiée jusqu'à ce jour.¹⁵¹

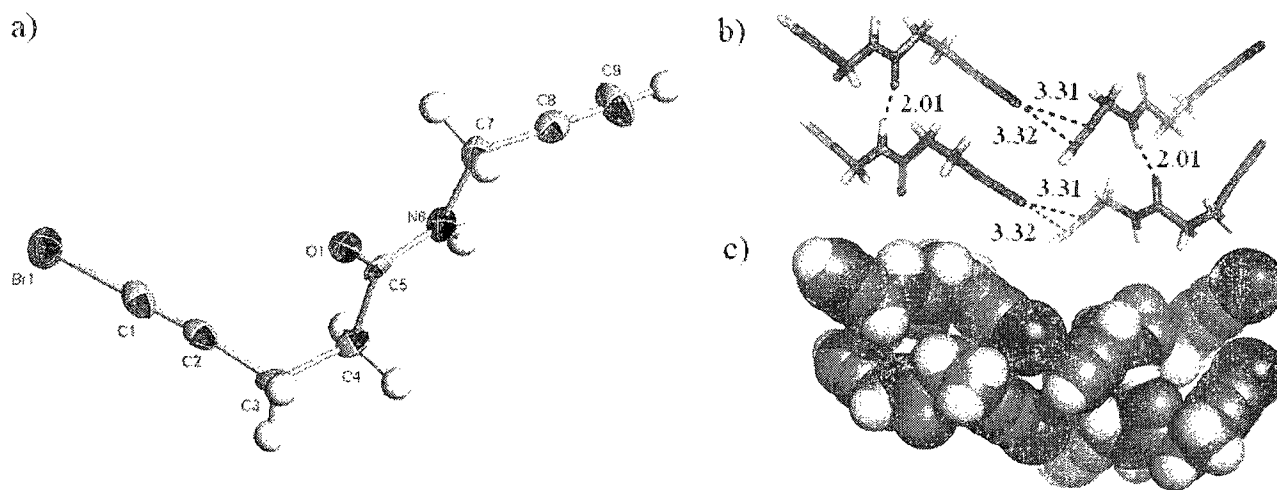


Figure 67. Structure cristalline du bromoalcyne **134**; a) représentation ellipsoïde, b) représentation des ponts H intermoléculaires et des contacts de type Br... π alcyne, c) représentation CPK

Une description plus détaillée des interactions intermoléculaires dans le cristal sera éventuellement entreprise, mais pour l'instant, ce qui nous intéresse, c'est la synthèse de nos cyclopeptides. La cyclooligomérisation de **134** a donc été effectuée par hétérocouplage de la fonction alcyne terminale et de la fonction bromoalcyne (schéma 46).

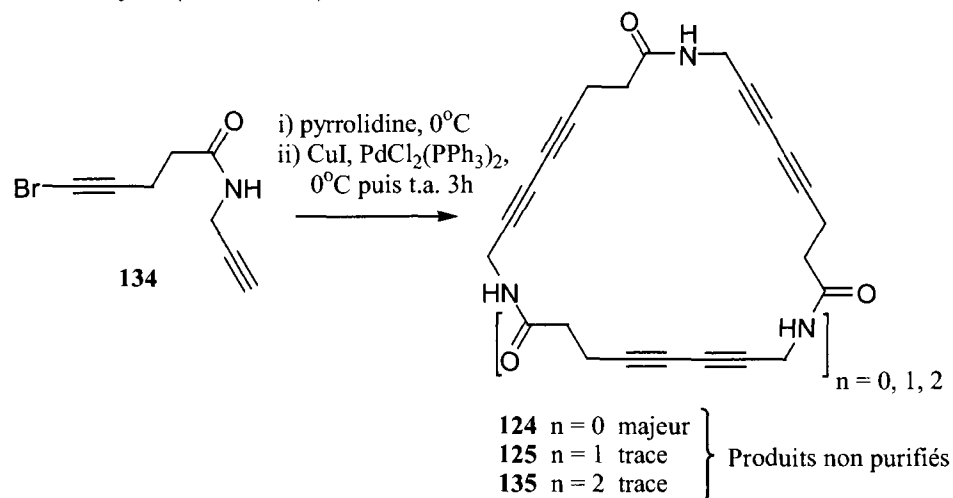


Schéma 46.

Cependant, comme nous savions à ce moment que les produits cycliques finaux étaient très difficilement isolables, nous n'avons pas tenté de les purifier outre mesure. Nous savons néanmoins, grâce aux analyses en spectrométrie de masse (figure 68), que le dimère cyclique est le produit majoritaire de cette cyclooligomérisation et que seulement des traces de trimère et de tétramère étaient présentes. Le contaminant principal selon la RMN¹H du produit brut est un sel de pyrrolidine.

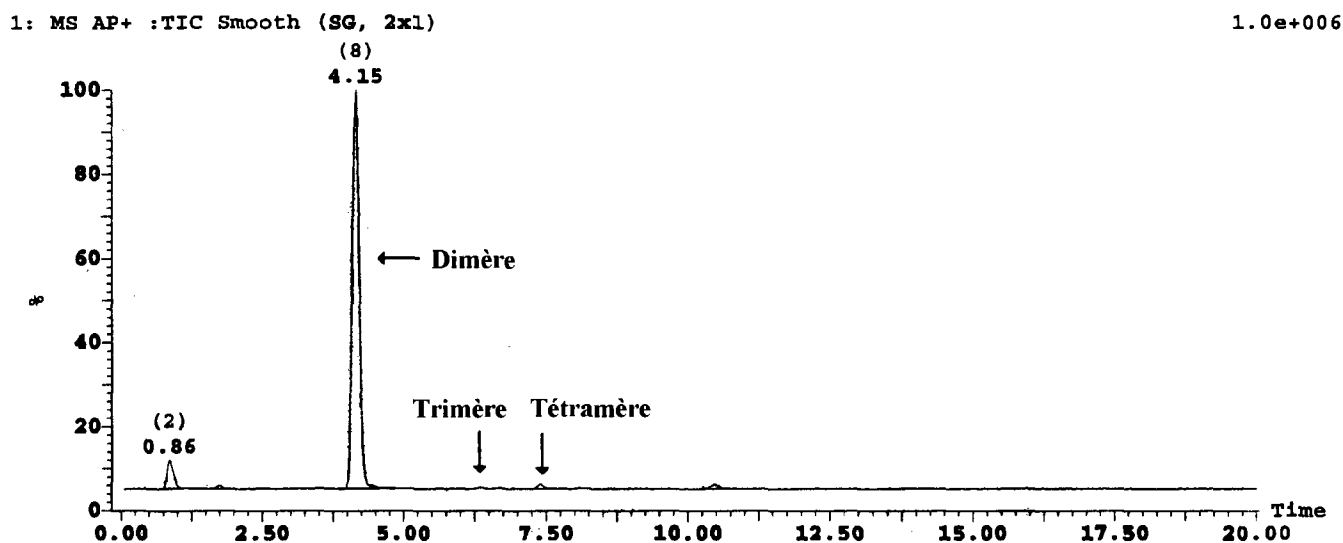


Figure 68. Chromatogramme CLHP-SM avec détecteur TIC (Total Ion Current) du mélange des composés cycliques dimérique **124**, trimérique **125** et tétramérique **135** obtenu par la méthode de cyclooligomérisation du bromoalcyne **134**.

Une troisième approche a finalement été investiguée étant donné la rapidité de celle-ci et aussi à cause de l'éventuelle possibilité d'obtenir un seul produit final avec un bon degré de pureté : l'utilisation de la phase solide. Le but de cette étude n'était toutefois pas de réussir à obtenir les produits finaux **124** et **125** car, peu importe la méthode employée, le problème ici demeure toujours présent : ces composés sont très peu solubles dans la plupart des solvants organiques et il sera par conséquent difficile d'obtenir des cristaux de qualité par des méthodes de recristallisations. Nous voulions donc plutôt simplement vérifier si la méthode en phase solide pourrait un jour être applicable à d'autres composés plus adéquats dans le groupe du professeur Dory.

Utilisée depuis longtemps, la synthèse de polypeptides linéaires sur support solide nous permet aujourd'hui d'accéder rapidement aux molécules désirées sans avoir à faire de purification entre chaque

couplage peptidique. Le développement de cette méthode découle des travaux pionniers de Merrifield en 1963.¹⁵²

Plus récemment, des cyclopeptides ont été obtenus directement à partir de résine thioester,¹⁵³ sulfonamide¹⁵⁴, catéchol¹⁵⁵ ou oxime.¹⁵⁶ Le principe repose sur le fait que la cyclisation elle-même induit le décrochage du composé sur la résine (figure 69). Nous avons donc tenté cette approche en choisissant la résine oxime étant donné que nous en possédions au laboratoire.

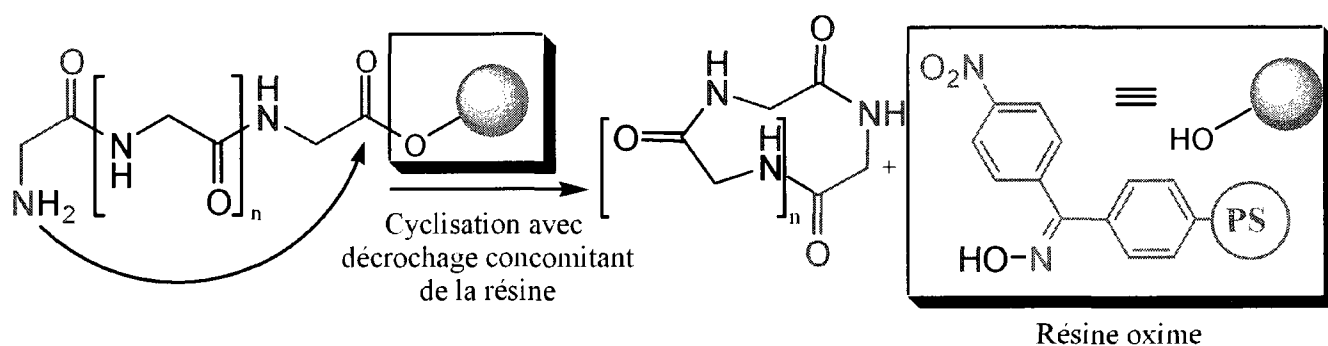


Figure 69. Principe général de préparation d'un cyclopeptide à partir d'une chaîne peptidique accroché sur une résine oxime (cyclisation avec décrochage concomitant).

Le couplage initial a été effectué à partir de l'acide **130** (schéma 41). Après une agitation de 12 h de cet acide en présence de la résine oxime, du DIC et du DMAP dans le CH_2Cl_2 , on a procédé à plusieurs lavages consécutifs pour éliminer les réactifs en excès (dans l'ordre : CHCl_3 , MeOH, CHCl_3 , DMF, CHCl_3).¹⁵⁷ Le rendement d'attachement sur le support solide (**130** → **136**) n'a toutefois pas été calculé par le test usuel à l'acide picrique.¹⁵⁸ De plus, les sites OH n'ayant pas réagi sur la résine non pas été soumis à une acétylation, car nous pensions que l'ester de Pfp **132** utilisé pour les étapes subséquentes serait peu réactif envers ces OH (certains de nos couplages en solutions avec les esters de Pfp sont même effectués dans l'eau, comme par exemple celui du schéma 28 pour passer de **93** à **78**). Comme ce travail se voulait être un simple essai préliminaire, nous n'avons pas eu le temps de recommencer ces manipulations afin de vérifier l'impact réel engendré par la connaissance du rendement d'attachement à la résine et par l'absence de l'acétylation des sites OH.

La déprotection au TFA de **136** a donc été réalisée et elle a été suivie des lavages usuels. Le test de Kaiser a permis de vérifier qualitativement la présence des amines libres.¹⁵⁹ En effet, un échantillon de

la résine, normalement incolore à la loupe, a pris l'aspect de billes rouges-noires durant ce test, ce qui indique que la déprotection a bel et bien fonctionnée.

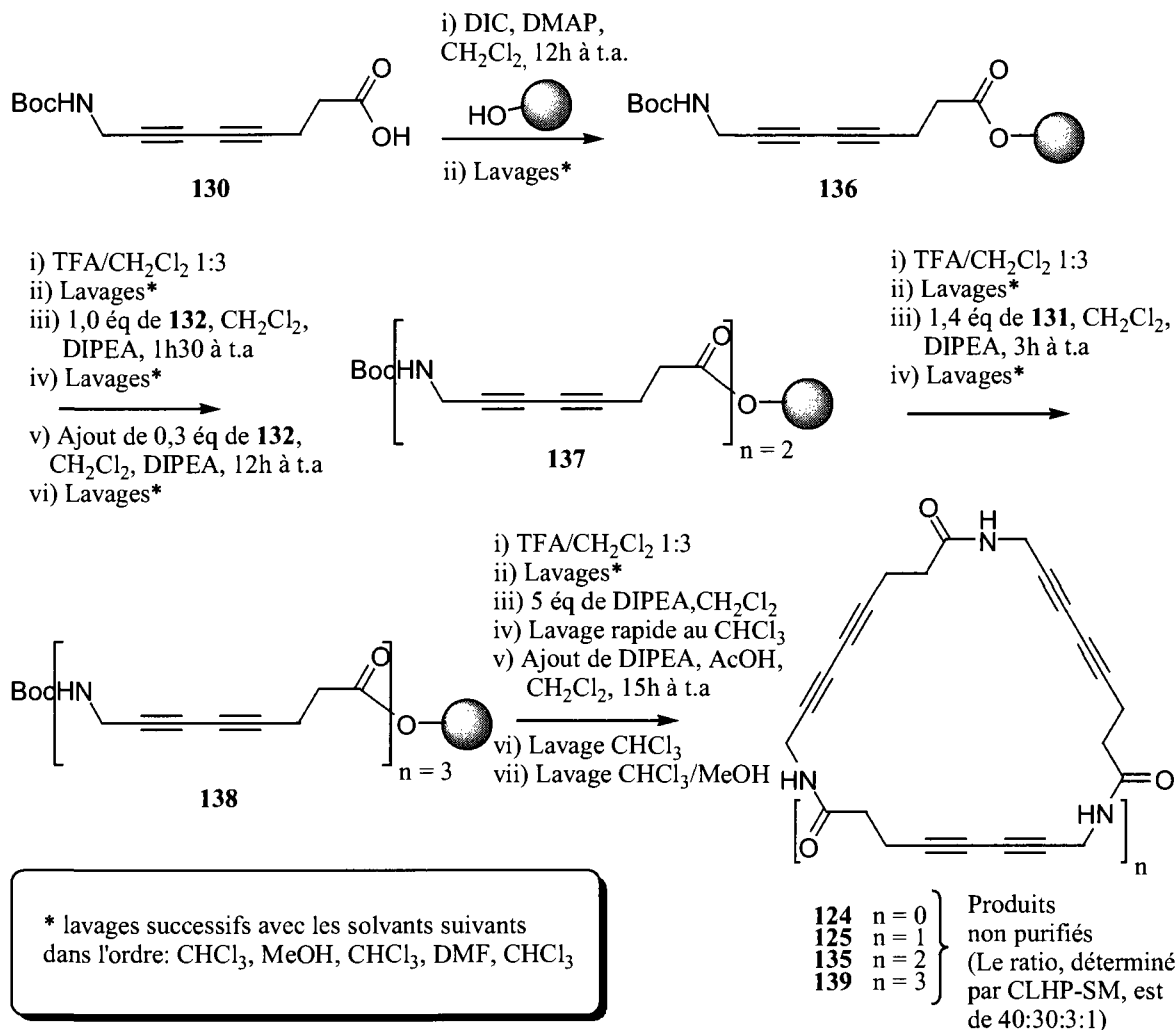


Schéma 47.

L'ajout d'un premier équivalent de l'ester de Pfp **132** a été suivi par l'ajout de DIPEA. Cet ordre d'addition est important lors des couplages, car si la base est ajoutée en premier, c'est-à-dire en absence de la prochaine molécule à coupler, l'amine terminale aura davantage de chance de réagir sur des sites adjacents ou encore d'effectuer une cyclisation précoce (pour le sel de **136** toutefois, la cyclisation conduisant à un monomère cyclique est impossible à cause de contraintes géométriques). Après 1.5 h de réaction, nous avons remarqué que des amines libres étaient encore présentes, indiquant une réaction incomplète pour former **137**. Comme nous étions restreint en ce qui a trait à la quantité de produit disponible, nous avons soumis le mélange à nouveau aux conditions de réaction, mais avec cette fois

seulement 0,3 éq d'ester activé **132**. Après 12 h d'agitation, des billes rouges, oranges et incolores ont été observées avec le test de Kaiser, indiquant que nous n'avions pas tout à fait complété le premier couplage. Malgré tout, nous avons tout de même décidé de continuer étant donné que nous voulions voir s'il était possible de former le trimère cyclique **125** par cette méthode.

Le second couplage (**137** → **138**) avec 1,4 éq de **131** s'est déroulé pour sa part beaucoup mieux. En effet, cette fois nul doute : aucune amine libre ne subsistait (les billes après le test de Kaiser étaient transparentes).

L'étape finale de cyclisation (après la déprotection de **138** au TFA) a donc été effectuée en employant les conditions de réactions utilisées par Mihara et Aoyagi.¹⁶⁰ Pour réussir à extirper nos produits cycliques décrochés de la résine mais encore «collés» à elle, nous avons toutefois dû faire des lavages intensifs au MeOH/CHCl₃ (à cause de la faible solubilité des macrocycles). Heureusement, juste assez de matière (6 mg, ~8% par rapport au rendement théorique de la résine) a pu être récupéré et analysé par CLHP-SM (figure 70).

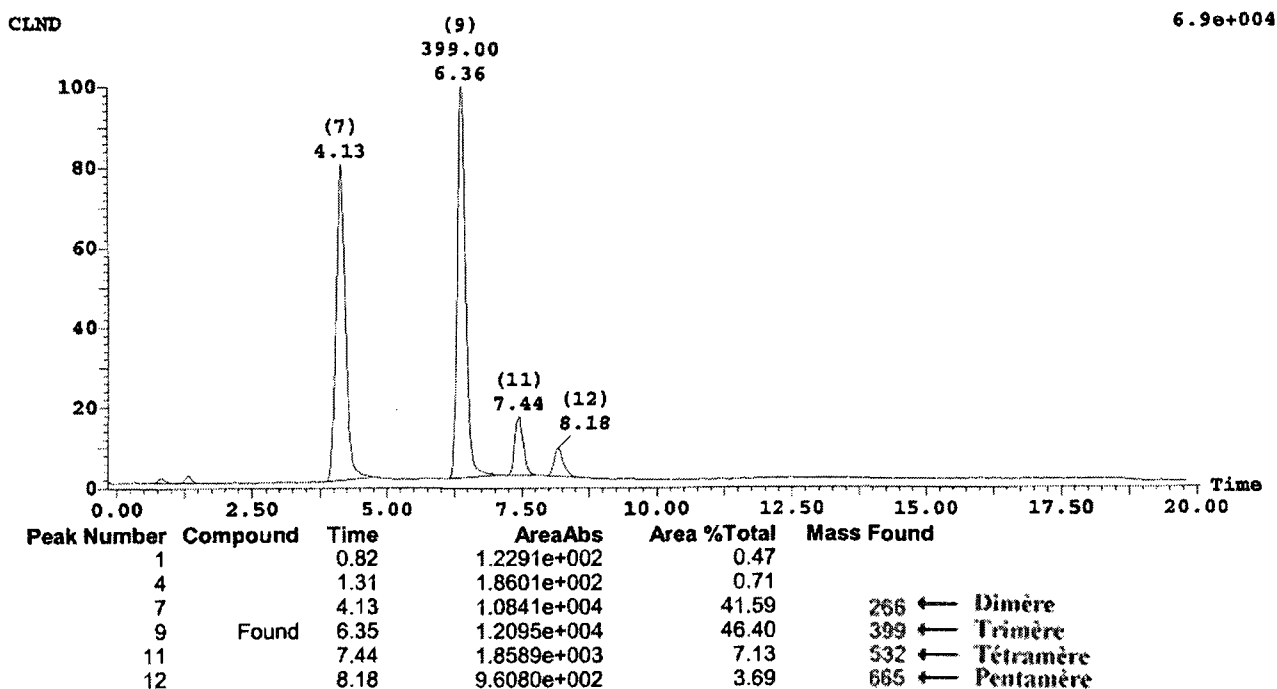


Figure 70. Chromatogramme CLHP-SM du mélange de composés cycliques dimérique **124** (pic 7), trimérique **125** (pic 9), tétramérique **135** (pic 11) et pentamérique **139** (pic 12) obtenu par la méthode de couplage et de cyclisation sur résine oxime. Le ratio corrigé est respectivement de 40:30:3:1.

La présence à la fois du dimère cyclique **124** et du trimère cyclique **125** peut s'expliquer par la réaction incomplète observée lors du premier couplage entre **136** → **137**, car si on a un mélange de **136** et **137**, le second couplage, complet quant à lui, nous conduit au dimère **137** et au trimère **138** qui tous deux ont la chance de cycliser sur eux-mêmes à l'étape finale. En ce qui a trait en la présence du tétramère cyclique **135**, on peut évoquer la possibilité d'une attaque croisée entre deux chaînes voisines de dimères linéaires **137** déprotégés (schéma 48). Suivant le même ordre d'idée, le pentamère cyclique **139** peut théoriquement provenir de l'attaque croisée entre le trimère linéaire **138** déprotégé et le dimère linéaire **137** déprotégé. Par contre, l'absence d'hexamère cyclique (qui aurait pu provenir de l'attaque croisée entre deux trimères linéaires **138**) s'explique peut-être par son insolubilité dans les solvants utilisés, ce qui aurait empêché sa récupération dans le filtrat.

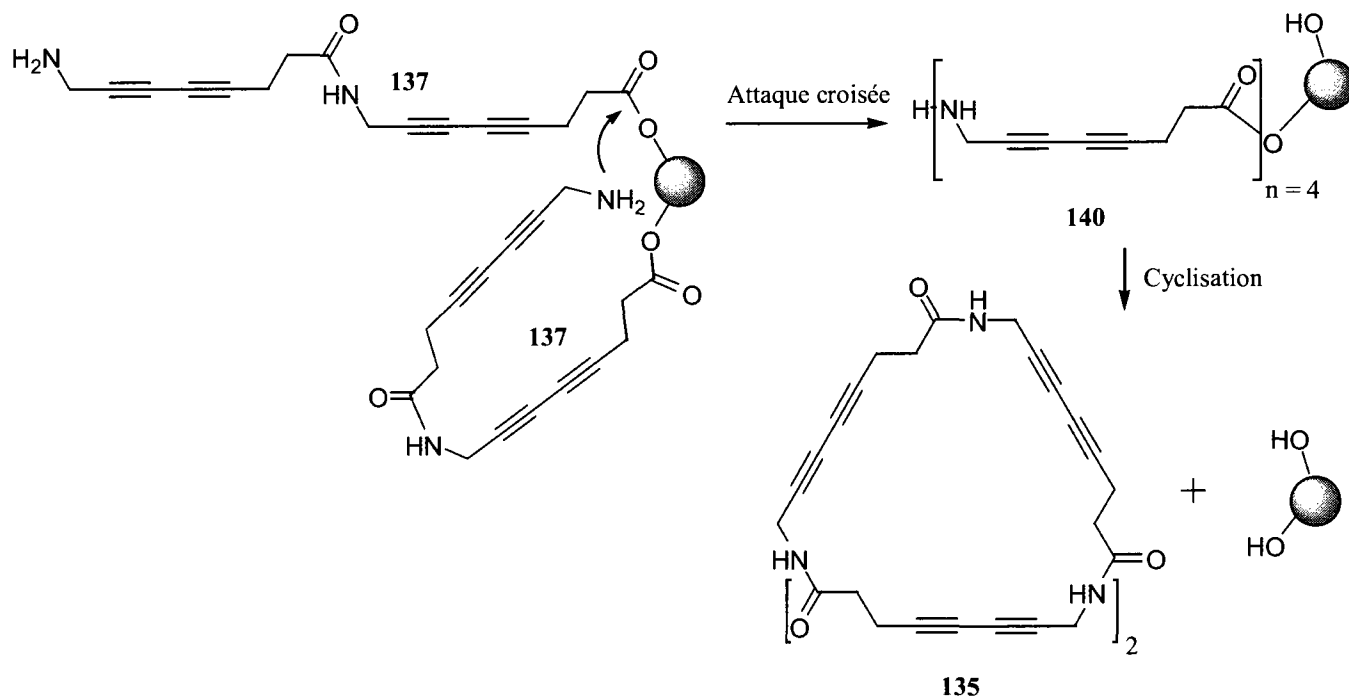


Schéma 48.

Plusieurs conclusions sont à tirer de cette expérience sur la phase solide. D'abord, il serait bon de prendre le temps d'effectuer le test à l'acide picrique pour connaître le taux de substitution sur notre résine au départ (étape **130** → **136**, schéma 47). Ce renseignement peut être précieux pour réussir à mettre le doigt sur l'étape de la synthèse qui est la plus problématique. Parallèlement à cela, une analyse des produits retrouvés dans les lavages successifs nous indique si un décrochage précoce de

notre peptide sur la résine a eu lieu ou non. Dans notre cas, cela ne semble pas s'être produit. Troisièmement, pour être certain de minimiser les réactions secondaires, l'acétylation des sites OH libres de la résine devrait être effectuée. Quatrièmement, l'utilisation d'un très faible excès de réactif (ester de Pfp **132**) lors du premier couplage (**136** → **137**) semble problématique et nous croyons qu'au moins deux équivalents de ce réactif devraient être employés pour avoir une réaction plus complète et rapide. L'utilisation de l'acide **130** avec des agents de couplage (PyBOP, DCC, HATU, etc.) constitue aussi une alternative à essayer. Cinquièmement, l'étude de meilleures conditions de cyclisation pourrait être entreprise, car après une recherche un peu plus approfondie de la littérature, on remarque que l'utilisation de l'AcOH en excès est souvent primordiale pour une cyclisation effective.^{156,161} Du produit linéaire comme **137** ou **138** était peut-être encore présent, expliquant en partie la faible quantité de produits cycliques récupérés. Finalement, on pourrait bien sûr étudier les autres types de résine énumérée précédemment afin de les comparer entre elles.

Pour en revenir maintenant avec notre problème de solubilité concernant les macrocycles **124** et **125**, plusieurs solutions s'offrent à nous. D'abord, on pourrait ajouter des groupements lipophiles comme chaînes latérales. Les acides aminés naturels pourraient très bien être de bons précurseurs pour cette approche (introduction de chiralité en position η). Par exemple, nous avons déjà fabriqué l'alcyne terminal **69** à partir de l'ester de Boc-sérine. Cet alcyne pourrait nous mener aux macrocycles **142** et **143** via une voie de cyclooligomérisation (schéma 49).

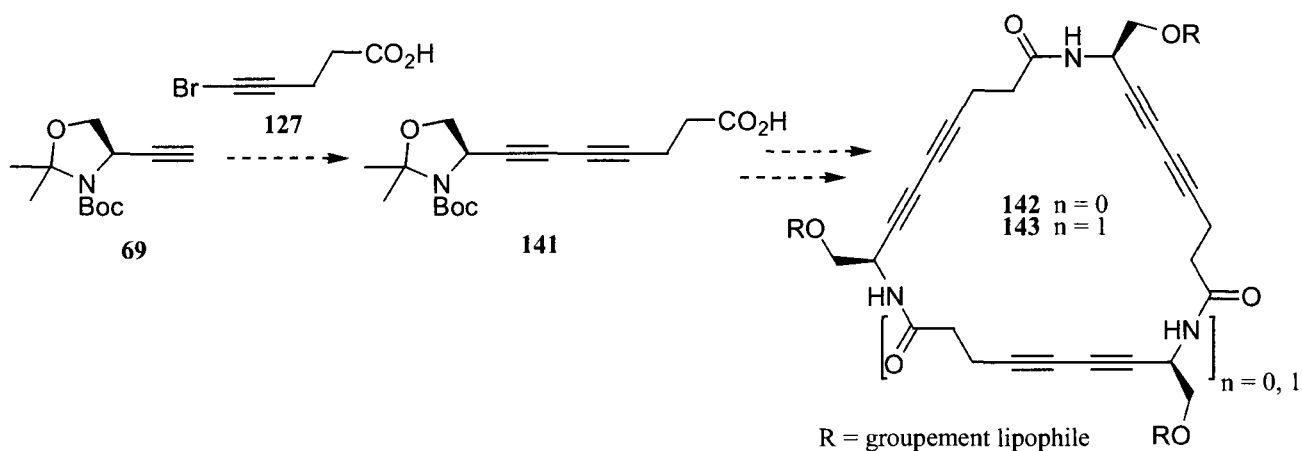


Schéma 49.

On pourrait aussi introduire un *gem*-diméthyle en alpha du groupe carbonyle, ce qui, par expérience (voir section 1.5), peut augmenter grandement la solubilité des macrocycles. Au lieu d'utiliser le synthon **127** (schéma 49) pour l'hétérocouplage, il suffirait d'utiliser le bromoalcyne **144** (schéma 50). Ce dernier pourrait être obtenu à partir de l'acide 2,2-diméthylpent-4-ynoïque.¹⁶²

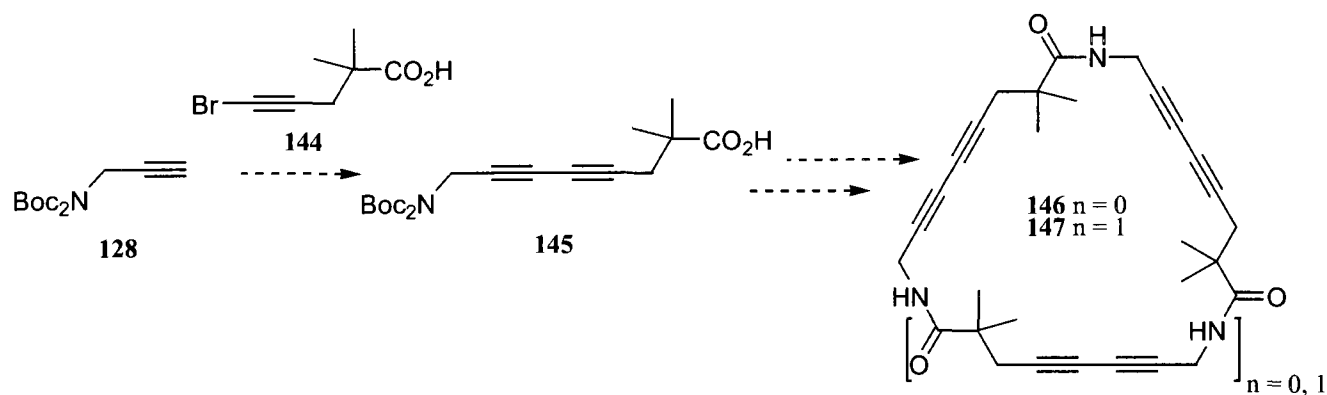


Schéma 50.

La modélisation du trimère diméthylé **147** a d'ailleurs été effectuée au niveau AM1 pour démontrer que l'empilement ne serait pas perturbé par l'incorporation du centre quaternaire (figure 71).

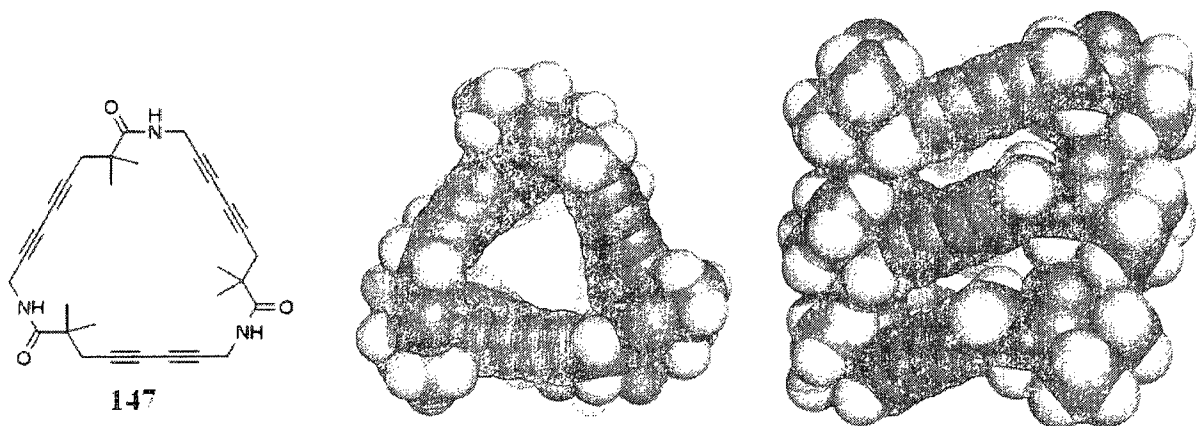


Figure 71. Représentation de l'empilement du cyclotripeptides **147** (calculs au niveau AM1).

Dans un tout autre ordre d'idée, on peut envisager de protéger les fonctions amides de nos macrocycles **124** et **125** afin de les purifier plus facilement. En effet, la solubilité des cyclopeptides peut devenir grandement supérieure une fois les amides masqués, car la formation des ponts H est ainsi éliminée.

Cela implique néanmoins que la méthode de déprotection soit «propre», c'est-à-dire qu'aucune purification supplémentaire ne soit nécessaire après avoir clivé le groupement sur l'amide.

Selon ce critère, le groupement Boc constitue un choix intéressant, car il peut être enlevé simplement avec le TFA, générant ainsi des sous-produits de réactions volatils. Les composés cycliques protégés **148** ou **149** sont devenus ainsi des cibles synthétiques intéressantes selon les arguments présentés ci-dessus (figure 72).

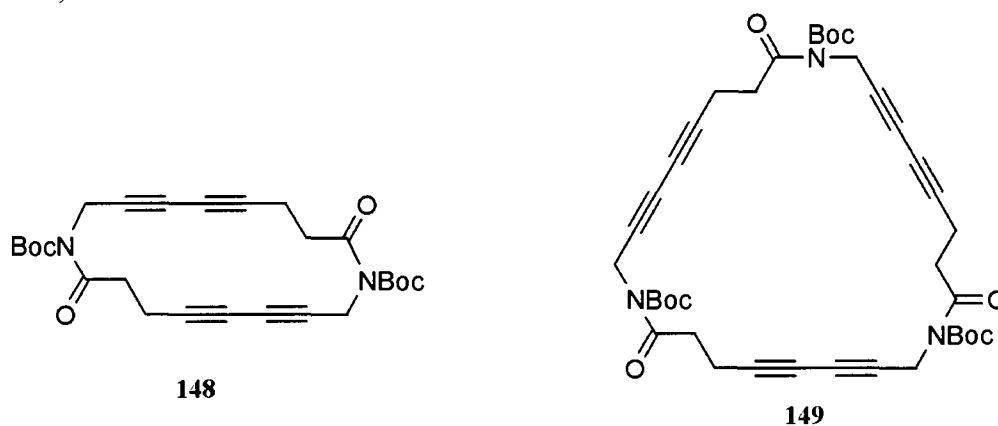


Figure 72. Macrocyces **148** et **149** ayant des groupements protecteurs Boc sur les amides.

De plus, on peut imaginer que la diffusion lente de TFA dans une solution de l'un de ces produits cycliques protégés pourrait libérer progressivement les amides libres et, par conséquent, le composé cyclique insoluble voulu. Cette libération progressive pourrait engendrer des monocristaux et constituer une nouvelle méthode de recristallisation absente de la littérature au meilleur de nos connaissances (figure 73).

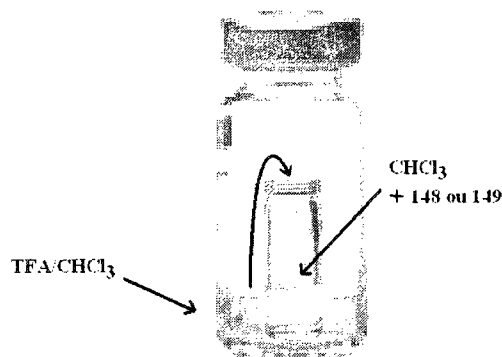


Figure 73. Schématisation de la nouvelle méthode de recristallisation imaginée pour contrer la difficulté liée à l'insolubilité des lactames finaux (déprotection progressive par diffusion lente de TFA avec recristallisation concomitante).

Comme nous avons peu de produits cycliques **124** et **125** en main et comme l'étape de protection semblait vouloir poser de sérieux problèmes de réactivité (à cause de l'insolubilité des réactifs de départ), nous ne nous sommes pas acharné sur celle-ci (schéma 51). Une méthode alternative pour accéder à **148** et **149** a été plutôt investiguée.

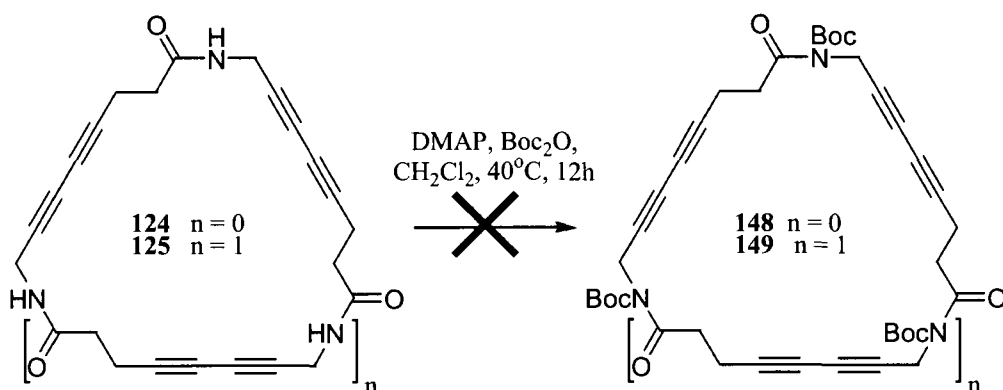


Schéma 51.

Celle-ci consiste à protéger l'amide de **134** avec le groupement Boc afin de soumettre le composé **150** résultant à la cyclooligomérisation (schéma 52). Toutefois, en utilisant des conditions d'hétérocouplage modifié de type Cadiot-Chodkiewicz,¹⁶³ nous avons obtenu seulement un très faible rendement du dimère linéaire protégé **151** et aucun composé cyclique protégé **148** ou **149** (le restant du produit brut étant constitué d'un mélange de composés plutôt insolubles).

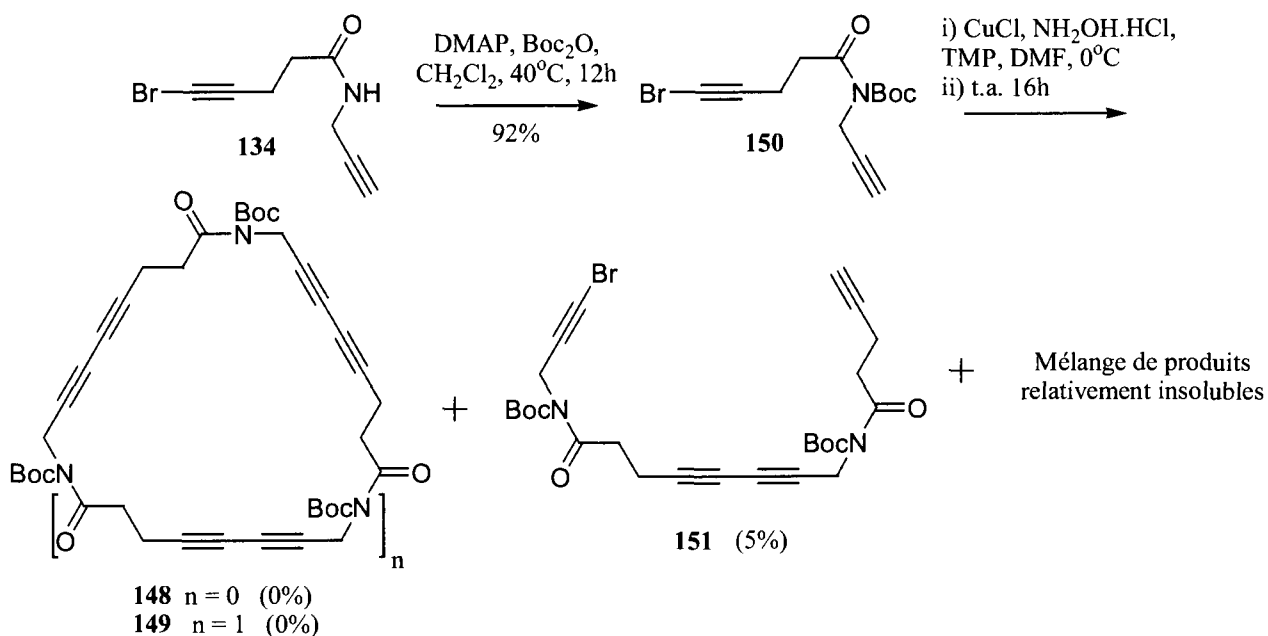


Schéma 52.

Conséquemment, le précurseur **150** a été soumis à une autre condition de cyclooligomérisation, soit celle employant une quantité catalytique de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ et de CuI dans la pyrrolidine, mais cette fois nous avons eu la surprise d'isoler une quantité appréciable du diyne **152** (schéma 53).

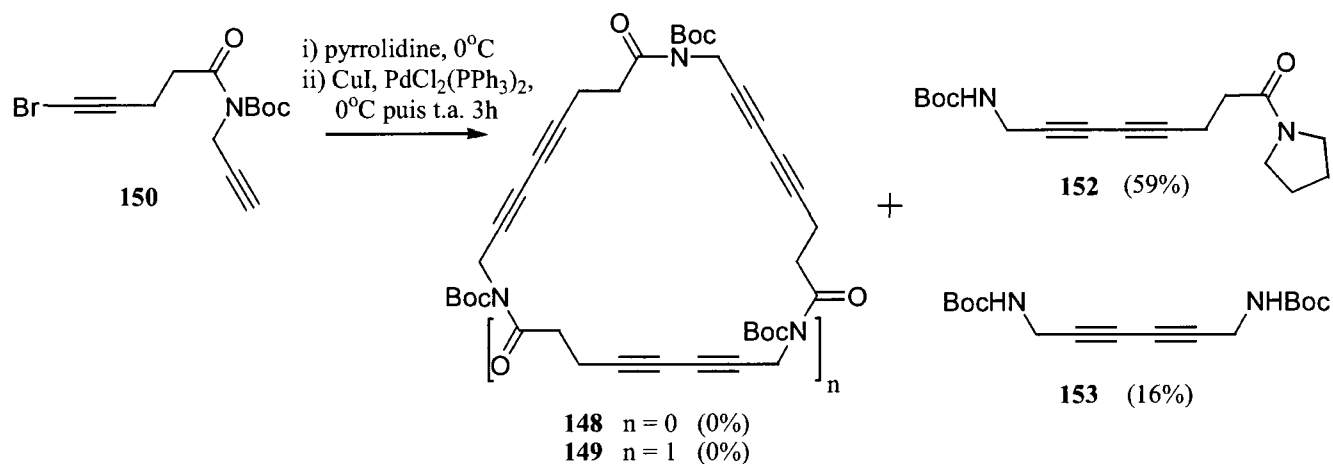


Schéma 53.

Apparemment, l'hétérocouplage s'est fait efficacement, mais il y a eu attaque de la pyrrolidine sur le carbonyle des amides protégés, libérant ainsi l'amide tertiaire **152** avec un rendement de 59%. Il y a eu aussi un peu d'homocouplage comme en témoigne l'isolation de **153** avec 16% de rendement.

D'autres conditions d'hétérocouplage pourront être tentées dans le futur,¹⁶⁴ comme par exemple celle décrite par Vasella qui n'utilise pas d'amine primaire ou secondaire dans le milieu réactionnel.¹⁶⁵

Il serait intéressant aussi d'étudier la cyclisation des précurseurs linéaires **154** et **155** via un couplage intramoléculaire de type Hay (schéma 54).

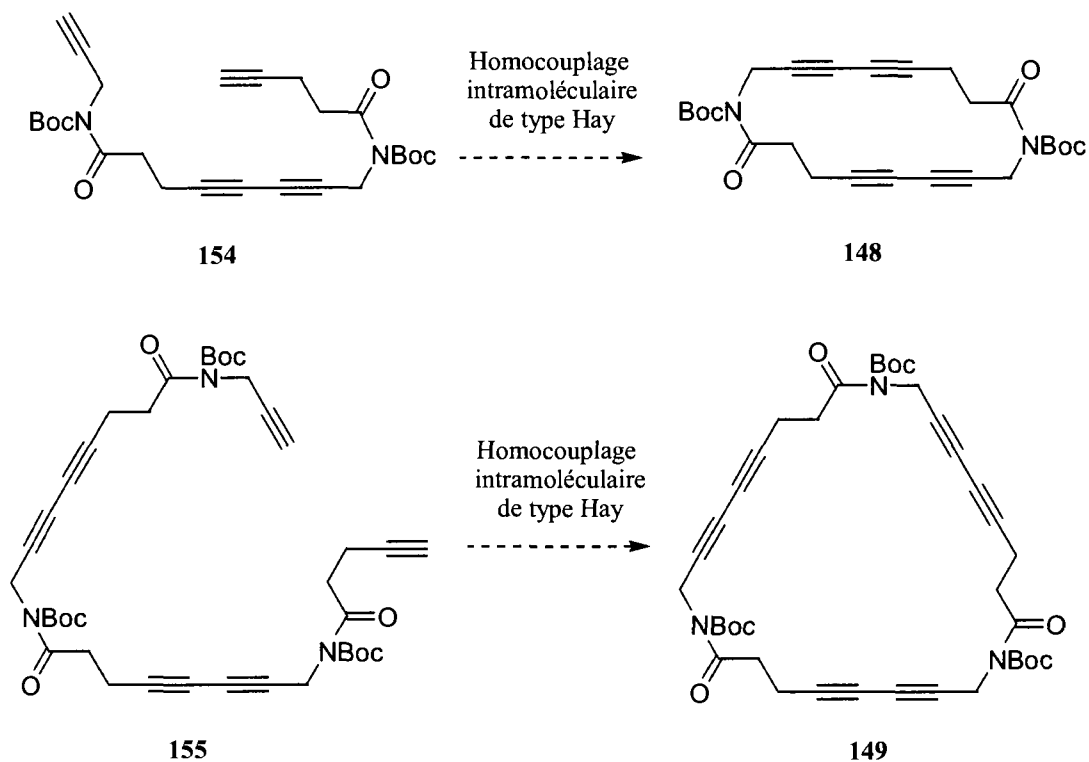


Schéma 54.

La synthèse de ces précurseurs a par ailleurs déjà été entreprise parallèlement aux travaux de cyclooligomérisation décrits précédemment. D'abord, on a préparé l'ester activé **156** (schéma 55).

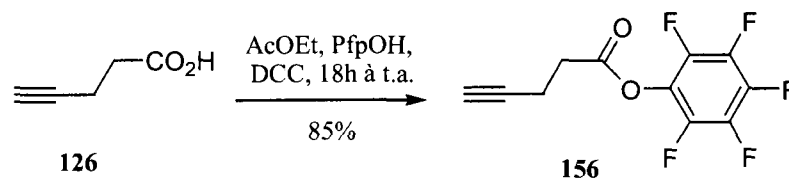
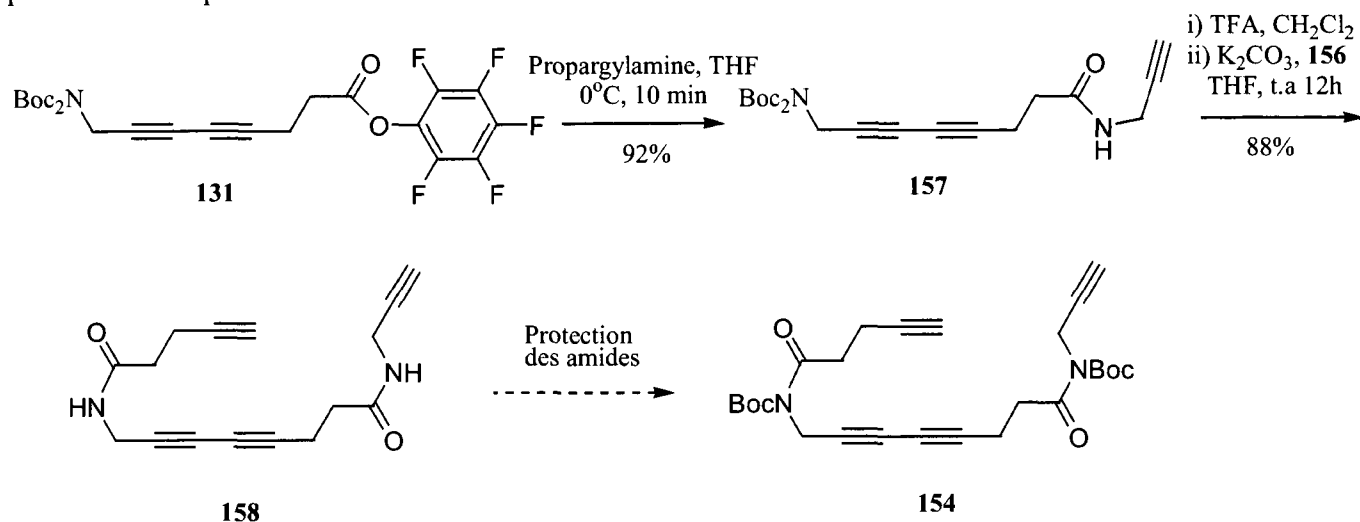
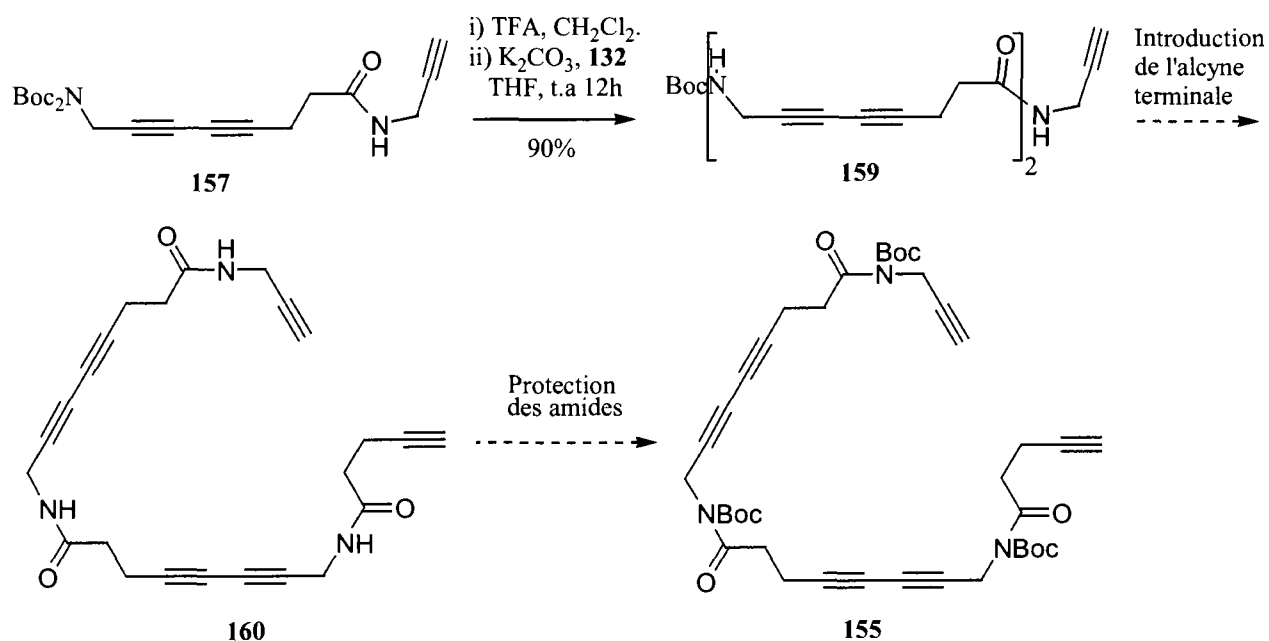


Schéma 55.

Ensuite, on a fait réagir le composé **131** avec la propargylamine (schéma 56). Les groupements Boc du composé **157** résultant sont clivés en condition acide et l'amine libérée peut ainsi réagir avec l'ester de Pfp **156** pour conduire au composé **158**, composé à partir duquel il ne restera plus qu'une étape à faire pour obtenir le précurseur linéaire **154**.



En ce qui a trait au précurseur propice pour la synthèse du trimère cyclique, on a couplé **157** avec l'ester activé **132** et cela nous a mené au composé **159**. Dans ce cas, il ne reste plus que deux étapes avant d'accéder à **155** (schéma 57).



Après avoir laissé l'amide tertiaire **152** dans un petit récipient sur la paillasse plusieurs semaines (évaporation lente de CHCl_3), de beaux monocristaux se sont formés. Étant donné que ceux-ci avaient peut-être la possibilité de s'empiler adéquatement pour une éventuelle polymérisation topochemique, nous avons décidé d'en faire l'analyse par diffraction des rayons X (figure 74a). Malheureusement, des ponts H antiparallèles intermoléculaires se sont formés entre les groupements NHBoc , éloignant ainsi les fonctions diyne entre elles (figure 74b).

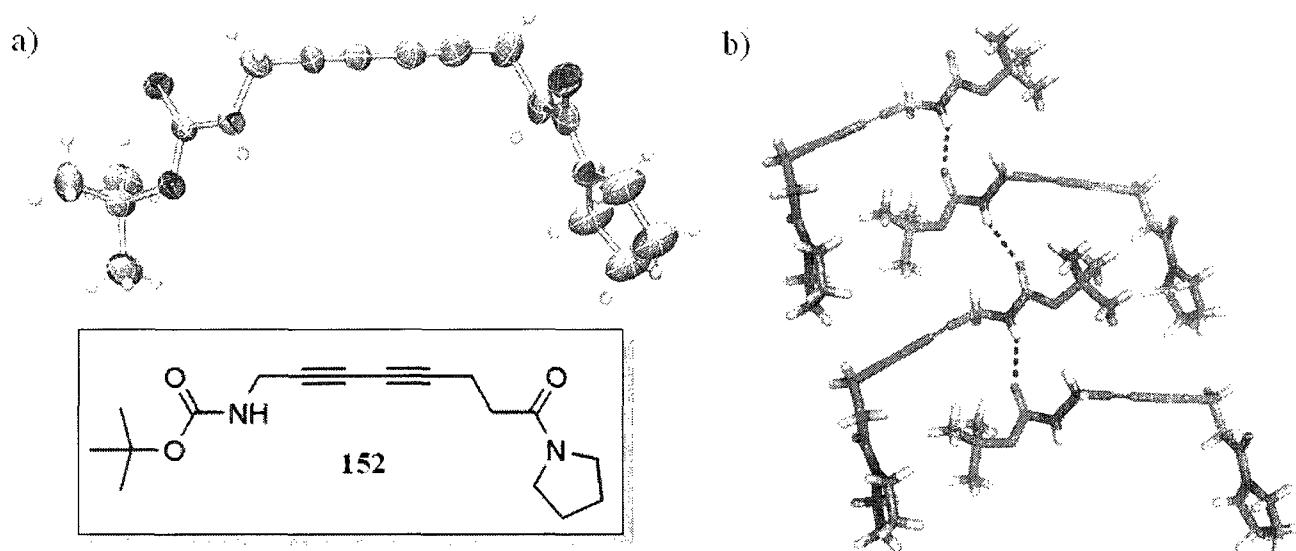


Figure 74. Structure cristalline du diyne **152**; a) représentation ellipsoïde, b) représentation des ponts H intermoléculaires antiparallèles qui conduisent à un éloignement des fonctions diyne.

Nous avons alors eu l'idée de vérifier la structure cristalline de l'acide aminé protégé **130** (figure 75). En effet, comme ce dernier possède une fonction acide qui a une forte tendance à former des dimères, il devenait ainsi possible d'imaginer un arrangement symétrique qui permettrait d'aligner les NHBoc entre eux de façon parallèle et par le fait même de réaliser un empilement des diynes adéquat pour une polymérisation (figure 76).

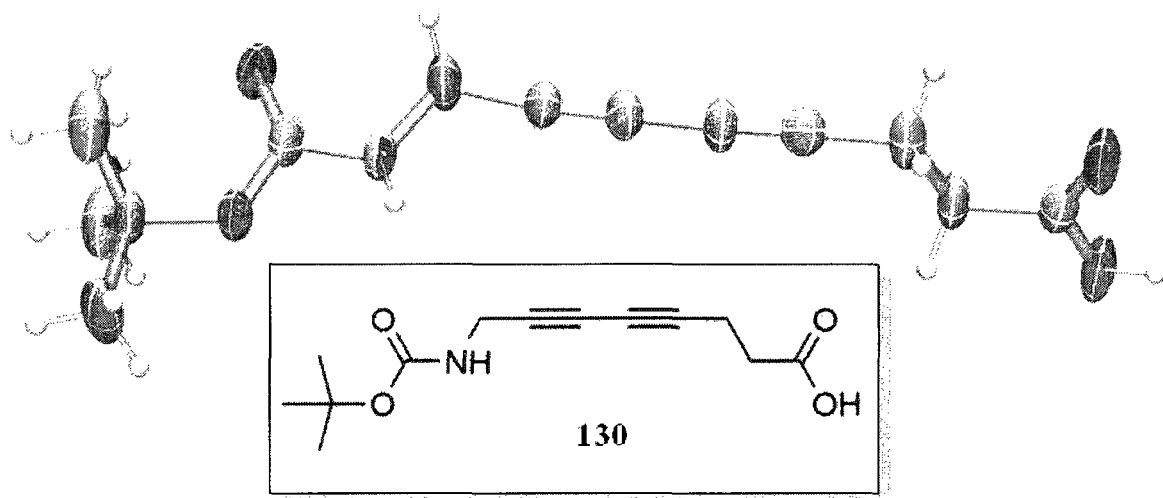


Figure 75. Structure cristalline de l'acide aminé protégé **130** (représentation ellipsoïde).

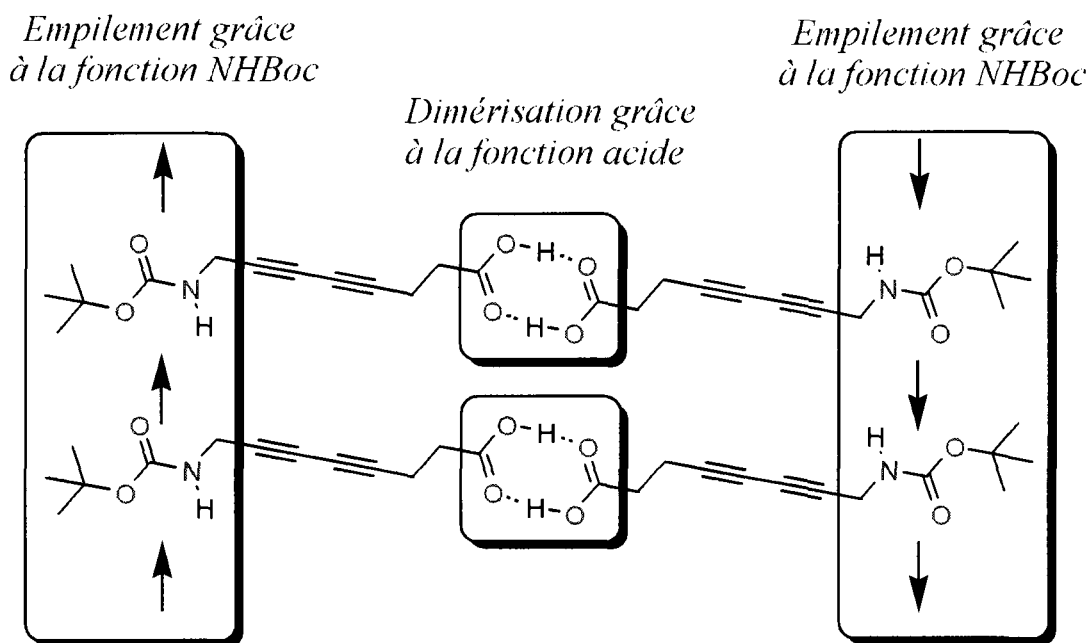


Figure 76. Hypothèse de base sur l'arrangement cristallin de l'acide aminé protégé **130**.

Cette géométrie est effectivement celle qui a été observée dans la structure cristalline (figure 77). L'alignement est parfait, car la distance entre les carbones C1 et C4 impliqués dans la polymérisation est de 3.6Å et cette valeur est incluse dans la gamme des valeurs optimales ($R_{1,4} < 4.0\text{Å}$) pour produire la réaction topochimique désirée. Toutefois, pour des raisons qui nous sont encore inconnues, l'exposition du cristal aux radiations UV n'a nullement altéré la nature du cristal (le cristal étant retrouvé intact après 29 h d'irradiation avec une lampe HANOVIA PC-451-050 MPUV [185-400 nm] de 450 watts).¹⁶⁶

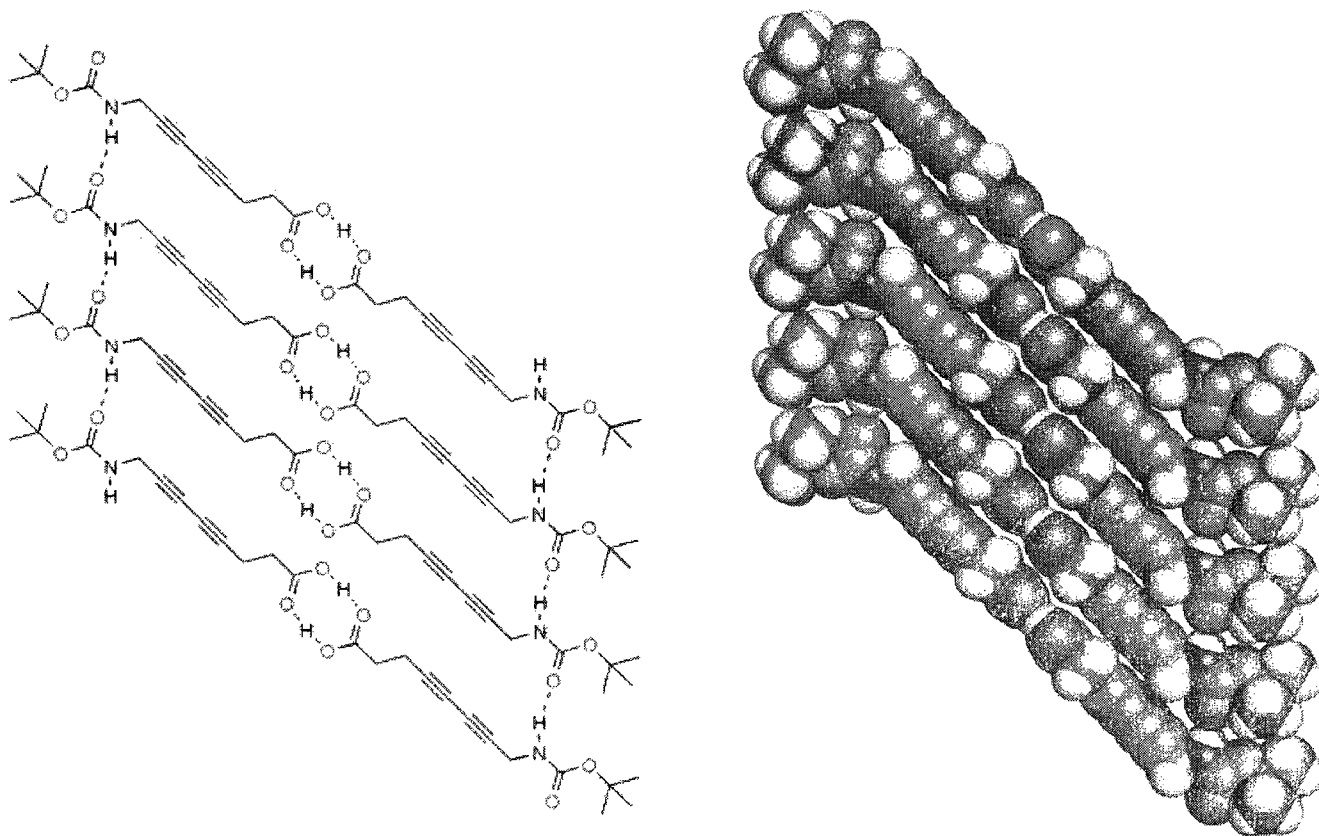


Figure 77. Structure cristalline du diyne **130** avec la représentation CPK.

La déprotection des groupements Boc pour former l'acide aminé ou encore la formation d'un ester à partir de l'acide constitue des alternatives à essayer dans le futur. La fonction ester pourrait permettre au système de jouir d'une plus grande liberté pour la polymérisation, c'est-à-dire que la réorganisation des molécules durant celle-ci pourrait être plus aisée que dans le cas de l'acide qui se retrouve fortement lié avec l'acide voisin par des ponts hydrogènes.

1.8. Cyclopeptides à base de ζ -acides aminés comportant un noyau thiophénique

La raison principale pour laquelle nous avons incorporé jusqu'à présent des doubles et triples liaisons au cœur de nos cyclopeptides est que nous voulions rigidifier ceux-ci afin d'avoir un nombre de conformations plus restreint. En effet, ce nombre de conformations restreint entraîne indirectement une possibilité accrue d'empilement via une conformation favorable. L'augmentation de rigidité peut toutefois se faire aussi bien avec un noyau aromatique qu'avec des insaturations (figure 78).

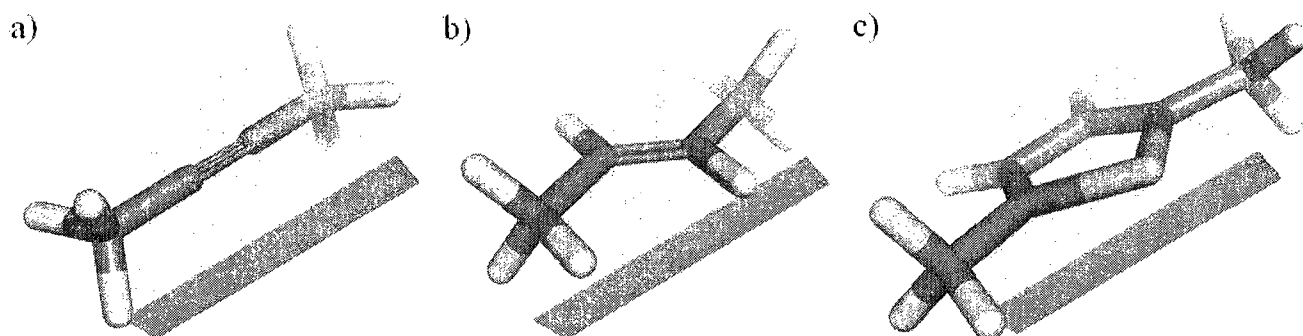


Figure 78. Représentation (calcul AM1) de la structure planaire des fonctions a) yne, b) ène et c) thiophène.

Comme nouvelle approche, nous avons donc choisi d'inclure le noyau thiophène au sein de nos macrocycles.¹⁶⁷ Qui plus est, nous avons imaginé introduire des halogènes sur ce dernier, car ceux-ci constituent des leviers synthétiques versatiles intéressants pour nous permettre de «décorer» le cycle aromatique comme bon nous semble. Finalement, une fonction diméthyle en alpha du groupe carbonyle serait souhaitable pour débiter cette étude, car nous aurions ainsi probablement des composés plus solubles avec lesquels il sera plus facile de travailler (purification et cristallisation simplifiées...).

Avec toutes ces conditions est née le design du cyclotripeptide **161** (figure 79). Ce dernier forme théoriquement des tubes grâce à l'empilement des macrocycles. Toutefois, cet empilement est gêné par la présence du *gem*-diméthyle, en ce sens où les ponts H intermoléculaires sont relativement distants (2.9 Å) et par conséquent plus faibles que ceux qui ont été observés jusqu'ici (qui étaient de l'ordre de 2.0 à 2.2 Å). Mais comme le but est d'abord et avant tout d'élaborer la méthodologie pour accéder aux composés cycliques, nous avons tout de même commencé par travailler sur cette cible synthétique.

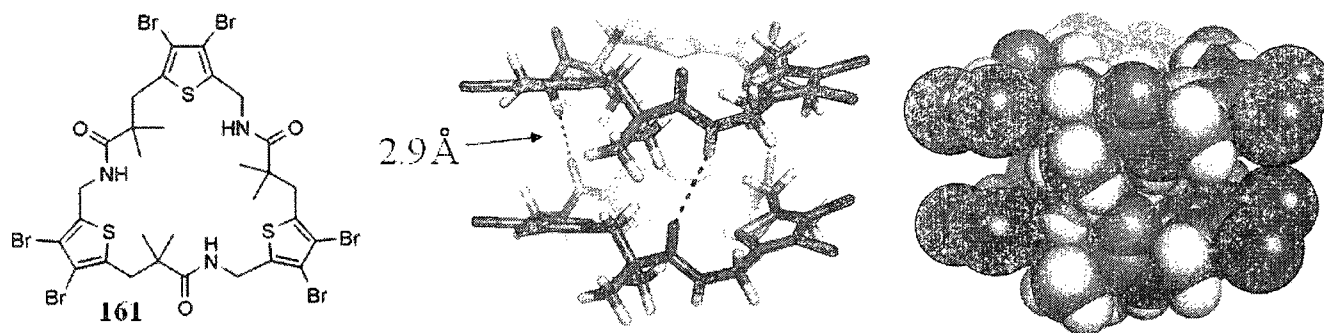


Figure 79. Modélisation (AM1) de l'empilement de deux unités du cyclotripeptide **161** contenant des noyaux thiophènes (vue de profil avec les ponts H intermoléculaires en pointillés).

Une particularité de **161** découle du fait que les atomes de soufre pointent vers l'intérieur du tube alors que les bromes sont situés en périphérie de celui-ci (figure 80). Cela confère un environnement particulier sur les faces internes et externes de la structure tubulaire.

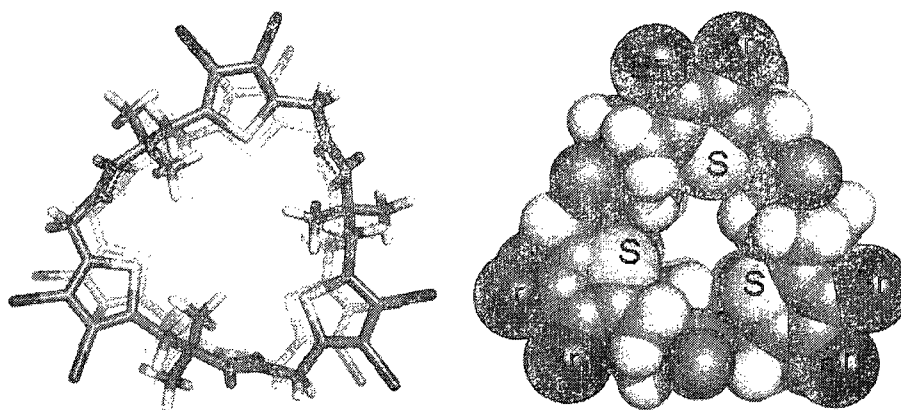


Figure 80. Modélisation (AM1) de l'empilement de deux unités du cyclotripeptide **161** contenant des noyaux thiophènes (vue de dessus).

La synthèse de **161** a débuté avec la tétrabromation du diméthylthiophène **162** (schéma 58). On a fait ensuite réagir le composé résultant **163**¹⁶⁸ avec l'anion du Boc₂NH (**57**), ce qui nous a conduit à un mélange favorisant le produit de monosubstitution **164** (55%) sur celui de disubstitution **165** (20%). L'alkylation via le lithien de l'isobutyrate de méthyle sur le bromure **164** a formé majoritairement l'ester **166**. Ce dernier a été hydrolysé avec le NaOH à 50 °C et sous ces conditions, l'acide aminé monoprotégé **168** a été obtenu quantitativement. La transformation de l'acide **168** en ester de Pfp **169** a finalement été réalisée afin d'avoir en main tous les synthons clés.

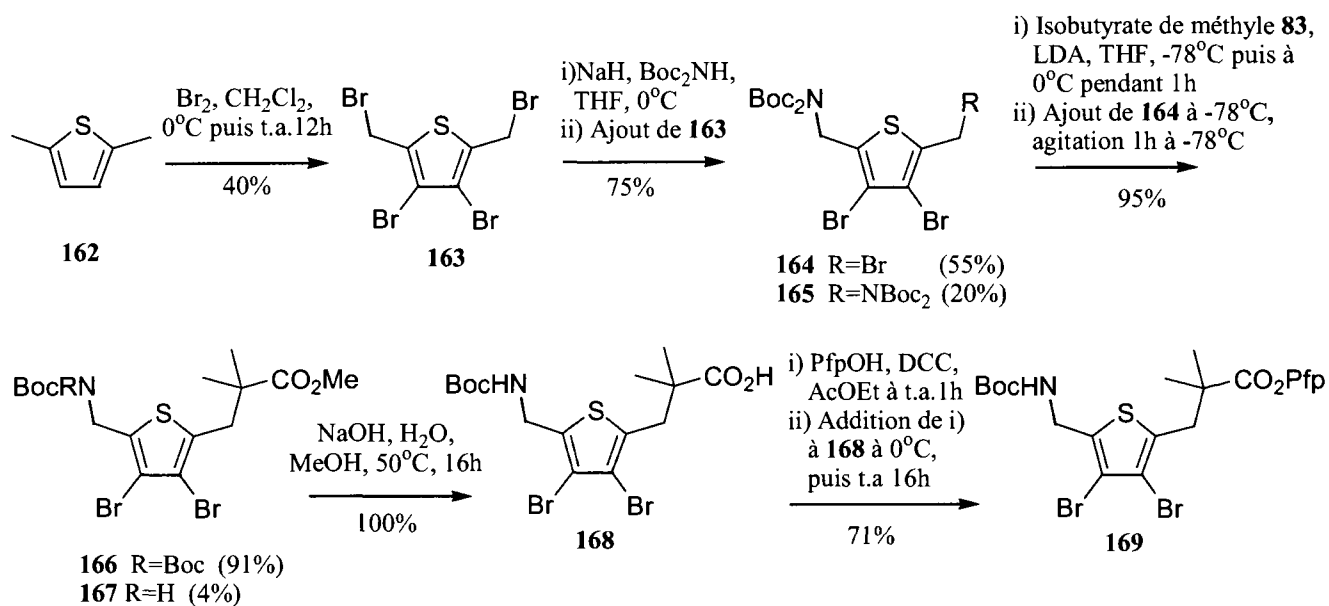


Schéma 58.

Mais avant de poursuivre notre parcours synthétique, notons que l'ester **167**, obtenu minoritairement lors du déplacement du brome par l'anion de l'isobutyrate de méthyle, a cristallisé fortuitement (figure 81).

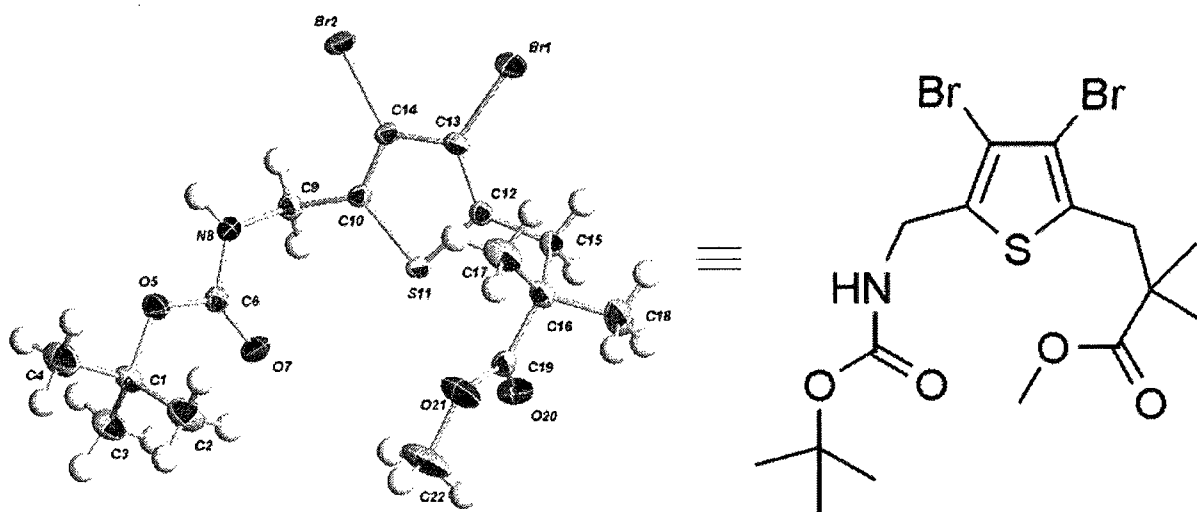


Figure 81. Structure cristalline de l' amino ester thiophénique monoprotégé **167**.

Comme le groupe du professeur Dory n'avait jamais travaillé avec un tel type de monomère, le genre d'interaction retrouvé dans le cristal peut nous donner des indices quand aux contacts intermoléculaires favorables. De fait, on retrouve principalement des ponts H parallèles entre les groupements BocNHR, mais aussi des contacts de type Br...Br, S...Br, S...O, O...Br et CH...O. Ces contacts devront être étudiés plus en profondeur ultérieurement avec l'apport d'autres structures cristallographiques pour fin de comparaison.

La voie linéaire pour nous mener au tripeptide cyclique a été choisie au lieu de la voie de cyclooligomérisation, mais ce choix est purement arbitraire. L'ester activé **169** a été utilisé pour réaliser les couplages peptidiques et ceux-ci se sont bien déroulés (schéma 59). Par contre, l'étape d'hydrolyse du trimère **171** a posé problème. La première condition de réaction employée (10 éq NaOH, H₂O, MeOH, 50 °C, 16 h) s'est avérée inefficace et le produit de départ a été majoritairement récupéré. L'utilisation de 10 éq de LiOH dans l'eau et le THF pendant 48 h à température ambiante a donné le même résultat. En plaçant finalement ce mélange à reflux 8 h et ensuite à 40 °C 18 h, on a réussi à obtenir l'acide **172**. Plusieurs extractions à l'éther ont toutefois été nécessaires afin de récupérer tout le produit qui se trouvait dans la phase aqueuse lors du traitement.

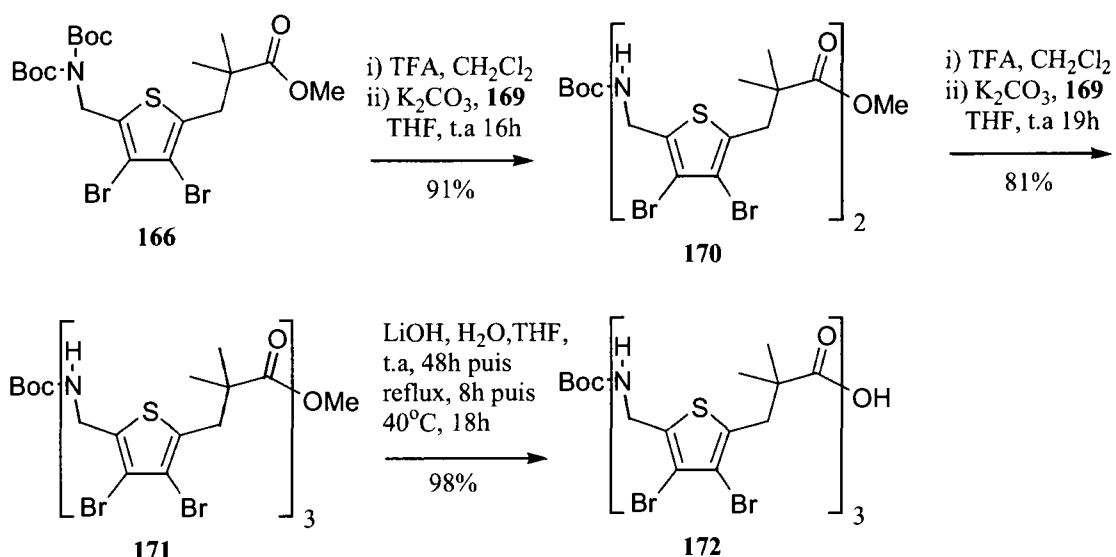


Schéma 59.

L'étape finale de cyclisation a été effectuée en utilisant le HATU comme agent de couplage (schéma 60). Le macrocycle **161** désiré a été, comme prévu, relativement facile à purifier, car celui-ci est plutôt gras et il a d'ailleurs été élué avec 100% d'éther lors de la chromatographie éclair. Il est à noter néanmoins que le produit final n'est que partiellement soluble dans le MeOH et que le THF constitue, quant à lui, un bien meilleur solvant. La recristallisation du composé a d'ailleurs été réalisée par évaporation lente d'un mélange de THF/acétone/CH₂Cl₂.

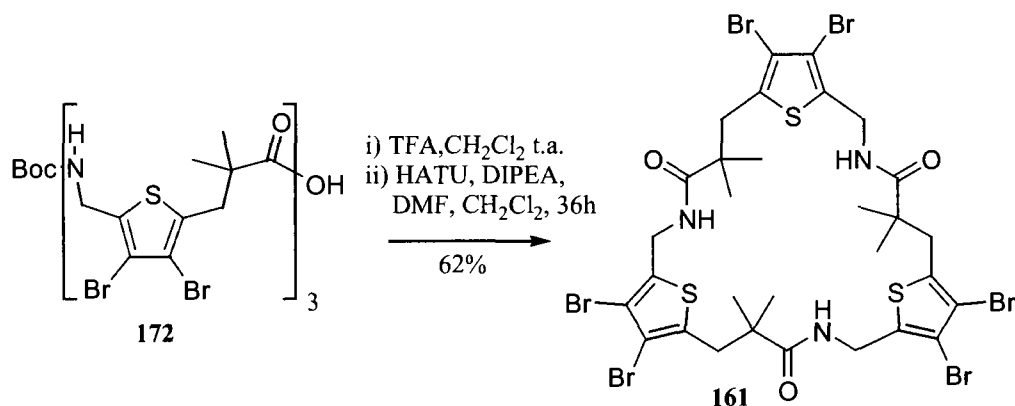


Schéma 60.

Comme nous soupçonnions, l'empilement des cyclopeptides n'a pas été observé étant donné que les ponts H intermoléculaires sont trop distants dans la conformation C_3 symétrique (figure 79). Par contre, la conformation adoptée présente grossièrement l'arrangement particulier décrit précédemment, c'est-à-dire celui ayant tous les atomes de soufre pointant vers l'intérieur du macrocycle et tous les atomes de bromes pointant vers l'extérieur de ce dernier (figure 82). Ces informations cristallographiques nous font croire que l'absence de la fonction *gem*-diméthyle pourrait permettre aux macrocycles de s'empiler en ayant les bromes sur les côtés des tubes.

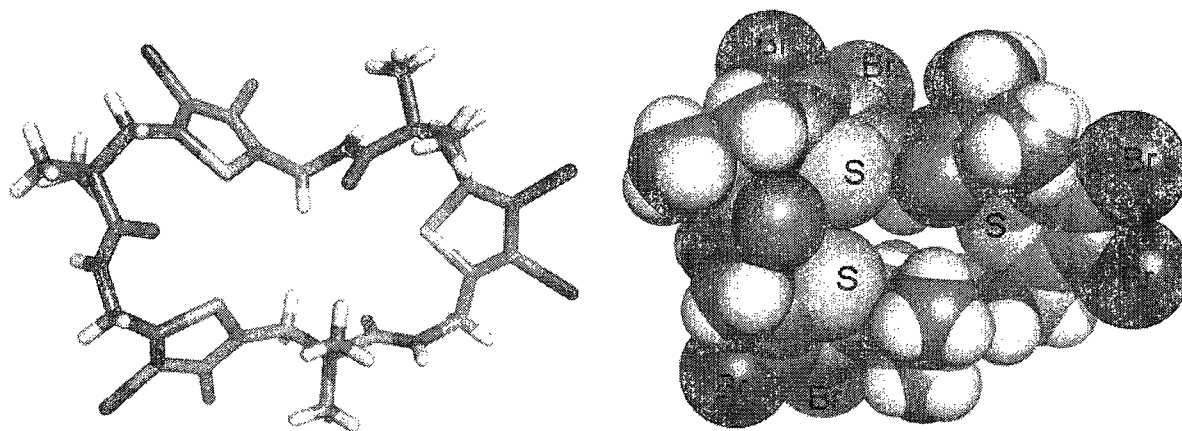


Figure 82. Structure cristalline du ζ -cyclopeptide **161** comportant une fonction thiophène.

Nous nous sommes donc tournés vers l'étude de nos «leviers synthétiques bromés». Le monomère ester **167** a été choisi pour faire un essai préliminaire. Un couplage utilisant le $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ comme catalyseur a donc été effectué sur celui-ci (schéma 61).¹⁶⁹ Les produits de disubstitution **173** et de monosubstitution **174** ont été obtenus, mais avec de faibles rendements. Une optimisation des conditions de réaction serait souhaitable pour le futur (pour l'instant, un seul essai a été effectué).

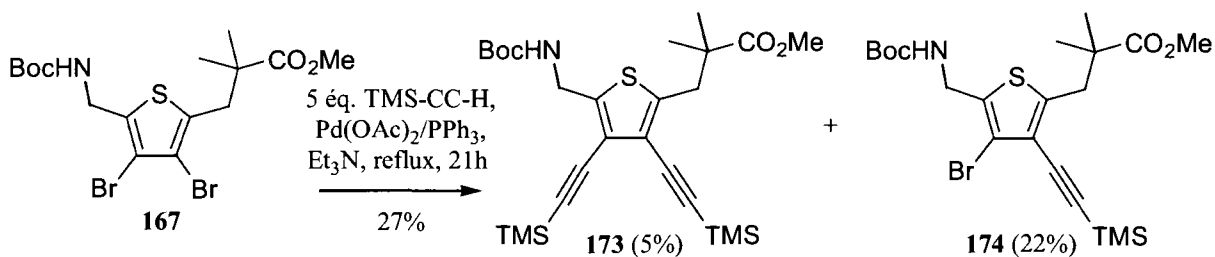


Schéma 61.

D'un autre côté, un point positif à tirer de cette réaction, c'est qu'un seul produit de monosubstitution a été isolé. En effet, le produit **174** possède le groupement TMS du côté de l'ester selon les études NOESY (figure 83). Aucun produit **175** n'a été détecté parmi les fractions de la chromatographie éclair. Cela peut constituer un avantage au niveau synthétique (*vide infra*).

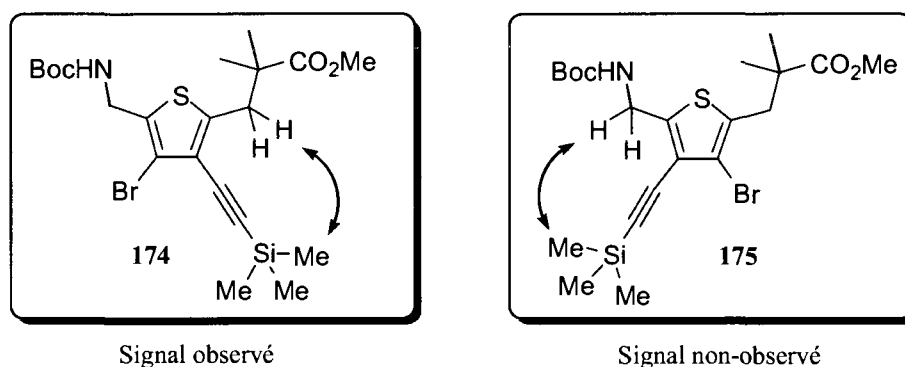


Figure 83. Signal NOESY caractéristique permettant d'affirmer que le produit de monosubstitution obtenu lors de la réaction du schéma 61 est bel et bien le composé **174** et non le composé **175**.

Un aspect important à noter ici, c'est que les dérivés obtenus jusqu'à maintenant nous permettent d'envisager la possibilité de préparer un nouveau macrocycle original : le TTC (TriThienoCyclone) **176** (figure 84). Celui-ci, rigide et très légèrement incurvé (par calcul semi-empirique AM1), aura sans doute la possibilité de s'empiler, puisque les amides sont parallèles à l'axe C_3 . Toutefois, la présence des groupements méthyles risque de nuire à l'établissement de bons ponts H. La version n'ayant pas de *gem*-diméthyle est par conséquent à considérer dans nos travaux futurs.

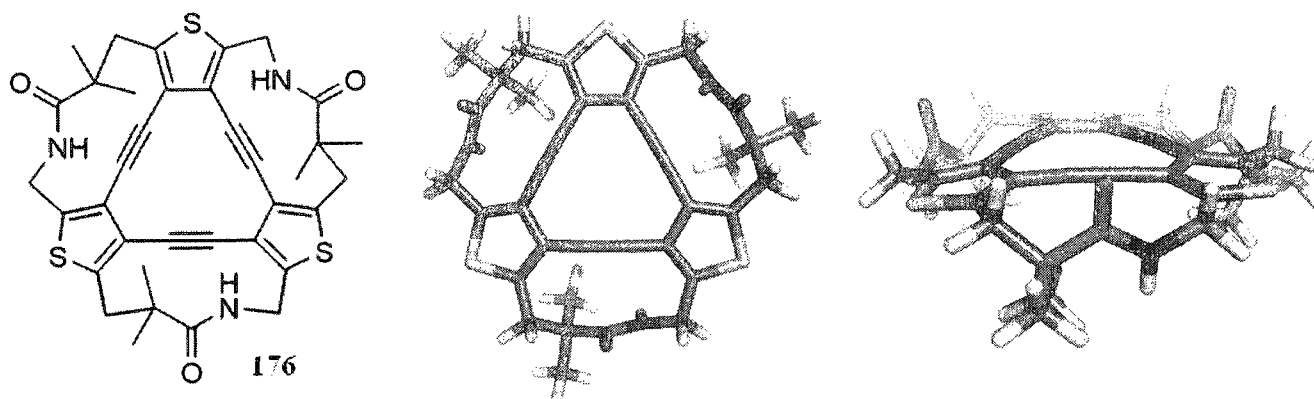


Figure 84. Structure du TTC **176** avec la représentation en bâton vue du dessus et vue de profil.

Du point de vue synthétique, un composé comme **176** pourrait être obtenu via la réaction du cyclopeptide **161** avec l'acétylène gazeux (schéma 62). La littérature rapporte un exemple de ce genre de réaction (schéma 63), mais en version intermoléculaire et avec des iodures au lieu des bromes.¹⁷⁰

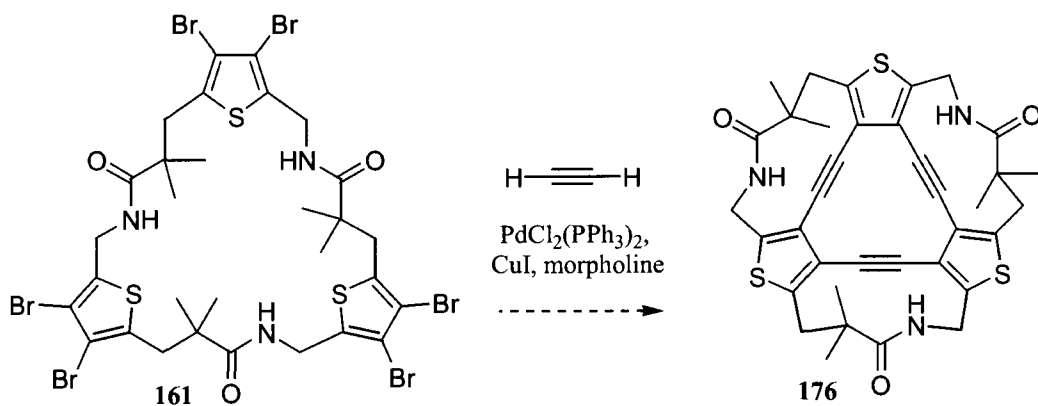


Schéma 62.

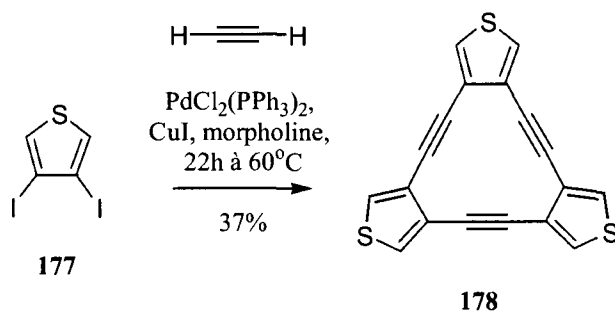


Schéma 63.

Une alternative serait d'essayer de faire le couplage de type Sonogoshira sur un précurseur linéaire trimérique comme celui du schéma 64 (composé **180**). Ce dernier pourrait être obtenu grâce à notre produit de monosubstitution **174**. La première étape de cette séquence a d'ailleurs déjà été effectuée. Il resterait donc à poursuivre cette voie pour vérifier si on peut oui ou non avoir accès au produit désiré.

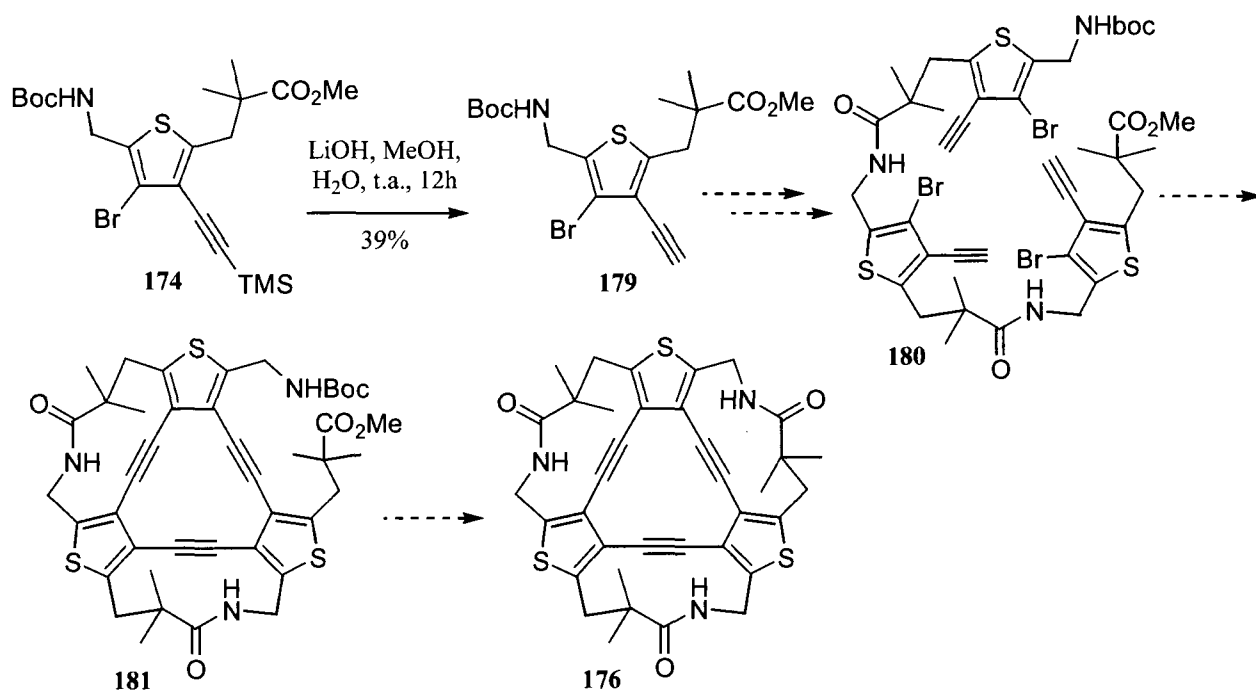


Schéma 64.

Abordons à présent un autre aspect de ce projet : la formation des dérivés n'ayant pas le groupement *gem*-diméthyle en alpha du groupe carbonyle. En effet, maintenant que la méthodologie pour préparer les macrocycles thiophéniques a été développée, il reste à vérifier s'il est possible de remplacer le groupe *gem*-diméthyle par d'autres groupements.

D'abord, le monomère **183** ayant un CH₂ à cette position a été préparé par Nidia Noël (schéma 65).¹⁷¹ La formation du malonate **182** suivie de sa décarboxylation avec les conditions de Krapcho¹²¹ s'est avérée être une méthode relativement efficace, mais le rendement de la seconde étape reste à optimiser.

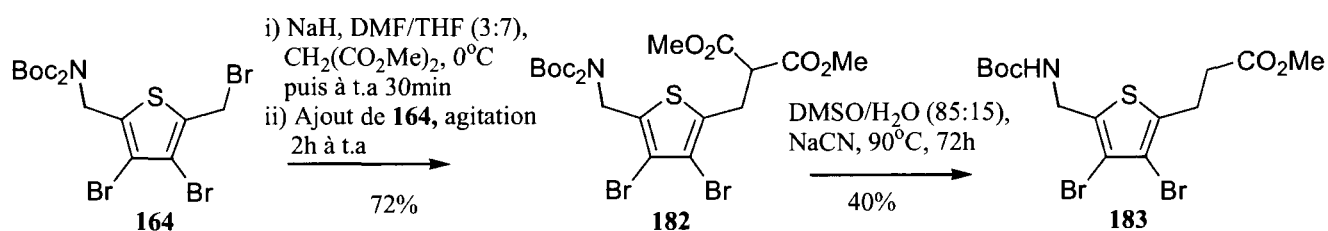


Schéma 65.

La voie avec la sulfone a également été explorée rapidement (schéma 66), mais avec un succès moindre. En effet, il semble que la réduction avec l'amalgame de sodium cause problème. Le composé **185** a été isolé, ce qui nous permet de dire que les atomes de brome sur le noyau aromatique peuvent se faire substituer par des atomes d'hydrogène dans ces conditions de réactions. La régiochimie de substitution de **185** n'est toutefois pas connue pour le moment. Une étude NOESY nous permettrait d'accéder à cette information éventuellement.

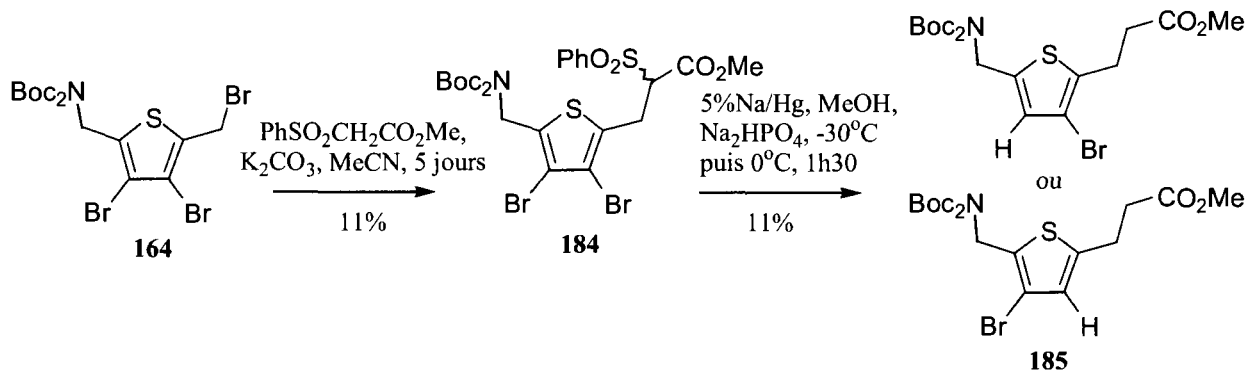


Schéma 66.

Une version chirale a aussi été élaborée¹⁷² en utilisant l'auxiliaire de Evans **186** (schéma 67).¹⁷³ Cependant, nous nous sommes aperçus que le synthon **187**¹⁷⁴ est instable dans les conditions de réaction et reforme l'oxazolidinone **186** de départ. Cela explique probablement le rendement faible que nous avons obtenus lors de l'alkylation énantiosélective nous menant à **188** et aussi la formation de **189** comme impureté. Le choix d'un synthon plus stable que **187** ou l'optimisation des conditions de réactions sera à considérer sérieusement à l'avenir.

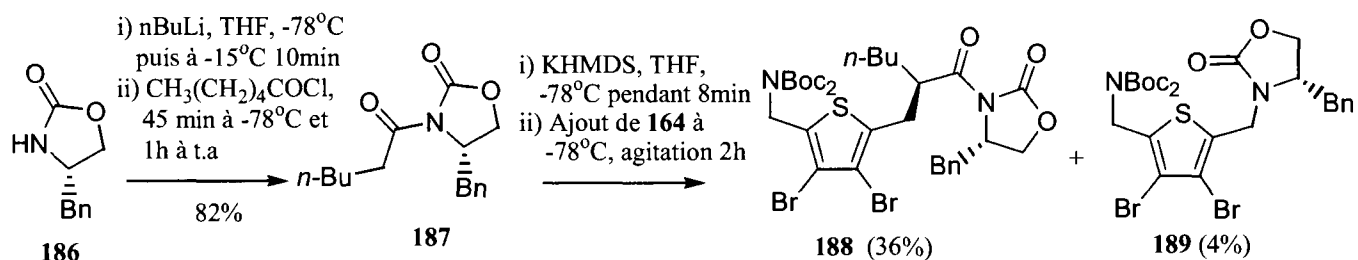


Schéma 67.

Le composé **188** a tout de même été hydrolysé pour vérifier si l'acide aminé monoprotégé **190** correspondant pouvait être obtenu via cette méthode (schéma 68). Ce dernier l'est effectivement et avec un bon rendement.

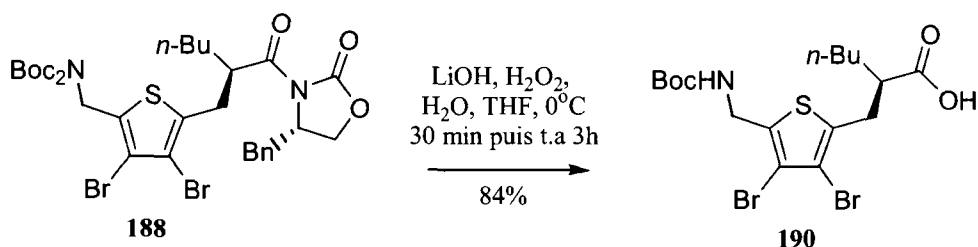


Schéma 68.

Il restera donc à compléter ces synthèses afin d'obtenir les macrocycles finaux respectifs (**191** et **192**). Ces macrocycles, contrairement à leur homologue diméthylé, ont théoriquement la chance de former des ponts H assez forts avec une distance approximative de 2.0 Å, générant à notre avis des empilements beaucoup plus stables (figure 85 et 86).

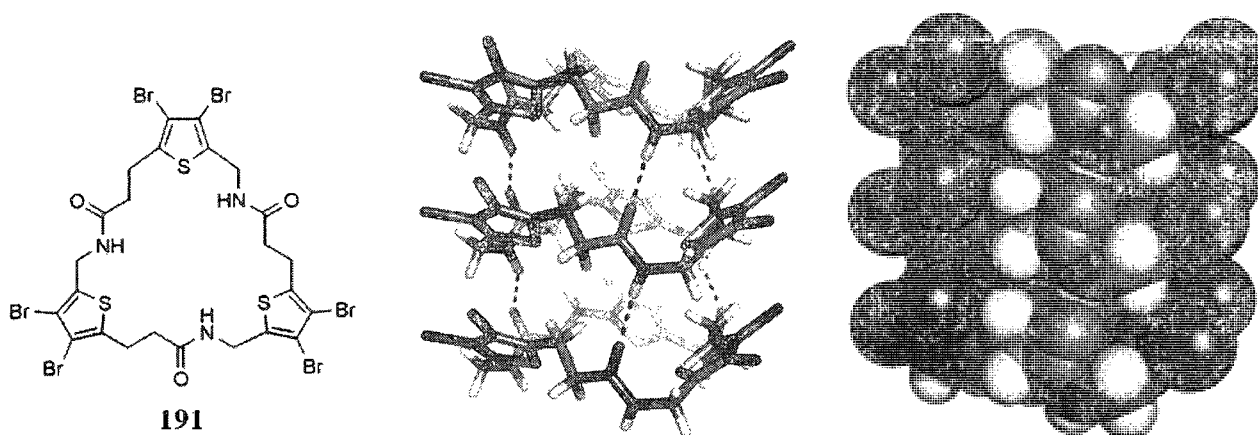


Figure 85. Calcul AM1 de l'empilement du macrocycle thiophénique **191** ayant un groupement CH₂ en alpha du carbonyle.

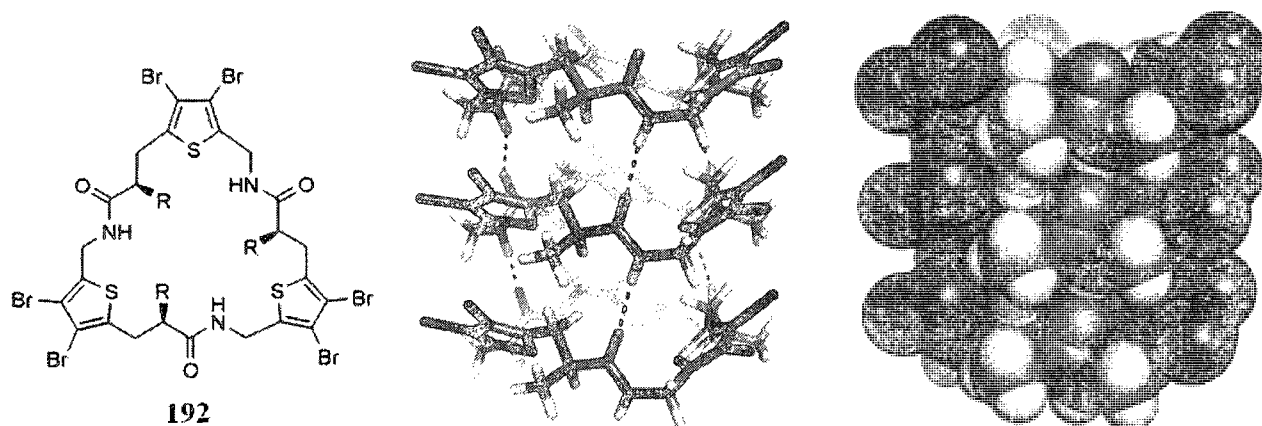


Figure 86. Calcul AM1 de l'empilement du macrocycle thiophénique **192** ayant un centre chiral en alpha du carbonyle (le groupement R est représenté ici par un méthyle).

CHAPITRE 2 : NANOTUBES ORGANIQUES FORMÉS PAR AUTOASSEMBLAGE DE TRIBENZOCYCLYNES COMPORTANT DES AMIDES LATÉRAUX

2.1. Introduction

Outre la stratégie d'empilement de cyclopeptides discutée au chapitre précédent, on peut facilement imaginer qu'un macrocycle non peptidique suffisamment rigide et plat portant des chaînes latérales (avec des fonctions propices à l'établissement de ponts H) a aussi le potentiel de réaliser une structure tubulaire (figure 87).

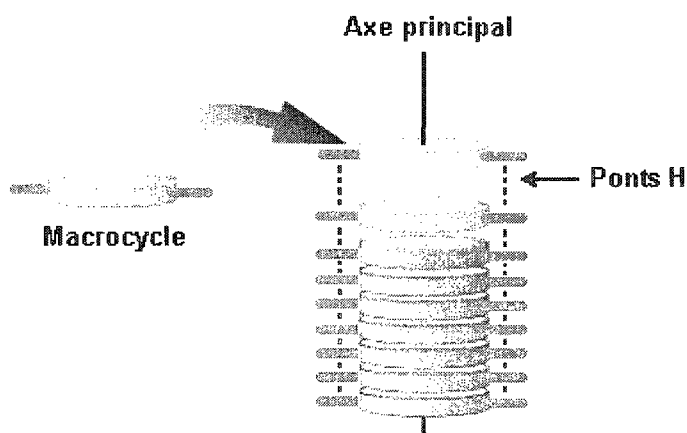


Figure 87. Autoassemblage de macrocycles : formation théorique de nanotubes organiques stabilisés par les interactions hydrogènes des chaînes latérales.

L'utilisation de chaînes latérales comportant des fonctions amides a d'ailleurs permis de réaliser la formation de nanofils via l'autoorganisation de noyaux aromatiques trisubstitués en positions 1,3,5 (figure 88a)¹⁷⁵ ou via celle de cyclohexanes trisubstitués aux mêmes positions (figure 88b).¹⁷⁶

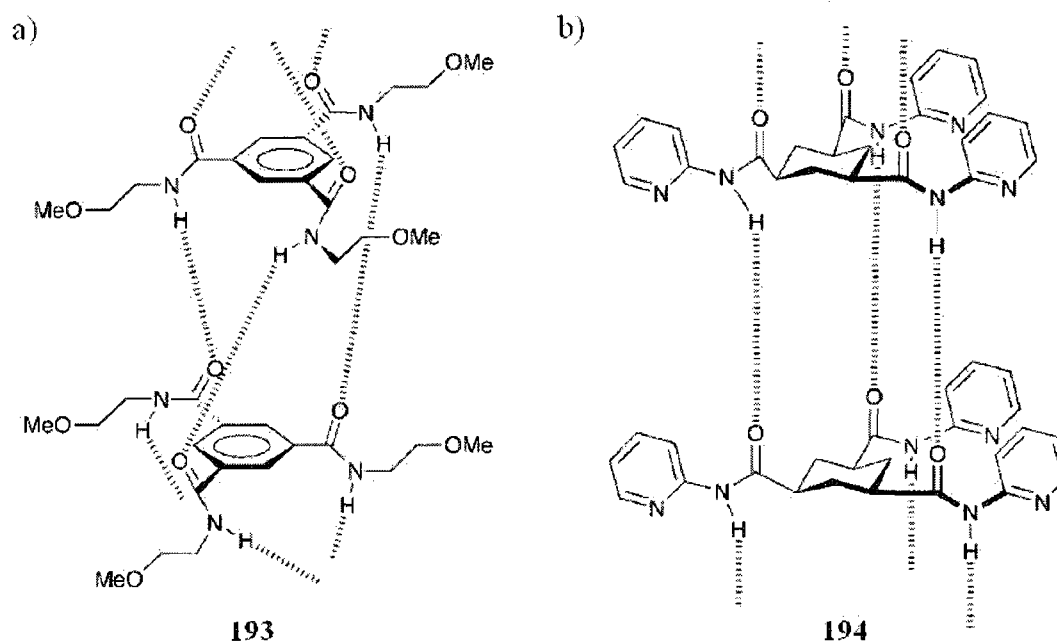


Figure 88. Formation théorique de nanofils organiques stabilisés par les interactions hydrogènes des amides latéraux: autoassemblage de cycles trisubstitués ayant comme squelette de base a) un noyau aromatique¹⁷⁵ b) le cyclohexane¹⁷⁶

Étonnamment toutefois, au meilleur de nos connaissances, aucun macrocycle ayant des fonctions amides comme chaîne latérale n'a été synthétisé et utilisé à ce jour pour former des nanotubes. Nous avons donc pensé à adapter cette stratégie pour les macrocycles rigides et conjugués de type TBC (TriBenzoCyclyne) dont le squelette de base est illustré à la figure 89.

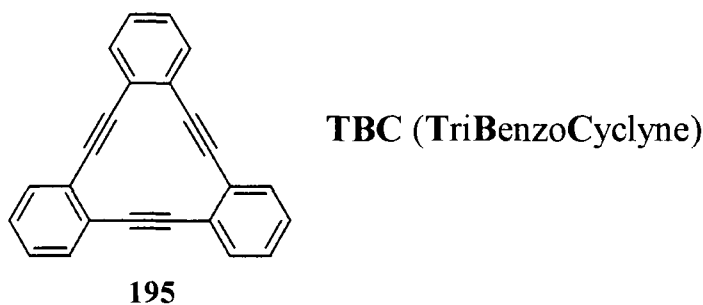


Figure 89. Squelette de base des TBC (TriBenzoCyclyne).

Ce squelette possède un système conjugué antiaromatique planaire unique avec une cavité pouvant accommoder des métaux de transitions comme le Cu(I)¹⁷⁷ ou le Ni(0).¹⁷⁸ Plusieurs complexes organométalliques ont ainsi été fabriqués à partir des TBC dans le but d'en étudier la structure et/ou les propriétés optiques et électroniques.¹⁷⁹

Toutefois, dans notre cas, nous sommes davantage intéressés par le caractère «versatile» qui pourrait découler de la synthèse d'un TBC fonctionnalisé. En effet, advenant qu'un triester comme **196** puisse être préparé en grande quantité, nous pourrions avoir en main un précurseur de choix nous permettant d'obtenir à notre guise divers types d'amides en périphérie du macrocycle (schéma 69).

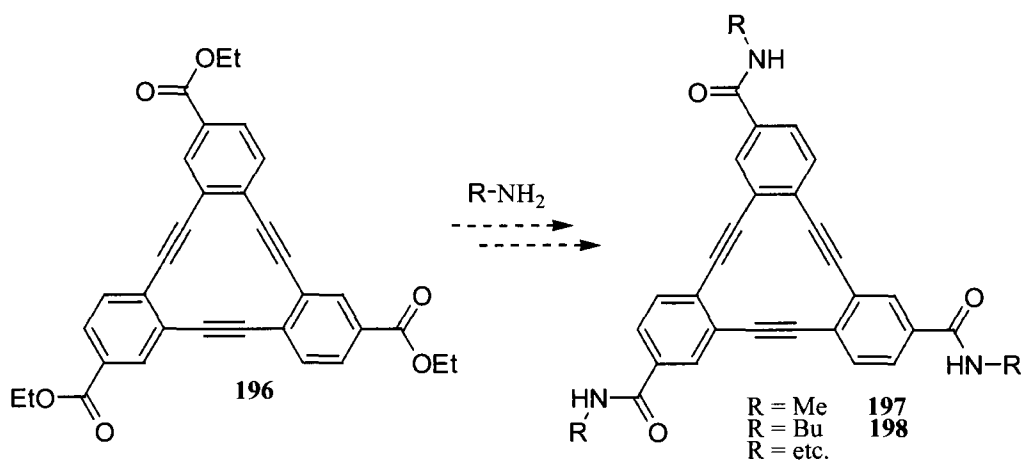


Schéma 69.

Cette capacité de moduler la nature des amides pourrait nous permettre de former maintes structures tubulaires suite à l'empilement des divers macrocycles obtenus. Un exemple d'un tel empilement est illustré à la figure 90.

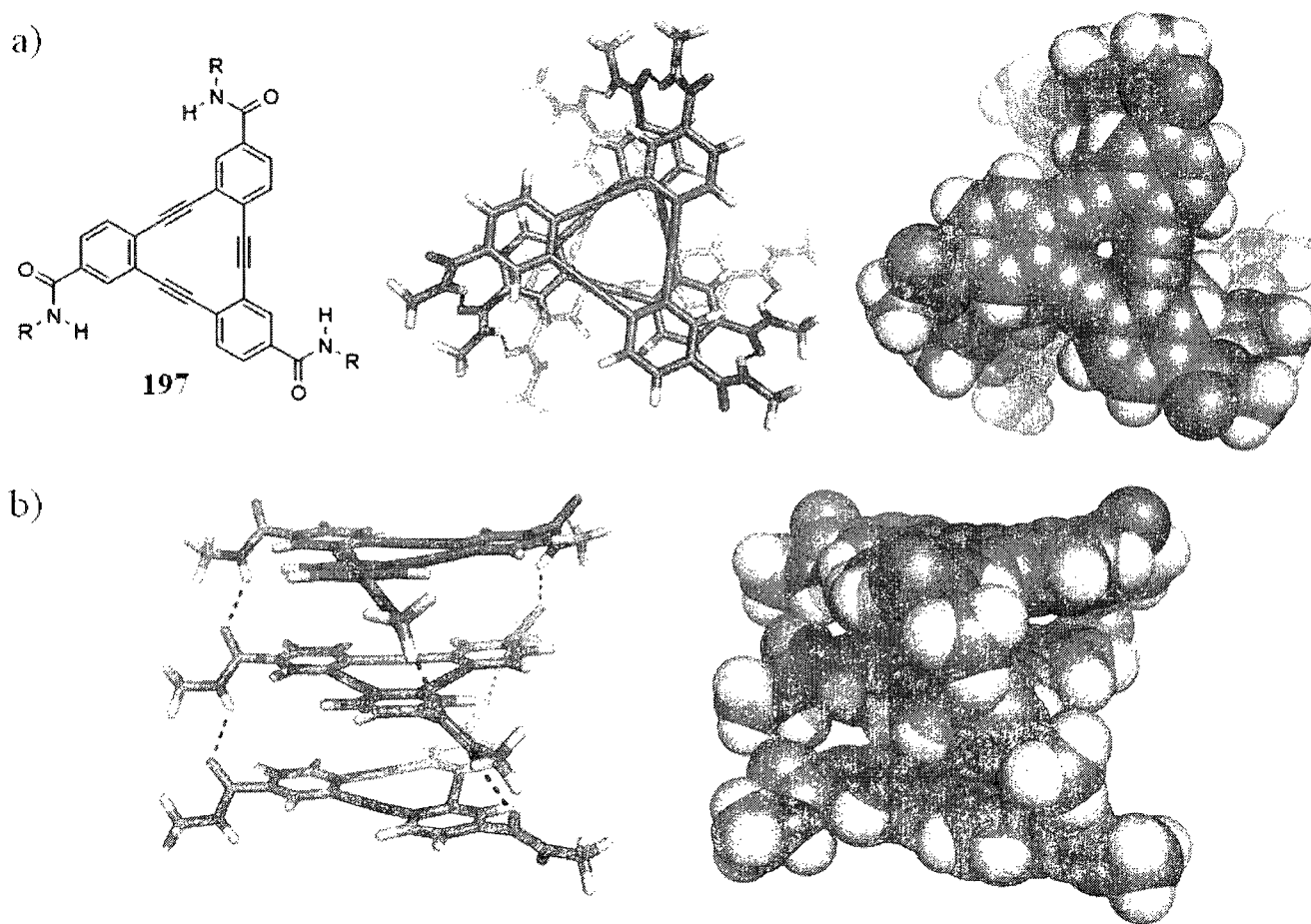


Figure 90. Calcul AM1 de l'empilement du TBC **197** (R = Me) comportant des amides comme chaînes latérales a) vue de dessus b) vue de profil.

2.2. Synthèse des TBC

Nous avons d'abord imaginé accéder au triester **196** par une cyclooligomérisation d'un iodo alcyne **199** (schéma 70). Un couplage du type Stephens-Castro peut théoriquement nous permettre d'arriver à cette fin. Ce type de couplage a par ailleurs déjà été exploité pour la synthèse des TBC (schéma 71).¹⁸⁰ Le rendement plus élevé pour le TBC **202** est expliqué par un effet ortho-directeur d'un groupement méthoxy.¹⁸¹

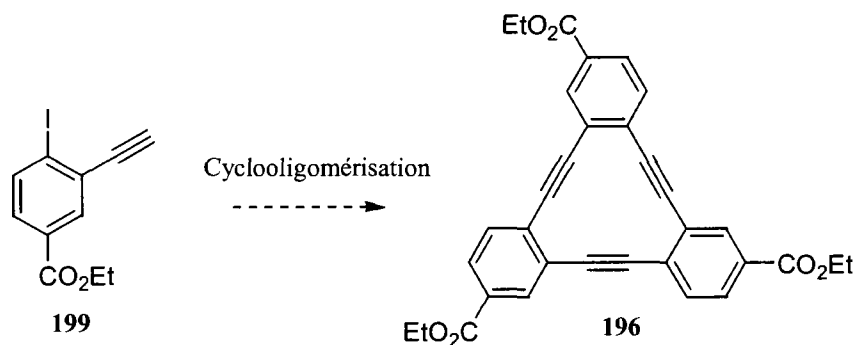


Schéma 70.

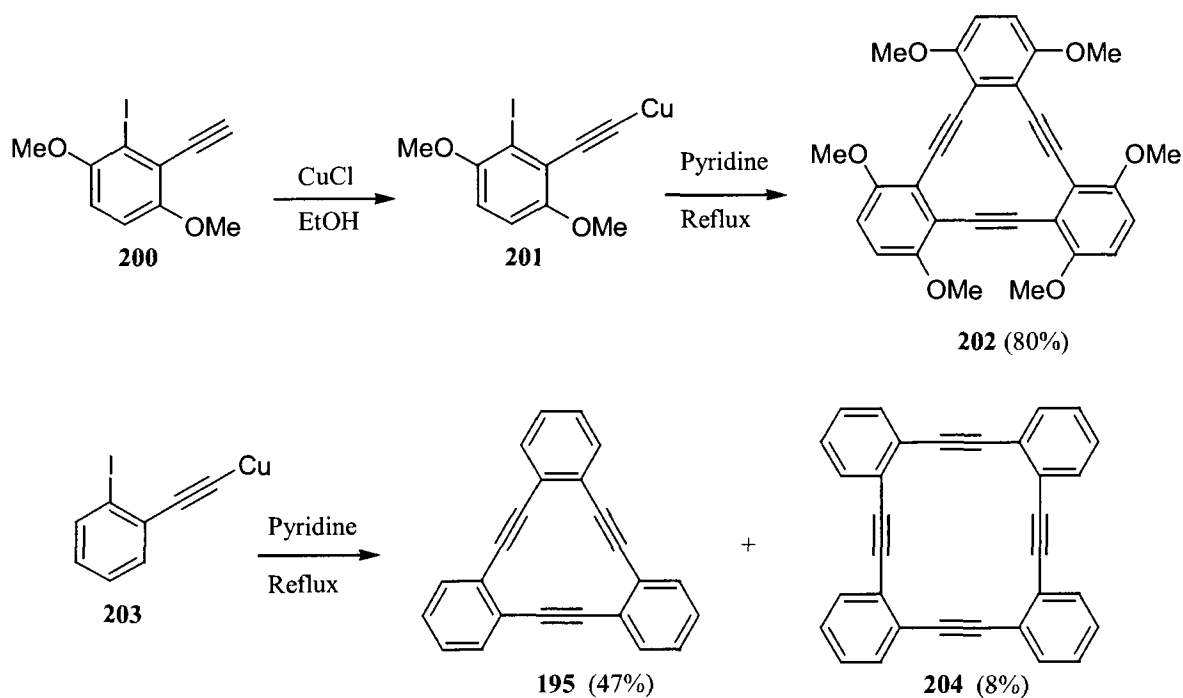


Schéma 71.

Le monomère **199** a pu être synthétisé à partir de l'amino ester **205** disponible commercialement (schéma 72).¹⁸² L'iode a d'abord été introduit en ortho de la fonction aniline par une simple procédure d'iodation à l'aide d'un équivalent de I₂. L'aniline **206**¹⁸³ a ensuite été transformée en triazène **207**. Cette fonction triazène¹⁸⁴ est utilisée pour masquer les iodures d'aryles.¹⁸⁵ En effet, après l'introduction de l'alcyne protégé grâce à un couplage au palladium (**207**→**208**),¹⁸⁶ on a pu générer l'iodure **209** à partir du triazène **208** en utilisant de l'iodométhane sous pression.¹⁸⁶ On a finalement déprotégé l'alcyne **209** grâce au TBAF pour obtenir le produit désiré **199** dans un rendement global de 33% pour les 5 étapes.

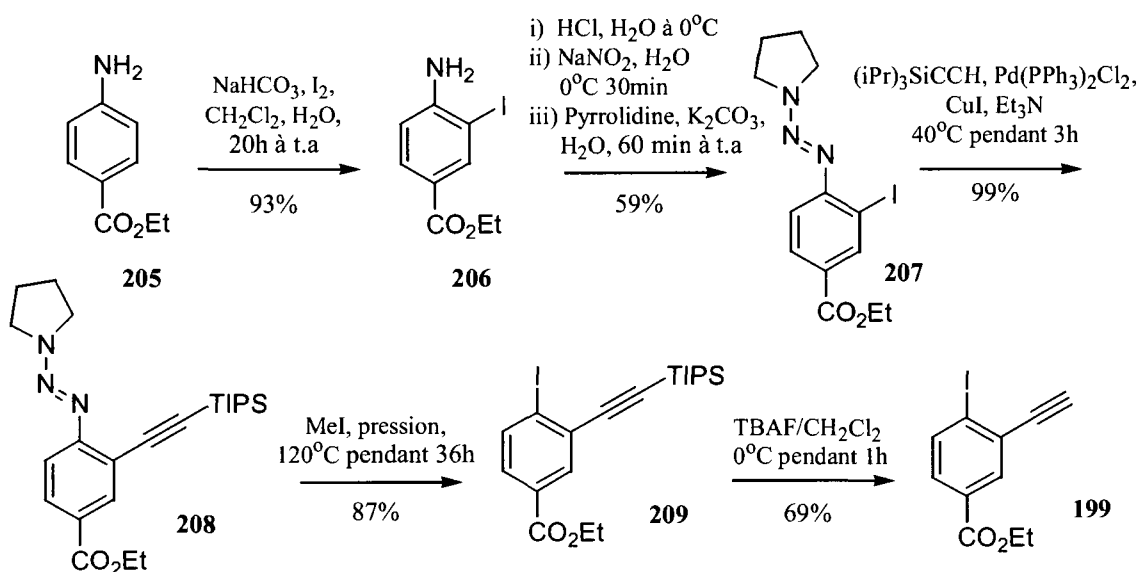


Schéma 72.

Les essais de cyclooligomérisation n'ont toutefois pas été concluants. Hélène DeSève, étudiante en projet d'étude dans les laboratoires du professeur Dory, a utilisé les conditions de Stephens-Castro et elle a obtenu principalement le produit d'homocouplage **210** (schéma 73). Lors d'un essai de cyclisation avec les conditions de Sonogashira (schéma 74), elle a détecté en spectrométrie de masse la présence du trimère cyclique **196** désiré. Un travail minutieux de purification par plaque préparative m'a permis d'isoler un maigre 1% du macrocycle en question à partir du produit brut qu'elle avait obtenu.

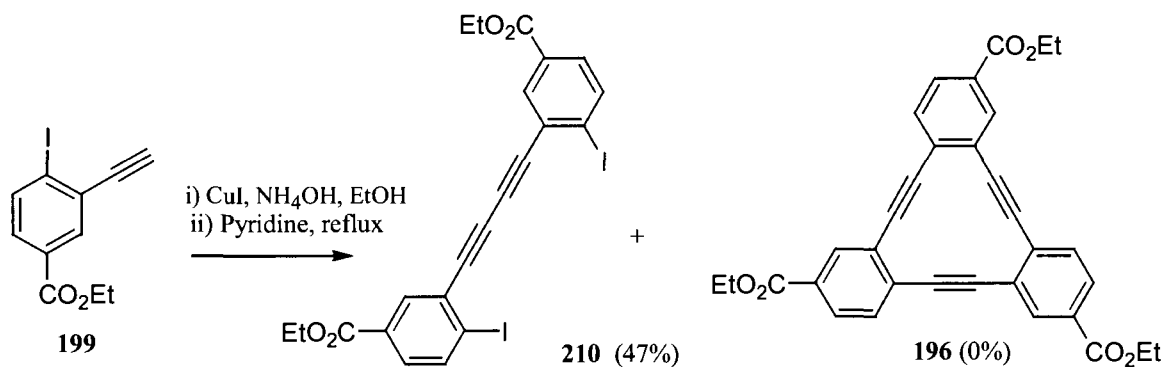


Schéma 73.

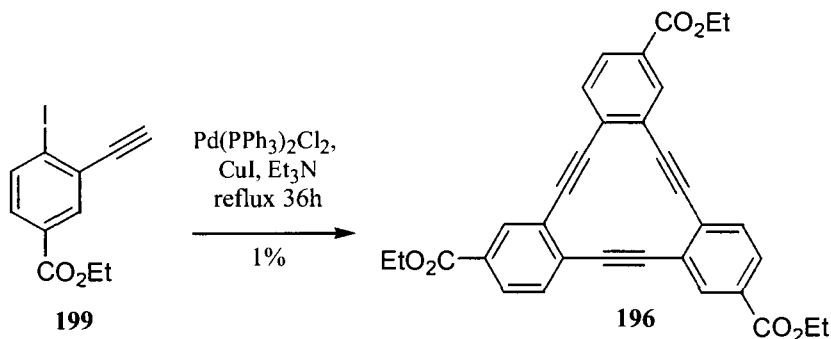


Schéma 74.

Nous avons alors décidé de réaliser la voie linéaire pour vérifier si le problème provenait de l'oligomérisation ou de la cyclisation en tant que telle (schéma 75). Via une série de couplages au palladium et de clivages des groupements protecteurs (TIPS et triazène), nous avons réussi à obtenir le précurseur de cyclisation **216**. Malheureusement, un rendement très faible a été obtenu dans les conditions de Sonogashira pour la formation du macrocycle malgré une addition lente de **216** afin de favoriser la cyclisation et non la polymérisation. Plusieurs autres taches sur la CCM ont été observées

sans pour autant que leur nature ne soit déterminée puisqu'elles ne correspondaient pas au produit désiré 196.

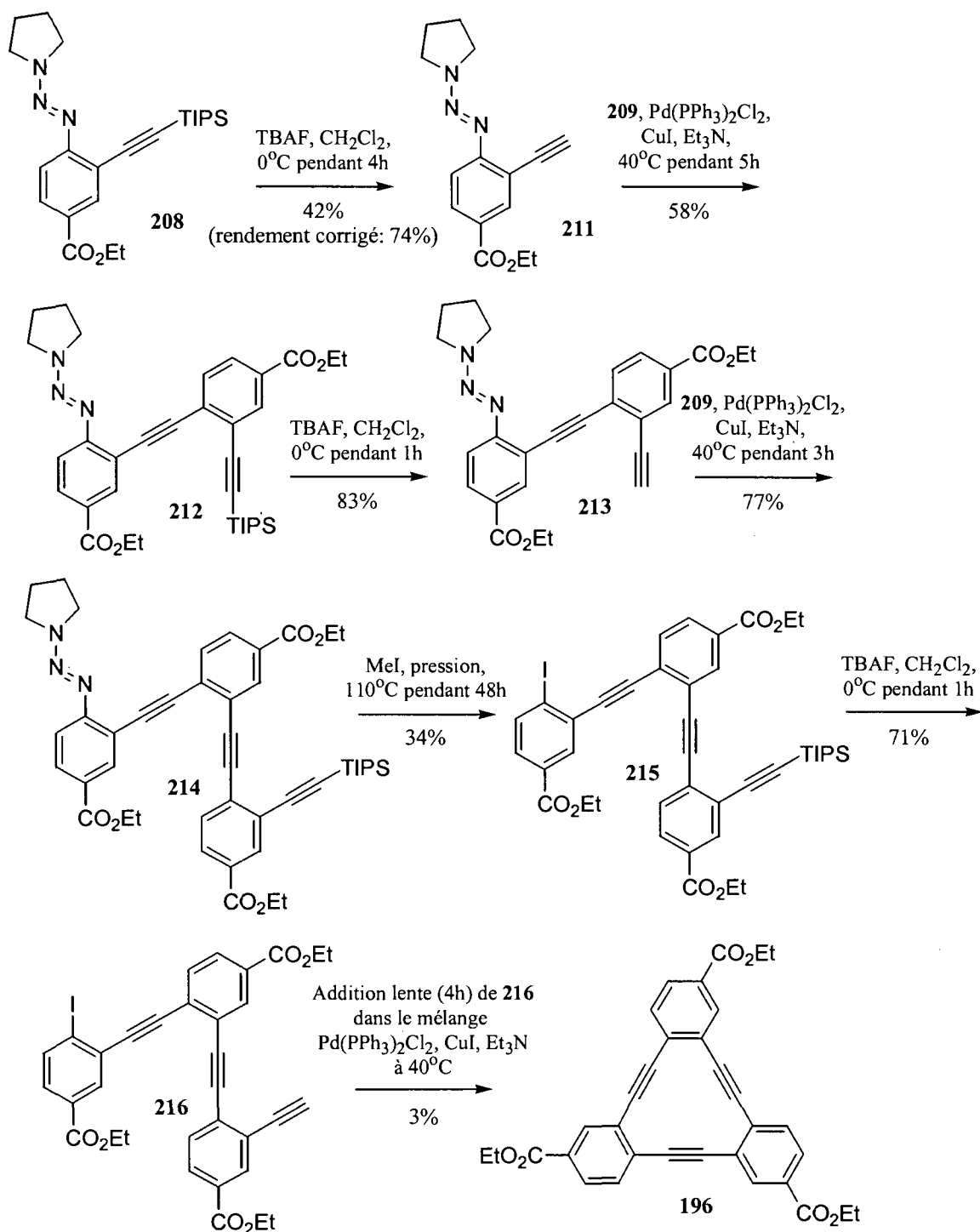


Schéma 75.

Comme la cyclisation de ce type de substrat semblait poser problème, ce projet a été mis de côté au profit des autres projets contenus dans cette thèse. Néanmoins, dans le but d'obtenir un composé final avec des liens amides, nous avons réalisé la synthèse du dérivé **197** (schéma 76). Malheureusement, nous n'avons pas été en mesure de former des monocristaux de qualité à partir de la faible quantité de matériel fabriqué.

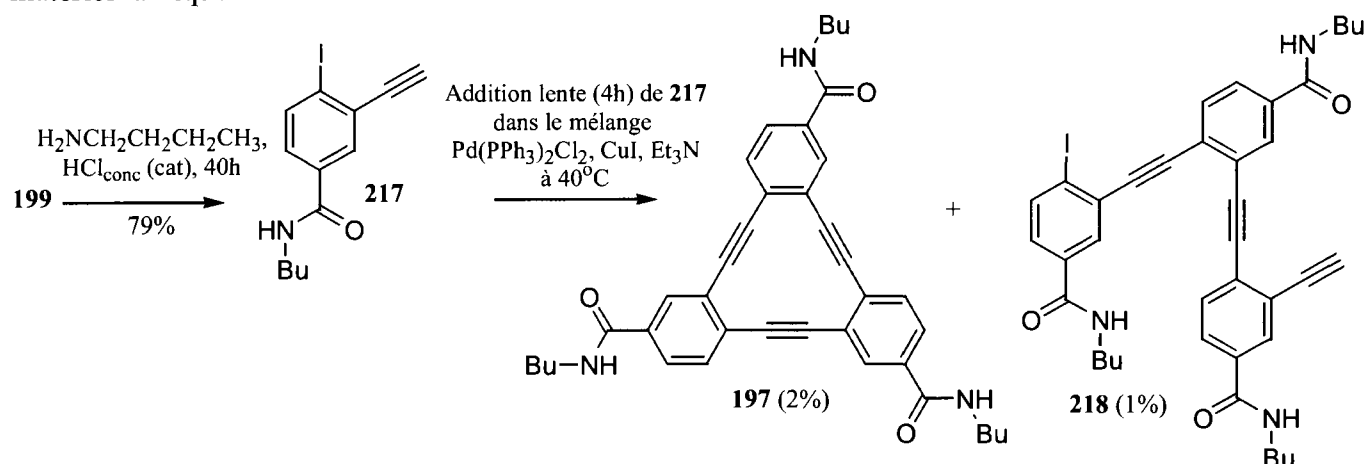


Schéma 76.

Actuellement, si nous avons à faire renaître un projet similaire, nous aurions une préférence pour la formation de déhydrobenzo[14]annulène. En effet, ce type de macrocycle aromatique s'est avéré être intéressant sous l'aspect de la polymérisation topochemique discutée au chapitre précédent. Dans un article écrit par Vollhardt et Youngs en 1995, une telle polymérisation a eu lieu à partir du déhydrobenzo[14]annulène **220**, lui-même obtenu à partir du précurseur linéaire **219** (schéma 77).¹⁸⁷

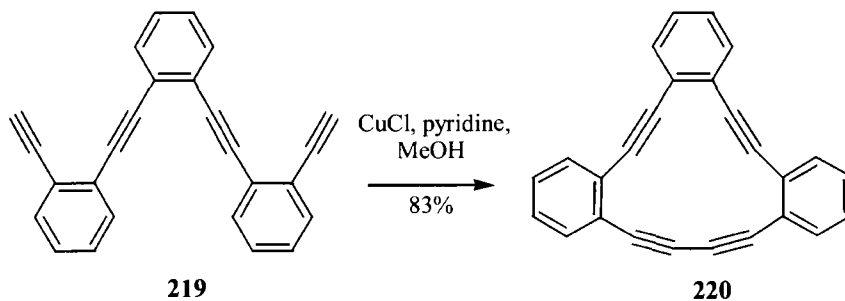


Schéma 77.

Nous pourrions envisager d'accéder à des déhydrobenzo[14]annulènes substitués à partir de **209** et du diyne **221**¹⁸⁸ par exemple (schéma 78).

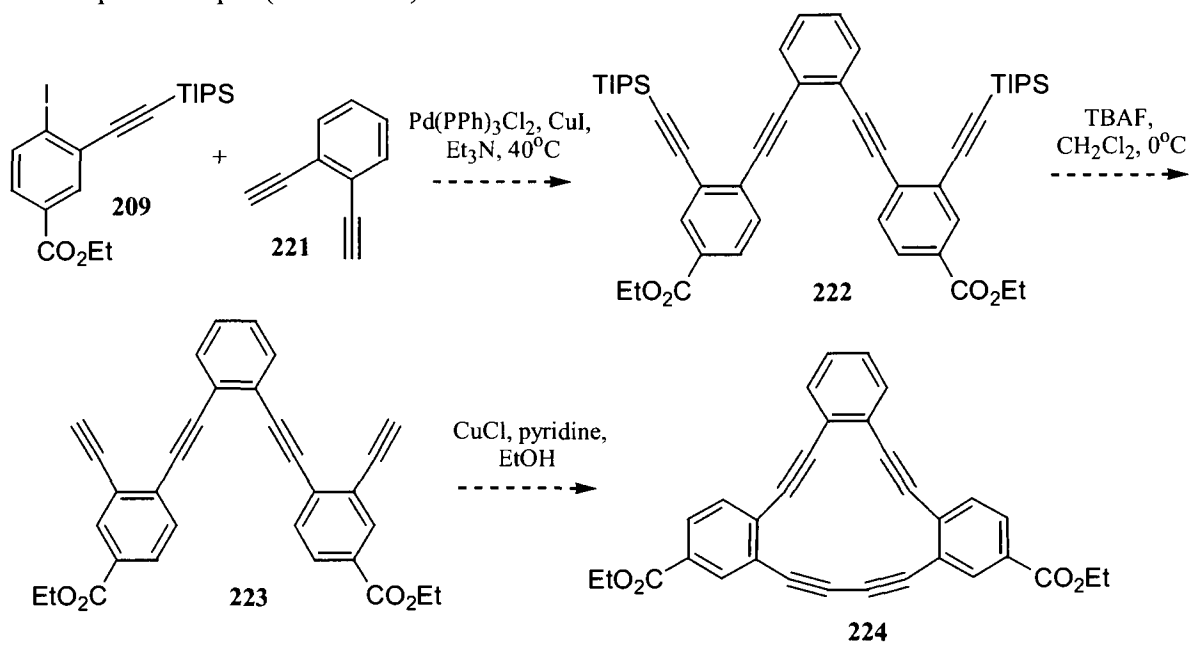


Schéma 78.

CHAPITRE 3 : CAPSULES MOLÉCULAIRES FORMÉES PAR AUTOASSEMBLAGE DE BENZENES HEXASUBSTITUÉS DE SYMÉTRIE C_3 COMPORTANT DES LACTAMES

3.1. Introduction

Les phénomènes d'encapsulation ont depuis longtemps passionné les chimistes. Deux grandes classes de molécules peuvent induire ces phénomènes en chimie supramoléculaire : les clathrands et les cavitands.²²

Les clathrands correspondent aux molécules «hôtes» qui, à l'état solide ou cristallin, présentent des cavités extramoléculaires qui englobent complètement des «invités».¹⁸⁹ La glace est un clathrand naturel, car il peut emprisonner le chlore, le méthane, l'hydrogène, etc.¹⁹⁰ Le professeur James Wuest de l'Université de Montréal s'intéresse pour sa part à la synthèse de tectons, des composés qui réalisent des liaisons intermoléculaires spécifiques et directionnelles, créant ainsi un réseau tridimensionnel prévisible et bien défini (figure 91).¹⁹¹ Ce réseau peut contenir des espaces vides allant parfois jusqu'à 75% du volume total, ce qui permet éventuellement l'inclusion de composés et, le cas échéant, l'appellation de clathrand lui est réservé.

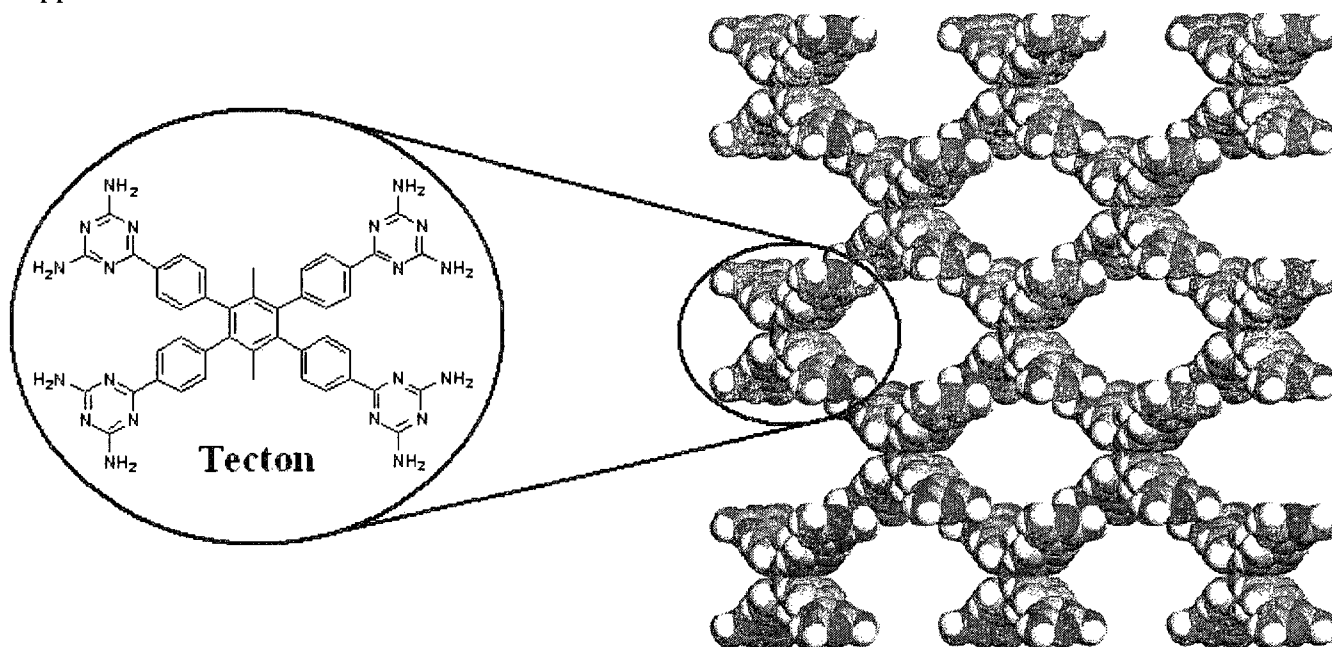


Figure 91. Exemple d'un tecton synthétisé par le groupe du professeur Wuest.¹⁹²

Les cavitands et leurs dérivés, quand à eux, sont des molécules hôtes ou des agrégats moléculaires possédant une cavité autant en solution qu'à l'état solide.¹⁹³ Les molécules de la figure 92, dont la géométrie présente une courbure intrinsèque, sont souvent utilisées comme cavitands ou comme précurseurs de «contenants» plus complexes.

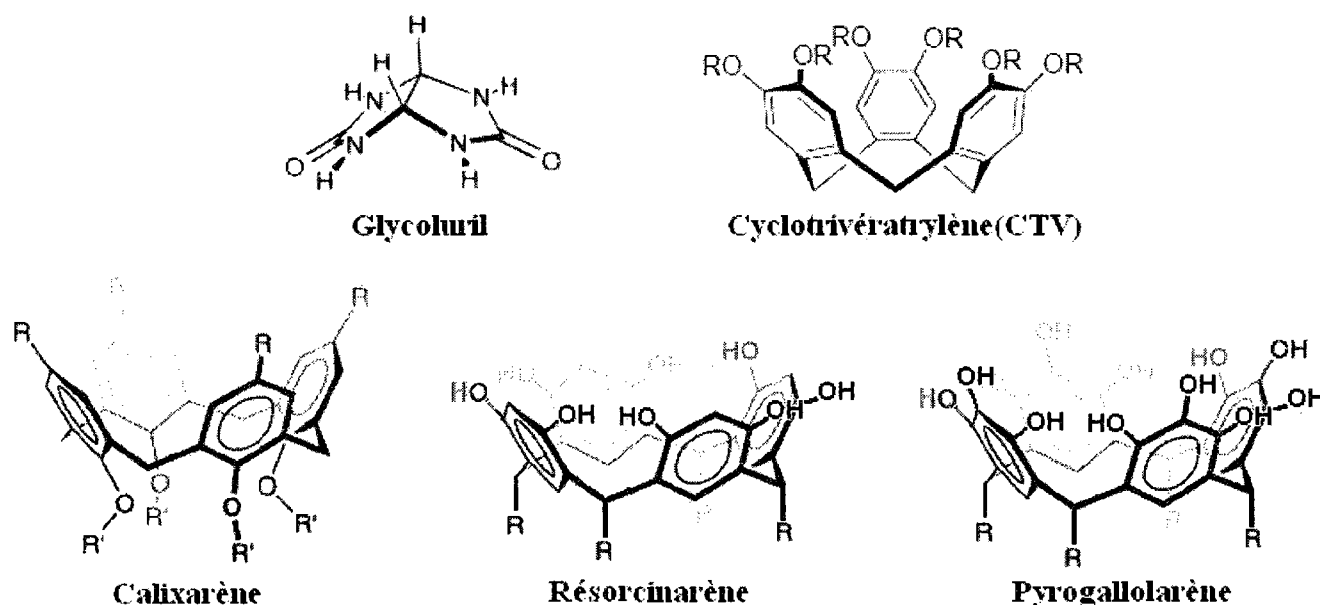


Figure 92. Molécules concaves qui servent régulièrement à l'élaboration de cavitands simples, de capsules moléculaires ou d'hémicarcérands et de carcérands.

En effet, des modifications appropriées sur ces squelettes incurvés permettent de former de plus gros assemblages grâce à l'établissement de forces faibles entre plusieurs unités constitutives. Ce type d'architecture supramoléculaire génère des entités creuses relativement sphériques baptisées capsules moléculaires (figure 93b).¹⁹⁴ Des assemblages permanents (hémicarcérands et carcérands)¹⁹⁵ peuvent également être créés si ce sont plutôt des liens covalents qui font la jonction entre les fragments moléculaires. La différence entre hémicarcérands (figure 93c) et carcérands (figure 93d) réside respectivement en leur capacité à encapsuler de façon permanente ou non les molécules invitées.

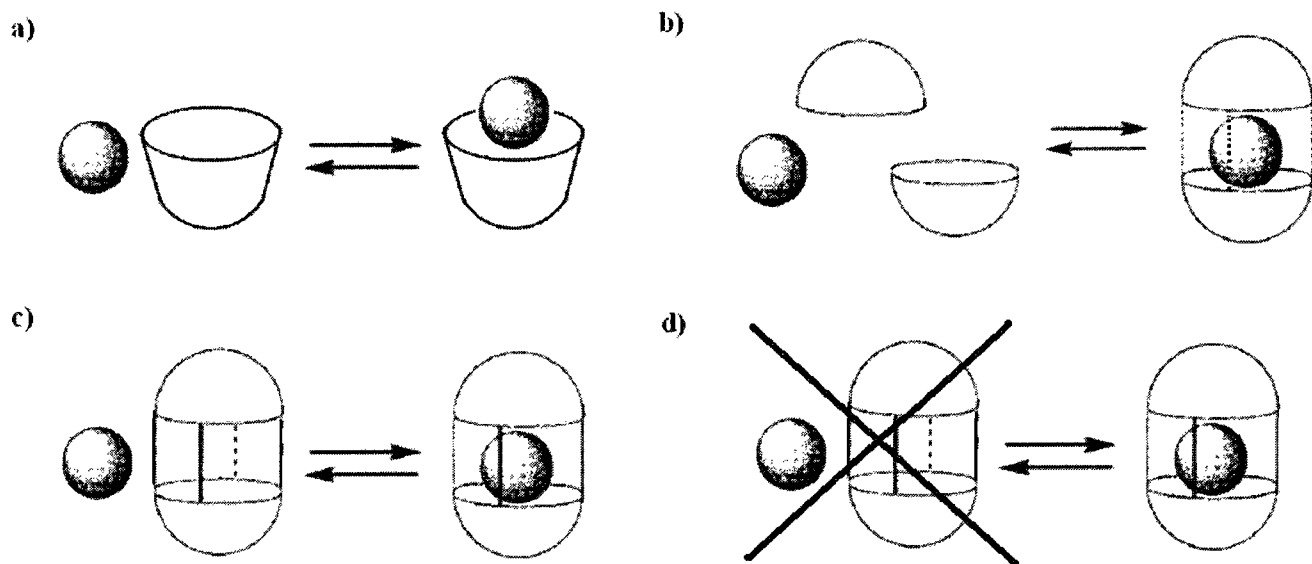


Figure 93. Distinction entre les a) cavitands simples, b) les capsules moléculaires, c) les hémicarcerands et les d) carcérands.

L'attrait principal pour la formation des capsules moléculaires provient de la possibilité qui s'offre à nous de créer des cavités globulaires dynamiques avec lesquelles on peut étudier les phénomènes de reconnaissance moléculaire, d'encapsulation, de transport et de catalyse. L'utilisation efficace d'un maximum d'information dans une structure à complexité minimale est une leçon commune tirée de la nature. Les capsides virales¹⁹⁶ et les structures quaternaires de bon nombre de protéines¹⁹⁷ en sont des exemples classiques.

L'une des toutes premières observations de capsule moléculaire formée par ponts H a été faite par Aoyama en 1992.¹⁹⁸ Ce sont cependant les travaux d'envergure du professeur Julius Rebek qui ont eu le plus d'impact. Il s'est imposé dans la littérature comme le leader dans ce domaine. Les unités qu'il a utilisées comme briques moléculaires sont des plus variées et s'emboîtent entre elles de manière on ne peut plus originale (figure 94).

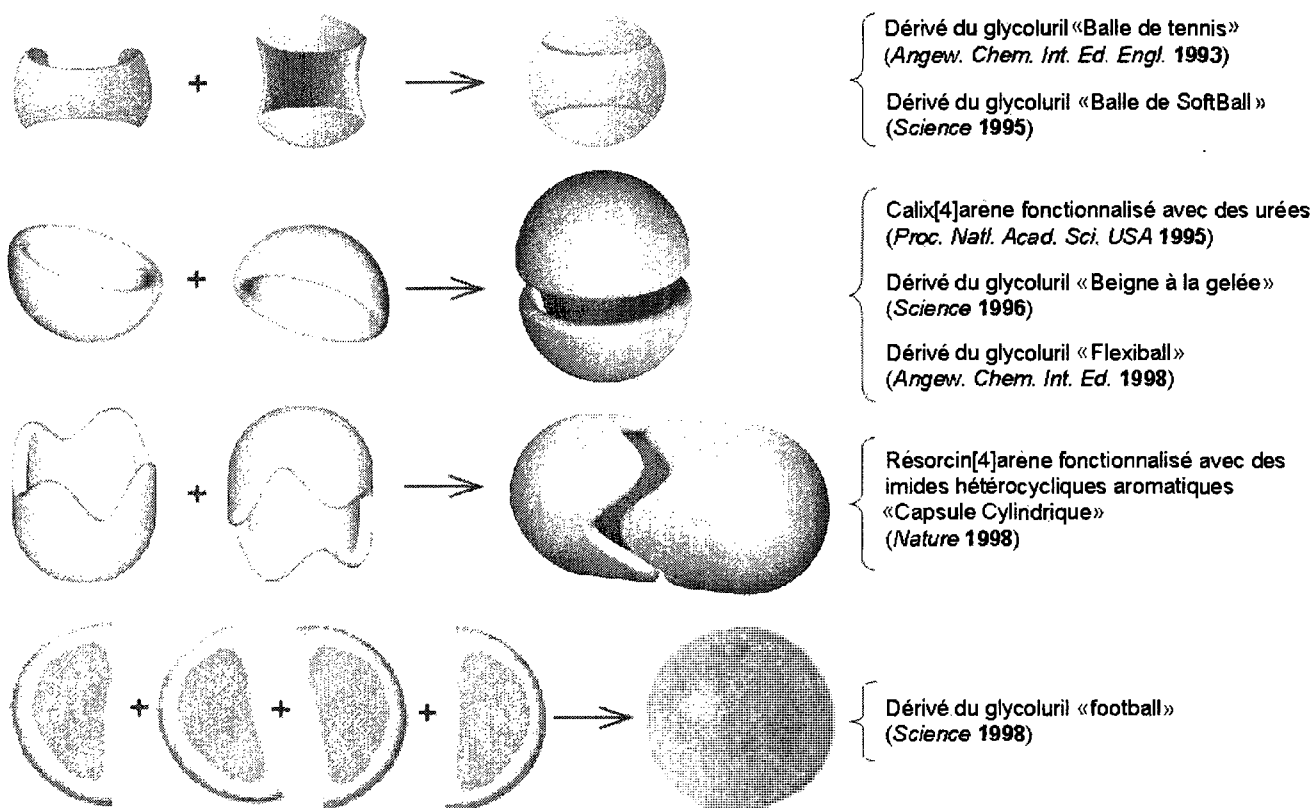


Figure 94. Les différentes stratégies du professeur Julius Rebek pour la formation de capsules moléculaires (*journal* et **année de publication** entre parenthèses).

L'idée de sa première stratégie lui est venue au cours de la pratique d'un sport de raquettes!¹⁹⁹ En utilisant un dérivé du glycoluril, il a réalisé en 1993, en collaboration avec le professeur Javier de Mendoza, un dimère stabilisé par ponts H (figure 95a) qu'il a surnommé «balle de tennis», étant donné l'analogie évidente avec celle-ci.²⁰⁰ Il a montré que cette «petite balle» a la capacité d'englober des molécules de faibles dimensions (méthane, éthylène, argon, xénon).²⁰¹

Toujours à partir de ce même principe d'autoassemblage, Rebek a conçu des «balles de tennis» plus grosses²⁰² et une «balle de softball»²⁰³ (figure 95b) avec laquelle il a étudié, en plus des phénomènes d'encapsulation,^{204,205} les propriétés de catalyse de la réaction de Diels-Alder.²⁰⁶

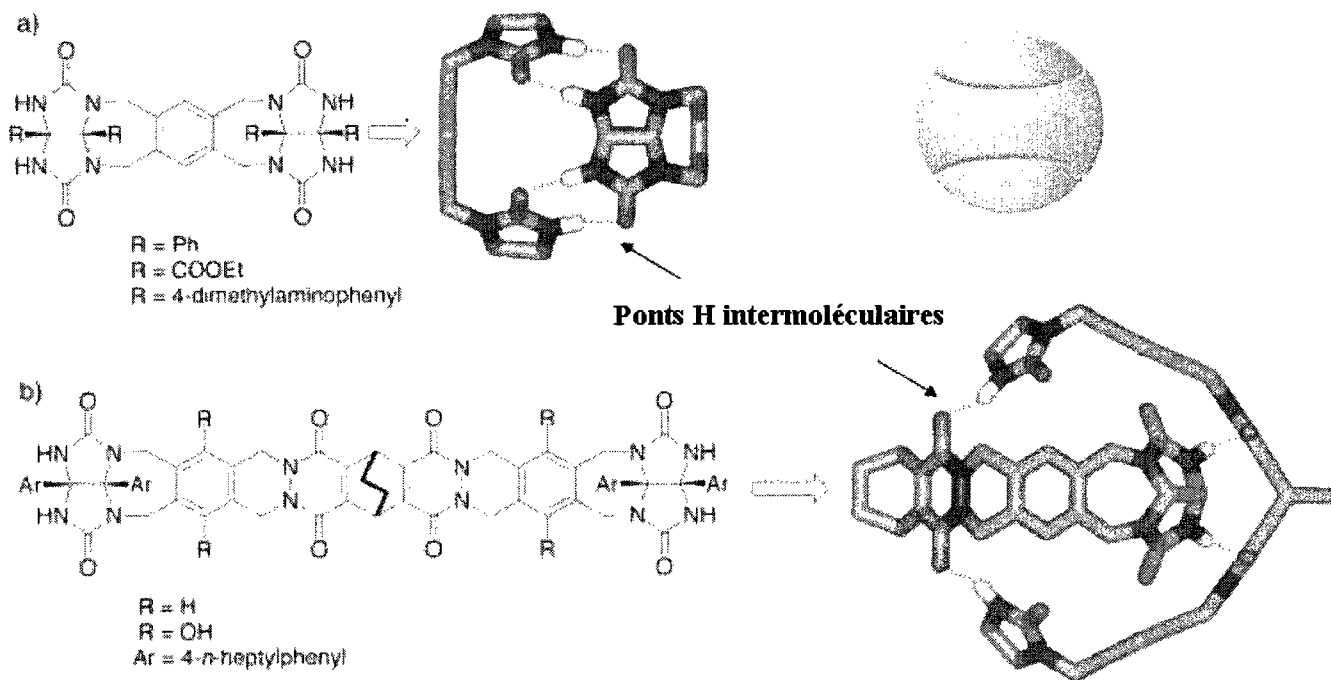


Figure 95. Formation de capsule moléculaire à partir de dérivés du glycoluril a) la balle de tennis b) la balle de softball.

Continuant d'exploiter la courbure du glycoluril, il a créé des dérivés de symétrie C_3 ayant une forme de bol qui interagit avec son voisin via un mode face à face, comme sa fameuse beigne à la gelée (figure 96a)²⁰⁷ et sa flexiball (non illustrée).²⁰⁸ Cette stratégie du «double bol» lui a également servi pour le design d'un calix[4]arène fonctionnalisé avec des urées (figure 96b).²⁰⁹ Toutefois, il n'est pas le seul à avoir utilisé cette stratégie avec les calixarènes, celle-ci ayant été largement exploitée par d'autres groupes de recherche.²¹⁰

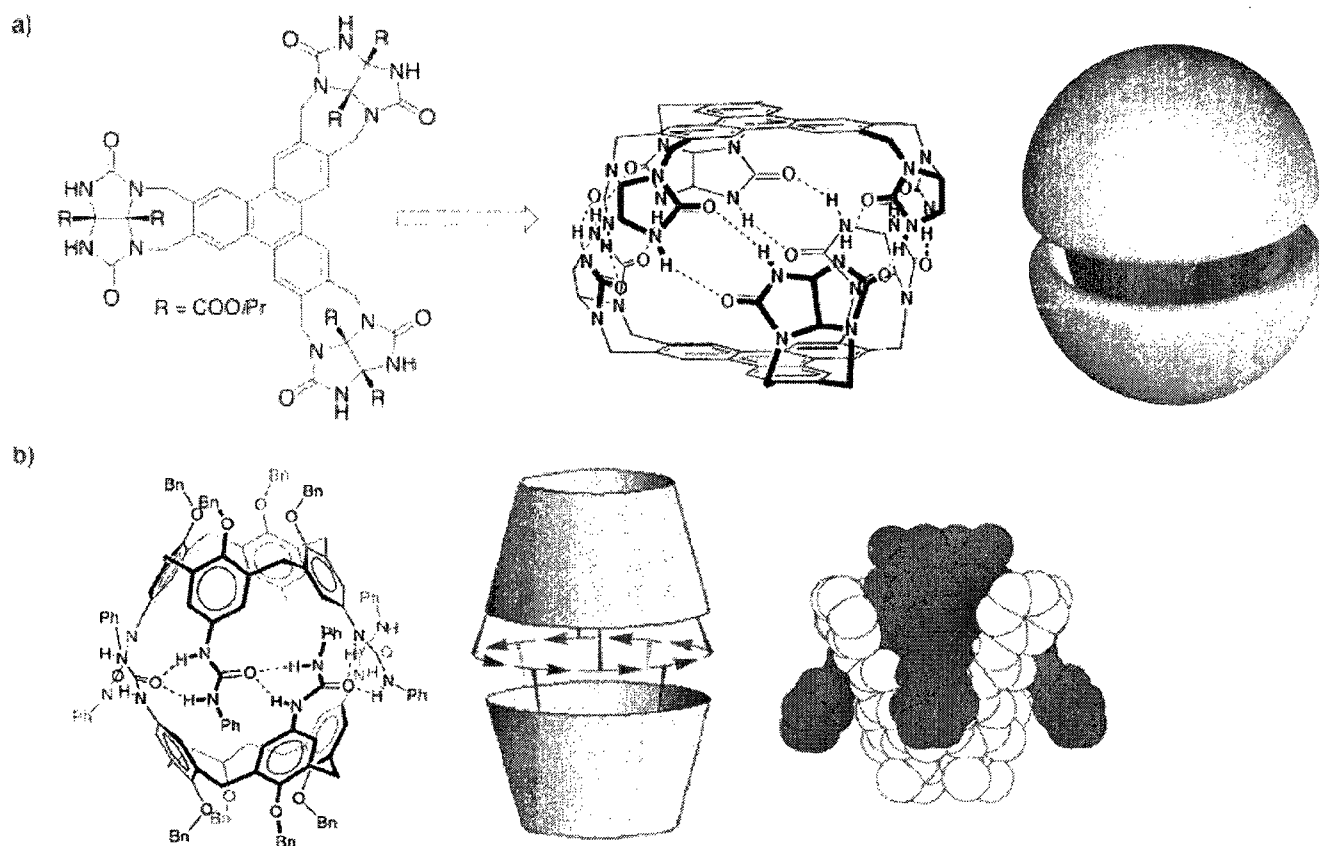


Figure 96. Formation de capsule moléculaire à partir de : a) dérivés du glycoluril (beigne à la gelée), b) calix[4]arène fonctionnalisé avec des urées.

En 1998, Rebek a synthétisé, de façon originale et unique, des capsules cylindriques à partir de résorcin[4]arènes modifiés (figure 97).²¹¹ En effet, des imides hétérocycliques aromatiques remplacent les fonctions alcools, engendrant ainsi une cavité très profonde. Cette substitution permet l'autoassemblage de deux unités via les ponts H intermoléculaires des imides. Ce type de capsule à grande cavité lui a permis d'entreprendre des études sur la catalyse de la réaction de cycloaddition [3+2],²¹² sur la catalyse d'un couplage peptidique au DCC,²¹³ sur la stabilisation d'espèce chimique (oxazine,²¹⁴ peroxyde,²¹⁵ conformation *Z* du *N*-méthylbenzanilide,²¹⁶ conformation gauche d'alkanes),²¹⁷ sur la rotation d'amide tertiaire à l'intérieur de la capsule²¹⁸ et sur l'isomérisation sociale.²¹⁹

La même année, le chercheur a aussi développé une stratégie pour assembler 4 unités moléculaires comme des quartiers d'orange (figure 98).²²⁰ Aujourd'hui, il continue toujours activement à former de nouvelles capsules et à en étudier les propriétés.

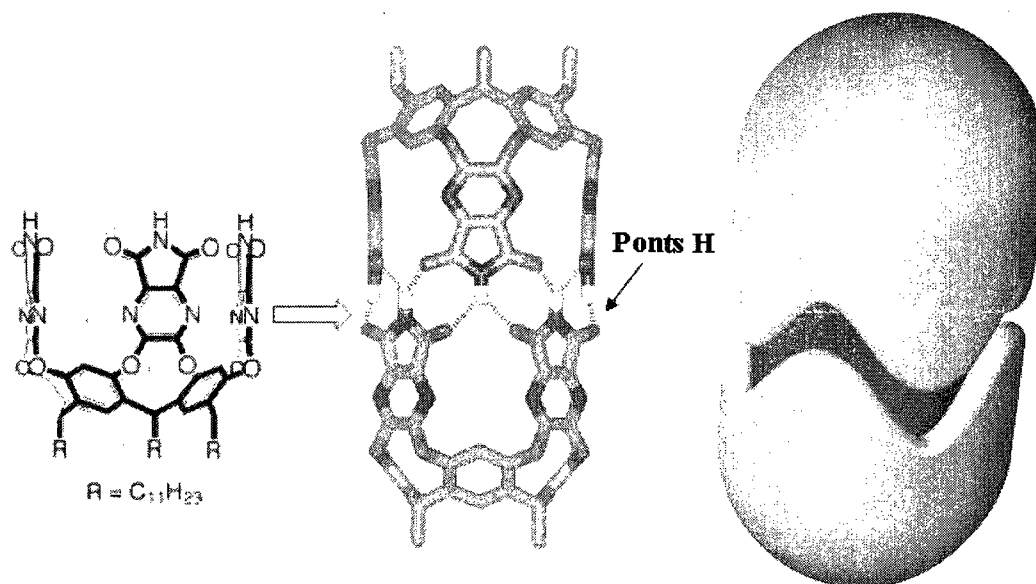


Figure 97. Formation d'une capsule moléculaire cylindrique à partir de résorcine[4]arène fonctionnalisé avec des imides hétérocycliques aromatiques.

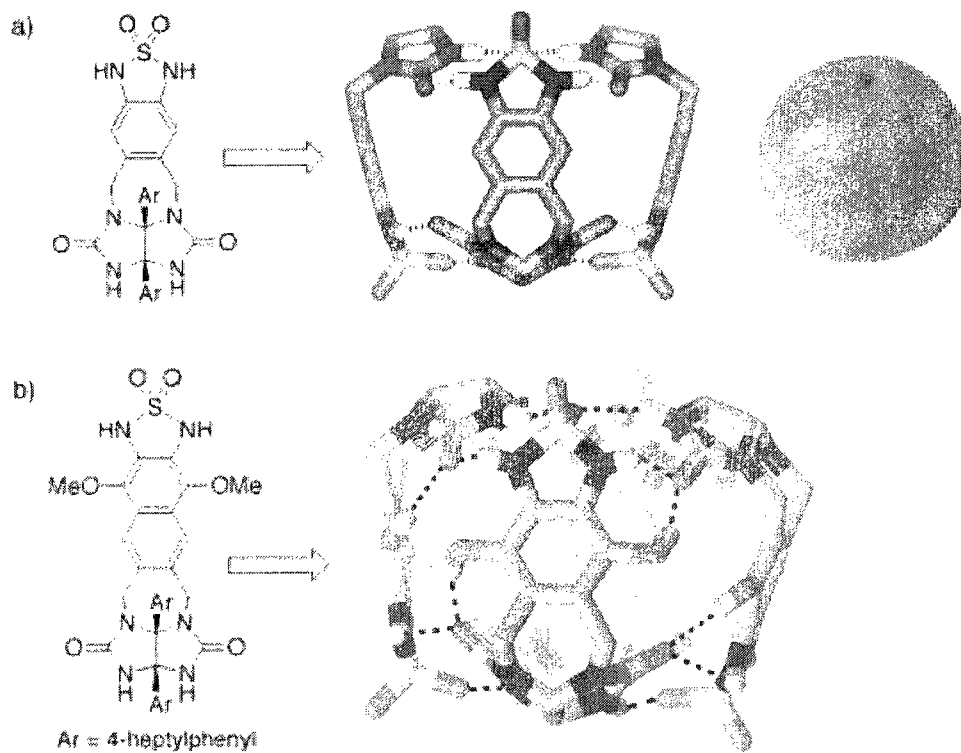


Figure 98. Formation de capsule moléculaire à partir de dérivés du glycoluril et de sulfonamides cycliques (ballon de football)

Outre les travaux de Rebek, les travaux de Atwood sont probablement ceux ayant attiré le plus d'attention. En effet, il a été le premier à observer la formation d'un dimère²²¹ et d'un hexamère (figure 99)²²² du résorcine[4]arène stabilisé par des molécules de solvant (respectivement le propan-2-ol et l'eau). Cela a ouvert l'étude sur l'implication active du solvant dans la génération de certaines nanostructures.²²³ La grosseur de l'architecture sphérique hexamérique, de même que sa forme, étaient sans précédent.²²⁴

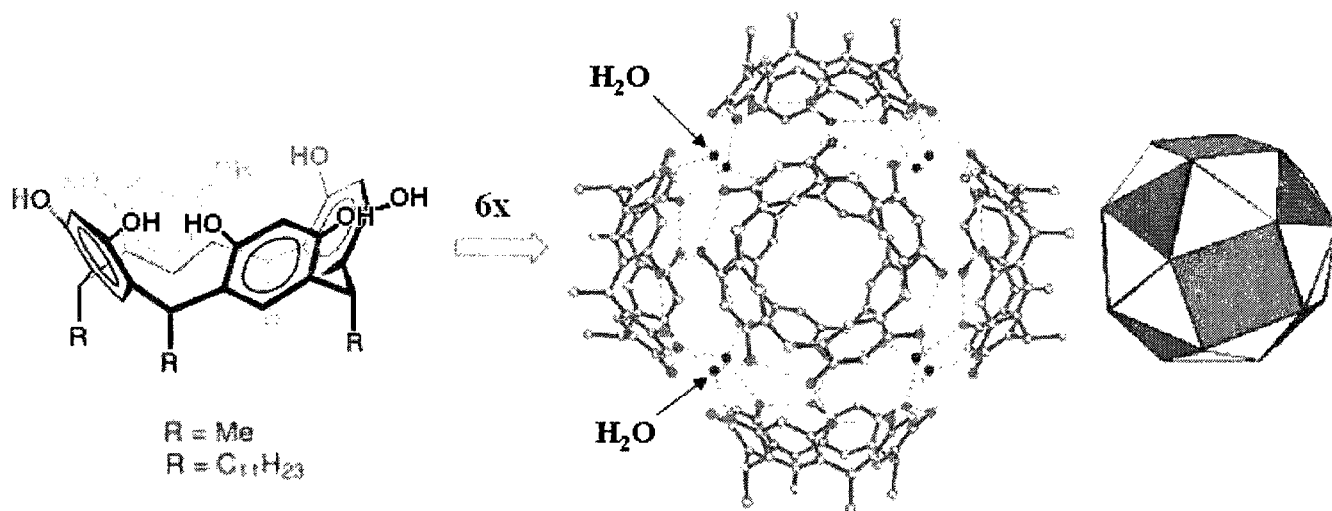


Figure 99. Formation d'une capsule moléculaire hexamérique (solide d'Archimède de type "cube adouci") à partir de 6 molécules de résorcine[4]arènes stabilisées par 8 molécules d'eau.

Toutefois, peu de temps après cette découverte, Matthey a observé, une fois seulement, un hexamère similaire, mais cette fois avec des pyrogallol[4]arènes qui ne nécessitaient pas la participation de solvant (données cristallographiques, figure 100a).²²⁵ Tous ses essais de recristallisation ultérieurs ont cependant engendré un arrangement moléculaire sous forme de feuillets en vague plutôt que sous forme sphérique (figure 100b). Atwood, intéressé par ce cas, a repris avec succès cette étude pour démontrer qu'il était possible d'obtenir à nouveau l'arrangement globulaire convoité et que celui-ci était par ailleurs stable même dans les solvants assez polaires.²²⁶

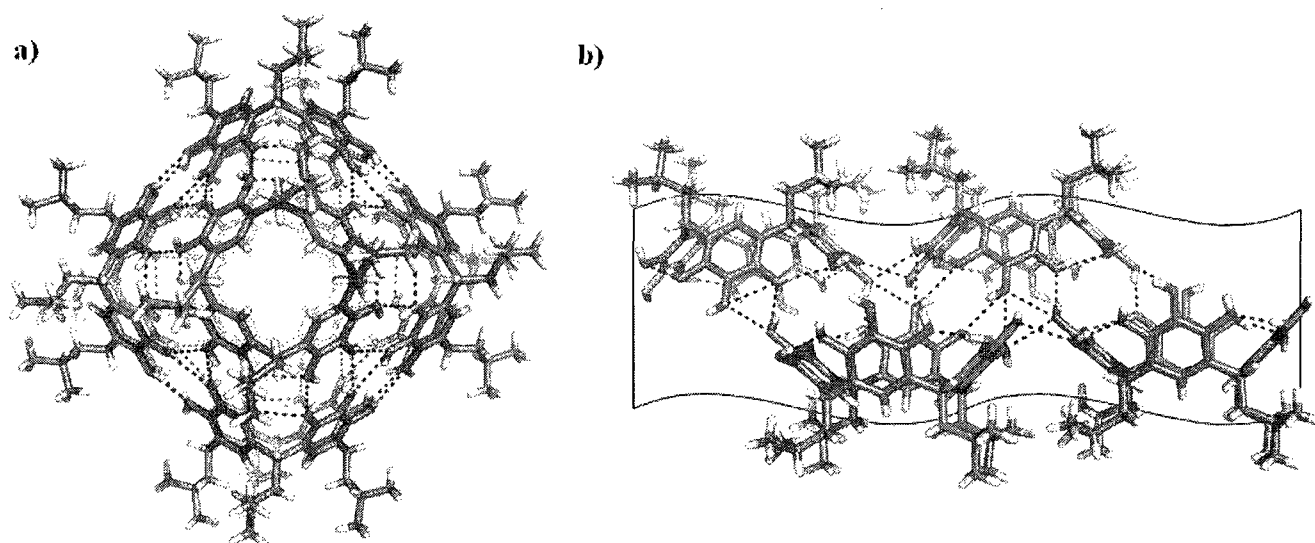


Figure 100. Structures cristallographiques du tétraisobutylpyrogallol[4]arènes : a) formation d'une capsule moléculaire hexamérique, b) formation de feuillets en vagues.

Nous avons voulu entrer dans le bal en concevant nous-même un nouveau type de capsule moléculaire plutôt que de suivre la marée d'études réalisées avec les blocs moléculaires usuels (glycoluril, calixarènes, résorcinarènes, pyrogallolarènes). Nous avons opté pour un design original de benzènes hexasubstitués comportant des lactames (amide *cis*) à 6 ou 7 membres.

3.2. Brique moléculaire comportant des cycles à 6 membres

Notre attention s'est portée d'abord sur le design du composé **225** (figure 101a), une structure aromatique hexasubstituée de symétrie C_3 avec des amides pouvant agir comme donneurs et accepteurs de ponts H. Cette molécule à l'état isolé possède une conformation plane (figure 101b). Selon notre première hypothèse, une telle structure avec des lactames à 6 membres a la possibilité d'adopter une courbure différente dépendamment de l'orientation des ponts H et de la grosseur de la capsule moléculaire éventuellement formée. Nous avons calculé que celle-ci peut être de 2, 4 ou 8 unités constitutives (figure 102a). Comme la conformation plane est la plus stable par calcul pour une molécule unique, la capsule moléculaire octamérique à faible courbure semble la plus favorable enthalpiquement, car il y a une bonne stabilisation des ponts H et le monomère subit peu de torsion par rapport à sa conformation idéale plane (figure 102b).

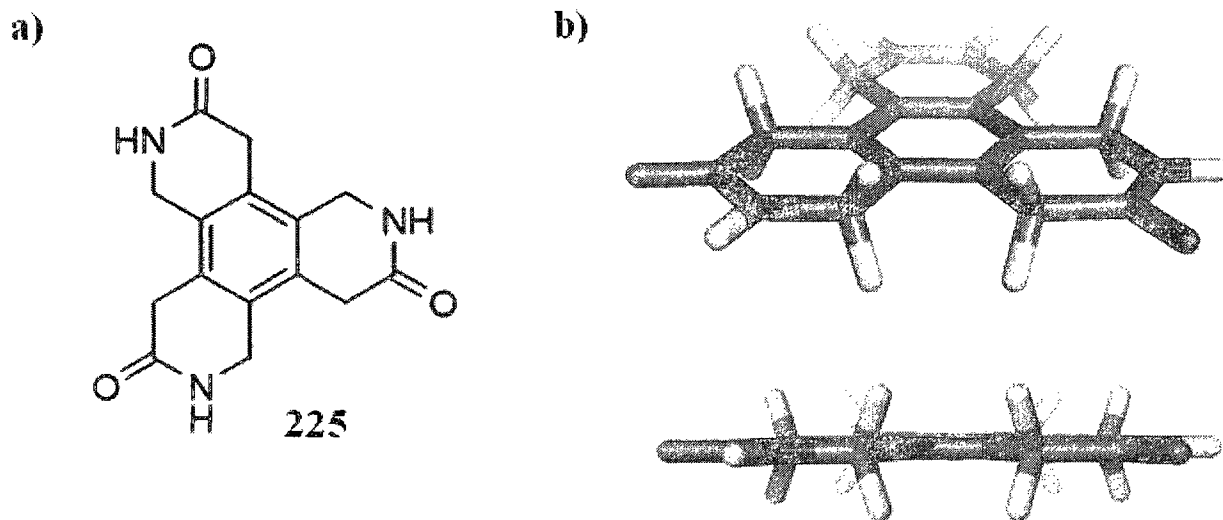


Figure 101. a) Composé aromatique hexasubstitué **225** et b) représentation de la géométrie plane de plus basse énergie (AM1).

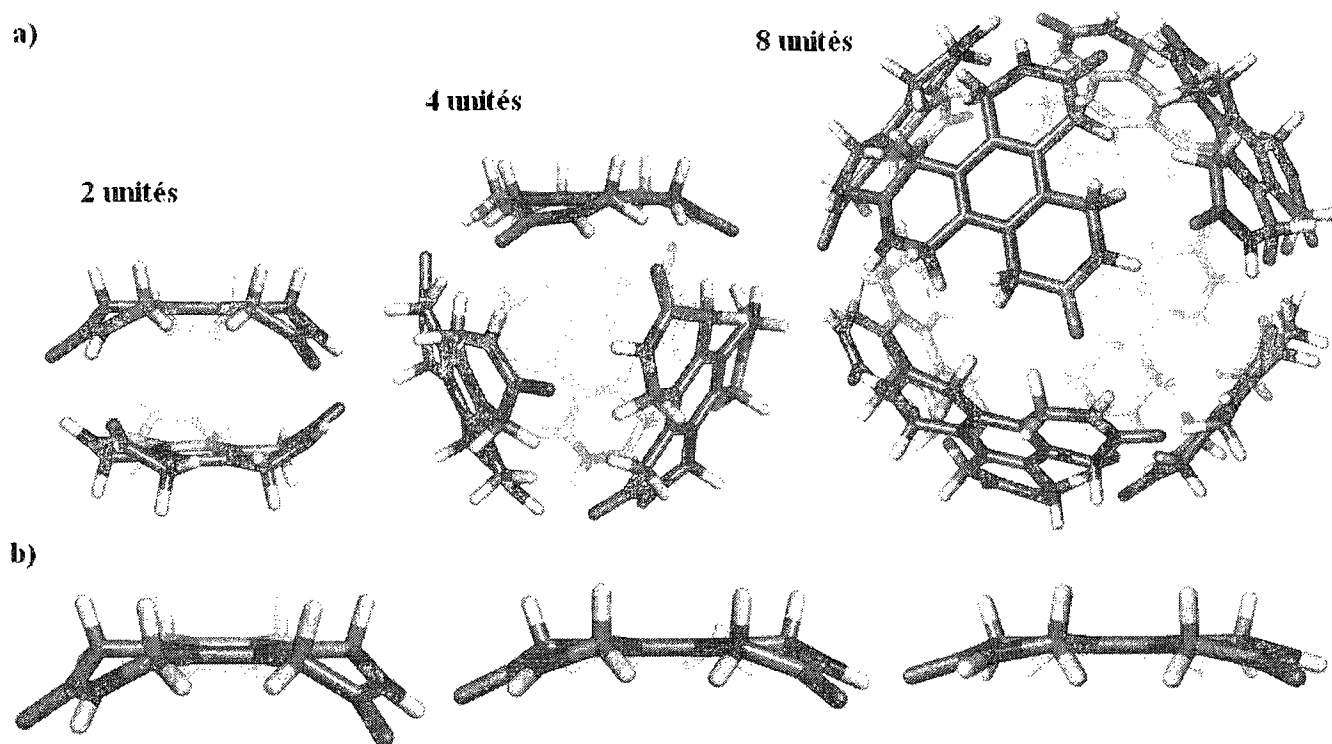


Figure 102. a) Simulation numérique (calcul AM1) de capsules moléculaires dimérique, tétramérique et octamérique du composé **225** b) représentation de la courbure adoptée par **225** lors de la formation de ces capsules moléculaires.

3.2.1. Synthèse

La synthèse du composé **225** a débuté avec la réaction du paraformaldéhyde et du bromure de potassium avec du mésitylène en milieu acide (schéma 79). Le tribromure **227** a ainsi été obtenu, mais avec de faibles rendements et la purification s'est avérée plutôt ardue (au moins deux chromatographies éclair). L'introduction du cyanure par le TMSCN a ensuite été effectuée. Les groupements nitriles du composé **228** résultant ont été hydrolysés en condition acide pour former le triacide **229** qui a été estérifié avec le diazométhane pour conduire au composé **230**. La bromation de ce dernier nous a menés au précurseur **231** qui, mélangé dans l'ammoniac liquide, a produit finalement le composé désiré **225** sous forme d'un solide brun. La purification de ce produit final a été impossible par chromatographie éclair dû à son importante insolubilité dans presque tous les solvants organiques. Par contre, le DMSO a fini par le

solubiliser et l'évaporation lente du solvant polaire a entraîné une précipitation de **225**, ce qui nous a permis de l'isoler avec une pureté relativement acceptable.

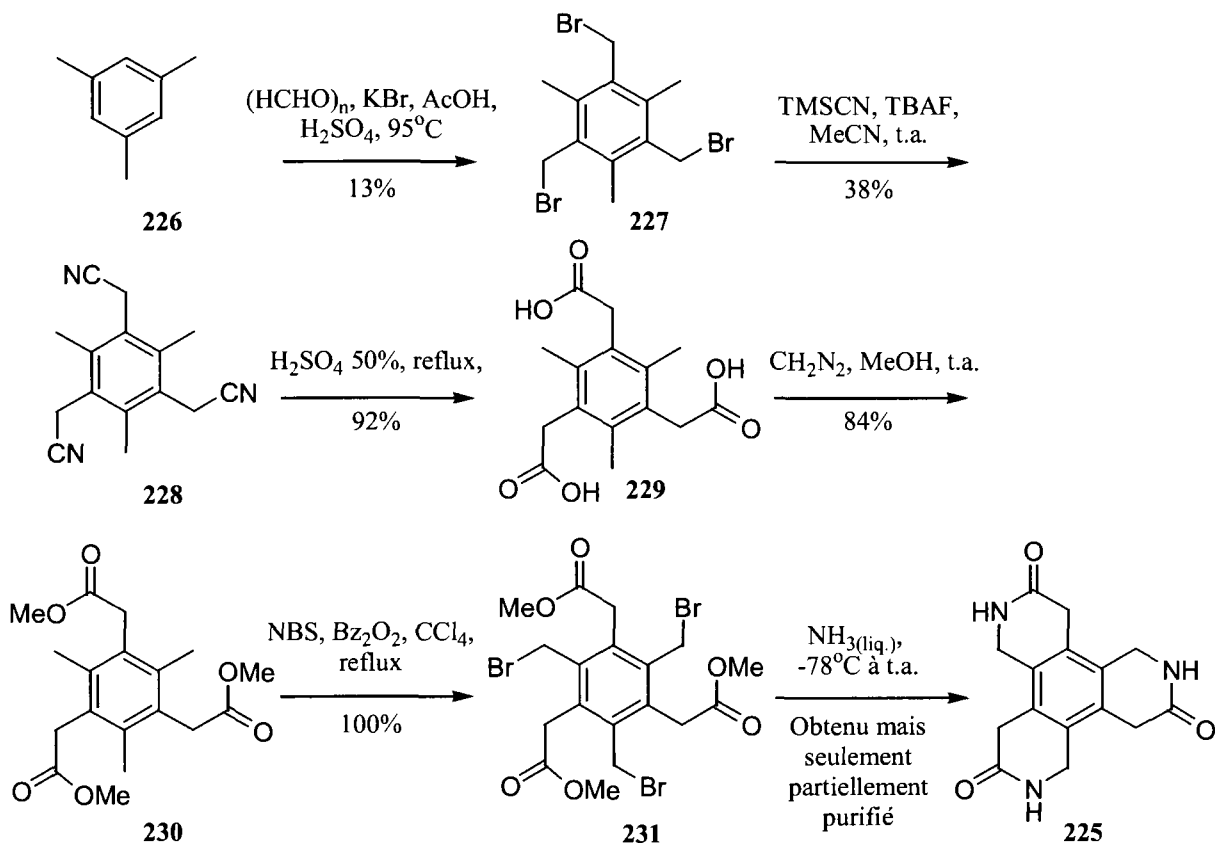


Schéma 79.

Les essais de recristallisation n'ont toutefois pas donné les résultats escomptés puisqu'aucun cristal de qualité n'a pu être décelé. Nous avons donc choisi de faire les dérivés protégés **232**, **233** et **234** via l'attaque de l'amine correspondant sur **231** (schéma 80). En étant protégés, les groupements amides ne sont plus impliqués dans les ponts H, ce qui rend les produits plus solubles et nous permet d'accroître nos chances d'obtenir des cristaux propices pour l'analyse de diffraction des rayons X. En effet, la recristallisation du composé **234** a été réalisée avec succès dans le MeOH/CH₂Cl₂. Bien sûr, les données cristallographiques de celui-ci ne nous ont fourni aucun indice en ce qui a trait aux interactions intermoléculaires prédites pour **225**, mais elles nous ont permis d'examiner la conformation adoptée par son squelette de base, squelette qui est commun au composé **225**. Comme prévu, nous avons donc

constaté que le noyau principal est complètement plat (figure 103). Cette grande tendance à rester dans un plan nous force à émettre l'hypothèse selon laquelle le composé **225** peut adopter à l'état solide une géométrie de feuillets qui nous rappelle la structure du graphite (calcul AMI, figure 104). Un moyen astucieux pour rivaliser avec cette géométrie serait de travailler dans un solvant organique dans des conditions diluées et de trouver une molécule invitée adéquate pouvant stabiliser l'une des capsules moléculaires prévues (2, 4 ou 8 unités), mais comme le composé est en soi très insoluble et dans une certaine proportion contaminé avec des résidus minéraux (inséparables et non identifiés), nous devenions limités pour son étude.

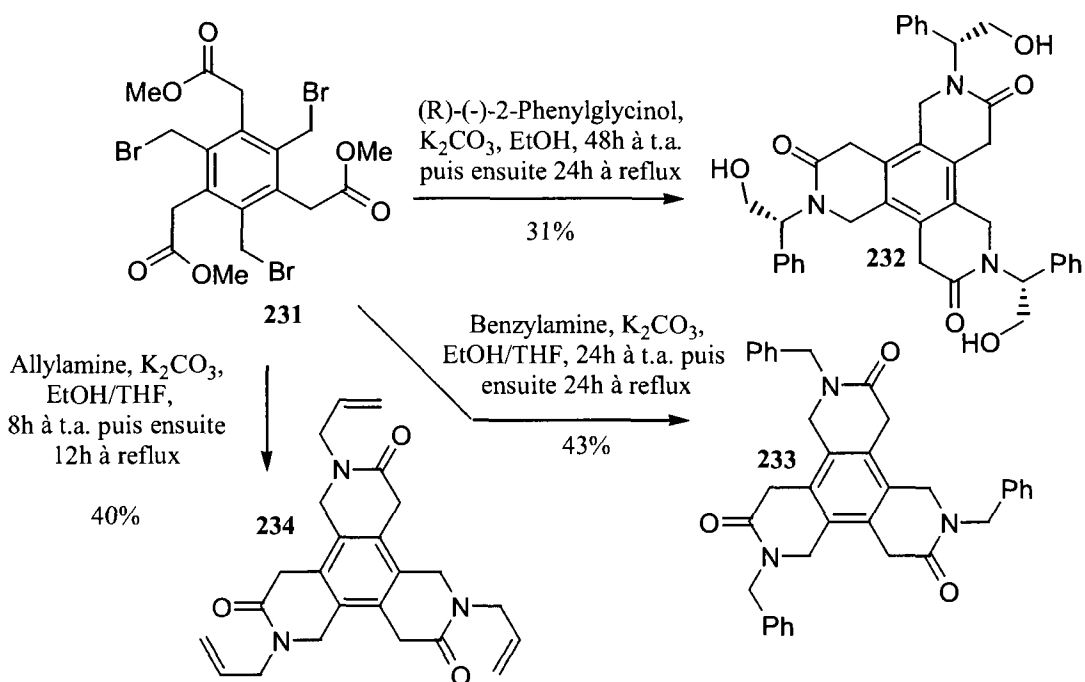


Schéma 80.

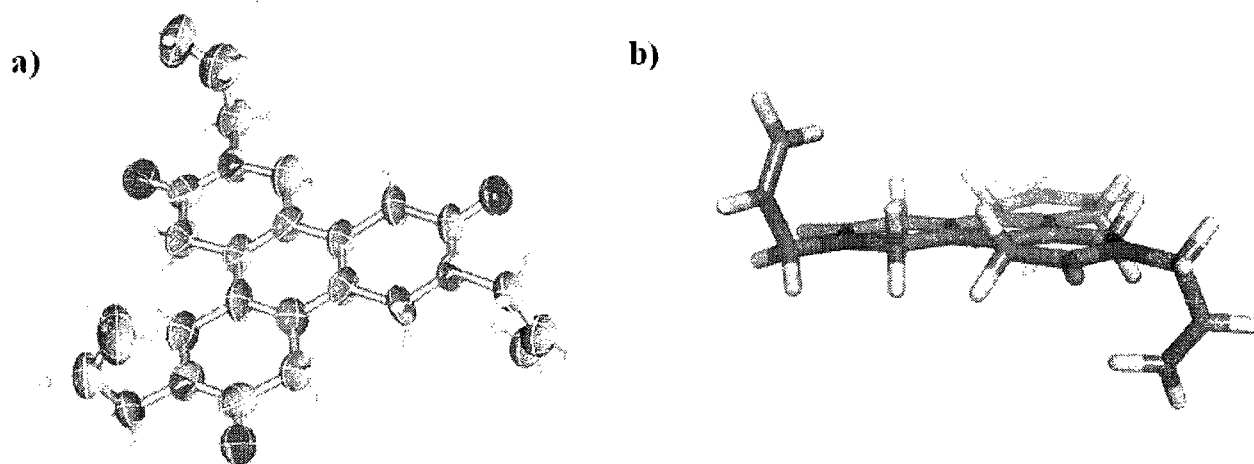


Figure 103. Structure cristalline du composé **234** recristallisé dans le MeOH/CH₂Cl₂ a) vue du dessus (représentation ellipsoïde), b) vue de côté (remarquer la géométrie plane du squelette de base). *Le MeOH compris dans la maille a été omis pour raison de clarté.*

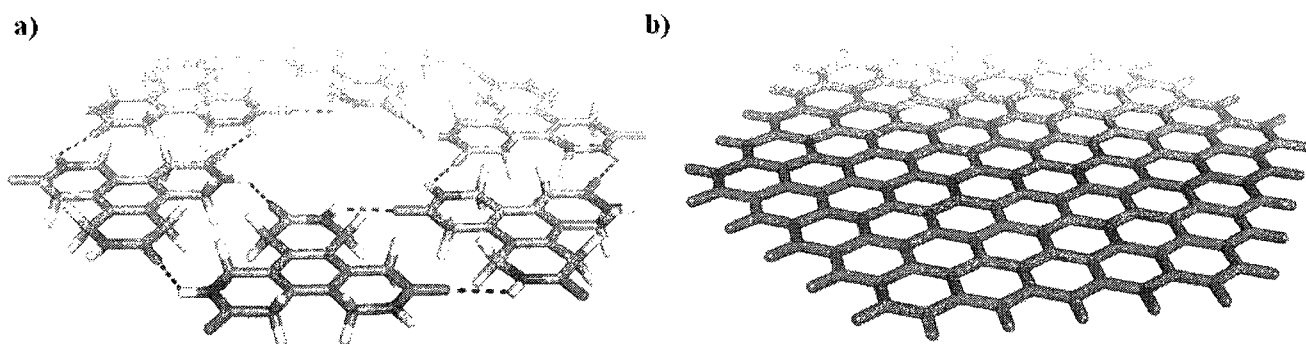
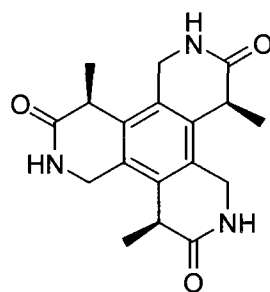


Figure 104. a) Structure lamellaire hypothétique pour le composé **225** b) structure du graphite.

3.2.2. Introduction de chiralité

Étant aux prises avec le composé insoluble **225** à géométrie plane, nous avons décidé de retourner sur nos planches à dessin et de revoir la conception de notre composé hexasubstitué. Nous nous sommes d'abord penchés sur la synthèse d'un dérivé chiral comme **235** (figure 105).



235

Figure 105. Composé chiral **235** qui peut être utilisé pour l'élaboration de capsules moléculaires.

En effet, la présence du groupe méthyl supplémentaire dans **235** provoque une répulsion entre ce dernier et un atome d'hydrogène du CH₂ en alpha de l'azote d'un lactam voisin, ce qui engendre une courbure moléculaire, courbure non présente pour son homologue non chiral **225** (figure 106).

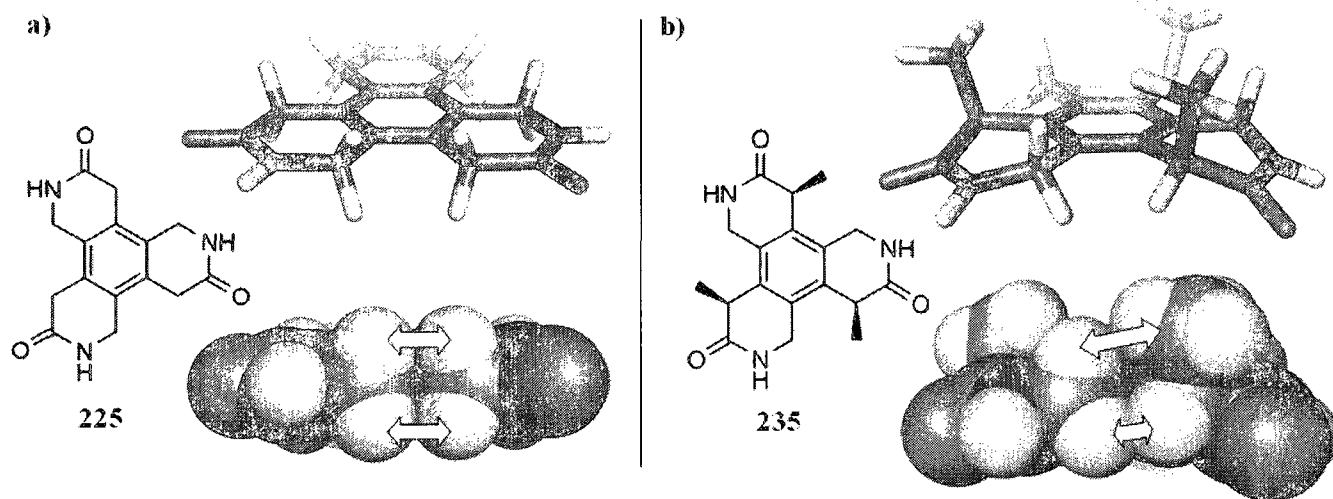


Figure 106. Comparaison entre la conformation la plus stable (calcul AM1) du a) composé non chiral **225** et du b) composé chiral **235**.

Étant donné que cette courbure nous rapproche davantage de la conformation finale à adopter dans les édifices supramoléculaires globulaires, nous émettons l'hypothèse selon laquelle le gain énergétique serait plus appréciable lors de la formation de ceux-ci à partir de la molécule **235**, déjà substantiellement concave. Une comparaison entre le gain enthalpique (calculs AM1) lié à l'autoassemblage dimérique de **225** (figure 107a) et de **235** (figure 107b) vient appuyer ces dires. Cette comparaison pourra s'appliquer également dans une certaine mesure pour les autres assemblages sphériques de plus grande dimension.

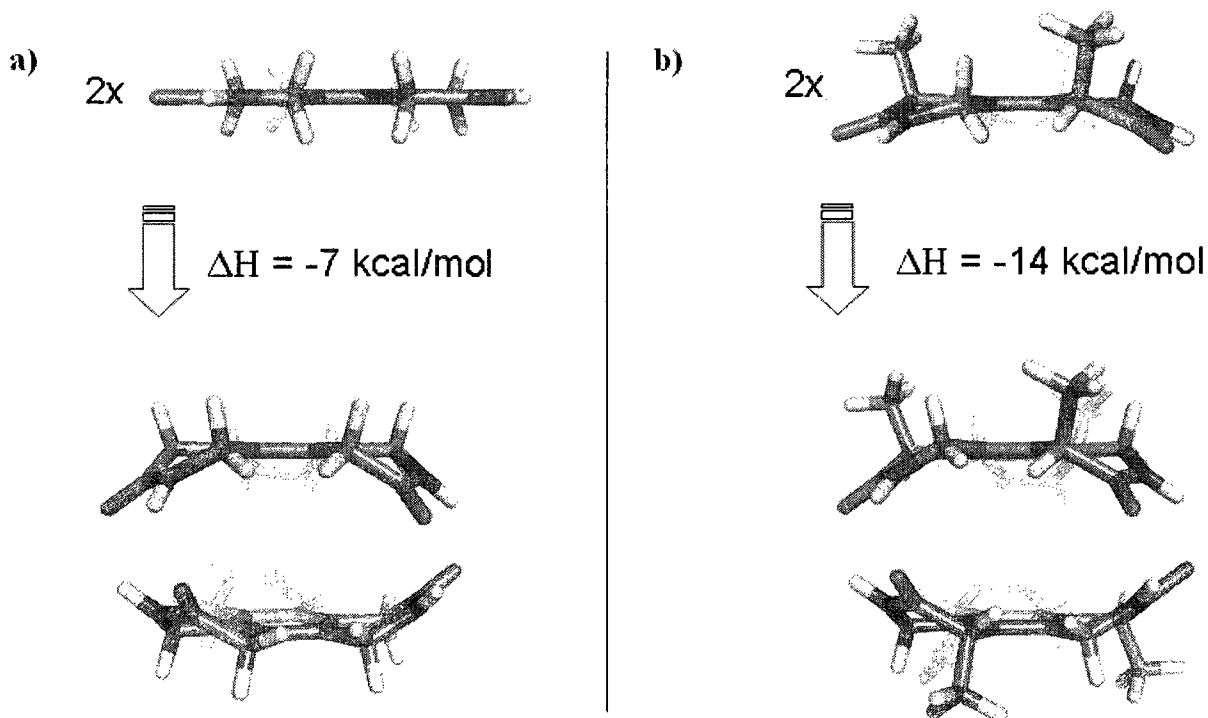


Figure 107. Comparaison entre le gain énergétique (calcul AM1) pour la formation de la capsule dimérique du a) composé non chiral **225** et du b) composé chiral **235**.

Ainsi, l'enthalpie favorise la formation d'une capsule dimérique par 7 kcal/mol pour **225** et jusqu'à 14 kcal/mol pour **235**. Intuitivement, on peut dire qu'il ne semble pas y avoir formation de telle capsule dans le cas de **225** car l'entropie y est défavorable et ne peut probablement pas être compensée par le gain enthalpique. Il peut être considéré en première approximation que la perte entropique sera la même pour la capsule issue de **235**. Cependant, le gain enthalpique beaucoup plus important pour **235** devrait pouvoir outrepasser l'entropie. À entropie égale, nous favorisons donc la formation de capsules en augmentant le gain enthalpique. L'instauration du groupement lipophile méthyle pourrait aussi nous aider à accroître la solubilité dans les solvants organiques.

La synthèse d'un dérivé comparable à **235** a d'abord été tentée directement à partir du composé **232** via une procédure d'alkylation asymétrique décrite dans la littérature par le groupe de Levacher (schéma 81).²²⁷ Toutefois, contrairement à l'exemple de Lévacher, notre composé est plus encombré (CH₂ en ortho) et il doit subir une triple alkylation (symétrie C₃) au lieu d'une simple, ce qui explique probablement l'échec de cette tentative (schéma 82). Advenant le cas où cela aurait fonctionné, la déprotection²²⁸ des groupements sur les amides de **238** aurait pu nous conduire à un produit qui est apparenté à **235**, c'est-à-dire au produit **239** qui possède des groupements benzyles au lieu des groupes méthyles.

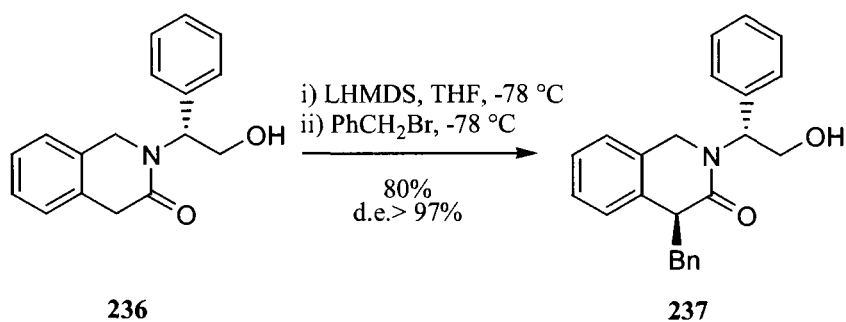


Schéma 81.

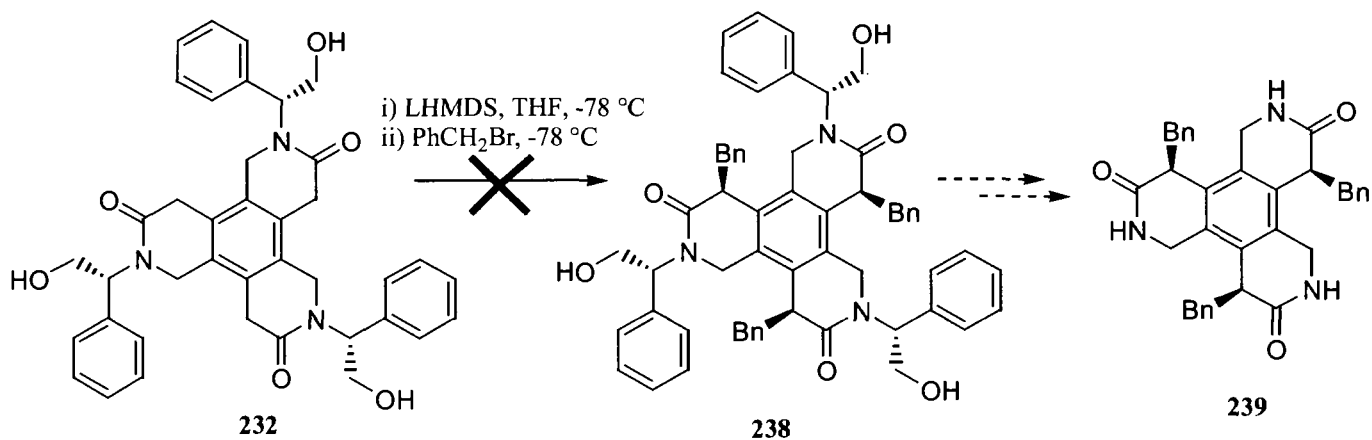


Schéma 82.

Nous avons ensuite imaginé accéder à un composé comme **240** (figure 108), composé qui présente des caractéristiques géométriques très similaires à **235**. En effet, la présence du méthyle en alpha de l'amine dans **240** résulte en une courbure équivalente à celle de **235** due à la répulsion créée cette fois avec l'hydrogène du CH₂ en alpha du groupe carbonyle du lactame voisin.

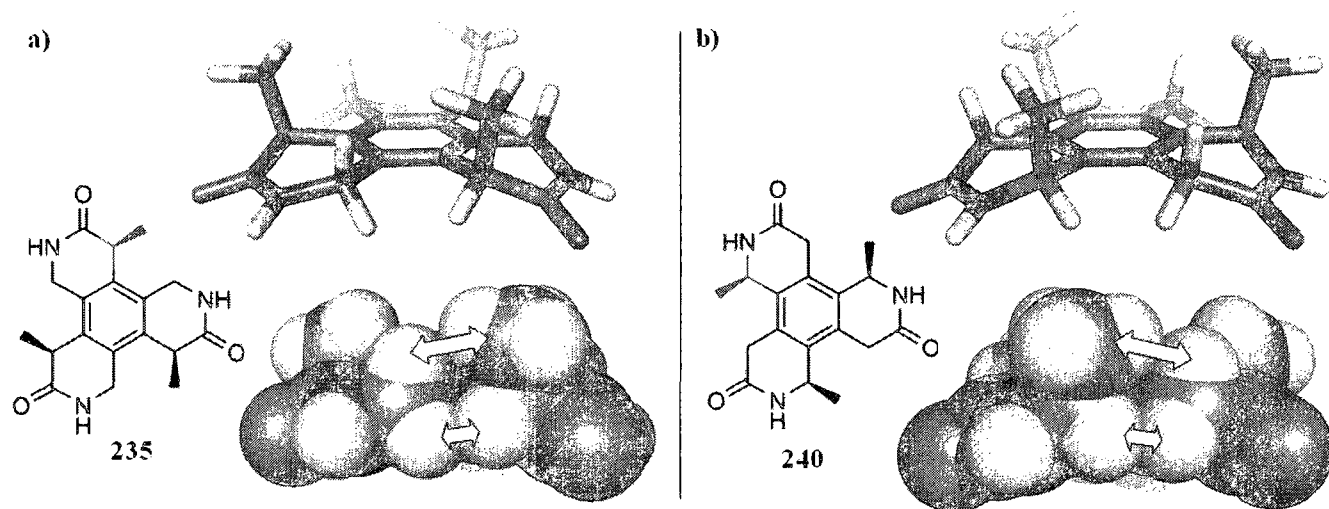


Figure 108. Représentation des similitudes entre le composé chiral **235** et le composé chiral **240**.

Bien que la réaction de cycloaddition [2+2+2] intermoléculaire d'alcynes souffre d'un manque évident de régiosélectivité,²²⁹ nous avons tenté tout de même témérairement de fabriquer **240** (ou n'importe quel dérivé analogue) via une telle procédure (schéma 83).

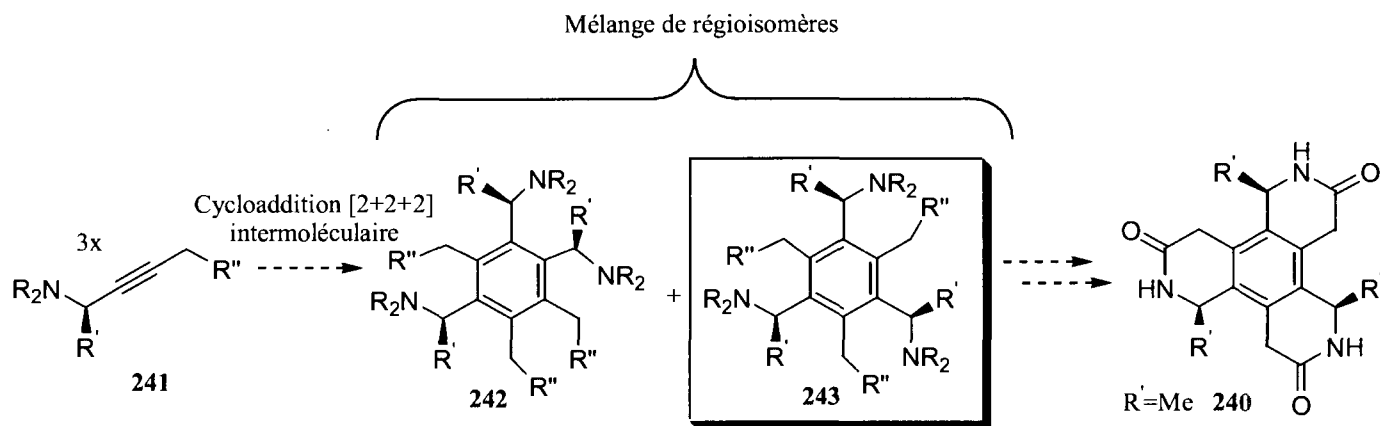


Schéma 83.

Évidemment, nous aurions pu contourner le problème de régiosélectivité en effectuant des cycloadditions [2+2+2] intramoléculaires (schéma 84), mais pour ce faire, il nous aurait fallu avoir accès à des triynes comme **244**. Étant donné les embûches rencontrées durant la synthèse de ce genre de composé (voir section 1.4.1), il nous a été impossible de faire l'essai d'une telle version intramoléculaire.

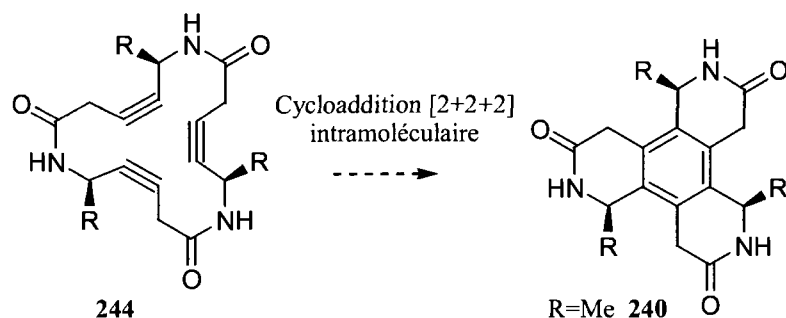


Schéma 84.

Les premiers essais de cyclotrimérisation intermoléculaire ont donc été effectués (schéma 85) à partir des composés **70** (schéma 22, section 1.4.1) et **74** (schéma 24, section 1.4.1) déjà en notre possession. Les adduits aromatiques **245** et **246** semblent avoir été isolés (selon l'analyse des spectres de masses), mais les spectres RMN se présentent sous la forme de pics mal définis, laissant présager des mélanges de régioisomères (symétriques et asymétriques) et/ou de rotamères.

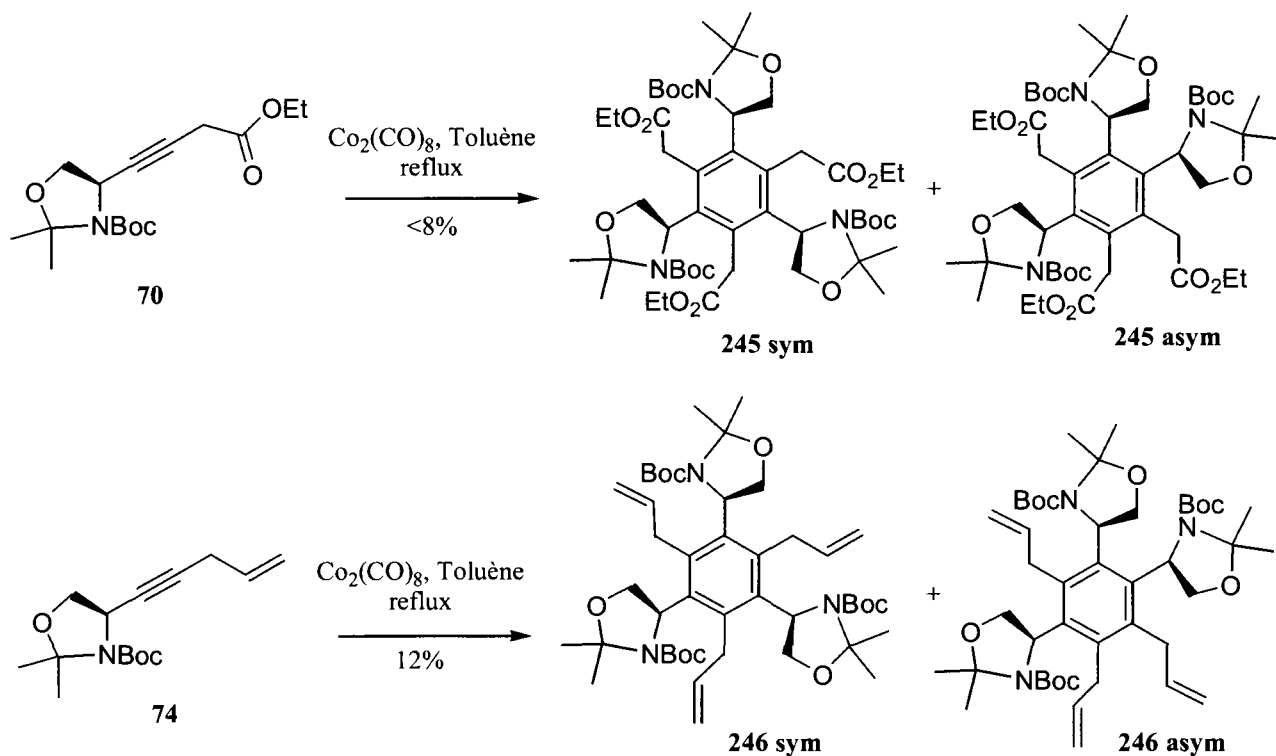


Schéma 85.

Comme les rendements de réaction étaient très faibles et comme nous n'avions pas assez de produit pour poursuivre l'investigation, nous avons décidé de fabriquer l'alcyne **249** (schéma 86). Celui-ci a été obtenu à partir de l'aldéhyde **248**.²³⁰ Pour sa part, cet aldéhyde a été synthétisé selon un protocole bien établi à partir de la L-Alanine **247**.²³⁰

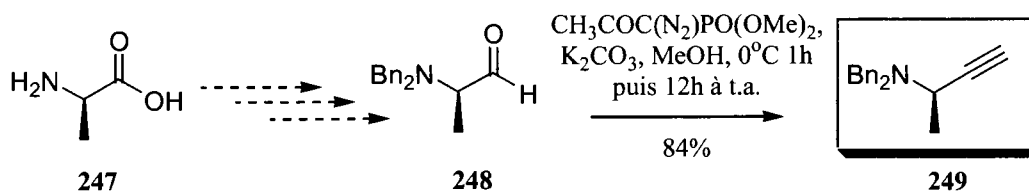


Schéma 86.

Les dérivés **250** et **251** ont été préparés à partir de **249** dans des rendements modestes, mais nous permettant tout de même de réaliser deux essais supplémentaires de cyclotrimérisation (schéma 87). Ceux-ci, infructueux, nous ont convaincu de revoir le design de l'unité de base à utiliser pour réaliser des capsules moléculaires.

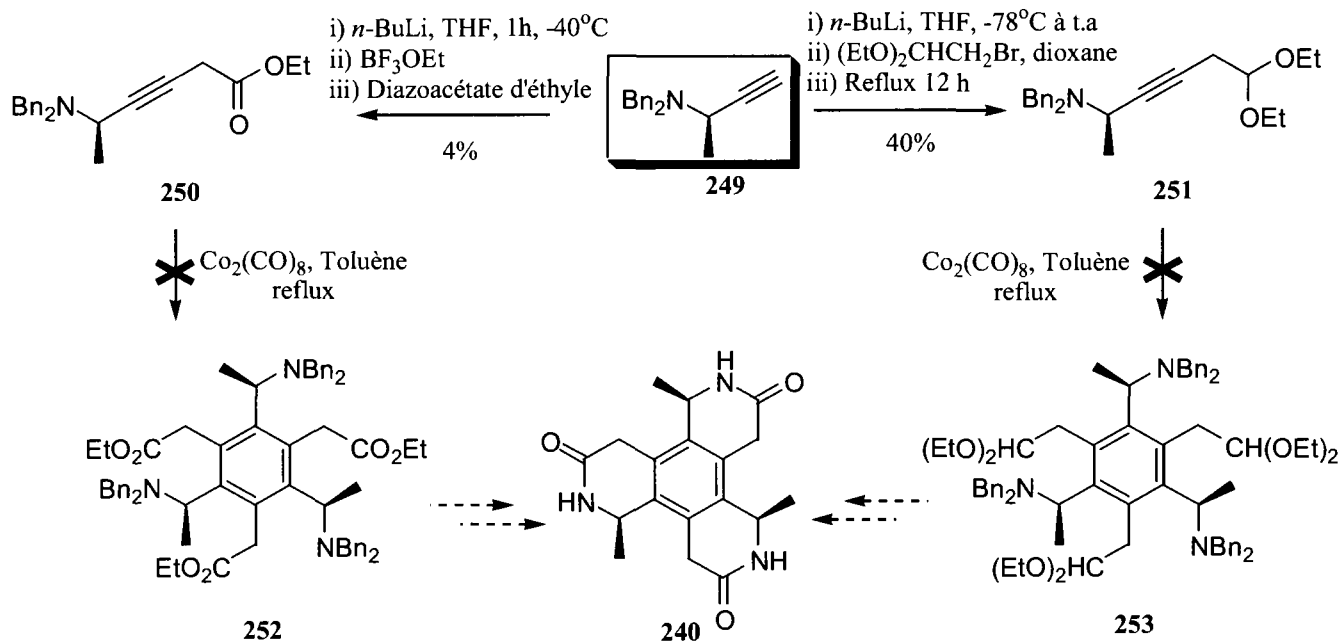


Schéma 87.

3.3. Brique moléculaire comportant des cycles à 7 membres

Jusqu'à présent, nous avons tenté sans succès de forcer une molécule plane comme **225** à adopter une conformation concave. Une autre possibilité consiste simplement à utiliser dès le départ une molécule naturellement concave. Des composés aromatiques avec des cycles à 7 membres sont de bons candidats pour former une telle cavité.

En effet, on constate que le composé **254** possède une conformation concave stable de symétrie C_3 (figure 109).

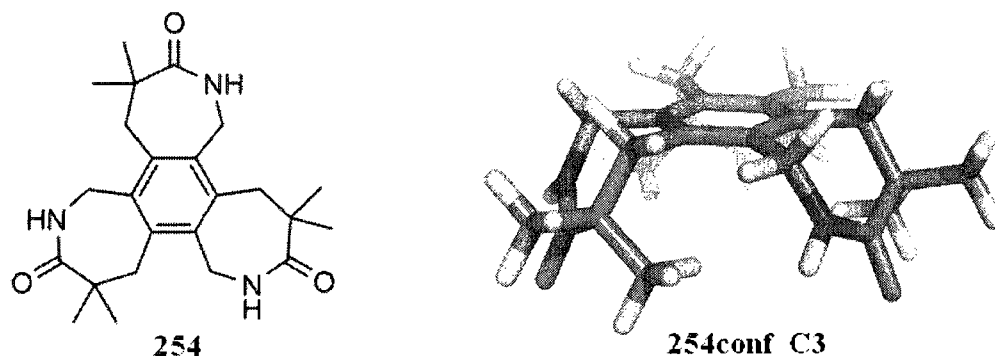


Figure 109. Conformation concave stable de symétrie C_3 (**254 conf_C3**) pour le composé **254** (calculs AM1 et DFT B3LYP/6-31G(d)).

Cette conformation possède une courbure beaucoup plus prononcée que celle observée pour les composés avec des cycles à 6 membres (figure 110). Qui plus est, on n'a plus besoin d'avoir recours à la chiralité pour éviter d'avoir la formation de feuillets planaires, car les cycles à 7 membres ne tolèrent pas une géométrie entièrement plane.

Tout comme pour **225**, **235** et **240**, le composé **254** peut théoriquement s'autoorganiser pour former des capsules dimériques, tétramériques et octamériques (figure 111).

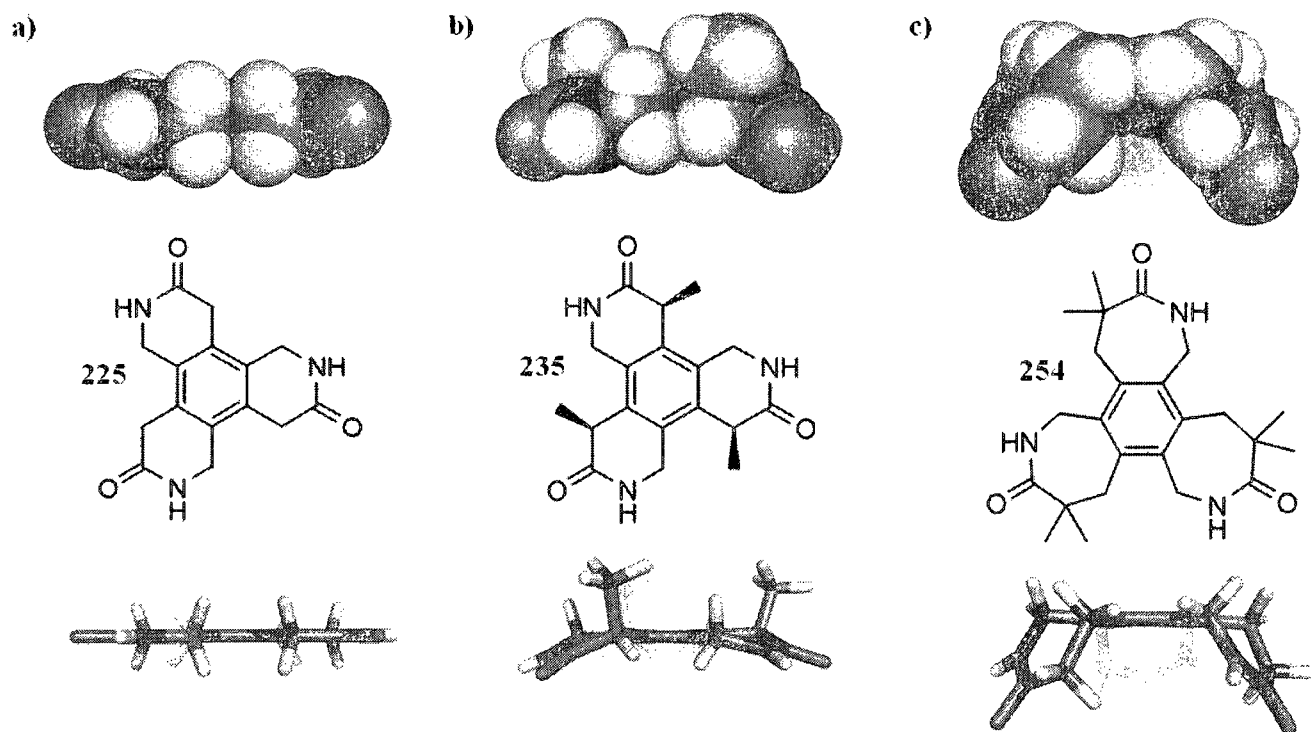


Figure 110. Géométries C_3 symétriques les plus stables (calculs AM1) pour : a) le trilactame **225** à 6 membres b) le trilactame **235** à 6 membres et c) le trilactame **254** à 7 membres (*les méthyles en alpha des groupes carbonyles ont été omis pour raison de clarté*).

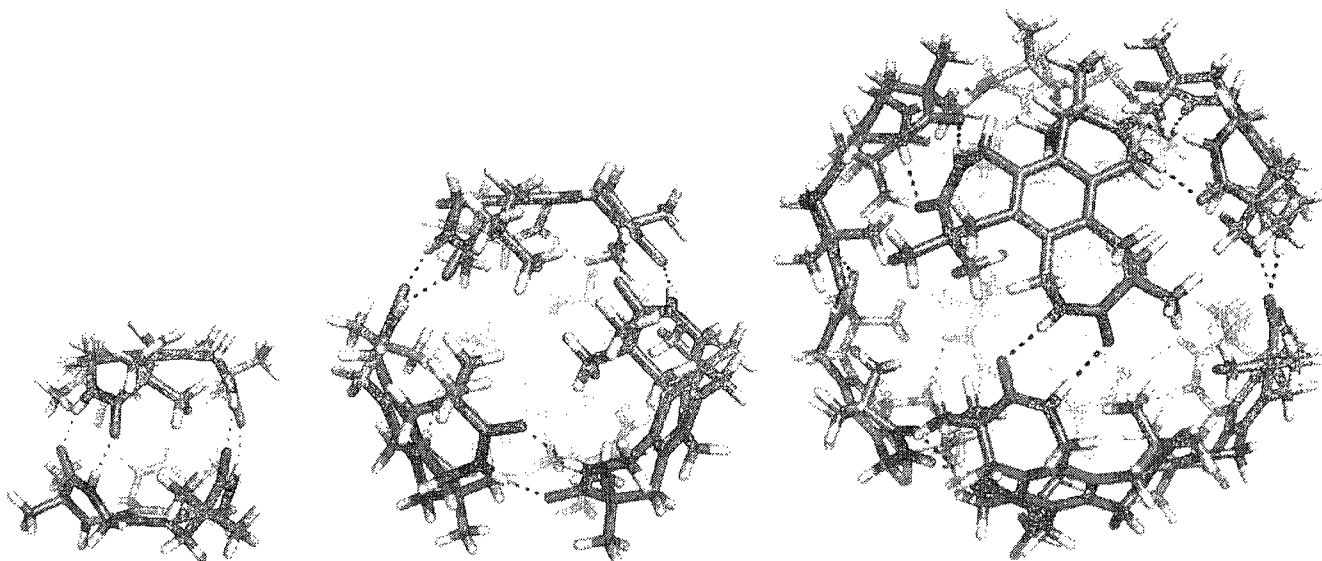


Figure 111. Simulation numérique (calcul AM1) de capsules moléculaires dimérique, tétramérique et octamérique du composé **254**.

Toutefois, une autre conformation, cette fois asymétrique (**254conf_asym**) et légèrement plus basse en énergie que la conformation C_3 symétrique (avec un écart de -1.68 kcal/mol au niveau AM1 et seulement -0.43 kcal/mol au niveau plus précis DFT), est également envisageable (figure 112).

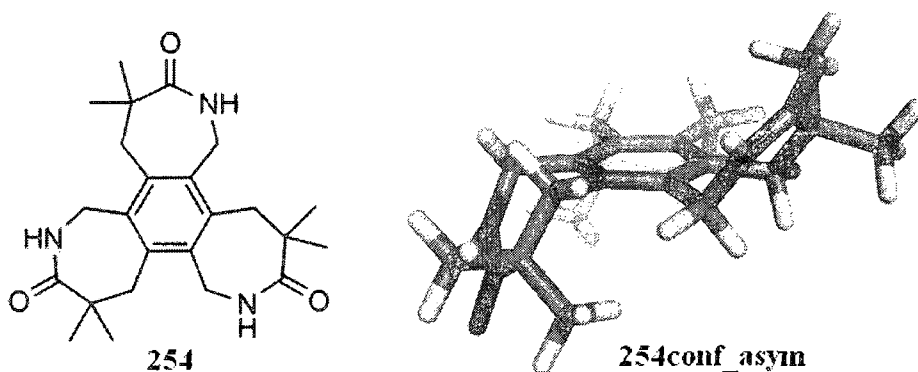


Figure 112. Conformation la plus stable (**254conf_asym**) pour le composé **254** (calculs AM1 et DFT B3LYP/6-31G(d)).

Heureusement, nous avons constaté que la capsule dimérique symétrique (figure 113a) est beaucoup plus stable (-2.36 kcal/mol au niveau AM1 et -6.15 kcal/mol au niveau B3LYP/6-31G(d)) que la capsule dimérique de type «pac-man» formé par l'association de deux unités de **254conf_asym** (figure 113b). Ce n'est pas étonnant, car elle forme 6 ponts H contre seulement 4 pour son homologue asymétrique. La capsule hybride (figure 113c), pour sa part, se trouve être la moins stable (-3.16 kcal/mol en AM1), car elle possède seulement 4 ponts H et une conformation de type **254conf_C3**.

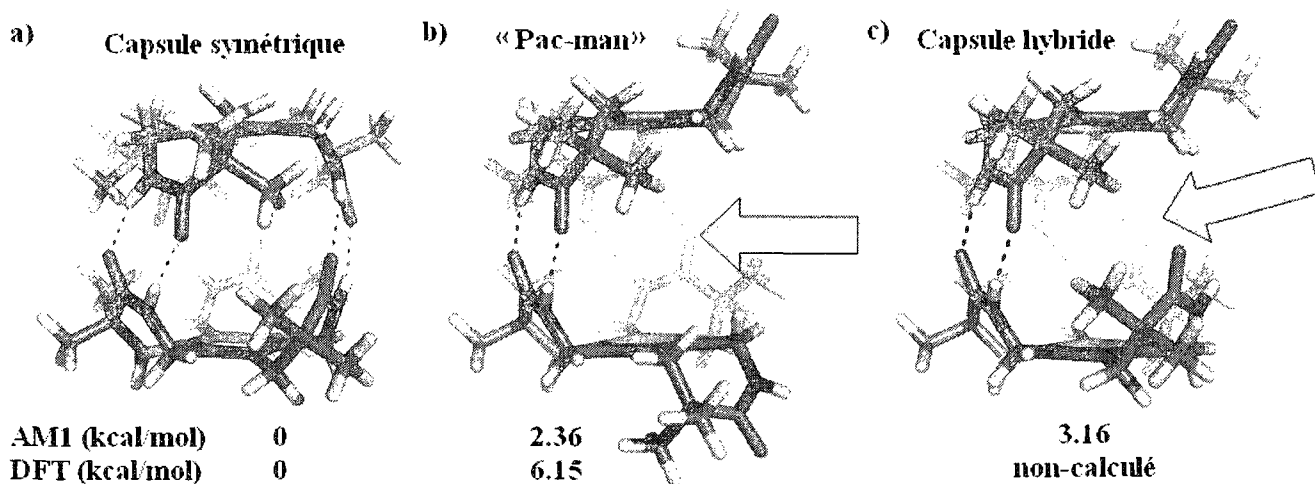


Figure 113. Calculs AM1 et DFT B3LYP/6-31G(d) des capsules dimériques du composé **254** : a) **254conf_C3** + **254conf_C3** b) **254conf_asym** + **254conf_asym** c) **254conf_C3** + **254conf_asym**

Bien que nous n'ayons pas fait les calculs à un niveau DFT B3LYP/6-31G(d) pour les capsules tétramériques et octamériques (figure 111) dû à la grosseur de ces objets (les calculs DFT sont beaucoup plus gourmands en temps et en ressources que les calculs AM1), on peut tout de même conclure, selon les résultats décrits précédemment avec les capsules dimériques, que le niveau AM1 est acceptable pour évaluer la tendance énergétiques de nos agrégats supramoléculaires symétriques.

Ainsi, on a utilisé ce niveau de calcul pour évaluer le gain d'énergie par unité pour les espèces symétriques dimériques, tétramériques et octamériques (figure 111). L'équation utilisée correspond à : $[E(\text{capsule}) / \text{nombre d'unités}] - E(\mathbf{254conf_asym})$. Les résultats sont compilés dans le tableau 4.

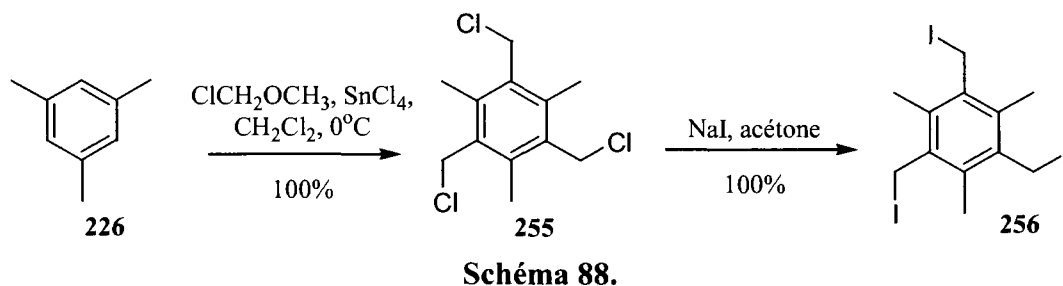
Tableau 4. Gains en énergie par unité calculés (niveau AM1) pour les capsules dimériques, tétramériques et octamériques du composé **254**.

Nombre d'unités dans la capsule	Énergie totale de la capsule (kcal/mol)	Énergie du monomère 254conf_asym (kcal/mol)	Gains par unité (kcal/mol) = $[E(\text{capsule}) / \text{nombre d'unités}] - E(\mathbf{254conf_asym})$
2	-228.8	-105.9	8.5
4	-465.6	-105.9	10.5
8	-920.2	-105.9	9.1

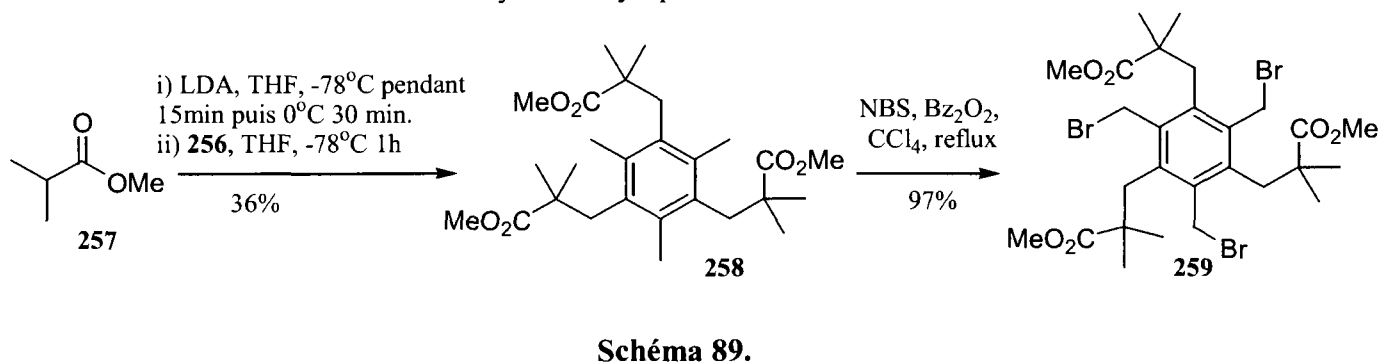
On remarque que la capsule tétramérique semble posséder le plus grande énergie de stabilisation par unité, soit 10.5 kcal/mol. Pour cette raison, nous avons étudié en premier lieu des molécules invitées aux dimensions adéquates pour celle-ci (voir section 3.4).

3.3.1. Synthèse

La voie de synthèse de **254** s'avère relativement similaire à celle empruntée pour fabriquer le composé **225**. Par contre, étant donné les difficultés rencontrées pour la fabrication du tribromure **227** à partir du mésitylène (voir section précédente), nous avons décidé de fabriquer plutôt le trichlorure **255** via une méthode très efficace et simple utilisant du $\text{ClCH}_2\text{OCH}_3$ et un acide de Lewis (schéma 88).²³¹ Cela a été un bon choix, car le trichlororure **255** a été obtenu quantitativement et a pu être entreposé plusieurs mois sans problème. Pour disposer toutefois d'un meilleur groupe partant, nous avons choisi de faire réagir ce dernier avec du NaI dans l'acétone à reflux afin de fabriquer le triiodure **256**.



Ne connaissant pas la stabilité de ce genre de composé triiodé, nous avons fait réagir **256** dans les quelques heures suivant son obtention avec l'énolate de lithium de l'isobutyrate de méthyle (schéma 89). Le triester **258** résultant a été traité avec du NBS et un initiateur de radicaux pour permettre l'introduction des bromes sur les méthyles benzyliques.



Comme le tribromure **259** ayant été isolé avait une très forte tendance à donner des cristaux de bonne qualité, nous avons souhaité en faire l'analyse par diffraction des rayons X pour vérifier l'orientation des groupements sur ce type de benzène hexasubstitué. Il s'avère que ceux-ci se projettent

alternativement au-dessus et en dessous du plan du noyau aromatique, faisant ainsi en sorte que tous les groupes bromométhylènes (position 1,3,5) pointent du même côté (figure 114).²³²

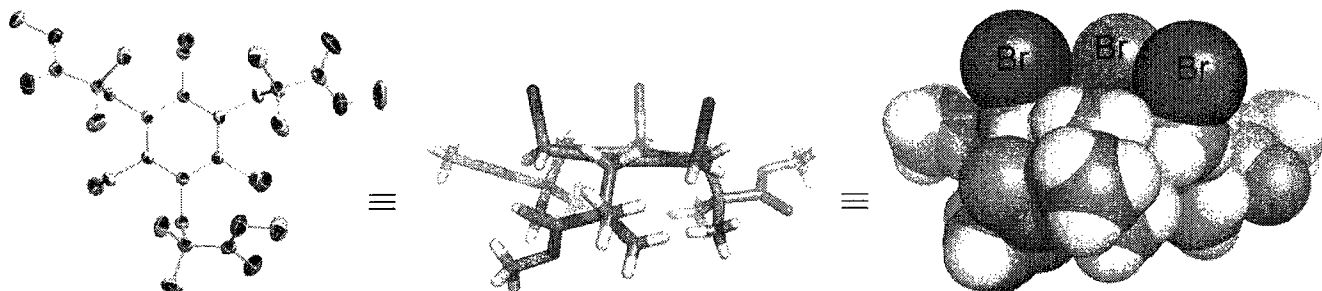


Figure 114. Structure cristalline du composé **259** montrant l'orientation des groupements de part et d'autre du noyau aromatique.

Une des toutes premières structures cristallographiques pour ce type d'arrangement conformationnel a été publiée en 1965 par Marsau.²³³ Une douzaine d'année plus tard, le groupe de MacNicol a démontré l'intérêt de ce genre de composés préorganisés pour la formation de complexes d'inclusion (clathrates).²³⁴ Depuis, bon nombre d'auteurs ont exploité l'orientation unique des benzènes hexasubstitués pour des applications variés dans le domaine des récepteurs artificiels.²³⁵

Nous avons fait réagir le composé tribromé **259** avec un léger excès (4.5 équivalents) d'azoture de sodium afin de former le triazoture **260** (schéma 90). Ce précurseur a ensuite été soumis à la réaction de Staudinger²³⁶ qui nous a conduit directement au produit **254** tant convoité.

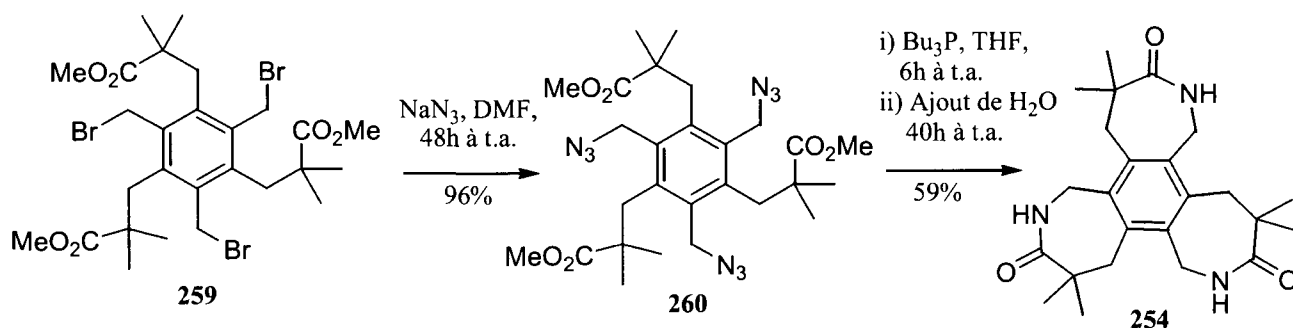


Schéma 90.

Nous envisageons deux mécanismes plausibles pour la cyclisation finale. Le premier décrit la réduction habituelle d'un azoture comme **261** jusqu'à l'amine **263**, qui a ensuite la possibilité de réaliser une attaque intramoléculaire sur l'ester (schéma 91).²³⁷ Le second prône plutôt les réactions Staudinger/aza-wittig en tandem et une hydrolyse subséquente de l'iminoéther cyclique **265** ainsi formé (schéma 92).²³⁸ Comme nos intérêts de recherche ne sont pas réellement focalisés sur ce genre de questions mécanistiques, nous n'avons pas cherché outre mesure à découvrir lequel des deux processus était ici vraiment impliqué.

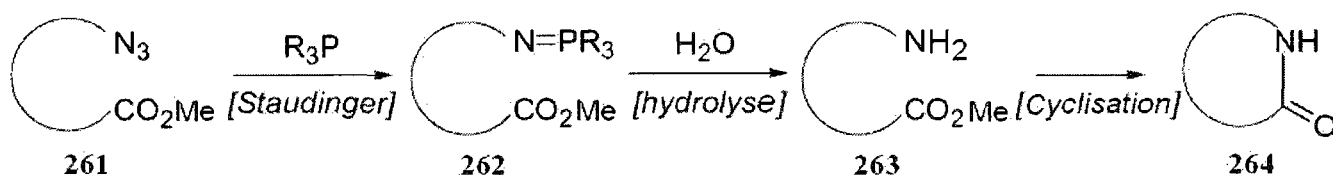


Schéma 91.

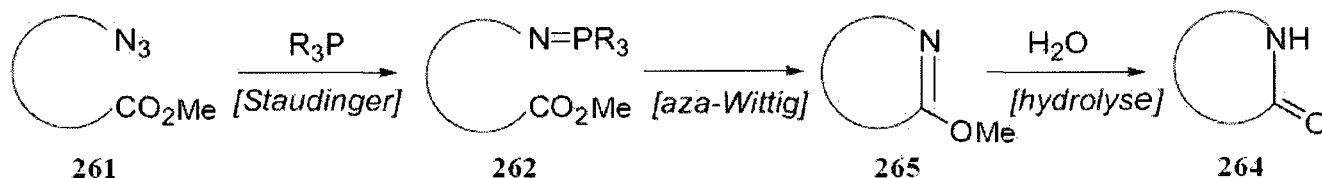


Schéma 92.

Bien que produit désiré **254** ne possède toujours pas une solubilité exceptionnelle, elle est nettement supérieure à celle rencontrée avec le composé **225** (section précédente). En effet, on peut cette fois arriver à dissoudre **254** dans le THF, DMF, AcOH et CS_2 contrairement à **225** qui n'était soluble que dans le CHCl_3/TFA et dans le DMSO.

Malheureusement, malgré tous les essais de recristallisation tentés, aucun cristal de qualité n'a pu être obtenu. Nous avons alors utilisé la même stratégie que dans les sections antérieures, c'est-à-dire en fabriquant un analogue dont les groupements amides sont protégés avec des allyles (schéma 93).

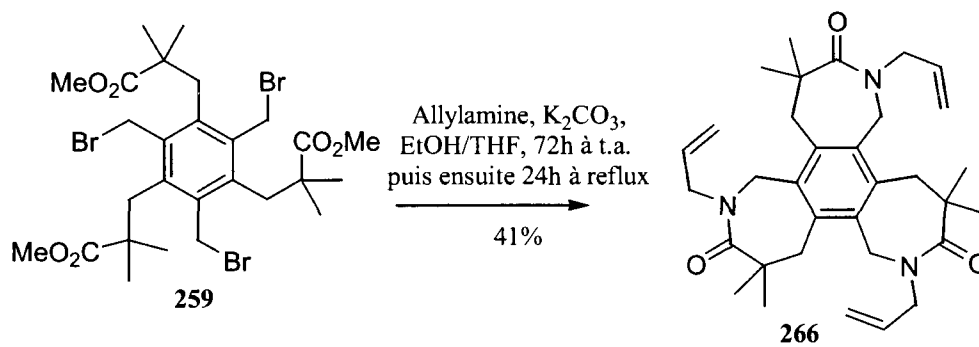


Schéma 93.

L'analyse de la structure du monocristal de **266** nous révèle que la conformation asymétrique (la plus stable par calcul) est bel et bien celle qui est retrouvée pour le triamide protégé.

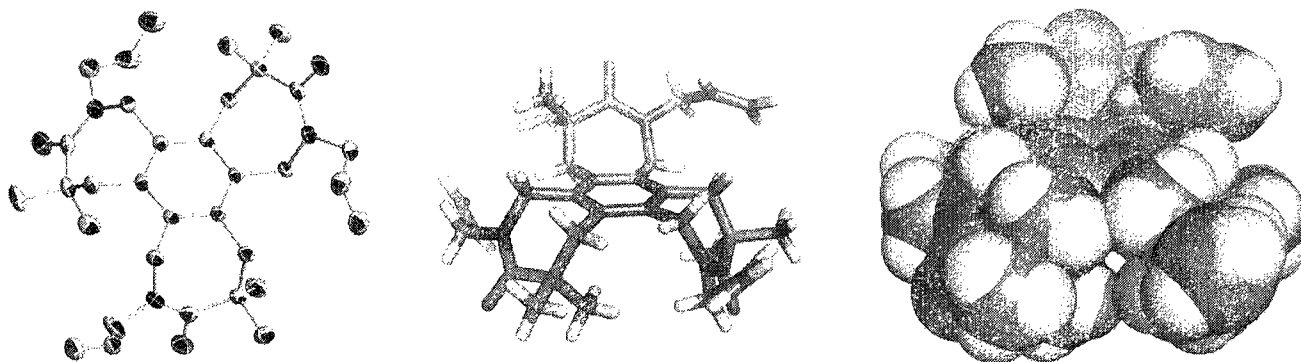


Figure 115. Structure cristalline du composé **266** avec les représentations ellipsoïdes, en bâtons et CPK.

3.4. Études sur les propriétés d'encapsulation du composé 254

Une des façons les plus simples et rapides pour caractériser les phénomènes d'agrégation moléculaire consiste à utiliser la spectrométrie de masse à ionisation par électronébuliseur ou ESI (de l'anglais *ElectroSpray Ionization*), une méthode à ionisation douce inventée en 1984 par Fenn, lequel reçut le prix Nobel en 2002.

En effet, cette méthode, particulièrement adaptée pour les composés polaires et thermosensibles de masse faible (100 Da) à très élevée (100000 Da), est assez douce pour ne pas détruire les interactions faibles intermoléculaires.

Strictement parlant, la spectrométrie de masse ESI nous renseigne sur les espèces ionisées en phase gazeuse, mais une bonne corrélation est en général observée avec celles en solution.²³⁹ Pour cette raison, cette technique a été largement utilisée pour caractériser un bon nombre d'assemblages supramoléculaires,²⁴⁰ en particulier dans les complexes biologiques.²⁴¹

Son principe repose sur la formation de gouttelettes de soluté à l'extrémité d'un fin capillaire porté à un potentiel élevé (figure 116). Grâce au champ électrique et à l'éventuelle assistance d'un courant d'azote co-axiale, l'effluent liquide est transformé en nuage de fines gouttelettes (spray) chargées qui s'évaporent progressivement en perdant des molécules de solvant par des mécanismes complexes de désolvatation et d'évaporation. Leur densité de charge devenant trop importante, les gouttelettes explosent en libérant des microgouttelettes constituées de molécules ionisées de l'analyte, porteuses d'un nombre de charges variables. Durant le reste du parcours, les microgouttelettes subissent de multiples collisions avec les molécules de gaz et de solvant, ce qui complète leur désolvatation. Finalement, l'analyseur permet de séparer les ions en fonction de leur rapport masse/charge (m/z).

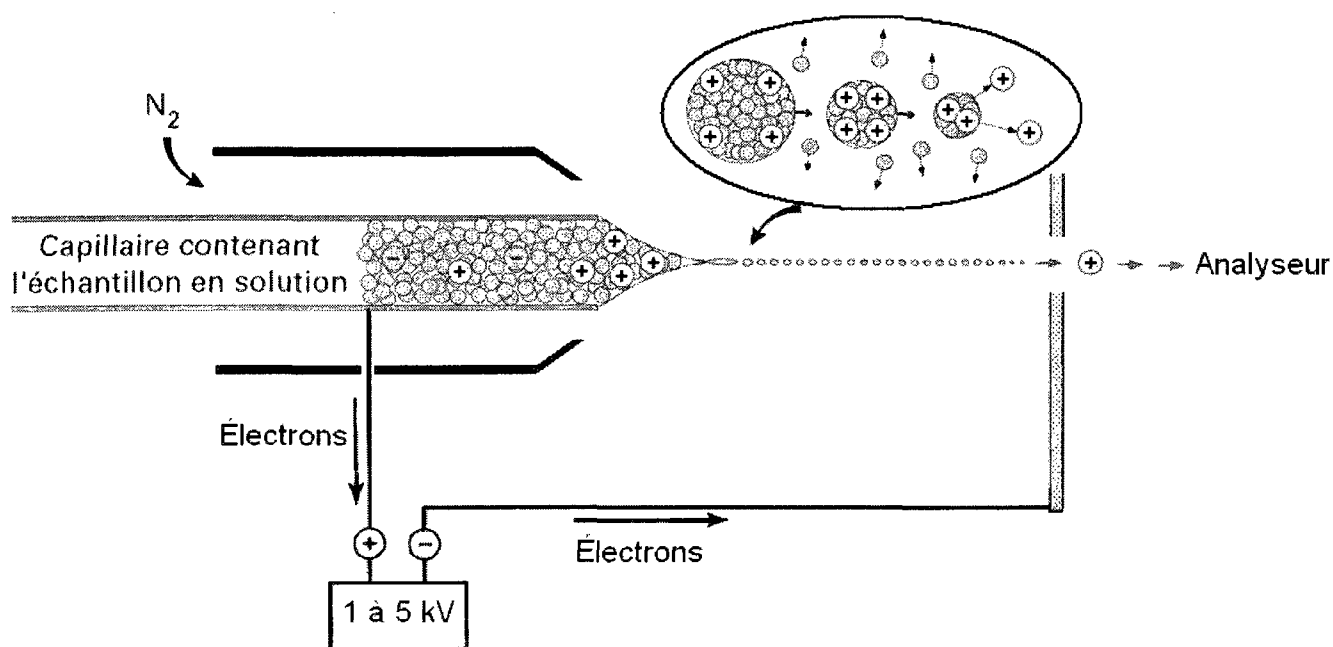


Figure 116. Représentation schématique simplifiée du processus de nébulisation pour la spectrométrie de masse ESI.

Évidemment, comme pour tous les autres types d'analyse par spectrométrie de masse, un processus d'ionisation est nécessaire. L'utilisation des solvants protiques (MeOH et H_2O) en SM-ESI est ainsi chose commune, car ils produisent des complexes cationiques par protonation des agrégats. Donc, si l'agrégat en question est stable en milieu protique, ce sont des solvants à privilégier. Par contre, s'il est maintenu simplement par des ponts H (ce qui est notre cas) et par aucune autre interaction plus «grasse» (van der Waals, empilement π - π , etc.), alors il risque d'y avoir compétition entre les ponts H qui maintiennent notre architecture supramoléculaire en place et ceux éventuellement formés avec le solvant protique. En d'autre terme, les unités constitutives de l'agrégat pourraient se retrouver solvatées plutôt qu'agrégées comme il se doit.

Nous avons donc utilisé une stratégie nous permettant d'encapsuler les ions dans un milieu organique aprotique. Cela nous a permis ainsi de faire d'une pierre deux coups. En effet, nous avons rendu possible la caractérisation de notre capsule moléculaire tout en étudiant en même temps les phénomènes d'encapsulation d'espèces chargées. Cette méthode astucieuse a été aussi employée par Rebek.²⁴²

L'ion que nous avons choisi pour notre étude est le Et_4N^+ . Selon nos calculs (niveau AM1), cet ion remplit efficacement l'espace interne de la capsule tétramérique (figure 117). Qui plus est, les unités monomériques **254** démontrent le plus grand gain en stabilité dans un tel agrégat de 4 unités (tableau 3, section 3.3).

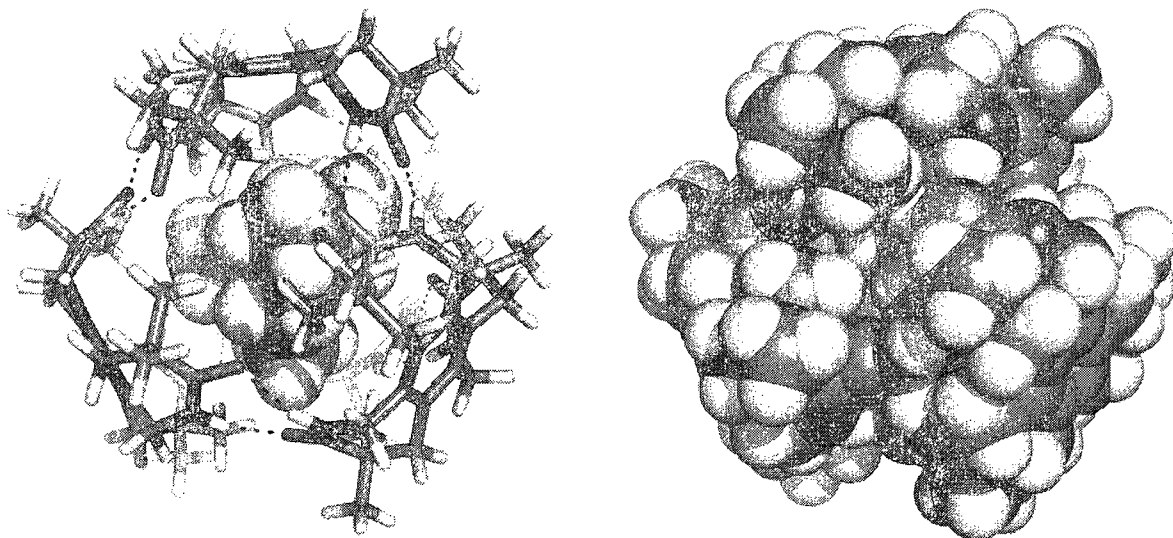


Figure 117. Structure optimisée en AM1 du complexe $(\mathbf{254conf_C3})_4\subset\text{Et}_4\text{N}^+$ (encapsulation du Et_4N^+ par la capsule formée de 4 unités **254conf_C3** stabilisées par ponts H).

Le premier échantillon a été préparé en dissolvant le composé **254** (130 μM) et le sel $\text{Et}_4\text{N}^+\text{PF}_6^-$ (500 μM) dans une solution 1 :1 de $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{CN}$.²⁴³ Comme la SM-ESI est une méthode très sensible, des concentrations maximales de 500 μM pour **254** et 2000 μM pour le sel ont dû être employés tout au long de nos analyses. En effet, contre-intuitivement, la dilution de l'échantillon peut entraîner une bien meilleure réponse, tandis que des concentrations plus importantes peuvent se caractériser par l'absence totale de signal. En règle générale, la concentration idéale est de l'ordre de quelques dizaines de picomoles par microlitre, soit quelques dizaines de μM .²⁴⁴

L'analyse du spectre de masse de ce premier échantillon nous démontre que nous avons bel et bien réussi à encapsuler du Et_4N^+ .²⁴⁵ Le pic à 1776.0 Da (figure 118) est attribué au complexe $(\mathbf{254conf_C3})_4\subset\text{Et}_4\text{N}^+$. Ce signal ne peut correspondre à un agrégat aléatoire, car il est beaucoup plus intense que celui du complexe $(\mathbf{254conf_C3})_1\subset\text{Et}_4\text{N}^+$ (pic à 541.4) et $(\mathbf{254conf_C3})_3\subset\text{Et}_4\text{N}^+$ (pic à 1364.6). En effet, en théorie, si aucune interaction supramoléculaire spécifique n'a lieu, on obtient un motif dans lequel l'intensité décroît avec la grosseur du cluster (figure 119). C'est ce que l'on observe avec $(\mathbf{254conf_C3})_1\subset\text{H}^+$ et $(\mathbf{254conf_C3})_2\subset\text{H}^+$ (pic à 412.2 et à 823.5, figure 118).

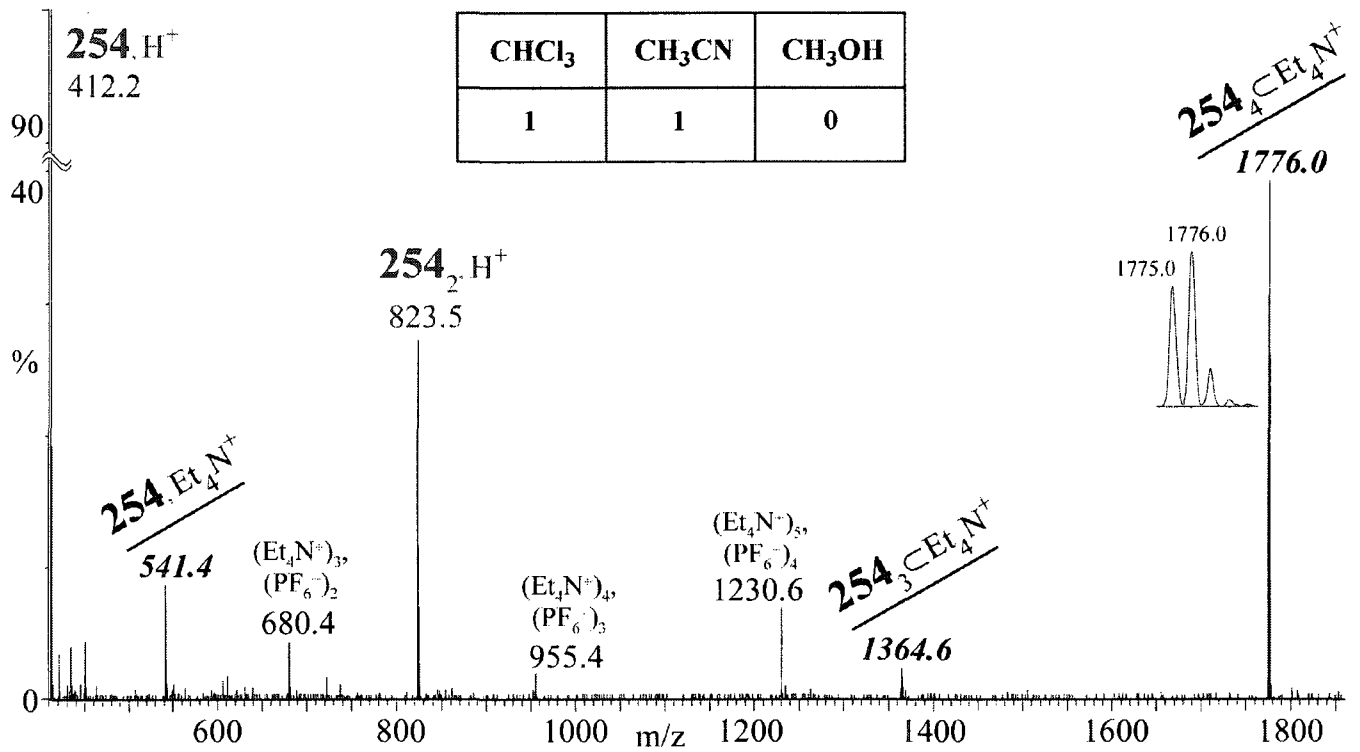


Figure 118. Spectre de masse à ionisation par électronébuliseur du composé **254** (130 μ M) et du $Et_4N^+PF_6^-$ (500 μ M) dans une solution 1:1 de $CHCl_3/CH_3CN$.

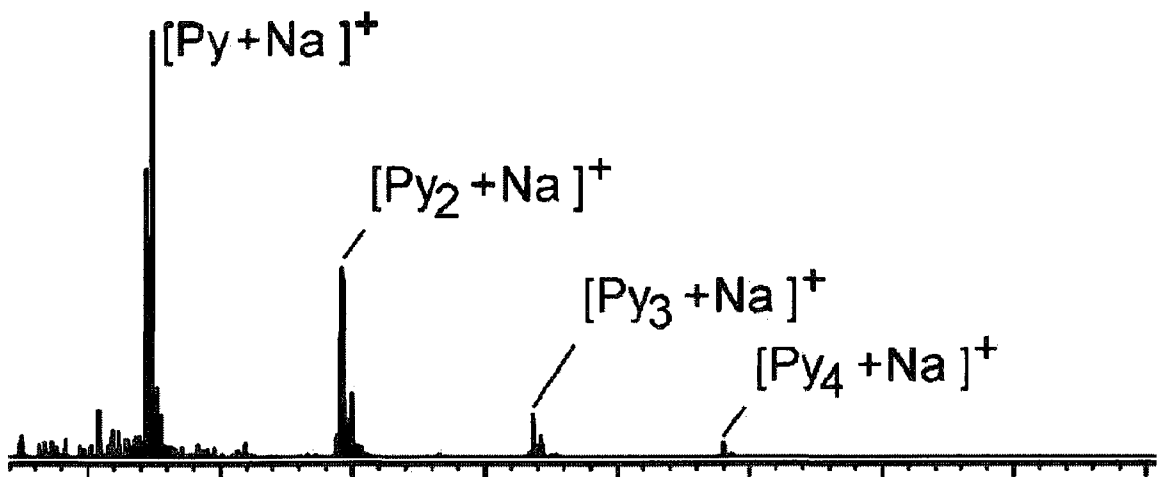


Figure 119. Exemple d'un motif normalement observé en SM-ESI lorsque aucune interaction spécifique n'a lieu.²⁴⁶

Suivant un tel motif, seul $(254\text{conf_C3})_1 \subset \text{Et}_4\text{N}^+$ (pic à 541.4 ayant une faible intensité) aurait été visible. Nous pensons que la présence de $(254\text{conf_C3})_3 \subset \text{Et}_4\text{N}^+$ et $(254\text{conf_C3})_4 \subset \text{Et}_4\text{N}^+$ est attribuée respectivement à un «cavitand supramoléculaire» et à notre capsule moléculaire, tout deux étant stabilisés par des ponts H (figure 120). L'absence du complexe $(254\text{conf_C3})_2 \subset \text{Et}_4\text{N}^+$ est logique, car la cavité interne de $(254\text{conf_C3})_2$ est trop petite pour accueillir le cation Et_4N^+ (figure 121). Bien que $(254\text{conf_C3})_2$ puisse se retrouver en solution, on ne l'observe pas, car la technique de spectrométrie de masse repose sur la détection d'espèces chargées comme il a été mentionné précédemment.

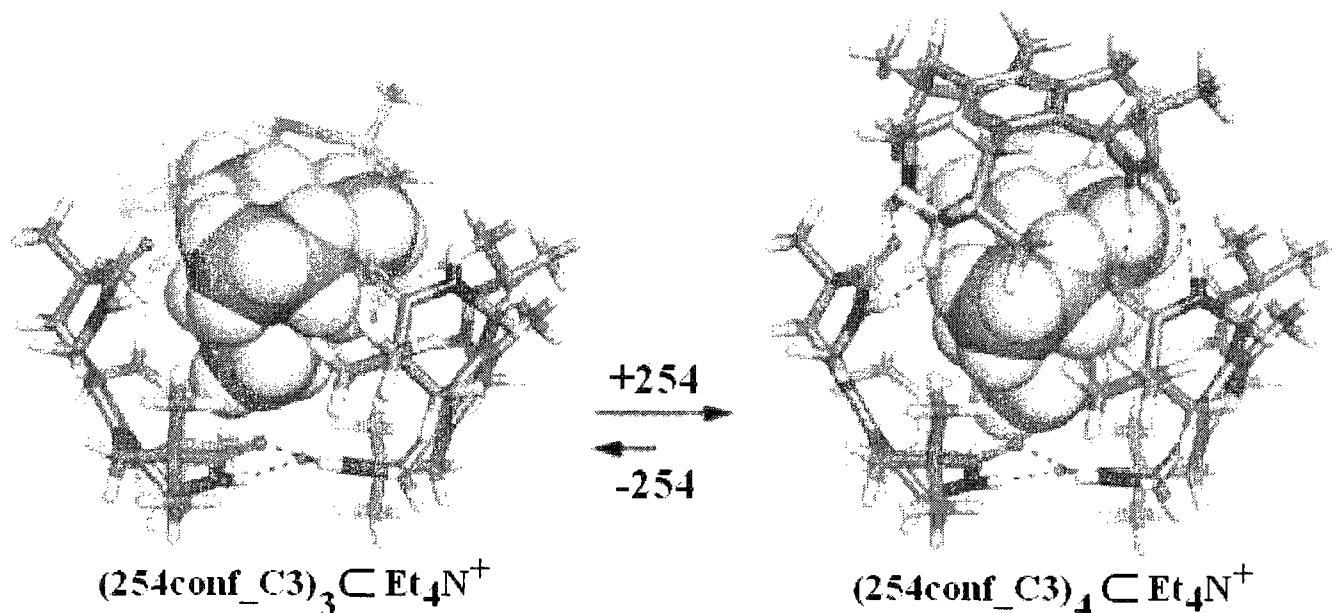


Figure 120. Représentation (calcul AM1) du cavitand supramoléculaire $(254\text{conf_C3})_3 \subset \text{Et}_4\text{N}^+$ et de la capsule moléculaire $(254\text{conf_C3})_4 \subset \text{Et}_4\text{N}^+$.

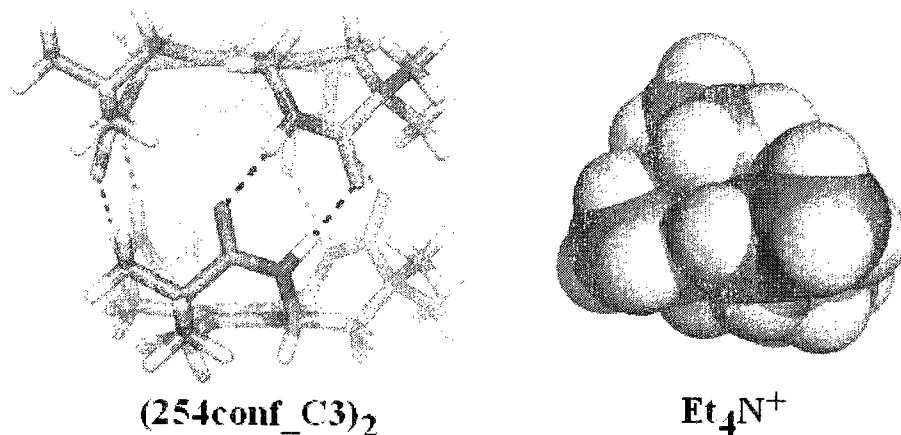


Figure 121. Comparaison de la grosseur relative de $(254\text{conf_C3})_2$ et du cation Et_4N^+ .

Afin d'ajouter du poids à notre hypothèse concernant la formation de $(254\text{conf_C3})_4\subset\text{Et}_4\text{N}^+$, nous avons effectué, dans les mêmes conditions, une injection d'un échantillon contenant cette fois le Bu_4N^+ comme cation. Aucun agrégat particulier n'a été observé, car ce cation est trop gros pour être inclus dans $(254\text{conf_C3})_4$. Il en a été de même pour l'analyse témoin effectuée à partir du composé **266** (injection de **266** + Et_4N^+). En effet, ce dernier possède des groupements protecteurs allyles qui éliminent toute possibilité de former des ponts H. Par conséquent, aucune architecture supramoléculaire stable ne peut être formée et c'est pourquoi nous n'avons rien observé de tel en SM-ESI. Finalement, l'addition d'acide formique dans l'échantillon de la figure 118 conduit à la disparition des pics à 1776.0 et 1364.6, ce qui appuie encore une fois l'hypothèse selon laquelle ces agrégats sont stabilisés par des liaisons hydrogènes (rompues avec l'addition de l'acide).

Avec la certitude à présent que nous avons formé un agrégat tétramérique ayant encapsulé du Et_4N^+ , nous avons voulu vérifier à la fois la stabilité de ce dernier et sa réversibilité (figure 122). Pour ce faire, nous avons introduit du MeOH (jusqu'à un ratio de 1 : 1 : 1 de $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{CN}/\text{MeOH}$) dans l'échantillon utilisé précédemment (figure 118). Malgré l'ajout de ce solvant protique qui peut rompre les liaisons hydrogène, le complexe $(254\text{conf_C3})_4\subset\text{Et}_4\text{N}^+$ demeure toujours présent, quoiqu'il apparaisse désormais dans une proportion moindre (le supracavitand $(254\text{conf_C3})_3\subset\text{Et}_4\text{N}^+$ à 1364.6 de son côté est complètement disparu). Cela démontre que notre capsule moléculaire $(254\text{conf_C3})_4\subset\text{Et}_4\text{N}^+$ est très stable.

Pour vérifier s'il s'agit d'un processus dynamique, une bonne quantité de CHCl_3 a été ajoutée (jusqu'à un ratio de 4 : 1 : 1 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{CN}/\text{MeOH}$) à la solution 1 : 1 : 1 de $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{CN}/\text{MeOH}$ (figure 122, b→c). Le retour à un ratio plus élevé de solvant aprotique a eu pour effet d'accroître à nouveau l'intensité du pic à 1776.1 (figure 122c), démontrant ainsi la réversibilité du processus d'encapsulation. Qui plus est, selon toute logique, normalement la dilution devrait diminuer la proportion de tétramère au profit du monomère. Pourtant, à haute dilution dans le mélange principalement aprotique (figure 122c), la proportion de tétramère semble encore assez importante, ce qui va à l'encontre de l'effet de dilution attendu et renforce l'hypothèse de réversibilité.

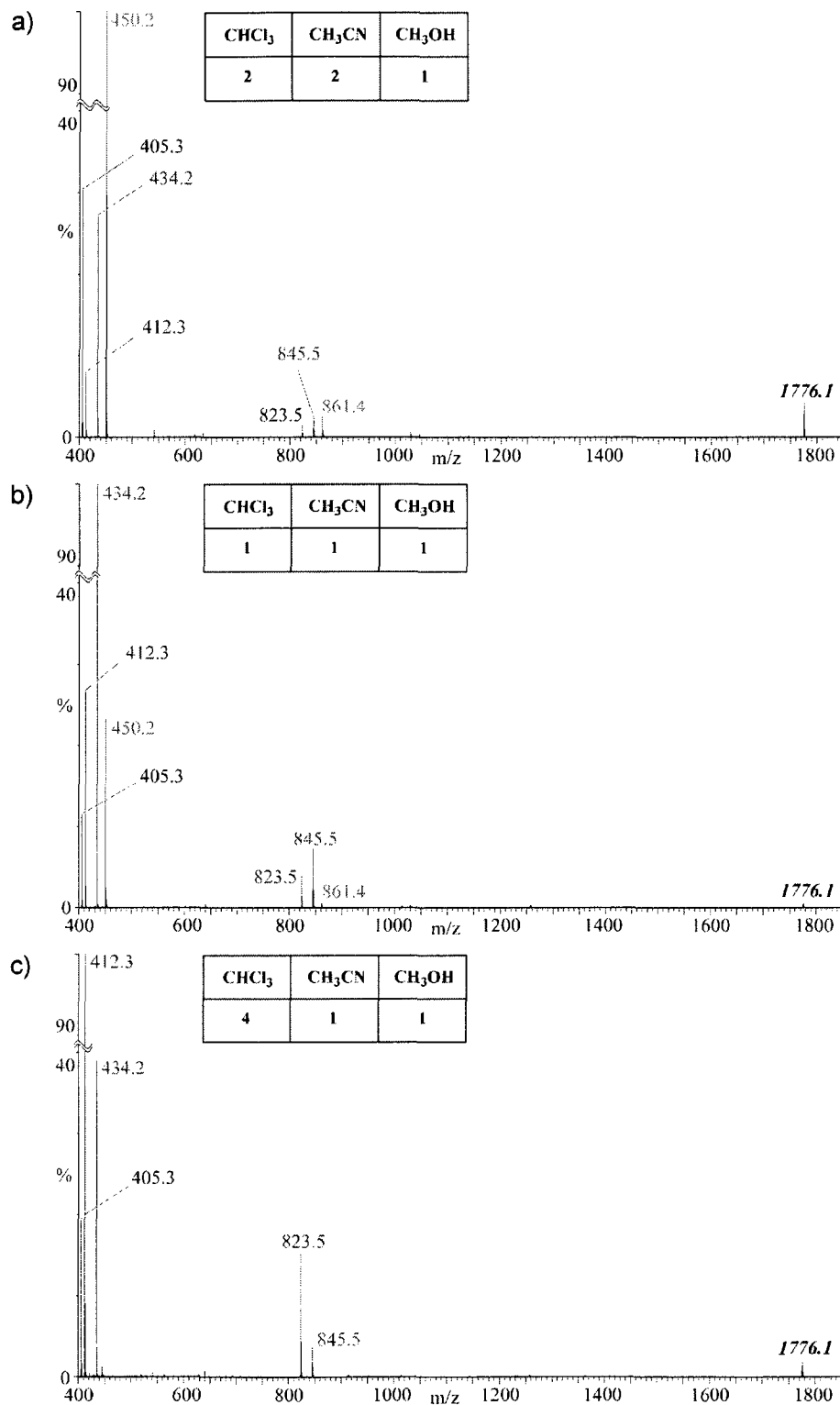


Figure 122. Étude de la réversibilité de la capsule moléculaire $(254\text{conf_C3})_4\text{C}Et_4\text{N}^+$ par SM-ESI. L'addition de MeOH fait diminuer l'intensité du pic à 1776.1 (a→b) alors que l'ajout de CHCl₃ à la solution résultante permet de retrouver en partie l'intensité perdue (b→c).

Il est à noter que la famille des complexes avec le Et_4N^+ n'est pas la seule à avoir été observée. Les autres espèces impliquant **254** peuvent être résumées selon la formule $\text{254}_n\text{M}^+$ (où $n=1, 2$ et $M = \text{H}, \text{Na}, \text{K}$). La présence de ces cations (Na^+ et K^+) dans nos analyses découle probablement du fait que ceux-ci se trouvent normalement présents à l'état de trace dans les solvants utilisés et dans le sel de $\text{Et}_4\text{N}^+\text{PF}_6^-$ commercial.

Il est à noter que les complexes $\text{254}_n\text{M}^+$ ne démontrent pas de signe évident d'agrégation spécifique, bien qu'il soit théoriquement possible de former, prenons l'exemple du Na^+ , un cavitand symétrique du type $\text{254conf_C3}\subset\text{Na}^+$ (figure 123a) et une petite capsule dimérique symétrique du type $(\text{254conf_C3})_2\subset\text{Na}^+$ (figure 124a). Ces calculs sont toutefois effectués à l'état gazeux et il ne faut pas oublier que les versions asymétriques de ces complexes sont aussi envisageables (figure 123b et 124b).

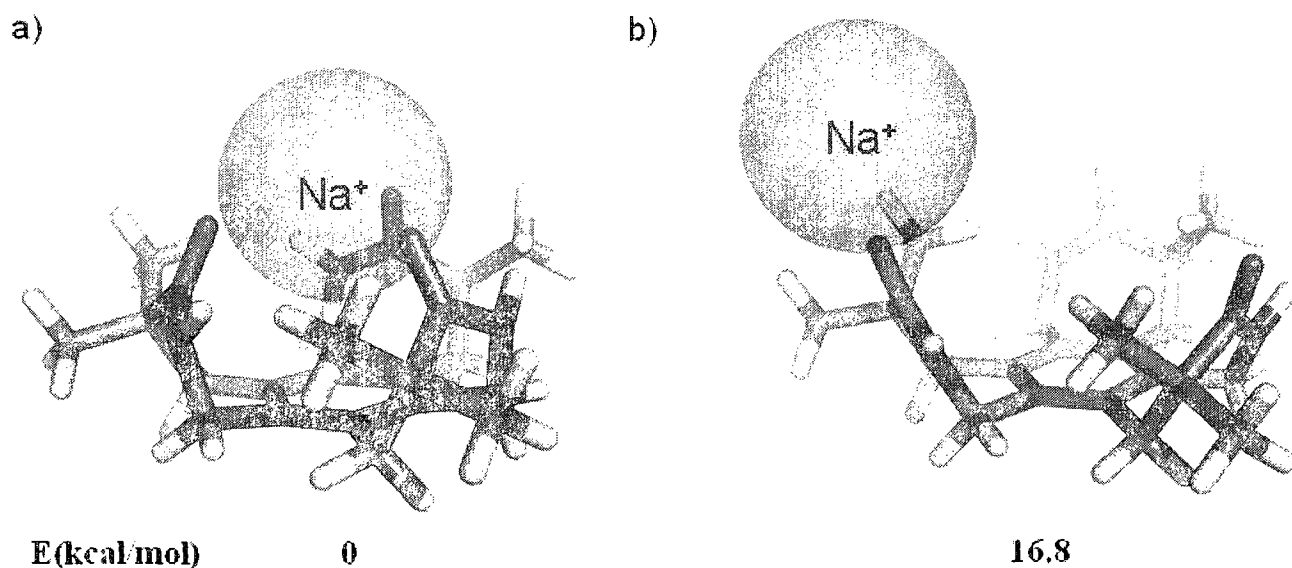


Figure 123. Structure optimisée en HF/6-31G(d) de: a) $\text{254conf_C3}\subset\text{Na}^+$ b) $\text{254conf_asym}\subset\text{Na}^+$.

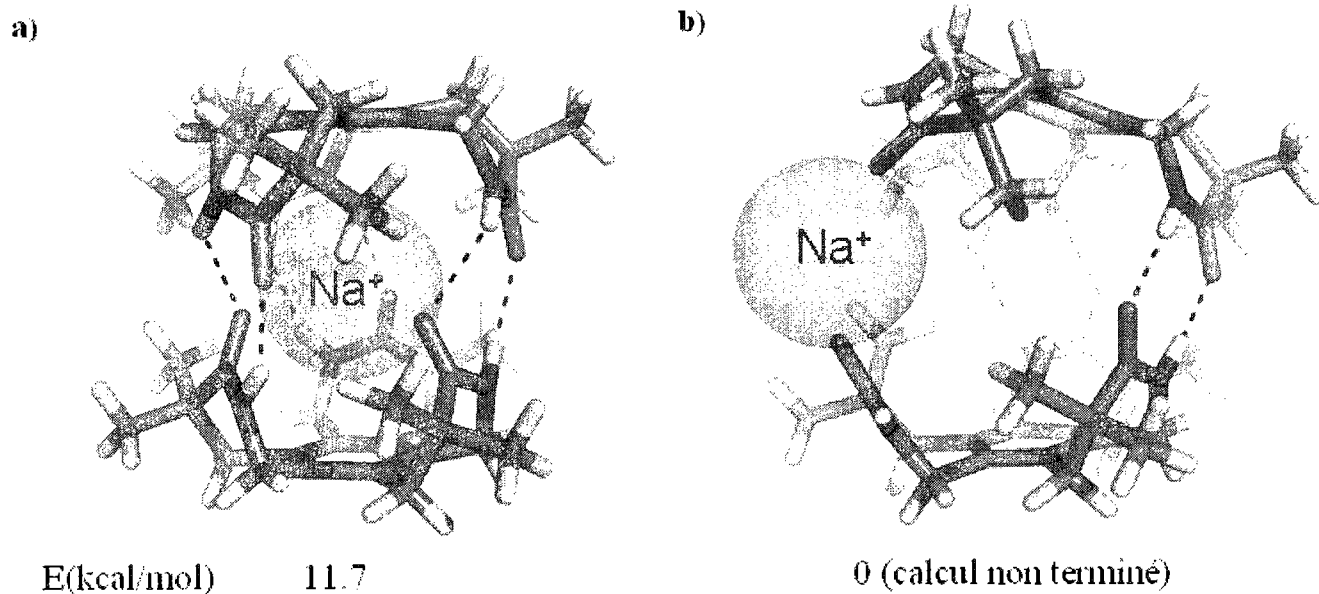


Figure 124. Structure calculée en HF/6-31G(d) de a) $254(\text{conf_C3})_2\text{CNa}^+$ b) $(254\text{conf_asym})_2\text{CNa}^+$.

Il serait intéressant de faire des expériences avec des cations de grosseurs variables et présents en quantité équimolaire pour nous permettre de déterminer lequel d'entre eux possède le plus d'affinité avec le composé **254**. Dépendamment de la dimension du cation, on observe des déformations plus ou moins sévères relativement à la conformation symétrique initiale **254conf_C3** (figure 125).

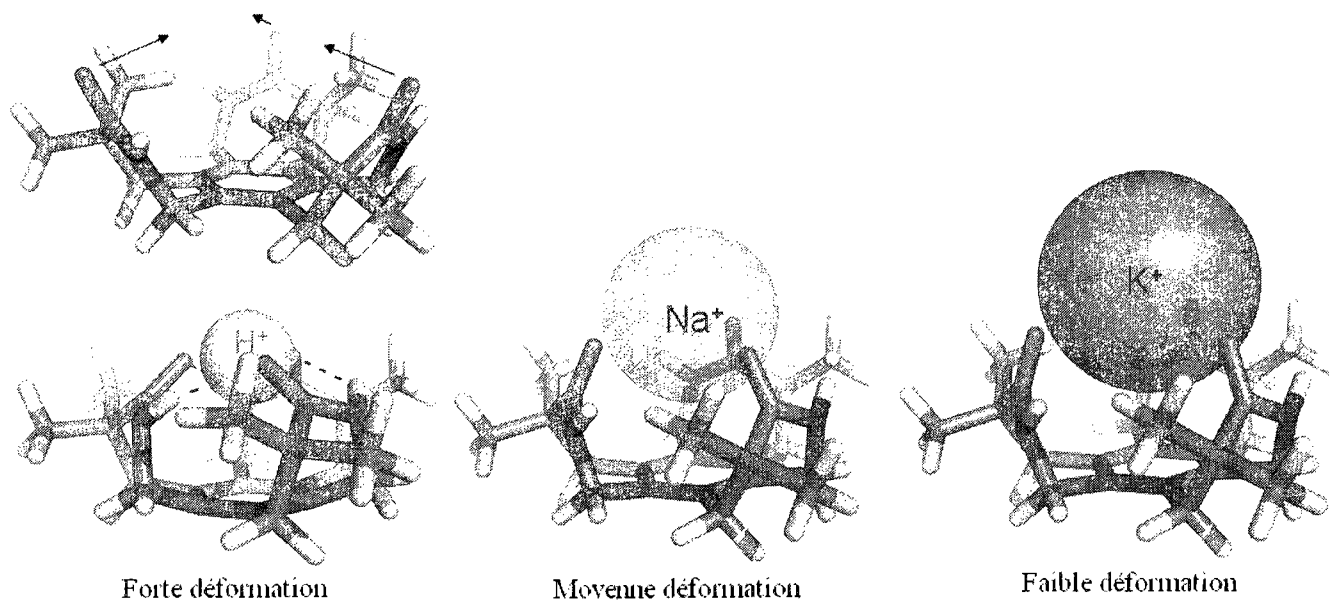


Figure 125. Illustration de la déformation du composé **254** (calcul HF/6-31G(d)) pour les cavitands symétriques 254conf_C3CH^+ , 254conf_C3CNa^+ et 254conf_C3CK^+ .

Plusieurs autres travaux vont découler de cette première excursion dans le monde des capsules moléculaires formées par des amides *cis*. Mentionnons qu'actuellement une collaboration est en cours avec le professeur Serge Lacelle pour caractériser les agrégats en solution grâce à la RMN. Une recherche approfondie sera nécessaire afin de réussir à trouver de bonnes molécules hôtes pour nos capsules, particulièrement pour la capsule octamérique qui n'a toujours pas été observée.

Notre capsule tétramérique peut théoriquement encapsuler le buckminster fullerène C₆₀ selon les calculs effectués au niveau AM1 (figure 126). Comme ce dernier n'est pas une espèce chargée, l'utilisation de la RMN nous sera ici d'un grand secours. Comme alternative, on pourrait toutefois étudier en SM-ESI l'encapsulation de l'hétérofullerène C₅₉N⁺,²⁴⁷ mais ce dernier n'est pas disponible commercialement et doit être préparé.

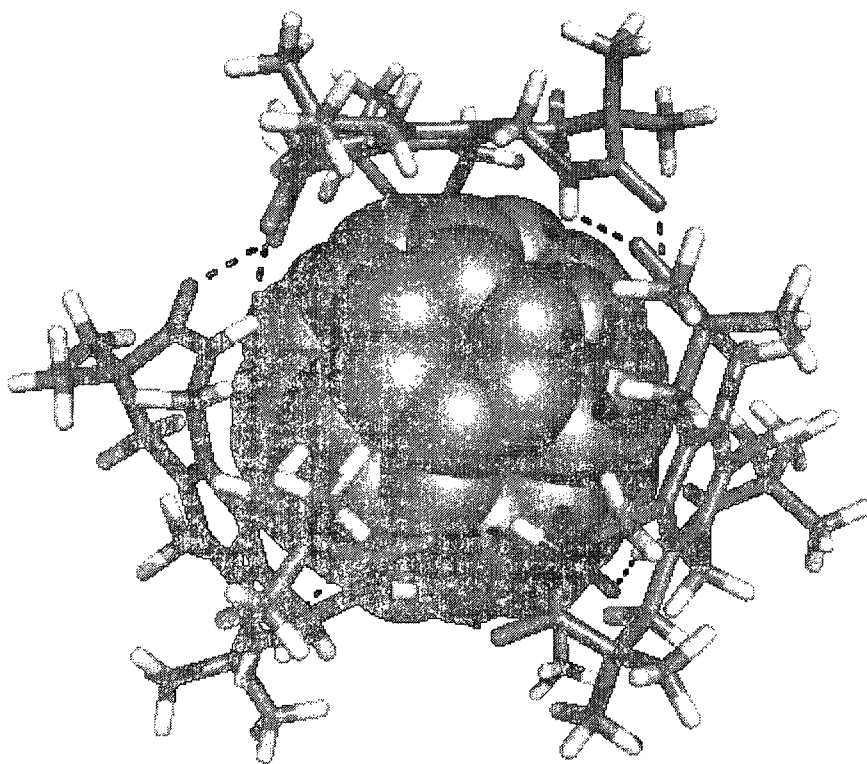


Figure 126. Calcul AM1 de l'encapsulation du C₆₀ par le composé **254** (seul le tétramère a été calculé, bien que l'on pourrait envisager aussi l'encapsulation par l'octamère).

Nous pensons également entreprendre la synthèse de dérivés chiraux comme **267** et **268** (Figure 127). Du point de vue synthétique, cette chiralité pourra être introduite via l'alkylation de l'anion de **269**²⁴⁸ ou de **270**²⁴⁹ sur un trihalogénure comme **256** par exemple (schéma 94). Le reste de la stratégie de synthèse s'avère équivalent à ce qui a déjà été vu précédemment (schémas 89 et 90 de la section 3.3).

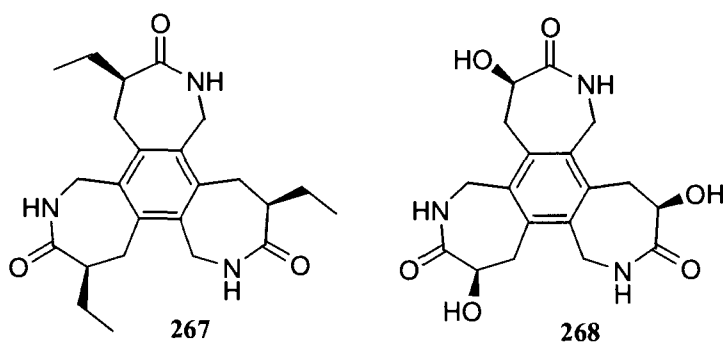


Figure 127. Prochaines cibles synthétiques pour la formation de capsules moléculaires: les composés chiraux **267** et **268**.

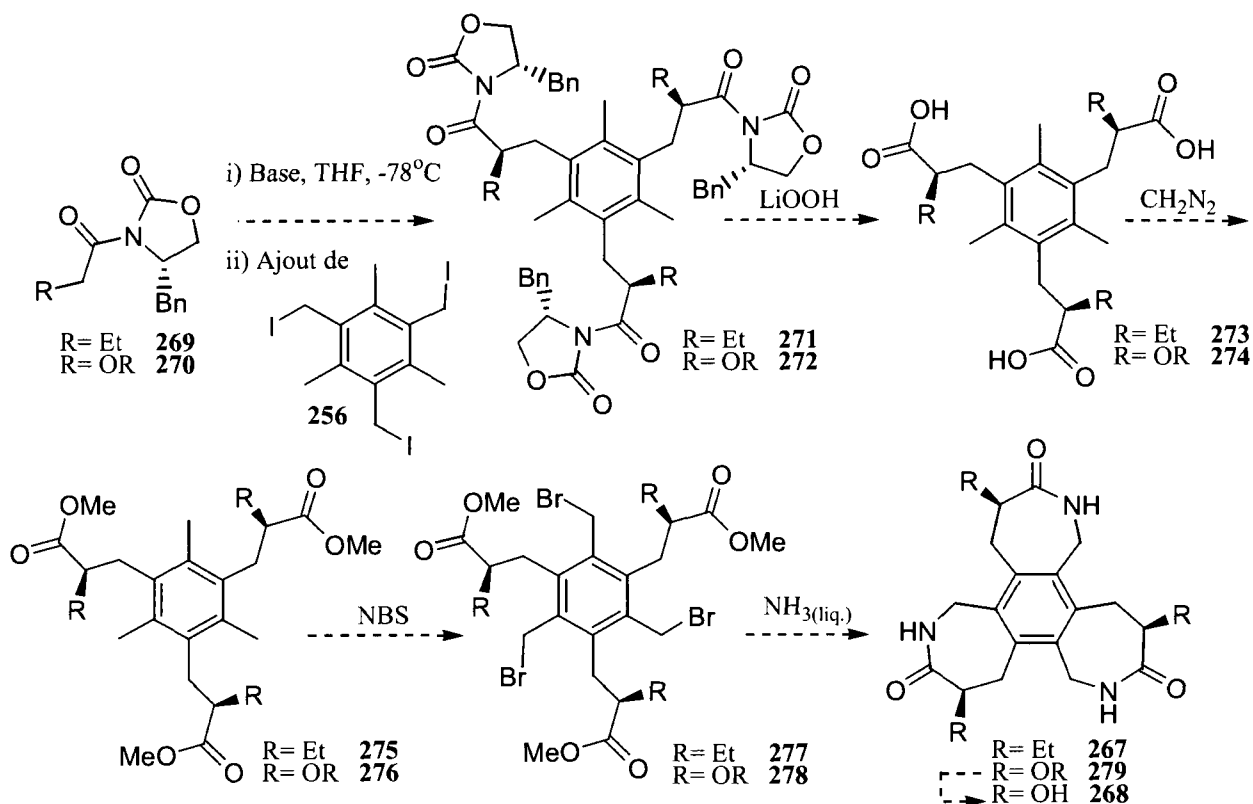


Schéma 94.

La première molécule cible (composé **267**) est un isomère géométrique de **254** (donc même masse moléculaire), ce qui va nous permettre de comparer les données en SM-ESI et de vérifier l'effet de l'introduction de la chiralité sur le squelette de base. La deuxième molécule cible (composé **268**), quant à elle, possède une fonctionnalité OH qui peut pointer vers l'intérieur de la capsule. En fait, dans ce cas précis, la conformation C_3 symétrique devient théoriquement plus stable que la conformation asymétrique à cause de la formation des ponts H entre les OH et les NH des amides adjacents (figure 128).

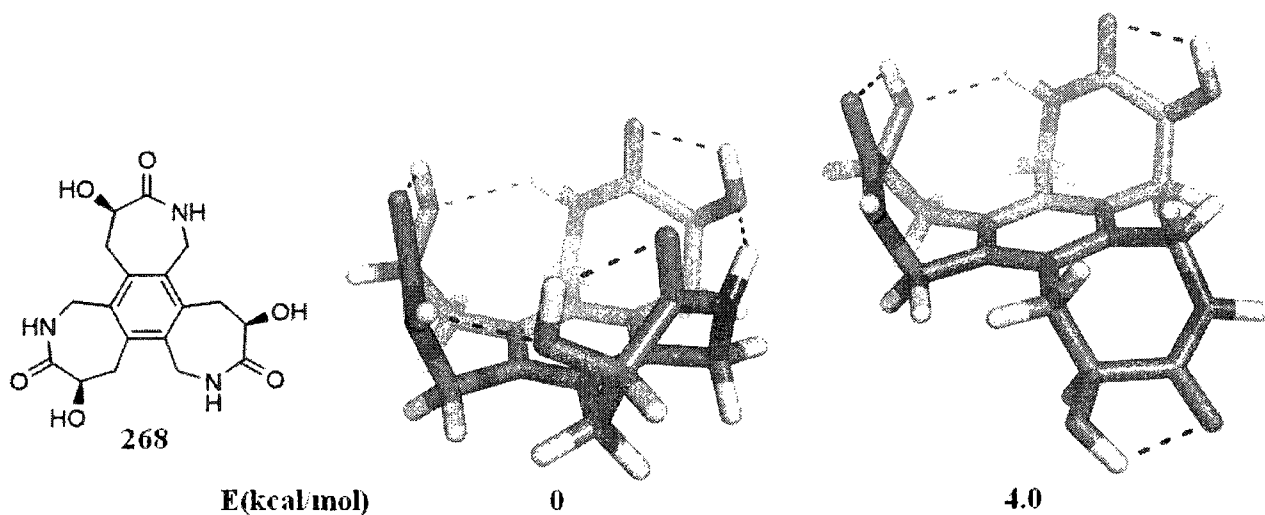


Figure 128. Calcul B3LYP/6-31G(d) des conformations C_3 symétrique et asymétrique de **268** (remarquer que la conformation C_3 symétrique possède 2 ponts H de plus que son homologue asymétrique).

Cette particularité fait également en sorte que les agrégats supramoléculaires (dimère, tétramère, etc.) sont stabilisés par des ponts H supplémentaires (voir l'exemple du tétramère, figure 129). Qui plus est, en regardant l'intérieur de ces capsules moléculaires, on s'aperçoit que ces dernières sont tapissées de groupements polaires, favorisant ainsi l'encapsulation de molécules hydrophiles (figure 129b).

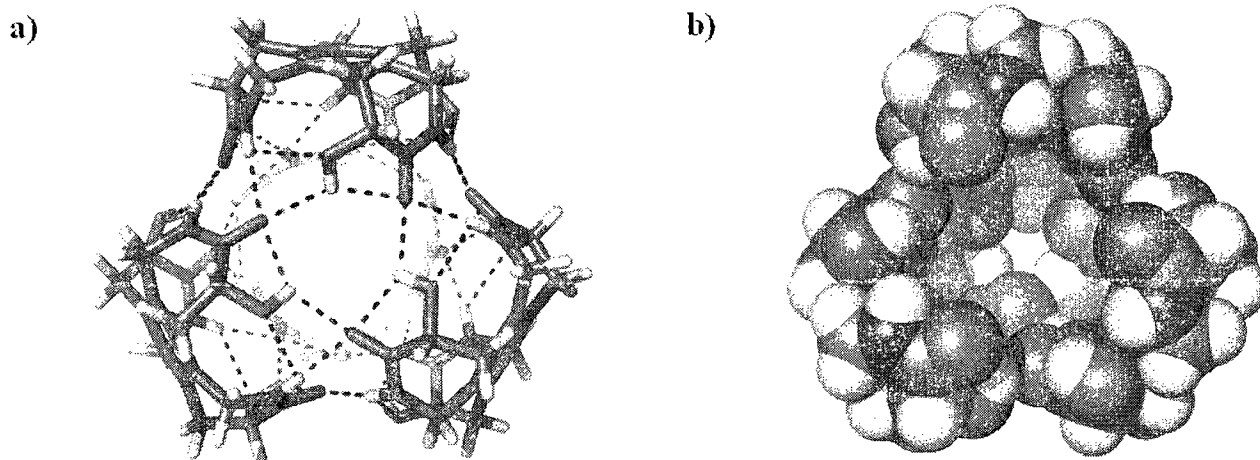


Figure 129. Calcul AM1 de la capsule tétramérique de **268** (a) illustration des ponts H (b) illustration de la cavité interne hydrophile

Finalement, nous avons conçu la molécule **280**²⁵⁰ (figure 130) pour nous permettre de maximiser nos chances d'encapsuler le C60, car la conformation du squelette de base se trouve à être figée de façon covalente (cyclophane) et le cycle aromatique introduit peut efficacement former des interactions π - π avec le buckminster fullerène. Ces travaux sont actuellement en cours.

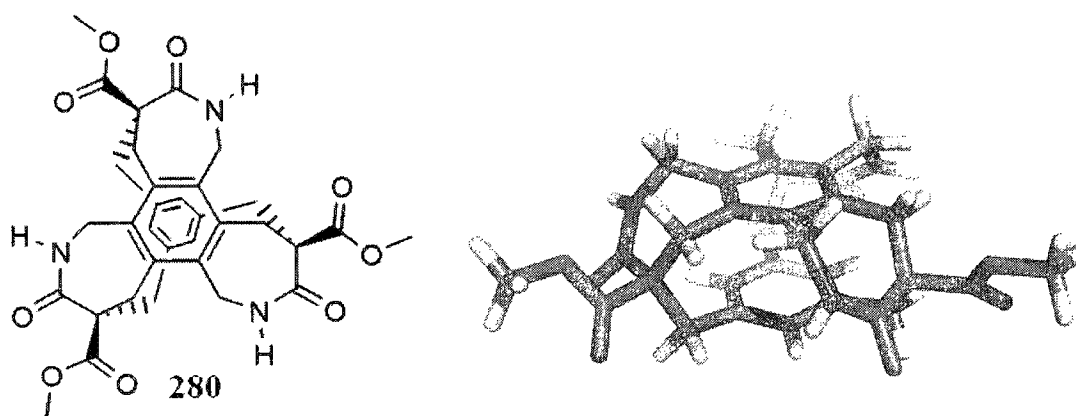


Figure 130. Représentation de la nouvelle cible synthétique **280** (calcul AM1).

La géométrie particulière de **280** élimine la possibilité de former une capsule dimérique stabilisée par ponts H, ce qui n'est toutefois pas le cas pour la capsule tétramérique et octamérique (figure 131).

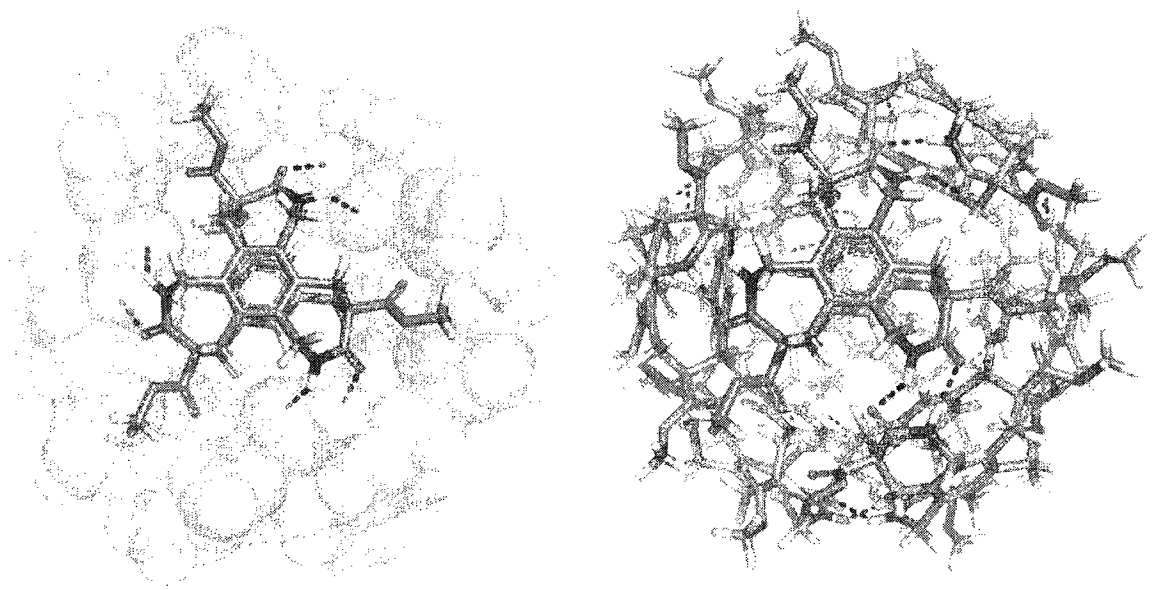


Figure 131. Calcul AM1 de la capsule octamérique de **280** stabilisée par ponts hydrogènes.

CHAPITRE 4 : MODULATION DES PONTS HYDROGÈNES : CHANGEMENT DES AMIDES EN THIOAMIDES

4.1. Introduction

Tous les phénomènes d'autoassemblage discutés précédemment exploitent la fonction amide. Nous avons imaginé convertir cette fonction en fonction thioamide afin de vérifier si nous pouvons former les mêmes types d'architectures supramoléculaires que celles décrites auparavant, mais avec des propriétés complètement nouvelles.

En effet, selon des calculs effectués sur les dimères de la formamide et de la thioformamide (figure 132), les thioamides forment des ponts H intermoléculaires plus faibles (5.0 kcal/mol vs 6.1 kcal/mol) et plus longs (2.4 Å vs 1.9 Å).²⁵¹ Qui plus est, ils sont plus stables que leurs homologues envers les peptidases.²⁵²

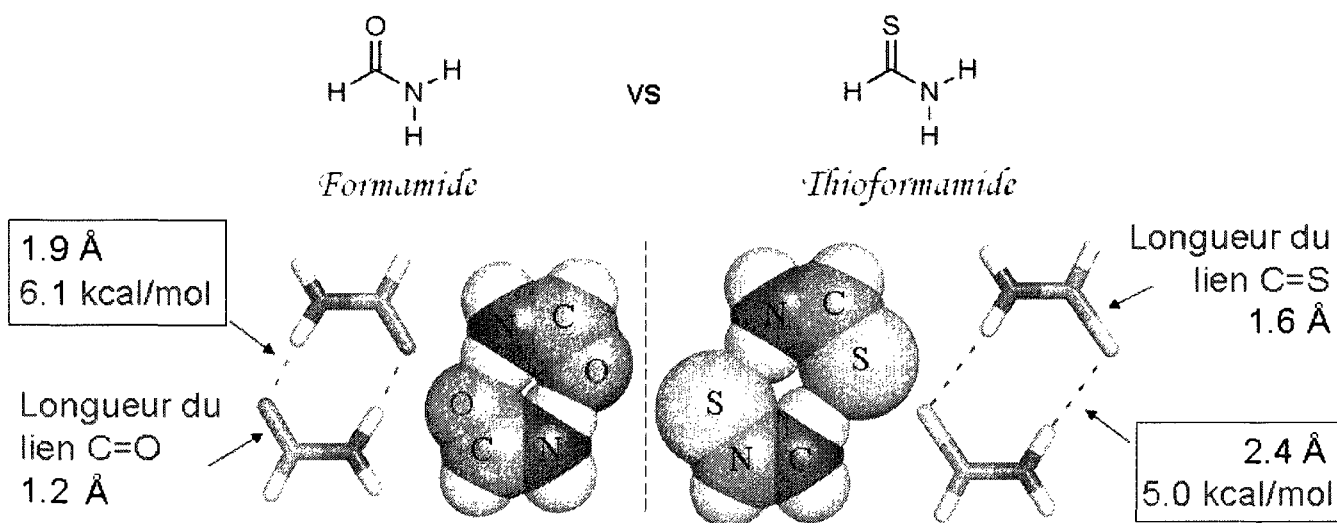


Figure 132. Calcul au niveau B3LYP/6-311G(d,p) de la formation du dimère du formamide et du thioformamide.

4.2. Synthèse des thioamides

La première idée a été de convertir directement nos lactames en thiolactames via des réactifs usuels comme le P_4S_{10} (schéma 95)²⁵³ ou le réactif de Lawesson (schéma 96).²⁵⁴

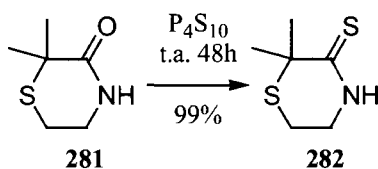


Schéma 95.

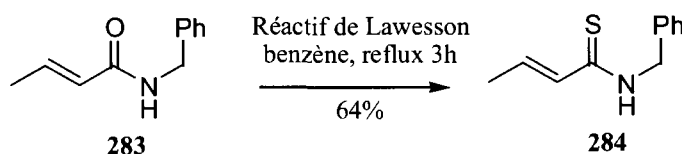


Schéma 96.

Malheureusement, les quelques essais que nous avons effectués sur les composés **26** et **78** ont été infructueux (schéma 97). Dans chacun des cas, des produits de décomposition ont été formés et aucun thiolactame **285** ou **286** n'a pu être observé.

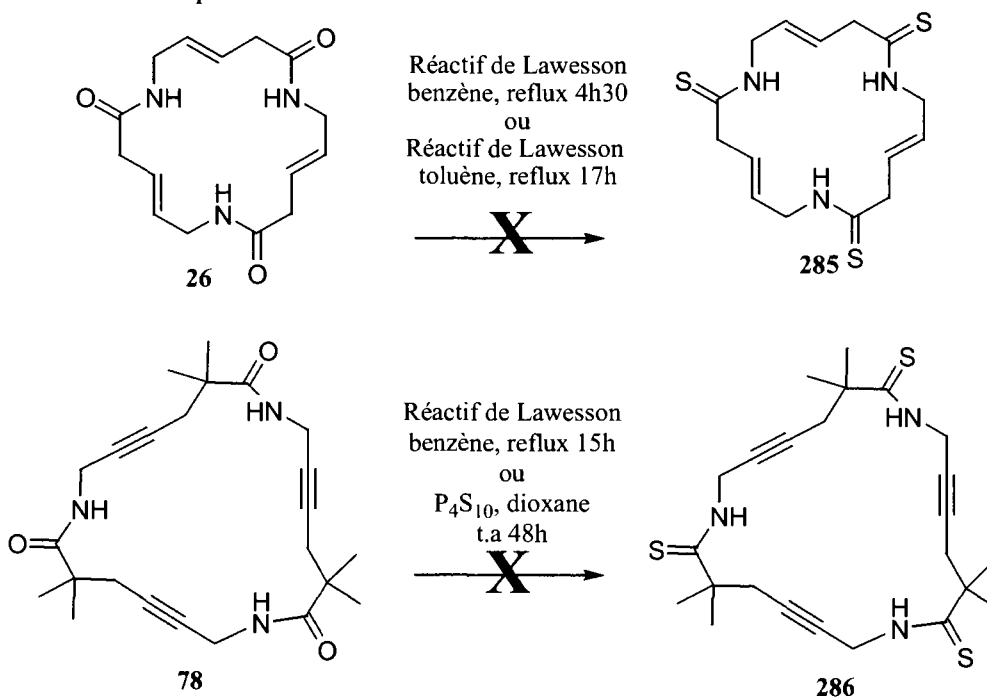


Schéma 97.

Nous avons donc voulu trouver des méthodes pour fabriquer les liens thiopeptidiques à partir des monomères Boc acides aminés que nous avons sous la main, soit les composés **4** et **168** (figure 133).

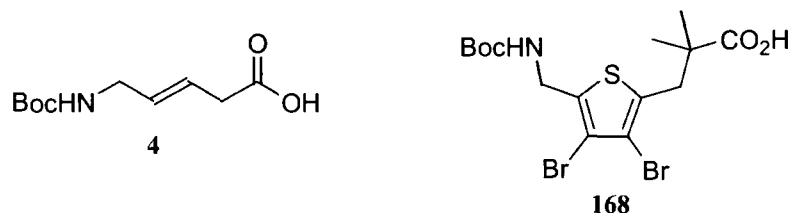


Figure 133. Boc acides aminés de départ (composés **4** et **168**) pour les essais de formation d'agents thioacylants.

La stratégie consiste à former un agent thioacylant à partir de la fonction acide. Deux méthodologies dans la littérature ont attiré notre attention. L'une emploie un phthalimide comme groupement partant (schéma 98)²⁵⁵ et l'autre un benzotriazole (schéma 99).²⁵⁶

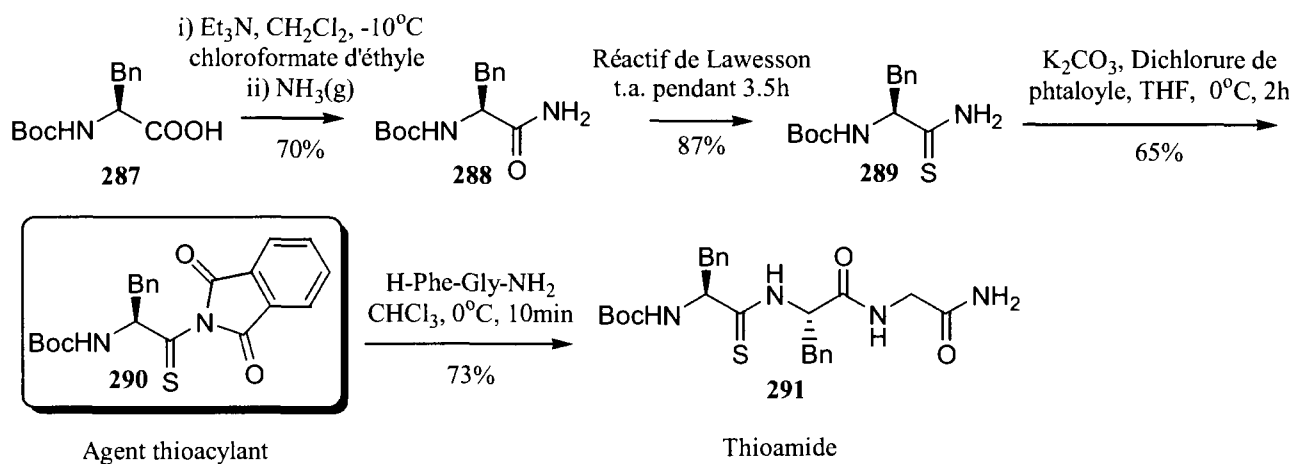


Schéma 98.

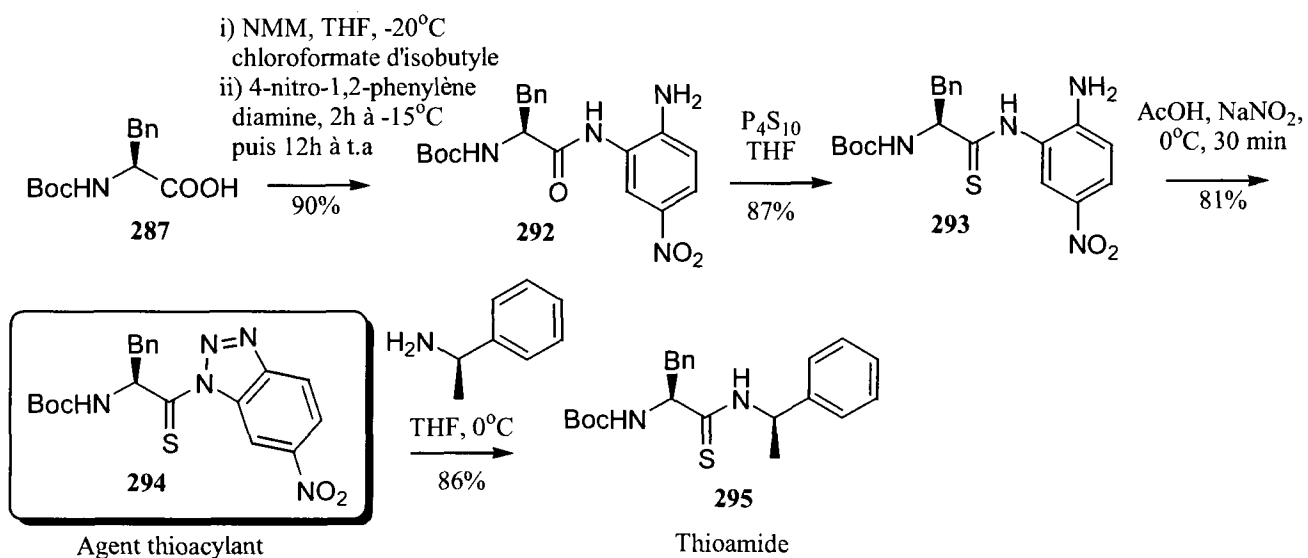


Schéma 99.

Nous avons commencé par investiguer la première voie de thioacylation, soit celle employant le groupement phtalimide (schéma 98). Dans celle-ci, l'amide primaire des Boc acides aminés peut être obtenu à partir des esters Pfp.²⁵⁷ Nous avons ainsi pu accéder aisément à l'amide **296** de cette façon (schéma 100). Ce dernier a ensuite été converti en thioamide **297** efficacement en utilisant le réactif de Lawesson.

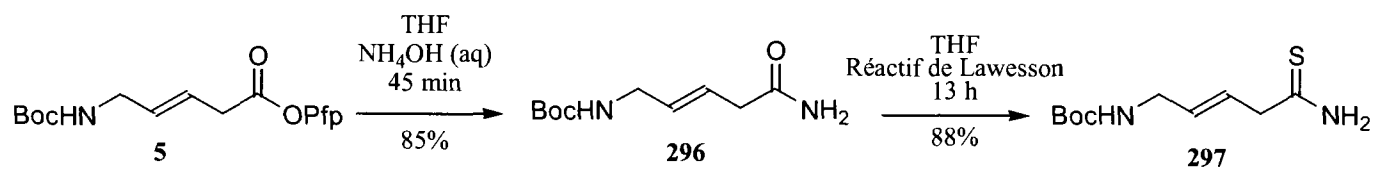


Schéma 100.

Là où les choses se corsent, c'est lors de la tentative de synthèse de l'agent thioacylant **298** (schéma 101). En effet, contrairement à nos attentes, le composé désiré n'a pas été observé et ce sont plutôt les produits secondaires **299** et **300** qui ont été obtenus. Une preuve irréfutable de la nature de **299** a par ailleurs été faite par une analyse de diffraction des rayons X de monocristaux (figure 134). Ces derniers cristaux sont issus de la diffusion de pentane dans une solution du composé dissous dans le MeOH/éther.

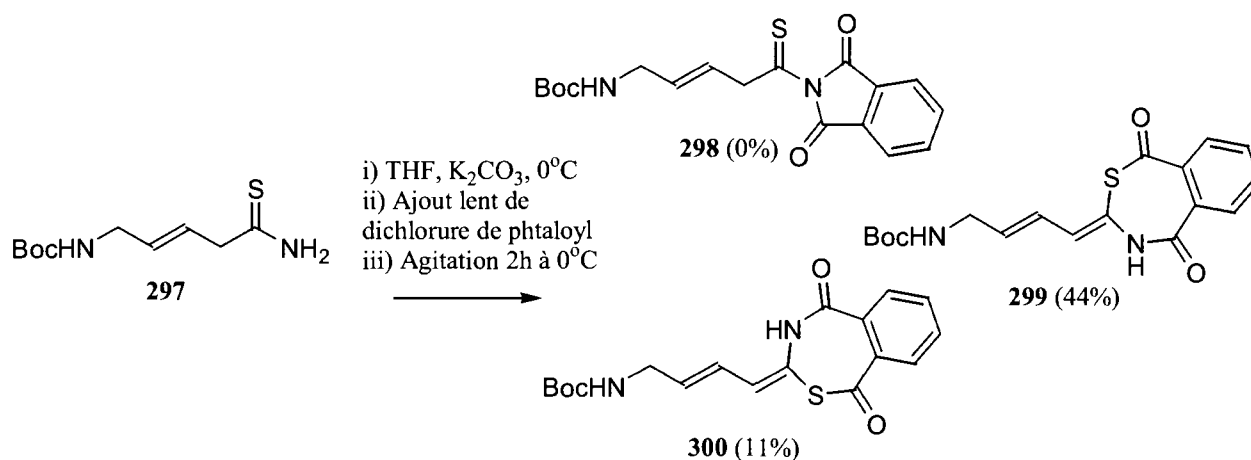


Schéma 101.

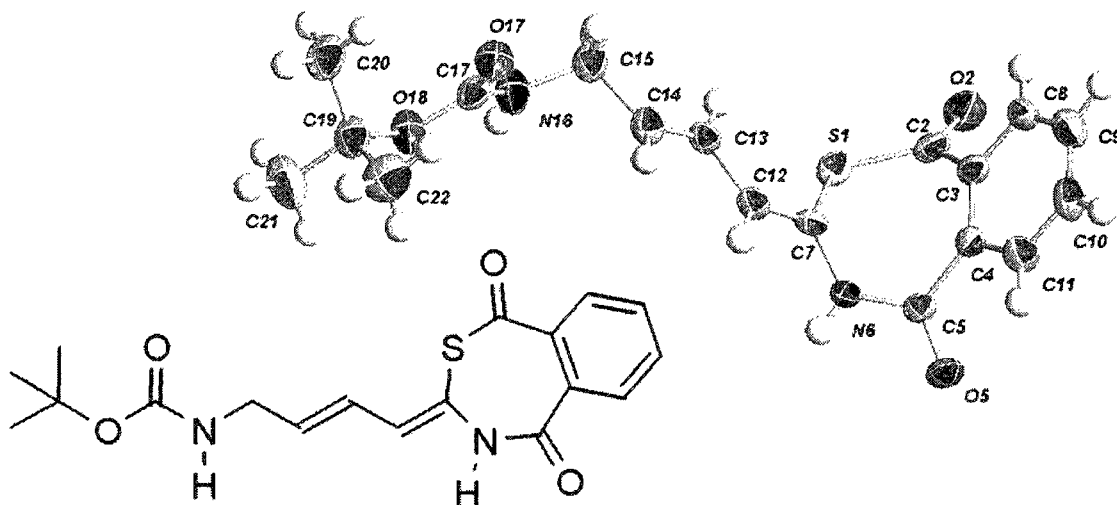
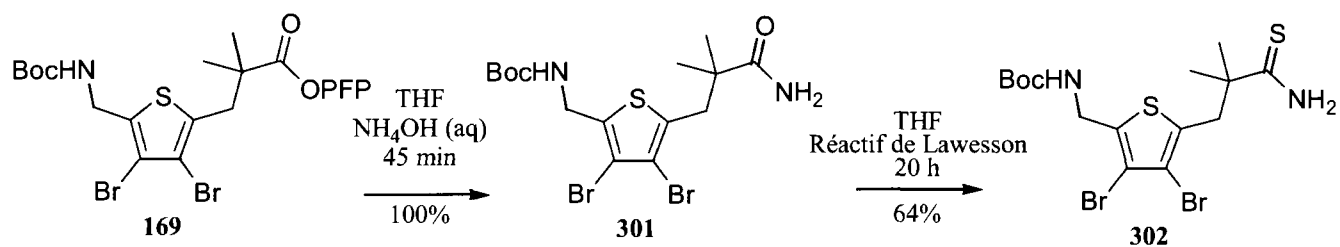
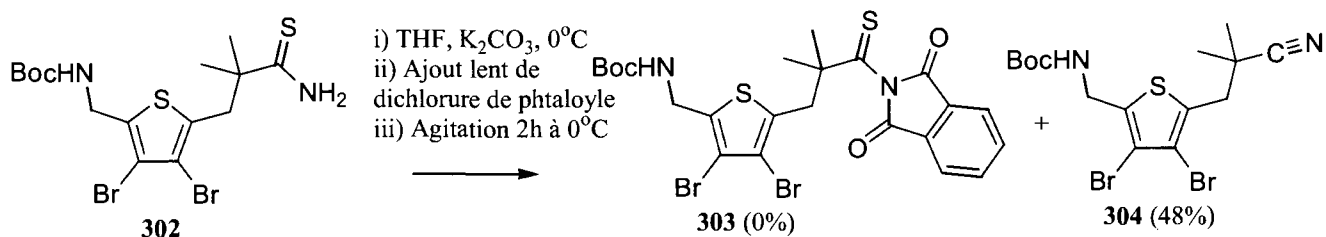


Figure 134. Structure cristalline du composé **299** (recristallisé par diffusion de vapeur de pentane dans une solution de MeOH/éther).

Voyant que l'acidité du proton en alpha du thiocarbonyle semblait poser problème, nous avons décidé de faire l'essai avec un Boc acide aminé ayant un centre quaternaire à cette position. Suivant la même procédure expérimentale que ci-dessus, nous avons converti l'ester activé **169** en thioamide primaire **302** (schéma 102).



Malgré l'absence de protons en alpha du thiocarbonyle sur le synthon **302**, la réaction de ce dernier avec le dichlorure de phtaloyle en présence de K_2CO_3 n'a pas permis de former le produit désiré **303**. En effet, ces conditions nous ont conduit à l'isolation d'un dérivé comportant une fonction cyano et plus aucun groupement thiocarbonyle. Pour éviter toute ambiguïté, ce dérivé **304** a également été analysé par la technique de diffraction aux rayons X (figure 135).



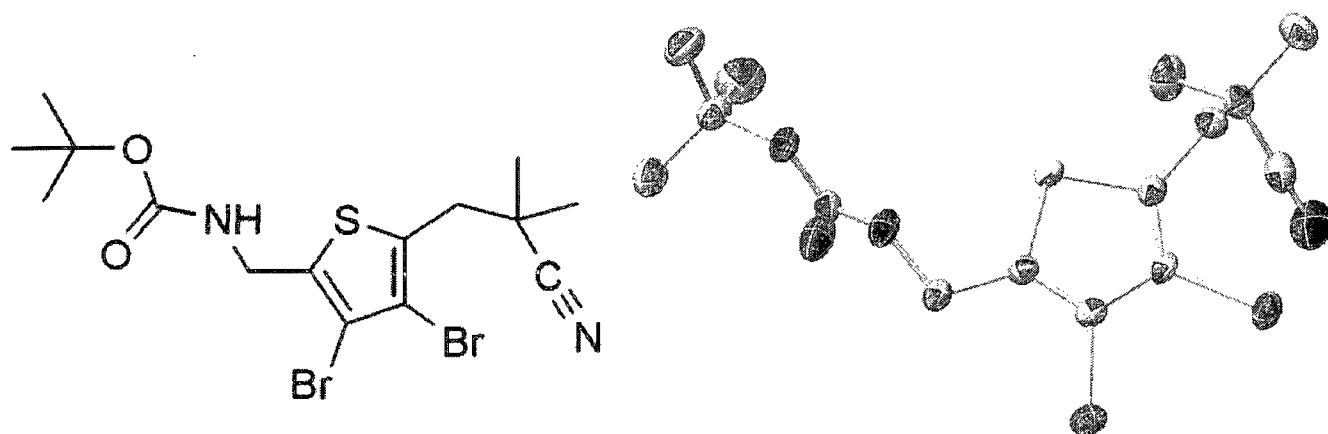


Figure 135. Structure cristalline du composé **304** (recristallisé par diffusion de vapeur de pentane dans le CHCl_3). Les atomes d'hydrogènes ont été omis pour raison de clarté.

Comme cette première approche semble actuellement inefficace pour les dérivés qui comportent un proton acide ou un centre quaternaire en alpha du thiocarbonyl, les travaux futurs porteront probablement sur la synthèse des agents thioacylants **305** et **306** ayant un groupement benzotriazole à la place du groupement phtalimide (figure 136).

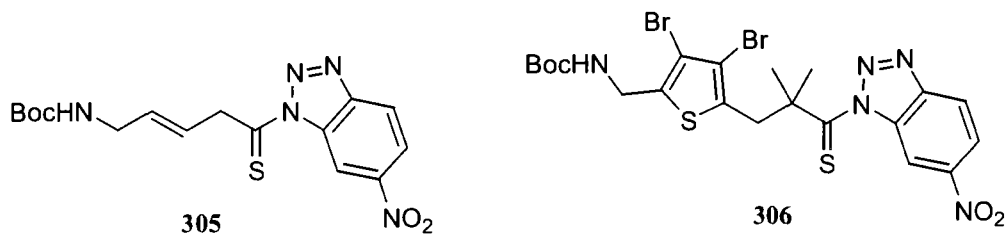


Figure 136. Futurs cibles synthétiques : les agents thioacylants **305** et **306** comportant un groupement benzotriazole.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Depuis les deux dernières décennies, les stratégies en synthèse supramoléculaire ont grandement progressées et permettent aujourd'hui de préparer plusieurs types d'agrégats. Nous pensons avoir apporté une contribution considérable dans le domaine des nanotubes organiques autoassemblés par notre approche exploratoire de cyclopeptides non naturels et aussi dans le domaine des capsules moléculaires par notre design élégant de molécules aromatiques simples hexasubstitués. Au travers de ces recherches, nous avons également appris à rester attentif à la découverte de comportements chimiques inédits et par conséquent à une ouverture sur des études connexes.

Les deux premières sections du chapitre 1 décrivent la série des δ -cyclopeptides (figure 137). Nous avons démontré par cristallographie que certains d'entre eux (composés **1**, **10** et **26**) s'empilent pour former des tubes aux propriétés uniques. Une des principales caractéristiques qui découle de ces composés est l'augmentation de leur caractère lipophile par rapport à leur homologue formé à partir d'acide aminé alpha. Cette particularité nous a permis de pouvoir étudier leur comportement dans les milieux organiques (cristaux liquides ou solvants organiques). Les dérivés de **10** et de **26** (avec une variété de R) constituent à notre avis les analogues les plus prometteurs si on souhaite réaliser l'alignement de groupement R en périphérie des tubes. Le composé **1**, pour sa part, dépend fortement de l'environnement où il se trouve et il a la possibilité de former un pont H intramoléculaire à l'intérieur même d'un tube à base rectangulaire.

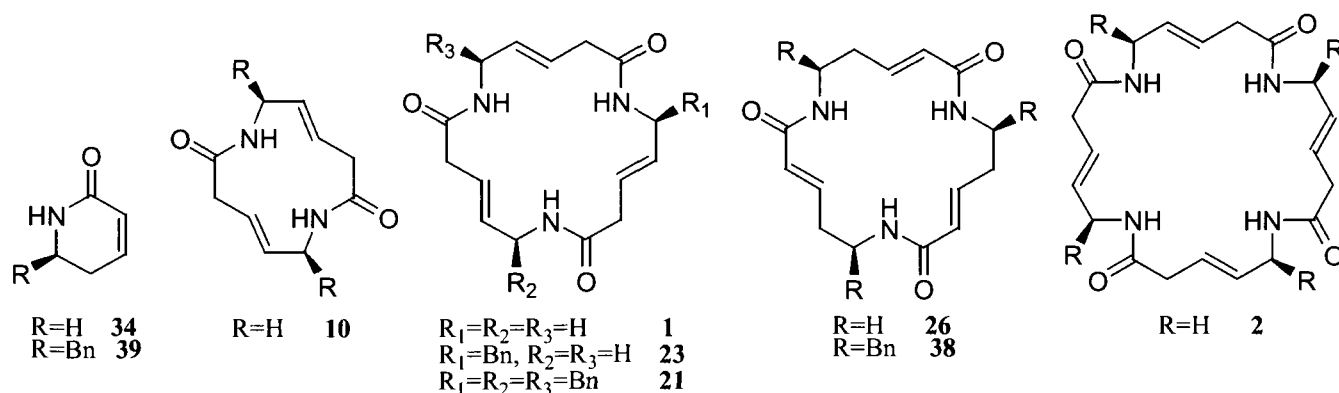


Figure 137. Résumé des principaux δ -cyclopeptides discutés dans cette thèse.

En plus de la tendance de ces macrocycles à vouloir former des agrégats tubulaires, nous nous sommes aperçu, grâce à l'analyse d'un monocristal de **38**, que ce δ -cyclopeptide a la propriété de complexer le trifluoroacétate de potassium de manière similaire à l'antibiotique beauvericine, c'est-à-dire en agrégat de type «sandwich». Ce résultat nous permet maintenant de nous diriger vers l'étude de ces complexes assez particuliers. Finalement, la synthèse de δ -cyclopeptides comportant une triple liaison en position β,γ a également été tentée, mais sans succès à cause de la formation d'allènes comme réaction secondaire.

Les ϵ -cyclopeptides ont par conséquent attiré notre attention (figure 138). Ces composés qui comportent un carbone de plus que les δ -peptides ont par contre une préférence pour la formation d'un pont H intramoléculaire (selon les analyses de diffraction des rayons X de **78**). D'un autre côté, le dimère ne peut former un tel pont H à cause de contraintes géométriques. La caractérisation d'un monocristal de **94** nous a ainsi révélé une architecture originale en forme de «mur de brique». La famille de macrocycle ayant R=H s'est avérée être relativement insoluble et difficile à purifier. Seul le trimère **77** a été correctement isolé mais n'a pu être cristallisé.

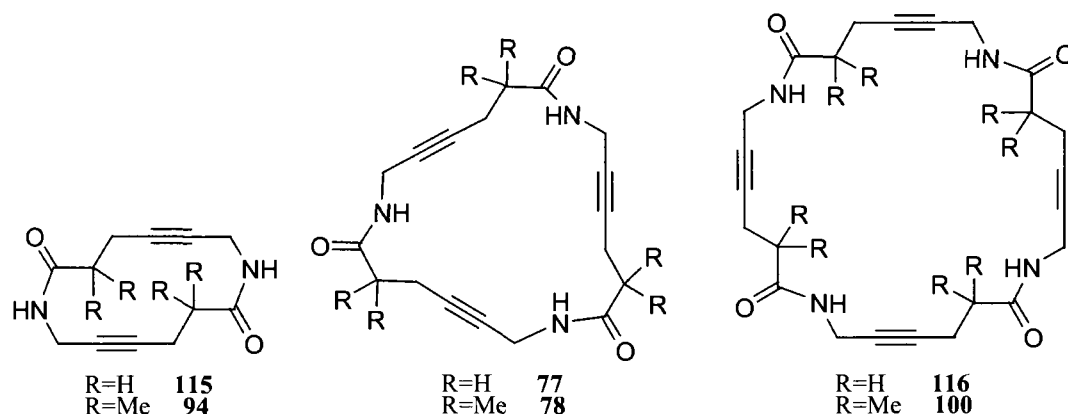


Figure 138. Résumé des principaux ϵ -cyclopeptides discutés dans cette thèse.

Étant donné que la formation d'un complexe avec un métal peut changer énormément les modes d'agrégation observés pour les macrocycles comportant une fonction alcyne, nous avons préparé et caractérisé avec succès les dérivés organométalliques **123** et **122** (figure 139). Pour ce qui est de **122**, la structure cristalline est relativement similaire à **78** au sens où une agrégation par paires est observée. De son côté, le composé **123** démontre un agrégation hors du commun avec une agglomération

hexamérique très compacte et cyclique. Nous envisageons de fabriquer les autres complexes, c'est-à-dire ceux formés à partir de **115**, **77**, **116** et **100**.

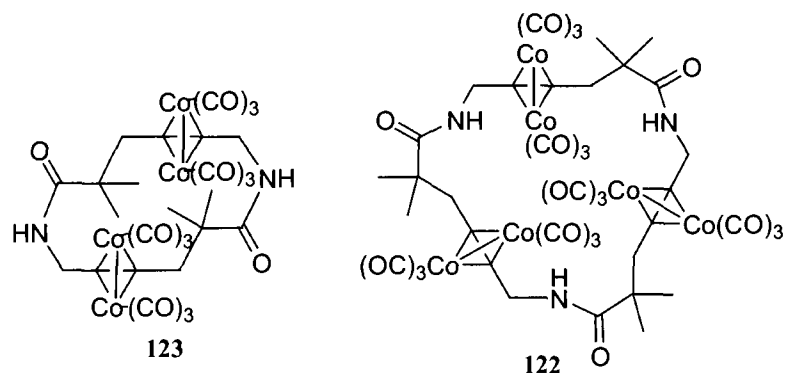


Figure 139. Complexes cobalt-alcynes synthétisés à partir des ϵ -cyclopeptides **78** et **94**.

Pour régler le problème précédent relatif à la formation d'un pont H intramoléculaire, les diynes **124** et **125** ont été préparés. Toutefois, nous nous sommes heurtés à de sérieux problèmes de solubilité qui nous ont empêché de les séparer l'un de l'autre. Nous pensons que la préparation future des dérivés diméthylés **146** et **147** pourrait régler ce problème d'insolubilité. Une stratégie de synthèse employant une protection des amides a également été proposée. Un intérêt majeur qui nous encourage à poursuivre la fabrication de ce type de peptides provient du fait que certains diynes de la littérature ont la propriété de polymériser sous l'effet de la lumière ou de la chaleur, engendrant des matériaux aux propriétés optiques et électroniques exceptionnels. Nous croyons être à deux doigts de pouvoir accéder à de telles propriétés avec nos systèmes cycliques et/ou précurseurs linéaires.

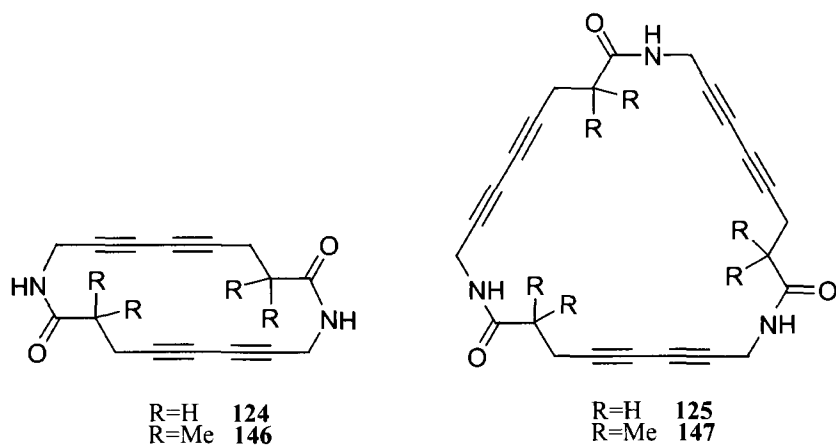


Figure 140. Résumé des principaux η -cyclopeptides discutés dans cette thèse.

Le chapitre 1 se termine sur la synthèse du ζ -cyclopeptide **161** comportant une fonction thiophène. Le cristal de ce dernier ne présente pas une architecture supramoléculaire tubulaire à cause de la présence de la fonction *gem*-diméthyle. Bien que pour l'instant seul le dérivé avec X=Br et R₁=R₂=Me a été obtenu, la préparation d'analogues est entamée et elle pourra nous mener à des dérivés comme **191** et **192**, dérivés qui auront plus de chance de former des empilements tubulaires.

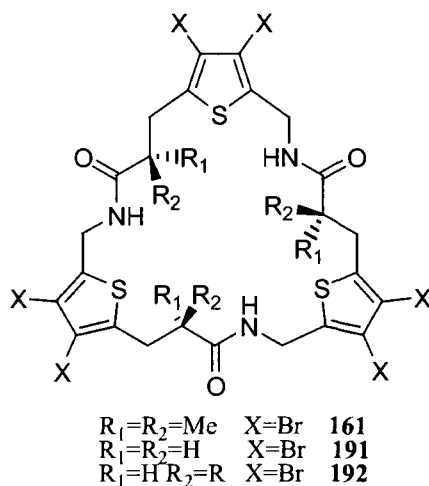


Figure 141. Résumé des principaux ζ -cyclopeptides discutés dans cette thèse.

Comme autre approche pour la formation de nanotubes autoassemblés (chapitre 2), nous avons imaginé accéder au composé **196** afin d'avoir un précurseur adéquat pour une synthèse versatile de triamides comme **197** (figure 142). Malheureusement, des rendements médiocres de cyclisation nous empêchent d'accéder facilement à ce type de composés. Nous pensons orienter plutôt nos recherches ultérieures vers les déhydrobenzo[14]annulènes, des composés similaires mais cette fois de nature aromatique et ayant une fonction diène.

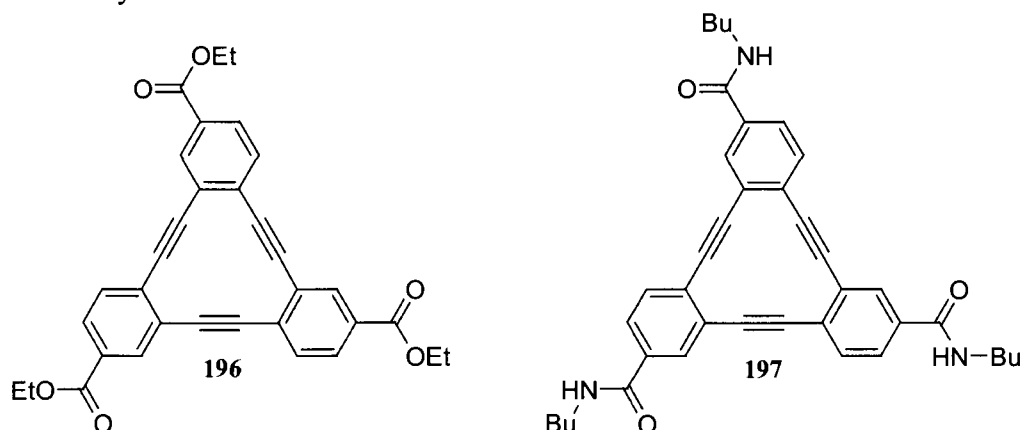


Figure 142. Résumé des principaux TBC discutés dans cette thèse.

Les travaux présentés au chapitre 3 amènent un vent nouveau pour la formation de capsule moléculaire. En effet, jusqu'à aujourd'hui, l'étude des capsules moléculaires se limitait principalement à l'utilisation des dérivés du glycoluril ou des calixarènes, résorcinarènes et pyrogallolarènes. Nous avons introduit ici une molécule simple (molécule **254**) au design original qui encapsule le Et_4N^+ selon les analyses en spectrométrie de masse à ionisation par électronébuliseur (figure 143). La molécule **225**, bien qu'ayant éventuellement des caractéristiques similaires, demeure très insoluble dans les solvants organiques habituels, ce qui limite son potentiel d'utilisation. La synthèse d'analogues chiraux de **225** (comme **235** et **240**) a été tentée, mais sans succès pour le moment. Nous pensons ainsi poursuivre cet axe de recherche pour le moins intéressant avec **254** et ses dérivés.

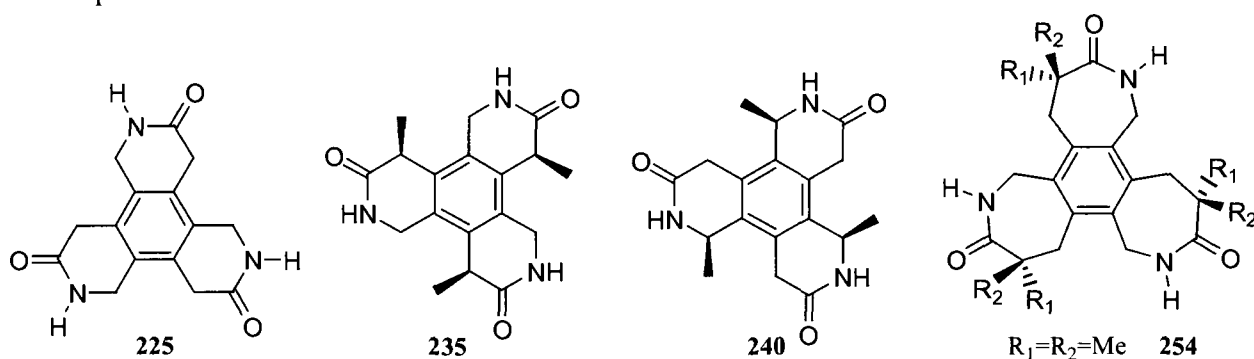


Figure 143. Résumé des principaux benzènes hexasubstitués discutés dans cette thèse.

Enfin, le chapitre 4 aborde les travaux préliminaires concernant l'utilisation de liaisons thioamides dans nos architectures supramoléculaires. Ces travaux sont réalisés dans le but de moduler éventuellement la force des ponts H dans celles-ci. Dans cette même optique, il serait aussi intéressant d'étudier les changements qui s'opèrent avec l'utilisation des amides deutérés.²⁵⁸

L'ensemble des résultats obtenus dans cette thèse nous a permis de cibler les squelettes de bases les plus prometteurs pour les recherches futures dans le domaine des nanotubes autoassemblés et des capsules moléculaires. Une compréhension accrue de ces systèmes découle également de nos travaux. Qui plus est, nous avons instauré ici une base solide pour des recherches dans des domaines apparentés (étude du tripeptide cyclique **26** pour ses propriétés en ONL, étude des complexes du type «sandwich», étude des agrégats organométalliques hexamériques spéciaux, analyses en profondeur des 26 structures cristallographiques contenues dans cet ouvrage, etc.).

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Remarques générales

Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'argon dans de la verrerie séchée à la flamme sous pression réduite. Les solvants anhydres et certains réactifs liquides ont été distillés avant leur utilisation, et ils sont rapportés dans le tableau 5 suivant.

Tableau 5 : Agents desséchants utilisés pour la distillation de différents solvants et réactifs.

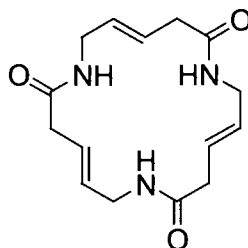
Solvant / Réactif distillé	Agent desséchant
Acétonitrile	Hydrure de calcium
Benzène	Hydrure de calcium
Dichlorométhane	Hydrure de calcium
<i>N,N</i> -Diisopropylamine	Hydrure de calcium
Dioxane	Hydroxyde de potassium
Éther diéthylique	Hydrure de calcium
Méthanol	Sulfate de magnésium
Pyridine	Hydrure de calcium
Tétrahydrofurane	Sodium, Benzophénone
<i>N,N,N</i> -triéthylamine	Hydrure de calcium
Toluène	Hydrure de calcium

Les chromatographies sur couche mince ont été effectuées sur des plaques de verre recouvertes de gel de silice (0.25 mm) 60 F-250 (Merck). Les produits en chromatographie sur couche mince ont été révélés à la lampe UV, puis par trempage dans une solution aqueuse de KMnO_4 ou dans une solution de ninhydrine dans un mélange EtOH/AcOH (97 :3), suivi d'un chauffage sur une plaque chauffante. Les chromatographies éclair ont été effectuées avec du gel de silice Merck Kieselgel (230-240 mesh).

Les spectres infrarouge ont été obtenus par dépôt d'un film de produit sur une pastille de chlorure de sodium, avec un spectromètre Perkin-Elmer 1600 FT-IR. Les angles de rotation optique ont été mesurés à l'aide d'un polarimètre Perkin-Elmer 141. Les points de fusion ont été mesurés avec un appareil Büchi M-50. Les spectres de résonance magnétique nucléaire (^1H , ^{13}C , NOE) ont été enregistrés avec un appareil Bruker AC-300. L'étalon interne est le chloroforme (7,26 ppm), le diméthylsulfoxyde (2,49 ppm) ou le méthanol (3.34) pour la résonance des protons et le chloroforme (77,0 ppm) ou le méthanol (49.86) pour la résonance des carbones. Pour les composés **9**, **33**, **37**, **88**, **89**, **93**, **96**, **99**, **114**, **131**, **132**, **133**, **156** et **169**, les signaux en RMN ^{13}C aux alentours de 140 ppm et 125 ppm correspondant aux carbones aromatiques des esters activés Pfp n'ont pas été décrits dans la procédure expérimentale étant donné leur très faible intensité. En effet, le signal du groupe carbonyle de ces esters activés est de toute façon très représentatif et suffisamment caractéristique. Nous n'avons pas jugé nécessaire non plus d'avoir recours à la RMN ^{19}F . Les spectres de masse ont été enregistrés avec un spectromètre VG Micromass ZAB-2F. En ce qui a trait à la spectrométrie de masse à ionisation par électronébuliseur, l'appareil utilisé est de type quadropôle-temps de vol (Q-TOF2, Micromass, Manchester, U.K.). Finalement, les microcristaux ont été examinés en utilisant un microscope électronique à balayage avec canon à émission de champ (Hitachi S-4700).

Modes opératoires

δ -Cyclotripeptide (**1**)

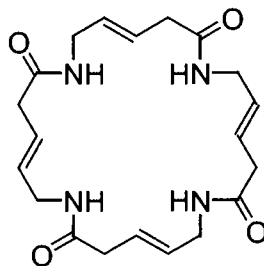


Méthode A : Le tripeptide activé **7** (197 mg, 0.41 mmol) a été dissous dans un mélange de CH₂Cl₂ (3 mL) et TFA (1 mL) et agité pendant 45 min. Ce mélange a par la suite été évaporé sous pression réduite. Le TFA résiduel a été co-évaporé avec du toluène sous pression réduite (la procédure a été répétée 4x). Le sel d'ammonium résultant a été dissous dans le DMF (60 mL). La DIPEA (78 μ L, 0.45 mmol) puis le trifluoroacétate d'argent (272 mg, 1.23 mmol) ont été ajoutés à la solution. Le mélange a été chauffé à 45 °C pendant 45 min puis évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et MeOH (85:15). Un solide blanc (66 mg, 55%) correspondant à la lactame **1** a été obtenu.

Méthode B : Le carbamate **9** (106 mg, 0.29 mmol) a été dissous dans un mélange de CH₂Cl₂ (3 mL) et TFA (1 mL) et agité pendant 45 min. Ce mélange a par la suite été évaporé sous pression réduite. Le TFA résiduel a été co-évaporé avec du toluène sous pression réduite (la procédure a été répétée 4x). Le sel d'ammonium obtenu a été dissous dans le dioxane (110 mL) et de la NMM (320 mL, 2.9 μ mol) a été ajoutée. Le mélange résultant a été agitée durant 18 h à 80 °C et concentré sous pression réduite avant d'être purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de MeOH et de CH₂Cl₂ (1:9 \rightarrow 3 :7). Les lactames **10** (6 mg, 21%), **1** (10 mg, 37%) et **2** (3 mg, 12%) ont été obtenues sous forme de solides blancs.

T_{fus} Dégradation à 250 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, [D₆]DMSO) δ (ppm) 7.75 (br t, $J=5.5$ Hz, 3H), 5.60–5.45 (m, 6H), 3.63 (br d, $J=4.5$ Hz, 6H), 2.81 (br d, $J=2.5$ Hz, 6H). **RMN ¹H** (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 7.92 (br, 3 H), 5.75–5.55 (m, 6 H), 3.79 (m, 6H), 2.95 (m, 6H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 172.6, 130.2, 124.2, 40.0, 39.3. **IR** (KBr) ν (cm⁻¹) 3360, 3300, 3070, 2905, 1645, 1545, 1420, 1285, 975. **SMBR** (70 eV) m/z : 291 [M⁺]. **SMHR** m/z calculée pour C₁₅H₂₁N₃O₃ [M⁺]: 291.1583, trouvée: 291.1585. **R_f**=0,55 (MeOH/CH₂Cl₂ 1:4). **DIFFRACTION DES RAYONS X** (voir ANNEXE 3).

δ -Cyclotérapeptide (2)

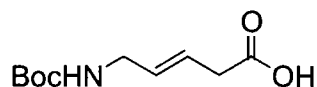


Méthode A : Le carbamate **8** (14 mg, 24 μ mol) a été dissous dans un mélange de CH_2Cl_2 (3 mL) et TFA (1 mL) et agité pour 45 min. Ce mélange a par la suite été évaporé sous pression réduite. Le TFA résiduel a été co-évaporé avec du toluène sous pression réduite (la procédure a été répétée 4x). Le sel d'ammonium résultant a été dissous dans le DMF (5 mL). La DIPEA (17 μ L, 96 μ mol) puis le trifluoroacétate d'argent (16 mg, 72 μ mol) ont été ajoutés à la solution. Le mélange a été chauffé à 45 °C pendant 80 min puis évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et MeOH (7:3). Un solide blanc (7 mg, 67%) a été obtenu.

Méthode B : Le carbamate **9** (106 mg, 0.29 mmol) a été dissous dans un mélange de CH_2Cl_2 (3 mL) et TFA (1 mL) et agité pendant 45 min. Ce mélange a par la suite été évaporé sous pression réduite. Le TFA résiduel a été co-évaporé avec du toluène sous pression réduite (la procédure a été répétée 4x). Le sel d'ammonium obtenu a été dissous dans le dioxane (110 mL) et de la NMM (320 mL, 2.9 μ mol) a été ajoutée. Le mélange résultant a été agitée durant 18 h à 80 °C et concentré sous pression réduite avant d'être purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de MeOH et de CH_2Cl_2 (1:9 \rightarrow 3 :7). Les lactames **10** (6 mg, 21%), **1** (10 mg, 37%) et **2** (3 mg, 12%) ont été obtenues sous forme de solides blancs.

T_{fus} Dégradation à 250 °C. **RMN ^1H** (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.10 (m, 4 H), 5.75–5.55 (m, 8H), 3.76 (d, $J=4.0$ Hz, 8H), 2.94 (d, $J=6.0$ Hz, 8H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 172.4, 129.9, 124.2, 40.2, 39.2. **IR** (NaCl) ν (cm^{-1}) 2950, 1685, 1650, 1545, 1440, 1205, 1135, 970. **SMBR** (70 eV) m/z : 388 [M^+]. **SMHR** m/z calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$ [M^+]: 388.2110, trouvée: 388.2104. **Rf**=0,45 (MeOH/ CH_2Cl_2 1:4). **DIFFRACTION DES RAYONS X** (voir ANNEXE 3).

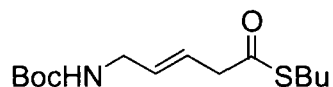
Acide (4)



L'acide β -*trans*-hydromuconique (30.0 g, 207.9 mmol) a été dissous dans le CHCl_3 (900 mL) à 45 °C sous agitation mécanique. L'acide sulfurique (90 mL) a été ajouté, suivi de l'azidure de sodium (13.5 g, 207.9 mmol) en petite portion sur une période de 35 min. La solution a été agitée à 45 °C pendant 5 h, puis à température de la pièce pendant 12 h. Le mélange résultant a été extrait à l'eau (3x250 mL) et les phases aqueuses combinées ont été diluées avec 400 mL d'eau. Pendant ce temps, une colonne contenant de la résine Dowex 50W X8-100 (environ 650 mL) a été préparée. La colonne a été préalablement lavée avec de l'eau déionisé (1.5 L) et une solution d'acide chlorhydrique 0.1 N (1 L). La solution aqueuse provenant de l'extraction a été placée sur la colonne et lavée avec de l'eau jusqu'à l'obtention d'un pH neutre (environ 1 L d'eau). Le produit a été finalement récupéré en éluant avec une solution aqueuse de pyridine 0.1 N (2 L). Les portions contenant celui-ci ont été concentrées sous pression réduite. Le précipité blanc formé a été filtré, rincé avec de l'*i*-PrOH et séché sous vide pour conduire à l'acide aminé non protégé (11.7 g, 49%). T_{fus} 166-167°C; **RMN ^1H** (300 MHz, D_2O) δ (ppm) 5.86 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 3.45 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.87 ppm (d, $J = 7.0$ Hz, 2H); **RMN ^{13}C** (75 MHz, D_2O) δ (ppm) 180.0, 132.8, 123.0, 40.8; **IR** (KBr) ν (cm^{-1}) 2800 br, 1630, 1560, 1490, 1370, 980. **SMBR** (70 eV) m/z : 114 [$M-\text{H}$] $^+$, 116 [$M+\text{H}$] $^+$; **SMHR** m/z calculée pour $\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}_2$ [$M-\text{H}$] $^+$: 114.0555, trouvée: 114.0553; m/z trouvée pour $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4$ [$M+\text{H}$] $^+$: 116.0709. Une solution de di-*t*-butyldicarbonate (2.89 g, 13.2 mmol) dans le *t*BuOH (5 mL) a été ajoutée à cet acide aminé non protégé dissous dans le $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ 2.1N (7 mL, 14.7mmol) et le *t*BuOH (5 mL). La solution est agitée 5 min avant d'ajouter du $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ 2.1N (7 mL, 14.7mmol). Le mélange réactionnel a été agité pendant 17 h, puis concentré sous pression réduite en prenant soins de ne pas excéder 50 °C. Le résidu a été dissous dans l'eau (30 mL) et acidifié avec une solution d'acide chlorhydrique 6 N jusqu'à un pH d'environ 3. La phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (3 x 20 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du Na_2SO_4 , puis filtrées. Le filtrat a été concentré sous vide pour donner le boc acide aminé **4** sous forme d'un solide blanc (2.75 g, 97%).

T_{fus} 59-61°C. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.39 (br, 1H), 5.75–5.55 (m, 2H), 4.69 (br, 1H), 3.70 (br, 2H), 3.09 (d, $J = 6.5$ Hz, 2 H), 1.43 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 176.8, 154.5, 130.8, 122.8, 81.0, 41.3, 37.0, 27.6. **IR** (NaCl) ν (cm^{-1}) 3335, 3000 br, 1715, 1520, 1170, 970 **SMBR** (70 eV) m/z : 159 [$M-\text{C}_4\text{H}_8$] $^+$. **SMHR** m/z calculée pour $\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_4$ [$M-\text{C}_4\text{H}_8$] $^+$: 159.0532, trouvée: 159.0536. **Rf**=0,30 (AcOEt/Hexane/AcOH 60:39:1).

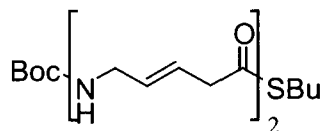
Thioester (5)



L'acide **4** (600 mg, 2.79 mmol) a été dissous dans le CH₂Cl₂ (20 mL) à 0°C. Dans l'ordre, le HOBT (452 mg, 3.35 mmol), le DMAP (851 mg, 6.97 mmol), le *n*-BuSH (313 mL, 2.93 mmol) et le EDCI (639 mg, 3.35 mmol) ont été ajoutés. Le ballon réactionnel a été scellé avec un septum et purgé à l'azote. Il a été placé au congélateur (-17 °C) pour 18 h sans agitation. Après ce temps, on a retrouvé un peu de produit de départ n'ayant pas réagit. On a alors ajouté du *n*-BuSH (60 mL, 0.56 mmol) et du EDCI (106 mg, 0.56 mmol), scellé à nouveau le ballon avec un septum et purgé ce dernier encore une fois à l'azote. Le ballon a été placé au congélateur (-17 °C) pour un autre 18 h sans agitation. La réaction étant complétée, on a versé celle-ci dans une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (30 mL) et on a séparé la phase organique. La phase aqueuse a été extraite 3 autres fois avec le CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du Na₂SO₄ et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexanes (7:3). Une huile incolore (688 mg, 86%) a été obtenue.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.75–5.5 (m, 2H), 4.64 (br, 1H), 3.72 (br, 2 H), 3.24 (d, *J*=5.5 Hz, 2H), 2.84 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.38 (m, 2H), 0.89 (t, *J*=7.0 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 197.5, 155.7, 131.9, 123.4, 79.4, 47.0, 42.1, 31.5, 28.7, 28.3, 21.9, 13.5. **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 3355, 2965, 2930, 2870, 1695, 1515, 1250, 1170, 970. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 214 [M-C₄H₉O]⁺. **SMHR** *m/z* calculée pour C₁₀H₁₆NO₂S [M-C₄H₉O]⁺: 214.0902, trouvée: 214.0909. **Rf**=0,80 (Éther/Hexane 7:3).

δ-Dipeptide(6)

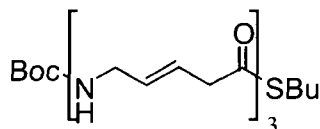


Le carbamate **5** (0.98 g, 3.41 mmol) a été dissous dans un mélange de CH₂Cl₂ (5 mL) et TFA (5 mL) et agité pendant 45 min. Ce mélange a par la suite été évaporé sous pression réduite. Le TFA résiduel a été co-évaporé avec du toluène sous pression réduite (la procédure a été répétée 4x). Le sel d'ammonium correspondant a été obtenu. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.68 (br, 3 H), 5.96 (m, 1 H), 5.70 (m, 1 H), 3.64 (br, 2H), 3.31 (d, *J*=6.5 Hz, 2H), 2.86 (t, *J*=7.5 Hz, 2 H), 1.54 (m, 2 H),

1.38 (m, 2H), 0.90 (t, $J=7.5$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 198.2, 130.1, 125.3, 46.5, 41.5, 31.2, 28.9, 21.8, 13.4. **IR** (NaCl) ν (cm^{-1}) 3000 br, 1675, 1530, 1200, 1140, 975. **SMBR** (70 eV) m/z : 188 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **SMHR** m/z calculée pour $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 188.1109, trouvée: 188.1115. Celui-ci a été dissous dans le CH_2Cl_2 (10 mL) et de la NMM (1.5 mL, 13.6 mmol) a été ajoutée. La solution résultante a été agitée durant 10 min avant l'addition de DMAP (42 mg, 0.34 mmol) et de l'acide **4** (807 mg, 3.75 mmol). Le mélange obtenu a été refroidi à 0 °C et une solution 1M de DCC dans le cyclohexane (3.75 mL, 3.75 mmol) a été ajoutée. Le mélange réactionnel a été agité à 0 °C pendant 5 min, puis à température de la pièce pendant 17 h. Il a été finalement filtré sur Célite® et concentré sous pression réduite avant d'être purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'AcOEt et d'hexanes (3:2). Un solide blanc (1.17 g, 89%) a été obtenu.

T_{fus} 75-76°C. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.03 (br, 1 H), 5.75–5.55 (m, 4H), 4.78 (br, 1 H), 3.85 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.71 (t, $J=5.5$ Hz, 2 H), 3.25 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.97 (d, $J=6.5$ Hz, 2 H), 2.85 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.38 (m, 2H), 0.90 (t, $J=7.5$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 197.5, 170.6, 155.9, 132.1, 131.0, 124.6, 124.0, 79.5, 47.0, 42.3, 41.1, 39.9, 31.5, 28.7, 28.4, 21.9, 13.6. **IR** (NaCl) ν (cm^{-1}) 3350, 3295, 2930, 1685, 1640, 1525, 1245, 1170, 970. **SMBR** (70 eV) m/z : 328 $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$. **SMHR** m/z calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$: 328.1457, trouvée: 328.1451. **Rf**=0,27 (AcOEt/Hexane 7:3).

δ -Tripeptide (7)

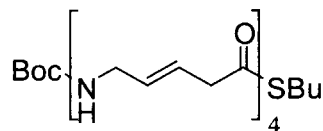


Le carbamate **6** (131 mg, 0.34 mmol) a été dissous dans un mélange de CH_2Cl_2 (5 mL) et TFA (5 mL) et agité pendant 45 min. Ce mélange a par la suite été évaporé sous pression réduite. Le TFA résiduel a été co-évaporé avec du toluène sous pression réduite (la procédure a été répétée 4x). Le sel d'ammonium correspondant a été obtenu. **T_{fus}** 107-110°C. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.10 (br, 1 H), 5.99 (dt, $J=15.5$ Hz, 7.0 Hz, 1H), 5.8–5.55 (m, 3H), 3.78 (m, 2 H), 3.53 (d, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.05 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.87 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.39 (m, 2 H), 0.92 ppm (t, $J=7.0$ Hz, 3H). **IR** (KBr) ν (cm^{-1}) 3290, 3100 br, 1685, 1640, 1545, 1140, 975. Celui-ci a été dissous dans le CH_2Cl_2 (10 mL) et de la NMM (112 μL , 1.0 mmol) a été ajoutée. La solution résultante a été agitée durant 30 min avant l'addition de DMAP (4 mg, 0.03 mmol) et de l'acide **4** (81 mg, 0.37 mmol).

Le mélange obtenu a été refroidi à 0 °C et une solution 1 M de DCC dans le cyclohexane (370 µL, 0.37 mmol) a été ajoutée. Le mélange réactionnel a été agité à 0 °C pendant 5 min, puis à température de la pièce pendant 19 h. Il a été finalement filtré sur Célite® et concentré sous pression réduite avant d'être purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'AcOEt et de MeOH (9:1). Un solide blanc (164 mg, 100%) a été obtenu.

T_{fus} 140-143 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.53 (br, 1H), 6.32 (br, 1H), 5.75–5.5 (m, 6 H), 4.98 (br, 1 H), 3.85–3.75 (m, 4H), 3.67 (br, 2 H), 3.24 (d, *J*=6.0 Hz, 2 H), 2.97 (d, *J*=6.5 Hz, 4H), 2.83 (t, *J*=7.5 Hz, 2 H), 1.6–1.2 (m, 4H), 1.40 (s, 9 H), 0.88 ppm (t, *J*=7.5 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 197.7, 171.3, 170.9, 156.1, 132.2, 131.0, 130.9, 125.0, 124.4, 123.9, 79.6, 47.0, 42.3, 41.2, 41.1, 39.7, 31.4, 29.7, 28.7, 28.3, 21.9, 13.6. **IR** (KBr) ν (cm⁻¹) 3335, 3300, 2960, 1685, 1635, 1530, 1170, 970. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 408 [M-OtBu]⁺ 425 [M-C₄H₈]⁺. **SMHR** *m/z* calculée pour C₂₄H₃₉N₃O₅S [M]⁺ : 481.2610, trouvée: 481.2616. **Rf**=0,31 (MeOH/AcOEt 1:9).

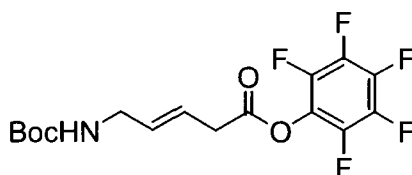
δ-Tétrapeptide (8)



Le carbamate 7 (38 mg, 79 µmol) a été dissous dans un mélange de CH₂Cl₂ (2 mL) et TFA (2 mL) et agité pendant 45 min. Ce mélange a par la suite été évaporé sous pression réduite. Le TFA résiduel a été co-évaporé avec du toluène sous pression réduite (la procédure a été répétée 4x). Le sel d'ammonium correspondant a été obtenu. **T_{fus}** 134-137 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃/TFA) δ (ppm) 6.89 (br, 3 H), 6.04 (m, 1 H), 5.95–5.55 (m, 5H), 4.05–3.85 (m, 4H), 3.80 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.41 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.35–3.2 (m, 4 H), 2.96 (t, *J*=7.5 Hz, 2 H), 1.60 (m, 2 H), 1.41 (m, 2 H), 0.93 ppm (t, *J*=7.0 Hz, 3H). **IR** (KBr) ν (cm⁻¹) 3290, 3100 br, 1690, 1640, 1545, 1140, 970. Celui-ci a été dissous dans le AcOEt/DMF 3 :1 (4 mL) et de la NMM (26 µL, 0.24 mmol) a été ajoutée. La solution résultante a été agitée durant 10 min avant l'addition de DMAP (5 mg, 0.04 mmol) et de l'acide 4 (19 mg, 0.087 mmol). Le mélange obtenu a été refroidi à 0 °C et une solution 1 M de DCC dans le CH₂Cl₂ (87 µL, 87 µmol) a été ajoutée. Le mélange réactionnel a été agité à 0 °C pendant 5 min, puis à la température de la pièce pendant 3 h. Il a été finalement filtré sur Célite® et concentré sous pression réduite avant d'être purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'AcOEt et de MeOH (9:1). Un solide blanc (22 mg, 48%) a été obtenu.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.45 (br, 1 H), 6.28 (br, 1H), 6.19 (br, 1H), 5.8–5.5 (m, 8H), 4.88 (br, 1H), 3.9–3.75 (m, 6H), 3.70 (m, 2H), 3.27 (d, *J*=6.0 Hz, 2 H), 2.98 (d, *J*=6.0 Hz, 6 H), 2.86 (t, *J*=7.5 Hz, 2 H), 1.65–1.2 (m, 4H), 1.43 (s, 9 H), 0.91 (m, 3H). **IR** (NaCl) *v* (cm⁻¹) 3300, 2960, 1685, 1635, 1530, 970.

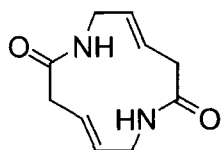
Ester activé (9)



L'acide **4** (1.0 g, 4.65 mmol) a été dissous dans l'AcOEt (30 mL) et le PfpOH (898 mg, 4.88 mmol) a été ajouté. Une solution de DCC (3.75 mL, 3.75 mmol) dans l'AcOEt (30 mL) a été ajoutée tranquillement à ce mélange. Une suspension blanche se forme après quelques minutes. Le mélange réactionnel a été agité à température de la pièce pendant 12 h. De l'hexane (20 mL) a été ajouté et le précipité blanc formé (DCU) a été filtré. Le filtrat a été concentré sous pression réduite avant d'être purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'AcOEt et d'hexanes (3:7). Un solide blanc (1.64 g, 96%) a été obtenu.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.85–5.65 (m, 2 H), 4.64 (br, 1H), 3.79 (br, 2 H), 3.43 (m, 2H), 1.45 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.4, 155.7, 132.7, 121.3, 79.5, 41.9, 36.3, 28.3 **IR** (NaCl) *v* (cm⁻¹) 3350, 2980, 2935, 1795, 1700, 1525, 1175, 1095, 1005. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 325 [M-C₄H₈]⁺. **SMHR** *m/z* calculée pour C₁₂H₈FNO₄ [M-C₄H₈]⁺ : 325.0373, trouvée: 325.0367. **Rf**=0,67 (AcOEt/Hexane 3:7).

δ-Cyclodipeptide (10)

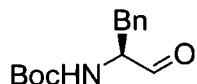


Le carbamate **9** (106 mg, 0.29 mmol) a été dissous dans un mélange de CH₂Cl₂ (3 mL) et TFA (1 mL) et agité pendant 45 min. Ce mélange a par la suite été évaporé sous pression réduite. Le TFA résiduel a été co-évaporé avec du toluène sous pression réduite (la procédure a été répétée 4x). Le sel

d'ammonium obtenu a été dissous dans le dioxane (110 mL) et de la NMM (320 mL, 2.9 μ mol) a été ajoutée. Le mélange résultant a été agitée durant 18 h à 80 °C et concentré sous pression réduite avant d'être purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de MeOH et de CH₂Cl₂ (1:9 → 3:7). Les lactames **10** (6 mg, 21%), **1** (10 mg, 37%) et **2** (3 mg, 12%) ont été obtenues sous forme de solides blancs.

T_{fus} Dégradation à 275 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 6.15–5.85 (m, 4 H), 3.51 (d, *J*=7.0 Hz, 4H), 2.68 (d, *J*=7.0 Hz, 4H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 176.6, 133.4, 130.3, 39.2, 39.1. **IR** (KBr) ν (cm⁻¹) 3300, 2930, 1680, 1640, 1530, 1440, 1230, 1170, 970. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 194 [M]⁺. **SMHR** *m/z* calculée pour C₁₀H₁₄N₂O₂ [M]⁺ : 194.1055, trouvée: 194.1058. **Rf**=0,70 (MeOH/CH₂Cl₂ 1:4). **DIFFRACTION DES RAYONS X** (voir ANNEXE 3).

Aldéhyde (12)

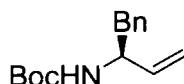


Le Boc₂O (13.9 g, 63.5 mmol) a été ajouté à une solution de H-Ph-OH **11** (10.0 g, 60.5 mmol) dissous dans une solution aqueuse de NaOH 2N (60 mL) à 0 °C. Le mélange résultant a été agité pendant 3 h et acidifié par la suite avec une solution aqueuse de HCl 1 N jusqu'à pH=2. La phase aqueuse a été extraite avec l'AcOEt (3 x 100 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du MgSO₄ et évaporées sous pression réduite. Une huile visqueuse (12.5 g, 78%) correspondant au Boc-Ph-OH a été obtenue. Celle-ci a été dissoute dans le DMF (35 mL). Le NaHCO₃ (11.9 g, 141 mmol) et le MeI (3.2 mL, 52 mmol) ont été ajoutés à cette solution. Le mélange réactionnel a été agité pendant 5 jours à température de la pièce. Le DMF a été évaporé sous pression réduite et le produit brut a été dissous dans le CH₂Cl₂. Le précipité insoluble a été filtré. De l'eau (60 mL) a été ajoutée et on a séparé la phase organique. La phase aqueuse a été extraite avec l'AcOEt (4 x 30 mL). Les fractions organiques ont été combinées et lavées successivement avec une solution aqueuse 5% w/v de NaHSO₃, une solution 10% w/v d'acide citrique et une solution saturée en NaCl. La phase organique a ensuite été séchée avec du Na₂SO₄ et évaporée sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'AcOEt et d'hexanes (1:4). Une huile jaune claire et transparente (12.9 g, 98%) correspondant à Boc-Phe-OME a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.35-7.05 (m, 5H) 4.94 (br d, 1H, *J*=7.0 Hz) 4.58 (br q, *J*=7.0 Hz, 1H) 3.71 (s, 3H) 3.0-3.2 (m, 2H) 1.41 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 172.3, 155.1,

136.0, 129.3, 128.5, 127.0, 79.9, 54.4, 52.2, 38.3, 28.3. **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 3365, 2980, 1745, 1715, 1500, 1365, 1165. **SMBR** (70 eV) m/z : 207 [MH - *t*BuO]⁺. $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ +42.3 (*c* 1.32, CHCl₃). **Rf**=0,53 (AcOEt/Hexane 3:7). Le Boc-Phe-OMe (19.0 g, 68 mmol) a été dissous dans le toluène (100 mL) à -78 °C. Une solution 1.5 M de DIBAH (60 mL, 90 mmol) dans le toluène a été ajoutée et le mélange réactionnel a été agité 2 h à cette température. Du MeOH (10 mL) a été ajouté avec précaution et l'émulsion résultante a été versée dans une solution aqueuse HCl 1 N (150 mL) à 0 °C. Le mélange a été extrait rapidement avec l'AcOEt (3 × 120 mL) et les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du MgSO₄, filtrées sur un pad de silice et évaporées sous pression réduite. Un solide jaune (15.0 g, 88%) a été obtenu et il a été utilisé ultérieurement sans purification supplémentaire.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.62 (s, 1H), 7.4-7.1 (m, 5H), 5.09 (br, 1H), 4.45 (br q, *J*=6.5 Hz, 1H), 3.10 (d, *J*=6.5 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 199.4, 155.4, 135.8, 129.3, 128.7, 127.0, 80.1, 60.8, 35.4, 28.2. **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 3350, 2980, 2930, 1715, 1695, 1505, 1365, 1250, 1165. **SMBR** (70 eV) m/z : 220 [M - CHO]⁺. **SMHR** m/z calculée pour C₁₃H₁₈NO₂ [M - CHO]⁺ : 220.1337, trouvée: 220.1333. $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ +20.4 (*c* 2.00, CHCl₃). **Rf**=0,38 (AcOEt/Hex 3:7).

Alcène (13)

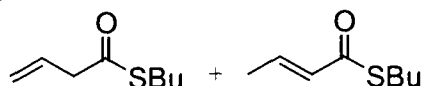


Une solution 0.5 M de KHMDS (120 mL, 60.0 mmol) dans le toluène a été lentement ajoutée au Ph₃PCH₃I (26.7 g, 66.1 mmol) dans le THF anhydre (300 mL) à 0 °C sous atmosphère de N₂. Le mélange résultant a été agité à 0 °C pendant 30 min. L'aldéhyde **12** (15.0 g, 60.2 mmol) dans le THF (100 mL) a été ajouté tranquillement à cette solution. Le mélange réactionnel a été agité durant 15 h en laissant celui-ci revenir progressivement à température ambiante. Il a ensuite été versé dans une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (300 mL) puis extrait avec l'AcOEt (3 x 120 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du MgSO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'AcOEt et d'hexanes (1:19). Un solide blanc (11.6 g, 78%) a été obtenu.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.35-7.15 (m, 5H), 5.80 (m, 1H), 5.15-5.05 (m, 2H), 4.54 (br, 1H), 4.44 (br, 1H), 2.84 (d, *J*=6.5Hz, 2H), 1.42 (s, 9H). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 155.2, 138.1, 137.4, 129.5, 128.3, 126.4, 114.7, 79.4, 53.5, 41.5, 28.4. **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 3360, 2980, 1685,

1520, 1170. **SMBR** (70 eV) m/z : 247 $[M]^+$. **SMHR** m/z calculée pour $C_{15}H_{21}NO_2$ $[M]^+$: 247.1572, trouvée: 247.1577. $[\alpha]_D^{20}$ +15.0 (c 0.6, $CHCl_3$). **Rf**=0,20 (AcOEt/Hex 1:19).

Mélange des thioesters (15) et (16)



L'acide **14** (8.0 g, 93 mmol), le *n*-BuSH (10.9 mL, 102 mmol), le NMM (10.2 mL, 93 mmol) et le DMAP (1.0 g, 8.2 mmol) ont été dissous dans le CH_2Cl_2 (300 mL) à 0°C. Le DCC (21.0 g, 102 mmol) a été ajouté et le mélange réactionnel a été agité à température ambiante 17 h avant d'être filtré sur un pad de silice et lavé à l'hexane. Le filtrat a été évaporé sous pression réduite. Le résidu brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec de l'hexane. Une huile incolore (9.3 g, 64%) a été obtenue. L'analyse en RMN révèle la présence d'un ratio d'environ 2 : 1 du composé **15** désiré et de son isomère conjugué **16**. Les signaux en RMN pour **15** et **16** peuvent être extraits du mélange **15/16** en regard de l'intensité relative des pics et de leurs positions.

Thioester **15** :

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.93 (m, 1H), 5.3-5.15 (m, 2H), 3.29 (dm, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 0.91 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 197.4, 130.1, 119.6, 48.6, 31.5, 28.7, 21.9, 13.6.

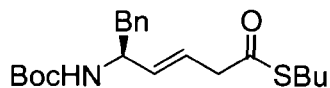
Thioester **16** :

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.90 (dq, $J=13.0$ et 6.9Hz, 1H), 6.15 (dq, $J=13.0$ et 1.7Hz, 1H), 2.93 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.87 (dd, $J=6.9$ et 1.7Hz, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 0.93 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 189.9, 140.4, 130.2, 31.7, 28.3, 21.9, 17.9, 13.6.

Mélange des thioesters **15** et **16**:

IR (NaCl) ν (cm^{-1}) 2960, 2930, 2875, 1690, 1640. **SMBR** (70 eV) m/z : 158 $[M]^+$. **SMHR** m/z calculée pour $C_8H_{14}OS$ $[M]^+$: 158.0765, trouvée: 158.0769. **Rf**=0,10 (hex).

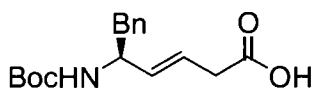
Thioester (17)



Dans un ballon anhydre et sous atmosphère d'azote a été ajouté le catalyseur de Grubbs 2^e génération (677 mg, 0.8 mmol) dans du CH₂Cl₂ anhydre dégazé (15 mL). Le mélange a été purgé 5min à l'azote. L'alcène **13** (5.9 g, 23.9 mmol) et le mélange des thioesters **15** et **16** (1.9 g du mélange contenant 1.3 g de **15**, 8.0 mmol) ont été ajoutés. Le mélange a été purgé à nouveau 5min à l'azote avant d'être porté à reflux pendant 20 h et concentré sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'AcOEt et d'hexanes (1:19). Une huile jaune (1.9 g, 63%) a été obtenue.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.35-7.1 (m, 5H), 5.7-5.5 (m, 2H), 4.58 (br, 1H), 4.40 (br, 1H), 3.19 (d, *J*=5.5 Hz, 2H), 2.9-2.75 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.45-1.3 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 0.89 (t, *J*=7.5 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 197.3, 155.1, 137.3, 135.2, 129.6, 128.3, 126.4, 122.2, 79.3, 52.7, 47.1, 41.5, 31.5, 28.6, 28.3, 21.9, 13.6. **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 3355, 2960, 1690, 1655. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 378 [MH]⁺. **SMHR** *m/z* calculée pour C₂₁H₃₂NO₃S [MH]⁺ : 378.2103, trouvée: 378.2095. [α]_D²⁰ +5.1 (*c* 1.90, CHCl₃). **Rf**=0,20 (AcOEt/Hex 1:9).

Acide (18)

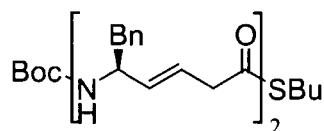


Une solution aqueuse 2% w/v de KOH (870 μL, 0.31 mmol) a été ajoutée à une solution du thioester **17** (100 mg, 0.26 mmol) dans le MeOH (4 mL). Le mélange résultant a été agité 24 h à température ambiante puis concentré sous pression réduite. Le résidu a été dilué avec de l'eau (10 mL) et une solution aqueuse 1 N de HCl a été ajoutée jusqu'à pH=3. La phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). Les fractions organiques ont été combinées, filtrées sur coton et évaporées sous pression réduite. Une huile (72 mg, 90%) a été obtenue. Le composé semble se trouver sous la forme d'un mélange de rotamères et/ou d'agrégats polymériques comme en témoignent certains pics évasés ou décuplés en RMN.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 10.95 (br, 1H), 7.35-7.1 (m, 5H), 5.66 (m, 1H), 5.57 (dd, *J*=15.5 Hz, 5 Hz, 1H), 4.75-4.15 (br, 2H), 3.08 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.82 (br, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.38 (s, 6H).

RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 177.1, 176.9, 157.2, 155.2, 137.4, 134.1, 129.5, 129.3, 128.5, 128.3, 126.6, 126.4, 122.2, 80.8, 79.8, 54.7, 52.7, 41.6, 37.4, 28.2. **IR** (NaCl) ν (cm^{-1}) 3320, 2980, 2930, 1715, 1365, 1165. **SMBR** (70 eV) m/z : 323 $[\text{MNH}_4]^+$ 306 $[\text{MH}]^+$. **SMHR** m/z calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ $[\text{MH}]^+$: 306.1705, trouvée: 306.1709. $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ +3.2 (c 4.00, CHCl_3). **Rf**=0,10 (AcOEt/Hex 1:1).

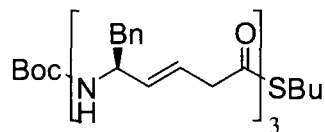
δ -Dipeptide (19)



Le carbamate **17** (174 mg, 461 μmol) a été dissous dans un mélange de CH_2Cl_2 (3 mL) et TFA (1.5 mL) et agité pendant 45 min à température ambiante. Ce mélange a par la suite été évaporé sous pression réduite. Le TFA résiduel a été co-évaporé avec du toluène sous pression réduite (la procédure a été répétée 4x). Le sel d'ammonium obtenu a été dissous dans le CH_2Cl_2 (3 mL) et de la NMM (354 μL , 3.22 mmol), du DMAP (6 mg, 50 μmol) et l'acide **18** (153 mg, 502 μmol) dans le CH_2Cl_2 (2 mL) ont été ajoutés. La solution est refroidie à 0 °C et du DCC (103 mg, 500 μmol) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité à 0 °C pendant 1 h puis à température ambiante pendant 15 h. Il a ensuite été filtré sur un pad de silice (AcOEt) et évaporé sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'AcOEt et d'hexanes (1:4 \rightarrow 2:3). Un solide blanc (169 mg, 65%) a été obtenu.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.35-7.1 (m, 10H), 5.80 (br, 1H), 5.65-5.55 (m, 2H), 5.55-5.45 (m, 2H), 4.73 (m, 1H), 4.56 (br, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.22 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 2.95-2.75 (m, 8H), 1.53 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.40 (m, 2H), 0.91 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 197.4, 169.8, 155.2, 137.3, 135.8, 134.4, 129.5, 129.4, 128.54, 128.50, 128.3, 126.7, 126.5, 123.7, 122.7, 79.5, 53.5, 51.6, 47.1, 41.2, 40.9, 40.0, 31.5, 28.7, 28.4, 22.0, 13.6. **IR** (NaCl) ν (cm^{-1}) 33310, 2930, 1685, 1650, 1530. **SMBR** (70 eV) m/z : 564 $[\text{M}]^+$ 473 $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7]^+$. **SMHR** m/z calculée pour $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}]^+$: 564.3022, trouvée: 564.3010. $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ +4.8 (c 0.87, CHCl_3). **Rf**=0,35 (AcOEt/Hex 1:1).

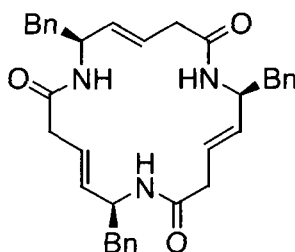
δ -Tripeptide (20)



Le carbamate **19** (100 mg, 177 μ mol) a été dissous dans un mélange de CH_2Cl_2 (3 mL) et TFA (1.5 mL) et agité pendant 45 min à température ambiante. Ce mélange a par la suite été évaporé sous pression réduite. Le TFA résiduel a été co-évaporé avec du toluène sous pression réduite (la procédure a été répétée 4x). Le sel d'ammonium obtenu a été dissous dans le CH_2Cl_2 (1 mL) et de la NMM (136 μ L, 1.24 mmol), du DMAP (3 mg, 25 μ mol) et l'acide **18** (59 mg, 194 μ mol) dans le CH_2Cl_2 (2 mL) ont été ajoutés. La solution est refroidie à 0 °C et du DCC (40 mg, 194 μ mol) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité à 0 °C pendant 1 h puis à température ambiante pendant 15 h. Il a ensuite été filtré sur un pad de silice (AcOEt) et évaporé sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'AcOEt et d'hexanes (1:1). Un solide blanc (45 mg, 34%) a été obtenu.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.35-7.05 (m, 15H), 6.00 (br, 1H), 5.79 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 5.65-5.55 (m, 2H), 5.55-5.45 (m, 4H), 4.69 (br m, 1H), 4.57 (br, 2H), 4.27 (br, 1H), 3.22 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 2H), 3.0-2.7 (m, 12H), 1.54 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.38 (m, 2H), 0.91 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 197.5, 170.2, 169.7, 155.2, 137.4, 137.2, 135.9, 135.3, 135.0, 134.5, 129.43, 129.36, 129.29, 128.54, 128.46, 128.3, 126.7, 126.5, 124.3, 123.5, 122.6, 79.6, 53.6, 52.7, 51.6, 47.1, 41.1, 40.8, 40.6, 40.1, 40.0, 31.5, 28.7, 28.4, 22.0, 13.6. **IR** (NaCl) ν (cm^{-1}) 3350, 2930, 1685, 1640, 1530. **SMBR** (70 eV) m/z : 751 $[\text{M}]^+$, 660 $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7]^+$. **SMHR** m/z calculée pour $\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7]^+$: 660.3471, trouvée: 660.3478. $[\alpha]_D^{20} +11.4$ (c 1.10, CHCl_3). **Rf**=0,48 (AcOEt).

δ -Cyclotripeptide (21)

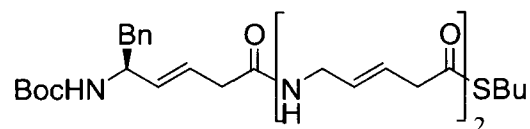


Le carbamate **20** (37 mg, 49 μ mol) a été dissous dans un mélange de CH_2Cl_2 (2 mL) et TFA (1 mL) et agité pendant 40 min. Ce mélange a par la suite été évaporé sous pression réduite. Le TFA résiduel a

été co-éaporé avec du toluène sous pression réduite (la procédure a été répétée 4x). Le sel d'ammonium résultant a été dissous dans le DMF (10 mL). La DIPEA (10 μ L, 54 μ mol) puis le trifluoroacétate d'argent (33 mg, 150 μ mol) ont été ajoutés à la solution. Le mélange a été chauffé à 45 °C pendant 160 min puis évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de MeOH (9:1). Comme le produit était encore impur, il a été purifié par HPLC (colonne C18, Vydac, 218TP, diamètre de 22 mm) en éluant avec 60% CH₃CN/H₂O contenant 0.1%TFA (temps de rétention : 10.5 min). Un solide blanc (4 mg, 14%) a été obtenu.

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 7.35-7.15 (m, 15H), 5.75-5.45 (m, 6H), 4.65-4.45 (m, 3H), 3.05-2.7 (m, 12H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 171.6, 138.2, 133.5, 128.9, 127.9, 126.0, 123.7, 52.6, 39.8, 39.5. **IR** (KBr) ν (cm⁻¹) 3300, 1650, 1550. **SMBR** (70 eV) m/z : 561 [M]⁺ 470 [M-C₇H₇]⁺. **SMHR** m/z calculée pour C₃₆H₃₉N₃O₃ [M]⁺ : 561.2991, trouvée: 561.2986. [α]_D²⁰ 0.0 (c 0.05, MeOH). **Rf**=0,70 (MeOH/CH₂Cl₂ 1:9).

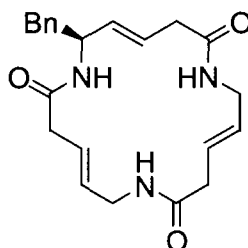
δ -Tripeptide (22)



Le carbamate **6** (169 mg, 0.44 mmol) a été dissous dans un mélange de CH₂Cl₂ (5 mL) et TFA (5 mL) et agité pendant 40 min. Ce mélange a par la suite été évaporé sous pression réduite. Le TFA résiduel a été co-éaporé avec du toluène sous pression réduite (la procédure a été répétée 4x). Le sel d'ammonium résultant a été dissous dans le CH₂Cl₂ (40 mL) et de la NMM (97 μ L, 0.88 mmol) a été ajouté. Après 10min d'agitation, du DMAP (11 mg, 0.09 mmol) et du EDCI (119 mg, 0.62 mmol) ont été ajoutés à 0 °C, suivi par l'ajout de l'acide **18** (177 mg, 0.58 mmol). Le mélange réactionnel a été agité à 0 °C pendant 1 h puis à température ambiante pendant 12 h. Il a ensuite été versé dans une solution aqueuse HCl 0.01 N (30 mL) puis extrait avec le CHCl₃ (3 x 30 mL). Les fractions organiques ont été combinées, filtrées sur un pad de silice (AcOEt) et évaporées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec de l'AcOEt. Un solide blanc (149 mg, 59%) a été obtenu.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.35-7.1 (m, 5H), 6.30 (br, 1H), 6.08 (br, 1H), 5.75-5.45 (m, 6H), 4.65 (br, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.85-3.6 (m, 4H), 3.25 (d, *J*=6.0Hz, 2H), 3.0-2.9 (m, 4H), 2.9-2.85 (m, 4H), 1.55 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.36 (m, 2H), 0.91 (t, *J*=7.5Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 197.6, 170.9, 170.5, 155.5, 137.1, 136.0, 131.5, 131.0, 129.3, 128.6, 126.8, 124.8, 124.1, 123.9, 79.7, 53.9, 47.0, 41.3, 41.1, 40.9, 39.9, 39.8, 31.5, 28.7, 28.3, 21.9, 13.6. **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 3310, 2960, 2930, 1685, 1655, 1540. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 571 [M]⁺, 515 [M- C₄H₈]⁺. **SMHR** *m/z* calculée pour C₃₁H₄₅N₃O₅S [M]⁺ : 571.3080, trouvée: 571.3072. [α]²⁰_D -0.04 (*c* 2.40, MeOH). **Rf**=0,15 (AcOEt).

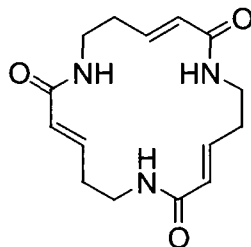
δ-Cyclotripeptide (23)



Le carbamate **22** (36 mg, 63 μmol) a été dissous dans un mélange de CH₂Cl₂ (4 mL) et TFA (2 mL) et agité pendant 45 min. Ce mélange a par la suite été évaporé sous pression réduite. Le TFA résiduel a été co-évaporé avec du toluène sous pression réduite (la procédure a été répétée 4x). Le sel d'ammonium résultant a été dissous dans le CH₂Cl₂ (20 mL). Cette solution a été ajoutée lentement (0.3 mL/min) à un mélange de NMM (50 mL) et de AgTFA (18 mg, 82 μmol) à 45 °C. Le mélange a été agité à 45 °C pendant 2 h supplémentaire puis évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de MeOH (9:1). Un solide blanc (9 mg, 38%) a été obtenu.

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 7.3-7.1 (m, 5H), 5.7-5.5 (m, 6H), 4.55 (m, 1H), 3.9-3.75 (m, 2H), 3.75-3.6 (m, 2H), 3.05-2.75 (m, 8H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 172.5, 172.4, 171.9, 138.0, 133.8, 130.3, 129.9, 128.9, 127.9, 126.1, 124.3, 124.2, 123.7, 52.3, 40.2, 40.1, 40.0, 39.3 (ce dernier pic est relativement large et doit correspondre au 3 CH₂CONH). **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 3350, 3300, 1650, 1535. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 381 [M]⁺. **SMHR** *m/z* calculée pour C₂₂H₂₇N₃O₃ [M]⁺ : 381.2052, trouvée: 381.2050. [α]²⁰_D +0.2 (*c* 0.20, MeOH). **Rf**=0,46 (MeOH/CH₂Cl₂ 1:9).

δ -Cyclotripeptide (**26**)

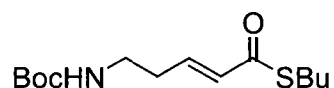


Méthode A : Le carbamate **30** (365 mg, 0.76 mmol) a été dissous dans un mélange de CH_2Cl_2 (20 mL) et TFA (10 mL) et agité pendant 45 min. Ce mélange a par la suite été évaporé sous pression réduite. Le TFA résiduel a été co-évaporé avec du toluène sous pression réduite (la procédure a été répétée 4x). Le sel d'ammonium résultant a été dissous dans le DMF (70 mL). Du DIPEA (146 mL, 0.84 mmol) et du AgTFA (503 mg, 2.28 mmol) ont été ajoutés. Le mélange a été agité à 45 °C pendant 45 min puis évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de MeOH et d'acétate d'éthyle (1:9 \rightarrow 3 :7). Un solide blanc (111 mg, 50%) a été obtenu.

Méthode B : Le carbamate **33** (294 mg, 0.77 mmol) a été dissous dans un mélange de CH_2Cl_2 (2 mL) et TFA (1 mL) et agité pendant 45 min. Ce mélange a par la suite été évaporé sous pression réduite. Le TFA résiduel a été co-évaporé avec du toluène sous pression réduite (la procédure a été répétée 4x). Le sel d'ammonium obtenu a été dissous dans le dioxane (10 mL) et ajouté sur une période de 1 h à une solution de NMM (980 mL, 8.91 mmol) dans le dioxane (440 mL). Le mélange résultant a été agité durant 18 h à 80 °C et concentré sous pression réduite avant d'être purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de MeOH et d'acétate d'éthyle (1:3 \rightarrow 3 :7). Les lactames **34** (6 mg, 7%) et **26** (36 mg, 41%) ont été obtenues sous forme de solides blancs.

T_{fus} Dégradation à 250 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, [D₆]DMSO) δ (ppm) 7.56 (br t, $J=6.0$ Hz, 3H), 6.33 (dt, $J=15.5$ et 7.0 Hz, 6H), 5.68 (d, $J=15.5$ Hz, 3H), 3.24 (br q, $J=6.0$ Hz, 6H), 2.25 (brm, 6H). **RMN ¹H** (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 7.82 (3H, m), 6.56 (dt, $J=15.5$ et $J=7.0$ Hz, 6H), 5.79 (dt, $J=15.5$ Hz, $J=1.5$ Hz, 3H), 3.42 (m, 6 H), 2.41 (m, 6H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 166.5, 140.4, 125.8, 36.6, 31.4. **IR** (KBr) ν (cm^{-1}) 3300, 3095, 2915, 1675, 1635, 1560, 980. **SMBR** (70 eV) m/z : 291 [M]⁺. **SMHR** m/z calculée pour C₁₅H₂₁N₃O₃ [M]⁺ : 291.1583, trouvée: 291.1571. **Rf**=0,55 (MeOH/AcOEt 1:1). **DIFFRACTION DES RAYONS X** (voir ANNEXE 3).

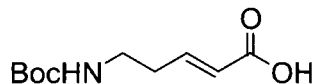
Thioester (27)



Le DBU (2 mL, 13.1 mmol) a été ajouté à une solution du carbamate **5** (7.81 g, 27.2 mmol) dans le CH₂Cl₂ (140 mL). Le mélange a été agité à température ambiante pendant 36 h. La solution résultante est lavée avec du HCl 1N (2 x 60 mL) et avec de la saumure (30 mL). Les phases aqueuses ont été extraites avec du CH₂Cl₂ (3 x 60 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Une huile orange (7.81 g, 100%) a été obtenue.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.81 (td, *J*=7.0 Hz, 15.5 Hz, 1H), 6.15 (td, *J*=1.5 Hz, 15.5 Hz, 1H), 4.56 (br, 1 H), 3.27 (m, 2H), 2.94 (t, *J*=7 Hz, 2 H), 2.39 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.44 (s, 9 H), 1.39 (m, 2 H), 0.92 (t, *J*=7.0 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, [D₆]DMSO) δ (ppm) 189.1, 156.0, 143.3, 129.8, 77.9, 38.7, 32.6, 31.7, 28.6, 28.0, 21.8, 13.8. **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 3340, 3000 br, 1700, 1170. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 231 [M- C₄H₈]⁺. **SMHR** *m/z* calculée pour C₁₀H₁₇NO₃S [M- C₄H₈]⁺: 231.0929, trouvée: 231.0924. **Rf**=0,75 (Et₂O/Hexane/AcOH 70:29:1).

Acide (28)

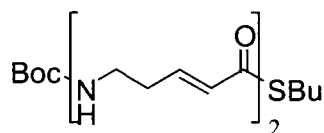


Le AgNO₃ (19.8 g, 117 mmol) a été ajouté à une solution du thioester **27** (2.23 g, 7.8 mmol) dans le THF (72 mL), H₂O (18 mL) et la 2,6-lutidine (6.8 mL, 58.2 mmol). Le mélange réactionnel a été porté à reflux pendant 24 h. Du AcOH (20 mL) et de l'éther (400 mL) ont été ajoutés. Après filtration sur Célite®, la phase organique a été lavée successivement par une solution aqueuse de CuSO₄ (100 mL) et de la saumure (100 mL). Les fractions organiques ont été combinées, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu (1.31 g) a été dissous dans l'AcOEt (50 mL) et extrait avec une solution aqueuse 3 M de K₂CO₃ (2 x 50 mL). Une solution aqueuse 1N HCl a ensuite été ajoutée à la phase aqueuse jusqu'à l'obtention d'un pH de 3. La solution obtenue a été extraite avec de AcOEt (3 x 50 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Un solide jaune (1.26 g, 74%) a été obtenu.

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 6.96 (td, *J*=7.0 Hz, 15.5 Hz, 1H), 5.84 (td, *J*=1.5 Hz, 15.5 Hz, 1H), 4.95 (br, 1 H), 3.17 (t, *J*=7 Hz, 2 H), 2.37 (qd, *J*=7.0 Hz, 1.5 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H). **RMN ¹³C**

(75.5 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 168.3, 157.0, 146.3, 122.8, 78.6, 38.5, 32.3, 27.3. **IR** (KBr) ν (cm⁻¹) 3365, 3000 br, 1685, 1520, 1280, 1165. **SMBR** (70 eV) m/z : 159 [M- C₄H₈]⁺ 200 [M- CH₃]⁺. **SMHR** m/z calculée pour C₆H₉NO₄ [M- C₄H₈]⁺: 159.0532, trouvée: 159.0528, calculée pour C₉H₁₄NO₄ [M- CH₃]⁺: trouvée: 200.0916.

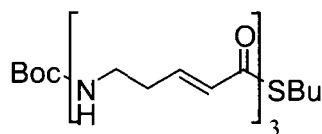
δ -Dipeptide (29)



Le carbamate **27** (2.0 g, 6.96 mmol) a été dissous dans un mélange de CH₂Cl₂ (20 mL) et TFA (10 mL) et agité pendant 45 min. Ce mélange a par la suite été évaporé sous pression réduite. Le TFA résiduel a été co-évaporé avec du toluène sous pression réduite (la procédure a été répétée 4x). Le sel d'ammonium résultant a été dissous dans le CH₂Cl₂ (60 mL) et de la NMM (2.3 mL, 20.9 mmol) a été ajouté. Après 10min d'agitation, du DMAP (85 mg, 0.7 mmol) et l'acide **28** (1.65 g, 7.66 mmol) ont été ajoutés à 0 °C, suivi par l'ajout d'une solution 1 M de DCC dans le CH₂Cl₂ (7.7 mL, 7.7 mmol). Le mélange réactionnel a été agité à 0 °C pendant 1 h puis à température ambiante pendant 15 h. Il a ensuite été filtré sur Célite® puis évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (7:3). Un solide blanc (1.15 g, 43%) a été obtenu.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.8–6.6 (m, 3H), 6.07 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 4.96 (br, 1H), 3.35 (q, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.13 (br q, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.84 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H), 2.35 (q, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.27 (q, $J=6.5$ Hz, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.31 (m, 2 H), 0.82 (t, $J=7.5$ Hz, 3H). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 189.8, 165.7, 155.9, 141.0, 140.9, 130.4, 125.3, 79.2, 39.2, 37.9, 32.5, 35.1, 28.4, 28.3, 29.1, 13.5. **IR** (KBr) ν (cm⁻¹) 3360, 3300, 2960, 1685, 1625, 1535, 1280, 1175, 975. **SMBR** (70 eV) m/z : 328 [M- C₄H₈]⁺. **SMHR** m/z calculée pour C₁₅H₂₄N₂O₄S [M- C₄H₈]⁺: 328.1457, trouvée: 328.1451. **Rf**=0,48 (AcOEt).

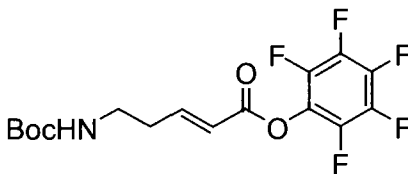
δ -Tripeptide (30)



Le carbamate **29** (1.15 g, 2.99 mmol) a été dissous dans un mélange de CH₂Cl₂ (20 mL) et TFA (10 mL) et agité pendant 45 min. Ce mélange a par la suite été évaporé sous pression réduite. Le TFA résiduel a été co-évaporé avec du toluène sous pression réduite (la procédure a été répétée 4x). Le sel d'ammonium résultant a été dissous dans le CH₂Cl₂ (35 mL) et de la NMM (0.99 mL, 8.97 mmol) a été ajouté. Après 10 min d'agitation, du DMAP (37 mg, 0.1 mmol) et l'acide **28** (708 mg, 3.29 mmol) ont été ajoutés à 0 °C, suivi par l'ajout d'une solution 1 M de DCC dans le CH₂Cl₂ (3.29 mL, 3.29 mmol). Le mélange réactionnel a été agité à 0 °C pendant 1 h puis à température ambiante pendant 15 h. Il a ensuite été filtré sur Célite® puis évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de MeOH et d'acétate d'éthyle (1:9). Un solide blanc (365 mg, 14%) a été obtenu.

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 6.9–6.6 (m, 3H), 6.20 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 5.95 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 3.45–3.25 (m, 4H), 3.15 (q, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.93 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.5–2.3 (m, 6H), 1.56 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.38 (m, 2H), 0.92 (t, $J=7.5$ Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 190.0, 167.0, 166.9, 157.0, 141.5, 141.0, 140.8, 129.8, 124.9, 124.9, 78.6, 39.0, 37.8, 37.5, 32.2, 31.6, 31.5, 31.4, 27.7, 27.4, 21.5, 12.6. **IR** (KBr) ν (cm⁻¹) 3300, 2935, 1675, 1620, 1455, 1170, 970. **SMBR** (70 eV) m/z : 482 [M+H]⁺ 499 [M+NH₄]⁺ **SMHR** m/z calculée pour C₂₄H₄₀N₃O₅S [M+H]⁺ : 482.2688, trouvée: 482.2693. **Rf**=0,42 (MeOH/AcOEt 1:9).

Ester activé (33)

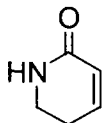


Le DIC (1.6 mL, 10.21 mmol) a été ajouté à une solution de PfpOH (5.62 g, 30.53 mmol) dans l'AcOEt (10 mL) à 0 °C. La solution résultante a été agitée 15 min. Elle a ensuite été ajoutée à une solution de l'acide **28** (1.99 g, 9.25 mmol) dans le MeCN (20 mL) et le dioxane (20 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 17 h avant d'être filtré sur Célite® et évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel

de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (3:7). Une huile incolore (3.52 g, 99%) a été obtenue.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.22 (dt, *J*=15.5 Hz, 7 Hz, 1H), 6.10 (d, *J*=15.5 Hz, 1H), 4.84 (br, 1 H), 3.31 (br q, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.51 (br q, *J*=6.5 Hz, 2 H), 1.41 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 161.6, 155.8, 151.5, 119.7, 79.5, 38.7, 33.4, 28.1. **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 3355, 2980, 2935, 1765, 1695, 1655, 1520, 1370, 1255, 1170, 1005. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 399 [M+NH₄]⁺. **SMHR** *m/z* calculée pour C₁₆H₂₀F₅N₂O₄ [M+NH₄]⁺: 399.1343, trouvée: 399.1352. **Rf**=0,40 (AcOEt/Hex 1:4).

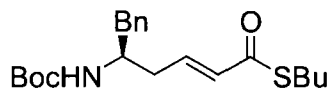
Lactame (34)



Le carbamate **33** (294 mg, 0.77 mmol) a été dissous dans un mélange de CH₂Cl₂ (2 mL) et TFA (1 mL) et agité pendant 45 min. Ce mélange a par la suite été évaporé sous pression réduite. Le TFA résiduel a été co-évaporé avec du toluène sous pression réduite (la procédure a été répétée 4x). Le sel d'ammonium obtenu a été dissous dans le dioxane (10 mL) et ajouté sur une période de 1 h à une solution de NMM (980 mL, 8.91 mmol) dans le dioxane (440 mL). Le mélange résultant a été agitée durant 18 h à 80 °C et concentré sous pression réduite avant d'être purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de MeOH et d'acétate d'éthyle (1:3 → 3 :7). Les lactames **34** (6 mg, 7%) et **26** (36 mg, 41%) ont été obtenues sous forme de solides blancs.

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 6.78 (dt, *J*=10.0 Hz, *J*=4.0 Hz, 1H), 5.83 (dt, *J*=10.0 Hz, *J*=0.5 Hz, 1H), 3.38 (t, *J*=7.5 Hz, 2 H), 2.36 (m, 2H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 167.1, 142.8, 123.2, 38.6, 23.5. **IR** (KBr) ν (cm⁻¹) 3350, 1670, 1603, 1490, 1430, 1380, 1345, 1210, 1140, 810 **SMBR** (70 eV) *m/z* : 98 [M+H]⁺. **SMHR** *m/z* calculée pour C₅H₈NO [M+H]⁺ : 98.1095, trouvée: 98.1092. **Rf**=0,68 (MeOH/AcOEt 1:1).

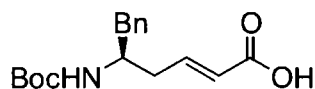
Thioester (35)



Le DBU (238 μ L, 1.59 mmol) a été ajouté à une solution du thioester **17** (1.2 g, 3.2 mmol) dans le CH_2Cl_2 (15 mL). Le mélange a été agité à température ambiante pendant 96h. La solution résultante est lavée avec du HCl 1N (10 mL) et la phase aqueuse est extraite avec du CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Les fractions organiques ont été combinées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:19). Un solide jaune (921 mg, 77%) a été obtenu.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.4-7.15 (m, 5H), 6.84 (dt, $J=15.5\text{Hz}$, 7.5Hz, 1H), 6.13 (dt, $J=15.5\text{Hz}$, 1.5Hz, 1H), 4.41 (br, 1H), 3.99 (br, 1H), 2.94 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.9-2.7 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.40 (m, 2H), 0.91 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 189.8, 155.1, 140.3, 137.5, 131.2, 129.3, 128.5, 126.6, 79.5, 50.7, 40.6, 36.5, 31.6, 28.4, 28.3, 22.0, 13.6. **IR** (NaCl) ν (cm^{-1}) 3350, 2965, 2930, 1695, 1170. **SMBR** (70 eV) m/z : 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 395 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$. **SMHR** m/z calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 378.2103, trouvée: 378.2106. $[\alpha]_D^{20}$ -5.9 (c 1.44, CHCl_3). **Rf**=0,25 (AcOEt/Hex 1:9).

Acide (36)

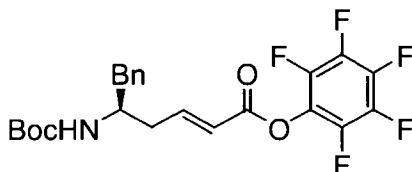


Le AgNO_3 (4.0 g, 23.7 mmol) a été ajouté à une solution du thioester **35** (600 mg, 1.6 mmol) dans le THF (30 mL), H_2O (10 mL) et la 2,6-lutidine (1.4 mL, 11.8 mmol). Le mélange réactionnel a été porté à reflux pendant 24 h. Du AcOH (3 mL) et de l'éther (70 mL) ont été ajoutés. Après filtration sur Célite®, la phase organique a été lavée successivement par une solution aqueuse de CuSO_4 (100 mL) et de la saumure (100 mL). Les fractions organiques ont été combinées, filtrées sur un pad de silice (élué avec AcOH/ Et_2O 1:100) et évaporées sous pression réduite. Un solide jaune pâle (417 mg, 86%) a été obtenu.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.35-7.15 (m, 5H), 7.03 (dt, $J=15.5\text{Hz}$, 7.5Hz, 1H), 5.87 (d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H), 4.49 (br d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 4.02 (br, 1H), 2.9-2.7 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.40 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.9, 155.3, 147.2, 137.5, 129.3, 128.5, 126.6,

123.6, 79.6, 50.7, 40.6, 36.6, 28.3. **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 3400, 2980, 1700, 1165. **SMBR** (70 eV) m/z : 249 [M- C₄H₈]⁺ 214 [M- C₇H₇]⁺. **SMHR** m/z calculée pour C₁₃H₁₅NO₄ [M- C₄H₈]⁺ : 249.1001, trouvée: 249.1008. $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ -9.1 (*c* 1.45, CHCl₃). **Rf**=0,20 (AcOH/AcOEt 1:99).

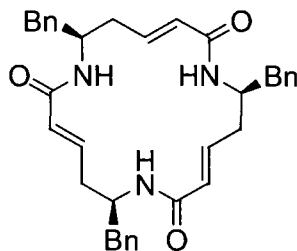
Ester activé (37)



Le DCC (149 mg, 0.72 mmol) dans l'AcOEt (8 mL) a été ajouté à une solution de PfpOH (398 mg, 2.16 mmol) dans l'AcOEt (7 mL) à 0°C. Le mélange a été agité 30 min. La solution résultante du complexe DCC•3PfpOH a été ajoutée lentement (8 mL/h) à une solution de l'acide **36** (200 mg, 656 μmol) dans l'AcOEt (10 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 12 h avant d'être filtré sur un pad de silice (élué avec AcOEt/Hex 1 :1) et évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:19→1:9). Une poudre blanche (309 mg, 100%) a été obtenue.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.4-7.15 (m, 6H), 6.09 (d, *J*=15.5Hz, 1H), 4.49 (br, 1H), 4.09 (br, 1H), 2.89 (br m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.42 (s, 9H). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 161.6, 155.2, 150.8, 137.2, 129.3, 128.6, 126.8, 120.3, 79.8, 50.6, 41.0, 37.4, 28.2. **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 3340, 2980, 1760, 1685, 1520, 1005. **SMBR** (70 eV) m/z : 415 [M- C₄H₈]⁺ 380 [M- C₇H₇]⁺. **SMHR** m/z calculée pour C₁₉H₁₄NO₄F₅ [M- C₄H₈]⁺: 415.0843, trouvée: 415.0834. $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ -5.5 (*c* 1.67, CHCl₃). **Rf**=0,5 (AcOEt/Hex/AcOH 19:80:1).

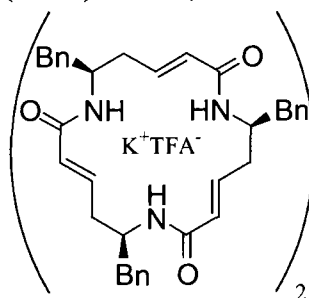
δ -Cyclotripeptide (38)



Le carbamate **37** (291 mg, 0.62 mmol) a été dissous dans un mélange de CH_2Cl_2 (3 mL) et de TFA (1.5 mL) et agité pendant 45 min. Ce mélange a par la suite été évaporé sous pression réduite. Le TFA résiduel a été co-évaporé avec du toluène sous pression réduite (la procédure a été répétée 4x). Le sel d'ammonium obtenu a été dissous dans le dioxane (20 mL) et ajouté sur une période de 50 min à une solution de NMM (238 μL , 2.17 mmol) dans le dioxane (350 mL) à 80 °C. Le mélange résultant a été agité durant 12 h à 80 °C et concentré sous pression réduite avant d'être purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de MeOH et de CH_2Cl_2 (1:19 à 3 :7). Une plaque préparative (éluée d'abord avec 100% AcOEt et ensuite avec 7% MeOH/AcOEt) a également été nécessaire afin d'isoler correctement les composés désirés. Les lactames **38** (2 mg, 2%) et **39** (2 mg, 2%) ont été obtenues sous forme de solides blancs.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3/TFA , 2:1) δ (ppm) 7.35 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 3H), 7.3-7.05 (m, 15H), 6.68 (ddd, $J=15.5\text{Hz}$, 11.0Hz, 4.0Hz, 3H), 5.88 (d, $J=15.5\text{Hz}$, 3H), 4.37 (br m, 3H), 2.90&2.85 (ABX, $J_{\text{AB}}=14.0\text{Hz}$, $J_{\text{AX}}=7.5\text{Hz}$, $J_{\text{BX}}=7.0\text{Hz}$, 6H), 2.60 (br d, $J=14.0\text{Hz}$, 3H), 2.25 (m, 3H). **SMBR** (70 eV) m/z : 561 $[\text{M}]^+$ 470 $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7]^+$. **SMHR** m/z calculée pour $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$: 561.2991, trouvée: 561.2986. **Rf**=0,65 (MeOH/AcOEt 1:9).

Complexe de type «sandwich» (**38**. $\text{K}^+(\text{TFA}^-)_2$. $\text{K}^+.$ **38**)

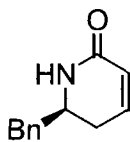


Le carbamate **37** (233 mg, 495 μmol) a été dissous dans un mélange de CH_2Cl_2 (3 mL) et TFA (1.5 mL) et agité pendant 45 min. Ce mélange a par la suite été évaporé sous pression réduite. Le TFA résiduel a

été co-éaporé avec du toluène sous pression réduite (la procédure a été répétée 4x). Le sel d'ammonium obtenu a été dissous à température ambiante dans un ballon contenant du dioxane (25 mL) et du K_2CO_3 (683 mg, 4.95 mmol). Le mélange résultant a été agitée durant 12 h à 60 °C et concentré sous pression réduite avant d'être purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de MeOH et de CH_2Cl_2 (1:19→3 :7). Le complexe $38.K^+(TFA^-)_2.K^+.38$ (54 mg, ~46%) a été isolé sous forme d'un solide blanc. La structure a été déterminée par diffraction des rayons X, car à prime abord, l'analyse en RMN dans le $CDCl_3/TFA$ est identique à son homologue non complexé.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3/TFA$, 2:1) δ (ppm) 7.35 (d, $J=9.5Hz$, 3H), 7.3-7.05 (m, 15H), 6.68 (ddd, $J=15.5Hz$, 11.0Hz, 4.0Hz, 3H), 5.88 (d, $J=15.5Hz$, 3H), 4.37 (br m, 3H), 2.90&2.85 (ABX, $J_{AB}=14.0Hz$, $J_{AX}=7.5Hz$, $J_{BX}=7.0Hz$, 6H), 2.60 (br d, $J=14.0Hz$, 3H), 2.25 (m, 3H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, $CDCl_3/TFA$, 2:1) δ (ppm) 168.2, 146.3, 135.5, 128.8, 128.7, 127.3, 122.7, 51.8, 40.4, 38.3. **IR** (KBr) ν (cm^{-1}) 3295, 1670, 1635, 1545, 1210, 1170, 970. **SMBR** (70 eV) m/z : 561 $[M]^+$ 470 $[M-C_7H_7]^+$. **SMHR** m/z calculée pour $C_{36}H_{39}N_3O_3$ $[M]^+$: 561.2991, trouvée: 561.2986. $[\alpha]_D^{20}$ -1.0 (c 0.40, $CDCl_3/TFA$, 3:1). **Rf**=0,65 (MeOH/AcOEt 1:9). **DIFFRACTION DES RAYONS X** (voir ANNEXE 3).

Lactame (39)

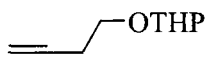


Le carbamate **37** (291 mg, 0.62 mmol) a été dissous dans un mélange de CH_2Cl_2 (3 mL) et de TFA (1.5 mL) et agité pendant 45 min. Ce mélange a par la suite été évaporé sous pression réduite. Le TFA résiduel a été co-éaporé avec du toluène sous pression réduite (la procédure a été répétée 4x). Le sel d'ammonium obtenu a été dissous dans le dioxane (20 mL) et ajouté sur une période de 50min à une solution de NMM (238 μL , 2.17 mmol) dans le dioxane (350 mL) à 80°C. Le mélange résultant a été agitée durant 12 h à 80 °C et concentré sous pression réduite avant d'être purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de MeOH et de CH_2Cl_2 (1:19 à 3 :7). Une plaque préparative (éluée d'abord avec 100% AcOEt et ensuite avec 7% MeOH/AcOEt) a également été

nécessaire afin d'isoler correctement les composés désirés. Les lactames **38** (2 mg, 2%) et **39** (2 mg, 2%) ont été obtenues sous forme de solides blancs.

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 7.35-7.15 (m, 5H), 6.67 (dt, *J*=10.0Hz, 4.0Hz, 1H), 5.88 (dt, *J*=10Hz, 2.0Hz, 1H), 3.80 (m, 1H), 2.93&2.80 (ABX, *J*_{AB}=13.5Hz, *J*_{AM}=6.5Hz, *J*_{BM}=8.0Hz, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.20 (m, 1H). **Rf**=0,20 (AcOEt). **DIFFRACTION DES RAYONS X** (voir ANNEXE 3).

Alcyne (43)



À une solution de but-3-yn-1-ol **42** (20.0 g, 286 mmol) dans le CH₂Cl₂ (100 mL) à 0 °C a été ajouté le PTSA (38 mg, 0.20 mmol) et le 3,4-dihydro-2H-pyran (31 mL, 343 mmol). Le mélange réactionnel a été agité 48 h à température ambiante. Il a été ensuite versé dans une solution aqueuse de NaHCO₃ (2%, 10 mL) et extrait avec de l'AcOEt (3 × 50 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du MgSO₄ anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été distillé sous pression réduite. Une huile incolore (42.3 g, 96%) a été obtenue.

T_{eb} (12 mm de Hg) = 90 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.65 (t, 1H, *J* = 3.0 Hz), 3.88-3.80 (m, 2H), 3.61-3.49 (m, 2H), 2.49 (td, 2H, *J* = 7.0, 3.0 Hz), 1.97 (t, 1H, *J* = 3.0 Hz), 1.81-1.50 (m, 6H). **SMBR** (70 eV) *m/z* : 153 [M-H]⁺. **SMHR** *m/z* calculée pour C₉H₁₃O₂ [M-H]⁺ : 153.0915, trouvée: 153.0920. **Rf** = 0.60 (AcOEt/H 3:7).

Alcool (44)

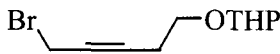


L'alkyne **43** (1.00 g, 6.49 mmol) a été dissous dans le THF (40 mL) à -78 °C sous atmosphère d'argon et une solution de *n*-BuLi (1.6 M dans l'hexanes, 4.8 mL) a été ajoutée. Le mélange réactionnel a été agité 45 min à -78 °C avant l'ajout de paraformaldéhyde (411 mg, 13.7 mmol). Le mélange réactionnel a été agité 45 min à température ambiante pour être ensuite traité avec une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (150 mL) et extrait avec de l'AcOEt (3 × 150 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du MgSO₄ anhydre, filtrées sur une mince couche de silice et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en

éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (4:6). Une huile incolore (969 mg, 81%) a été obtenue.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.65 (t, 1H, *J* = 3.0 Hz), 4.24 (brs, 2H), 3.93-3.78 (m, 2H), 3.61-3.49 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 1.82-1.69 (m, 2H), 1.67-1.52 (m, 5H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 98.7, 82.5, 79.6, 65.6, 62.2, 50.8, 30.4, 25.3, 20.1, 19.3. **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 3420, 2945, 2870, 2365, 2290, 2230. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 183 [M-H]⁺. **SMHR** *m/z* calculée pour C₁₀H₁₅O₃ [M-H]⁺ : 183.1021, trouvée: 183.1017. **Rf** = 0.15 (AcOEt/H 3:7).

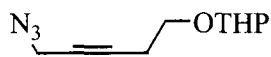
Bromure (45)



L'alcool **44** (500 mg, 2.72 mmol) a été dissous dans le CH₂Cl₂ (20 mL) sous atmosphère d'argon et la P(Ph)₃ (1.1 g, 4.1 mmol) a été ajoutée. Le mélange réactionnel a été agité 15 min à température ambiante. Le CBr₄ (1.4 g, 4.1 mmol) a ensuite été ajouté, suivi de l'addition lente du DIAD (0.80 mL, 4.1 mmol). Le mélange réactionnel a été agité 24 h à température ambiante. Le mélange résultant a été évaporé sous pression réduite et a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange AcOEt/H (5:95). Une huile (210 mg, 32%) a été obtenue.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.65 (t, 1H, *J* = 3.0 Hz), 3.91 (brs, 2H), 3.93-3.78 (m, 2H), 3.61-3.49 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 1.82-1.69 (m, 2H), 1.68-1.52 (m, 4H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 98.7, 84.9, 76.2, 65.3, 62.2, 30.5, 25.4, 20.5, 19.4, 15.4. **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 2945, 2875, 2240, 970, 870, 610. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 245 [M-H]⁺. **SMHR** *m/z* calculée pour C₁₀H₁₄O₂Br [M-H]⁺ : 245.0177, trouvée: 245.0172. **Rf** = 0.45 (AcOEt/H 3:7).

Azoture (46)



Le bromure **45** (150 mg, 0.61 mmol) a été dissous dans le DMF (2 mL) et le NaN₃ (180 mg, 2.77 mmol) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité 5 h et il a ensuite été évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange AcOEt/H (3:7). Une huile (100 mg, 77%) a été obtenue.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.67 (t, 1H, *J* = 3.0 Hz), 3.90 (brs, 2H), 3.90-3.78 (m, 2H), 3.62-3.49 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.84-1.68 (m, 2H), 1.67-1.53 (m, 4H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 98.8, 85.2, 72.9, 65.5, 62.2, 40.2, 30.5, 25.4, 20.2, 19.4. **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 2945, 2875, 2360, 2130, 870. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 227 [M+NH₄]⁺. **SMHR** *m/z* calculée pour C₁₀H₁₉O₂N₄ [M+NH₄]⁺ : 227.1508, trouvée: 227.1516. **Rf** = 0.45 (AcOEt/H 3:7).

Amino alcool protégé (47)



L'azoture **46** (100 mg, 0.48 mmol) a été dissous dans le THF (1.0 mL). Du H₂O (0.1 mL) et de la PPh₃ (190 mg, 0.73 mmol) a été ajoutée. Le mélange réactionnel a été agité 12 h et il a ensuite été évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été dissout dans une solution aqueuse de NaOH (2.0 M, 1.0 mL) et de *t*-BuOH (1.0 mL). Une solution de Boc₂O (150 mg, 0.69 mmol) dans le *t*-BuOH (1.0 mL) a été ajoutée. Après avoir agité le mélange 5 min, une autre portion de la solution aqueuse de NaOH (2.0 M, 1.0 mL) a été ajoutée. Le mélange réactionnel a été agité 12 h. Le mélange résultant a été évaporé sous pression réduite. On a alors ajouté de l'eau (10 mL). La phase aqueuse a ensuite été acidifiée avec du HCl 6 N jusqu'à un pH de 5 et elle a été extraite avec de l'Et₂O (3 × 20 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange AcOEt/H (2:8). Une huile (56 mg, 41%) a été obtenue.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.71 (br, 1H), 4.65 (t, 1H, *J* = 3.0 Hz), 3.85 (m, 2H), 3.84-3.72 (m, 2H), 3.56-3.47 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 1.83-1.68 (m, 2H), 1.68-1.53 (m, 4H), 1.45 (s, 9H). **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 3335, 2945, 2875, 2360, 1715, 1695. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 226 [M-C₄H₉]⁺. **SMHR** *m/z* calculée pour C₁₁H₁₆NO₄ [M-C₄H₉]⁺ : 226.1079, trouvée: 226.1084. **Rf** = 0.4 (AcOEt/H 3:7).

Alcool (48)

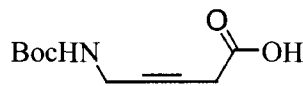


L' amino alcool protégé **47** (1.66 g, 5.87 mmol) a été dissous dans l'EtOH (20 mL) et le PPTS (150 mg, 0.59 mmol) a été ajoutée. Le mélange réactionnel a été agité 5 h à 55 °C. Le solvant a ensuite été

éaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange AcOEt/H (3:7). Une huile (889 mg, 76%) a été obtenue.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.72 (br, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.70 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz), 2.44 (m, 2H), 1.89 (br, 1H), 1.44 (s, 9H). **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 3340, 2980, 2935, 2360, 1690. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 184 [M-CH₃]⁺ 143 [M-C₄H₈]⁺. **SMHR** *m/z* calculée pour C₉H₁₄NO₃ [M-CH₃]⁺ : 184.0974, trouvée: 184.0977. **Rf** = 0.20 (AcOEt/H 3:7).

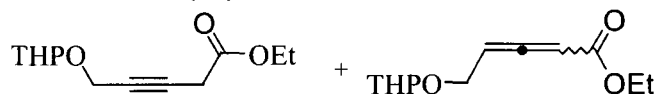
Acide (49)



L'alcool **48** (400 mg, 2.00 mmol) a été dissous dans l'acétone (20 mL). Il a par la suite été ajouté sur une période de 5h au réactif de Jones (15 mL) à une température de 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité 2 h supplémentaires à cette température. De l'Et₂O (50 mL) a ensuite été ajouté et le mélange résultant a été lavé avec de la saumure (3 × 20 mL). La phase organique a été séchée avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporée sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange AcOEt/H (7:3). Un solide blanc (236 mg, 55%) a été obtenu.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.75 (br, 1H), 3.94 (br, 2H), 3.34 (t, 2H, *J* = 2.0 Hz), 1.45 (s, 9H). **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 3500-2750 (br), 2980, 2935, 2360, 2340, 1735, 1715, 1690. **Rf** = 0.10 (AcOEt/H 1:1).

Mélange de l'alcyne (53) et de l'allène (54)

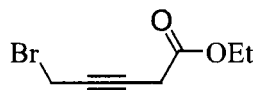


L'alcyne protégé **52** (12.7 mL, 90.3 mmol) a été dissous dans le THF (90 mL) à -40 °C sous atmosphère d'argon et une solution de *n*-BuLi (1.6 M dans l'hexanes, 57 mL, 91 mmol) a été ajoutée. Le mélange réactionnel a été agité 90 min à -40 °C avant l'ajout de BF₃OEt₂ (14.8 mL, 117 mmol). Le mélange réactionnel a été agité 30 min à -40 °C. Le diazoacétate d'éthyle (6.9 mL, 66 mmol) a été ajouté sur 1

h. Le mélange réactionnel a été agité 120 min à $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ avant d'être agité à température ambiante. De l'eau (100 mL) a alors été ajouté et le mélange a été agité 12 h. La phase aqueuse a été extraite avec de l'AcOEt ($3 \times 250\text{ mL}$). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange AcOEt/H (1:9). Une huile (5.9 g, 40%) contenant l'alcyne **53** et l'allène **54** a été obtenue. Ce mélange a été utilisé directement pour l'étape subséquente. Il a été possible d'extraire les données spectrales (RMN ^1H) de **53** à partir du mélange obtenu.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.73 (t, 1H, $J = 3.0\text{ Hz}$), 4.19 (dt, 2H, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2.0 Hz), 4.10 (q, 2H, $J = 10.0\text{ Hz}$), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.50-3.35 (m, 2H), 3.24 (t, 2H, $J = 2.0\text{ Hz}$), 1.81-1.40 (m, 6H), 1.19 (t, 3H, $J = 10.0\text{ Hz}$). **SMBR** (70 eV) m/z : 225 $[\text{M}-\text{H}]^+$. **SMHR** m/z calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^+$: 225.1127, trouvée: 225.1131. **Rf** = 0.40 (AcOEt/H 2:8)

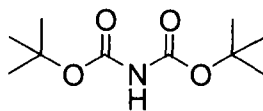
Bromure (**55**)



Le Br_2 (460 μL , 8.87 mmol) a été ajouté goutte à goutte à une solution de PPh_3 (2.32 g, 8.87 mmol) dans le CH_2Cl_2 (20 mL) à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Une fraction du mélange des alcools protégés **53/54** (915 mg, 4.05 mmol) dans le CH_2Cl_2 (5 mL) a ensuite été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité 75 min à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Ce dernier a été dilué avec de l'hexane (60 mL) et filtré sur Célite®. La phase organique résultante a été lavée avec une solution aqueuse saturée de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, séchée avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporée sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange AcOEt/H (1:29 à 2:8). Une huile jaune (456 mg, 22% à partir de **52**) a été obtenue.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.20 (q, 2H, $J = 7.0\text{ Hz}$), 3.94 (t, 2H, $J = 2.5\text{ Hz}$), 3.35 (t, 2H, $J = 2.5\text{ Hz}$), 1.29 (t, 3H, $J = 7.0\text{ Hz}$). **SMBR** (70 eV) m/z : 204 $[\text{M}]^+$. **SMHR** m/z calculée pour $\text{C}_7\text{H}_9\text{BrO}_2$ $[\text{M}]^+$: 203.9786, trouvée: 203.9791. **Rf** = 0.20 (Éther/H 1:9)

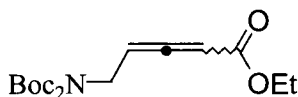
Iminodicarbonate de di-*t*-butyle (57)



À une solution du DMAP (0.61 g, 5.0 mmol) dans l'acetonitrile (15 mL) a été ajouté lentement la formamide **56** (2.5 g, 56 mmol) et le dicarbonate de di-*t*-butyle (24 g, 110 mol) dissous dans l'acetonitrile (15 mL). Après une agitation pendant 4h à température ambiante, la solution jaune a été refroidie à 0 °C. Le *N,N*-Diéthyléthylènediamine (6.97 g, 60 mmol) a été tranquillement ajouté à 0 °C. Le mélange résultant a été agité pendant 12 h à température ambiante. Il a ensuite été filtrée sur une mince couche de silice et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:5). Un solide blanc (10.99 g, 92%) a été obtenu.

T_{fus} 118-119°C. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.79 (br, 1H), 1.46 (s, 18H). **RMN** ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 149.7, 81.9, 28.0. **IR** (NaCl) ν (cm^{-1}) 3269, 2979, 1769, 1531, 1368, 1144, 1103. **SMBR** (70 eV) m/z : 235 $[\text{MNH}_4]^+$, 218 $[\text{MH}]^+$. **SMHR** calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ $[\text{MH}]^+$: 218.1392, trouvée: 218.1395. **Rf** = 0.2 (AcOEt/H 2:8).

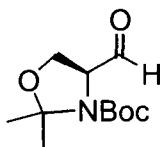
Allène (58)



Le Boc_2NH **57** (134 mg, 0.617 mmol) a été dissous dans le DMF (1.5 mL) à 0 °C sous atmosphère d'azote. Le NaH (60% dans l'huile, 24 mg, 0.60 mmol) a été ajouté. La suspension résultante a été agitée 30 min. Le bromure propargylique **55** (150 mg, 0.732 mmol) dissous dans le DMF (1 mL) a été ajouté à la suspension. Le mélange réactionnel a été agité 30 min à 0 °C et 1 h à température ambiante. Il a ensuite été évaporé sous pression réduite. De l'eau (10 mL) et de l'AcOEt (20 mL) ont été ajoutés. La phase aqueuse a été extraite avec de l'AcOEt (3 × 20 mL). Les fractions organiques ont été combinées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:19 à 1:9). Une huile jaune (20 mg, 10%) a été obtenue.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.73-5.66 (m, 2H), 4.29 (dd, *J* = 6.5 Hz, 2.5 Hz, 2H), 4.17 (m, 2H), 1.49 (m, 18H), 1.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 212.4, 165.3, 151.8, 92.5, 89.8, 82.7, 61.0, 43.6, 28.0, 14.2. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 359 [MNH₄]⁺, 342 [MH]⁺. **SMHR** calculée pour C₁₇H₂₈NO₆ [MH]⁺: 342.1916, trouvée: 342.1925. **Rf** = 0.30 (AcOEt/H 1:9).

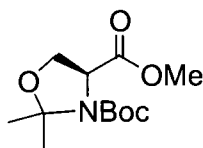
Aldéhyde (61)



Le DIBAL (45 mL, 1.5 M dans le toluène) a été ajouté lentement à une solution de l'oxazolidine ester **64** (10.3 g, 40 mmol) dans le toluène (75 mL) à -78 °C. Le mélange réactionnel a été agité pendant 2 h à -78 °C et il a ensuite été traité en ajoutant lentement 10 mL de MeOH. L'émulsion résultante a été versée dans 200 mL de HCl 1 N glacé. Après 15 min, la phase aqueuse est extraite avec l'AcOEt (3 x 50 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du MgSO₄ anhydre, filtrées sur une mince couche de silice et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:9). Une huile incolore (7.8 g, 86%) a été obtenue.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.55 (d, *J*=16.0 Hz, 1H) 4.03-4.18 (m, 3H) 1.41-1.62 (m, 15H) **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 2980, 1740, 1715, 1695, 1390. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 247 [M+NH₄]⁺ 230 [MH]⁺. **SMHR** *m/z* calculée pour C₁₁H₁₉NO₄ [MH]⁺ : 230.1392, trouvée: 230.1401. **Rf** = 0.33 (AcOEt/H 1:4).

Ester (64)

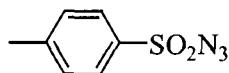


L'ester **63** (10.0 g, 45.7 mmol) a été dissous dans le benzène (160 mL) et à ce mélange a été ajouté le diméthoxypropane (9.7 g, 93 mmol) et l'APTS (121 mg, 0.64 mmol). Le tout a été chauffé à reflux pendant 30 min et ensuite distillé jusqu'à ce qu'il reste environ 20 mL de solution dans le ballon réactionnel (on collecte environ 140 mL de benzène contenant un peu de MeOH formé en cours de

réaction). La réaction à ce moment n'était pas terminée selon la CCM. Du diméthoxypropane (4.24 g, 40.7 mmol) et du benzène (80 mL) ont été ajoutés. Le mélange a été distillé tranquillement à nouveau (on collecte environ 80 mL de benzène/MeOH). Le mélange réactionnel a été versé dans l'Et₂O (100 mL) et lavé avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (30 mL). La fraction organique a été séchée avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporée sous pression réduite. L'huile obtenue a été purifiée par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:3). Une huile incolore (10.9 g, 92 %) a été obtenue.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.49 (dd, 0.5H, ABX, $J_{AX}=7.0$ Hz, $J_{BX}=3.0$ Hz), 4.37 (dd, 0.5H, ABX, $J_{AX}=7.0$ Hz, $J_{BX}=3.0$ Hz), 4.18-4.01 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.70-1.41 (m, 15H). **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 2975, 1750, 1700, 1210, 1180. **SMBR** (70 eV) m/z : 244 [M-CH₃]⁺. **SMHR** calculée pour C₁₁H₁₈O₅N [M-CH₃]⁺ : 244.1185, trouvée : 244.1189. **[α]_D²⁰** -53.2 (c = 1.2, CHCl₃). **Rf** = 0.45 (AcOEt/H 3:7).

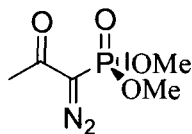
Azoture (66)



À une suspension de chlorure de *p*-toluènesulfonique **65** (2.3 g, 12 mmol) dans l'isopropanol (7 mL) a été ajouté rapidement une solution d'azoture de sodium (936 mg, 14.4 mmol) dans l'eau (4 mL). Le mélange a été agité pendant 1 h à la température ambiante pour ensuite lui ajouter de l'eau (75 mL) et poursuivre l'agitation pendant encore 1 h. La solution a été extraite avec du DCM (4 x 25 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du MgSO₄ anhydre et évaporées sous pression réduite. Une huile transparente (2.36 g, 100%) a été obtenue et a été utilisée sans autre purification.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.84 (d, 2H, $J= 8.5$ Hz), 7.42 (d, 2H, $J= 8.5$ Hz), 2.48 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 146.2, 135.5, 130.2, 127.5, 21.7. **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 3060, 2930, 2130, 1595, 1370, 1170. **SMBR** (70 eV) m/z : 197 [M]⁺. **SMHR** calculée pour C₇H₇O₂N₃S [M]⁺ : 197.0259, trouvée : 197.0256.

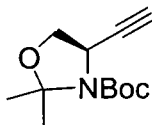
α -Diazo-phosphonate (**68**)



À une suspension de NaH (839 mg, 60% dans l'huile, 21 mmol) dans le benzène anhydre (75 mL) et le THF anhydre (12 mL) à 0 °C a été ajouté lentement une solution de phosphonate de diméthyle-2-oxopropyle **67** (3.3 g, 20 mmol) dans le bz (15 mL). Le mélange a été agité pendant 1 h à 0 °C puis l'azoture de 4-méthylbenzènesulfonyle **66** (4.13 g, 21 mmol) dans le bz (15 mL) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité à la température ambiante pendant 2 h pour ensuite être filtré sur une couche de célite. Le filtrat a été évaporé sous pression réduite. L'huile obtenue a été purifiée par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:1 à 2:1). Une huile jaune (3.78 g, 98%) a été obtenue.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.85 (d, 6H, J = 12.0 Hz), 2.26 (s, 3H). **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 2960, 2127, 1660. **SMBR** (70 eV) m/z : 192 [M]⁺. **SMHR** calculée pour C₅H₉O₄N₂P [M]⁺ : 192.0300, trouvée : 192.0304. **Rf** = 0.07 (AcOEt/H 1:1).

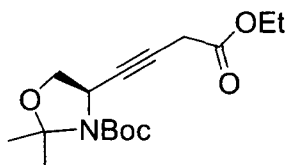
Alcyne (**69**)



L'aldéhyde **61** (6.09 g, 26.6 mmol) et l' α -Diazo-phosphonate **68** (7.66 g, 39.9 mmol) ont été dissous dans le méthanol (180 mL) à 0 °C. Le K₂CO₃ (7.3 g, 53 mmol) a ensuite été ajouté en une seule portion. La solution a été agitée à 0 °C pendant 1 h puis a été réchauffée à la température ambiante pour être agitée pendant 12 h. Le mélange a été traité avec une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (120 mL). Le mélange résultant a été filtré et le méthanol a été évaporé sous vide. L'AcOEt (150 mL) et l'eau (60 mL) ont été ajoutés. La phase aqueuse a été extraite avec l'AcOEt (3 x 100 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées sur une mince couche de silice et évaporées sous pression réduite. L'huile obtenue a été purifiée par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:19). Une huile transparente (4.94 g, 83%) a été obtenue.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.6 (br, 0.33H, ABX), 4.5 (br, 0.66H, ABX), 4.07-3.99 (m, 2H), 2.27 (br, 1H), 1.70-1.43 (m, 15H). **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 3260, 2980, 2360, 1703, 1380, 1265, 1097. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 210 [M-CH₃]⁺. **SMHR** calculée pour C₁₁H₁₆O₃N [M-CH₃]⁺ : 210.1130, trouvée : 210.1133. [α]_D²⁰ -1(c = 1.25, CHCl₃). **Rf** = 0.3 (AcOEt/H 1:19).

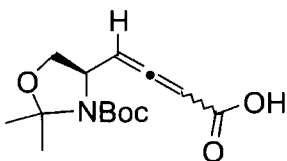
Ester (70)



À une solution de l'alcyne **69** (900 mg, 4 mmol) dans le THF (4 mL) à -40 °C a été ajouté le nBuLi (2.5 mL, 1.6 M dans l'hexane, 4 mmol). Après 30 min, le BF₃OEt₂ (558 μL, 4.4 mmol) a été additionné goutte à goutte. La solution résultante a été agitée 30 min et le diazoacetate d'éthyl (307 μL, 2.9 mmol) a été ajouté très lentement (pendant 2 h). Après 90 min d'agitation supplémentaire (0 °C jusqu'à température ambiante), on traite à l'eau (5 mL) et on laisse agiter pendant 12h à température ambiante. La phase aqueuse a été extraite à l'AcOEt (3 x 25 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous pression réduite. L'huile obtenue a été purifiée par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:9). Une huile transparente (182 mg, 20%) a été obtenue.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.70-4.45 (br, 1H) 4.15 (q, *J*=7.1Hz, 2H) 4.00 (m, 2H) 3.26 (d, *J*=1.9Hz, 2H) 1.62 (brs, 3H) 1.47(brs, 12H) 1.27 (t, *J*=7.1Hz, 3H). **SMBR** (70 eV) *m/z* : 296 [M-CH₃]⁺. **SMHR** *m/z* calculée pour C₁₅H₂₂NO₅ [M-CH₃]⁺ : 296.1498, trouvée: 296.1501. **Rf** = 0.1 (AcOEt/Hex 1:9).

Allène (72)

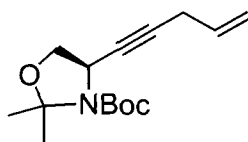


L'ester **70** (30 mg, 96 μmol) a été dissous dans le THF (1 mL) à 0 °C et une solution aqueuse de LiOH 1M (1 mL, 1 mmol) a été ajoutée. Le mélange réactionnel a été agité pendant 24 h à température

ambiante. Une solution aqueuse de NaOH 1 M (5 mL) a été ajoutée et la solution résultante a été lavée avec l'AcOEt (2 × 5 mL). La phase aqueuse a ensuite été acidifiée avec du HCl 1 M jusqu'à pH=3. Cette dernière phase a été extraite avec l'AcOEt (3 × 25 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du MgSO₄ anhydre, filtrées et évaporées sous pression réduite. Un solide blanc (20 mg, 74%) a été obtenu. Par RMN ¹H, on distingue sans ambiguïté les protons caractéristiques de l'allène **72** entre 5 et 6 ppm. La caractérisation de ce composé n'a ainsi pas été faite de façon plus approfondie.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.20-7.50 (br, 1H) 5.85-5.62 (m, 2H) 4.65-4.45 (m, 1H), 4.17-3.65 (m, 2H), 1.60 (m, 3H), 1.49 (m, 12H).

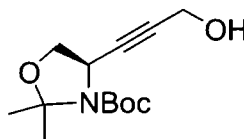
Ényne (**74**)



À une solution de l'alcyne **65** (225 mg, 1.0 mmol) dans le THF (10 mL) a été additionné le *n*-BuLi (680 μL, 1.6 M dans l'hexanes, 1.6 mmol) à -78 °C. On a agité le mélange pendant 45 min pour ensuite faire l'ajout de CuI anhydre (191 mg, 1.0 mmol). Après 30min d'agitation à -78 °C, le bromure allyle (190 μL, 2.2 mmol) a été ajouté. Après 12 h d'agitation à température ambiante, on a traité le mélange avec une solution aqueuse saturé en NH₄Cl (50 mL). On a extrait le tout avec l'AcOEt (3 × 60 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du MgSO₄, filtrées sur un pad de silice et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:99 à 5:95). Une huile incolore (193mg, 70%) a été obtenue.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.84-5.72 (m,1H) 5.31 (dm, *J*=16.9Hz, 1H) 5.08 (dm, *J*=10.0Hz, 1H) 4.70-4.50 (brm, 1H) 4.04-3.94 (m, 2H) 2.97-2.93 (m, 2H) 1.62 (s, 3H) 1.47 (s, 12H). **SMBR** (70 eV) *m/z* : 250 [M-CH₃]⁺. **SMHR** *m/z* calculée pour C₁₄H₂₀NO₃ [M-CH₃]⁺: 250.1443, trouvée: 250.1437. **Rf** = 0.5 (AcOEt/Hex 2:8).

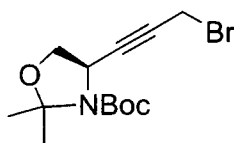
Alcool (75)



À une solution de l'alcyne **69** (4.9 g, 22 mmol) dans le THF (230 mL) a été additionné le n-BuLi (15.1 mL, 1.6 M dans l'hexanes, 24 mmol) à -78 °C. On a agité le mélange pendant 45 minutes et on a ajouté la paraformaldéhyde (1.4 g, 48 mmol). Le mélange a été agité à température ambiante pendant 1 h pour enfin être traité avec une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (500 mL). On a extrait le tout avec l'AcOEt (3 × 500 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du MgSO₄, filtrées sur un pad de silice et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (2:8 à 3:7). Une solide jaune (4.5 g, 80%) a été obtenue.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.70-4.50 (br, 1H) 4.27 (m, 2H) 4.06-3.97 (m, 2H) 2.06 (br, 1H) 1.61(s, 3H) 1.49 (s, 12H). **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 3440, 2923, 2852, 2358, 1703, 1455, 1366, 1170 **SMBR** (70 eV) *m/z* : 240 [M-CH₃]⁺. **SMHR** *m/z* calculée pour C₁₂H₁₈NO₄ [M-CH₃]⁺ : 240.1236, trouvée: 240.1241. **Rf** = 0.15 (AcOEt/Hex 3:7).

Bromure (76)

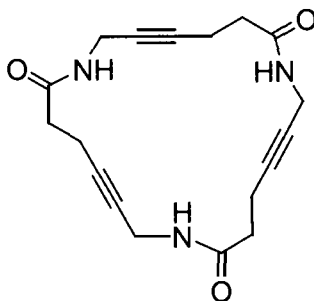


L'alcool **75** (2.0 g, 7.8 mmol) a été dissous dans le CH₂Cl₂ (100 mL) sous atmosphère d'argon et la P(Ph)₃ (2.5 g, 9.5 mmol) a été ajoutée. Le mélange réactionnel a été agité 15 min à température ambiante. Le CBr₄ (3.1 g, 9.4 mmol) a ensuite été ajouté lentement à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité 2 h à température ambiante. Le mélange résultant a été évaporé sous pression réduite et a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange AcOEt/H (5:95 à 15 :85). Une huile (2.03 g, 82%) a été obtenue.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.70-4.50 (br, 1H) 4.09-3.96 (m, 2H) 3.88 (d, 2H, *J*=2.0Hz) 1.59 (s, 3H) 1.47 (s, 12H). **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 2979, 1700, 1458, 1376, 1170, 1089, 1056. **SMBR** (70 eV)

m/z : 302 $[M-CH_3]^+$. **SMHR** m/z calculée pour $C_{12}H_{17}NO_3Br$ $[M-CH_3]^+$: 302.0392, trouvée: 302.0397. **Rf** = 0.4 (AcOEt/Hex 2:8).

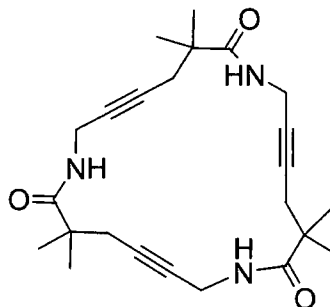
ϵ -Cyclotripeptide(77)



L'ester activé **114** (400 mg, 1.02 mmol) a été dissous dans un mélange de CH_2Cl_2 (6 mL) et TFA (2 mL) et agité pendant 45 min. Ce mélange a par la suite été évaporé sous pression réduite. Le TFA résiduel a été co-évaporé avec du toluène sous pression réduite (la procédure a été répétée 4x). Le sel d'ammonium résultant a été dissous dans le THF (20 mL). Du K_2CO_3 (703 mg, 5.09 mmol) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 72 h. Il a ensuite été filtré sur un pad de silice (élué avec 300 mL d'un mélange de MeOH/AcOEt/ CH_2Cl_2 20 :60 :20). Le solvant a été évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de MeOH et d'acétate d'éthyle (1:99 à 20:80). Un solide blanc (26 mg, 24%) correspondant à **77** a été obtenu. Comme nous étions surpris de ne pas avoir isolé le dimère **115** et le tétramère **116** durant cette cyclooligomérisation, nous avons rincé à nouveau le pad de silice (900 mL d'un mélange de MeOH/AcOEt 30 :70). Nous avons ainsi récupéré 30 mg supplémentaire d'un mélange contenant du PfpOK **117** (quantité inconnue) avec les trois macrocycles (**115**, **77**, **116**) dans un ratio respectif d'environ 65 :25 :10 selon les analyses en CLHP-SM (figure 49, détecteur CLND).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$ /TFA 9:1) δ (ppm) 7.00-6.82 (br, 3H) 4.09-4.04 (m, 6H) 2.56-2.15 (m, 12H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, $CDCl_3$ /TFA 9:1) δ (ppm) 174.2, 81.9, 77.2, 34.7, 30.4, 15.2. **SMBR** (70 eV) m/z : 345 $[MNH_4]^+$ 328 $[MH]^+$. **SMHR** m/z calculée pour $C_{18}H_{22}N_3O_3$ $[MH]^+$: 328.1661, trouvée: 328.1656. **Rf** = 0.2 (MeOH/AcOEt 5:95).

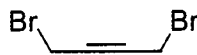
ϵ -Cyclotripeptide (78)



L'ester activé **93** (36 mg, 0.045 mmol) a été dissous dans un mélange de CH_2Cl_2 (3 mL) et TFA (1 mL) et agité pendant 45 min. Ce mélange a par la suite été évaporé sous pression réduite. Le TFA résiduel a été co-évaporé avec du toluène sous pression réduite (la procédure a été répétée 4x). Le sel d'ammonium résultant a été dissous dans un mélange d'acétone (100 mL) et d'eau (5 mL). Du K_2CO_3 (38 mg, 0.27 mmol) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 72 h puis à 45 °C pendant 12 h. Le solvant a été évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:1 à 4:1). Un solide blanc (8.5 mg, 46%) a été obtenu.

T_{fus} 174-175°C. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.40 (br, 3H), 4.01 (dt, 6H, $J=5.0\text{Hz}$, 2.1Hz), 2.35 (t, 6H, $J=2.1\text{Hz}$), 1.25 (s, 18H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 176.4, 80.5, 79.0, 42.2, 30.6, 30.1, 25.2. **IR** (NaCl) ν (cm^{-1}) 3363, 2966, 2922, 2359, 1652, 1635, 1520, 1472, 1456. **SMBR** (70 eV) m/z : 411 $[\text{M}]^+$. **SMHR** m/z calculée pour $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$: 411.2522, trouvée: 411.2516. $R_f = 0.4$ (AcOEt). **DIFFRACTION DES RAYONS X** (voir ANNEXE 3).

1,4-dibromobut-2-yne (80)



Méthode A : L'alcyne **79** (6.29 g, 51.1 mmol) a été dissous dans l'acétone (300 mL). Le $\text{LiBr}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (54 g, 622 mmol) a été ajouté et le mélange réactionnel a été porté à reflux pendant 12 h. Le solvant a été évaporé sous pression réduite et on a ajouté de l'hexane (200 mL). Le précipité a été filtré et lavé avec de l'hexane (200 mL). Le filtrat a été évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice (5 cm de haut) en éluant avec l'hexane. Une huile incolore, irritante et lacrymogène (8.0 g, 74%) a été obtenue.

Méthode B : Le PBr₃ (13,7 g, 4,75 mL, 50 mmol) a été ajouté lentement à une solution de 1,4-dihydroxy-but-2-yne **81** (5,0 g, 58 mmol) dans le benzène (40 mL) à 0°C. Le mélange réactionnel a été agité pendant 10 h à température ambiante et versé dans une solution aqueuse saturé en NaHCO₃ (20 mL). Il a été ensuite extrait avec de l'éther (3 × 50 mL). Les fractions organiques ont été combinées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par distillation sous pression réduite (5 mm Hg, 95-100°C). Une huile incolore, irritante et lacrymogène (8.9 g, 78%) a été obtenue.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.96 (s, 4H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 81.6, 13.8. **Rf** = 0.7 (AcOEt/H 1:19).

Bromure (**82**)



Le 1,4-dibromobutyne **80** (68 g, 322 mmol) a été dissous dans l'acétonitrile (400 mL). Le K₂CO₃ (44.5 g, 322 mmol) et le Boc₂NH (35 g, 161 mmol) ont été ajoutés. Le mélange réactionnel a été agité pendant 6 jours avant d'être filtré sur un pad de silice et évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexanes (1:99 à 1:9). Une huile incolore (24 g, 43%) a été obtenue.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.39 (t, 2H, *J*=2.0Hz), 3.89 (t, 3H, *J*=2.0Hz), 1.51 (s, 18H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 151.5, 83.1, 82.9, 77.3, 36.1, 28.0, 14.5 **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 2980, 1752, 1699, 1368, 1343, 1230, 1148, 1113. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 365 [M+NH₄]⁺ 348 [MH]⁺. **SMHR** *m/z* calculée pour C₁₄H₂₃BrNO₄ [MH]⁺ : 348.0810, trouvée: 348.0804. **Rf** = 0.15 (Éther/Hex 1:9).

Ester (**84**) et Ester (**85**)



Une solution 1.6 M de *n*-BuLi (42.0 mL, 67.2 mmol) dans l'hexane a été ajoutée goutte à goutte à une solution de diisopropylamine (9.6 mL, 68.4 mmol) dans le THF anhydre (20 mL) à -78 °C. Le mélange résultant a été agité pendant 20 min à 0 °C avant d'être refroidi à nouveau à -78 °C. L'isobutyrate de

méthyle **83** (7.11 mL, 62.0 mmol) dans le THF (100 mL) a été ajouté tranquillement sur une période de 45 min et le mélange résultant a été agité encore une fois pendant 30 min à 0 °C avant d'être refroidi à nouveau à -78 °C. Finalement, le bromoalcyne **82** (19.0 g, 54.6 mmol) dans le THF (50 mL) a été ajouté goutte à goutte (sur une période de 50 min). Le mélange réactionnel a été agité 1 h à -78 °C. La solution résultante a été filtrée sur un pad de silice et évaporée sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexanes (1:9 à 3:7). Une huile incolore (15.2 g, 76%) correspondant à **84** et un solide blanc (1.26 g, 9%) correspondant à **85** ont été obtenus.

Ester **84**:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.31 (t, 2H, *J*=2.1Hz), 3.67 (s, 3H), 2.42 (t, 2H, *J*=2.1Hz), 1.52 (s, 18H), 1.25 (s, 6H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 177.2, 151.7, 82.7, 79.1, 78.1, 52.0, 42.2, 36.2, 29.7, 28.0, 24.4. **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 2980, 1738, 1699, 1368, 1344, 1230, 1149, 1111. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 387 [M+NH₄]⁺ 370 [MH]⁺. **SMHR** *m/z* calculée pour C₁₉H₃₂NO₆ [MH]⁺ : 370.2229, trouvée: 370.2226. **Rf** = 0.3 (Éther/Hex 3:7).

Ester **85**:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.60 (br, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.42 (t, 2H, *J*=2.0Hz), 1.45 (s, 9H), 1.25 (s, 6H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 177.1, 155.2, 79.8, 79.6, 78.4, 51.9, 42.1, 30.6, 29.7, 28.3, 24.5. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 287 [M+NH₄]⁺ 270 [MH]⁺. **SMHR** *m/z* calculée pour C₁₄H₂₄NO₄ [MH]⁺ : 270.1705, trouvée: 270.1700. **Rf** = 0.2 (Éther/Hex 3:7).

Ester activé (88) et ester activé (89)



L'ester **84** (162 mg, 0.439 mmol) a été dissous dans un mélange 1:1 EtOH/H₂O (4 mL). Le KOH (148 mg, 2.63 mmol) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité pendant 12 h à température ambiante. On a ajouté de l'eau (2 mL) et le mélange a été acidifié avec du HCl 1 M jusqu'à pH=3. Il a ensuite été extrait avec du CH₂Cl₂ (3 × 15 mL). Les fractions organiques ont été combinées, filtrées sur du coton et évaporées sous pression réduite. Le mélange (114 mg) des acides **86** et **87** obtenus (ratio d'environ 1:2) a été directement utilisé pour la prochaine étape.

Le DCC (105 mg, 0.509 mmol) dans l'AcOEt (2 mL) a été ajouté à une solution de PfpOH (280 mg, 1.52 mmol) dans l'AcOEt (5 mL) à 0°C. Le mélange a été agité 30min. La solution résultante du complexe DCC•3PfpOH a été ajoutée lentement (7 mL/h) à une solution du mélange des acides **86** et **87** (114 mg, 0.395 mmol) dans l'AcOEt (7 mL) à 0°C. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 12 h avant d'être filtré sur un pad de silice (élué avec l'éther) et évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexanes (1:19→2:8). Une huile incolore (46 mg, 20%) correspondant à **88** et un solide blanc (84 mg, 45%) correspondant à **89** ont été obtenus.

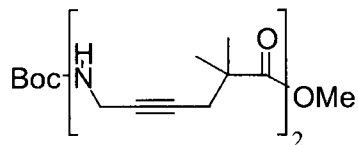
Ester activé **88**:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.34 (t, 2H, *J*=2.0 Hz), 2.58 (t, 2H, *J*=2.0 Hz), 1.50 (s, 18H), 1.43 (s, 6H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 172.8, 151.8, 83.4, 78.7, 78.0, 43.1, 36.2, 29.7, 27.8, 24.3. **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 3252, 2983, 2939, 1782, 1694, 1520, 1370, 1148, 997. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 539 [M+NH₄]⁺ 522 [MH]⁺. **SMHR** *m/z* calculée pour C₂₄H₂₉F₅NO₆ [MH]⁺ : 522.1915, trouvée: 522.1926. **Rf** = 0.5 (Éther/Hex 4:6).

Ester activé **89**:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.69 (br, 1H), 3.90 (t, 2H, *J*=2.2 Hz), 2.57 (t, 2H, *J*=2.2 Hz), 1.434 (s, 6H), 1.430 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 172.7, 155.4, 79.9, 78.2, 78.7, 43.2, 30.6, 29.8, 28.2, 24.5. **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 3342, 2981, 2936, 1783, 1700, 1521, 1074, 996. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 439 [M+NH₄]⁺. **SMHR** *m/z* calculée pour C₁₉H₂₄F₅N₂O₄ [MNH₄]⁺ : 439.1656, trouvée: 439.1661. **Rf** = 0.4 (Éther/Hex 4:6).

ε-Dipeptide (**90**)

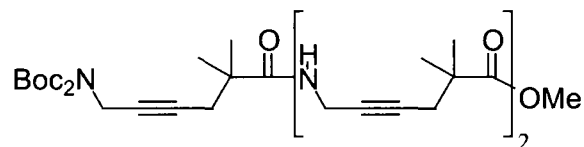


L'ester **84** (76 mg, 0.21 mmol) a été dissous dans un mélange de CH₂Cl₂ (3 mL) et TFA (1 mL) et agité pendant 45 min. Ce mélange a par la suite été évaporé sous pression réduite. Le TFA résiduel a été co-évaporé avec du toluène sous pression réduite (la procédure a été répétée 4x). Le sel d'ammonium résultant a été dissous dans un mélange acétone (5 mL) et eau (0.5 mL). Du K₂CO₃ (83 mg, 0.60 mmol) et l'ester activé **89** (84 mg, 0.20 mmol) dans l'acétone (3 mL) ont été ajoutés. Le mélange réactionnel a

été agité à température ambiante pendant 60 h puis à 35 °C pendant 12 h. Le solvant a été évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexanes (1:4 à 4:1). Une huile incolore (56 mg, 69%) a été obtenue.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.07 (br, 1H), 4.87 (br, 1H), 3.90 (dt, 2H, *J*=5.2Hz, *J*=2.2Hz), 3.85 (brd, 2H, *J*=5.2Hz), 3.66 (s, 3H), 2.39 (t, 2H, *J*=2.2 Hz), 2.36 (t, 2H, *J*=2.2Hz), 1.41 (s, 9H), 1.22 (s, 6H), 1.21 (s, 6H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 177.1, 176.0, 155.4, 80.3, 80.1, 79.7, 79.2, 78.0, 52.0, 42.3, 41.7, 30.7, 30.0, 29.9, 29.8, 28.3, 24.8, 24.5. **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 3344, 2975, 1717, 1649, 1521, 1250, 1170. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 424 [M+NH₄]⁺ 407 [MH]⁺. **SMHR** *m/z* calculée pour C₂₂H₃₅N₂O₅ [MH]⁺ : 407.2546, trouvée: 407.2552. **R_f** = 0.07 (Éther/Hex 1:1).

ε-Tripeptide (91)

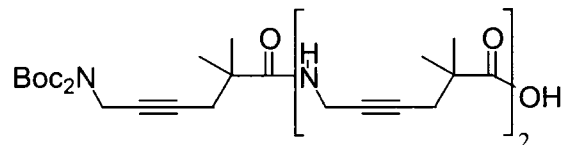


L'ester **90** (50 mg, 0.12 mmol) a été dissous dans un mélange de CH₂Cl₂ (3 mL) et TFA (1 mL) et agité pendant 45 min. Ce mélange a par la suite été évaporé sous pression réduite. Le TFA résiduel a été co-évaporé avec du toluène sous pression réduite (la procédure a été répétée 4x). Le sel d'ammonium résultant a été dissous dans un mélange acétone (5 mL) et eau (0.5 mL). Du K₂CO₃ (51 mg, 0.37 mmol) et l'ester activé **88** (70 mg, 0.13 mmol) dans l'acétone (5 mL) ont été ajoutés. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 60 h. Le solvant a été évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexanes (3:2 à 1:0). Une huile incolore (57 mg, 72%) a été obtenue.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.22 (brt, 1H, *J*=5.0 Hz), 6.05 (brt, 1H, *J*=4.7 Hz), 4.30 (t, 2H, *J*=2.0Hz), 3.99 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 2.39 (m, 6H), 1.50 (s, 18H), 1.231 (s, 6H), 1.225 (s, 6H), 1.223 (s, 6H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 177.1, 176.2, 176.0, 151.9, 82.9, 80.2, 80.1, 79.6, 79.0, 78.9, 78.1, 52.0, 42.3, 41.8, 41.7, 36.2, 30.0, 29.9, 29.83, 29.80, 28.1, 28.0, 24.8, 24.7, 24.6. **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 3348, 2977, 2934, 1738, 1650, 1525, 1368, 1230, 1148. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 661 [M+NH₄]⁺

644 [MH]⁺. **SMHR** *m/z* calculée pour C₃₅H₅₄N₃O₈ [MH]⁺ : 644.3911, trouvée: 644.3900. **Rf** = 0.07 (Éther/Hex 3:1).

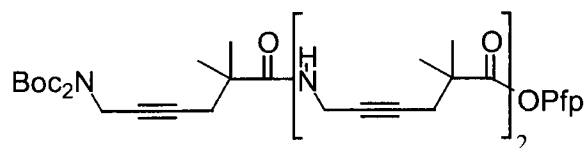
ε-Tripeptide (92)



L'ester **91** (50 mg, 0.078 mmol) a été dissous partiellement dans un mélange 1:1 MeOH/H₂O (6 mL). Le KOH (20 mg, 0.36 mmol) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité pendant 12h à température ambiante. La réaction n'étant pas terminée selon la CCM, on a ajouté du dioxane (2 mL) et de l'eau (2 mL) pour permettre de mieux solubiliser le mélange. Le mélange réactionnel a été agité pendant 3h à 45 °C. On a évaporé le MeOH sous pression réduite. On a ajouté de l'eau (2 mL) et le mélange a été acidifié avec du HCl 1 M jusqu'à pH=3. Il a ensuite été extrait avec du CH₂Cl₂ (4 × 15 mL). Les fractions organiques ont été combinées, filtrées sur du coton et évaporées sous pression réduite. Une huile incolore (48 mg, 100%) a été obtenue.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.39 (brt, 1H, *J*=5.0 Hz), 6.17 (brt, 1H, *J*=4.5 Hz), 4.29 (t, 2H, *J*=1.7 Hz), 4.02 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 2.39 (t, 2H, *J*=1.9 Hz), 2.35 (m, 4H), 1.49 (s, 18H), 1.24 (s, 6H), 1.215 (s, 6H), 1.210 (s, 6H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 179.6, 176.8, 176.0, 151.9, 82.9, 80.6, 80.2, 79.5, 79.1, 78.9, 77.8, 42.2, 41.9, 41.8, 36.2, 30.14, 30.05, 30.0, 29.9, 28.3, 28.0, 24.9, 24.7, 24.6. **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 3346, 2977, 2933, 1732, 1700, 1644, 1526, 1368, 1230, 1148. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 629 [M]⁺. **SMHR** *m/z* calculée pour C₃₄H₅₁N₃O₈ [M]⁺ : 629.3676, trouvée: 629.3667. **Rf** = 0.05 (Éther).

ε-Tripeptide (93)

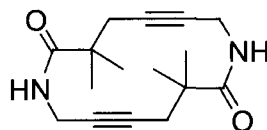


Le DCC (18 mg, 87 μmol) dans l'AcOEt (2 mL) a été ajouté à une solution de PfpOH (48 mg, 261 μmol) dans l'AcOEt (1 mL) à 0 °C. Le mélange a été agité 30 min. La solution résultante du complexe DCC•3PfpOH a été ajoutée lentement (0.07 mL/min) à une solution de l'acide **92** (45 mg, 72 μmol) dans l'AcOEt (2 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 12h

avant d'être filtré sur un pad de silice (élué avec l'éther) et évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexanes (1:1 → 3:1). Une huile incolore (38 mg, 67%) a été obtenue.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.17 (brt, 1H, *J*=4.9 Hz), 6.04 (brt, 1H, *J*=4.8 Hz), 4.31 (t, 2H, *J*=2.0 Hz), 4.03 (dt, 2H, *J*=5.0Hz, 2.2Hz), 3.98 (dt, 2H, *J*=5.1Hz, 2.1Hz), 2.58 (t, 2H, *J*=2.2Hz), 2.39 (t, 2H, *J*=2.2 Hz), 2.39 (t, 2H, *J*=2.4Hz), 1.50 (s, 18H), 1.43 (s, 6H), 1.23 (s, 6H), 1.22 (s, 6H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 176.2, 176.0, 172.7, 151.9, 82.9, 80.2, 79.6, 79.00, 78.96, 78.89, 78.76, 43.3, 41.8, 41.7, 36.2, 30.02, 29.92, 29.81, 29.75, 28.06, 28.02, 24.9, 24.7, 24.5. **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 3318, 2925, 2847, 1783, 1623, 1574, 1521, 1368, 1229, 1148, 1070. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 795 [M]⁺. **SMHR** *m/z* calculée pour C₄₀H₅₀F₅N₃O₈ [M]⁺ : 795.3518, trouvée: 795.3507. **Rf** = 0.1 (Éther/Hex 2:1).

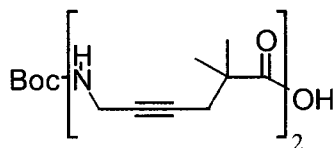
ε-Cyclodipeptide (94)



L'ester activé **96** (191 mg, 0.342 mmol) a été dissous dans un mélange de CH₂Cl₂ (4 mL) et TFA (1.5 mL) et agité pendant 30min. Ce mélange a par la suite été évaporé sous pression réduite. Le TFA résiduel a été co-évaporé avec du toluène sous pression réduite (la procédure a été répétée 4x). Le sel d'ammonium résultant a été dissous dans un mélange d'acétone (100 mL) et d'eau (5 mL). Du K₂CO₃ (236 mg, 1.71mmol) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 48 h. Le solvant a été évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:1 à 1:0). Un solide blanc (50 mg, 54%) a été obtenu.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.27 (br, 2H), 4.03 (dt, 4H, *J*=5.2Hz, 2.2Hz), 2.35 (t, 4H, *J*=2.2Hz), 1.23 (s, 12H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 175.6, 80.4, 79.2, 41.9, 30.6, 29.4, 25.3. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 275 [MH]⁺ 274 [M]⁺. **SMHR** *m/z* calculée pour C₁₆H₂₂N₂O₂ [M]⁺ : 274.1681, trouvée: 274.1684. **Rf** = 0.4 (AcOEt). **DIFFRACTION DES RAYONS X** (voir ANNEXE 3).

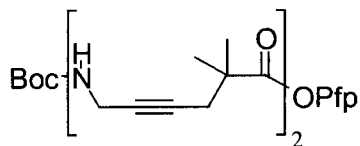
ϵ -Dipeptide (95)



L'ester **90** (1.04 g, 2.569 mmol) a été dissous dans un mélange 1:1 MeOH/H₂O (30 mL). Le KOH (600 mg, 10.71 mmol) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité pendant 12h à température ambiante. On a évaporé le MeOH sous pression réduite. Le mélange a été acidifié avec du HCl 1 M jusqu'à pH=3. Il a ensuite été extrait avec du CH₂Cl₂ (4 × 60 mL). Les fractions organiques ont été combinées, filtrées sur du coton et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexanes (3:1 à 1:0). Une gomme incolore (773 mg, 77%) a été obtenue.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.4-8.0 (br, 1H) 6.87 (br, 0.4H) 6.14 (br, 1H), 4.90 (br, 0.6H) 4.01 (dt, 2H, $J=4.5$ Hz, 2.0Hz), 3.88 (m, 2H) 2.39 (m, 2H) 2.37 (t, 2H, $J=2.0$ Hz), 1.45 (s, 9H), 1.27 (s, 6H) 1.24 (s, 6H). **SMBR** (70 eV) m/z : 393 [MH]⁺ 335 [M-C₄H₉]⁺. **SMHR** m/z calculée pour C₂₁H₃₃N₂O₅ [MH]⁺ : 393.2389, trouvée: 393.2397. **Rf** = 0.1 (Éther/Hex 3:1).

ϵ -Dipeptide (96)

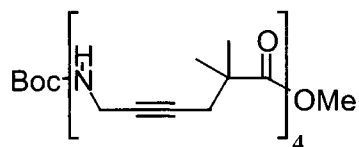


Le DCC (406 mg, 1.97 mmol) dans l'AcOEt (20 mL) a été ajouté à une solution de PfpOH (1087 mg, 5.91 mmol) dans l'AcOEt (10 mL) à 0 °C. Le mélange a été agité 30 min. La solution résultante du complexe DCC•3PfpOH a été ajoutée lentement (0.8 mL/min) à une solution de l'acide **95** (735 mg, 1.88 mmol) dans l'AcOEt (20 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 12 h avant d'être filtré sur un pad de silice (élué avec l'éther) et évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexanes (1:4→1:0). Un solide blanc (708 mg, 68%) a été obtenu.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.05 (br, 1H), 4.79 (br, 1H) 4.01 (dt, 2H, $J=5.0$ Hz, 2.1Hz), 3.83 (dm, 2H, $J=5.3$ Hz) 2.56 (t, 2H, $J=2.1$ Hz) 2.37 (t, 2H, $J=2.1$ Hz), 1.42 (s, 6H) 1.41 (s, 9H) 1.21 (s, 6H).

SMBR (70 eV) m/z : 559 $[MH]^+$. **SMHR** m/z calculée pour $C_{27}H_{32}F_5N_2O_5$ $[MH]^+$: 559.2231, trouvée: 559.2236. **Rf** = 0.6 (Éther/Hex 3:1).

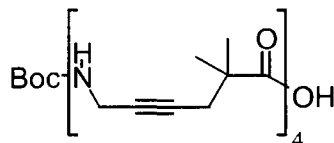
ϵ -Tétrapeptide (97)



L'ester **90** (145 mg, 0.356 mmol) a été dissous dans un mélange de CH_2Cl_2 (2 mL) et TFA (1 mL) et agité pendant 30 min. Ce mélange a par la suite été évaporé sous pression réduite. Le TFA résiduel a été co-évaporé avec du toluène sous pression réduite (la procédure a été répétée 4x). Le sel d'ammonium résultant a été dissous dans un mélange d'acétone (10 mL) et d'eau (1 mL). Du K_2CO_3 (197 mg, 1.42 mmol) et l'ester activé **89** (258 mg, 0.463 mmol) ont été ajoutés. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 12 h. Le solvant a été évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexanes (4:1 à 1:0). Un solide blanc (188 mg, 78%) a été obtenu.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.40 (br, 1H), 6.36 (brt, 1H, $J=4.9Hz$) 6.22 (brt, 1H, $J=4.9Hz$) 5.04 (br, 1H) 3.97-3.94 (m, 6H) 3.84-3.82 (m, 2H) 3.64 (s, 3H) 2.37-2.35 (m, 8H) 1.40 (s, 9H) 1.20 (s, 24H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 177.1, 176.3, 176.2, 176.0, 155.5, 80.2, 80.1, 80.0, 79.7, 79.3, 78.9, 78.8, 78.6, 78.1, 52.0, 42.2, 41.83, 41.78, 41.0, 30.7, 30.3, 30.08, 30.03, 29.9, 29.8 (2C), 28.3, 28.0, 24.9, 24.8, 24.7, 24.5. **SMBR** (70 eV) m/z : 681 $[MH]^+$. **SMHR** m/z calculée pour $C_{38}H_{57}N_4O_7$ $[MH]^+$: 681.4227, trouvée: 681.4233. **Rf** = 0.15 (Éther).

ϵ -Tétrapeptide (98)

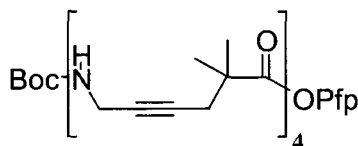


L'ester **97** (180 mg, 0.264 mmol) a été dissous dans un mélange 1:1 MeOH/ H_2O (10 mL). Le KOH (89 mg, 1.59 mmol) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité pendant 5 h à 45 °C et pendant 12 h à température ambiante. On a évaporé le MeOH sous pression réduite. On a ajouté de l'eau (2 mL) et le mélange a été acidifié avec du HCl 1 M jusqu'à pH=3. Il a ensuite été extrait avec du CH_2Cl_2 (4 \times 40

mL). Les fractions organiques ont été combinées, filtrées sur du coton et évaporées sous pression réduite. Un solide blanchâtre (170 mg, 97%) a été obtenu.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.50 (br, 2H) 6.26 (br, 1H), 5.01 (br, 1H), 4.04 (m, 2H) 3.99 (m, 4H) 3.94 (m, 2H) 2.38 (m, 8H), 1.43 (s, 9H), 1.25 (brs, 24H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 179.2, 176.7, 176.6, 176.1, 155.5, 80.8, 80.3, 80.1(2C), 79.3, 78.9(2C), 77.8, 77.2, 42.3, 42.0, 41.9, 41.0, 30.7, 30.3, 30.13, 30.06, 29.9, 29.8, 29.6, 29.4, 28.3, 25.0, 24.9, 24.82, 24.75. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 667 [MH]⁺, 666 [M]⁺. **SMHR** *m/z* calculée pour C₃₇H₅₅N₄O₇ [MH]⁺ : 667.4070, trouvée: 667.4056. calculée pour C₃₇H₅₄N₄O₇ [M]⁺ : 666.3992, trouvée: 666.3983. **Rf** = 0.1 (Éther/AcOH 99:1).

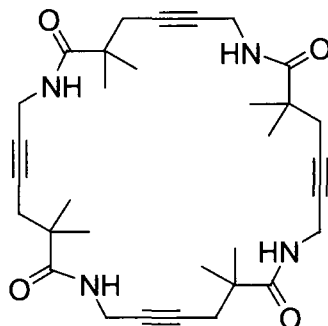
ε-Tétrapeptide (99)



Le DCC (49 mg, 0.236 mmol) dans l'AcOEt (3 mL) a été ajouté à une solution de PfpOH (131 mg, 0.709 mmol) dans l'AcOEt (2 mL) à 0 °C. Le mélange a été agité 40 min. La solution résultante du complexe DCC•3PfpOH a été ajoutée lentement (0.5 mL/min) à une suspension de l'acide **98** (150 mg, 0.225 mmol) dans l'AcOEt (15 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 48 h avant d'être filtré sur un pad de silice (élué avec l'éther) et évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexanes (1:1→1:0). Un solide blanc (65 mg, 35%) a été obtenu.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.30 (br, 1H), 6.21 (brt, 1H, *J*=5.0Hz) 6.11 (brt, 1H, *J*=5.0Hz) 4.95 (br, 1H), 4.04 (dt, 2H, *J*=5.0Hz, 2.5Hz), 4.00 (dt, 4H, *J*=5.0Hz, 2.5Hz), 3.87 (m, 2H), 2.58 (t, 2H, *J*=2.2Hz) 2.43-2.38 (m, 6H), 1.43 (s, 15H), 1.23 (brs, 24H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 176.2, 176.10, 176.06, 172.7, 155.5, 80.3, 80.2, 80.1, 79.8, 79.3, 79.0, 78.9, 78.7, 77.2, 43.3, 41.9 (2C), 41.8, 30.3, 30.2, 30.12, 30.07, 29.93, 29.85, 29.81, 29.76, 28.3, 24.90, 24.86, 24.7, 24.5. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 833 [MH]⁺. **SMHR** *m/z* calculée pour C₄₃H₅₄F₅N₄O₇ [MH]⁺ : 833.3912, trouvée: 833.3920. **Rf** = 0.25 (Éther).

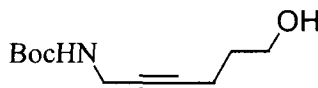
ϵ -Cyclotérapeptide (100)



L'ester activé **99** (40 mg, 0.048 mmol) a été dissous dans un mélange de CH_2Cl_2 (2 mL) et TFA (1 mL) et agité pendant 45 min. Ce mélange a par la suite été évaporé sous pression réduite. Le TFA résiduel a été co-évaporé avec du toluène sous pression réduite (la procédure a été répétée 4x). Le sel d'ammonium résultant a été dissous dans un mélange d'acétone (20 mL) et d'eau (1 mL). Du K_2CO_3 (33 mg, 0.24 mmol) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 72 h puis à 45 °C pendant 12 h. Le solvant a été évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant d'abord avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (9:1 à 1:0) puis ensuite avec un mélange de MeOH et d'acétate d'éthyle (1:9). Un solide blanc (12 mg, 46%) a été obtenu.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.21 (br, 4H), 4.05 (dt, 8H, $J=5.0\text{Hz}$, 2.2Hz), 2.36 (t, 8H, $J=2.2\text{Hz}$), 1.25 (s, 24H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 80.4, 79.2, 41.9, 30.6, 29.4, 25.3. **SMBR** (70 eV) m/z : 566 $[\text{MNH}_4]^+$ 549 $[\text{MH}]^+$. **SMHR** m/z calculée pour $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{MH}]^+$: 549.3441, trouvée: 549.3447. **Rf** = 0.38 (AcOEt).

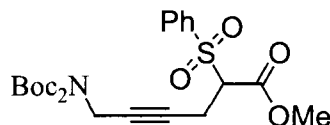
Alcool (101)



L'alcool protégé **110** (620 mg, 2.08 mmol) a été dissous dans de l'éthanol (20 mL) contenant du PPTS (52 mg, 0.21 mmol). Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 12 h puis à 50 °C pendant 1 h. Le solvant a été évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:9 à 1:3). Un solide blanc (187 mg, 42%) a été obtenu.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.80 (br, 1H), 3.85 (m, 2H) 3.70 (t, 2H, *J*=6.0Hz) 2.27 (tt, 2H, *J*=7.0Hz, 2.2Hz), 1.71 (q, 2H, *J*=7.0Hz), 1.42 (s, 9H). **SMBR** (70 eV) *m/z* : 156 [M-C₄H₉]⁺. **SMHR** *m/z* calculée pour C₇H₁₀NO₃ [M-C₄H₉]⁺ : 156.0661, trouvée: 156.0665. **Rf** = 0.1 (AcOEt/H 1:3).

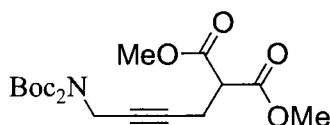
Phénylesulfone (102)



Le bromure **82** (10.0 g, 28.7 mmol) a été dissous dans du CH₃CN (40 mL) contenant du 2-(phénylesulfonyl)acétate de méthyle (15 mL, 90 mmol) et du K₂CO₃ (13.8 g, 100 mmol). Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 120 h. Il a ensuite été filtré sur un pad de silice et évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et de pentane (2:1). Une huile incolore (8.28 g, 60%) a été obtenue.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.87-7.84 (m, 2H) 7.72-7.67 (m, 1H) 7.60-7.55 (m, 2H) 4.22 (t, 2H, *J*=2.0Hz) 4.10 (dd, 1H, *J*=8.5Hz, 6.5Hz) 3.69 (s, 3H) 2.89 (m, 1H) 2.86 (m, 1H) 1.48 (s, 18H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 165.0, 151.6, 134.6, 129.2 (2C), 128.8, 82.9, 79.2, 75.7, 69.2, 53.2, 35.9, 28.0, 17.6. **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 2980, 2360, 1790, 1750, 1700, 1370, 1340, 1230, 1150, 1110, 850. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 499 [MNH₄]⁺. **SMHR** *m/z* calculée pour C₂₃H₃₅N₂O₈S [MNH₄]⁺: 499.2114, trouvée: 499.2107. **Rf** = 0.15 (Éther/Hex 1:2).

Malonate (103)



Le chlorure **112** (40 mg, 0.13 mmol) a été dissous dans le DMF (3 mL). Le K₂CO₃ (73 mg, 0.53 mmol) et le malonate de diméthyle (75 μL, 0.66 mmol) ont été ajoutés. Le mélange réactionnel a été agité pendant 72 h avant d'être filtré sur un pad de silice (élué avec de l'éther) et évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en

éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:9 à 2:8). Une huile incolore (35 mg, 67%) a été obtenue.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.28 (t, 2H, *J*=2.0Hz), 3.74 (s, 6H) 3.55 (t, 1H, *J*=7.7Hz), 2.77 (dt, 2H, *J*=7.7Hz, *J*=2.0Hz), 1.51 (s, 18H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 168.3, 151.6, 82.8, 78.1, 77.9, 52.7, 51.0, 36.0, 28.0, 18.8. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 417 [MNH₄]⁺ 400 [MH]⁺. **SMHR** *m/z* calculée pour C₁₉H₃₀NO₈ [MH]⁺ : 400.1971, trouvée: 400.1974. **Rf** = 0.15 (AcOEt/Hex 1:9).

Acide (104) et acide (105)



Méthode A : On prépare le réactif de Jones en mélangeant 3.84 mL de H₂SO₄ 1.5 M (5.76 mmol) et du CrO₃ (240 mg, 2.36 mmol). Une solution de l'alcool **101** (136 mg, 0.64 mmol) dans l'acétone (8 mL) a été ajoutée lentement (~0.1 mL/min) à cette solution de Jones à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 3 h. Du CH₂Cl₂ (50 mL) et de l'eau (50 mL) ont été ajoutés. La phase aqueuse a été extraite avec du CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). Les fractions organiques ont été combinées, filtrées sur du coton et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (3:7 à 3:1) contenant 1% de AcOH. Un solide blanc (61mg, 42%) correspondant à **104** a été obtenu.

Méthode B : L'ester **111** (2.1 g, 6.16 mmol) a été dissous dans un mélange 1:1 MeOH/H₂O (40 mL). Le KOH (1.03 g, 18.5 mmol) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité pendant 12 h à température ambiante. On a évaporé le MeOH sous pression réduite. On a ajouté de l'eau (10 mL) et le mélange a été acidifié avec du HCl 1 M jusqu'à pH=3. Il a ensuite été extrait avec du CH₂Cl₂ (4 x 50 mL). Les fractions organiques ont été combinées, filtrées sur du coton et évaporées sous pression réduite. Une huile incolore (1.55 g, 100%) a été obtenue correspondant à un mélange de l'acide aminé monoprotégé **104** (4.62 mmol) et de l'acide aminé diprotégé **105** (1.54 mmol) dans un ratio de 3 : 1 selon les pics caractéristiques en RMN. La caractérisation de **105** (non isolé) n'a pas été effectuée, mais il a été possible d'extraire les données spectrales (RMN ¹H) à partir du mélange obtenu.

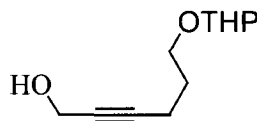
Acide 104:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.1-8.1 (br, 1H) 4.75 (br, 1H) 3.86 (m, 2H) 2.58-2.44 (m, 4H) 1.43 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 176.9, 155.4, 81.2, 79.9, 76.9, 33.2, 30.7, 28.3, 14.3. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 245 [MNH₄]⁺ 228 [MH]⁺. **SMHR** *m/z* calculée pour C₁₁H₁₈NO₄ [MH]⁺: 228.1236, trouvée: 228.1239. **Rf** = 0.2 (AcOEt/Hex/AcOH 60:38:2).

Acide 105:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.18 (t, 2H, *J*=2.0Hz) 2.48-2.36 (m, 4H) 1.39 (s, 18H).

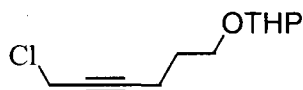
Alcool (108)



L'alcyne **107** (10.2 g, 60.9 mmol) a été dissous dans le THF (150 mL) à -78 °C sous atmosphère d'argon et une solution de *n*-BuLi (1.6 M dans l'hexanes, 46 mL, 73.6 mmol) a été ajoutée. Le mélange réactionnel a été agité 45 min à -78 °C avant l'ajout de paraformaldéhyde (4.6 g, 153 mmol). Le mélange réactionnel a été agité 12 h à température ambiante pour être ensuite traité avec une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (150 mL) et extrait avec de l'AcOEt (3 × 150 mL). Les fractions organiques ont été combinées, filtrées sur une mince couche de silice (élué avec l'AcOEt) et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (2:8 à 3:7). Une huile incolore (7.12 g, 59%) a été obtenue.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.51 (m, 1H), 4.12 (dt, 2H, *J*=4.0Hz, 2.0Hz), 3.80-3.69 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.11 (br, 1H) 2.30 (tt, 2H, *J*=7.0, 2.0Hz), 1.75-1.53 (m, 4H) 1.51-1.41 (m, 4H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 98.6, 85.0, 78.9, 65.9, 62.1, 50.8, 30.5, 28.6, 25.3, 19.3, 15.5. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 197 [M-H]⁺. **SMHR** *m/z* calculée pour C₁₁H₁₇O₃ [M-H]⁺ : 197.1178, trouvée: 197.1176. **Rf** = 0.15 (AcOEt/H 1:3).

Chlorure (109)



L'alcool **108** (7.0 g, 35 mmol) a été dissous dans le CCl_4 (150 mL) sous atmosphère d'argon. La $\text{P}(\text{Ph})_3$ (18.5 g, 70.6 mmol) et le NaHCO_3 (1.0 g, 11.9 mmol) ont été ajoutées. Le mélange réactionnel a été agité 4 h à reflux et 12 h à température ambiante. Le mélange résultant a été filtré sur un pad de silice (élué avec 20% AcOEt/H) et évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange AcOEt/H (2:98 à 5:95). Une huile incolore (2.99 g, 39%) a été obtenue.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.52 (t, 1H, $J = 3.0$ Hz), 4.06 (t, 2H, $J=2.0\text{Hz}$), 3.82-3.70 (m, 2H), 3.46-3.34 (m, 2H), 2.29 (tt, 2H, $J=7.0, 2.0\text{Hz}$), 1.77-1.41 (m, 8H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 98.6, 86.8, 75.2, 65.6, 62.0, 31.1, 30.6, 28.5, 25.4, 19.4, 15.7. **SMBR** (70 eV) m/z : 215 $[\text{M}-\text{H}]^+$. **SMHR** m/z calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClO}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^+$: 215.0839, trouvée: 215.0835. **Rf** = 0.4 (AcOEt/H 1:9).

Alcool protégé (110)

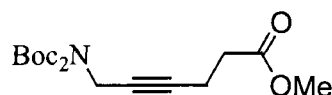


Le chlorure **109** (695 mg, 3.21 mmol) a été dissous dans un mélange de MeOH (15 mL) et d'une solution aqueuse 14.8 M de NH_4OH (100 mL) et agité pendant 48 h. Ce mélange a par la suite été extrait avec du CH_2Cl_2 (3×150 mL). Les fractions organiques ont été combinées, filtrées sur du coton et évaporées sous pression réduite. L'amine résultante a été dissoute dans l'AcOEt (20 mL). De l'eau (20 mL), du K_2CO_3 (976 mg, 7.06 mmol) et du Boc_2O (840 mg, 3.85 mmol) ont été ajoutées. Le mélange biphasique a été agité à température ambiante pendant 48 h pour finalement être extrait avec de l'AcOEt (3×150 mL). Les fractions organiques ont été combinées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange AcOEt/H (1:9 à 1:3). Un solide blanc (763 mg, 80%) a été obtenu.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.71 (br, 1H) 4.56 (t, 1H, $J=3.0$ Hz), 3.81 (m, 2H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.50-3.39 (m, 2H), 2.26 (tt, 2H, $J=7.0, 2.0\text{Hz}$), 1.79-1.42 (m, 8H) 1.42 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 155.3, 98.8, 82.9, 79.7, 76.3, 65.8, 62.2, 30.6, 28.7, 28.3, 25.4, 19.5, 15.5

SMBR (70 eV) m/z : 240 $[M-C_4H_9]^+$. **SMHR** m/z calculée pour $C_{12}H_{18}NO_4$ $[M-C_4H_9]^+$: 240.1236, trouvée: 240.1243. **Rf** = 0.35 (AcOEt/H 1:3).

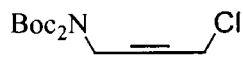
Ester (111)



La phénylsulfone **102** (5.5 g, 11.4 mmol) a été dissous dans de le MeOH (50 mL) à 0 °C. Du Na_2HPO_4 (2.91 g, 20.5 mmol) et un amalgame de sodium (5% Na/Hg, 10.0 g, 21.7 mmol) ont été ajoutés. Le mélange réactionnel a été agité à 0 °C pendant 1h30. Il a ensuite été filtré et évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu a été dilué dans l'éther (50 mL) et lavé avec une solution aqueuse de NaOH 1% (50 mL). La phase organique a été évaporée sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et de pentane (1:3 à 1:2). Une huile incolore (2.17 g, 56%) a été obtenue.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 4.29 (t, 2H, $J=1.8Hz$) 3.68 (s, 3H) 2.51-2.48 (m, 4H) 1.51 (s, 18H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 172.3, 151.7, 82.7, 80.5, 77.2, 51.7, 36.1, 33.3, 28.0, 14.6. **IR** (NaCl) ν (cm^{-1}) 2980, 2360, 1790, 1745, 1700, 1370, 1345, 1230, 1150, 1110, 850. **SMBR** (70 eV) m/z : 359 $[MNH_4]^+$ 342 $[MH]^+$ 285 $[M-C_4H_9]^+$. **SMHR** m/z calculée pour $C_{17}H_{28}NO_6$ $[MH]^+$: 342.1916, trouvée: 342.1921. **Rf** = 0.5 (Éther/Hex 1:1).

Chlorure (112)

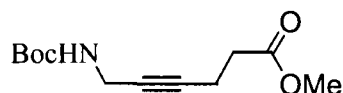


Le 1,4-dichlorobut-2-yne **79** (5.0 mL, 51 mmol) a été dissous dans l'acétonitrile (40 mL). Le K_2CO_3 (12.7 g, 92.1 mmol) et le Boc_2NH (5.0 g, 23 mmol) ont été ajoutés. Le mélange réactionnel a été agité pendant 2 jours avant d'être filtré sur un pad de silice (élué avec de l'éther) et évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexanes (1:19 à 3:7). Une huile incolore (4.0 g, 57%) a été obtenue.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 4.40 (t, 2H, $J=2.0Hz$), 4.13 (t, 3H, $J=2.0Hz$), 1.53 (s, 18H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 151.5, 83.1, 82.6, 77.5, 36.0, 30.5, 28.0. **SMBR** (70 eV) m/z :

321 $[M+NH_4]^+$ 304 $[MH]^+$. **SMHR** m/z calculée pour $C_{14}H_{23}ClNO_4$ $[MH]^+$: 304.1315, trouvée: 304.1322. **Rf** = 0.15 (Éther/Hex 1:9).

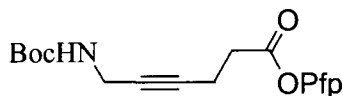
Ester (113)



Le malonate **103** (20 mg, 0.050 mmol) a été dissous dans un mélange 4:1 DMSO/H₂O (3 mL). Le NaCl (7.0 mg, 0.13 mmol) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité pendant 48 h à 120 °C. De l'éther (50 mL) et de l'eau (50 mL) ont été ajoutés. La phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (2 × 30 mL) et du CH₂Cl₂ (2 × 30 mL). Les fractions organiques ont été combinées, filtrées sur du coton et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (2:8). Une huile incolore (7 mg, 58%) a été obtenue.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.68 (br, 1H) 3.86 (m, 2H) 3.68 (s, 3H) 2.54-2.44 (m, 4H) 1.42 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 172.3, 155.4, 81.4, 79.8, 76.9, 51.8, 33.2, 30.7, 28.3, 14.5. **Rf** = 0.15 (AcOEt/Hex 2:8).

Ester activé (114)

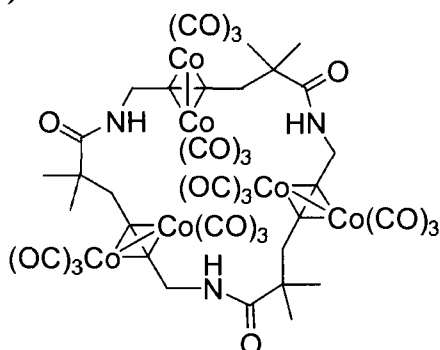


L'acide **104** (26 mg, 0.11 mmol) et le PfpOH (27 mg, 0.15 mmol) ont été dissous dans l'AcOEt (5 mL) à 0 °C. Le DCC (26 mg, 0.13 mmol) dans l'AcOEt (12 mL) a été ajouté lentement (0.5 mL/min) à cette solution. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 48 h avant d'être filtré sur un pad de silice (élué avec l'éther) et évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexanes (1:9 → 1:2). Un solide blanc (24 mg, 53%) a été obtenu.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.65 (br, 1H) 3.89 (m, 2H) 2.88 (t, 2H, $J=7.3$ Hz) 2.63 (tt, 2H, $J=7.3$ Hz, $J=2.0$ Hz) 1.44 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.8, 155.5, 80.2, 79.9, 77.7,

33.7, 30.6, 28.2, 14.6. **SMBR** (70 eV) m/z : 337 $[M-C_4H_9]^+$. **SMHR** m/z calculée pour $C_{13}H_8F_5NO_4$ $[M-C_4H_9]^+$: 337.0373, trouvée: 337.0378. **Rf** = 0.4 (Éther/Hex 1:2).

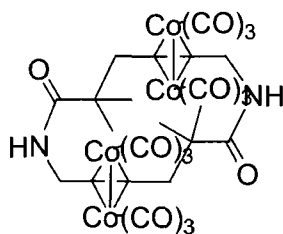
Complexe organométallique (122)



Le cyclopeptide **78** (20 mg, 49 μ mol) a été dissous dans de le THF (3 mL) sous argon. Du $Co_2(CO)_8$ (54 mg, 158 μ mol) a été ajouté. La solution est devenue de couleur marron foncé. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 30 min. De la silice a été ajouté et le solvant a été évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:9 à 1:2). Un solide marron-orange (39 mg, 89%) a été obtenu.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.48 (brt, 3H, $J=5.5$ Hz), 4.62 (d, 6H, $J=5.5$ Hz), 3.37 (s, 6H), 1.39 (s, 18H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 199.6, 175.7, 93.4, 91.9, 47.6, 44.4, 42.5, 26.0. **IR** (NaCl) ν (cm^{-1}) 3365, 2930, 2358, 2090, 2050, 2015, 1652, 1505, 508, 465, 450. **Rf** = 0.5 (AcOEt/Hex 1:3). **DIFFRACTION DES RAYONS X** (voir ANNEXE 3).

Complexe organométallique (123)



Le cyclopeptide **94** (8 mg, 29 μ mol) a été dissous dans de le THF (2 mL) sous argon. Du $Co_2(CO)_8$ (40 mg, 117 μ mol) a été ajouté. La solution est devenue de couleur marron foncé. Le mélange réactionnel a

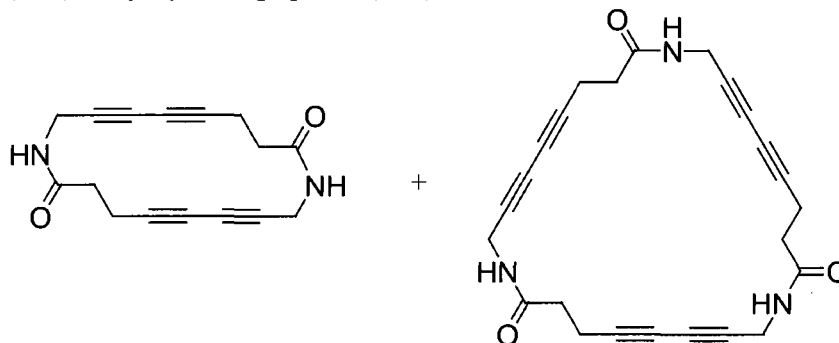
été agité à température ambiante pendant 15 min. Le solvant a été évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexanes (1:9 à 1:1). Un solide marron-orange (15 mg, 63%) a été obtenu.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.11 (br, 2H), 4.64 (br, 4H), 3.46 (br, 4H), 1.36 (s, 12H).

RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 199.4, 176.3, 92.2, 91.0, 47.4, 44.3, 26.8. **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 3365, 2930, 2358, 2090, 2050, 2015, 1652, 1505, 508, 465, 450. **Rf** = 0.5 (Éther/Hex 1:1).

DIFFRACTION DES RAYONS X (voir ANNEXE 3).

η-Cyclodipeptide (124) et η-Cyclotripeptide (125)



Méthode A (*cyclooligomérisation de l'acide aminé activé*) : L'acide activé **132** (157 mg, 0.37 mmol) a été dissous dans le CH₂Cl₂ (4.5 mL). Le TFA (1 mL) a été ajouté goutte-à-goutte. Le mélange réactionnel a été agité 20 min avant d'être évaporé sous pression réduite en utilisant le toluène comme azéotrope (3 × 4 mL). Le K₂CO₃ (128 mg, 0.93 mmol), l'acétone (5 mL) et l'eau (1 mL) ont été ajoutés à l'acide aminé brut obtenu. Le mélange réactionnel a été agité 12 h. Il a ensuite été dilué avec de l'eau (30 mL) et extrait avec de l'AcOEt (3 × 25 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Un solide en suspension dans la phase aqueuse a aussi été observé. Il a été filtré et on l'a combiné avec le produit brut obtenu par l'évaporation des phases organiques. Ce mélange brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange MeOH/AcOEt (1:19 à 1:5). Une poudre blanche plutôt insoluble a été récupérée (4 mg, 4%) correspondant à un mélange 3.7 : 1 des produits cycliques **124** et **125** (analyse CLHP-SM, figure 66).

Méthode B (*cyclooligomérisation de l'amide via couplage acétylénique*) : L'amide **134** (160 mg, 0.747 mmol) a été dissous dans la pyrrolidine (10 mL) à 0 °C sous atmosphère d'argon. Le CuI (14 mg,

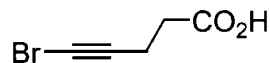
0.07 mmol) et le $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (11 mg, 0.016 mmol) ont été ajoutés. Le mélange réactionnel a été agité 3 h à 0 °C avant d'être agité 30 min à température ambiante. Le mélange résultant a été évaporé sous pression réduite. Une solution aqueuse saturée de NH_4Cl (10 mL) a été ajoutée et on a effectué une extraction avec de l'AcOEt (3×20 mL) et du CHCl_3 (3×20 mL). Un solide brun insoluble demeure en suspension et en grumeau dans ces phases organiques. Il est filtré sur coton (70 mg) et il correspond principalement au dimère cyclique **124** (analyse CLHP-MS, figure 68) contaminé avec le sel de pyrrolidine (selon l'analyse en RMN¹H).

Méthode C (*synthèse en phase solide*): L'acide **130** (55 mg, 0.22 mmol) et le DMAP (31 mg, 0.25 mmol) ont été dissous dans le CH_2Cl_2 (5 mL) et ajouté à la résine oxime de kaiser (357 mg, 0.56 mmol/g, 0.20 mmol) dans une ampoule pour synthèse en phase solide. Le DIC (40 μL , 0.26 mmol) a été ajouté et le mélange réactionnel a été agité 17 h. Des lavages successifs de la résine avec le CHCl_3 (2×10 mL), MeOH (2×10 mL), CHCl_3 (10 mL), DMF (2×10 mL) et CHCl_3 (3×10 mL) ont été effectués. Une solution de TFA (25% v/v dans le CH_2Cl_2 , 4 mL) a été ajoutée et le mélange réactionnel a été agité 20 min avant d'être lavé à nouveau avec le CHCl_3 (2×10 mL), MeOH (2×10 mL) et CHCl_3 (3×10 mL). Le test de kaiser nous révèle la présence d'amines libres. L'acide activé **132** (84 mg, 0.20 mmol) dans le CH_2Cl_2 (4 mL) a été ajouté à la résine. Le DIPEA (88 μL , 0.50 mmol) a ensuite été ajouté et le mélange réactionnel a été agité 90 min. Après les lavages habituels, le test de kaiser nous a indiqué un couplage incomplet. L'acide activé **132** (28 mg, 0.07 mmol) dans le CH_2Cl_2 (4 mL) a été ajouté à la résine. Le DIPEA (30 μL , 0.17 mmol) a ensuite été ajouté et le mélange réactionnel a été agité 12 h. Des lavages au CHCl_3 (2×10 mL), MeOH (2×10 mL) et CHCl_3 (3×10 mL) ont été effectués. Le test de kaiser nous a indiqué un couplage incomplet encore une fois (mais cette fois les billes étaient rouges-oranges), mais l'ajout de la solution de TFA (25% v/v dans le CH_2Cl_2 , 4 mL) a été quand même effectué et le mélange réactionnel a été agité 20 min avant d'être lavé avec le CHCl_3 (2×10 mL), MeOH (2×10 mL) et CHCl_3 (3×10 mL). L'acide activé **131** (140 mg, 0.27 mmol) dans le CH_2Cl_2 (4 mL) a été ajouté à la résine. Le DIPEA (176 μL , 1.01 mmol) a ensuite été ajouté et le mélange réactionnel a été agité 3 h. Des lavages au CHCl_3 (2×10 mL), MeOH (2×10 mL) et CHCl_3 (3×10 mL) ont été effectués. Le test de kaiser nous a indiqué un couplage complet cette fois. Une solution de TFA (25% v/v dans le CH_2Cl_2 , 4 mL) a été ajoutée et le mélange réactionnel a été agité 20 min avant d'être lavé avec le CHCl_3 (2×10 mL), MeOH (2×10 mL) et CHCl_3 (3×10 mL). Du DIPEA (176 μL , 1.01 mmol) dans le CH_2Cl_2 (4 mL) a été ajouté et la résine a été lavé immédiatement avec le CHCl_3 . Du DIPEA (88 μL , 0.50 mmol) dans le CH_2Cl_2 (7 mL) et de l'AcOH (25 μL , 0.50

mmol) ont été ajoutés. Le mélange réactionnel a été agité 15 h. Un premier lavage de la résine au CHCl_3 (3×10 mL) nous a permis de récupérer le sel de DIPEA. Le lavage subséquent au MeOH (5×10 mL) nous permet d'obtenir après évaporation sous pression réduite un solide blanc (6 mg, ~8%) correspondant au mélange des produits cycliques **124**, **125**, **135** et **139** dans un ratio respectif de 40 :30 :3 :1 (analyse CLHP-SM, figure 70).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3/TFA 1:1) δ (ppm) 6.62 (br, 1H), 4.20 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.53 (m, 2H). **Rf** = 0.5 (MeOH/ CH_2Cl_2 2:8).

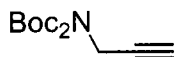
Acide 5-Bromopent-4-ynoïque (**127**)



Du Br_2 (3.1 mL, 61 mmol) a été mélangé à 0°C avec une solution aqueuse de NaOH (32 mL, 5 N, 160 mmol) et de l'eau (32 mL). L'acide **126** (5.0 g, 51 mmol) a été ensuite ajouté pendant 1 h par petite portion à 0°C . Le mélange réactionnel a été agité 5 h à température ambiante. De la glace (50 mL) a été ajouté dans le mélange et ce dernier a été acidifié jusqu'à $\text{pH} = 3$ en ajoutant goutte à goutte du HCl 12 N. La phase aqueuse a été saturée avec du NaCl et extraite avec de l'éther (4×250 mL). La phase organique a été filtrée sur un pad de florisil. Un solide blanc a été récupéré (6.86 g, 76%) et il a été utilisé sans purification supplémentaire pour les prochaines réactions.

T_{fus} = $70\text{-}73^\circ\text{C}$. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.64-2.61 (m, 2H), 2.59-2.50 (m, 2H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 178.0, 77.9, 69.3, 32.9, 15.2. **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 3300-2200, 2928, 2633, 1702, 1430, 1299, 1214, 924, 737, 646. **SMBR** (70 eV) m/z : 176 $[\text{M}]^+$. **SMHR** calculée pour $\text{C}_5\text{H}_5\text{BrO}_2$ $[\text{M}]^+$: 175.9473, trouvée: 175.9476.

Alcyne (**128**)



L'iminodicarbonate de di-*t*-butyle **57** (20.1 g, 92.5 mmol) a été dissous dans un mélange DMF/ CH_3CN (110 mL, 4 :7) sous argon à 0°C . Le K_2CO_3 (33.0 g, 240 mmol) a été ajouté suivi du 3-bromo-1-propyne (80% w/w toluène, 13.4 mL, 120 mmol). Le mélange réactionnel a été agité 30 min supplémentaire à 0°C avant d'être agité 72 h à température ambiante. Le DMF a été évaporé sous

pression réduite. Le mélange résultant a été filtré sur une mince couche de silice et évaporées sous pression réduite avant d'être purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange éther/Hex (1:9). Une huile translucide a été obtenue (22.9 g, 97%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.34 (d, 2H, *J* = 2.5 Hz), 2.17 (t, 1H, *J* = 2.5 Hz), 1.52 (s, 18H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 151.5, 82.9, 79.5, 70.5, 35.7, 27.9. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3260, 2978, 1755, 1702, 1373, 1343, 1237, 1237, 1155, 1114. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 256 [MH]⁺. **SMHR** calculée pour C₁₃H₂₂NO₄ [MH]⁺ : 256.1549, trouvée: 256.1555. **Rf** = 0.45 (éther/H 1:3).

Acide (129) et acide (130)



Le bromoalcyne **127** (276 mg, 1.51 mmol) a été dissous dans la pyrrolidine (2 mL) à 0 °C sous atmosphère d'argon. L'alcyne **128** (423 mg, 1.66 mmol) a été ajoutée, suivi du CuI (29 mg, 0.15 mmol) et du PdCl₂(PPh₃)₂ (27 mg, 0.038 mmol). Le mélange réactionnel a été agité 1 h à 0 °C avant d'être agité 3 h à température ambiante. Une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (10 mL) a été ajoutée et on a effectué une extraction avec de l'éther (3 × 20 mL). Les fractions organiques ont été combinées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange éther/CHCl₃/pentane/AcOH (50:25:24:1). Une huile jaune (247 mg, 47%) correspondant à l'acide **129** (amine diprotégée) et un solide blanc (49 mg, 13%) correspondant à l'acide **130** (amine monoprotégée) ont été obtenus.

Acide **129** :

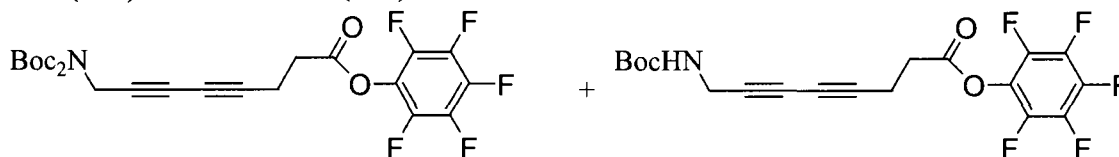
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.40 (s, 2H), 2.60 (m, 4H), 1.52 (s, 18H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 176.3, 151.4, 83.2, 80.3, 72.6, 67.1, 65.7, 36.4, 32.5, 28.0, 14.9. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3500-2500, 2981, 1718, 1368, 1229, 1146, 850. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 369 [MNH₄]⁺. **SMHR** calculée pour C₁₈H₂₉N₂O₆ [MNH₄]⁺ : 369.2025, trouvée: 369.2032. **Rf** = 0.05 (éther/CHCl₃/pentane/AcOH 50:25:24:1).

Acide **130** :

T_{fus} = 97-99 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.73 (brs, 1H), 3.99 (brs, 2H), 2.60 (m, 4H), 1.44 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 176.7, 155.3, 83.3, 80.3, 72.8, 67.8, 65.4, 32.6, 31.0, 28.3, 14.9. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3400-2600, 3366, 2979, 1712, 1518, 1368, 1251, 1164. **SMBR**

(70 eV) m/z : 269 $[\text{MNH}_4]^+$ 252 $[\text{MH}]^+$. **SMHR** calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ $[\text{MH}]^+$: 252.1236, trouvée: 252.1241. **Rf** = 0.04 (éther/ CHCl_3 /pentane/AcOH 50:25:24:1). **DIFFRACTION DES RAYONS X** (voir ANNEXE 3).

Ester activé (131) et ester activé (132)



Le pentafluorophénol (508 mg, 2.76 mmol) a été dissous dans l'AcOEt (5 mL) et le DCC (189 mg, 0.92 mmol) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité 45 min et il a ensuite été ajouté à une solution de l'acide **129** (247 mg, 0.70 mmol) et de l'acide **130** (49 mg, 0.20 mmol) dans l'AcOEt (15 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité 12 h à température ambiante. Le mélange résultant a été évaporé sous pression réduite avant d'être purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange éther/Hex (1:9 à 1:4). Une huile incolore (86 mg, 18%) correspondant à l'ester activé **131** (amine diprotégée) et une huile incolore (140 mg, 37%) correspondant à l'ester activé **132** (amine monoprotégée) ont été obtenus.

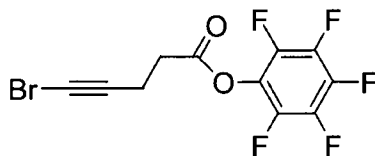
Ester activé 131 :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.39 (s, 1H), 2.91 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.71 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 1.50 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 167.4, 151.4, 83.3, 75.7, 72.9, 66.9, 66.2, 36.4, 32.1, 27.9, 15.1. **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 2982, 2935, 1792, 1753, 1698, 1521, 1147, 1108, 1004, 853, 783. **SMBR** (70 eV) m/z : 535 $[\text{MNH}_4]^+$ 518 $[\text{MH}]^+$. **SMHR** calculée pour $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{F}_5$ $[\text{MH}]^+$: 518.1602, trouvée: 518.1592. **Rf** = 0.65 (éther/Hex 1:2).

Ester activé 132 :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.75 (brs, 1H), 3.98 (brd, 2H, $J = 4.5$ Hz), 2.92 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.72 (t, 2H, $J = 7.5$ MHz), 1.44 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 167.4, 155.1, 80.1, 76.0, 73.3, 67.4, 66.1, 32.1, 30.9, 28.2, 15.2. **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 3375, 2984, 1780, 1691, 1522, 1249, 1106, 991. **SMBR** (70 eV) m/z : 402 $[\text{M-CH}_3]^+$ 361 $[\text{M-C}_4\text{H}_8]^+$. **SMHR** calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{NO}_4\text{F}_5$ $[\text{M-C}_4\text{H}_8]^+$: 361.0373, trouvée: 361.0381. **Rf** = 0.45 (éther/Hex 1:2).

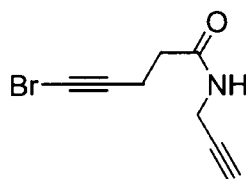
Ester activé (133)



Le pentafluorophénol (3.28 g, 17.8 mmol) a été dissous dans l'AcOEt (8 mL) et le DCC (1.22 g, 5.93 mmol) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité 45 min et il a ensuite été ajouté à une solution de l'acide **127** (1.00 mg, 5.65 mmol) dans l'AcOEt (17 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité 12 h à température ambiante. Le mélange résultant a été évaporé sous pression réduite avant d'être purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec de l'hexane. Un solide blanc a été obtenu (1.26 g, 65%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.91 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 2.67 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.6, 76.9, 69.8, 32.3, 15.5. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 2928, 2361, 2349, 1790, 1520, 1373, 1109, 994. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 342 [M]⁺. **SMHR** calculée pour C₁₁H₄BrO₂F₅ [M]⁺ : 341.9315, trouvée: 341.9307. **Rf** = 0.30 (Hex).

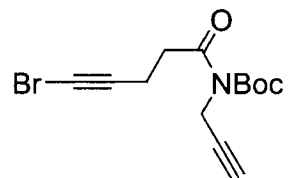
Amide (134)



L'ester activé **133** (384 mg, 1.11 mmol) a été dissous dans le THF (10 mL). La propargyl amine (230 µL, 3.36 mmol) a été ajoutée. Le mélange réactionnel a été agité 1 h. Le mélange résultant a été évaporé sous pression réduite avant d'être purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange éther/Hex (1:2 à 2:1). Un solide blanc a été obtenu (207 mg, 86%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.11 (br, 1H), 4.07 (dd, 2H, *J* = 5.0 Hz, 2.5 Hz), 2.57 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz), 2.43 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz), 2.23 (t, 1H, *J* = 2.5 Hz). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.5, 79.4, 78.5, 71.7 (2C), 34.8, 29.3, 15.9. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3286, 3057, 2915, 1629, 1538, 1430, 684, 640. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 214 [MH]⁺ 212 [M-H]⁺. **SMHR** calculée pour C₈H₉BrNO [MH]⁺ : 213.9867, trouvée: 213.9872. **Rf** = 0.33 (éther/Hex 3:1). **DIFFRACTION DES RAYONS X** (voir ANNEXE 3).

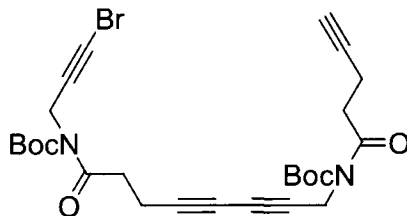
Amide protégé (150)



À une solution de l'amide **134** (280 mg, 1.3 mmol) dans le CH₂Cl₂ (10 mL) a été ajouté le DMAP (16 mg, 0.13 mmol) et le Boc₂O (370 mg, 1.7 mmol). Le mélange réactionnel a été agité à reflux 12 h. Le mélange résultant a été évaporé sous pression réduite avant d'être purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange éther/Hex (1:19). Une huile incolore a été obtenue (377 mg, 92%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.44 (d, 2H, *J* = 2.5 Hz), 3.11 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 2.54 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 2.13 (t, 1H, *J* = 2.5 Hz), 1.54 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 172.9, 151.9, 84.1, 79.3, 78.9, 70.2 (2C), 37.1, 33.6, 27.9, 15.5. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3295, 2979, 2934, 2351, 1737, 1698, 1369, 1151, 999, 851, 778, 672. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 257 [M-C₄H₈]⁺. **SMHR** calculée pour C₉H₈BrNO₃ [M-C₄H₈]⁺ : 256.9687, trouvée: 256.9681. **Rf** = 0.15 (éther/Hex 1:19).

Diyne (151)

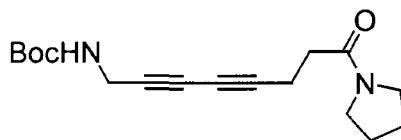


À une solution de l'amide protégé **150** (152 mg, 0.484 mmol) dans le DMF (1.2 mL) à 0 °C est ajouté le CuCl (5 mg, 0.05 mmol) et le NH₂OH.HCl (10 mg, 0.15 mmol). Le TMP (165 μL, 1.0 mmol) a été ajouté en dernier. Le mélange réactionnel a été agité à 0 °C 2 h et à température ambiante 16 h. Le mélange résultant a été déposé directement en tête de colonne pour être purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange éther/Hex (1:5 à 1:3). Une huile incolore a été obtenue (6 mg, 5%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.52 (s, 2H), 4.47 (d, 2H, *J* = 2.5 Hz), 3.14 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 3.13 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 2.62 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 2.56 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 2.16 (t, 1H, *J* = 2.5 Hz), 1.57 (s, 18H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 172.9, 172.7, 151.9, 151.8, 84.24, 84.18, 79.3, 78.9,

78.3, 77.2, 71.8, 70.3, 67.1, 65.1, 37.1, 37.0, 34.3, 33.6, 28.0 (2C), 15.5, 15.1. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3292, 2981, 2359, 2342, 1738, 1698, 1369, 1150, 1004, 851, 779, 668. **SMBR** (70 eV) m/z : 564 [MNH₄]⁺. **SMHR** calculée pour C₂₆H₃₅BrN₃O₆ [MNH₄]⁺: 564.1709, trouvée: 564.1701. **Rf** = 0.45 (éther/Hex 1:2).

Diyne (152)



À une solution de l'amide protégé **150** (330 mg, 1.05 mmol) dans la pyrrolidine (3 mL) à 0 °C et purgée à l'argon a été ajouté le CuI (20 mg, 0.11 mmol) et le PdCl₂(Ph₃)₂ (15 mg, 0.02 mmol). La solution est devenue verte. Le mélange réactionnel a été agité 2 h à 0 °C et 1 h à température ambiante. Le mélange résultant a été évaporé sous pression réduite avant d'être purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange éther/Hex (1:19 à 4:1). Un solide blanc a été obtenu (187 mg, 59%) correspondant au composé **152** de même qu'un solide blanc (26 mg, 16%) correspondant au composé **153**.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.90 (br, 1H), 3.93 (d, 2H, $J = 5.0$ Hz), 3.43 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz), 3.37 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz), 2.59 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz), 2.46 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz), 1.93 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.41 (s, 9H). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 168.9, 155.2, 80.0, 79.0, 72.6, 67.8, 64.9, 46.5, 45.7, 33.2, 30.9, 28.3, 26.0, 24.3, 14.9. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3305, 2975, 2875, 2362, 2258, 1714, 1634, 1520, 1454, 1250, 1168. **SMBR** (70 eV) m/z : 322 [MNH₄]⁺ 305 [MH]⁺. **SMHR** calculée pour C₁₇H₂₅N₂O₃ [MH]⁺ : 305.1865, trouvée: 305.1859. **Rf** = 0.15 (éther). **DIFFRACTION DES RAYONS X** (voir ANNEXE 3).

Diyne (153)

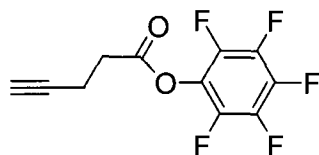


À une solution de l'amide protégé **150** (330 mg, 1.05 mmol) dans la pyrrolidine (3 mL) à 0 °C et purgée à l'argon a été ajouté le CuI (20 mg, 0.11 mmol) et le PdCl₂(Ph₃)₂ (15 mg, 0.02 mmol). La solution est devenue verte. Le mélange réactionnel a été agité 2 h à 0 °C et 1 h à température ambiante. Le

mélange résultant a été évaporé sous pression réduite avant d'être purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange éther/Hex (1:19 à 4:1). Un solide blanc a été obtenue (187 mg, 59%) correspondant au composé **152** de même qu'un solide blanc (26 mg, 16%) correspondant au composé **153**.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.72 (br, 2H), 3.98 (d, 4H, *J* = 5.0Hz) 1.44 (s, 18H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 155.1, 80.2, 74.7, 67.3, 31.0, 28.3. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3334, 2979, 2932, 1696, 1520, 1367, 1279, 1251, 1167, 1048. **SMBR** (70 eV) *m/z*: 326 [MNH₄]⁺ 79 (100). **SMHR** calculée pour C₁₆H₂₈N₃O₄ [MNH₄]⁺: 326.2080, trouvée: 326.2086. **Rf** = 0.80 (éther).

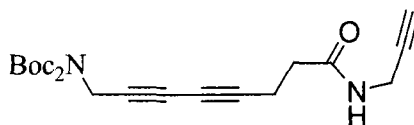
Ester activé (156)



L'acide **126** (1.0 g, 10.2 mmol) et le pentafluorophénol (2.82 g, 15.3 mmol) ont été dissous dans l'AcOEt (50 mL). Le DCC (2.52 g, 12.2 mmol) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité 18 h à température ambiante. Le mélange résultant a été évaporé sous pression réduite avant d'être purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec de l'hexane. Un solide blanc (2.29 g, 85%) a été obtenu.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.94 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 2.65 (td, 2H, *J* = 7.3 Hz, *J* = 2.6 Hz) 2.06 (t, 1H, *J* = 2.6 Hz). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.7, 81.0, 69.7, 32.5, 14.2. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3310, 2937, 2350, 1791, 1525, 988. **SMBR** (70 eV) *m/z*: 264 [M]⁺. **SMHR** calculée pour C₁₁H₅F₅O₂ [M]⁺: 264.0210, trouvée: 264.0218. **Rf** = 0.30 (Hex).

Diyne (157)

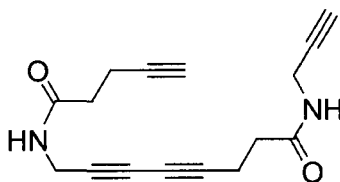


À une solution de l'ester activé **131** (207 mg, 0.400 mmol) dans le THF (15 mL) à 0 °C a été ajouté la propargyl amine (160 mg, 2.91 mmol). Le mélange réactionnel a été agité à 0 °C pendant 10 min. Le

solvant a été évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexanes (1:2 à 7:3). Une huile incolore (142 mg, 92%) a été obtenue.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.38 (br, 1H) 4.37 (s, 2H), 4.03 (dd, 2H, *J*=5.5 Hz, 2.5 Hz), 2.61 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz), 2.44 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz), 2.23 (t, 1H, *J* = 2.5 Hz), 1.50 (s, 18H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.4, 151.4, 83.3, 79.4, 77.8, 72.3, 71.6, 67.3, 65.6, 36.5, 34.5, 29.2, 28.0, 15.5. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3300, 2980, 2935, 2362, 1785, 1752, 1696, 1654, 1540, 1370, 1340, 1230, 1145, 1115, 851. **SMBR** (70 eV) *m/z*: 406 [MNH₄]⁺ 388 [M]⁺ 288 [MH-C₃H₉]⁺. **SMHR** calculée pour C₂₁H₂₈N₂O₅ [M]⁺: 388.1998, trouvée: 388.2001. **Rf** = 0.15 (éther/Hex 6:4).

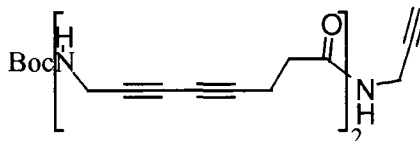
Diyne (158)



L'amide **157** (37 mg, 0.095mmol) a été dissous dans un mélange de CH₂Cl₂ (2 mL) et TFA (1 mL) et agité pendant 45 min. Ce mélange a par la suite été évaporé sous pression réduite. Le TFA résiduel a été co-évaporé avec du toluène sous pression réduite (la procédure a été répétée 4x). Le sel d'ammonium résultant a été dissous dans le THF (10 mL) à 0 °C et du K₂CO₃ (26 mg, 0.19 mmol) a été ajouté. L'ester activé **156** (38 mg, 0.14 mmol) a par la suite été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité pendant 12 h à température ambiante. Le solvant a été évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de MeOH et CH₂Cl₂ (1:99 à 1:9). Un solide blanc a été obtenu (23 mg, 88%).

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 4.01 (m, 2H), 3.95 (d, 2H, *J* = 2.5 Hz), 2.59 (t, 1H, *J*=2.0 Hz), 2.56 (t, 2H, *J*=6.5Hz) 2.47-2.37 (m, 6H) 2.25 (t, 2H, *J*=2.0 Hz). **SMBR** (70 eV) *m/z*: 286 [MNH₄]⁺ 269 [MH]⁺. **SMHR** calculée pour C₁₆H₁₇N₂O₂ [MH]⁺: 269.1290, trouvée: 269.1296. **Rf** = 0.3 (MeOH/CH₂Cl₂ 8:92).

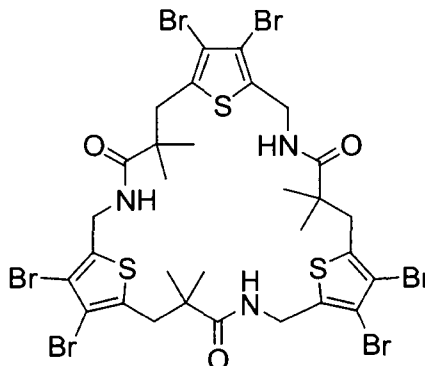
Diyne (159)



L'amide **157** (72 mg, 0.186mmol) a été dissous dans un mélange de CH_2Cl_2 (3 mL) et TFA (2 mL) et agité pendant 45 min. Ce mélange a par la suite été évaporé sous pression réduite. Le TFA résiduel a été co-évaporé avec du toluène sous pression réduite (la procédure a été répétée 4x). Le sel d'ammonium résultant a été dissous dans le THF (30 mL) à 0 °C et du K_2CO_3 (51 mg, 0.372 mmol) a été ajouté. L'ester activé **132** (100 mg, 0.242 mmol) a par la suite été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante 12 h. Le solvant a été évaporé sous pression réduite avec imprégnation sur silice. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de MeOH et CH_2Cl_2 (2:98 à 5:95). Un solide blanc (70 mg, 90%) relativement peu soluble dans le CHCl_3 a été obtenu.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.88 (br, 1H), 5.73 (br, 1H) 4.75 (br, 1H) 4.14 (d, 2H, $J=5.2\text{Hz}$), 4.09 (dd, 2H, $J=5.3\text{Hz}$, 2.5Hz) 4.01 (d, 2H, $J=4.5$ Hz) 2.68-2.58 (m, 4H), 2.47-2.39 (m, 4H), 2.27 (t, 1H, $J=2.5$ Hz), 1.46 (s, 9H). **SMBR** (70 eV) m/z : 421 $[\text{M}]^+$. **SMHR** calculée pour $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$: 421.2001, trouvée: 421.2004. **Rf** = 0.3 (MeOH/ CH_2Cl_2 8:92).

ζ -Cyclotripeptide (161)

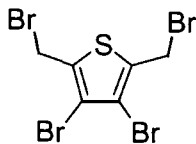


L'acide **172** (59 mg, 50 μmol) a été dissous dans un mélange de CH_2Cl_2 (2 mL) et TFA (1 mL) et agité pendant 45 min. Ce mélange a par la suite été évaporé sous pression réduite. Le TFA résiduel a été co-évaporé avec du toluène sous pression réduite (la procédure a été répétée 4x). Le sel d'ammonium résultant a été dissous dans un mélange de DMF (2 mL) et de CH_2Cl_2 (20 mL). Du DIPEA (26 mg, 201

μmol) et du HATU (25 mg, 65 μmol) ont été ajoutés. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 36h avant d'être évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec l'éther. Un solide blanc (33 mg, 62%) a été obtenu.

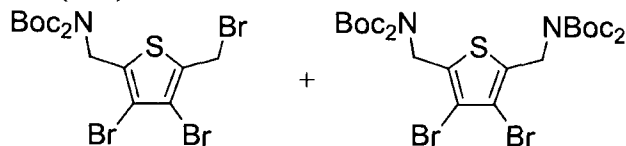
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.14 (brt, 3H, $J = 6.0$ Hz), 4.44 (d, 6H, $J = 6.0$ Hz), 3.15 (s, 6H), 1.23 (s, 18H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 176.5, 135.0, 134.8, 114.1, 111.8, 44.5, 40.7, 38.5, 24.9. **Rf** = 0.50 (éther). **DIFFRACTION DES RAYONS X** (voir ANNEXE 3).

3,4-dibromo-2,5-bis(bromométhyl)thiophène (163)



Le 2,5-diméthylthiophène (10 g, 0.09 mol) a été dissous dans le dichlorométhane (400 mL). De l'argon a été bullé en solution. Le brome moléculaire (25 mL, 0.49 mol) a été ajouté sur 30 min. Le mélange réactionnel a été agité pendant 15 h à température ambiante sous atmosphère d'argon. Le mélange réactionnel a été lavé avec une solution aqueuse de NaHSO_3 5% (3 x 250 mL) et avec de l'eau (200 mL). La fraction organique a été séchée avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporée sous pression réduite. Le produit brut a été recristallisé à deux reprises dans un mélange d'éthanol et de chloroforme (9:1). Un solide beige (15.4 g, 40%) a été obtenu.

T_{fus} 116-118°C. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.64 (s, 4H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 135.8, 116.1, 25.2. **IR** (NaCl) ν (cm^{-1}) 3024, 2356, 1428, 1310, 1216. **SMBR** (70 eV) m/z : 432 $[\text{M}[^{81}\text{Br}_4]]^+$ 430 $[\text{M}[^{79}\text{Br}_1^{81}\text{Br}_3]]^+$ 428 $[\text{M}[^{79}\text{Br}_2^{81}\text{Br}_2]]^+$ 426 $[\text{M}[^{79}\text{Br}_3^{81}\text{Br}_1]]^+$ 424 $[\text{M}[^{79}\text{Br}_4]]^+$. **SMHR** calculée pour $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}_4\text{S} [\text{M}[^{79}\text{Br}_4]]^+$: 423.6767, trouvée: 423.6772. **Rf** = 0.2 (Hex).

Thiophène (164) et thiophène (165)

Le Boc₂NH (4.0 g, 18.4 mmol) a été dissous dans le THF anhydre (50 mL) sous atmosphère inerte d'argon à 0 °C. Le NaH 60% dans l'huile (811 mg, 20.3 mmol) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité 5 min et une solution de **163** (15.8 g, 36.9 mmol) dans le THF (30 mL) a été ajoutée. Le mélange réactionnel a été agité 2 h à température ambiante avant d'être concentré sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexanes (1:99 à 5:95). Une huile jaune (5.7 g, 55%) correspondant au produit désiré **164** a été obtenue. Une seconde huile (1.3 g, 20%) correspondant au produit de disubstitution **165** a également été isolée.

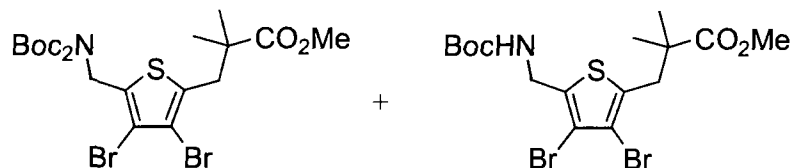
Thiophène 164:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.94 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 1.50 (s, 18H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 151.8, 138.4, 133.7, 115.2, 112.3, 83.5, 45.6, 27.8, 25.7. **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 2980, 2932, 1793, 1754, 1698, 1368, 1338, 1302, 1229, 1136. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 511 [M-C₄H₈[⁸¹Br₃]]⁺ 509 [M-C₄H₈[⁷⁹Br₁⁸¹Br₂]]⁺ 505 [M-C₄H₈[⁷⁹Br₂⁸¹Br₁]]⁺ 505 [M-C₄H₈[⁷⁹Br₃]]⁺. **SMHR** calculée pour C₁₂H₁₄Br₃N₁O₄S₁ [M-C₄H₈[⁷⁹Br₃]]⁺ : 504.8194, trouvée: 504.8187. **Rf** = 0.5 (éther/Hex 15:85).

Thiophène 165:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.92 (s, 4H), 1.48 (s, 32H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 151.8, 136.0, 111.0, 83.3, 45.7, 28.0. **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 2980, 2934, 1795, 1755, 1704, 1368, 1344, 1297, 1228, 1128. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 720 [MNH₄[⁸¹Br₂]]⁺ 718 [MNH₄[⁷⁹Br₁⁸¹Br₁]]⁺ 716 [MNH₄[⁷⁹Br₂]]⁺. **SMHR** calculée pour C₂₆H₄₄Br₂N₃O₈S₁ [MNH₄[⁷⁹Br₂]]⁺ : 716.1216, trouvée: 716.1220. **Rf** = 0.3 (éther/Hex 15:85).

Ester (166) et ester (167)



Le diisopropylamine (0.81 mL, 5.8 mmol) a été dissous dans le THF (13 mL) à -78°C sous atmosphère d'argon. Une solution de *n*BuLi 1.6 M dans l'hexane (2.2 mL, 5.5 mmol) a été ajoutée. Le mélange réactionnel a été agité 5 min et l'isobutyrate de méthyle (607 μL , 5.3 mmol) dans le THF (8 mL) a été ajouté lentement (0.2 mL/min). La solution résultante a été agitée 60 min à 0°C . On a ensuite refroidi celle-ci à -78°C et on a ajouté lentement (0.3 mL/min) une solution du bromure **164** (2.6 g, 4.6 mmol) dans le THF (20 mL). Le mélange réactionnel a été agité 60 min à -78°C . Il a été déposé directement sur un pad de silice (élué avec un mélange 50% éther/Hex) puis évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexanes (2:98 à 10:90). Un solide blanc (2.45 g, 91%) correspondant au produit diprotégé **166** a été obtenu. Un autre solide blanc (0.1 g, 4%) correspondant au produit monoprotégé **167** a été obtenu.

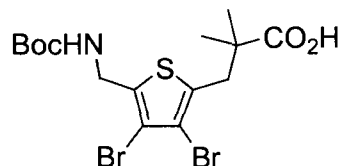
Ester **166** :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.91 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.14 (s, 2H) 1.49 (s, 18H), 1.23 (s, 6H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 177.1, 151.8, 136.0, 134.4, 114.0, 111.1, 83.2, 51.9, 45.7, 44.3, 40.1, 28.0, 24.9. **IR** (NaCl) ν (cm^{-1}) 2980, 1795, 1740, 1698, 1368, 1343, 1228, 1140, 854. **SMBR** (70 eV) m/z : 527 $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$ 483 $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2]^+$. **SMHR** calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{Br}_2\text{NO}_6\text{S}$ $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$: 526.9613, trouvée: 526.9627. Calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{Br}_2\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2]^+$: 482.9714, trouvée: 482.9710. **Rf** = 0.40 (éther/Hex 2:8).

Ester **167** :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.94 (br, 1H) 4.41 (brd, 2H, $J=6.0\text{Hz}$), 3.72 (s, 3H), 3.14 (s, 2H) 1.45 (s, 9H), 1.24 (s, 6H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 177.2, 155.4, 135.9, 134.8, 114.3, 111.7, 80.1, 52.0, 44.4, 40.1, 39.7, 28.3, 25.0. **SMBR** (70 eV) m/z : 483 $[\text{M}]^+$ 427 $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$. **SMHR** calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{Br}_2\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}]^+$: 482.9714, trouvée: 482.9710. **Rf** = 0.20 (éther/Hex 2:8). **DIFFRACTION DES RAYONS X** (voir ANNEXE 3).

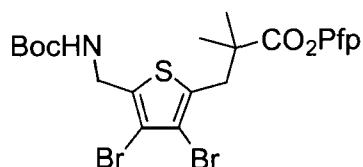
Acide (168)



L'ester **166** (3.6 g, 6.2 mmol) a été dissous dans un mélange 7:3 MeOH/H₂O (100 mL). Le NaOH (2.48 g, 62 mmol) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité pendant 16 h à 50 °C et le MeOH a été évaporé sous pression réduite. On a ajouté de l'eau (10 mL) et le mélange a été acidifié avec du HCl 1M jusqu'à pH=3. Il a ensuite été extrait avec du CH₂Cl₂ (3 × 60 mL). Les fractions organiques ont été combinées, filtrées sur du coton et évaporées sous pression réduite. Une gomme jaune (2.90 g, 100%) a été obtenue.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.74 (br, 0.3H) 5.15 (br, 0.7H) 4.58-4.42 (m, 2H), 3.17 (s, 2H) 1.42 (s, 9H), 1.27 (s, 6H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 182.8, 155.6, 136.1, 134.5, 114.5, 111.7, 80.2, 44.1, 41.4, 39.8, 28.3, 24.8. **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 3400-2400, 3322, 2977, 2929, 1704, 1367, 1251, 1164. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 413 [M-C₄H₈]⁺. **SMHR** calculée pour C₁₁H₁₃Br₂NO₄S [M-C₄H₈]⁺: 412.8932, trouvée: 412.8925.

Ester activé (169)

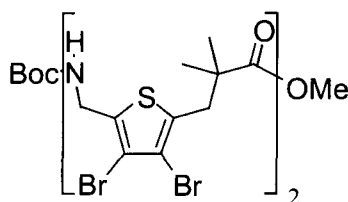


Le pentafluorophénol (65 mg, 0.35 mmol) a été dissous dans l'AcOEt (1 mL) et le DCC (24 mg, 0.12 mmol) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité 60 min et il a ensuite été ajouté à une solution de l'acide **168** (50 mg, 0.11 mmol) dans l'AcOEt (2 mL) à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité 16 h à température ambiante. Le mélange résultant a été évaporé sous pression réduite avant d'être purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et de pentane (15:85). Une huile incolore (48 mg, 71%) a été obtenue.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.98 (br, 2H), 4.44 (d, 2H, *J*=6.0Hz), 3.32 (s, 2H) 1.45 (s, 15H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 173.3, 155.5, 136.7, 133.3, 115.1, 111.7, 80.2, 44.9, 39.8, 39.3, 28.2, 24.8. **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 3346, 2979, 2932, 1779, 1702, 1519, 1169, 1068, 995. **SMBR** (70 eV)

m/z : 578 $[M-C_4H_9]^+$. **SMHR** calculée pour $C_{17}H_{11}Br_2F_5NO_4S$ $[M-C_4H_9]^+$: 577.8696, trouvée: 577.8704. **Rf** = 0.25 (éther/pentane 15:85).

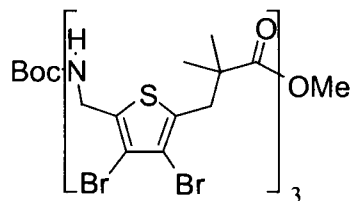
ζ -Dipeptide (170)



L'ester **166** (2.4 g, 4.1 mmol) a été dissous dans un mélange de CH_2Cl_2 (15 mL) et TFA (5 mL) et agité pendant 45 min. Ce mélange a par la suite été évaporé sous pression réduite. Le TFA résiduel a été co-évaporé avec du toluène sous pression réduite (la procédure a été répétée 4x). Le sel d'ammonium résultant a été dissous dans le THF (100 mL) et du K_2CO_3 (5.6 g, 41 mmol) a été ajouté. L'ester activé **169** (3.6 g, 5.65 mmol) a par la suite été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 16 h avant d'être filtré sur un pad de silice (élué avec l'éther). Le filtrat a été évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexanes (1:9 à 1:2). Un solide blanc (3.1 g, 91%) a été obtenu.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.05 (brt, 1H, $J = 5.5$ Hz), 5.17 (br, 1H), 4.53 (d, 2H, $J = 5.5$ Hz), 4.40 (brd, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.69 (s, 3H), 3.15 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 1.44 (s, 9H) 1.24 (s, 6H) 1.23 (s, 6H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 177.3, 176.4, 155.5, 136.5, 135.2, 134.7, 134.6, 114.3, 114.2, 112.4, 111.2, 80.0, 52.1, 44.5, 44.4, 40.3, 40.2, 39.9, 38.7, 28.3, 25.2, 25.0. **IR** (NaCl) ν (cm^{-1}) 3354, 2975, 2930, 1735, 1715, 1694, 1652, 1515, 1250, 1165, 910, 865, 733. **SMBR** (70 eV) m/z : 777 $[M-C_4H_9]^+$. **SMHR** calculée pour $C_{22}H_{25}Br_4N_2O_5S_2$ $[M-C_4H_9]^+$: 776.7938, trouvée: 776.7922. **Rf** = 0.15 (éther/Hex 1:2).

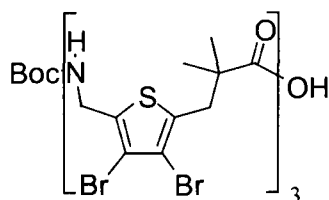
ζ -Tripeptide (171)



L'ester **170** (40 mg, 48 μmol) a été dissous dans un mélange de CH_2Cl_2 (2 mL) et TFA (1 mL) et agité pendant 45 min. Ce mélange a par la suite été évaporé sous pression réduite. Le TFA résiduel a été co-évaporé avec du toluène sous pression réduite (la procédure a été répétée 4x). Le sel d'ammonium résultant a été dissous dans le THF (2 mL) et du K_2CO_3 (66 mg, 477 μmol) a été ajouté. L'ester activé **169** (46 mg, 72 μmol) a par la suite été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 19 h avant d'être évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexanes (1:2 à 2:1). Un solide blanc (46 mg, 81%) a été obtenu.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.20-6.15 (m, 2H), 5.72 (br, 1H), 4.55 (d, 2H, $J = 5.5$ Hz), 4.49 (d, 2H, $J = 5.5$ Hz), 4.41 (brd, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.67 (s, 3H), 3.16 (s, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.41 (s, 6H), 1.24 (s, 6H) 1.23 (s, 12H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 177.3, 176.5, 176.3, 155.7, 136.9, 135.4, 135.2, 135.1, 134.6, 127.8, 114.4, 114.1, 114.0, 112.4, 111.9, 110.9, 79.9, 52.1, 44.5 (2C), 44.4, 40.4, 40.3, 40.2, 40.1, 38.8, 38.7, 28.4, 25.3, 25.2, 25.0. **IR** (NaCl) ν (cm^{-1}) 3334, 2972, 2930, 1715, 1698, 1645, 1538, 1520, 1250, 1164, 867, 756.

ζ -Tripeptide (172)

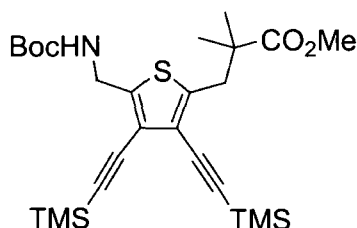


L'ester **171** (1.28 g, 1.1 mmol) a été dissous dans un mélange 4:1 THF/ H_2O (20 mL). Le $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (449 mg, 10.7 mmol) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité pendant 48 h à température ambiante. La réaction n'étant pas terminée, le mélange a été agité à nouveau mais cette fois à reflux pendant 8 h et à 40 $^\circ\text{C}$ pendant 18 h. Le THF a été évaporé sous pression réduite. On a ajouté de la glace (15 mL) et le mélange a été acidifié avec du HCl 1 N jusqu'à pH=3. Il a ensuite été extrait avec de l'éther (5 \times 50 mL). Le pH de la phase aqueuse a augmenté jusqu'à pH=6 durant cette extraction.

La phase aqueuse a donc été acidifiée à nouveau avec du HCl 1 N jusqu'à pH=3. Elle a ensuite été extraite avec de l'éther (5 × 50 mL). Les fractions organiques ont été combinées, filtrées sur du coton et évaporées sous pression réduite. Un solide blanc (1.23 g, 98%) a été obtenu.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.15-6.00 (m, 3H), 4.77 (brd, 2H, *J* = 5.0 Hz), 4.65 (brd, 2H, *J* = 5.0 Hz), 4.40 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz), 3.18 (s, 4H), 3.16 (s, 2H), 1.43-1.38 (m, 9H), 1.29-1.23 (m, 18H). **Rf** = 0.65 (éther).

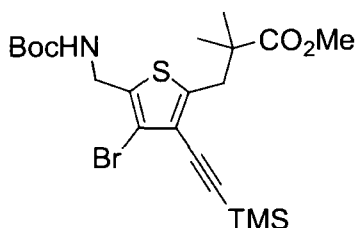
Ester (173)



L'ester **167** (100 mg, 206 μmol) a été dissous dans la triéthylamine (2 mL) sous atmosphère d'argon. La triphénylphosphine (4 mg, 16 μmol), le Pd(OAc)₂ (7 mg, 31 μmol) et le triméthylsilylacétylène (98 mg, 1.0 mmol) ont été ajoutés. Le mélange a été agité à reflux pendant 21 h. Le solvant a été évaporé sous pression réduite avec imprégnation sur silice. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexanes (1:9 à 15:85). Une huile jaune (5 mg, 5%) correspondant à **173** a été obtenue. Le produit de monosubstitution **174** a également été isolé (23 mg, 22%) sous forme d'une huile orange.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.33 (br, 1H), 4.42 (d, 2H, *J*=5.5Hz), 3.71 (s, 3H), 3.10 (s, 2H) 1.47 (s, 9H) 1.25 (s, 6H) 0.25 (s, 9H) 0.18 (s, 9H). **Rf** = 0.45 (Éther/Hex 1:3).

Ester (174)

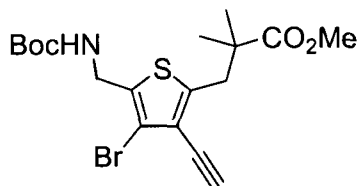


L'ester **167** (100 mg, 206 μmol) a été dissous dans la triéthylamine (2 mL) sous atmosphère d'argon. La triphénylphosphine (4 mg, 16 μmol), le Pd(OAc)₂ (7mg, 31 μmol) et le triméthylsilylacétylène (98

mg, 1.0 mmol) ont été ajoutés. Le mélange a été agité à reflux pendant 21 h. Le solvant a été évaporé sous pression réduite avec imprégnation sur silice. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexanes (1:9 à 15:85). Une huile jaune (5 mg, 5%) correspondant à **173** a été obtenue. Le produit de monosubstitution **174** a également été isolé (23 mg, 22%) sous forme d'une huile orange. La position de l'alcyne sur le noyau aromatique a été déterminée par étude NOESY (voir ANNEXE 2).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.00 (br, 1H), 4.48 (brd, 2H, *J*=6.0Hz), 3.71 (s, 3H) 3.08 (s, 2H), 1.45 (s, 9H) 1.23 (s, 6H) 0.26 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 177.3, 155.5, 144.7, 133.6, 121.6, 113.7, 101.0, 97.3, 79.9, 52.0, 44.2, 39.3, 39.0, 28.3, 24.9, -0.1. **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 3368, 2974, 2157, 1722, 1514, 1367, 1250, 1167, 844, 760. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 501 [M]⁺ **SMHR** calculée pour C₂₁H₃₂Br₁N₁O₄S₁Si₁ [M]⁺: 501.1005, trouvée: 501.1007. **Rf** = 0.20 (Éther/Hex 1:3) et 0.45 (Éther/Hex 1:1).

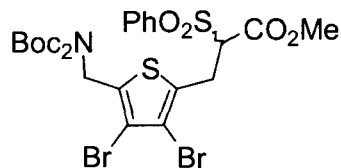
Ester (**179**)



L'ester **174** (15 mg, 30 μmol) a été dissous dans un mélange 1:1 MeOH/H₂O (1 mL). Le LiOH.H₂O (13 mg, 298 μmol) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité pendant 12 h à température ambiante. On a ajouté de la glace (5 mL) et le mélange a été acidifié avec du HCl 1 N jusqu'à pH=3. Il a ensuite été extrait avec du CHCl₃ (3 × 20 mL). Les fractions organiques ont été combinées, filtrées sur du coton et évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexanes (1:2 à 1 :1). Un solide blanc (5 mg, 39%) a été obtenu.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃/TFA 2:1) δ (ppm) 4.97 (br, 1H), 4.50 (d, 2H, *J*=6.0Hz), 3.72 (s, 3H), 3.38 (s, 1H), 3.08 (s, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.24 (s, 6H). **SMBR** (70 eV) *m/z* : 429 [M]⁺. **SMHR** calculée pour C₁₈H₂₄BrNO₄S [M]⁺: 429.0609, trouvée: 429.0616. **Rf** = 0.35 (Éther/Hex 1:1).

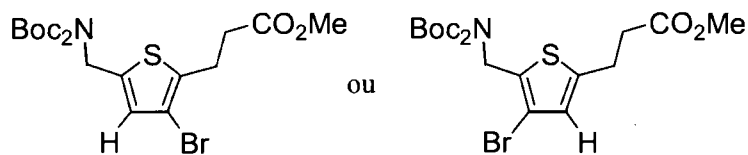
Phénylsulfone (184)



Le bromure **164** (230 mg, 0.41 mmol) a été dissous dans de le CH₃CN (20 mL) contenant du 2-(phénylsulfonyl)acétate de méthyle (102 μ L, 0.61 mmol) et du K₂CO₃ (113 mg, 0.82 mmol). Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 5 jours. Il a ensuite été évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexanes (1:3 à 1:2). Une huile incolore (30 mg, 11%) a été obtenue. Notons toutefois qu'une quantité appréciable de produit de départ était toujours présente selon les analyses par CCM.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.92-7.89 (m, 2H), 7.71-7.69 (m, 2H), 7.62-7.57 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.26 (dd, 1H, ABX, $J_{AX}=11.0$ Hz, $J_{BX}=3.5$ Hz), 3.62 (s, 3H), 3.55&3.42 (ABX, 2H, $J_{AB}=14.0$ Hz, $J_{AX}=11.0$ Hz, $J_{BX}=3.5$ Hz), 1.47 (s, 18H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 164.9, 151.8, 136.8, 134.5, 130.6, 129.3, 129.1 (2C), 113.7, 111.8, 83.4, 69.5, 53.2, 45.5, 28.0, 27.6. **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 2980, 2933, 1790, 1747, 1696, 1448, 1368, 1337, 1230, 1143. **SMBR** (70 eV) m/z : 538 [M-C₉H₁₇O₂]⁺ **SMHR** m/z calculée pour C₁₆H₁₄N₁O₆Br₂S₂ [M-C₉H₁₇O₂]⁺: 537.8629, trouvée: 537.8616. **Rf** = 0.10 (Éther/Hex 1:3).

Ester (185)

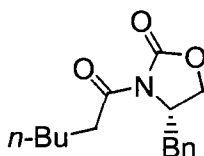


La phénylsulfone **184** (26 mg, 37 μ mol) a été dissous dans de le MeOH (2 mL) à -30 °C. Du Na₂HPO₄ (16 mg, 112 μ mol) et un amalgame de sodium (5% Na/Hg, 58 mg, 127 μ mol) ont été ajoutés. Le mélange réactionnel a été agité à 0 °C pendant 1.5 h. Il a ensuite été filtré et évaporé sous pression réduite directement avec imprégnation sur silice. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexanes (1:9 à 2:8). Une huile incolore (2 mg, 11%) a été obtenue. La position du Br sur le noyau thiophène n'est

pour l'instant pas connue. Des études NOESY pourraient possiblement nous permettre d'avoir accès à cette information.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.84 (s, 1H) 4.79 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.06 (t, 2H, *J*=8.0 Hz), 2.64 (t, 2H, *J*=8.0 Hz), 1.52 (s, 18H). **SMBR** (70 eV) *m/z* : 477 [M]⁺. **SMHR** *m/z* calculée pour C₁₉H₂₈N₁O₆Br₁S₁ [M]⁺: 477.0821, trouvée: 477.0814. **Rf** = 0.20 (Éther/Hex 1:3).

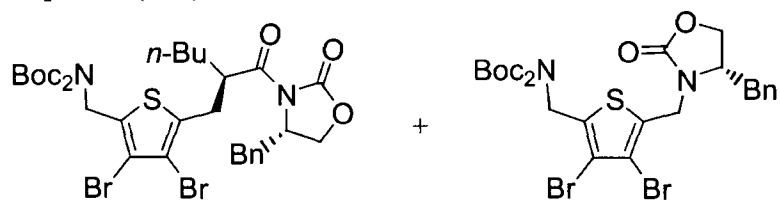
Oxazolidinone (187)



L'oxazolidinone **186** (1.00 g, 5.64 mmol) a été dissoute dans le THF (40 mL) sous atmosphère d'argon. Une solution de *n*-BuLi 2.5 M dans l'hexane (2.28 mL, 5.70 mmol) a été ajoutée à -78 °C. Le mélange réactionnel a été réchauffé à -15 °C et agité 10 min, puis refroidi à -78 °C. Le chlorure d'hexanoyle (0.84 mL, 6.20 mmol) a été ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel a été agité 45 min à -78 °C, puis 1 h à température ambiante. Le mélange a été filtré sur de la silice et lavé avec de l'acétate d'éthyle. Le filtrat a été évaporé sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et d'hexanes (0:1 à 3:7). Une huile incolore (1.27 g, 82%) a été obtenue.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.37-7.19 (m, 5H), 4.68 (m, 1H), 4.20-4.15 (m, 2H), 3.32 (1H, ABX, *J*_{BA} = 13.5 Hz, *J*_{BX} = 3.5 Hz), 2.97-2.83 (m, 2H), 2.79 (1H, ABX, *J*_{AB} = 13.5 Hz, *J*_{AX} = 10.0 Hz), 1.72-1.67 (m, 2H), 1.40-1.32 (m, 4H), 0.94-0.88 (m, 3H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 173.5, 153.5, 135.3, 129.4, 129.0, 127.3, 66.2, 55.2, 37.9, 35.5, 31.3, 23.9, 22.5, 14.0. **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 2956, 2865, 1782, 1700, 1386, 1211. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 275 [M]⁺. **SMHR** calculée pour C₁₆H₂₁N₁O₃ [M]⁺: 275.1521, trouvée: 275.1523. **[α]_D²⁰** +53.8 (c=1.07, CHCl₃). **Rf** = 0.4 (AcOEt/H 4:6).

Thiophène (188) et thiophène (189)



L'oxazolidinone **187** (57 mg, 0.21 mmol) a été dissous dans le THF (2 mL). Le mélange réactionnel a été porté à -78 °C sous argon. Une solution de KHMDS 0.5 M dans le toluène (0.43 mL, 0.22 mmol) a été ajoutée goutte à goutte. Le mélange réactionnel a ensuite été agité 8 min à -78 °C. Le composé **164** (100 mg, 0.18 mmol) en solution dans le THF (1.5 mL) a été ajouté goutte à goutte et l'agitation s'est poursuivie durant 2 h. Le mélange a été filtré sur silice et lavé avec de l'éther. Le filtrat a été évaporé sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther, de dichlorométhane et d'hexanes (5:5:90 à 20:20:60). Un solide blanc (50 mg, 36%) a été obtenu. Un second solide blanc (26 mg, 4%) correspondant à **189** a également été isolé.

Thiophène **188**:

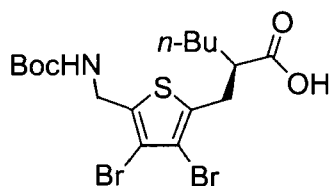
T_{fus} 116-119 °C. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.35-7.24 (m, 3H), 7.15-7.13 (m, 2H), 4.93&4.90 (AB, 2H, $J_{\text{AB}} = 16.0$ Hz), 4.68 (m, 1H), 4.22-4.12 (m, 3H), 3.30-3.22 (m, 2H), 3.13 (ABX, 1H, $J_{\text{BA}} = 14.0$ Hz, $J_{\text{BX}} = 6.0$ Hz), 2.67 (ABX, 1H, $J_{\text{AB}} = 14.0$ Hz, $J_{\text{AX}} = 10.0$ Hz), 1.72-1.67 (m, 1H), 1.60-1.55 (m, 1H), 1.46 (s, 18H), 1.43-1.32 (m, 4H), 0.91 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 175.1, 152.9, 151.8, 135.7, 135.5, 135.3, 129.4, 128.9, 127.3, 112.7, 111.4, 83.2, 66.0, 55.4, 45.6, 43.9, 37.9, 32.1, 31.8, 29.1, 28.0, 22.7, 13.9. **IR** (NaCl) ν (cm^{-1}) 2976, 2929, 2862, 1783, 1750, 1696, 1387, 1346, 1232, 1130. **SMBR** (70 eV) m/z : 774 $[\text{MNH}_4]^+$. **SMHR** calculée pour $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ $[\text{MNH}_4]^+$: 774.1423, trouvée: 774.1408. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -1.21 ($c = 0.99$, CHCl_3). **Rf** = 0.3 (Éther/ CH_2Cl_2 /Hex 10:10:80).

Thiophène **189**:

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.34-7.25 (m, 3H), 7.14-7.11 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.88 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 4.50 (d, 2H, $J = 16.0$ Hz), 4.14-4.01 (m, 2H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.28 (ABX, 1H, $J_{\text{BA}} = 13.5$ Hz, $J_{\text{BX}} = 4.0$ Hz), 2.64 (ABX, 1H, $J_{\text{BA}} = 13.5$ Hz, $J_{\text{BX}} = 9.5$ Hz), 1.50 (s, 18H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 157.8, 151.9, 138.0, 135.0, 132.8, 129.2, 129.0, 127.3, 113.5, 111.5, 83.6, 67.0, 55.5, 45.6, 41.1, 38.2, 28.0. **IR** (NaCl) ν (cm^{-1}) 2978, 2932, 1755, 1696, 1367, 1229. **SMBR** (70 eV)

m/z : 676 $[\text{MNH}_4]^+$. **SMHR** calculée pour $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ $[\text{MNH}_4]^+$: 676.0691, trouvée: 676.0701. **Rf** = 0.3 (Éther/ CH_2Cl_2 /Hex 15:40:45).

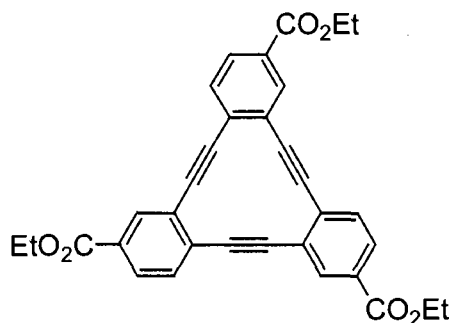
Acide (190)



Le composé **188** (50 mg, 0.07 mmol) a été dissous dans le THF/ H_2O 4 :1 (1 mL) à 0 °C. Une solution de peroxyde d'hydrogène 35% dans l'eau (75 μL , 0.84 mmol) a été ajoutée. Du $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (15 mg, 0.36 mmol) dans l'eau (0.5 mL) a également été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité durant 1 h à température ambiante. Du THF (2 mL) a été ajouté au mélange. L'agitation s'est poursuivie 30 min. De l'hydroxyde de lithium (6 mg, 0.18 mmol) a été ajouté. L'agitation s'est poursuivie 1 h. Le mélange a été acidifié avec HCl 0.05 N jusqu'à $\text{pH} = 5$. La phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 15 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec 20 mL d'eau, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acide acétique, d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:19:80 à 1:39:60). Un solide blanc (30 mg, 84%) a été obtenu.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.09 (brs, 1H), 4.44-4.42 (m, 2H), 3.12 (**ABX**, 1H, $J_{BA} = 14.5$ Hz, $J_{BX} = 8.0$ Hz), 3.02 (**ABX**, 1H, $J_{AB} = 14.5$ Hz, $J_{AX} = 5.5$ Hz), 2.74 (m, 1H), 1.67-1.50 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.41-1.25 (m, 4H), 0.91 (t, 3H, $J=7.0$ Hz). **IR** (NaCl) ν (cm^{-1}) 3337, 2956, 2929, 2859, 1706, 1504, 1367, 1165. **SMBR** (70 eV) m/z : 515 $[\text{MNH}_4]^+$ 459 $[\text{MNH}_4^+-\text{C}_4\text{H}_8]$. **SMHR** calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_1$ $[\text{MNH}_4]^+$: 515.0215, trouvée: 515.0226. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -45.9 ($c = 0.70$, CHCl_3).

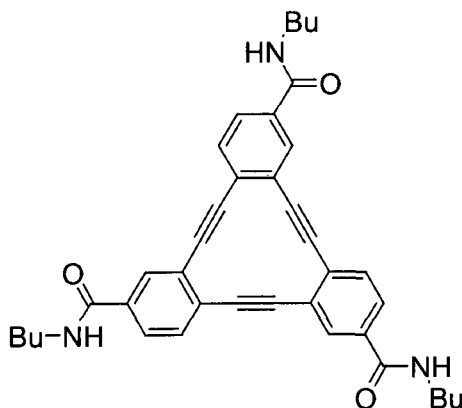
Tribenzocyclyne (196)



L'iodoalcyne **216** (75 mg, 116 μmol) a été dissous dans le CH_2Cl_2 (3 mL). Cette solution a été ajoutée très lentement (pendant 4 h) à un mélange de triéthylamine anhydre (2 mL), de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (3 mg, 4 μmol) et de CuI (2 mg, 8 μmol) sous atmosphère d'argon à 40 °C. Le solvant a été évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:9 à 4 :6). Un solide blanc (2 mg, 3%) a été obtenu.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.03 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$) 7.89 (dd, 1H, $J=8.0\text{Hz}$ et 2.0Hz) 7.45 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$) 4.39 (q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$) 1.42 (t, 6H, $J=7.0\text{Hz}$). **SMBR** (70 eV) m/z : 516 $[\text{M}]^+$. **SMHR** calculée pour $\text{C}_{33}\text{H}_{24}\text{O}_6$ $[\text{M}]^+$: 516.1573, trouvée: 516.1562. **Rf** = 0.15 (AcOEt/Hex 2:8).

Tribenzocyclyne (197)

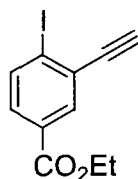


L'iodure **217** (100 mg, 306 μmol) a été dissous dans le CH_2Cl_2 (3 mL). Cette solution a été ajoutée très lentement (pendant 4 h) à un mélange de triéthylamine anhydre (4 mL), de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (6 mg, 9 μmol) et de CuI (2 mg, 8 μmol) sous atmosphère d'argon à 40 °C. Le solvant a été évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant

avec un mélange de MeOH et de CHCl₃ (0:1 à 5 :95). Une plaque préparative a aussi été nécessaire pour parvenir à une bonne séparation. Un solide orange (1 mg, 2%) a été obtenu. Un autre solide orange (1 mg, 1%) correspondant à **218** a aussi été isolé.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃/TFA 9:1) δ (ppm) 7.61 (d, 3H, *J*=2.0Hz) 7.52 (dd, 3H, *J*=8.0Hz et 2.0Hz) 7.32 (d, 3H, *J*=8.0Hz) 6.69 (br, 3H) 3.55-3.40 (m, 6H) 1.70-1.56 (m, 6H) 1.42 (m, 6H) 0.96 (t, 9H, *J*=7.5Hz). **CLHP-SM** *m/z* : 598 [MH]⁺. **Rf** = 0.25 (MeOH/CH₂Cl₂ 5:95).

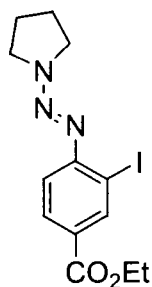
Alcyne (**199**)



L'alkyne protégé **209** (4.0 g, 8.8 mmol) a été dissous dans le CH₂Cl₂ (160 mL) sous atmosphère d'argon à 0 °C. Une solution de TBAF dans le THF (1 M, 10.5 mL, 10.5 mmol) a été ajoutée. Le mélange a été agité pendant 1 h. La phase organique a été lavée à l'eau (80 mL), filtrée sur coton et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1 :19 à 1 :9). Un solide orange (1.83 g, 69%) a été obtenu.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.12 (d, 1H, *J*=2.0Hz) 7.94 (d, 1H, *J*=8.5Hz) 7.65 (dd, 1H, *J*=8.5Hz et 2.0Hz) 4.37 (q, 2H, *J*=7.0Hz) 3.45 (s, 1H) 1.39 (t, 3H, *J*=7.0Hz). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 165.3, 139.1, 134.0, 130.5, 130.4, 129.2, 106.4, 84.4, 81.9, 61.5, 14.2. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 300 [M]⁺. **SMHR** calculée pour C₁₁H₉IO₂ [M]⁺: 299.9647, trouvée: 299.9642. **Rf** = 0.25 (AcOEt/Hex 1:9).

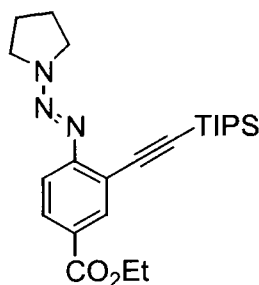
Triazène (207)



L'aniline **206** (20.0 g, 68.7 mmol) a été dissous dans un mélange de HCl conc. (22 mL) et d'eau (38 mL). La solution a été refroidie à 0 °C. Le NaNO₂ (5.76 g, 83.5 mmol) dissous dans l'eau (15 mL) a été ajouté goutte à goutte. Le mélange a été agité à cette température pendant 30 min. La solution résultante a été ajoutée à un mélange de K₂CO₃, (19.4 g, 140 mmol), pyrrolidine (15 mL) et H₂O (95 mL) sous une forte agitation mécanique. Le mélange réactionnel a été agité ainsi pendant 60 min. Un précipité se forme. Celui-ci a été filtré et lavé avec l'eau (50 mL) et l'éther (50 mL). Il a ensuite été placé sous pression réduite pour éliminer le solvant résiduel. Un solide beige (15.2 g, 59%) a été obtenu.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.51 (d, 1H, *J*=2.0Hz) 7.93 (dd, 1H, *J*=8.5Hz et 2.0Hz) 7.40 (d, 1H, *J*=8.5Hz) 4.35 (q, 2H, *J*=7.0Hz) 3.98 (t, 2H, *J*=6.0Hz) 3.77 (t, 2H, *J*=6.0Hz) 2.12-2.03 (m, 4H) 1.39 (t, 3H, *J*=7.0Hz). **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 2965, 1692, 1587, 1374, 1265, 1242, 1119, 1028, 768. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 373 [M]⁺. **SMHR** calculée pour C₁₃H₁₆N₃O₂I [M]⁺ : 373.0287, trouvée: 373.0281. **Rf** = 0.55 (AcOEt/Hex 4:6).

Triazène (208)

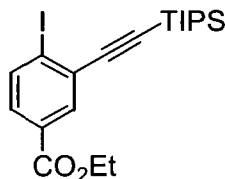


Le triazène **207** (10 g, 26.7 mmol) a été dissous dans la triéthylamine anhydre (200 mL) sous atmosphère d'argon. Le Pd(PPh₃)₂Cl₂ (650 mg, 0.92 mmol) et le CuI (350 mg, 1.84 mmol) ont été ajoutés et le mélange a été à nouveau purgé à l'argon. Le (*i*Pr)₃SiCCH (11.9 g, 65.2 mmol) a été ajouté.

Le mélange réactionnel a été agité à 40 °C pendant 3 h. Le solvant a été évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:9). Un solide brun chocolat (11.4 g, 99%) a été obtenu.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.15 (d, 1H, *J*=2.0Hz) 7.88 (dd, 1H, *J*=8.5Hz et 2.0Hz) 7.47 (d, 1H, *J*=8.5Hz) 4.36 (q, 2H, *J*=7.0Hz) 3.96 (t, 2H, *J*=6.0Hz) 3.72 (t, 2H, *J*=6.0Hz) 2.07-2.02 (m, 4H) 1.39 (t, 3H, *J*=7.0Hz) 1.14 (s, 21H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 166.1, 156.0, 135.5, 130.0, 126.2, 118.2, 116.5, 104.3, 95.0, 60.9, 51.3, 47.0, 24.0, 23.5, 18.8, 14.4, 11.3. **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 2942, 2864, 2154, 1718, 1596, 1414, 1388, 1311, 1265, 1241, 1114, 883, 771, 677. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 427 [M]⁺. **SMHR** calculée pour C₂₄H₃₇N₃O₂Si [M]⁺: 427.2655, trouvée: 427.2637. **Rf** = 0.25 (AcOEt/Hex 1:9).

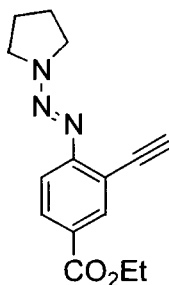
Iodure (209)



Le triazène **208** (7.1 g, 16.6 mmol) et le MeI (150 mL) ont été introduits dans un contenant hermétique résistant à la pression. Le récipient a été purgé à l'argon. Après avoir scellé le tout, le mélange réactionnel a été chauffé à 120 °C pendant 36 h. Le MeI a été évaporé sous la hotte 12 h avec un jet d'air. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (0 :1 à 1:9). Un solide blanc (6.6 g, 87%) a été obtenu.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.07 (d, 1H, *J*=2.0Hz) 7.91 (d, 1H, *J*=8.5Hz) 7.59 (dd, 1H, *J*=8.5Hz et 2.0Hz) 4.36 (q, 2H, *J*=7.0Hz) 1.39 (t, 3H, *J*=7.0Hz) 1.16 (s, 21H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 165.5, 139.0, 133.7, 130.5, 130.3, 129.7, 107.1, 107.0, 96.6, 61.4, 18.7, 14.3, 11.3. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 456 [M]⁺ 413 [M-C₃H₇]⁺. **SMHR** calculée pour C₂₀H₂₉IO₂Si [M]⁺: 456.0981, trouvée: 456.0989. Calculée pour C₁₇H₂₂IO₂Si [M-C₃H₇]⁺: 413.0434, trouvée: 413.0440. **Rf** = 0.45 (AcOEt/Hex 1:9).

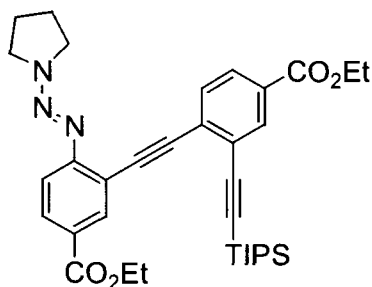
Alcyne (211)



L'alcyne protégé **208** (4.0 g, 9.4 mmol) a été dissous dans le CH_2Cl_2 (120 mL) sous atmosphère d'argon à 0 °C. Une solution de TBAF dans le THF (1 M, 11.2 mL, 11.2 mmol) a été ajoutée. Le mélange a été agité pendant 2.5 h. Comme la réaction n'était pas terminée par CCM, nous avons ajouté une solution de TBAF dans le THF (1M, 8.0 mL, 8.0 mmol). Le mélange a été agité pendant 1.5 h. La réaction n'était toujours pas complète, mais nous avons décidé quand même d'isoler le produit final désiré. La phase organique a donc été lavée à l'eau (80 mL), filtrée sur coton et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1 :19 à 1 :9). Un solide jaune (1.05 g, 42%) a été obtenu. Environ 1.8 g (4.2 mmol) de produit de départ a été récupéré. Le rendement corrigé de réaction est donc de 74%.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.18 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$) 7.92 (dd, 1H, $J=8.5\text{Hz}$ et 2.0Hz) 7.47 (d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$) 4.34 (q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$) 3.96 (t, 2H, $J=6.0\text{Hz}$) 3.76 (t, 2H, $J=6.0\text{Hz}$) 3.30 (s, 1H) 2.05-2.03 (m, 4H) 1.38 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 165.9, 156.3, 135.4, 130.6, 126.3, 116.64, 116.60, 81.5, 81.1, 60.9, 51.4, 47.0, 23.9, 23.5, 14.3. **SMBR** (70 eV) m/z : 271 $[\text{M}]^+$. **SMHR** calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$: 271.1321, trouvée: 271.1324. **Rf** = 0.15 (AcOEt/Hex 1:9).

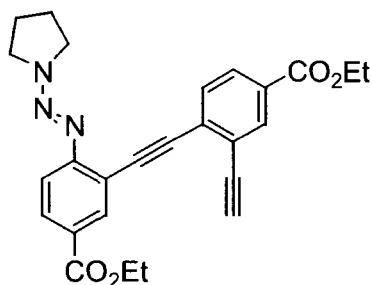
Alcyne protégé (212)



L'iodure **209** (1.3 g, 2.8 mmol) a été dissous dans la triéthylamine anhydre (20 mL) sous atmosphère d'argon. Le Pd(PPh₃)₂Cl₂ (68 mg, 0.097 mmol) et le CuI (36 mg, 0.191 mmol) ont été ajoutés et le mélange a été à nouveau purgé à l'argon. L'alcyne **211** (900 mg, 3.3 mmol) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité à 40 °C pendant 5 h. Le solvant a été évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:9). Un solide rougeâtre (964 mg, 58%) a été obtenu.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.20 (d, 1H, *J*=2.0Hz) 8.15 (d, 1H, *J*=2.0Hz) 7.94 (dd, 1H, *J*=8.5Hz et 2.0Hz) 7.90 (dd, 1H, *J*=8.0Hz et 2.0Hz) 7.56 (d, 1H, *J*=8.0Hz) 7.50 (d, 1H, *J*=8.5Hz) 4.37 (q, 2H, *J*=7.0Hz) 4.36 (q, 2H, *J*=7.0Hz) 3.94 (t, 2H, *J*=6.0Hz) 3.74 (t, 2H, *J*=6.0Hz) 2.01 (m, 4H) 1.38 (t, 6H, *J*=7.0Hz) 1.12 (s, 21H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 165.9, 165.5, 156.0, 134.5, 133.7, 132.2, 130.7, 129.4, 128.6, 126.2 (2C), 125.6, 117.3, 116.5, 104.4, 96.1, 94.2, 92.2, 61.3, 60.8, 51.3, 46.9, 23.9, 23.5, 18.7, 14.4, 14.3, 11.3. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 599 [M]⁺. **SMHR** calculée pour C₃₅H₄₅N₃O₄Si [M]⁺: 599.3179, trouvée: 599.3186. **Rf** = 0.15 (AcOEt/Hex 1:9).

Alcyne (213)

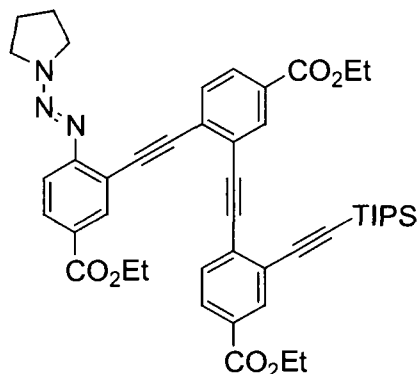


L'alcyne protégé **212** (700 mg, 1.2 mmol) a été dissous dans le CH₂Cl₂ (15 mL) sous atmosphère d'argon à 0 °C. Une solution de TBAF dans le THF (1 M, 1.4 mL, 1.4 mmol) a été ajoutée. Le mélange a été agité pendant 1 h. La phase organique a été lavée à l'eau (10 mL), filtrée sur coton et évaporée

sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1 :9 à 2 :8). Un solide jaune pâle (429 mg, 83%) a été obtenu.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.26 (d, 1H, *J*=2.0Hz) 8.19 (d, 1H, *J*=2.0Hz) 7.97 (dd, 1H, *J*=8.5Hz et 2.0Hz) 7.95 (dd, 1H, *J*=8.0Hz et 2.0Hz) 7.59 (d, 1H, *J*=8.0Hz) 7.51 (d, 1H, *J*=8.5Hz) 4.38 (q, 2H, *J*=7.0Hz) 4.37 (q, 2H, *J*=7.0Hz) 3.99 (brt, 2H, *J*=6.0Hz) 3.82 (brt, 2H, *J*=6.0Hz) 3.36 (s, 1H) 2.07 (m, 4H) 1.40 (t, 6H, *J*=7.0Hz). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 166.0, 165.4, 155.8, 135.2, 133.7, 132.0, 131.0, 130.8, 129.5, 129.2, 126.4, 124.4, 117.1, 116.8, 94.6, 91.7, 81.8, 81.6, 61.3, 60.9, 51.4, 47.1, 24.0, 23.5, 14.4, 14.3. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 443 [M]⁺. **SMHR** calculée pour C₂₆H₂₅N₃O₄ [M]⁺: 443.1845, trouvée: 443.1841. **Rf** = 0.15 (AcOEt/Hex 2:8) et 0.40 (AcOEt/Hex 3:7).

Triazène (214)

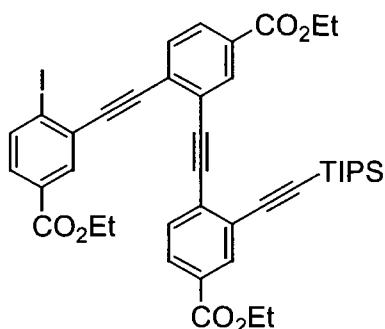


L'iodure **209** (824 mg, 1.81 mmol) a été dissous dans la triéthylamine anhydre (20 mL) sous atmosphère d'argon. Le Pd(PPh₃)₂Cl₂ (22 mg, 0.032 mmol) et le CuI (12 mg, 0.063 mmol) ont été ajoutés et le mélange a été à nouveau purgé à l'argon. L'alcyne **213** (370 mg, 0.84 mmol) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité à 40 °C pendant 3 h. Le solvant a été évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:19 à 15 :85). Un solide jaune (498 mg, 77%) a été obtenu.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.25 (d, 1H, *J*=2.0Hz) 8.21 (d, 1H, *J*=2.0Hz) 8.15 (d, 1H, *J*=2.0Hz) 8.01 (dd, 1H, *J*=8.0Hz et 2.0Hz) 7.97 (dd, 1H, *J*=8.5Hz et 2.0Hz) 7.83 (dd, 1H, *J*=8.0Hz et 2.0Hz) 7.63 (d, 1H, *J*=8.0Hz) 7.56 (d, 1H, *J*=8.0Hz) 7.50 (d, 1H, *J*=8.5Hz) 4.40 (q, 2H, *J*=7.0Hz) 4.38 (q, 2H, *J*=7.0Hz) 4.34 (q, 2H, *J*=7.0Hz) 3.80 (m, 2H) 3.65 (m, 2H) 1.90-1.86 (m, 4H) 1.41 (t, 6H,

$J=7.0\text{Hz}$) 1.40 (t, 6H, $J=7.0\text{Hz}$) 1.34 (t, 6H, $J=7.0\text{Hz}$) 1.15 (s, 21H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 165.9, 165.44, 165.36, 156.0, 134.8, 133.5, 133.1, 132.9, 132.7, 131.9, 131.1, 130.9, 129.8, 129.5, 129.4, 128.6, 126.4, 125.6, 125.2, 117.1, 117.0, 104.1, 96.5, 95.0, 94.3, 92.4, 92.0, 61.4, 61.3, 60.9, 51.2, 46.9, 23.8, 23.4, 18.7, 14.4 (2C), 14.3, 11.3. **Rf** = 0.50 (AcOEt/Hex 3:7).

Alcyne protégé (215)

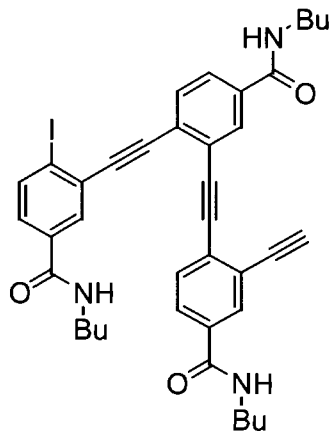


Le triazène **214** (450 mg, 0.58 mmol) et le MeI (120 mL) ont été introduits dans un contenant hermétique résistant à la pression. Le récipient a été purgé à l'argon. Après avoir scellé le tout, le mélange réactionnel a été chauffé à 110 °C pendant 48 h. Le MeI a été évaporé sous la hotte 12 h avec un jet d'air. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (2 :8). Un solide blanc (160 mg, 34%) a été obtenu.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.24 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$) 8.17 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$) 8.16 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$) 8.03 (dd, 1H, $J=8.0\text{Hz}$ et 2.0Hz) 7.95 (d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$) 7.92 (dd, 1H, $J=8.0\text{Hz}$ et 2.0Hz) 7.72 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$) 7.67 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$) 7.66 (dd, 1H, $J=8.5\text{Hz}$ et 2.0Hz) 4.41 (q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$) 4.39 (q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$) 4.35 (q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$) 1.42 (t, 6H, $J=7.0\text{Hz}$) 1.41 (t, 6H, $J=7.0\text{Hz}$) 1.33 (t, 6H, $J=7.0\text{Hz}$) 1.10 (s, 21H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 165.4, 165.3, 165.2, 139.2, 133.64, 133.57, 133.0, 132.6, 132.3, 130.5, 130.3, 130.11, 130.07, 129.8, 129.7, 129.4, 129.3, 128.7, 126.1, 125.4, 106.6, 104.1, 97.1, 96.8, 93.6, 92.6, 91.7, 61.43 (2C), 61.40, 18.6, 14.3 (2C), 14.2, 11.3. **SMBR** (70 eV) m/z : 800 $[\text{M}]^+$ 757 $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$. **SMHR** calculée pour $\text{C}_{39}\text{H}_{38}\text{IO}_6\text{Si}[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$: 757.1482, trouvée: 757.1490. **Rf** = 0.30 (AcOEt/Hex 2:8).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.89 (d, 1H, *J*=8.5Hz) 7.82 (d, 1H, *J*=2.0Hz) 7.40 (dd, 1H, *J*=8.5Hz et 2.0Hz) 6.29 (br, 1H) 3.45-3.38 (m, 2H) 3.43 (s, 1H) 1.63-1.53 (m, 2H) 1.45 (m, 2H) 0.94 (t, 3H, *J*=7.5Hz). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 165.9, 139.1, 134.7, 131.3, 129.1, 128.2, 104.1, 84.4, 81.9, 40.0, 31.6, 20.1, 13.8. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 327 [M]⁺. **SMHR** calculée pour C₁₃H₁₄NOI [M]⁺: 327.0120, trouvée: 327.0115. **Rf** = 0.15 (AcOEt/Hex 3:7).

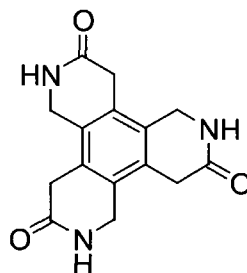
Iodoalcyne (**218**)



L'iodure **217** (100 mg, 306 μmol) a été dissous dans le CH₂Cl₂ (3 mL). Cette solution a été ajoutée très lentement (pendant 4 h) à un mélange de triéthylamine anhydre (4 mL), de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (6 mg, 9 μmol) et de CuI (2 mg, 8 μmol) sous atmosphère d'argon à 40 °C. Le solvant a été évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de MeOH et de CHCl₃ (0:1 à 5 :95). Une plaque préparative a aussi été nécessaire pour parvenir à une bonne séparation. Un solide orange (1 mg, 2%) correspondant au macrocycle **197** a été obtenu. Un autre solide orange (1 mg, 1%) correspondant à **218** a aussi été isolé.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.99 (d, 1H, *J*=8.5Hz) 7.94 (d, 1H, *J*=2.0Hz) 7.88 (d, 1H, *J*=2.0Hz) 7.86 (d, 1H, *J*=2.0Hz) 7.75-7.64 (m, 4H) 7.35 (dd, 1H, *J*=8.5Hz et 2.0Hz) 6.84 (br, 1H) 6.58 (br, 1H) 6.51 (br, 1H) 3.57-3.38 (m, 6H) 3.35 (s, 1H) 1.73-1.53 (m, 6H) 1.50-1.30 (m, 6H) 1.02-0.92 (m, 9H). **CLHP-SM** *m/z* : 726 [MH]⁺.

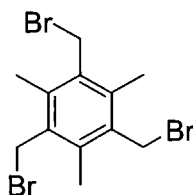
Trilactame (225)



Le tribromure **231** (883 mg, 1.54 mmol) a été dissous dans l'ammoniac liquide (60 mL). Le mélange a été agité pendant 2 h à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ puis l'ammoniac a été évaporé en laissant la solution revenir à température de la pièce. Le produit a été dissous dans le DMSO et le solvant a été évaporé lentement jusqu'à ce que le produit précipite. Le produit a été récupéré par filtration sous forme de solide amorphe brun. Le composé est insoluble dans la plupart des solvants organiques et seul l'analyse en spectroscopie RMN a été effectuée pour identifier la structure.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3/TFA 1:1) δ (ppm) 8.91 (s, 3H), 4.72 (s, 6H), 3.81 (s, 6H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3/TFA 1:1) δ (ppm) 174.0, 125.5, 124.8, 43.0, 30.0.

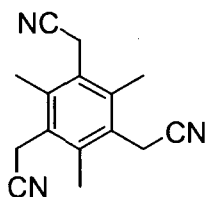
Tribromure (227)



Le mésitylène (19 mL, 0.15 mol), le paraformaldéhyde (21 g, 0.7 mol) et le bromure de potassium (96 g, 0.8 mol) ont été dissous dans l'acide acétique glacial (160 mL). Une solution d'acide acétique (74 mL) et d'acide sulfurique (74 mL) a été ajoutée goutte-à-goutte. Le mélange a été agité à $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 5.5 h et ensuite à température de la pièce pendant 12 h. Après ce temps, le mélange a été versé dans de l'eau (800 mL). Le solide qui a précipité a été filtré avant d'être purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de CH_2Cl_2 et d'hexanes (1:9). Un solide blanc (7.8 g, 13%) a été obtenu.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.60 (s, 6H) 2.49 (s, 9H). **Rf** = 0.4 (AcOEt/Hex 1:9).

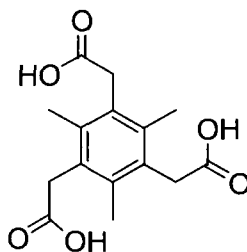
Trinitrile (228)



Le tribromure **227** (4.3 g, 10.8 mmol) a été dissous dans l'acétonitrile (400 mL). Le cyanure de triméthylsilyle (6.5 mL, 48.5 mmol) et le fluorure de tétrabutylammonium (48.5 mL, 1 M dans le THF, 48.5 mmol) ont été ajoutés. La solution a été agitée pendant 2 h 15 min. Le mélange a été concentré sous pression réduite et le résidu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'AcOEt et d'hexanes (1:1). Un solide blanc (1.0 g, 38%) a été obtenu.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.74 (s, 6H), 2.46 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 135.9, 127.7, 116.8, 19.1, 17.1. **Rf** = 0.2 (AcOEt/Hex 1:1).

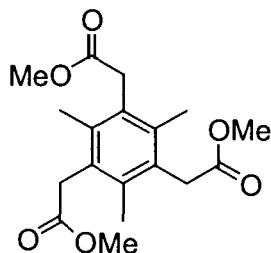
Triacide (229)



Le composé **228** (257 mg, 1.08 mmol) a été dissous dans de l'acide sulfurique 50% (30 mL). La solution a été chauffée à reflux 2 h. Du sulfate d'ammonium a été ajouté pour saturer la solution puis la solution a été extraite avec de l'AcOEt (3 x 30 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu a été dissous dans de l'acétate d'éthyle (15 mL) et extrait avec une solution saturée en bicarbonate de sodium (20 mL). La phase aqueuse a été acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 6 N jusqu'à un pH d'environ 3, puis extraite avec de l'AcOEt (3 x 15 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Un solide blanc (293 mg, 92%) a été obtenu.

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 3.76 (s, 6H), 2.27 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 174.2, 135.0, 130.2, 35.6, 15.8. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 294 [M]⁺. **SMHR** calculée pour C₁₅H₁₈O₆ [M]⁺: 294.1103, trouvée: 294.1098.

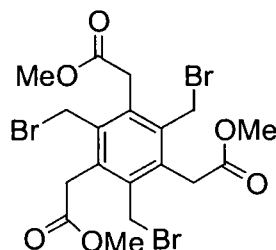
Triester (230)



Le triacide **229** (25 mg, 85 μmol) a été dissous dans du méthanol anhydre (5 mL) puis une solution de diazométhane 0.68 M dans l'éther a été ajoutée jusqu'à ce que la couleur jaune persiste. La solution a été agitée 1.5 h et évaporée sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'AcOEt et d'hexanes (3:7). Un solide blanc (24 mg, 84%) a été obtenu.

T_{fus} 141-143°C. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.77 (s, 6H), 3.68 (s, 9H), 2.28 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 172.0, 135.6, 130.1, 52.1, 36.4, 17.2. **IR** (KBr) ν (cm^{-1}) 2997, 2956, 1732, 1437, 1333, 1213, 1164, 990. **SMBR** (70 eV) m/z : 336 $[\text{M}]^+$. **SMHR** calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_6$ $[\text{M}]^+$: 336.1573, trouvée: 336.1571. **Rf** = 0.4 (AcOEt/Hex 3:7).

Tribromure (231)

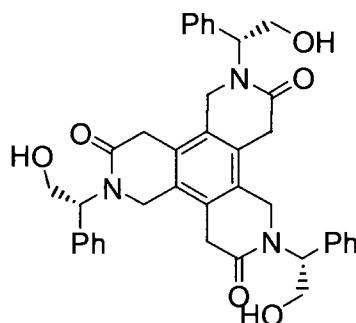


Le triester **230** (21 mg, 62 μmol) a été dissous dans le tétrachlorure de carbone (3 mL). Le *N*-bromosuccinimide (36 mg, 200 μmol) et le peroxyde de benzoyle (1 mg, 4.1 μmol) ont été ajoutés à la solution. Le mélange a été chauffé à reflux pendant 1.5 h. Le mélange a été filtré puis évaporé sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (3:7). Un solide blanc (36 mg, 100%) a été obtenu.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.69 (s, 6H), 3.99 (s, 6H), 3.74 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.2, 136.8, 135.2, 52.7, 35.1, 28.6. **IR** (NaCl) ν (cm^{-1}) 2953, 2360, 1733, 1434,

1330, 1264, 1209, 1169, 1012. **SMBR** (70 eV) m/z : 570 $[M]^+$ 491 $[M-^{79}Br]^+$. **SMHR** calculée pour $C_{18}H_{21}Br_3O_6$ $[M]^+$: 569.8888, trouvée: 569.8898. Calculée pour $C_{18}H_{21}Br_2O_6$ $[M-^{79}Br]^+$: 490.9705, trouvée: 490.9714. **Rf** = 0.4 (AcOEt/Hex 3:7).

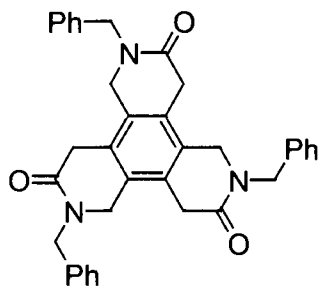
Trilactame (232)



À une solution du bromure **231** (146 mg, 0.25 mmol) dans l'EtOH (1 mL) a été ajouté le (R)-(-)-2-Phénylglycinol (105 mg, 0.76 mmol) et le K_2CO_3 (190 mg, 1.37 mmol). La solution a été agitée à température ambiante durant 48h et à reflux pendant 24h additionnelles. Le mélange réactionnel a été alors traité avec de l'eau (3 mL) et extrait avec le CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du $MgSO_4$, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de méthanol et de dichlorométhane (1:9). Un solide blanc (50 mg, 31%) a été obtenu.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.30-7.17 (m, 15H), 5.95 (dd, ABX , 3H, $J_{AX}=9.5Hz$, $J_{BX}=5.0Hz$), 4.60 (br, 3H), 4.37 (\underline{AB} , 3H, $J_{AB}=16.0$ Hz), 4.20-4.02 (m, 6H), 3.99 (\underline{AB} , 3H, $J_{AB}=16.0Hz$), 3.35 (\underline{AB} , 3H, $J_{AB}=19.5Hz$), 3.20 (\underline{AB} , 3H, $J_{AB}=19.5Hz$). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 169.0, 136.3, 128.9, 128.1, 127.4, 126.7, 126.4, 60.4, 57.1, 42.6, 33.4. **IR** (NaCl) ν (cm^{-1}) 3364, 2883, 1651, 1633, 1496, 1454, 1065, 701. **SMBR** (70 eV) m/z : 627 $[M-H_2O]^+$. **SMHR** calculée pour $C_{39}H_{37}N_3O_5$ $[M-H_2O]^+$: 627.2733, trouvée: 627.2751. **Rf** = 0.15 (MeOH/ CH_2Cl_2 , 1 :9).

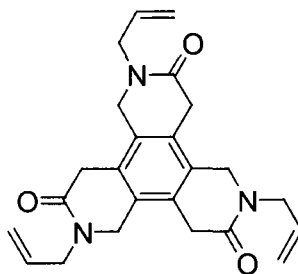
Trilactame (233)



À une solution du bromure **231** (50 mg, 0.087 mmol) dans l'EtOH (1.5 mL) et le THF (0.5 mL) a été ajouté la benzylamine (50 μ L, 0.45 mmol) et le K₂CO₃ (60 mg, 0.43 mmol). La solution a été agitée à température ambiante durant 24 h et à reflux pendant 24 h additionnelles. Le mélange réactionnel a été alors traité avec une solution aqueuse de HCl 0.5 M (6 mL) et extrait avec le CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Les fractions organiques ont été combinées, filtrées sur du coton et évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de méthanol et d'acétate d'éthyle (0 :1 à 1 : 19). Un solide blanc (21 mg, 43%) a été obtenu.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.35-7.25 (m, 15H), 4.76 (s, 6H), 4.28 (s, 6H), 3.41 (s, 6H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 165.6, 135.9, 128.9, 128.2, 127.9, 126.6, 125.8, 50.0, 47.5, 32.8. **SMBR** (70 eV) m/z : 555 [M]⁺. **SMHR** calculée pour C₃₆H₃₃N₃O₃ [M]⁺: 555.2522, trouvée: 555.2518. **Rf** = 0.15 (AcOEt).

Trilactame (234)

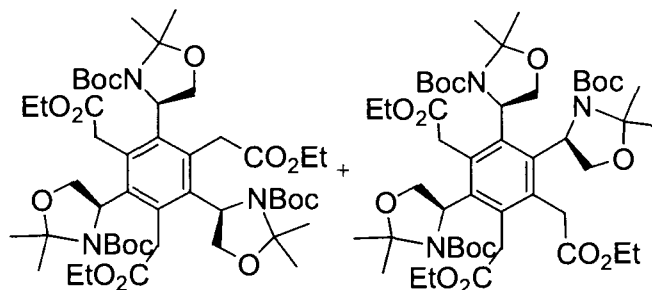


À une solution du bromure **231** (178 mg, 0.311 mmol) dans l'EtOH (1.0 mL) et le THF (0.5 mL) a été ajouté le 3-amino-1-propène (465 μ L, 6.21 mmol) et le K₂CO₃ (214 mg, 1.55 mmol). La solution a été agitée à température ambiante durant 8 h et à reflux pendant 12 h additionnelles. Le mélange réactionnel a été alors traité avec de l'eau (5 mL) et extrait avec le CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Les fractions organiques ont été combinées, filtrées sur du coton et évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu a été

purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de méthanol et d'acétate d'éthyle (1: 9). Un solide blanc (50 mg, 40%) a été obtenu.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.81-5.70 (m, 3H), 5.26-5.19 (m, 6H) 4.36 (s, 6H), 4.17 (d, 6H, *J*=6.0Hz) 3.49 (s, 6H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 166.4, 131.8, 126.9, 126.1, 118.7, 49.2, 47.5, 33.0. **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 2894, 1640, 1509, 1455, 1416, 1337, 1300, 1266, 1197, 991, 925 **SMBR** (70 eV) *m/z* : 405 [M]⁺. **SMHR** calculée pour C₂₄H₂₇N₃O₃ [M]⁺ : 405.2052, trouvée: 405.2044. **Rf** = 0.15 (MeOH/AcOEt 15 :85). **DIFFRACTION DES RAYONS X** (voir ANNEXE 3).

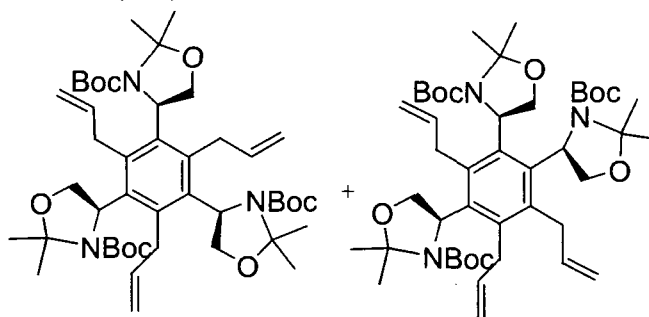
Adduits de la cyclotrimérisation (245)



À une solution de l'alcyne **70** (140 mg, 0.45 mmol) dans le toluène (1.5 mL) a été additionné le Co₂(CO)₈ (17 mg, 0.05 mmol). On a purgé le système quelques minutes à l'azote. Le mélange a été porté à reflux durant 2 h. Le solvant a été évaporé et le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (2:8). Une huile incolore (11 mg, 8%) a été obtenue.

CLHP-SM *m/z* : 934.4 [MH]⁺ 890.4 [MH-CO₂]⁺ 834.3 [MH-C₅H₈O₂]⁺. **Rf** = 0.4 (AcOEt/Hex 3:7).

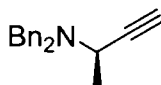
Adduits de la cyclotrimérisation (246)



À une solution de l'alcyne **74** (92 mg, 0.35 mmol) dans le toluène (1.5 mL) a été additionné le $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (14 mg, 0.04 mmol). On a purgé le système quelques minutes à l'azote. Le mélange a été porté à reflux durant 3 h. Le solvant a été évaporé et le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:19 à 1:9). Une huile incolore (14 mg, 12%) a été obtenue.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.20-6.00 (m, 3H) 5.40-4.90 (m, 9H) 4.60-3.50 (m, 12H) 1.90-1.05 (m, 45H). **SMBR** (70 eV) m/z : 813 $[\text{MNH}_4]^+$ 796 $[\text{MH}]^+$. **SMHR** m/z calculée pour $\text{C}_{45}\text{H}_{70}\text{N}_3\text{O}_9$ $[\text{MH}]^+$: 796.5112, trouvée: 796.5093. **Rf** = 0.3 (AcOEt/Hex 2:8).

Alcyne (249)



L'aldéhyde **248**²⁵⁹ (2.76 g, 10.9 mmol) et le diméthyl 1-diazo-2-oxopropyl phosphonate (3.14 g, 16.3 mmol) ont été dissous dans le méthanol (50 mL) à 0 °C. Le K_2CO_3 (3.01 g, 21.8 mmol) a été ajouté en une seule portion. Le mélange réactionnel a été agité pendant 1 h à 0 °C et pendant 12 h à température ambiante. La solution résultante a été traitée avec une solution aqueuse saturée de NH_4Cl (40 mL). Le mélange a été filtré et le méthanol a été évaporé sous vide. L'AcOEt (50 mL) et l'eau (20 mL) ont été ajoutés. La phase aqueuse a été extraite avec l'AcOEt (3 x 50 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec l'eau (50 mL), séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (2: 98). Une huile incolore (2.28 g, 84%) a été obtenue.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.43-7.22 (m, 10H) 3.85 (AB, 2H, *J*=14.0Hz) 3.60 (qd, 1H, *J*=7.0Hz, 2.0Hz) 3.44 (AB, 2H, *J*=14.0Hz) 2.33 (d, 1H, *J*=2.0Hz) 1.37 (d, 3H, *J*=7.0Hz). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 139.8, 128.7, 128.3, 126.9, 82.8, 72.0, 54.6, 46.5, 20.1. **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 3297, 3028, 2979, 2834, 1603, 1494. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 249 [M]⁺. **SMHR** calculée pour C₁₈H₁₉N [M]⁺: 249.1517, trouvée: 249.1521. **Rf** = 0.65 (AcOEt/Hex 1 :9).

Ester (250)



L'alcyne **249** (325 mg, 1.31 mmol) a été dissoute dans le THF (2 mL) à -40 °C sous atmosphère d'argon. Une solution de *n*-BuLi (1.6 M dans l'hexanes, 873 µL, 1.40 mmol) a été ajoutée. Le mélange réactionnel a été agité 1 h à -40 °C avant l'ajout de BF₃OEt₂ (281 µL, 2.22 mmol). Le mélange réactionnel a été agité 1h à -40 °C. Le diazoacétate d'éthyle (116 µL, 1.10 mmol) a été ajouté sur 1h. Le mélange réactionnel a été agité 2 h à -40 °C. De l'eau (10 mL) a alors été ajouté et le mélange a été agité 12 h à température ambiante. La phase aqueuse a été extraite avec de l'AcOEt (3 × 25 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange AcOEt/H (2 :98 à 1:19). Une huile incolore (15 mg, 4%) a été obtenue. On retrouve un peu d'allène comme impureté (<15%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.43-7.22 (m, 10H) 4.25 (q, 2H, *J*=7.0Hz), 3.81 (AB, 2H, *J*=14.0Hz) 3.60 (qd, 1H, *J*=7.0Hz, 2.0Hz) 3.44 (AB, 2H, *J*=14.0Hz) 3.38 (s, 2H) 1.35 (m, 6H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 168.1, 140.0, 128.7, 128.2, 126.8, 82.4, 75.8, 61.5, 54.6, 46.7, 26.2, 20.1, 14.2. **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 3028, 2978, 2933, 1748, 1557, 698. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 335 [M]⁺. **SMHR** calculée pour C₂₂H₂₅NO₂ [M]⁺: 335.1885, trouvée: 335.1880. **Rf** = 0.40 (AcOEt/Hex 1 :9).

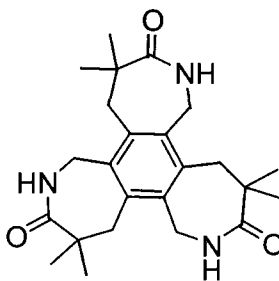
Acétal (251)



À une solution de l'alcyne **249** (294 mg, 1.2 mmol) dans le THF (0.6 mL) a été additionné le *n*-BuLi (2.5 M dans l'hexanes, 480 μ L, 1.2 mmol) à -78 °C. On a agité le mélange pendant 30 min à température ambiante et on a ajouté le 2-Bromo-1,1-diéthoxyéthane (186 μ L, 1.2 mmol) dissous dans le dioxane (1 mL). On a distillé le THF et l'hexane et la solution résultante a été portée à reflux pendant 12 h. Après refroidissement, le mélange a été traité avec de l'eau (3 mL). La phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (4×15 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (2:98). Une huile incolore (170 mg, 40%) a été obtenue.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.45-7.24 (m, 10H) 4.77 (t, 1H, $J=5.0\text{Hz}$) 3.85 (AB, 2H, $J=15.0\text{Hz}$) 3.78 (q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$) 3.66 (q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$) 3.66-3.60 (m, 1H) 3.48 (AB, 2H, $J=15.0\text{Hz}$) 2.67 (dd, 2H, $J=5.0\text{Hz}$, 1.0Hz) 1.47-1.30 (m, 9H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 140.1, 128.7, 128.2, 126.8, 101.3, 80.4, 79.7, 61.7, 54.7, 46.8, 25.0, 20.4, 15.4. **IR** (NaCl) ν (cm^{-1}) 3028, 2976, 2834, 1603, 1494, 699. **SMBR** (70 eV) m/z : 365 $[\text{M}]^+$ 350 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$. **SMHR** calculée pour $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_2$ $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$: 350.2120, trouvée: 350.2130. **Rf** = 0.25 (AcOEt/Hex 1 :19).

Trilactame (254)



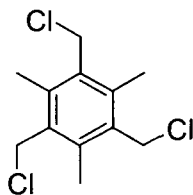
Le triazoture **260** (776 mg, 1.33 mmol) a été dissous dans le THF anhydre (100 mL) sous atmosphère d'argon. La tributylphosphine (1180 μ L, 4.78 mmol) a été ajouté puis le mélange a été agité pendant 6 h. L'ajout d'eau (20 mL) et l'agitation de la solution durant 40 h a conduit à une suspension blanche qui a été évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur

colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane, d'acétate d'éthyle, de méthanol et d'acide acétique (42: 14 : 4 :1). Un solide blanc (320 mg, 59%) a été obtenu.

T_{fus} bruni à partir de 200 °C et fond au delà de 275 °C. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3/TFA 2:1) δ (ppm) 10.03 (m, 3H), 4.84 (d, 6H, $J=4.9\text{Hz}$), 3.26 (s, 6H), 1.34 (s, 18H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3/TFA 2:1) δ (ppm) 183.7, 137.2, 135.2, 42.8, 41.5, 37.5, 26.5. **IR** (NaCl) ν (cm^{-1}) 3271, 3192, 2954, 1640, 1485, 1416, 1309, 832, 708. **SMBR** (70 eV) m/z : 411 $[\text{M}]^+$. **SMHR** calculée pour $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$: 411.2522, trouvée: 411.2516. **Rf** = 0.15 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}/\text{MeOH}/\text{AcOH}$ 42:14 :4 :1).

Pour les expériences d'encapsulation, nous avons utilisé un bain à ultrason pour dissoudre le composé **254** et le $\text{Et}_4\text{N}^+\text{PF}_6^-$ dans le CHCl_3 . De l'acétonitrile (ou du MeOH) a ensuite été ajouté pour diluer la solution aux concentrations désirées.

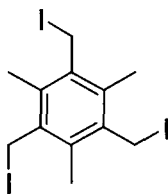
Trichlorure (255)



À une solution du mésitylène (2 mL, 14.4 mmol) dans le CH_2Cl_2 (40 mL) à 0 °C a été additionné le chlorométhyl méthyl éther (11 mL, 144 mmol). On a ajouté ensuite tranquillement le SnCl_4 (15 mL, 130 mmol) et on a agité 3 h avant de traiter la solution avec de la glace. Le mélange a été agité jusqu'à ce que sa couleur passe du brun au vert. On a alors extrait la phase aqueuse avec du CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) en prenant soin de mettre de côté l'huile verte dense qui se trouve au fond de l'ampoule à décanter. Les fractions organiques ont été combinées, filtrées sur du coton et évaporées sous pression réduite. Un solide blanc (3.8 g, 100%) a été obtenu.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.70 (s, 6H), 2.52 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 138.0, 133.2, 41.6, 15.4. **SMBR** (70 eV) m/z : 264 $[\text{M}]^+$. **SMHR** calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{Cl}_3$ $[\text{M}]^+$: 264.0239, trouvée: 264.0231. **Rf** = 0.3 (AcOEt/Hex 5:95).

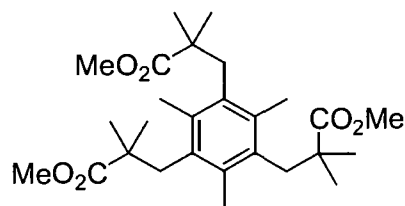
Triiodure (256)



À une solution du trichlorure **255** (212 mg, 0,798 mmol) dans l'acétone (30 mL) à température ambiante a été additionné le NaI (840 mg, 5,60 mmol). Le mélange a été agité 13 h à l'abri de la lumière et évaporé sous pression réduite. Le résidu a été dissous dans le CH₂Cl₂ et filtré sur un pad de silice (lavage au CH₂Cl₂). La phase organique ainsi récupérée a été évaporée sous pression réduite et le solide blanchâtre (431 mg, 100%) obtenu a été utilisé directement sans autre purification pour l'étape subséquente.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.44 (s, 6H), 2.28 (s, 9H). **SMBR** (70 eV) *m/z* : 540 [M]⁺ 413 [M-I]⁺. **SMHR** calculée pour C₁₂H₁₅I₃ [M]⁺: 539.8308, trouvée: 539.8321. **Rf** = 0.3 (AcOEt/Hex 5:95).

Triester (258)

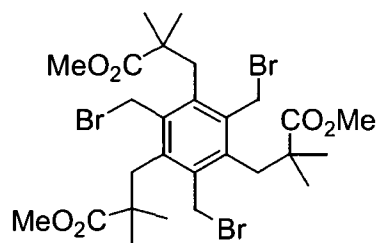


À une solution de diisopropylamine (414 μL, 2,95 mmol) dans le THF (5 mL) à -78 °C a été additionné une solution 1.6 M de nBuLi dans l'hexane (1.8 mL, 2.87 mmol). Le mélange a été agité à 0 °C pendant 15 min. On ajoute ensuite tranquillement (0,15 mL/min) à -78 °C une solution d'isobutyrate de méthyle (301 μL, 2.63 mmol) dissous dans le THF (5 mL). Le mélange a été agité de nouveau à 0 °C pendant 30 min. Finalement, on ajoute lentement (0,3 mL/min) à -78 °C une solution du triiodure **256** (431 mg, 0.798 mmol) dissous dans le THF (10 mL). Le mélange résultant a été agité pendant 60 min à -78°C pour ensuite être filtré sur un pad de silice (lavage à l'éther) et être évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et de pentane (1:4). Une huile incolore (133 mg, 36%) a été obtenue.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.64 (s, 9H) 3.13 (s, 6H) 2.16 (s, 9H) 1.12 (s, 18H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 179.0, 135.5, 133.8, 51.9, 43.6, 38.5, 25.6, 19.3. **IR** (NaCl) ν

(cm^{-1}) 2976, 1737, 1728, 1470, 1253, 1191, 1129. **SMBR** (70 eV) m/z : 462 $[\text{M}]^+$. **SMHR** calculée pour $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_6$ $[\text{M}]^+$: 462.2981, trouvée: 462.2970. **Rf** = 0.25 (éther/pentane 1:4).

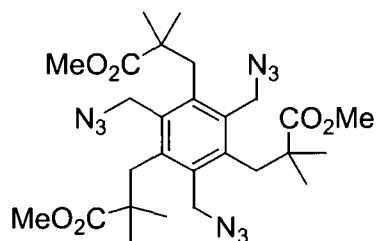
Tribromure (259)



Le triester **258** (1.95 g, 4.22 mmol) a été dissous dans le tétrachlorure de carbone (40 mL). Le *N*-bromosuccinimide (2.78 g, 15.6 mmol) et le peroxyde de benzoyle (5 mg) ont été ajoutés à la solution. Le mélange a été chauffé à reflux pendant 17 h pour être ensuite évaporé sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et de pentane (1:4). Un solide blanc cristallin (2.86 g, 97%) a été obtenu.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.59 (s, 6H), 3.66 (s, 9H), 3.29 (s, 6H), 1.24 (s, 18H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 177.7, 138.3, 137.6, 52.2, 43.3, 37.5, 30.4, 26.1. **IR** (NaCl) ν (cm^{-1}) 2976, 1728, 1470, 1206, 1130, 668. **SMBR** (70 eV) m/z : 696 $[\text{M}]^+$ 617 $[\text{M}-^{79}\text{Br}]^+$. **SMHR** calculée pour $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{Br}_3\text{O}_6$ $[\text{M}]^+$: 696.0297, trouvée: 696.0302. **Rf** = 0.2 (éther/pentane 3:7). **DIFFRACTION DES RAYONS X** (voir ANNEXE 3).

Triazoture (260)

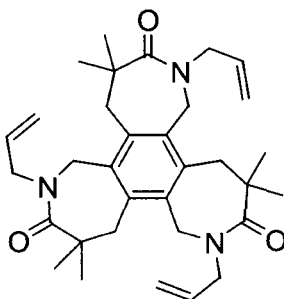


Le tribromure **259** (1.14 g, 1.63 mmol) a été dissous dans le DMF (25 mL). L'azidure de sodium (477 mg, 7.34 mmol) a été ajouté puis le mélange a été agité pendant 48 h. La solution a été évaporée sous pression réduite ($T < 45$ °C). Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de

gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexanes (3:7). Un solide blanc (918 mg, 96%) a été obtenu.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.50 (s, 6H), 3.67 (s, 9H), 3.31 (s, 6H), 1.18 (s, 18H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 177.6, 138.5, 135.2, 52.3, 49.0, 43.9, 37.2, 25.7. **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 2976, 2095, 1728, 1471, 1253, 1221, 1130. **SMBR** (70 eV) *m/z*: 603 [MNH₄]⁺. **SMHR** calculée pour C₂₇H₃₉N₉O₆ [MNH₄]⁺: 603.3367, trouvée: 603.3360. **Rf** = 0.15 (éther/pentane 3:7).

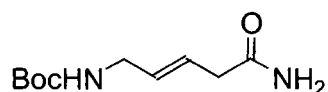
Trilactame protégé (266)



À une solution du bromure **259** (160 mg, 0.229 mmol) dans l'EtOH (1.0 mL) et le THF (0.5 mL) a été ajouté le 3-amino-1-propène (80 µL, 1.07 mmol) et le K₂CO₃ (168 mg, 1.21 mmol). La solution a été agitée à température ambiante durant 72 h. De l'EtOH (10 mL) et du THF (10 mL) ont été ajoutés. Le mélange a été porté à reflux pendant 12 h additionnelles. Les solvants ont été évaporés sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec de l'éther. Un solide blanc (50 mg, 41%) a été obtenu.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.85 (m, ABX, 3H), 5.26 (ABX, 3H, *J*_{AX}=11Hz, *J*_{AB}=1.25Hz), 5.25 (ABX, 3H, *J*_{BX}=16,25Hz, *J*_{AB}=1.25Hz), 4.49 (s, 6H), 4.17 (d, 6H, *J*=6.0Hz), 3.09 (s, 6H), 1.21 (s, 18H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 175.9, 137.2, 134.9, 134.1, 117.5, 52.7, 46.4, 44.7, 39.8, 28.9. **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 2983, 2954, 2863, 1614, 1475, 1410, 1225, 920. **SMBR** (70 eV) *m/z*: 531 [M]⁺ 490 [M-C₃H₅]⁺. **SMHR** calculée pour C₃₃H₄₅N₃O₃ [M]⁺: 531.3461, trouvée: 531.3472. **Rf** = 0.15 (Éther). **DIFFRACTION DES RAYONS X** (voir ANNEXE 3).

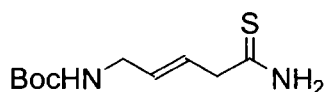
Amide (296)



Une solution aqueuse de NH_4OH (14.8 N, 1 mL, 14.8 mmol) a été ajoutée à une solution de l'ester de Pfp **5** (1.14 g, 3.0 mmol) dans le THF (6 mL). Le mélange réactionnel a été agité pendant 45 min à température ambiante avant d'être évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de méthanol et de chloroforme (0:1 à 1:19). Un solide blanc (543 mg, 85%) a été obtenu.

T_{fus} 136-137°C. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.96 (br, 1H), 5.79-5.58 (m, 2H), 5.65 (br, 1H), 4.79 (br, 1H), 3.71 (brd, 2H, 5.0 Hz), 2.99 (d, 2H, $J=7.0$ Hz), 1.43 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 173.5, 155.9, 132.1, 124.5, 79.6, 42.3, 39.2, 28.3. **IR** (NaCl) ν (cm^{-1}) 3393, 3351, 3202, 2970, 1682, 1651, 1527, 1262, 1171, 972. **SMBR** (70 eV) m/z : 158 $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$. **SMHR** calculée pour $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$: 158.0691, trouvée: 158.0697. **Rf** = 0.15 (MeOH: CHCl_3 1:19).

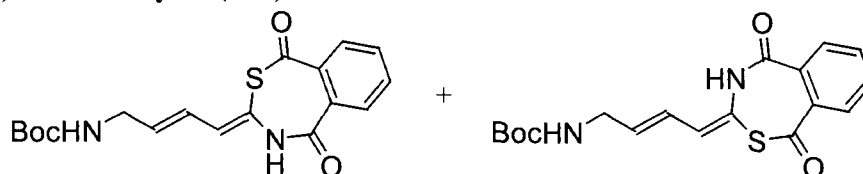
Thioamide (297)



À une solution de l'amide **296** (214 mg, 1.0 mmol) dans le THF (3 mL) a été ajouté, par petites portions, le réactif de Lawesson (210 mg, 0.52 mmol). Après 5 min d'agitation, la suspension blanche obtenue s'est transformée en une solution jaune limpide. Le mélange réactionnel a été agité pendant 13 h à température ambiante avant d'être évaporé sous pression réduite. Le résidu brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de méthanol et de chloroforme (0:1 à 1:29). Une huile incolore (202 mg, 88%) a été obtenue.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.25 (br, 1H), 7.84 (br, 1H), 5.72-5.52 (m, 2H), 5.06 (br, 1H), 3.64 (brd, 2H, $J=4.5$ Hz), 3.39 (d, 2H, $J=6.5$ Hz), 1.36 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 207.1, 156.2, 132.4, 125.5, 79.7, 48.0, 42.3, 28.4. **IR** (NaCl) ν (cm^{-1}) 3312, 3187, 3004, 2977, 2931, 1690, 1632, 1515, 1429, 1515, 1429, 1366, 1250, 1167, 970. **SMBR** (70 eV) m/z : 230 $[\text{M}]^+$ 174 $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$. **SMHR** calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}]^+$: 230.1089, trouvée: 230.1086. **Rf** = 0.30 (MeOH: CHCl_3 1:19).

Hétérocycle (299) et hétérocycle (300)



À une solution du thioamide **297** (180 mg, 0.78 mmol) dans le THF (3 mL) à 0 °C a été ajouté le K₂CO₃ (258 mg, 1.87 mmol) et ensuite le dichlorure de phthaloyle (190 mg, 0.936 mmol) goutte à goutte. Le mélange réactionnel a été agité pendant 2 h à cette température avant d'être évaporé sous pression réduite. Le résidu brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexanes (2:1 à 19:1). Un solide blanc (30 mg, 11%) correspondant à **300** a été obtenu. Un deuxième solide blanc (124 mg, 44%) correspondant à **299** a aussi été isolé. Ce dernier composé a été recristallisé par diffusion de pentane dans un mélange MeOH/éther.

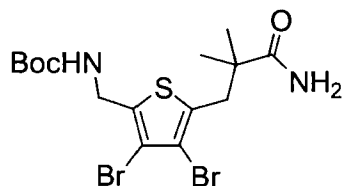
Hétérocycle **299**:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.14 (br, 1H), 7.78 (dd, 1H, *J*=8.0Hz, *J*=1.0Hz), 7.67-7.55 (m, 3H), 6.56 (d, 1H, *J*=11.0Hz) 6.39 (dd, 1H, *J*=15.0Hz, 11.0Hz) 5.91 (dt, 1H, *J*=15.0Hz, 5.5Hz) 4.73 (br, 1H) 3.79 (m, 2H) 1.42 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 194.5, 170.1, 155.7, 139.43, 139.35, 138.9, 135.1, 132.8, 131.6, 130.0, 128.1, 125.2, 121.3, 79.9, 42.2, 28.3. **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 3400-2800, 2978, 1666, 1514, 1366, 1267, 1168, 755. **SMBR** (70 eV) *m/z* : 360 [M]⁺ 358 [M-H₂]⁺ **SMHR** calculée pour C₁₈H₁₈N₂O₄S [M-H₂]⁺: 358.0987, trouvée: 358.0981. **Rf** = 0.40 (Éther). **DIFFRACTION DES RAYONS X** (voir ANNEXE 3).

Hétérocycle **300**:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.52 (br, 1H), 7.78 (dd, 1H, *J*=8.0Hz, *J*=1.0Hz), 7.67-7.55 (m, 3H), 6.56 (d, 1H, *J*=11.0Hz) 6.39 (dd, 1H, *J*=15.0Hz, 11.0Hz) 5.91 (dt, 1H, *J*=15.0Hz, 5.5Hz) 4.73 (br, 1H) 3.79 (m, 2H) 1.42 (s, 9H). **SMBR** (70 eV) *m/z* : 358 [M-H₂]⁺. **SMHR** calculée pour C₁₈H₁₈N₂O₄S [M-H₂]⁺: 358.0987, trouvée: 358.0981. **Rf** = 0.55 (Éther).

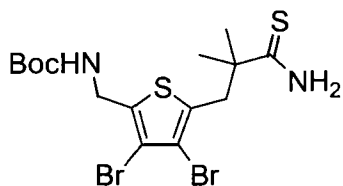
Amide (301)



Une solution aqueuse de NH_4OH (14.8 N, 1 mL, 14.8 mmol) a été ajoutée à une solution de l'ester de Pfp **169** (450 mg, 0.71 mmol) dans le THF (6 mL). Le mélange réactionnel a été agité pendant 45 min à température ambiante avant d'être évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de méthanol et de dichlorométhane (1:99 à 1:29). Un solide blanc (332 mg, 100%) a été obtenu.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.80 (br, 1H) 5.76 (br, 1H) 5.03 (t, 1H, $J=6.0\text{Hz}$), 4.39 (d, 2H, $J=6.0\text{Hz}$) 3.15 (s, 2H), 1.43 (s, 9H) 1.26 (s, 6H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 179.5, 155.5, 136.3, 134.9, 114.1, 111.3, 80.1, 44.3, 40.2, 39.8, 28.3, 25.4. **IR** (NaCl) ν (cm^{-1}) 3339, 2973, 2929, 1698, 1661, 1506, 1366, 1250, 1167, 1023, 941, 862, 732. **SMBR** (70 eV) m/z : 468 $[\text{M}]^+$. **SMHR** calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}]^+$: 467.9718, trouvée: 467.9727. **Rf** = 0.40 (MeOH/ CH_2Cl_2 1:19).

Thioamide (302)

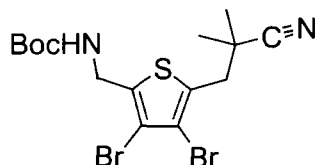


À une solution de l'amide **301** (330 mg, 0.70 mmol) dans le THF (3 mL) a été ajouté, par petites portions, le réactif de Lawesson (156 mg, 0.39 mmol). Le mélange réactionnel a été agité pendant 20 h à température ambiante avant d'être évaporé sous pression réduite. Le résidu brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de méthanol et de dichlorométhane (0:1 à 1:99). Un solide blanc (219 mg, 64%) a été obtenu.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.83 (br, 1H) 7.14 (br, 1H) 4.94 (br, 1H), 4.35 (d, 2H, $J=6.0\text{Hz}$) 3.43 (s, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.40 (s, 6H). **IR** (NaCl) ν (cm^{-1}) 3320, 3193, 2974, 1694, 1634, 1504, 1366, 1249, 1163, 906, 733. **SMBR** (70 eV) m/z : 411 $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9\text{O}]^+$ 405 $[\text{M}-\text{Br}]^+$. **SMHR** calculée pour

$C_{11}H_{13}Br_2N_2OS_2 [M-C_4H_9O]^+$: 410.8836, trouvée: 410.8842. Calculée pour $C_{15}H_{22}BrN_2O_2S_2 [M-Br]^+$: 405.0306, trouvée: 405.0311. **Rf** = 0.30 (MeOH/CH₂Cl₂ 1: 199).

Nitrile (304)



À une solution du thioamide **302** (129 mg, 0.27 mmol) dans le THF (2 mL) à 0 °C a été ajouté le K₂CO₃ (66 mg, 0.48 mmol) et ensuite le dichlorure de phthaloyle (64 mg, 0.32 mmol) goutte à goutte. Le mélange réactionnel a été agité pendant 2 h à cette température avant d'être filtré sur une couche de silice (élué avec l'éther) et évaporé sous pression réduite. Le résidu brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexanes (1:3 à 1:2). Un solide blanc (57 mg, 48%) a été obtenu.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.06 (br, 1H), 4.44 (d, 2H, *J*=6.0Hz) 3.11 (s, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.42 (s, 6H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 155.5, 137.4, 131.8, 124.2, 115.3, 111.8, 80.3, 40.7, 39.9, 33.9, 28.3, 26.3. **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹) 3346, 2978, 2933, 2236, 1773, 1715, 1698, 1506, 1367, 1276, 1250, 1167, 1047, 1026, 940, 863. **SMBR** (70 eV) *m/z*: 470 [MNH₄]⁺ 451 [MH]⁺. **SMHR** calculée pour C₁₅H₂₁Br₂N₂O₂S [MH]⁺: 450.9690, trouvée: 450.9699. **Rf** = 0.15 (Éther/Hex 1: 3). **DIFFRACTION DES RAYONS X** (voir ANNEXE 3).

RÉFÉRENCES ET NOTES

- ¹ Encyclopédie Wikipédia, mot clé : «nanotechnology», janvier 2008.
- ² Discours de Feynman traduit de façon abrégée par Gérard Tourillon lors de la journée nanosciences à Grenoble (février 2002).
- ³ Hahn, H. *Adv. Eng. Mater.* **2003**, *5*, 277-284.
- ⁴ *Les insectes du Québec*; Dubuc, Y. Broquet Inc. Québec, 2005, 432 pages.
- ⁵ Encyclopédie Microsoft Encarta, mot clé : «gecko», 1997.
- ⁶ Patankar, N. A. *Langmuir* **2004**, *20*, 8209-8213.
- ⁷ Dictionnaire Wiktionnaire (photographe : Luc Viatour, Belgique), mot clé : «paon du jour», février 2008.
- ⁸ Rao C. N. R.; Cheetham, A. K. *J. Mater. Chem.* **2001**, *11*, 2887-2894.
- ⁹ Conseil de la science et de la technologie, Gouvernement du Québec, février 2008.
- ¹⁰ (a) Brillouët, M. *C. R. Physique* **2006**, *7*, 837-840. (b) Chen, Y.; Pépin, L. *Electrophoresis* **2001**, *22*, 187-207.
- ¹¹ (a) Tu, R. S.; Tirrell, M. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2004**, *56*, 1537-1563. (b) Hamley, I. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1692-1712. (c) Zhang, S. *Nature biotechnology* **2003**, *21*, 1171-1178.
- ¹² Lehn, J. M. *J. Inclusion Phenom.* **1988**, *6*, 351-396.
- ¹³ Cram, D. J. *J. Inclusion Phenom.* **1988**, *6*, 397-413.
- ¹⁴ Peterson, C. J. *J. Inclusion Phenom.* **1988**, *6*, 337-350.
- ¹⁵ (a) Desiraju, G. R. *Nature* **2001**, *412*, 397-400. (b) Schalley, C. A.; Lützen, A.; Albrecht, M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1072-1080. (c) Reinhoudt, D. N.; Stoddart, J. F.; Ungaro, R. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1349-1351. (d) Lehn, J. M. *Polym. Int.* **2002**, *51*, 825-839. (e) Brunsveld, L.; Folmer, B. J. B.; Meijer, E. W.; Sijbesma, R. P. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 4071-4097. (f) Lehn, J.-M. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 151-160. (g) Oshovsky, G. V.; Reinhoudt, D. N.; Verboom, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2366-2393. (h) Quesada, R.; Gale, P. A. *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. B*, **2005**, *101*, 148-170.
- ¹⁶ Encyclopédie Wikipédia, mot clé : «chimie supramoléculaire», février 2008.
- ¹⁷ (a) Faul, C. F. J.; Antonietti, M. *Adv. Mater.* **2003**, *15*, 673-683. (b) Wang, Z.; Medforth, C. J.; Shelnutt, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15954-15955.

-
- ¹⁸ (a) Gordon, M. S.; Jensen, J. H. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 536-543. (b) Steiner, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 48-76. (c) Taylor, R.; Kennard, O. *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 320-326.
- ¹⁹ Mautner, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 213-284.
- ²⁰ (a) Belkova, N. V.; Shubina, E. S.; Epstein, L. M. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 624-631. (b) Desiraju, G. R. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 3745-3751.
- ²¹ (a) Desiraju, G. R. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 411-449. (b) Bella, J.; Humphries, M. J. *BMC Struct. Biol.* **2005**, *5*:4. Version électronique disponible sur: <http://www.biomedcentral.com/1472-6807/5/4>. (c) Pierce, A. C.; Sandretto, K. L.; Bemis, G. W. *PROTEINS: Structure, Function, and Genetics* **2002**, *49*, 567-576. (d) Weiss, M. S.; Brandl, M.; Sühnel, J.; Pal, D.; Hilgenfeld R. *Trends Biochem. Sci.* **2001**, *26*, 521-523. (e) Steiner, T.; Desiraju, G. R. *Chem. Commun.* **1998**, 891-892.
- ²² *Supramolecular Chemistry*; Steed J. W.; Atwood, J. L., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2000, 745 pages.
- ²³ (a) Desiraju, G. R. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 565-573. (b) Perlstein, J.; Steppe, K.; Vaday, S.; Ndip, E. M. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8433-8443.
- ²⁴ (a) Abraham, M. H.; Ibrahim, A.; Zissimos, A. M.; Zhao, Y. H.; Comer, J.; Reynolds, D. P. *DDT* **2002**, *7*, 1056-1063. (b) Gancia, E; Montana, J. G; Manallack, D. T. *J. Mol. Graphics Modell.* **2001**, *19*, 349-362. (c) Rey, S.; Carrupt, P. A.; Testa, B. *Ann. Pharm. Fr.* **2002**, *60*, 386-396.
- ²⁵ (a) Metrangolo, P.; Neukirch, H.; Pilati, T.; Resnati, G. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 386-395. (b) Legon, A. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2686-2714. (c) Auffinger, P; Hays, F.A.; Westhof, E.; Ho, P. S. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 16789-16794. (d) Awwadi, F.F.; Willett, R.D.; Peterson, K.A.; Twamley, B. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8952-8960. (e) Metrangolo, P.; Pilati, T.; Resnati, G. *Cryst. Eng. Comm.* **2006**, *8*, 946-947. (f) Metrangolo, P.; Resnati, G. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2511-2519. (g) Dey, A.; Jetti, R. K. R.; Boese, R.; Desiraju, G. R.; *Cryst. Eng. Comm.* **2003**, *5*, 248-252.
- ²⁶ Metrangolo, P.; Resnati, G.; Pilati, T.; Liantonio, R.; Meyer, F. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2007**, *45*, 1-15.
- ²⁷ (a) Burley, S. K.; Petsko, G. A. *Science* **1985**, *229*, 23-28. (b) Hunter, C.A.; Sanders, J. K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525-5534. (c) McGaughey, G. B.; Gagné, M.; Rappé, A. K. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 15458-15463. (d) Hunter, C. A.; Lawson, K. R.; Perkins, J.; Urch, C. J. *J.*

-
- Chem. Soc. Perkin Trans.* **2001**, 651-669. (e) Meyer, E. A.; Castellano, R. K.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1210-250.
- 28 (a) Dougherty, D. A. *Science* **1996**, *271*, 163-168. (b) Ma, J. C.; Dougherty, D. A. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1303-1324. (c) Gallivan, J. P.; Dougherty, D. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1999**, *96*, 9459-9464. (d) Gokel, G. W.; Barbour, L. J.; Ferdani, R.; Hu, J. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 878-886.
- 29 (a) Clements, A.; Lewis, M. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 12705-12710. (b) Demeshko, S.; Dechert, S.; Meyer, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4508-4509. (c) Fairchild, R. M.; Holman, K. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16364-16365.
- 30 Waters, M. L. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 736-741.
- 31 (a) Buckingham, A. D.; Fowler, P. W.; Hutson, J. M. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 963-988. (b) Chatasiński, G.; Szcześniak, M. M. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1723-1765.
- 32 Kemner, E.; Schepper, I. M.; Kearley, G. *J. Chem. Commun.* **2001**, 2466-2467.
- 33 (a) Elrod, M. D.; Saykally, R. J. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1975-1997. (b) Prins, L. J.; Reinhoudt, D. N.; Timmerman, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2382-2426. (c) Wieczorek, R.; Dannenberg, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8124-8129. (d) Kar, T.; Scheiner, S. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 9161-9168. (e) Ziołkowski, M.; Grabowski, S. J.; Leszczynski, J. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 6514-6521. (f) Ruckenstein, E.; Shulgin, I. L.; Shulgin, L. I. *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 7114-7121.
- 34 Kobko, N.; Dannenberg, J. J. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 10389-10395.
- 35 Reed, C.A. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 215-216.
- 36 Pour la découverte des nanotubes de carbone: (a) Iijima, S. *Nature* **1991**, *354*, 56-58. Pour une revue de la chimie de ceux-ci: (b) Tasis, D.; Tagmatarchis, N.; Bianco, A.; Prato, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1105-1136. Pour leurs applications biologiques : (c) Bianco, A.; Prato, M. *Adv. Mater.* **2003**, *15*, 1765-1768. Pour le plus petit nanotube connu : (d) Qin, L.-C.; Zhao, X.; Hirahara, K.; Miyamoto, Y.; Ando, Y. Iijima, S. *Nature* **2000**, *408*, 50. (e) Wang, N.; Tang, Z. K.; Li, G. D.; Chen, J. S. *Nature* **2000**, *408*, 50-51.
- 37 Encyclopédie Wikipédia, mot clé : «nanotube de carbone», février 2008.
- 38 (a) Patzke, G. R.; Krumeich, F.; Nesper, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2446-2461. (b) Xiong, Y.; Mayers, B. T.; Xia, Y. *Chem. Commun.* **2005**, 5013-5022. (c) Remskar, M. *Adv. Mater.* **2004**, *16*, 1497-1504. (d) Goldberger, J.; Fan, R.; Yang, P. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*,

-
- 239–248. (e) Xia, Y.; Yang, P.; Sun, Y.; Wu, Y.; Mayers, B.; Gates, B.; Yin, Y.; Kim, F.; Yan, H. *Adv. Mater.* **2003**, *15*, 353–389.
- ³⁹ (a) Bong, D. T.; Clark, T. D.; Granja, J. R.; Ghadiri, M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 988–1011. (b) Balbo Block, M. A.; Kaiser, A.; Khan, A.; Hecht, S. *Top. Curr. Chem.* **2005**, *245*, 89–150.
- ⁴⁰ (a) Zhang, S.; Marini, D. M.; Hwang, W.; Santoso, S. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 865–871. (b) Martin, C. R.; Kohli, P. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2003**, *2*, 29–37. (c) Block, M. A. B.; Hecht, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6986–6989. (d) Gao, X.; Matsui, H. *Adv. Mater.* **2005**, *17*, 2037–2050.
- ⁴¹ Fenniri, H.; Mathiavanan, P.; Vidale, K. L.; Sherman, D. M.; Hallenga, K.; Wood, K. V.; Stowell, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3854–3855.
- ⁴² Pantos, G. D.; Pengo, P.; Sanders, J. K. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 194–197.
- ⁴³ (a) Werz, D. B.; Staeb, T. H.; Benisch, C.; Rausch, B. J.; Rominger, F.; Gleiter, R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 339–342. (b) Werz, D. B.; Gleiter, R.; Rominger, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10638–10639 (c) Gleiter, R.; Werz, D. B.; Rausch, B. J. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2676–2683.
- ⁴⁴ Shimizu, T.; Masuda, M.; Minamikawa, H. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1401–1443.
- ⁴⁵ (a) Gorbitz, C. H. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1022–1031. (b) Reches, M.; Gazit, E. *Science* **2003**, *300*, 625–627. (c) Percec, V.; Dulcey, A. E.; Balagurusamy, V. S. K.; Miura, Y.; Smidrkal, J.; Peterca, M.; Nummelin, S.; Edlund, U.; Hudson, S. D.; Heiney, P. A.; Duan, H.; Magonov, S. N.; Vinogradov, S. A. *Nature* **2004**, *430*, 764–768.
- ⁴⁶ Valéry, C.; Paternostre, M.; Robert, B.; Gulik-Krzywicki, T.; Narayanan, T.; Dedieu, J.-C.; Torres, M.-L.; Cherif-Cheikh, R.; Calvo, P.; Artzner, F. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, *100*, 10258–10262.
- ⁴⁷ Kim, Y.; Mayer, M. F.; Zimmerman, S. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1121–1126
- ⁴⁸ Pour une revue sur l'utilisation de macrocycles comme précurseurs de nanotubes organiques, voir : Pasini, D.; Ricci, M. *Curr. Org. Synth.* **2007**, *4*, 59–80.
- ⁴⁹ Ranganathan, D.; Haridas, V.; Gilardi, R.; Karle, I. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10793–10800.
- ⁵⁰ (a) Ranganathan, D.; Lakshmi, C.; Karle, I. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6103–6107. (b) Ranganathan, D.; Haridas, V.; Sundari, C. S.; Balasubramanian, D.; Madhusudanan, K. P.; Roy, R.; Karle, I. L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9230–9240.

- 51 (a) Ashton, P. R.; Brown, C. L.; Menzer, S.; Nepogodiev, S. A.; Stoddart, J. F.; Williams, D. J. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 580–591. (b) Gattuso, G.; Menzer, S.; Nepogodiev, S. A.; Stoddart, J. F.; Williams, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1451–1454.
- 52 (a) Semetey, V.; Didierjean, C.; Briand, J.-P.; Aubry, A.; Guichard, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1895–1898. (b) Shimizu, L. S.; Smith, M. D.; Hughes, A. D.; Shimizu, K. D. *Chem. Commun.* **2001**, 1592–1593. (c) Shimizu, L. S.; Hughes, A. D.; Smith, M. D.; Davis, M. J.; Zhang, B. P.; Loye, H.-C. Z.; Shimizu, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14972–14973.
- 53 Venkataraman, D.; Lee, S.; Zhang, J.; Moore, J. S. *Nature* **1994**, *371*, 591–593.
- 54 (a) Orr, G. W.; Barbour, L. J.; Atwood, J. L. *Science* **1999**, *285*, 1049–1052. (b) Hong, B. H.; Bae, S. C.; Lee, C.-W.; Jeong, S.; Kim, K. S. *Science* **2001**, *294*, 348–351. (c) Jaunky, W.; Hosseini, M. W.; Planeix, J. M.; De Cian, A.; Kyritsakas, N.; Fischer, J. *Chem. Commun.* **1999**, *22*, 2313–2314. (d) Lazar, A. N.; Dupont, N.; Navazab, A.; Coleman, A. W. *Chem. Commun.* **2006**, 1076–1078. (e) Baldini, L.; Sansone, F.; Casnati, A.; Ugozzoli, F.; Ungaro, R. *J. Supramolecular Chemistry* **2002**, *2*, 219–226. (f) Organo, V. G.; Leontiev, A. V.; Sgarlata, V.; Dias, H. V. R.; Rudkevich, D. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3043–3047. (g) Kim, K. S.; Suh, S. B.; Kim, J. C.; Hong, B. H.; Lee, E. C.; Yun, S.; Tarakeshwar, P.; Lee, J. Y.; Kim, Y.; Ihm, H.; Kim, H. G.; Lee, J. W.; Kim, J. K.; Lee, H. M.; Kim, D.; Cui, C.; Youn, S. J.; Chung, H. Y.; Choi, H. S.; Lee, C.-W.; Cho, S. J.; Jeong, S.; Cho, J.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14268–14279.
- 55 Mansikkamaki, H.; Nissinen, M.; Rissanen, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1243–1243.
- 56 Dalgarno, S. J.; Cave, G. W. V.; Atwood, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 570–574.
- 57 Karle, I. L.; Karle, J. *Acta Crystallogr.* **1963**, *16*, 969–975.
- 58 Karle, I. L.; Handa, B. K.; Hassall, C. H. *Acta Crystallogr.* **1975**, *B31*, 555–560.
- 59 De Santis, P.; Morosetti, S.; Rizzo, R. *Macromolecules* **1974**, *7*, 52–58.
- 60 Ghadiri, M. R.; Granja, J. R.; Milligan, R. A.; McRee, D. E.; Khazanovich, N. *Nature* **1993**, *366*, 324–327.
- 61 Gibson, S. E.; Lecci, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1364–1377.
- 62 (a) Khazanovich, N.; Granja, J. R.; McRee, D. E.; Milligan, R. A.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6011–6012. (b) Ghadiri, M. R. *Adv. Mater.* **1995**, *7*, 675–677. (c) Hartgerink, J. D.; Granja, J. R.; Milligan, R. A.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 43–50. (d) Hartgerink, J. D.; Clark, T. D.; Ghadiri, M. R. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1367–1372. (e) Kim, H. S.; Hartgerink, J. D.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4417–4424.

-
- 63 (a) Horne, W. S.; Ashkenasy, N.; Ghadiri, M. R. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1137-1144. (b) Ashkenasy, N.; Horne, W. S.; Ghadiri, M. R. *Small* **2006**, *2*, 99-102.
- 64 Motesharei, K.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11306-11312.
- 65 (a) Granja, J. R.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10785-10786. (b) Sanchez-Quesada, J.; Kim, H. S.; Ghadiri, M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2503-2506.
- 66 (a) Ghadiri, M. R.; Granja, J. R.; Buehler, L. *Nature* **1994**, *369*, 301-304. (b) Sanchez-Quesada, J.; Ghadiri, M. R.; Bayley, H.; Braha, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11757-11766. (c) Sanchez-Quesada, J.; Isler, M. P.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10004-10005.
- 67 (a) Fernandez-Lopez, S.; Kim, H. S.; Choi, E. C.; Delgado, M.; Granja, J. R.; Khasanov, A.; Kraehenbuehl, K.; Long, G.; Weinberger, D. A.; Wilcoxon, K. M.; Ghadiri, M. R. *Nature* **2001**, *412*, 452-455. (b) Redman, J. E.; Wilcoxon, K. M.; Ghadiri, M. R. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 33-40.
- 68 Seebach, D.; Matthews, J.; Meden, A.; Wessels, T.; Baerlocher, C.; McCusker, L. B. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 173-182.
- 69 Clark, T. D.; Buehler, L. K.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 651-656.
- 70 Seebach, D.; Beck, A. K.; Bierbaum, D. J. *Chem. Biodivers.* **2004**, *1*, 1111-1239.
- 71 (a) Fujimura, F.; Hirata, T.; Morita, T.; Kimura, S. *Biomacromolecules* **2006**, *7*, 2394-2400. (b) Jagannadh, B.; Reddy, M. S.; Rao, C. L.; Prabhakar, A.; Jagadeesh, B.; Chandrasekhar, S. *Chem. Commun.* **2006**, 4847-4849. (c) Fujimura, F.; Horikawa, Y.; Morita, T.; Sugiyama, J.; Kimura, S. *Biomacromolecules* **2007**, *8*, 611-616.
- 72 Fujimura, F.; Fukuda, M.; Sugiyama, J.; Morita, T.; Kimura, S. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1896-1901.
- 73 (a) Horne, W. S.; Stout, C. D.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9372-9376. (b) Amorin, M.; Castedo, L.; Granja, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2844-2845.
- 74 Gauthier, D. *Mémoire de maîtrise*, Université de Sherbrooke, 2002, 251 pages.
- 75 Allan, R. D.; Dickenson, H. W.; Johnston, G. A. R. *Aust. J. Chem.* **1985**, *38*, 1651-1656.
- 76 (a) Zhang, L.; Tam, J. T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4375-4378. (b) Zhang, L.; Tam, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2363. (c) Zhang, L.; Tam, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3311-3320. (d) Kurosu, M.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 591-594.
- 77 (a) Tomasic, L.; Lorenzi, G. P. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1012-1016. (b) Clark, T. D.; Buriak, J. M.; Kobayashi, K.; Isler, M. P.; McRee, D. E.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8949-

8962. (c) Matthews, J. L.; Gademann, K.; Jaun, B.; Seebach, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1998**, 3331-3340. (d) Gademann, K.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1999**, 82, 957-962.
- 78 Pierre Baillargeon, calcul DFT/B3LYP/6-31G(d) → 0 kcal/mol (symétrie S₄), 9.7 kcal/mol (symétrie C₄), 10.8 kcal/mol (symétrie C_i). Travaux non publiés.
- 79 Leclair, S.; Baillargeon, P.; Skouta, R.; Gauthier, D.; Zhao, Y.; Dory, Y. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 349-353.
- 80 Cyclotérapeptide avec un amide *cis* : Nakai, H.; Nagashima, K.; Itazaki, H. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1991**, 47, 1496-1499.
- 81 Cyclotérapeptides avec 2 amides *cis*: a) Declercq, J. P.; Germain, G.; Van Meerssche, M.; Debaerdemaeker, T.; Dale, J.; Titlestad, K. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1975**, 84, 275-287. b) Chiang, C. C.; Karle, I. L. *Int. J. Pept. Protein Res.* **1982**, 20, 133-138. c) Ueda, I.; Ueda, T.; Sada, I.; Kato, T.; Mikuriya, M.; Kida, S.; Izumiya, N. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1984**, 40, 111-113. d) Groth, P. *Acta Chem. Scand.* **1970**, 24, 780-790. e) Swepston, P. N.; Cordes, A. W.; Kuyper, L. F.; Meyer, W. L. *Acta Crystallogr.* **1981**, B37, 1139-1141. f) Seebach, D.; Bezencon, O.; Jaun, B.; Pietzonka, T.; Matthews, J. L.; Kuhnle, F. N. M.; Schweizer, W. B. *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 588-608. g) Seetharama Jois, D. S.; Vijayan, S. S. M.; Easwaran, K. R. K. *Int. J. Pept. Protein Res.* **1996**, 48, 12-20. h) Shoham, G.; Burley, S. K.; Lipscomb, W. N. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1989**, 45, 1944-1948. i) Miller, S. A.; Griffiths, S. L.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 563-595.
- 82 Flippen, J. L.; Karle, I. L. *Biopolymers* **1976**, 15, 1081-1092.
- 83 Fehrentz, J.-A.; Castro, B. *Synthesis* **1983**, 676-678.
- 84 (a) Thompson, W. J.; Fitzgerald, P. M. D.; Holloway, M. K.; Emini, E. A.; Darke, P. L.; McKeever, B. M.; Schleif, W. A.; Quintero, J. C.; Zugay, J. A.; Tucker, T. J.; Schwering, J. E.; Homnick, C. F.; Nunberg, J.; Springer, J. P.; Huff, J. R. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 1685. (b) Humphries, M. E.; Andrew, J. M.; Phillips, A. J.; Abell, A. D. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2432-2436.
- 85 Murphy, K. E.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4690-4691.
- 86 Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734-736.
- 87 Baillargeon, P.; Bernard, S.; Gauthier, D.; Skouta, R.; Dory, Y. L. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 9223-9235.

- 88 Gauthier, D.; Baillargeon, P.; Drouin, M.; Dory, Y. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4635-4638.
- 89 a) Geddes, A. J.; Akrigg, D. *Abstracts ECM4 302* **1977**. b) Geddes, A. J. *Communication privée*.
c) Braden, B.; Hamilton, J. A.; Sabesan, M. N.; Steinrauf, L. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2704-2709.
- 90 (a) Read, M. A.; Neidle, S. *Biochemistry* **2000**, *39*, 13422-13432 (b) Marathias, V. M.; Bolton, P. H. *Biochemistry* **1999**, *38*, 4355-4364 (c) Wu, G.; Wong, A.; Gan, Z.; Davis, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7182-7183
- 91 (a) Schneider, H.-J.; Yatsimirsky, A. K. *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, 2000, 362 pages. (b) Dobler, M. *Ionophores and Their Structures*; Wiley: New York, 1981.
- 92 (a) Pan, Q.-J.; Zhang, H.-X.; Fu, H.-G.; Yu, H.-T. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 1050-1059. (b) Pyykkö, P. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 597-636. (c) Harvey, P. D. *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *153*, 175-198.
- 93 Travaux effectués par Pierre Baillargeon.
- 94 Travaux effectués par Sylvain Bernard, étudiant au doctorat.
- 95 La synthèse de l'acide aminé **49** a préalablement été tentée par David Gauthier selon un protocole tiré de la référence suivante : Hartzoulakis, B.; Rutherford, T. J.; Ryan, M. D.; Gani, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6911-6914. Toutefois, ce dernier mentionne dans son mémoire que cette voie de synthèse s'est avérée non reproductible.
- 96 Millar, J. G.; Oehlschlager, A. C.; Wong, J. W. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4404-4407.
- 97 Hartzoulakis, B.; Rutherford, T. J.; Ryan, M. D.; Gani, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6911-6914.
- 98 Hooz, J.; Layton, R. B. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 1105-1107.
- 99 Li, D.; Agnihotri, G.; Dakoji, S.; Oh, E.; Lantz, M.; Liu, H.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9034-9042.
- 100 Les couplages peptidiques sur des allènes sont connus dans la littérature : Smaill, J. B.; Showalter, H.; Zhou, H.; Bridges, A. J.; McNamara, D. J.; Fry, D. V.; Nelson, J.M.; Sherwood, V.; Vincent, P. W.; Roberts, B. J.; Elliott, W. L.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 429-440.
- 101 Garner, P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5855-5858.
- 102 Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. *Synlett* **1996**, 521-522.
- 103 Bunce, N. J.; Labonte Stephenson, K. *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 220-226.

-
- ¹⁰⁴ (a) Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561-564. (b) Callant, P.; D'Haenens, L.; Vandewalle, M. *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 155-161. (c) Meffre, P.; Gauzy, L.; Branquet, E.; Durand, P.; Le Goffic, F. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11215-11235.
- ¹⁰⁵ (a) Gilbert, J. C.; Weerasooriya, U. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4997. (b) Gilbert, J. C.; Weerasooriya, U. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1837-1845.
- ¹⁰⁶ Bélanger, D. *Mémoire de maîtrise*, Université de Sherbrooke, 2007, 132 pages.
- ¹⁰⁷ Haberhauer, G.; Rominger, F.; Gleiter, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, *5*, 947-950.
- ¹⁰⁸ Cette étape a été étudiée dans le cadre du projet de trimestre de Sébastien Goudreault en automne 2004. La référence utilisée pour les conditions de réaction est : Jacobi, P. A.; Liu, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1778-1779.
- ¹⁰⁹ Viswamitra, M. A.; Radhakrishnan, R.; Bandekar, J.; Desiraju, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4868.
- ¹¹⁰ Tsuzuki, S.; Honda, K.; Uchimaru, T.; Mikami, M.; Tanabe, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11450-11458.
- ¹¹¹ G. Duan, V. H.; Smith, Jr., D. F. Weaver, *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 4521-4532.
- ¹¹² T. Steiner, G. Koellner, *J. Mol. Biol.* **2001**, *305*, 535-557.
- ¹¹³ A. Wlodawer, J. Walter, R. Huber, L. Sjölin, *J. Mol. Biol.* **1984**, *180*, 301-329.
- ¹¹⁴ Perutz, M. F.; Fermi, G.; Abraham, D. J.; Poyart, C.; Bursaux, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1064-1078.
- ¹¹⁵ Bauer, M. *Techniques de l'ingénieur* **2004**, *AF3641*, 1-24.
- ¹¹⁶ Girard, S.; Deslongchamp, P. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1265-1273.
- ¹¹⁷ Hubschwerlen, C.; Angehrn, P.; Gubernator, K.; Page, M. G. P.; Specklin, J.-L. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3972-3975.
- ¹¹⁸ Guérin, M-È. *Rapport de projet de terme*, Université de Sherbrooke, 2004, 12 pages.
- ¹¹⁹ (a) Trost, B. M.; Arndt, H. C.; Strege, P. E.; Verhoeven, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3477. (b) Trost, B. M.; Verhoeven, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4130-4743.
- ¹²⁰ O'Neal, W.G.; Roberts, W.P.; Ghosh, I.; Jacobi, P.A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7243-7251.
- ¹²¹ Krapcho, A. P.; Weimaster, J. F.; Eldridge, J. M.; Jahngen, Jr. E. G. E.; Lovey, A. J.; Stephens, W. P. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 138-147.
- ¹²² (a) E.M. Fujinari, J.D. Manes, R. Bizanek, *J. Chromatogr. A* **1996**, *743*, 85. (b) Lucy, C.A.; Harrison, C. R. *J. Chromatogr. A* **2001**, *920*, 135-141.

-
- ¹²³ Lerm, M.; Gais, H.-J.; Cheng, K.; Vermeeren, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9653-9667.
- ¹²⁴ (a) Pla-Quintana, A.; Roglans, A.; Torrent, A.; Moreno-Manas, M.; Benet-Buchholz, J. *Organometallics* **2004**, *23*, 2762-2767. (b) Ball, R. G.; Burke, M. R.; Takats, J. *Organometallics* **1987**, *6*, 1918-1924. (c) Youngs, W. J.; Tessier, C. A.; Bradshaw, J. D. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3153-3180. (d) Yamamoto, Y.; Nagata, A.; Arikawa, Y.; Tatsumi, K.; Itoh, K. *Organometallics* **2000**, *19*, 2403-2405.
- ¹²⁵ Dickson, R. S.; Fraser, P. J. *Adv. Organomet. Chem.* **1974**, *12*, 323-377.
- ¹²⁶ a) Seyferth, D.; Wehman, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5520-5522. b) Nicholas, K. M.; Pettit, R. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *37*, 3475. c) Melikyan, G. G.; Vostrowsky, O.; Bauer, W.; Bestmann, H. J.; Khan, M.; Nicholas, K. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 222-229.
- ¹²⁷ Nicholas, K. M. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 207-214.
- ¹²⁸ Gibson (née Thomas), S.; Stevenazzi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1800-1810.
- ¹²⁹ a) Jung, M.; Kerr, D. E.; Senter, P. D. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1997**, *330*, 173-176. b) Ott, I.; Schmidt, K.; Kircher, B.; Schumacher, P.; Wiglenda, T.; Gust, R. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 622-629.
- ¹³⁰ Schaefer, C.; Gleiter, R.; Rominger, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3051-3059.
- ¹³¹ Greenfield, H.; Sternberg, H. W.; Friedel, R. A.; Wotiz, J. H.; Markby, R.; Wender, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 120-124.
- ¹³² Zhao, L.; Northrop, B.H.; Stang, P.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11886-11888.
- ¹³³ Shi Shun, A. L. K.; Tykwinski, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1034-1057.
- ¹³⁴ a) Wegner, G. *Z. Naturforsch.* **1969**, *B24*, 824. b) Wegner, G. *Pure & Appl. Chem.* **1977**, *49*, 443-454. c) Lauher, J. W.; Fowler, F.W.; Goroff, N.S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1215-1229.
- ¹³⁵ a) Schmidt, G. M. J. *J. Chem. Soc.* **1964**, 2014-2021. b) Cohen, M. D.; Schmidt, G. M. J.; Sonntag, F. I. *J. Chem. Soc.* **1964**, 2000-2013. c) Elgavi, A.; Green, B. S.; Schmidt, G. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2058-2059.
- ¹³⁶ a) Enkelmann, V. *Adv. Polym. Sci.* **1984**, *63*, 91-136. b) Curtis, S.M.; Le, N.; Nguyen, T.; Ouyang, X.; Tran, T.; Fowler, F. W.; Lauher, J. W. *Supramol. Chem.* **2005**, *17*, 31-36.
- ¹³⁷ Lee, J.-H.; Curtis, M. D.; Kampf, J. W. *Macromolecules* **2000**, *33*, 2136-2144.
- ¹³⁸ Batchelder, D. N.; Evans, S. D.; Freeman, T. L.; Haussling, L.; Ringsdorf, H.; Wolf, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1050-1053.

-
- ¹³⁹ a) Tieke, B.; Wegner, G.; Naegele, D.; Ringsdorf, H. *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 805-806. b) Carpick, R. W.; Sasaki, D. Y.; Marcus, M. S.; Eriksson, M. A.; Burns, A. R. *J. Phys.: Condens. Matter.* **2004**, *16*, R679–R697.
- ¹⁴⁰ a) Chang, J. Y.; Baik, J. H.; Lee, C. B.; Han, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3197-3198. b) Hammond, P.T.; Rubner, M.F. *Macromolecules* **1995**, *28*, 795-805.
- ¹⁴¹ a) Masuda, M.; Hanada, T.; Yase, K.; Shimizu, T. *Macromolecules* **1998**, *31*, 9403-9405. b) Tamaoki, N.; Shimada, S.; Okada, Y.; Belaisaoui, A.; Kruk, G.; Yase, K.; Matsuda, H. *Langmuir* **2000**, *16*, 7545-7547. c) Dautel, O. J.; Robitzer, M.; Lere-Porte, J-P.; Serein-Spirau, F.; Moreau, J. J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16213-16223.
- ¹⁴² Reichert, A.; Nagy, J. O.; Spevak, W.; Charych, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 829-830.
- ¹⁴³ Chae, S. K.; Park, H.; Yoon, J.; Lee, C. H.; Ahn, D. J.; Kim, J-M. *Adv. Mater.* **2007**, *19*, 521–524.
- ¹⁴⁴ Lee, S. B.; Koepsel, R. R.; Russell, A. J. *Nano Lett.* **2005**, *5*, 2202-2206.
- ¹⁴⁵ a) Valverde, C.; Alexandrova, L.; Adem, E.; Ogawa, T.; Rao, D. V. G. L. N. *Polym. Adv. Technol.* **1995**, *7*, 27-30. b) Hernandez, S.; Ogawa, T.; Watanabe, T.; Miyata, S. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **2002**, *374*, 503-512.
- ¹⁴⁶ Sun, A.; Lauher, J. W. ; Goroff, N. S. *Science* **2006**, *312*, 1030-1034.
- ¹⁴⁷ Okada, S.; Peng, S.; Spevak, W.; Charych, D. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 229-239.
- ¹⁴⁸ a) Zhou, Q.; Carroll, P. J.; Swager, T. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1294-1301. b) Baughman, R. H.; Yee, K. C. *J. Polym. Sci.: Polym. Chem.* **1974**, *12*, 2467-2475. c) Baughman, R. H.; Yee, K. C. *Macromol. Rev.* **1978**, *13*, 219-239. d) Enkelmann, V.; Graf, H. J. *Acta Cryst.* **1978**, *B34*, 3715. e) Baughman, R. H.; Biewer, M. C.; Ferraris, J. P.; Lamba, J.S. *Synth. Met.* **2004**, *141*, 87–92. f) Banerjee, A.; Lando, J. B.; Yee, K. C.; Baughman, R. H. *J. Polym. Sci.: Polym. Phys. Ed.* **1979**, *17*, 655-662.
- ¹⁴⁹ Krafft, G. A.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5459-5466.
- ¹⁵⁰ Alami, M.; Ferri, F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2763-2766.
- ¹⁵¹ a) Gallivan, J. P.; Dougherty, D. A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 103-106. b) Jain, A.; Purohit, C. S.; Verma, S.; Sankararamkrishnan, R. *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 8681-8691.
- ¹⁵² Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149-2154.
- ¹⁵³ Richter, L. S.; Tom, J. Y. K.; Brunier, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5547–5550.

-
- 154 a) Andrews, M. J. I.; McInnes, C.; Kontopidis, G.; Innes, L.; Cowan, A.; Plater, A.; Fischer, P. M. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2735–2741. b) Yang, L.; Morriello, G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8197-8200.
- 155 Bourne, G. T.; Golding, S. W.; McGeary, R. P.; Meutermans, W. D. F.; Jones, A.; Marshall, G. R.; Alewood, P. F.; Smythe, M. L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7706–7713.
- 156 Ösapay, G.; Taylor, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6046-6051.
- 157 Lee, B. H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 757-760.
- 158 Gisin, B. F. *Anal. Chim. Acta* **1972**, *58*, 248-249.
- 159 Kaiser, E.; Colescott, R. L.; Bossinger, C. D.; Cook, P. I. *Anal. Biochem.* **1970**, *34*, 595-598.
- 160 Mihara, H.; Yamabe, S.; Niidome, T.; Aoyagi, H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4837-4840.
- 161 Smith, R. A.; Bobko, M. A.; Lee, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2369-2374.
- 162 Doering, W. von E.; Yamashita, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5368-5372.
- 163 a) Chodkiewicz, W. *Ann. Chim. (Paris)* **1957**, *2*, 819-869. b) Eglinton, G.; McCrae, W. *Adv. Org. Chem.* **1963**, *4*, 225-328. c) Bellina, F.; Carpita, A.; Mannocci, L.; Rossi, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2610-2619.
- 164 Siemsen, P.; Livingston, R. C.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2632-2657.
- 165 Cai, C.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 2053–2064.
- 166 L'exposition du cristal aux radiations UV a été réalisée par Daniel Fortin, agent de recherche en cristallographie de l'université de Sherbrooke.
- 167 Ce choix repose également sur le fait que les thiophènes possèdent des aptitudes à interagir avec les métaux de transition (voir Angelici, R. J. *Coord. Chem. Rev.* **1990**, *105*, 61-76).
- 168 Li, Y. Q.; Thiemann, T.; Mimuraa, K.; Sawadab, T.; Mataka, S.; Tashiro, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1841-1850.
- 169 Garcia, J. G.; Liu, Y-H.; Fronczek, F. R. *J. Chem. Crystallogr.* **1996**, *26*, 607-613.
- 170 Iyoda, M.; Vorasingha, A.; Kuwatani, Y.; Yoshida, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4701-4704.
- 171 Noël, N., *Rapport de projet de terme*, Université de Sherbrooke, 2006, 21 pages.
- 172 Favreau-Perreault, M., *Rapport de projet de terme*, Université de Sherbrooke, 2006, 19 pages.
- 173 (a) Lewis, N.; McKillop, A.; Taylor, R. J. K.; Watson, R. J. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 561-568.
(b) Li, G.; Lenington, R.; Willis, S.; Kim, S. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1753-1754.

-
- 174 Davies, S. J.; Ayscough, A. P.; Beckett, R. P.; Bragg, R. A.; Clements, J. M.; Doel, S.; Grew, C.; Launchbury, S. B.; Perkins, G. M.; Pratt, L.M.; Smith, H. K.; Spavold, Z. M.; Thomas, S. W.; Todd, R. S.; Whittaker, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2709-2713.
- 175 Lightfoot, M. P.; Mair, F. S.; Pritchard, R. G.; Warren, J. E. *Chem. Commun.* **1999**, 1945-1946.
- 176 E. Fan, J. Yang, S. J. Geib, T. C. Stoner, M. D. Hopkins and A. D. Hamilton, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1251-1252.
- 177 Ferrara, J. D.; Tessier-Youngs, C.; Youngs, W. J. *Organometallics* **1987**, *6*, 676-678.
- 178 (a) Ferrara, J. D.; Tessier-Young, C.; Youngs, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6719. (b) Ferrara, J. D.; Tessier-Young, C.; Youngs, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3326-3321. (c) Ferrara, J. D.; Tanaka, A.A.; Tessier-Youngs, C. A.; Youngs, W. J. *Organometallics* **1989**, *8*, 2089-2098. (d) Youngs, W.J.; Kinder, J. D.; Bradshaw, J. D.; Tessier, C. A. *Organometallics* **1993**, *12*, 2406-2407.
- 179 (a) Zhang, D.; Tessier, C.A.; Youngs, W. J. *Chem. Mater.* **1999**, *11*, 3050-3057. (b) Youngs, W. J.; Tessier, C. A.; Bradshaw, J. D. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3153-3180.
- 180 Youngs, W. J.; Tessier, C. A.; Bradshaw, J. D. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3153-3180.
- 181 (a) Castro, C. E.; Havlin, R.; Honwad, V. K.; Malte, A.; Moje, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6464-6470. (b) Kinder, J. D.; Tessier, C. A.; Youngs, W. J. *Synlett* **1993**, 149-150.
- 182 DeSève, H., *Rapport de projet de terme*, Université de Sherbrooke, 2002, 7 pages. Les produits ont été synthétisés et caractérisés à nouveau ultérieurement par Pierre Baillargeon.
- 183 Arvanitis, A.G. et al. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 805-818.
- 184 Pour une revue sur l'utilisation de la fonction triazène, voir : Kimball, D. B. ; Haley, M. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3338-3351.
- 185 (a) Ku, H.; Barrio, J. R. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5239-5241. (b) Satyamurthy, N.; Barrio, J. R. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4394-4396.
- 186 Pak, J. J.; Weakley, T. J. R.; Haley, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8182-8192.
- 187 Baldwin, K. P.; Matzger, A. J.; Scheiman, D. A.; Tessier, C. A.; Vollhardt, K. P. C.; Youngs, W. J. *Synlett* **1995**, 1215-1218.
- 188 (a) Boydston, A. J.; Haley, M. M.; Williams, R. V.; Armantrout, J. R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8812-8819. (b) Lin, C.-F.; Lo, Y.-H.; Hsieh, M.-C.; Chen, Y.-H.; Wang, J.-J.; Wu, M.-J. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *10*, 3565-3575.
- 189 Mandelcorn, L. *Chem. Rev.* **1959**, *59*, 827-839.

- ¹⁹⁰ (a) Cady, G. H. *J. Phys. Chem.* **1983**, *87*, 4437-4441. (b) Hu, Y.H.; Ruckenstein, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2011–2013. (c) Mahajan, D.; Taylor, C. E.; Mansoori, G. A. *J. Petrol. Sci. Eng.* **2007**, *56*, 1-8.
- ¹⁹¹ (a) Simard, M.; Su, D.; Wuest, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4696-4698. (b) Hosseini, M. *W. Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 313-323.
- ¹⁹² Maly, K. E.; Gagnon, E.; Maris, T.; Wuest, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4306-4322.
- ¹⁹³ Rudkevich, D. M.; Rebek, Jr. *J. Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1991-2005.
- ¹⁹⁴ Pour une revue sur les capsules moléculaires : (a) Lützen, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1000–1002. b) Johnston, M. R.; Latter, M. J. *Supramol. Chem.* **2005**, *17*, 595–607. (c) Rebek, Jr. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2068–2078. (d) Hof, F.; Craig, S.L.; Nuckolls, C.; Rebek, Jr. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1488-1508. (e) Rebek, Jr. *J. Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 278-286. (f) De Mendoza, J. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1373-1377. (g) Conn, M. M.; Rebek, Jr. *J. Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1647-1668. (h) Rebek, Jr. *J. Chem. Soc. Rev.* **1996**, *4*, 255-264. (i) Rebek, Jr. *J. Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 1261-1266.
- ¹⁹⁵ (a) Jasat, A.; Sherman, J.C. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 931-967. (b) Warmuth, R.; Yoon, J. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 95-105.
- ¹⁹⁶ Ceres, P.; Zlotnick, A. *Biochemistry* **2002**, *41*, 11525-11531.
- ¹⁹⁷ Yeates, T. O.; Padilla, J. E. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2002**, *12*, 464–470.
- ¹⁹⁸ Kikuchi, Y.; Tanaka, Y.; Sutarto, S.; Kobayashi, K.; Toi, H.; Aoyama, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10302-10306.
- ¹⁹⁹ Schalley, C. A. *Adv. Mater.* **1999**, *11*, 1535-1537.
- ²⁰⁰ Wyler, R.; De Mendoza, J.; Rebek, Jr. *J. Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1699-1701.
- ²⁰¹ (a) Branda, N.; Wyler, R.; Rebek, Jr. *J. Science* **1994**, *263*, 1267-1268. (b) Branda, N.; Grotzfeld, R. M.; Valdes, C.; Rebek, Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 85-88.
- ²⁰² Valdés, C.; Spitz, U.P.; Toledo, L. M.; Kubik, S. W.; Rebek, Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12733-12745.
- ²⁰³ Meissner, R. S.; Rebek, Jr. J.; De Mendoza, J. *Science* **1995**, *270*, 1485-1488.
- ²⁰⁴ Pour les phénomènes entropiques reliés aux capsules moléculaires: (a) Kang, J.; Rebek, Jr. *J. Nature* **1996**, *382*, 239-241. (b) Meissner, R.; Garcias, X.; Mecozzi, S.; Rebek, Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 77-85.

- 205 Pour la reconnaissance chirale des capsules moléculaires: (a) Rivera, J. M.; Martín, T.; Rebek, Jr. *J. J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 819-820. (b) Rivera, J. M.; Martín, T.; Rebek, Jr. *J. Science* **1998**, *279*, 1021-1023.
- 206 (a) Kang, J.; Rebek, Jr. *J. Nature* **1997**, *385*, 50-52. (b) Kang, J.; Rebek, Jr. *J. J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7389-7390. (c) Kang, J.; Hilmersson, G.; Santamaria, J.; Rebek, Jr. *J. J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3650-3656.
- 207 Grotzfeld, R. M.; Branda, N.; Rebek, Jr. *J. Science* **1996**, *271*, 487-489.
- 208 Szabo, T.; OxLeary, B. M.; Rebek, Jr. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3410-3413.
- 209 (a) Shimizu, K. D.; Rebek, Jr. *J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, *92*, 12403-12407. (b) Hamann, B.C.; Shimizu, K.D.; Rebek, Jr. *J. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1326-1329. (c) Castellano, R. K.; Rudkevich, D. M.; Rebek, Jr. *J. J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10002-10003.
- 210 (a) Koh, K.; Araki, K.; Shinkai, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8255-8258. (b) Vreekamp, R. H.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4282-4288. (c) Mogck, O.; Böhmer, V.; Vogt, W. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8489-8496. (d) Mogck, O.; Paulus, E. F.; Böhmer, V.; Thondorf, I.; Vogt, W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 2533-2534. (e) Mogck, O.; Pons, M.; Böhmer, V.; Vogts, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5706-5712. (f) Arduini, A.; Domiano, L.; Oglioni, L.; Pochini, A.; Secchi, A.; Ungaro, R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7866-7868.
- 211 Heinz, T.; Rudkevich, D. M.; Rebek, Jr. *J. Nature* **1998**, *394*, 764-766.
- 212 Chen, J.; Rebek, Jr. *J. Org. Lett.* **2002**, *4*, 327-329.
- 213 Chen, J.; Körner, S.; Craig, S. C.; Rudkevich, D. M.; Rebek, Jr. *J. Nature* **2002**, *415*, 385-386.
- 214 Iwasawa, T.; Mann, E.; Rebek, Jr. *J. J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9308-9309.
- 215 Körner, S. K.; Tucci, F. C.; Rudkevich, D. M.; Heinz, T.; Rebek, Jr. *J. Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 187-195.
- 216 Heinz, T.; Rudkevich, D. M.; Rebek, Jr. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1136-1139.
- 217 Scarso, A.; Trembleau, L.; Rebek, Jr. *J. J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13512-13518.
- 218 Salvio, R.; Moisan, L.; Ajami, D.; Rebek, Jr. *J. Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2722-2728.
- 219 Shivanyuk, A.; Rebek, Jr. *J. J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12074-12075.
- 220 (a) Martin, T.; Obst, U.; Rebek, Jr. *J. Science* **1998**, *281*, 1842-1845. (b) Hof, F.; Nuckolls, C.; Craig, S. L.; Martin, T.; Rebek, Jr. *J. J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10991-10996.
- 221 Rose, K. N.; Barbour, L. J.; Orr, G. W.; Atwood, J. L. *Chem. Commun.* **1998**, 407-408.
- 222 MacGillivray, L. R.; Atwood, J. L. *Nature* **1997**, *389*, 469-472.

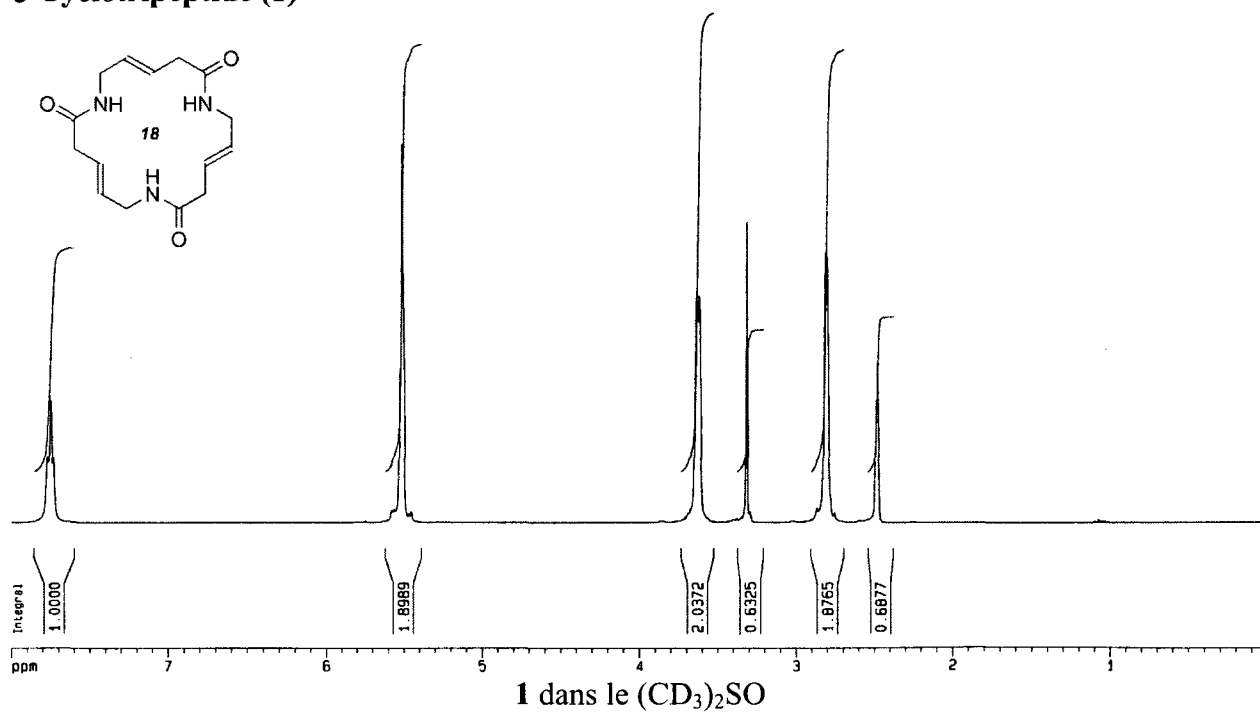
- 223 (a) Shivanyuk, A.; Rebek, Jr. *J. Chem. Commun.* **2001**, 2374-2375. (b) Shivanyuk, A.; Friese, J. C.; Döring, S.; Rebek, Jr. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6489-6496.
- 224 MacGillivray, L. R.; Atwood, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1018-1033.
- 225 Gerkenmeier, T.; Iwanek, W.; Agena, C.; Froelich, R.; Kotila, S.; Naether, C.; Mattay, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2257-2262.
- 226 Atwood, J.L.; Barbour, L.J.; Agoston, J. *Chem. Commun.* **2001**, 2376-2377.
- 227 a) Philippe, N.; Levacher, V.; Dupas, G.; Duflos, J.; Quéguiner, G. *Tetrahedron : Asymmetry* **1996**, *7*, 417-420. b) Philippe, N.; Levacher, V.; Dupas, G.; Quéguiner, G. ; Bourguignon, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2185-2187.
- 228 a) Burgess, L. E.; Meyers, A.I. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1656-1662. b) Munchhof, M. J.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4607-4610.
- 229 a) Lautens, M.; Klute, W.; Tam, W. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49-92. b) Jhingan, A. K.; Maier, W. F. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1161-1165. c) Li, J.; Jiang, H.; Chen, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3627-3629. d) Das, S. K.; Roy, R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4015-4018.
- 230 Beaulieu, P. L.; Wernic, D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3635-3645.
- 231 Kilway, K. V.; Siegel, J. S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3615-3627.
- 232 Pour une description des interactions intermoléculaires impliqués dans le cristal, voir : Baillargeon, P.; Dory, Y. ; Decken, A. *Acta Crystallogr. (Section E)* **2007**, *63*, o4905.
- 233 Marsau, M. P. *Acta Crystallogr.* **1965**, *18*, 851-854.
- 234 a) MacNicol, D. D.; Wilson, D. R.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, *13*, 494-495. b) MacNicol, D. D.; Hardy, A. D. U.; Wilson, D. R. *Nature* **1977**, *266*, 611-612.
- 235 a) Wiskur, S. L.; Aït-Haddou, H.; Lavigne, J. J.; Anslyn, E. V. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 963-972. b) Perreault, D. M.; Cabell, L. A.; Anslyn, E. V. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 1209-1220.
- 236 Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635-646.
- 237 Xu, J.; Guo, Z. *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 87-91.
- 238 a) Tingoli, M.; Tiecco, M.; Testaferri, L.; Andrenacci, R.; Balducci, R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6097-6102. b) McCort, G. A.; Pascal, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4443-4446. c) Luheshi, A.-B. N.; Salem, S. M.; Smalley, R. K.; Kennewell, P. D.; Westwood, R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6561-6564. d) Fuwa, H.; Okamura, Y.; Morohashi, Y.; Tomita, T.; Iwatsubo, T.; Kan, T.; Fukuyama, T.; Natsugari, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2323-2326.

- 239 a) Clemmer, D. E.; Hudgins, R. R.; Jorrol, M. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10141-10142. b) Scherer, M.; Sessler, J. L.; Moini, M.; Gebauer, A.; Lynch, V. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 152-158. c) M. Przybylski, M. O. Glocker, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 806-826.
- 240 a) Baytekin, B.; Baytekin, H. T.; Schalley, C. A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2825-2841. b) Bitsch, F.; Dietrich-Buchecker, C. O.; Khemiss, A.-K.; Sauvage, J.-P.; Van Dorsselaer, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4023-4025. c) Stang, P. J.; Cao, D. H.; Chen, K.; Gray, G. M.; Muddiman, D. C.; Smith, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5163-5168. d) Siuzdak, G.; Ichikawa, Y.; Munoz, B.; Caulfield, T. J.; Wong, C.-H.; Nicolaou, K. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2877-2881. e) Cheng, X.; Gao, Q.; Smith, R. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2204-2206. f) Ma, L.; Iezzi, M.; Kaucher, M. S.; Lam, Y-F.; Davis J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15269-15277.
- 241 a) Loo, J. A. *Mass Spectrom. Rev.* **1997**, *16*, 1-23 b) Veenstra, T. D. *Biophys. Chem.* **1999**, *79*, 63-79. c) Light-Wahl, K. J.; Schwartz, B. L.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5271-5278. d) Ganem, B.; Li, Y.-T.; Henion, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6294-6296. e) Cheng, X.; Chen, R.; Bruce, J. E.; Schwartz, B. L.; Anderson, G. A.; Hofstadler, S. A.; Gale, D. C.; Smith, R. D.; Gao, J.; Sigal, G. B.; Mammen, M.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8859-8860. f) Gale, D. C.; Goodlett, D. R.; Light-Wahl, K. J.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6027-6028. g) Cheng, X.; Harms, A. C.; Goudreau, P. N.; Terwilliger, T. C.; Smith, R. D. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1996**, *93*, 7022-7027.
- 242 a) Schalley, C. A.; Rivera, J. M.; Martin, T.; Santamaria, J.; Siuzdak, G.; Rebek, Jr. J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1325-1331. b) Schalley, C. A.; Martin, T.; Obst, U.; Rebek, Jr. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2133-2138.
- 243 Ma, L.; Iezzi, M.; Kaucher, M. S.; Lam, Y-F.; Davis, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15269-15277.
- 244 Monégier, B. *Techniques de l'Ingénieur* **1997**, *P5*, P3350.1- P3350.7.
- 245 Baillargeon, P.; Dory, Y. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5640-5641.
- 246 Baytekin, B.; Baytekin, H. T.; Schalley, C. A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2825-2841.
- 247 Kim, K.-C.; Hauke, F.; Hirsch, A.; Boyd, P. D. W.; Carter, E.; Armstrong, R. S.; Lay, P. A.; Reed, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4024-4025.
- 248 Gage, J. R.; Evans, D. A. *Org. Synth.* **1989**, *68*, 77-82.
- 249 Crimmins, M. T.; Emmitte, K. A.; Katz, J. D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2165-2167.

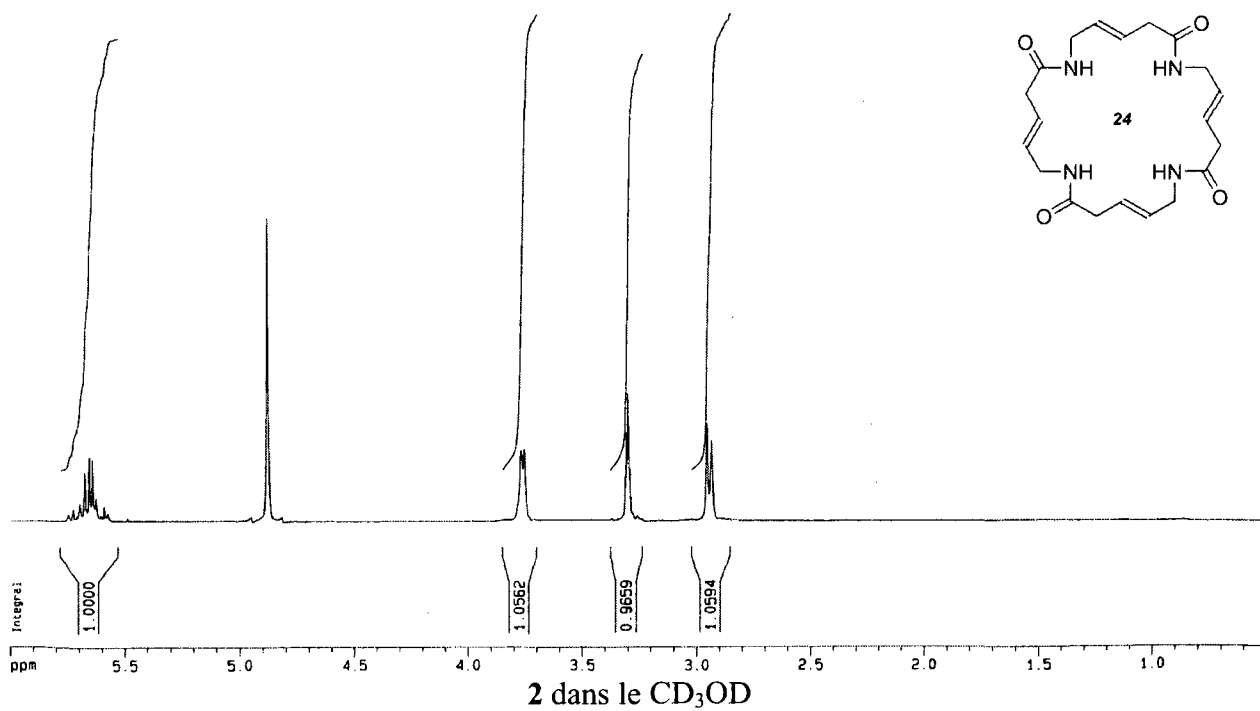
-
- 250 La stratégie de synthèse de cette molécule sera étudiée par un autre étudiant du groupe du
professeur Dory.
- 251 Lee, H.-J.; Choi, Y.-S.; Lee, K.-B.; Park, J.; Yoon, C.-J. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 7010-7017.
- 252 Michel, A. G.; Ameziane-Hassani, C.; Boulay, G. *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 1312-1318.
- 253 Bushey, D.F.; Hoover, F.C. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4198-4206.
- 254 Sakamoto, M.; Ishida, T.; Fujita, T.; Watanabe, S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2419-2422.
- 255 a) Brain, C. T.; Hallett, A.; Ko, S. Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3808-3809. b) Jakopin, Z.; Roskar,
R.; Dolenc, M. S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1465-1468.
- 256 Shalaby, M. A.; Grote, C. W.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9045-9048.
- 257 Schön, I.; Szirtes, T.; Überhardt, T.; Csehi, A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1916-1919.
- 258 a) De Souza, J. M.; Freire, P. T. C.; Bordallo, H. N.; Argyriou, D. N. *J. Phys. Chem. B*, **2007**, *111*,
5034-5039. b) Shibl, M. F.; Pietrzak, M.; Limbach, H.-H.; Kühn, O. *Chem. Phys. Chem.* **2007**, *8*,
315-321. c) Shibl, M. F.; Tachikawa, M.; Kühn, O. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 1368-
1373.
- 259 Beaulieu, P. L.; Wernic, D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3635-3645.

ANNEXE 1 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES PROTONS

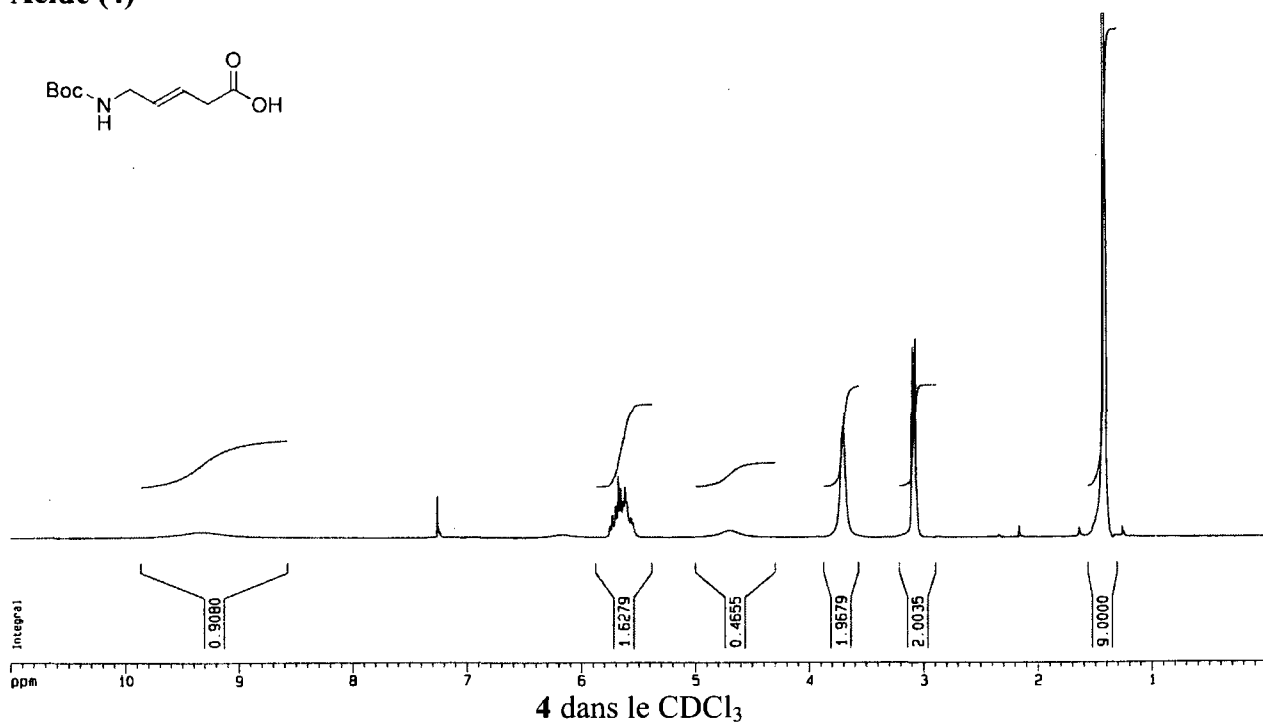
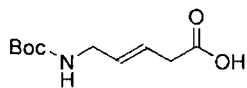
δ -Cyclotripeptide (1)



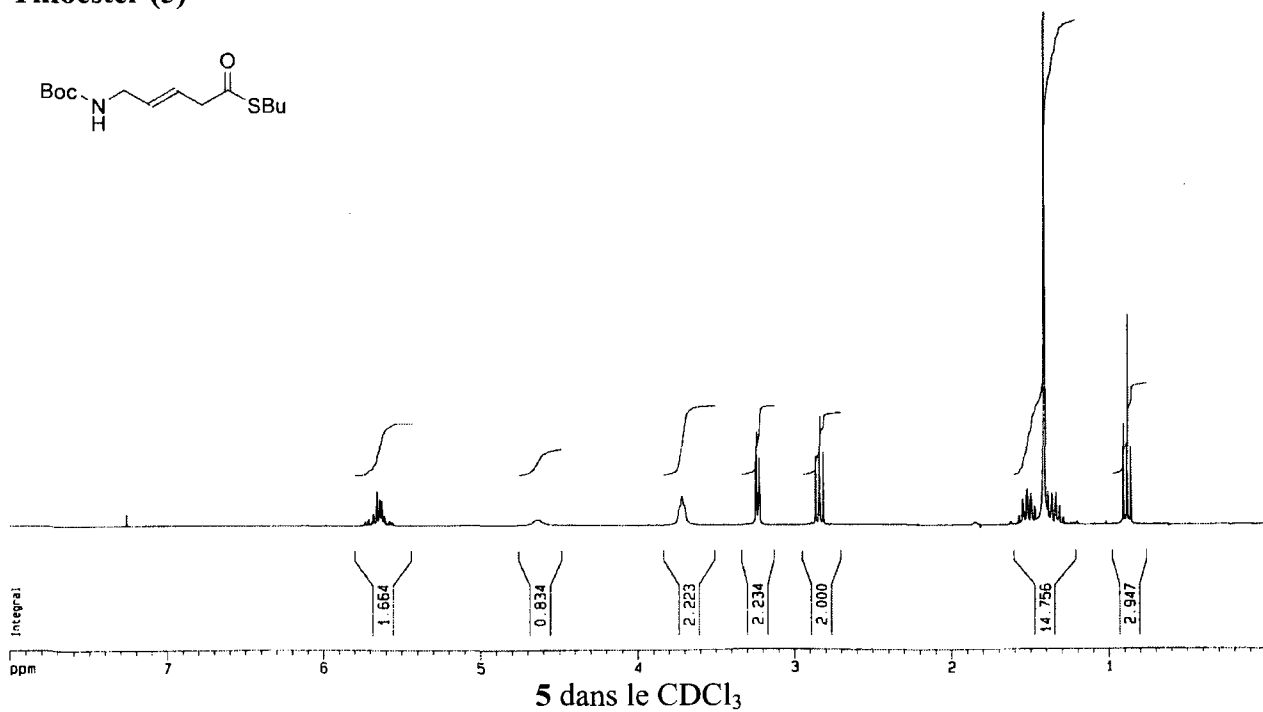
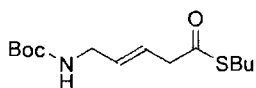
δ -Cyclotérapeptide (2)



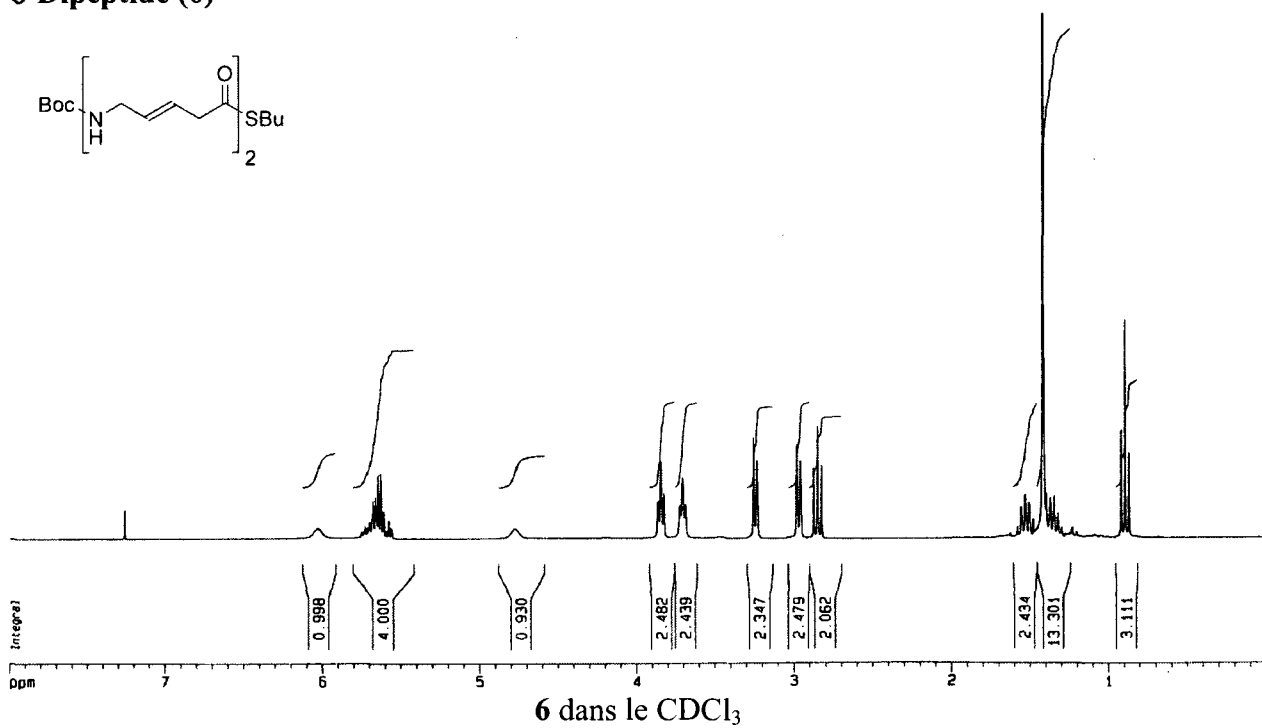
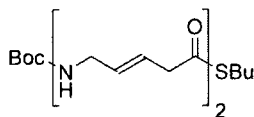
Acide (4)



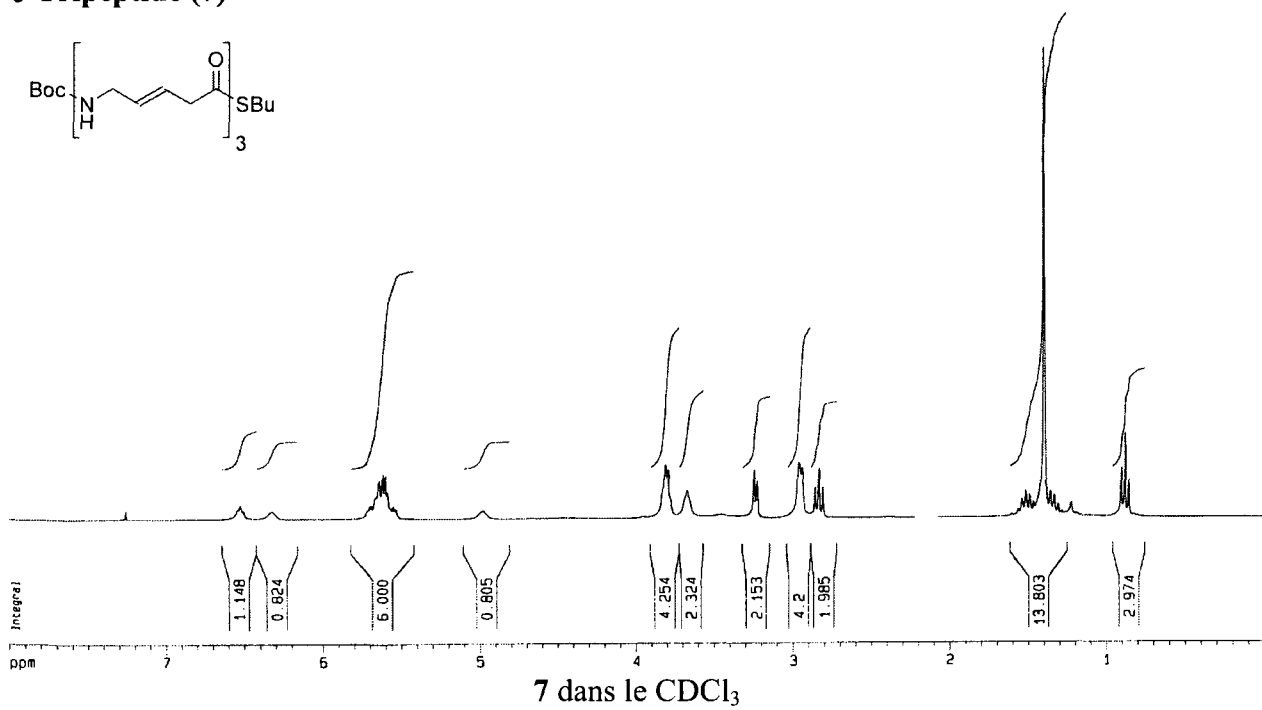
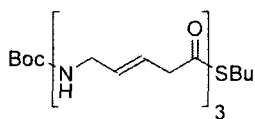
Thioester (5)



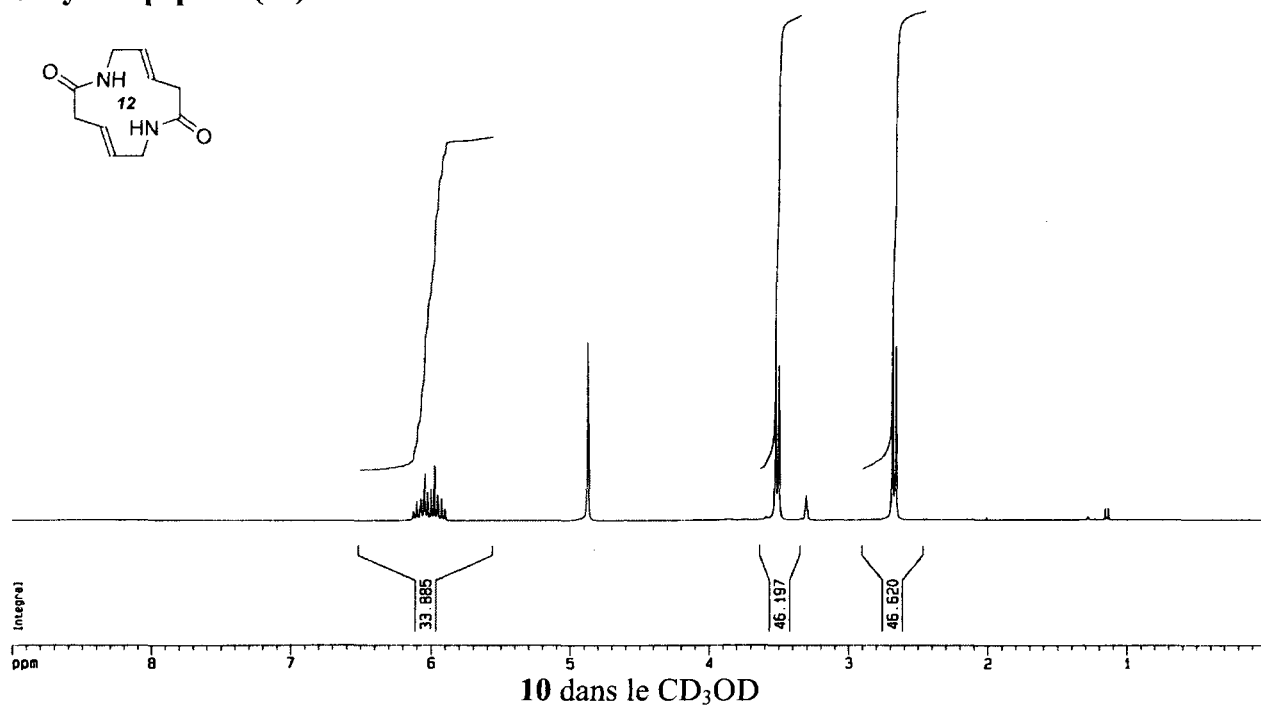
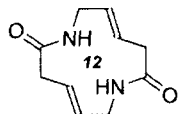
δ -Dipeptide (6)



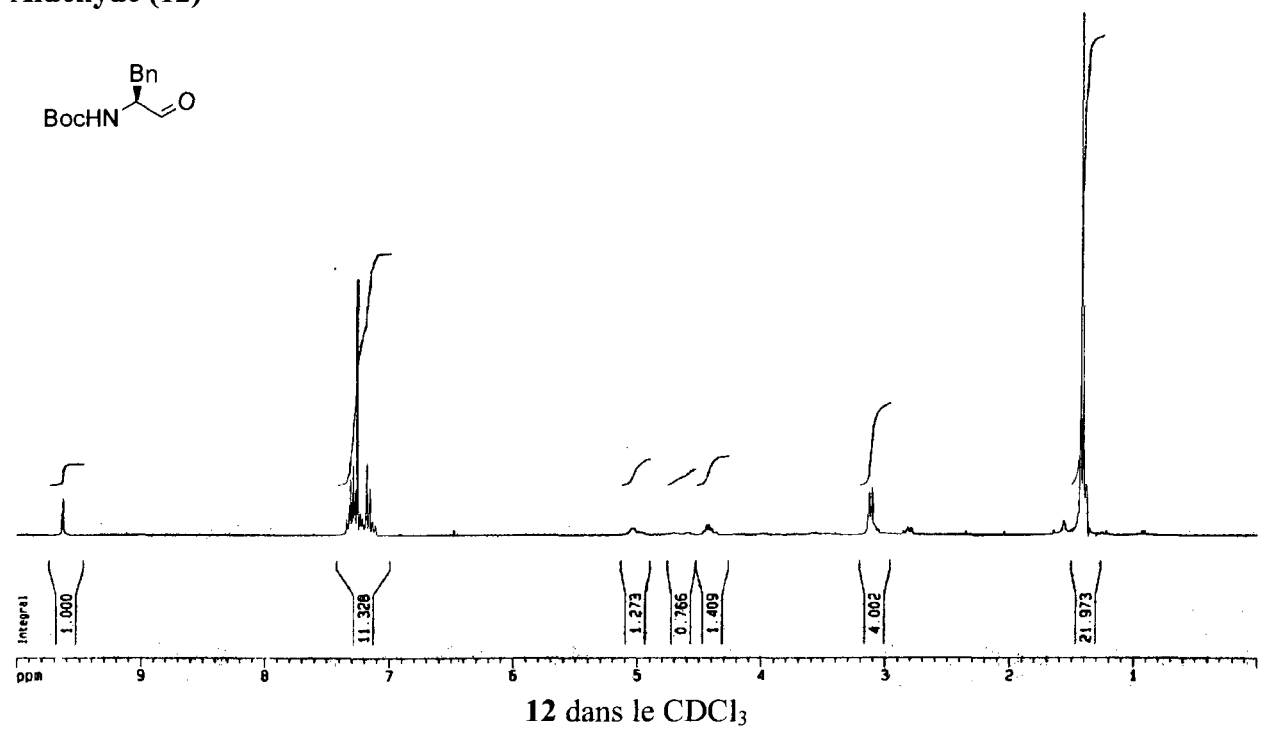
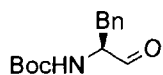
δ -Tripeptide (7)



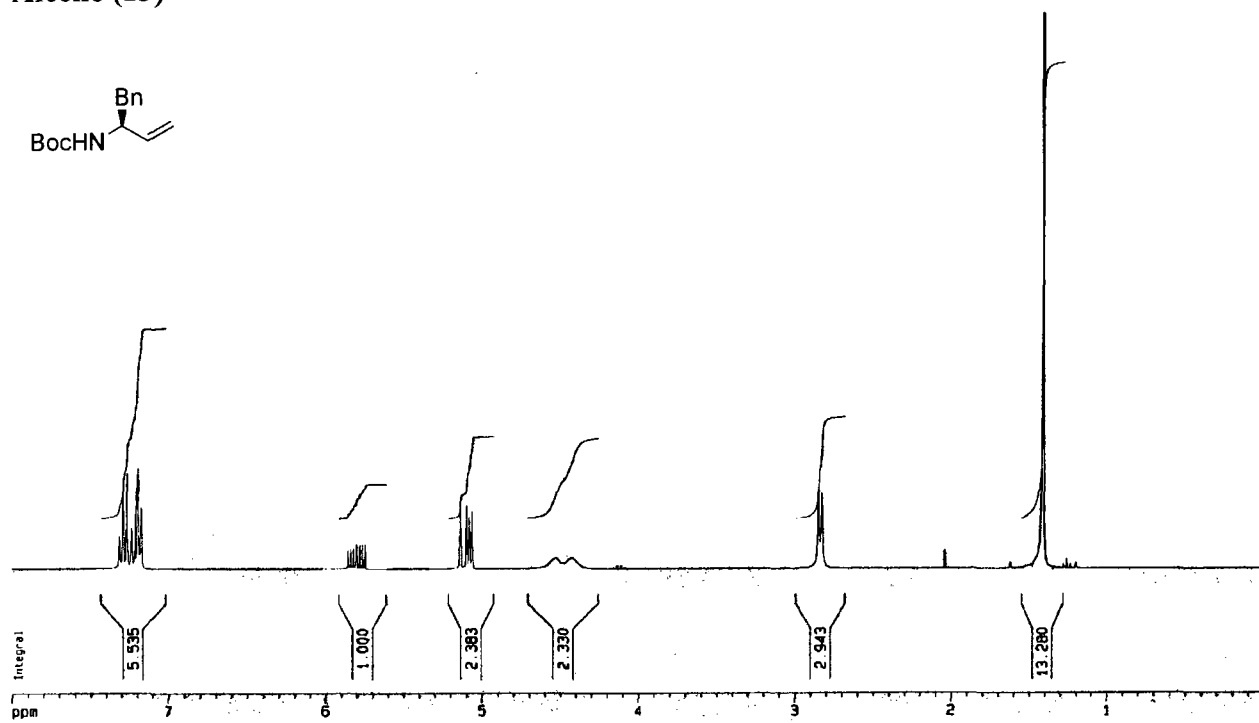
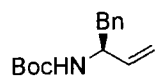
δ -Cyclodipeptide (10)



Aldéhyde (12)

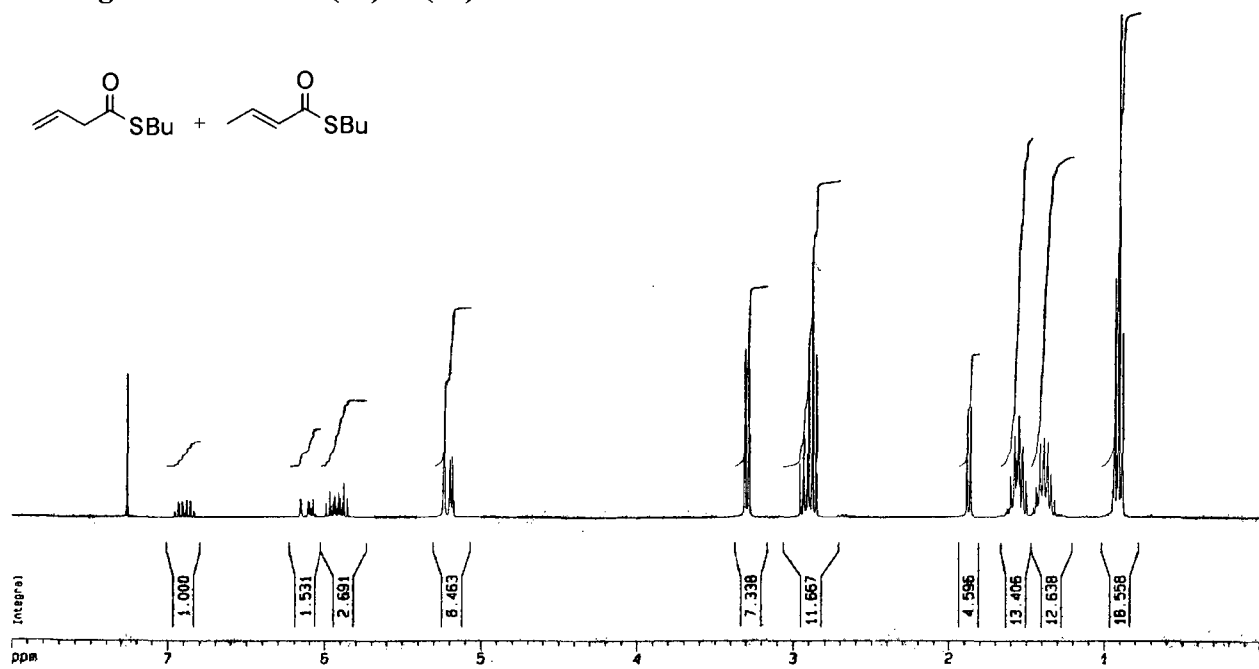
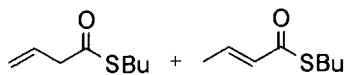


Alcène (13)



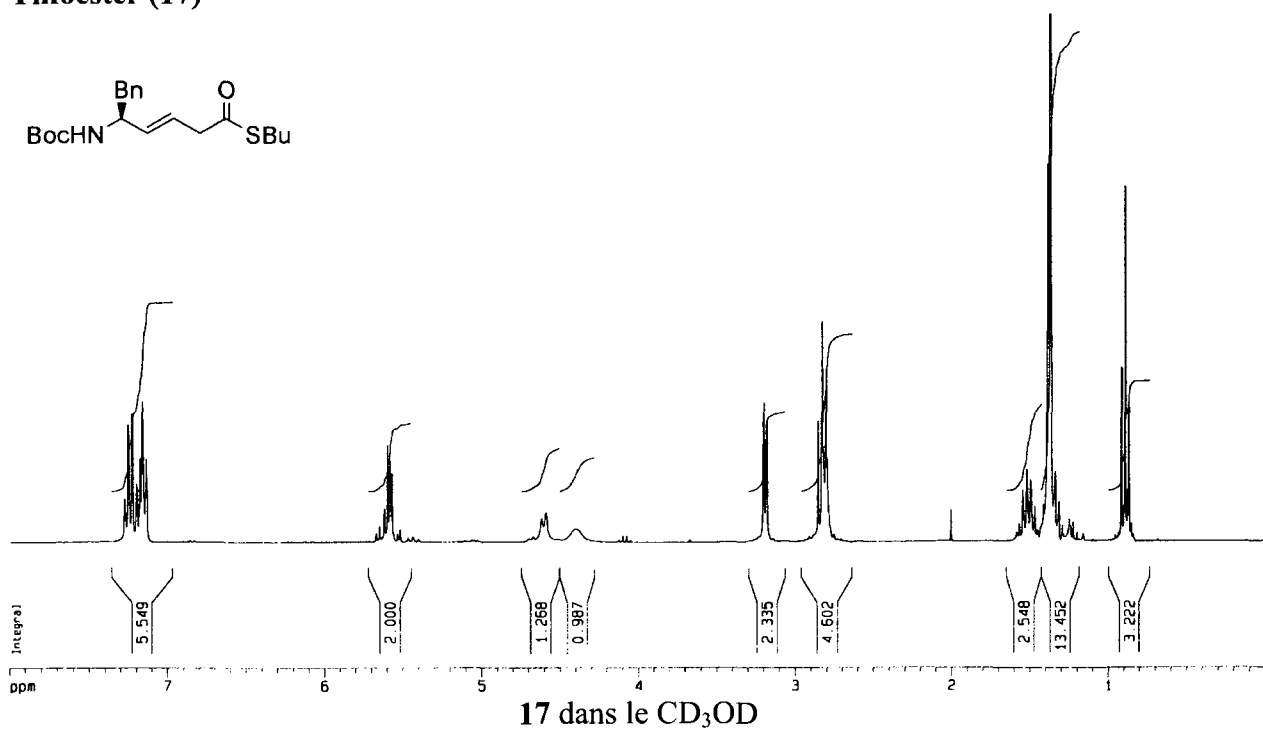
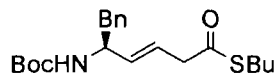
13 dans le CDCl₃

Mélange des thioesters (15) et (16)

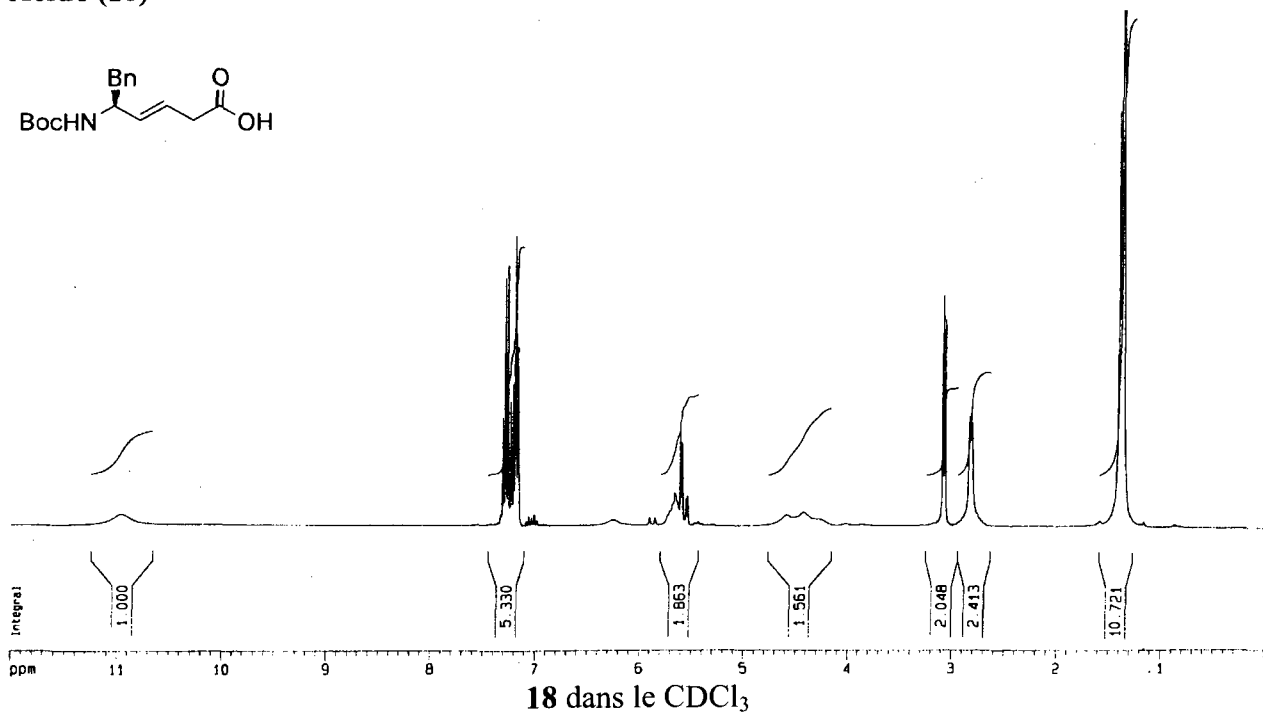
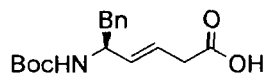


15 et 16 dans le CDCl₃

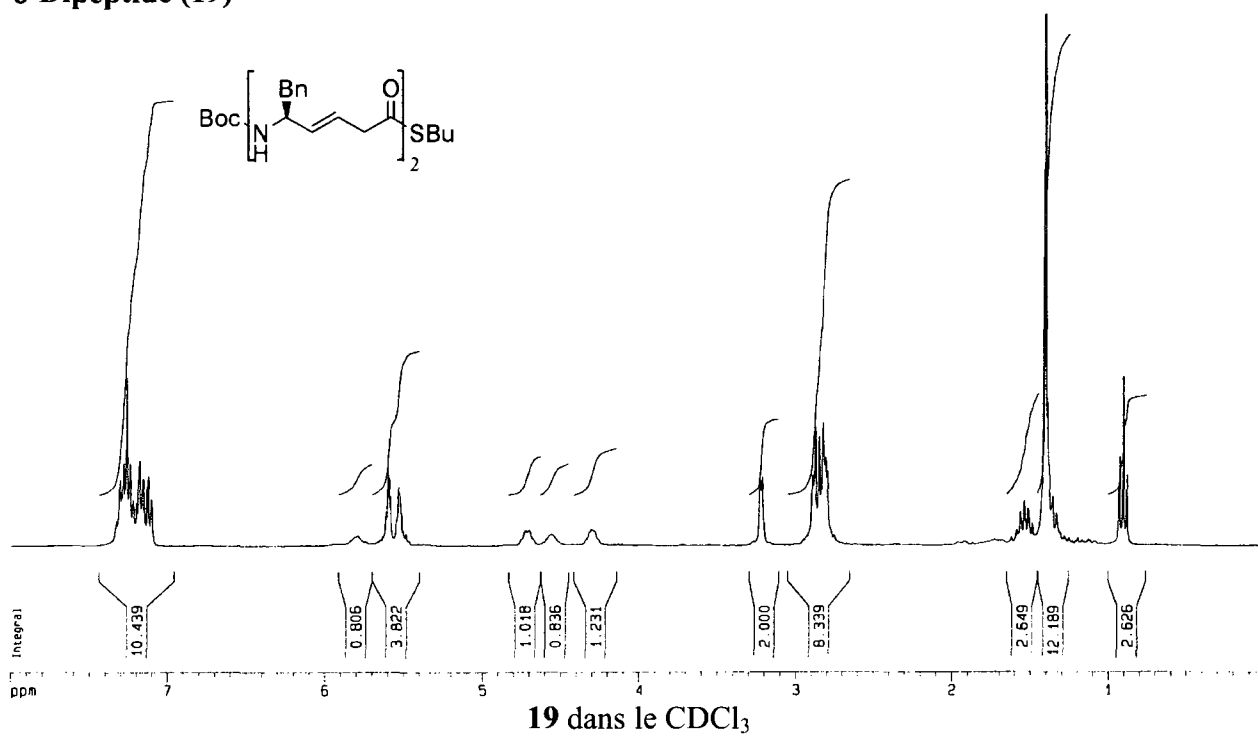
Thioester (17)



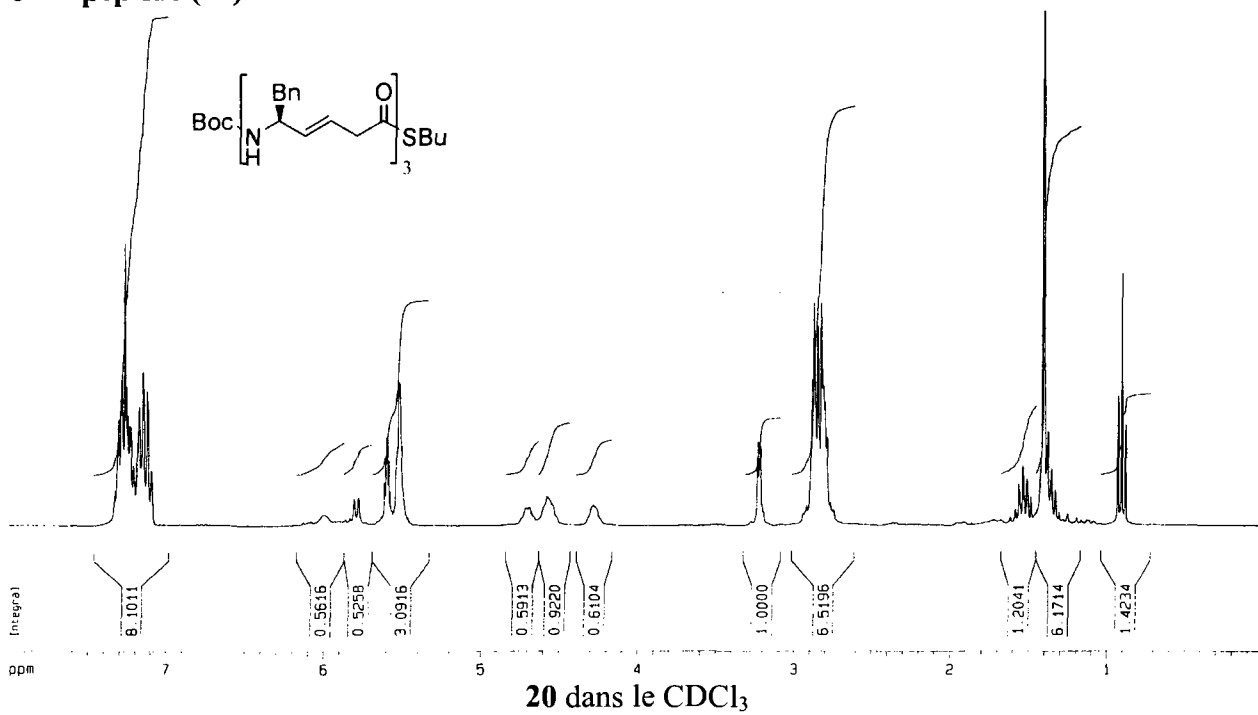
Acide (18)



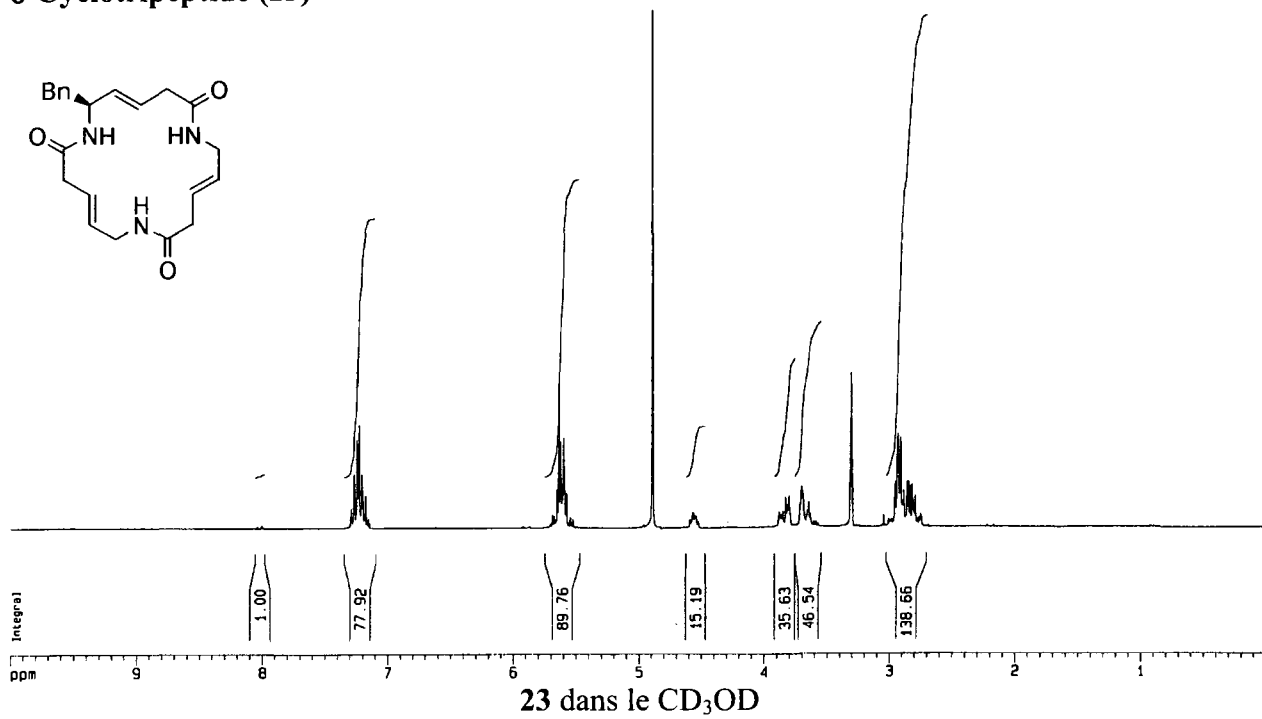
δ -Dipeptide (19)



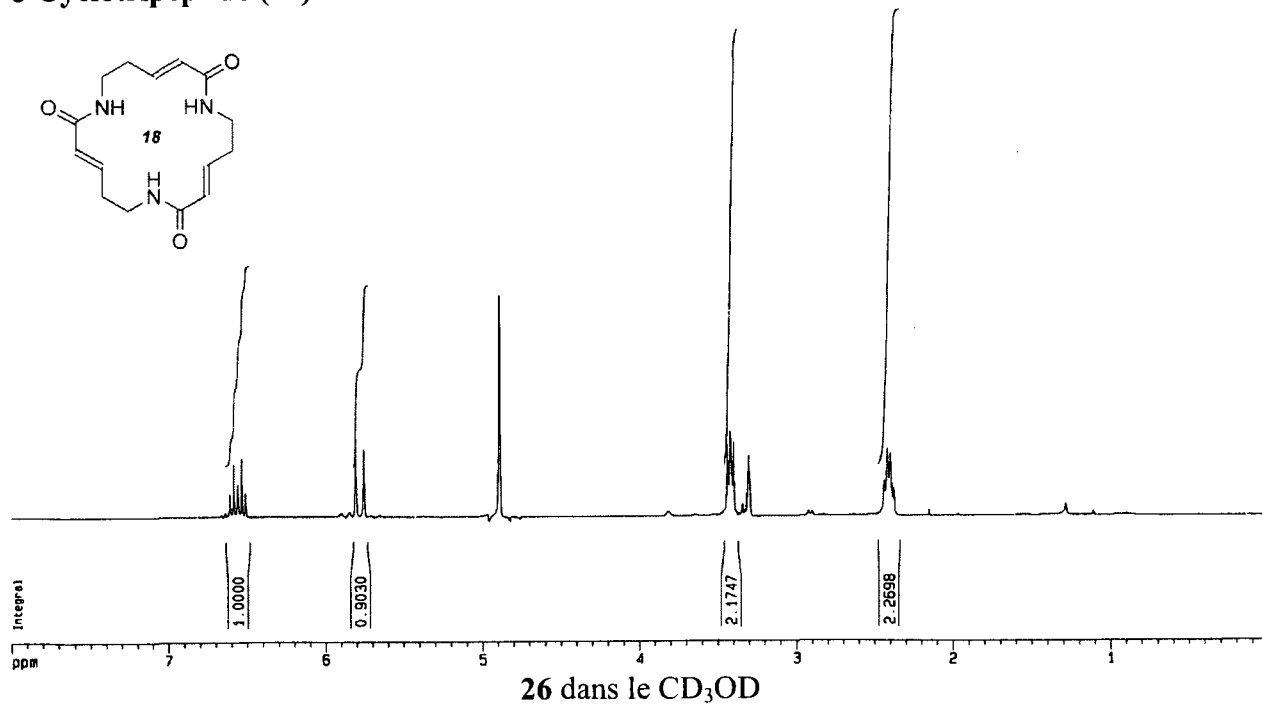
δ -Tripeptide (20)



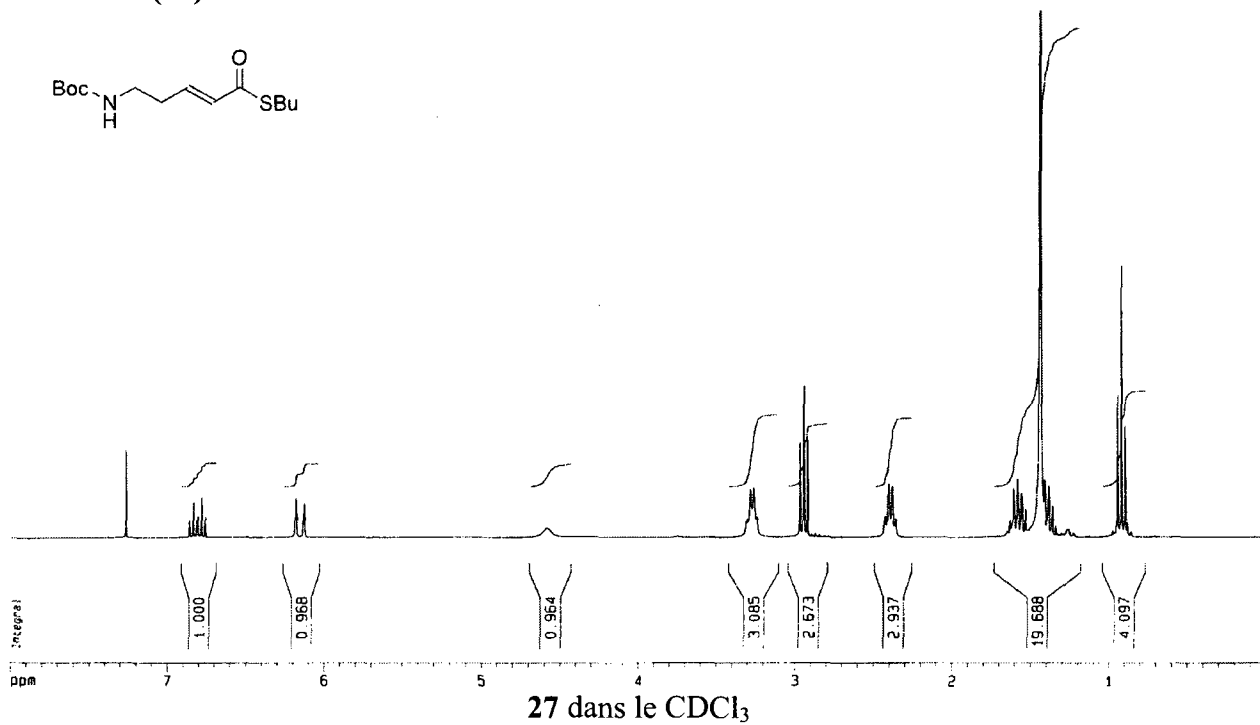
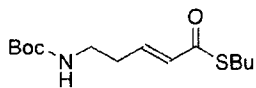
δ -Cyclotripeptide (23)



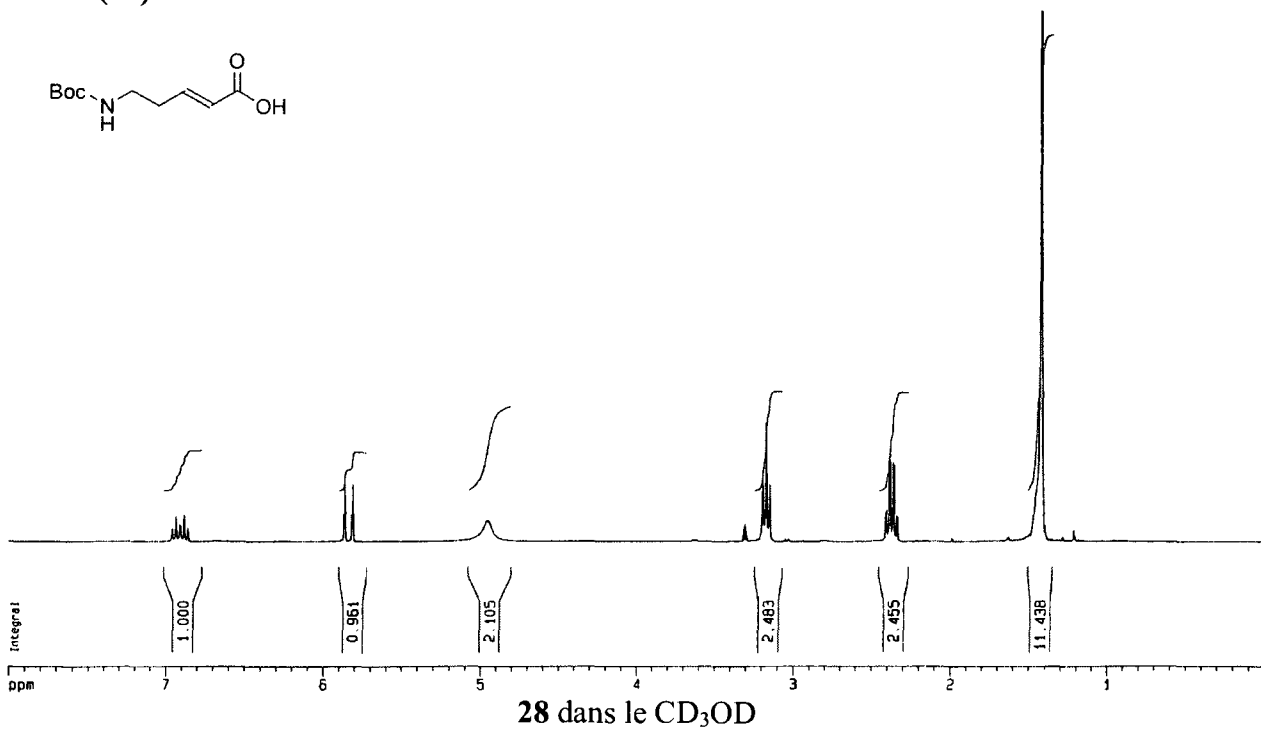
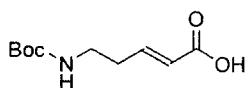
δ -Cyclotripeptide (26)



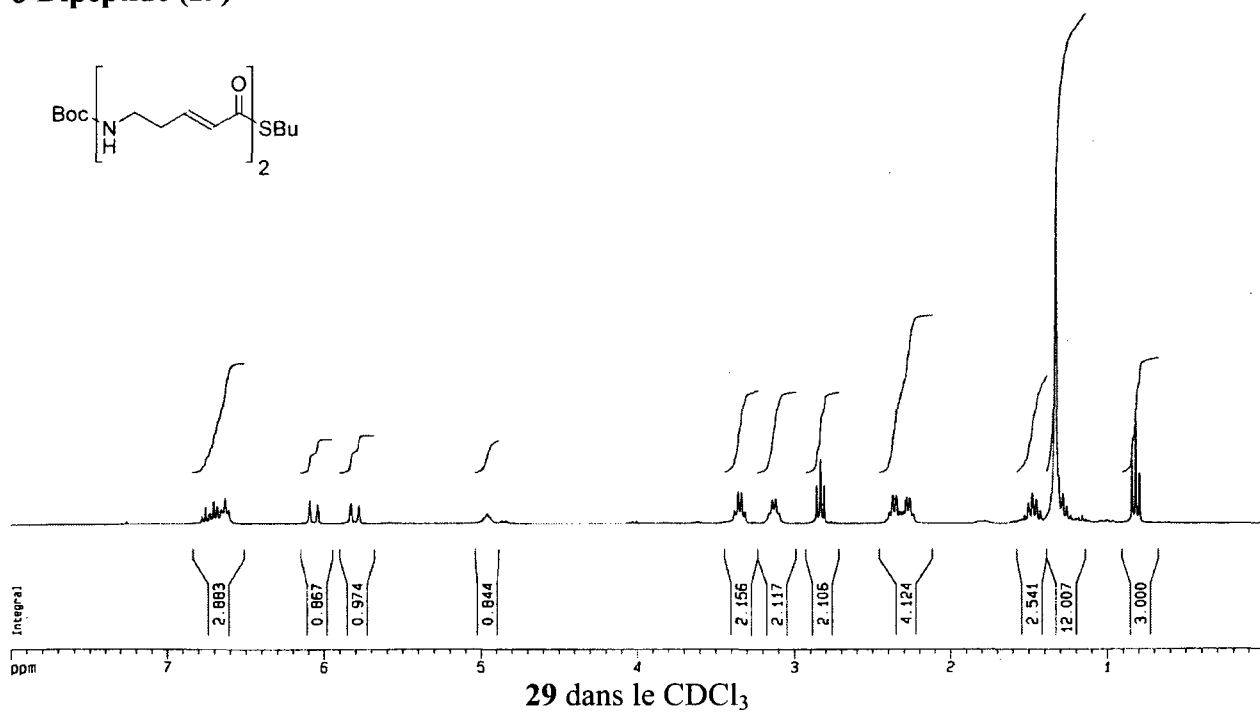
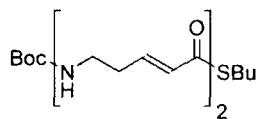
Thioester (27)



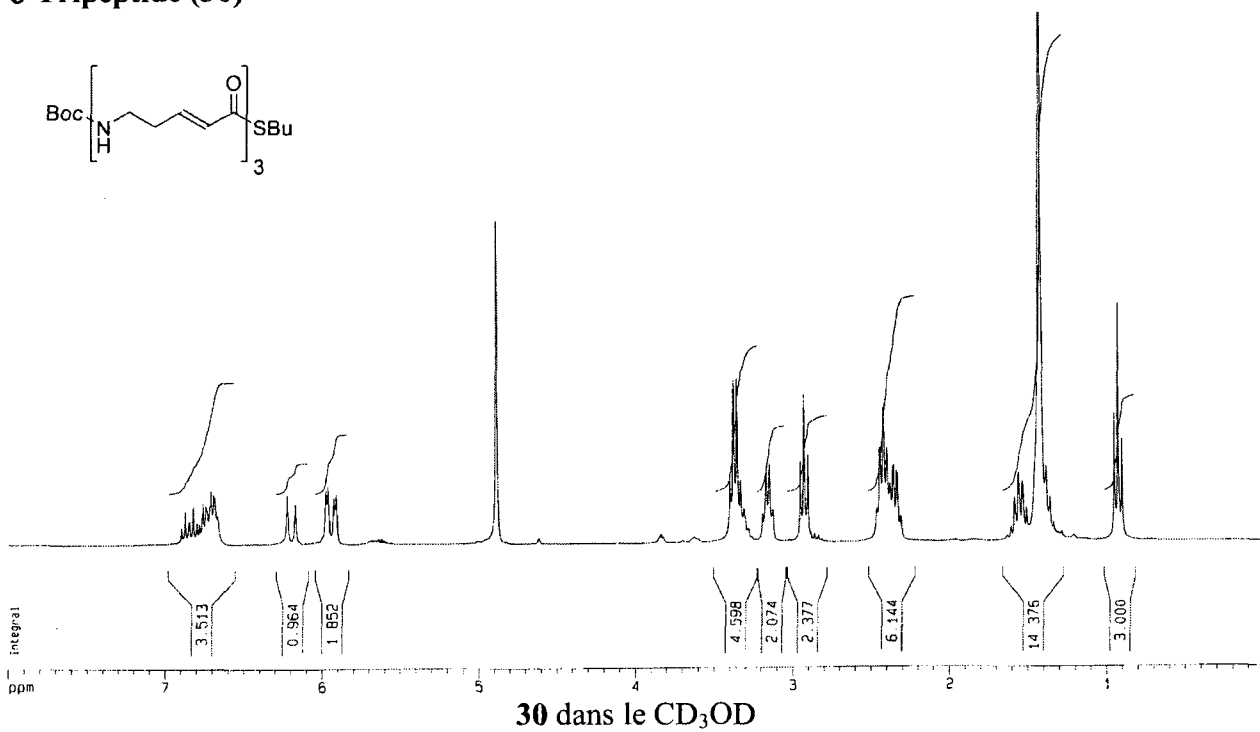
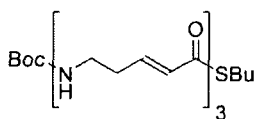
Acide (28)



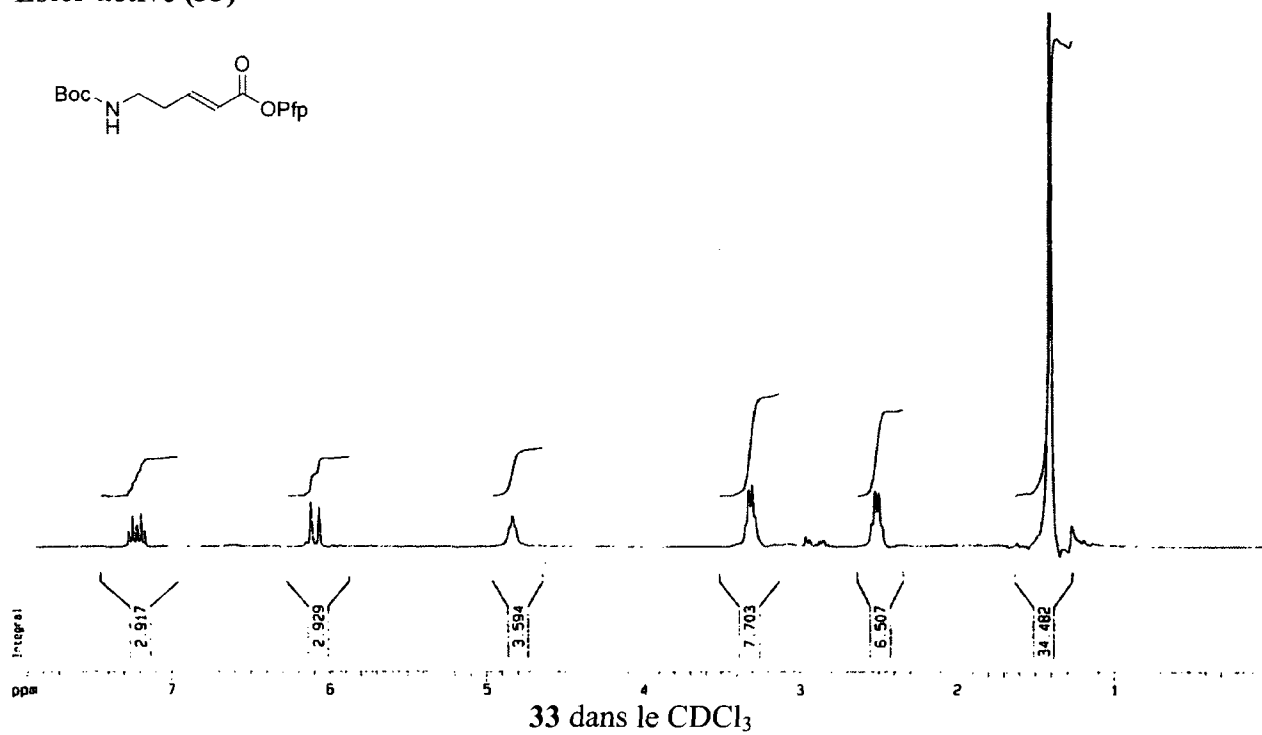
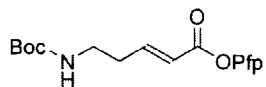
δ -Dipeptide (29)



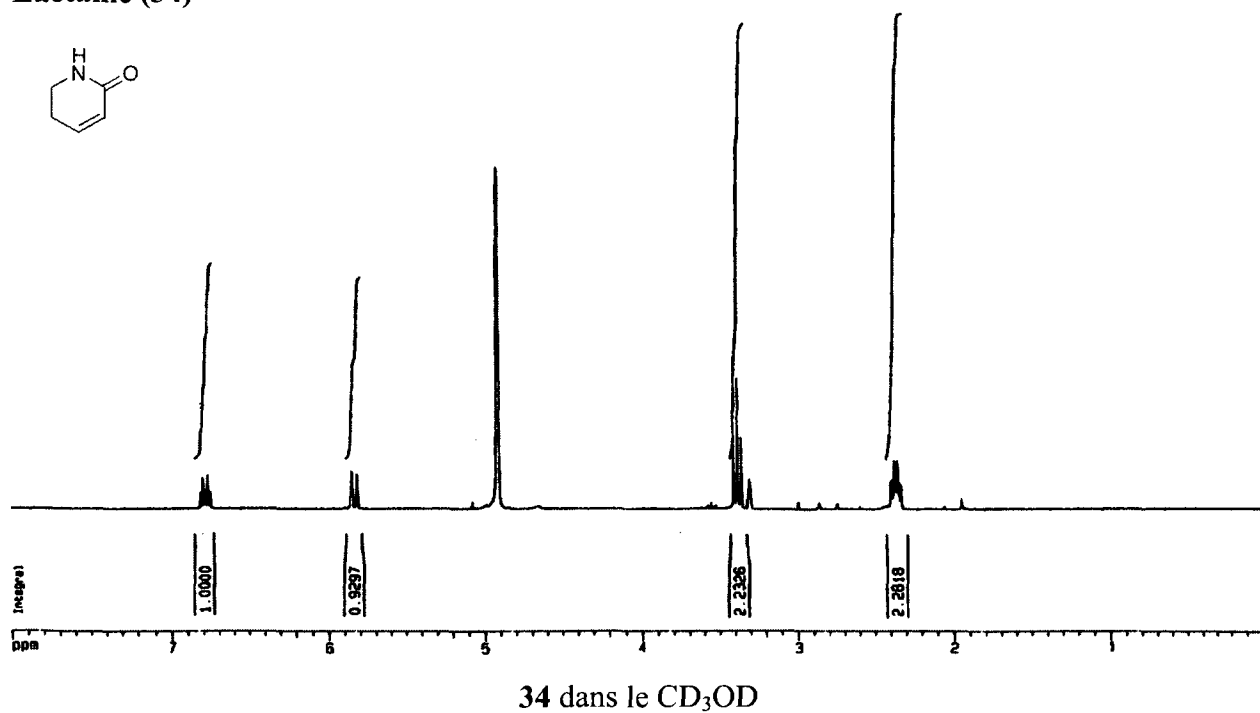
δ -Tripeptide (30)



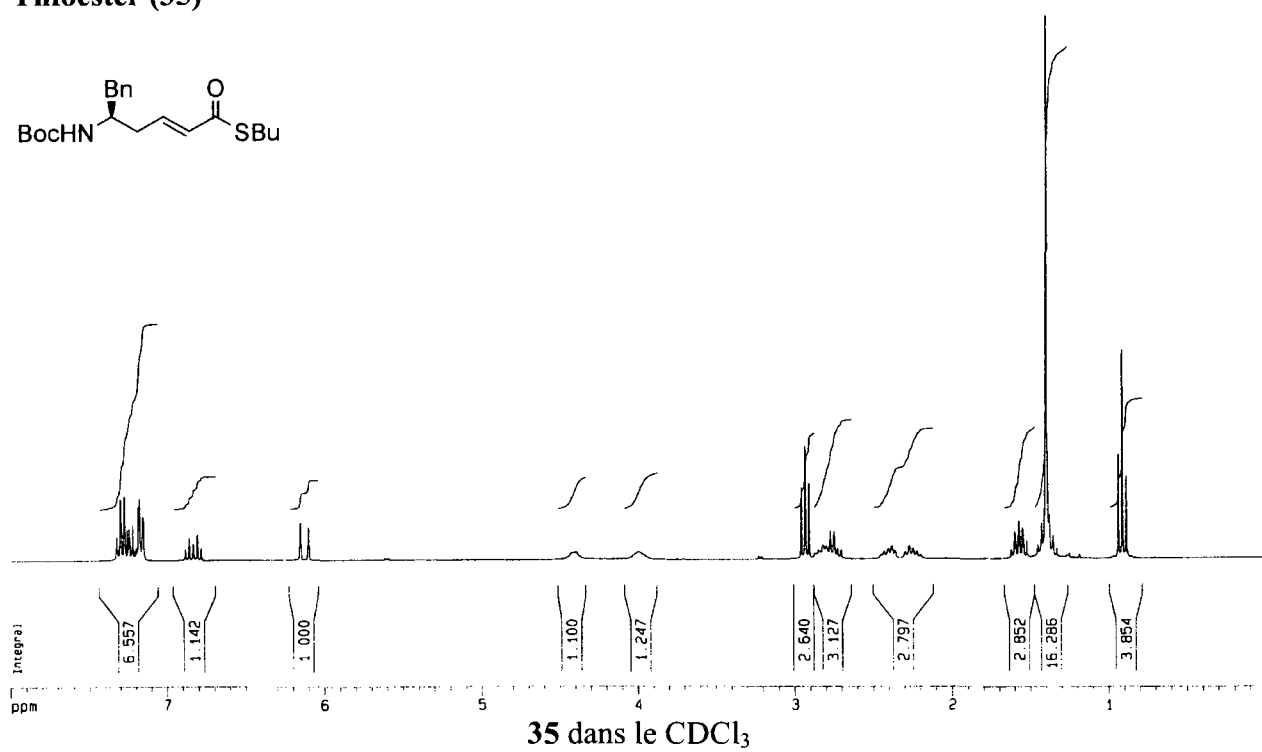
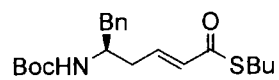
Ester activé (33)



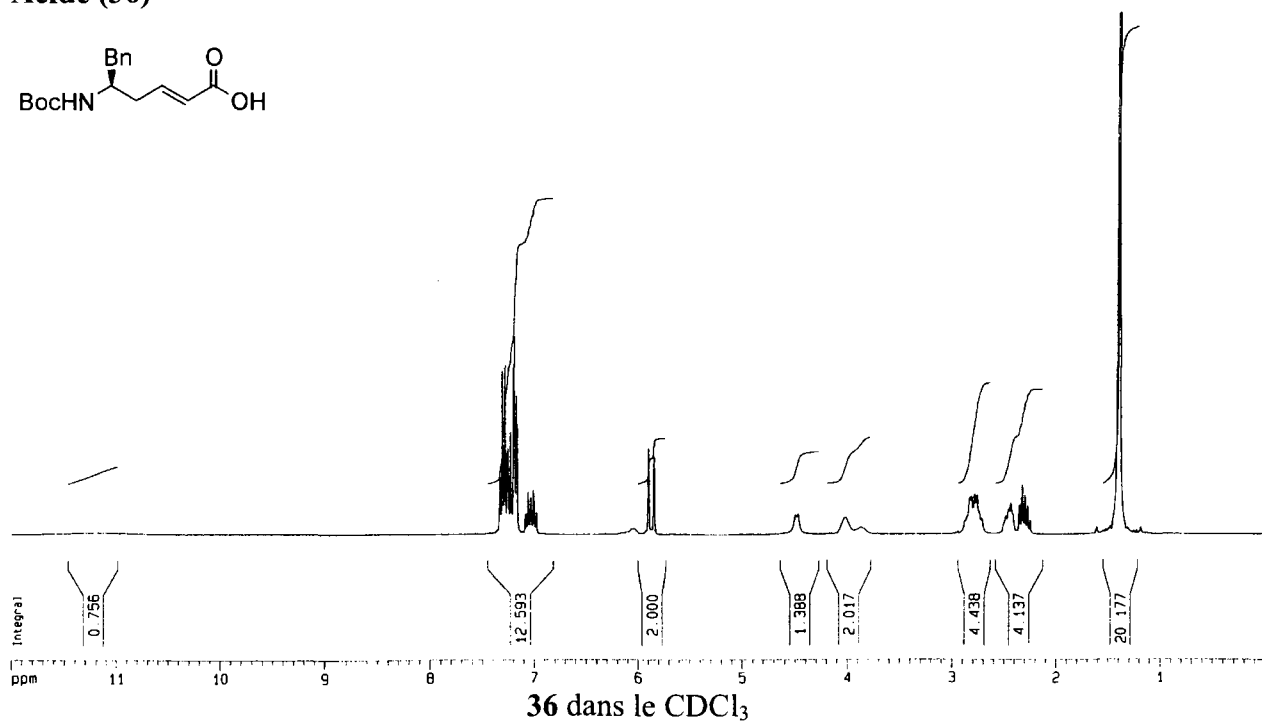
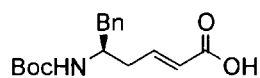
Lactame (34)



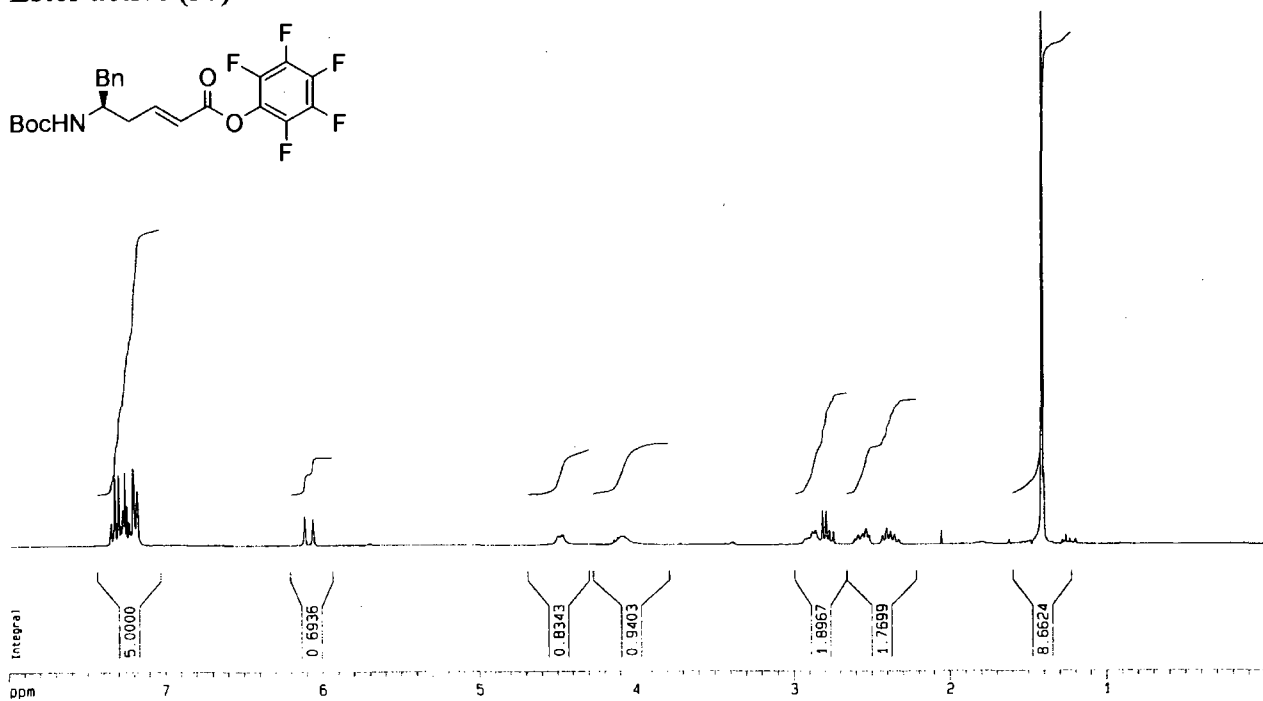
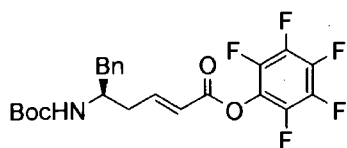
Thioester (35)



Acide (36)

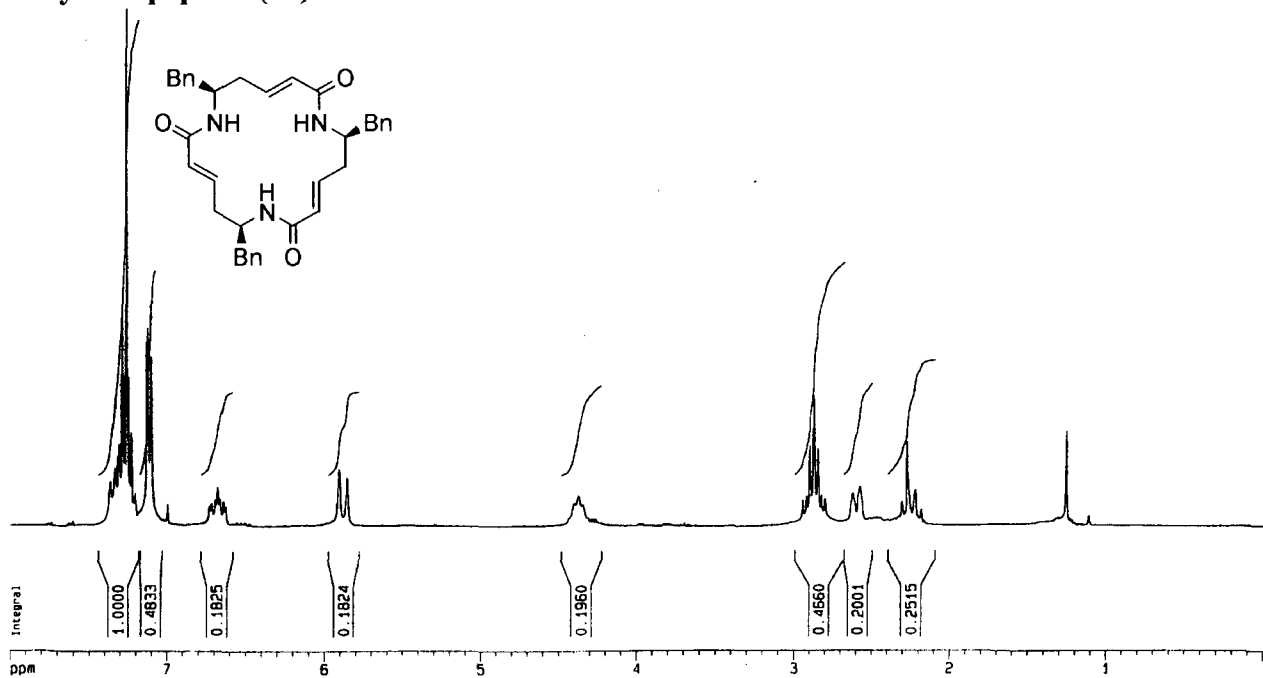
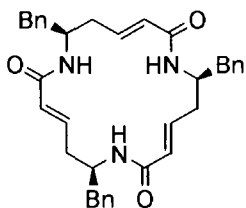


Ester activé (37)



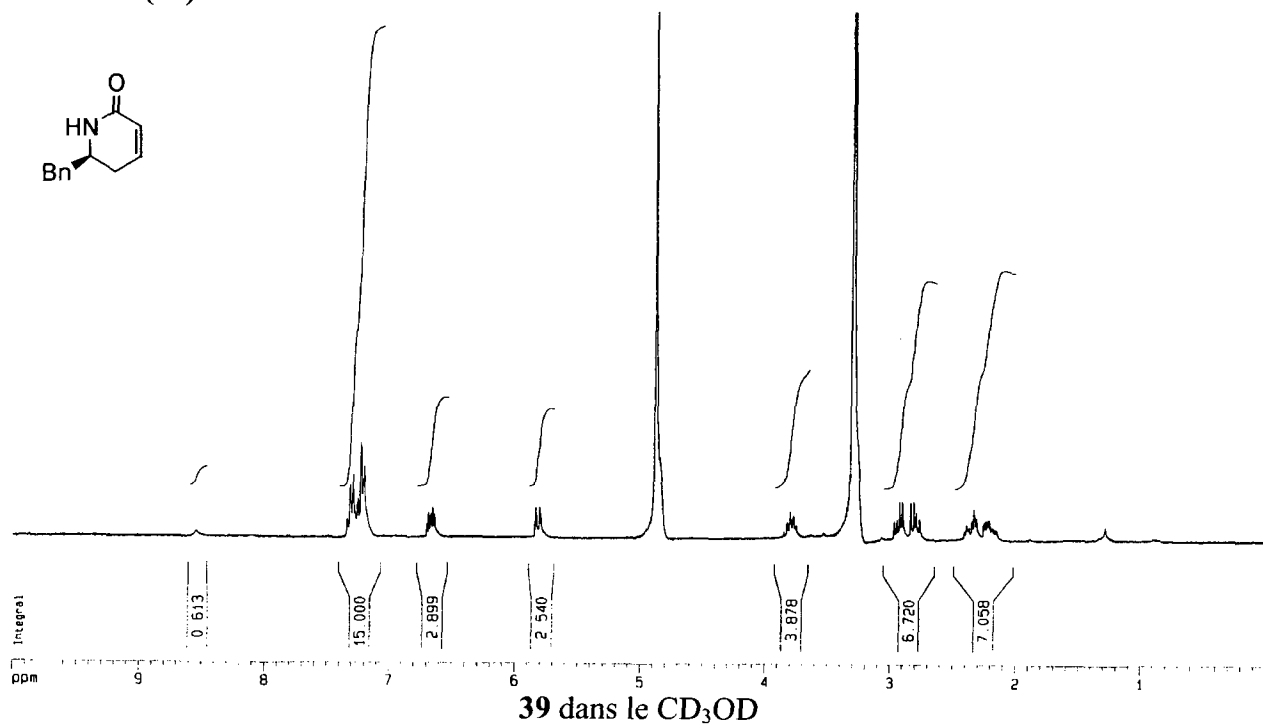
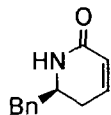
37 dans le CDCl₃

δ-Cyclotripeptide (38)

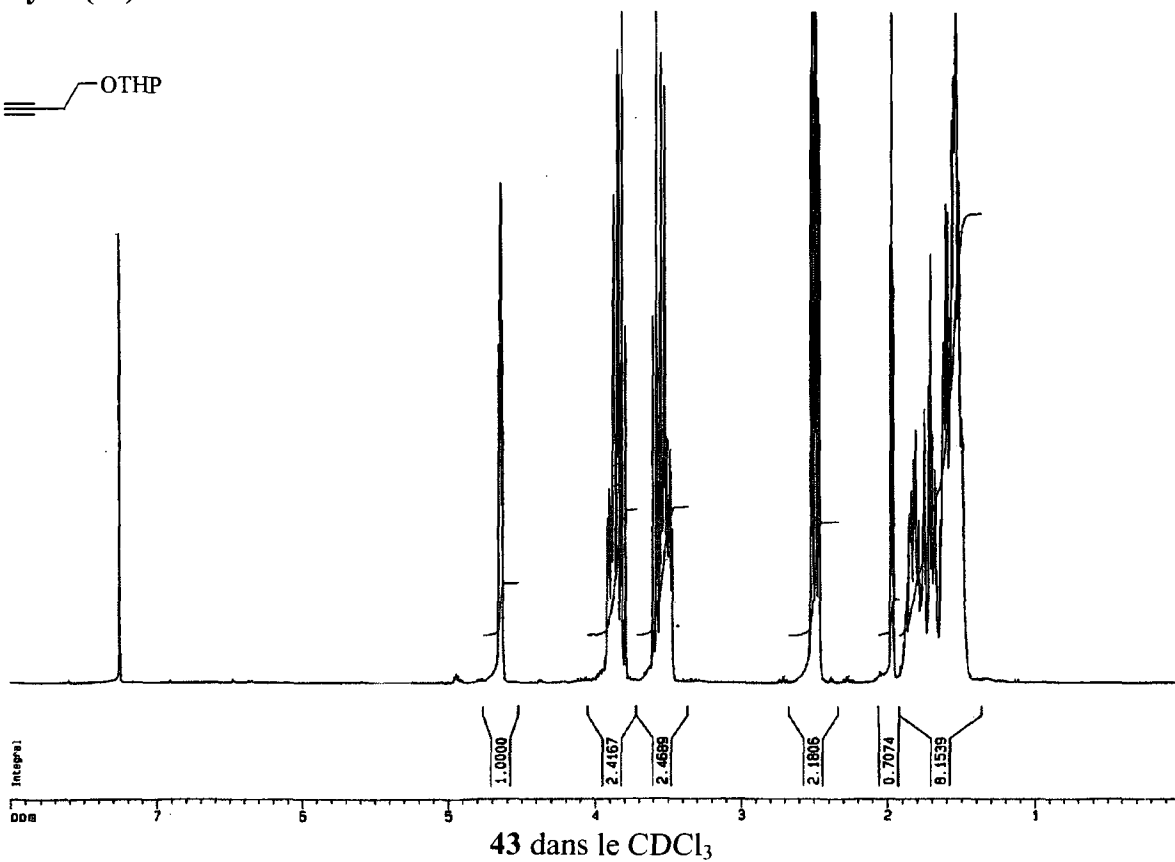
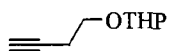


38 dans le CDCl₃:TFA (2:1)

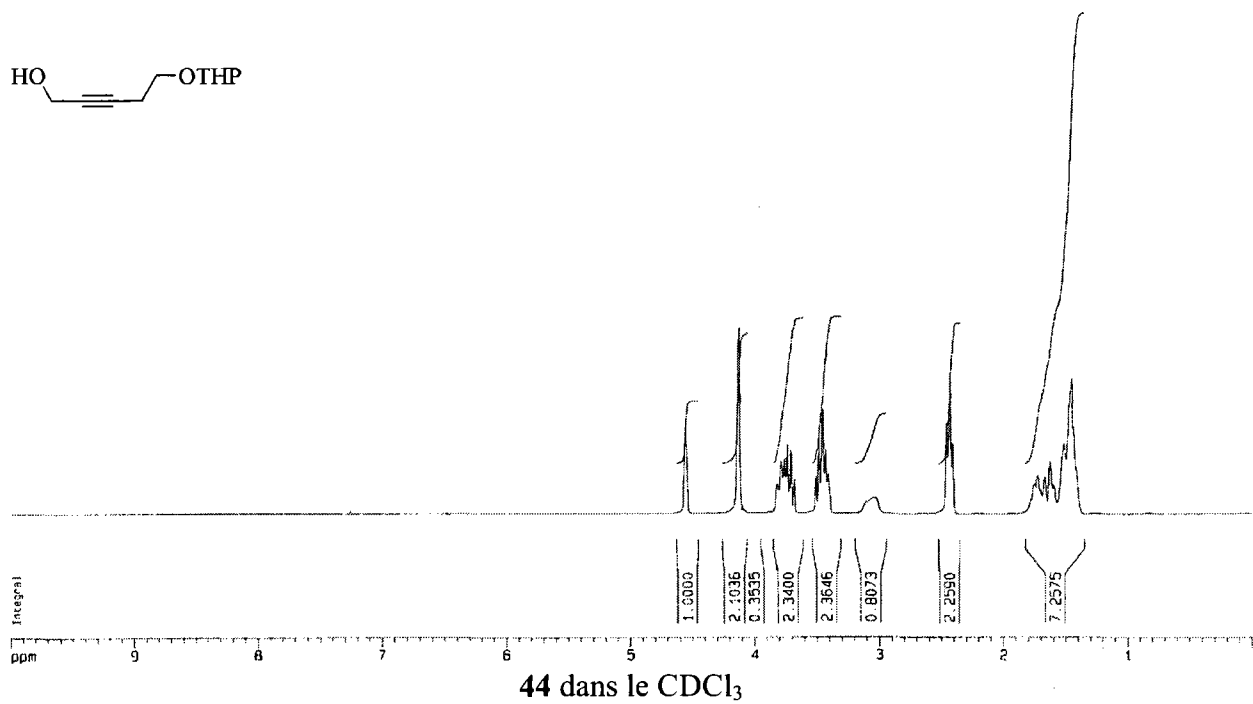
Lactame (39)



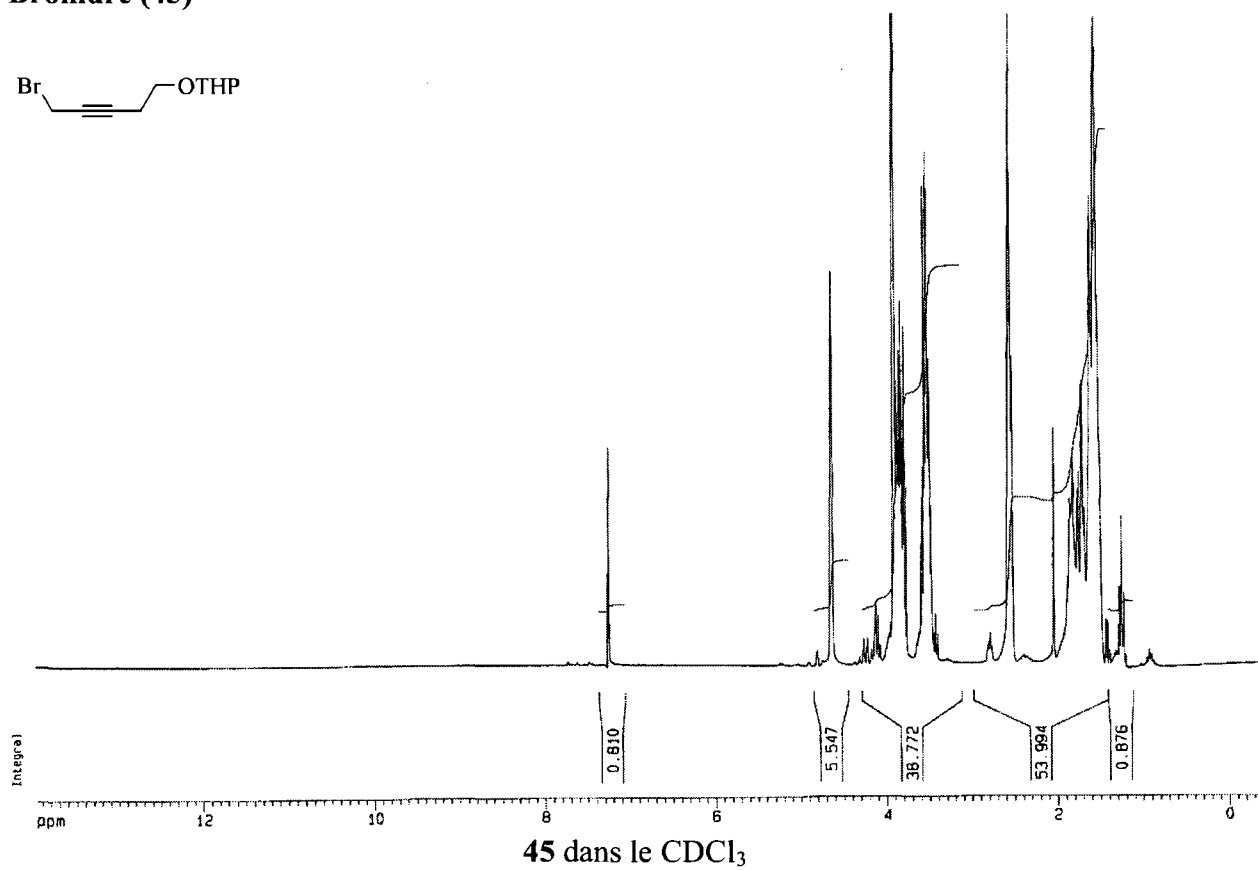
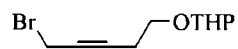
Alcyne (43)



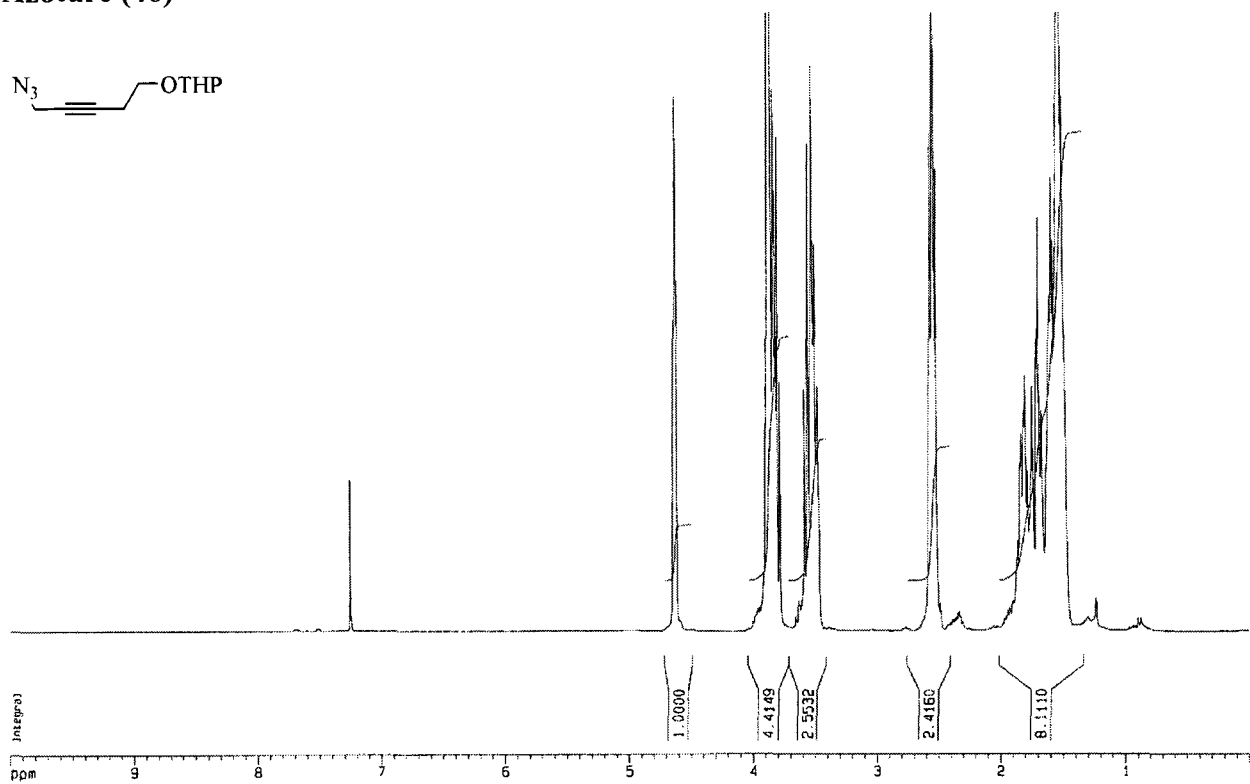
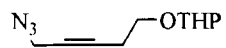
Alcool (44)



Bromure (45)

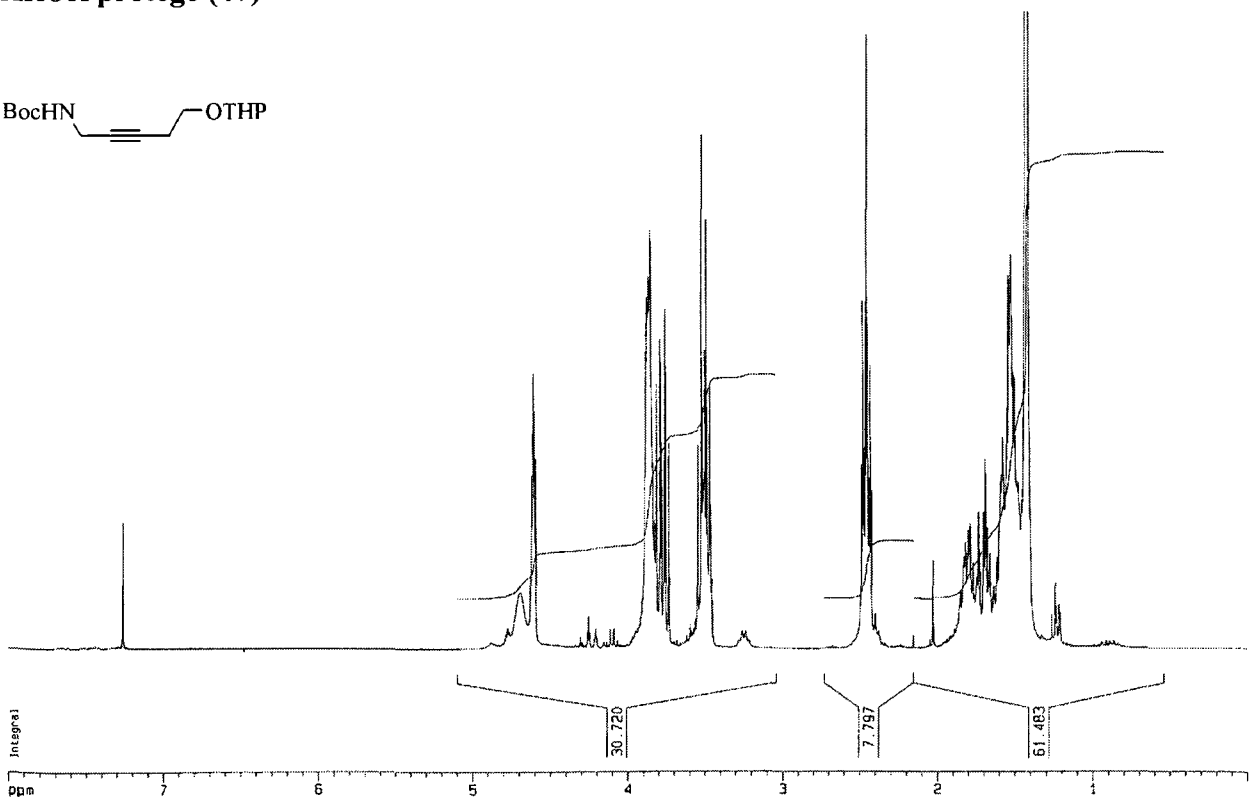


Azoture (46)



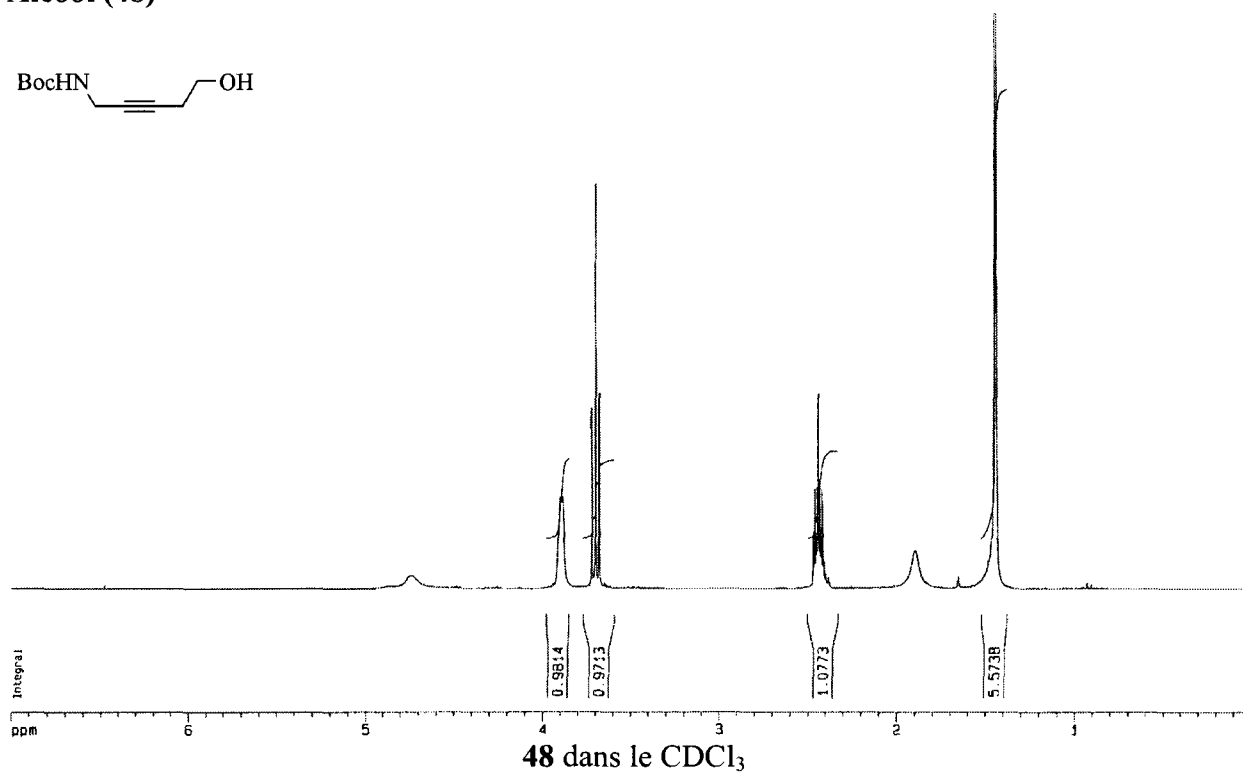
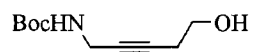
46 dans le CDCl₃

Alcool protégé (47)

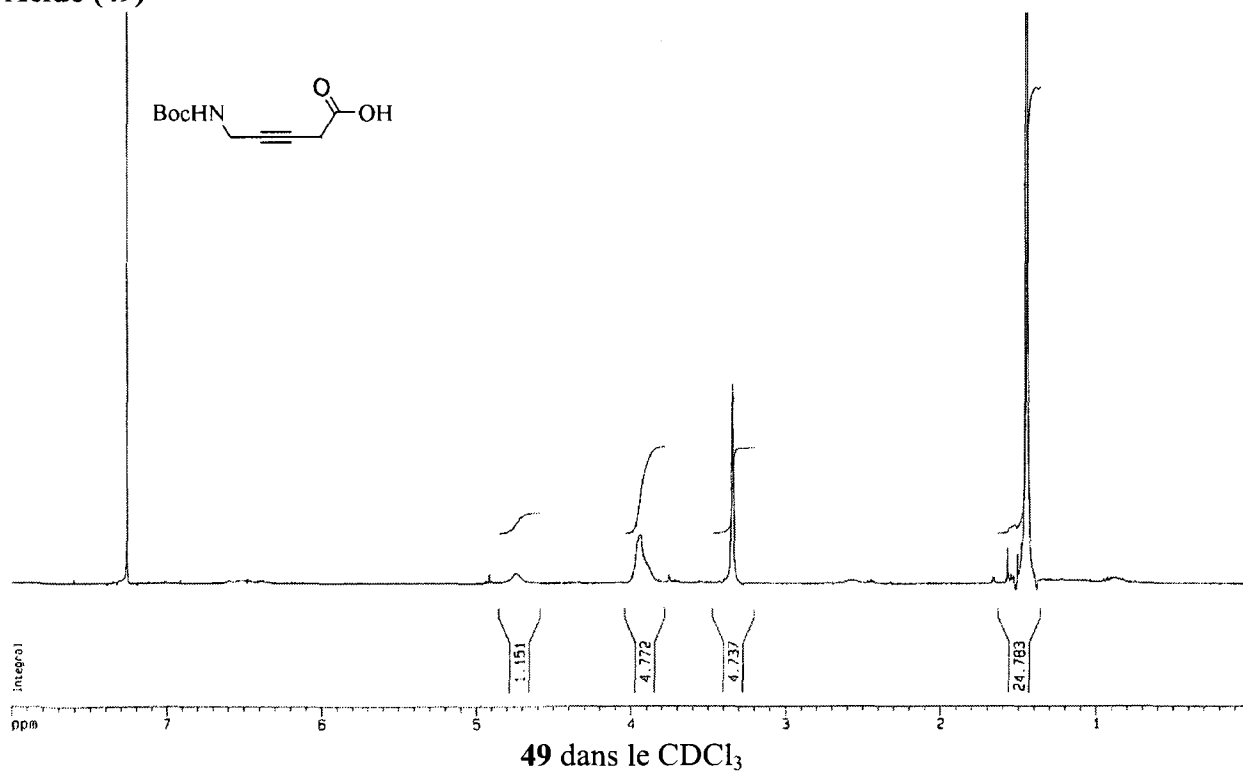


47 dans le CDCl₃

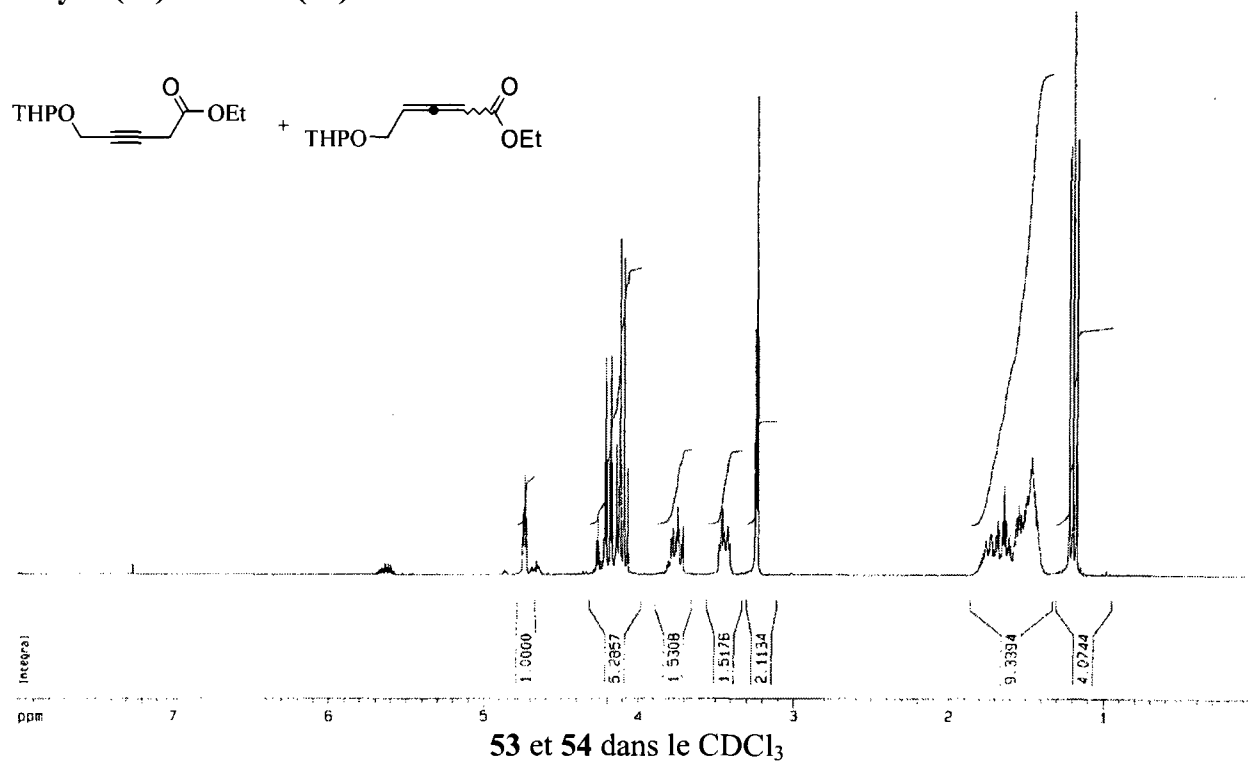
Alcool (48)



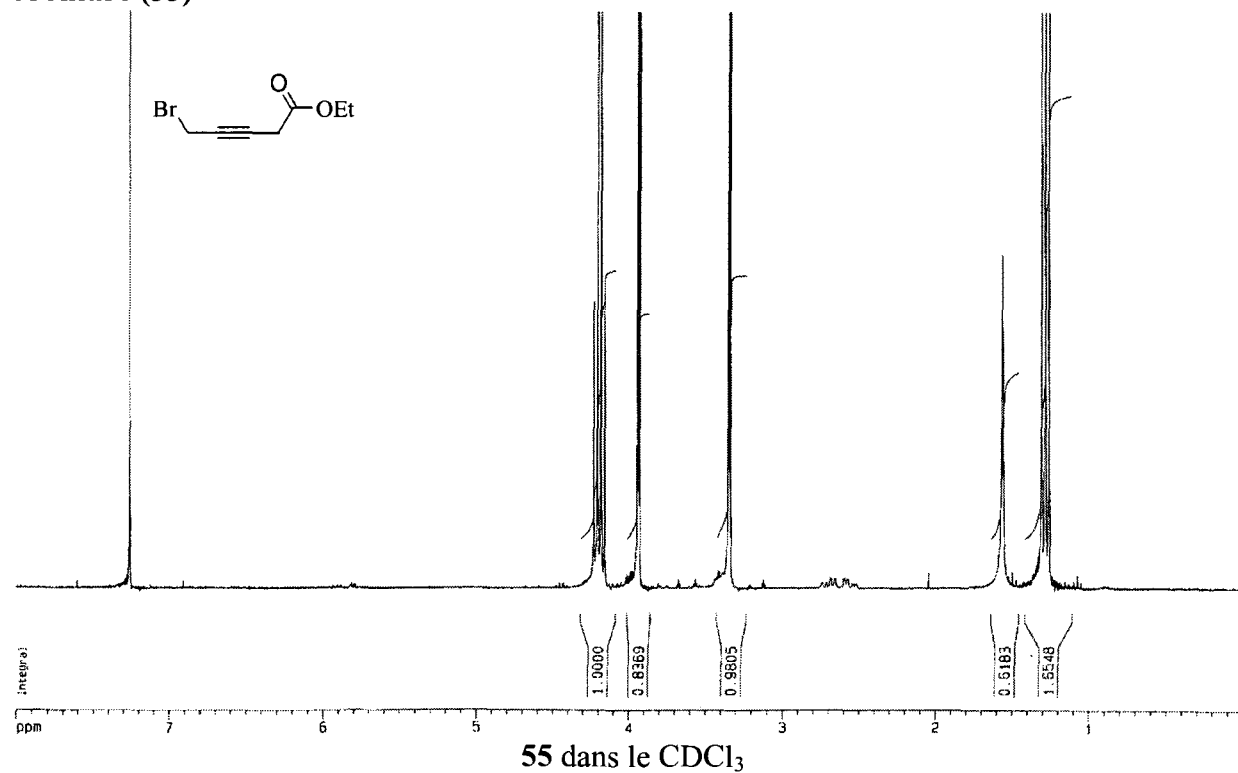
Acide (49)



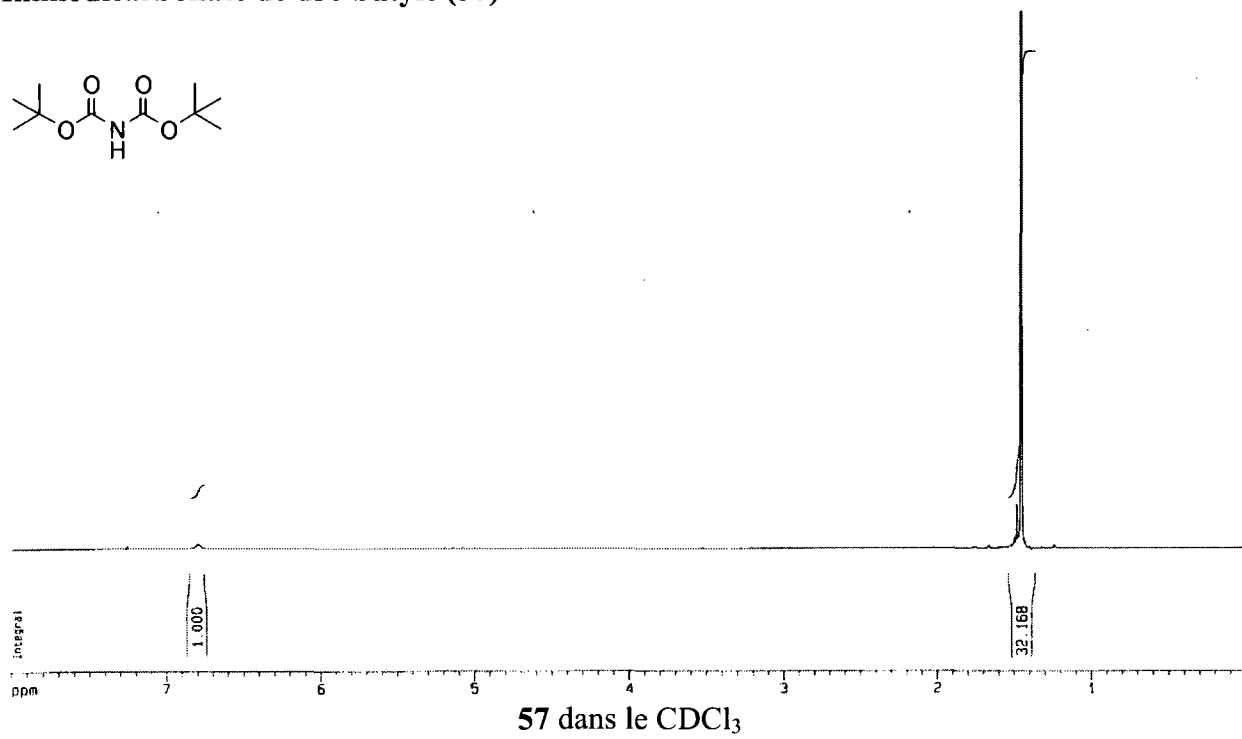
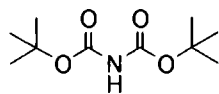
Alcyne (53) et allène (54)



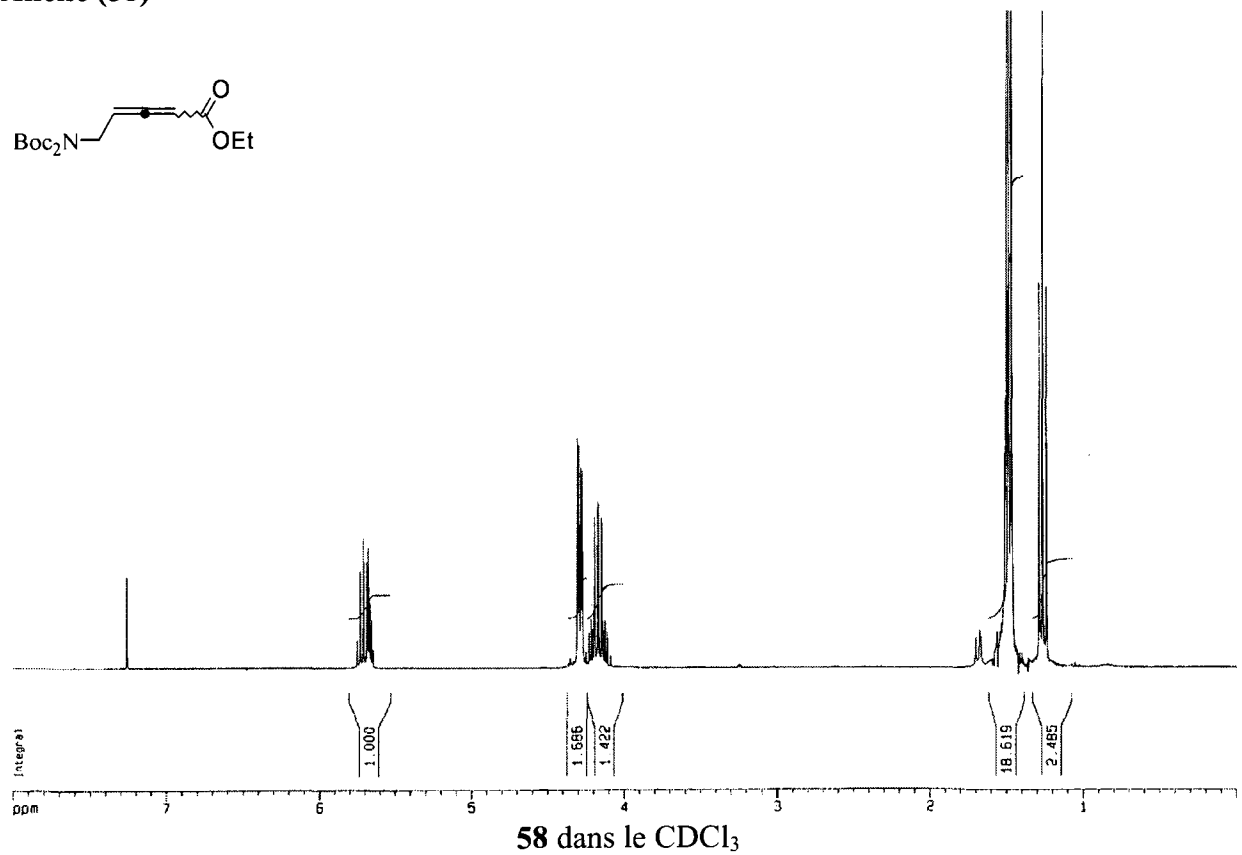
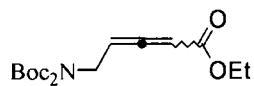
Bromure (55)



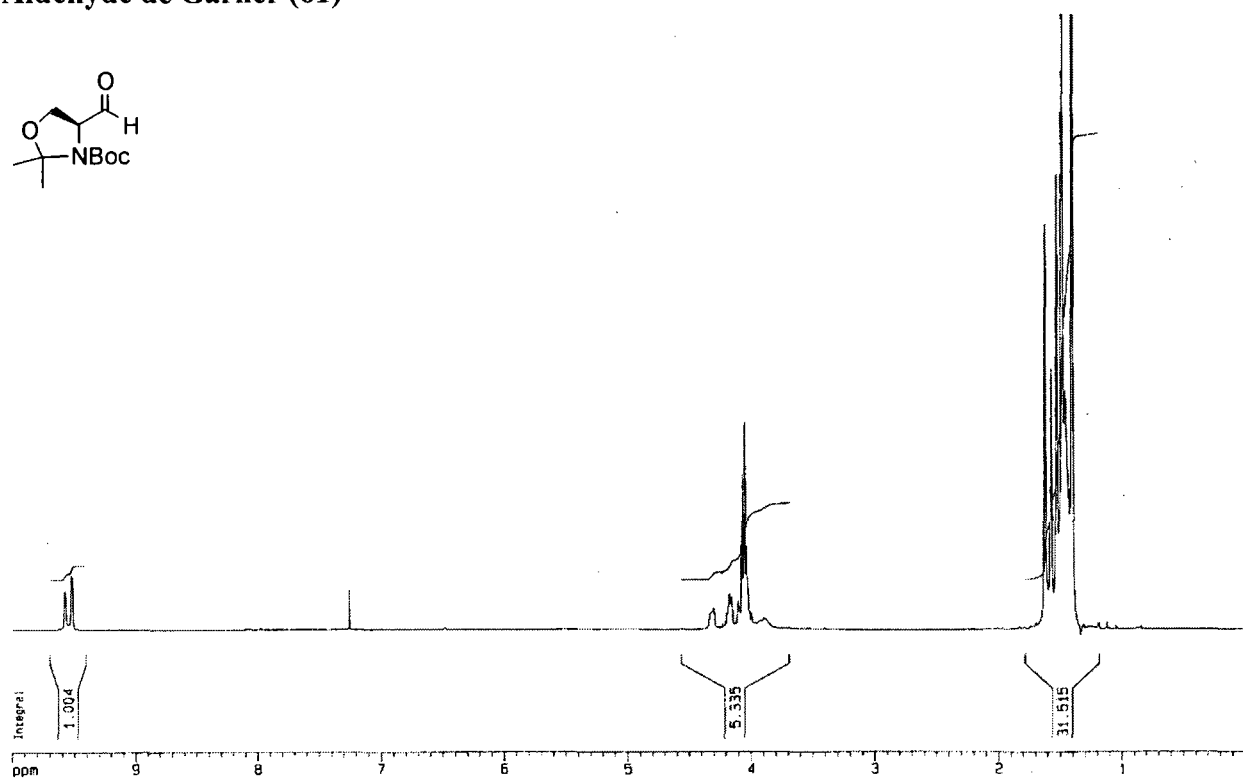
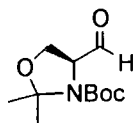
Iminodicarbonate de di-*t*-butyle (57)



Allène (58)

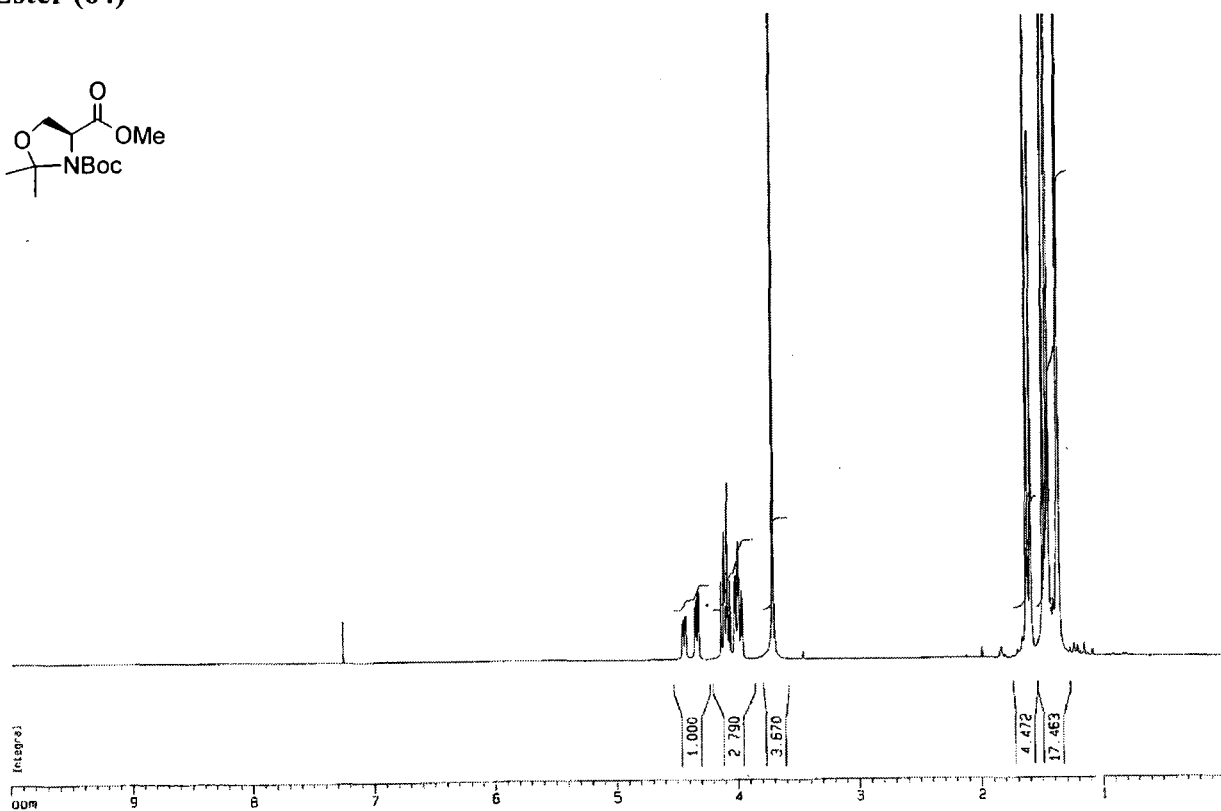
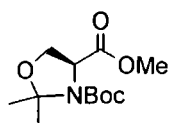


Aldéhyde de Garner (61)



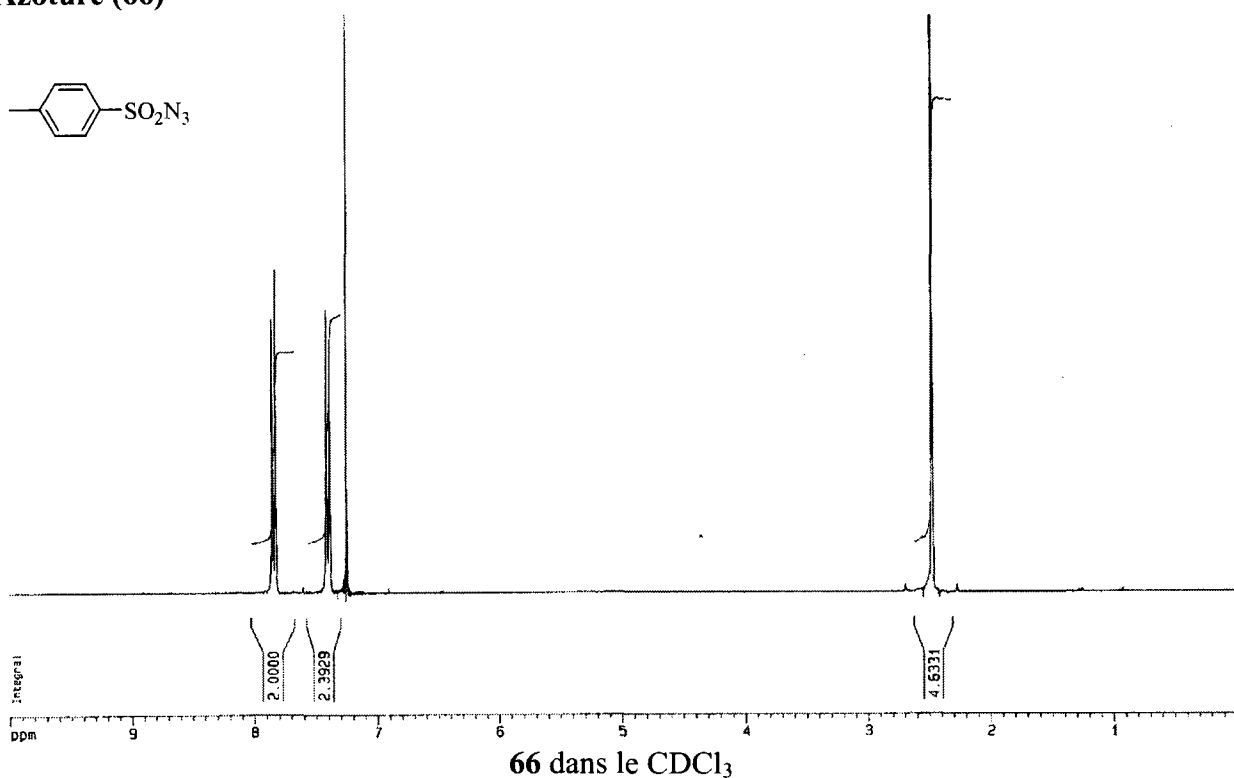
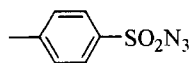
61 dans le CDCl₃

Ester (64)

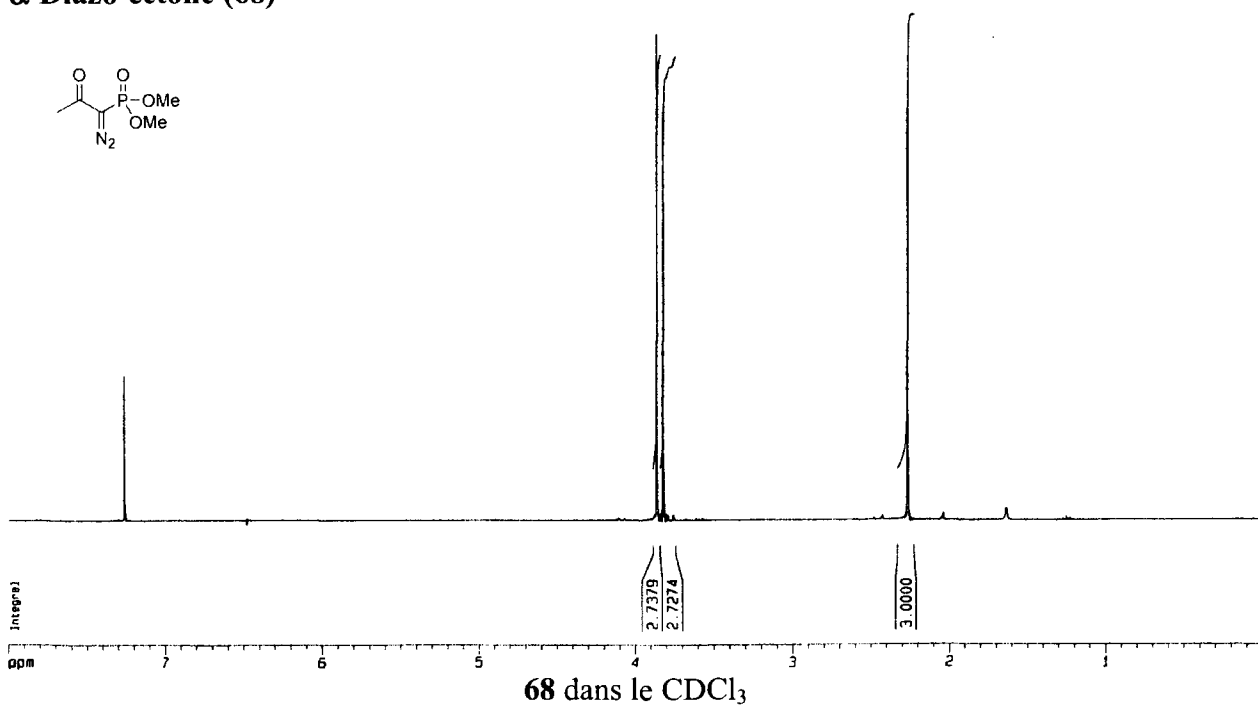
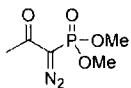


64 dans le CDCl₃

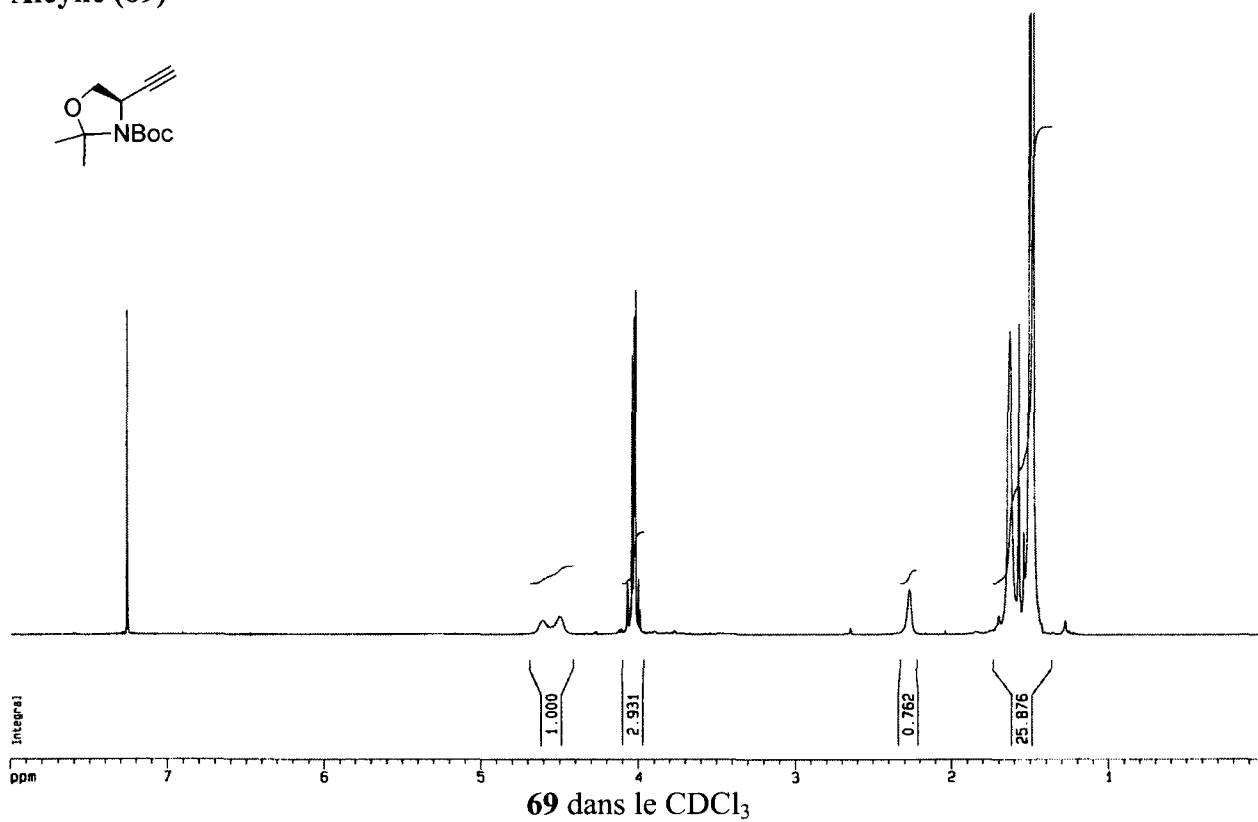
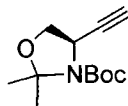
Azoture (66)



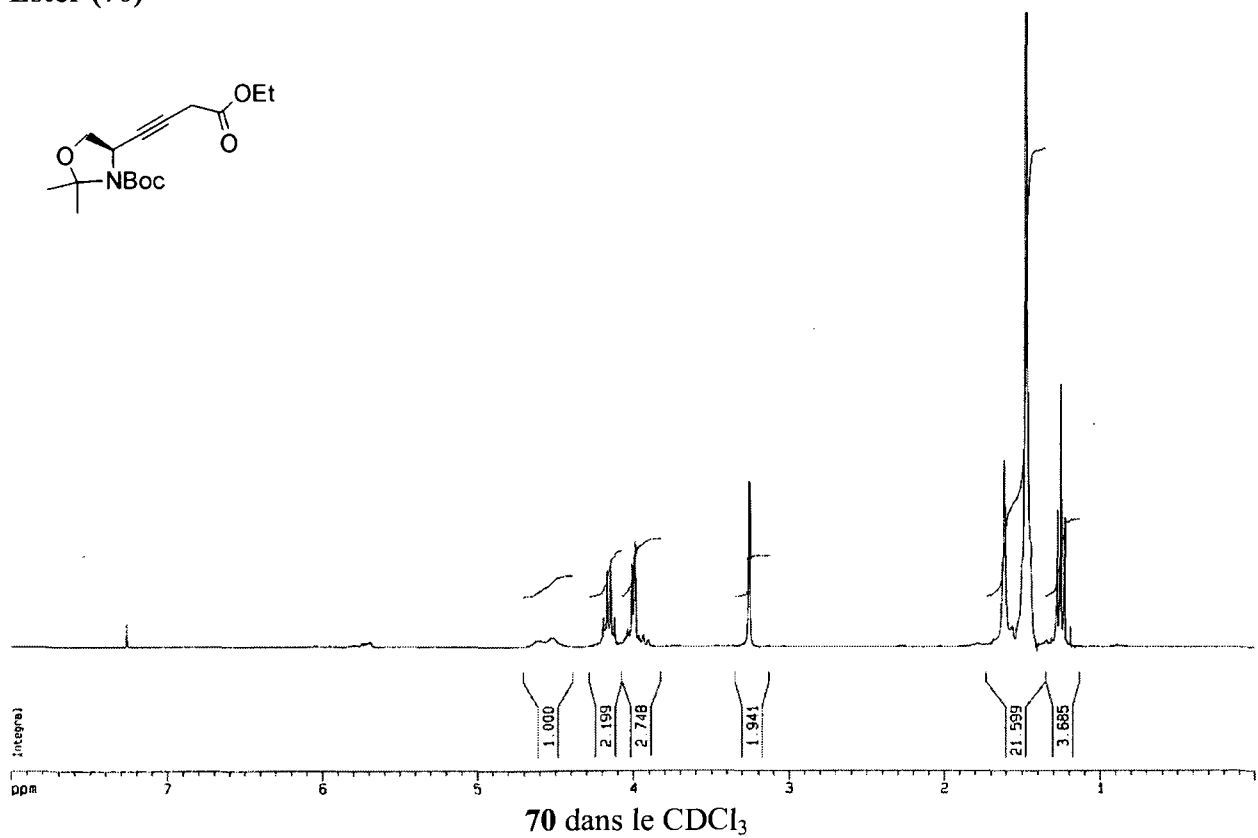
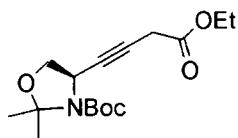
α -Diazo-cétone (68)



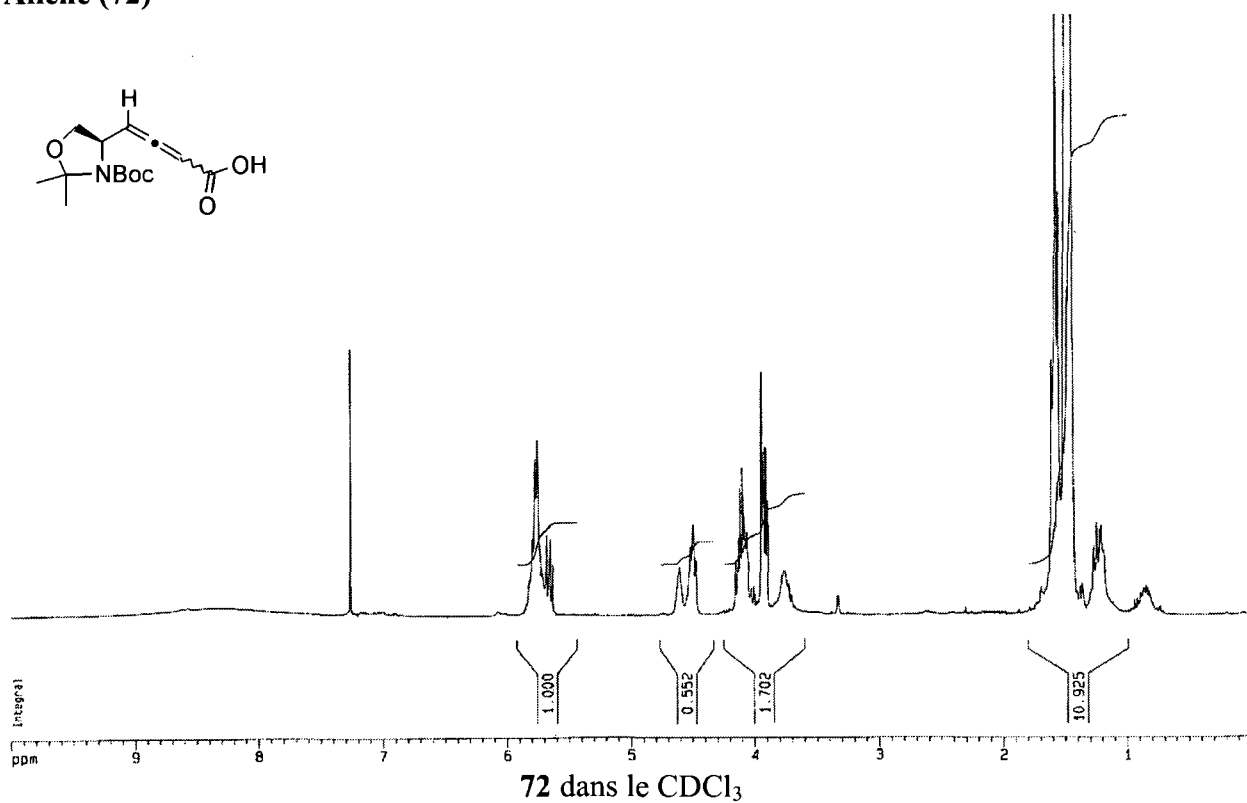
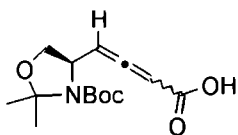
Alcyne (69)



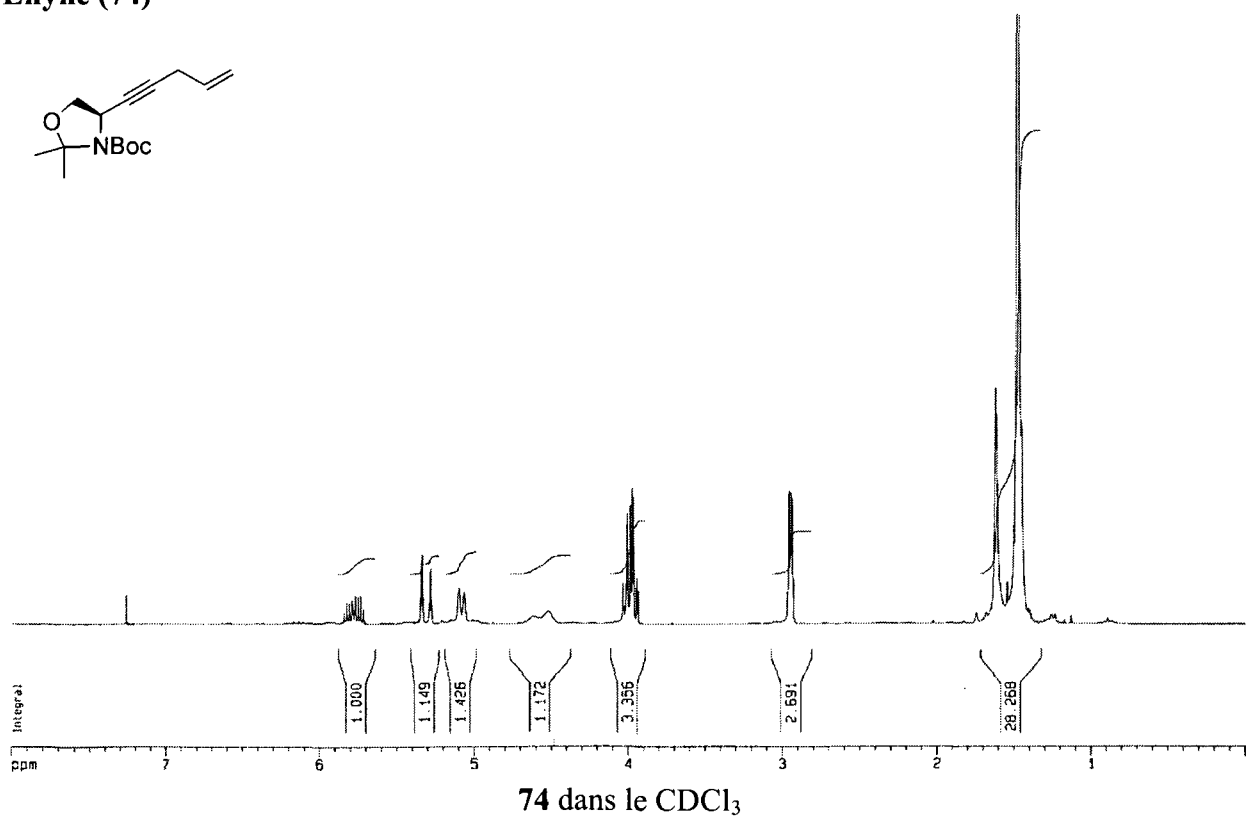
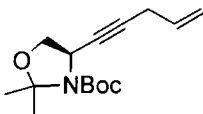
Ester (70)



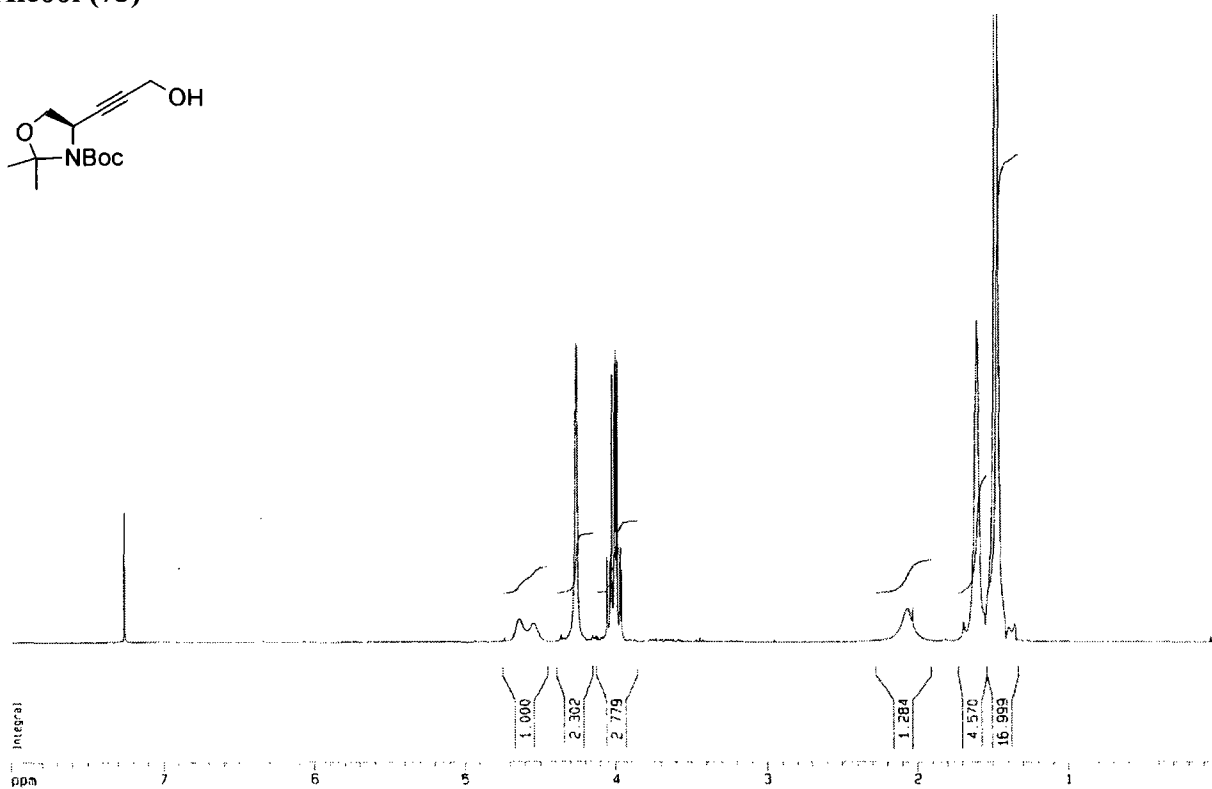
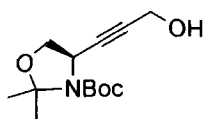
Allène (72)



Ényne (74)

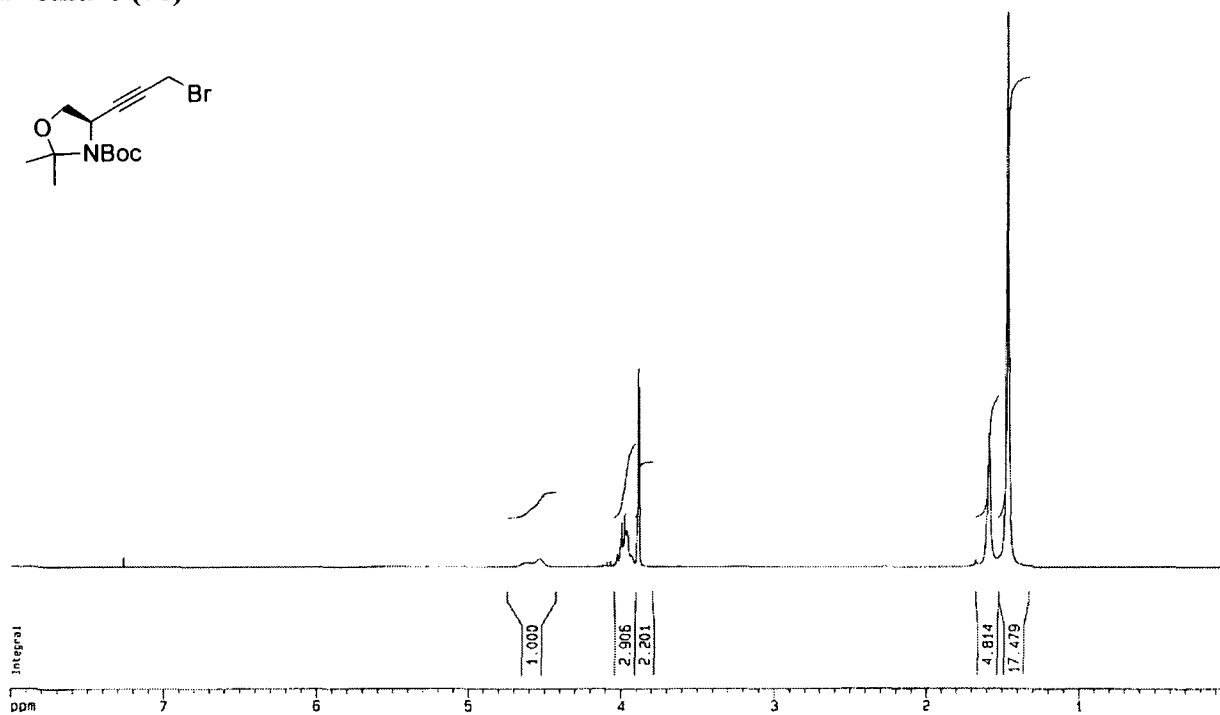
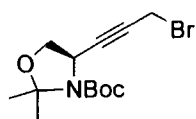


Alcool (75)



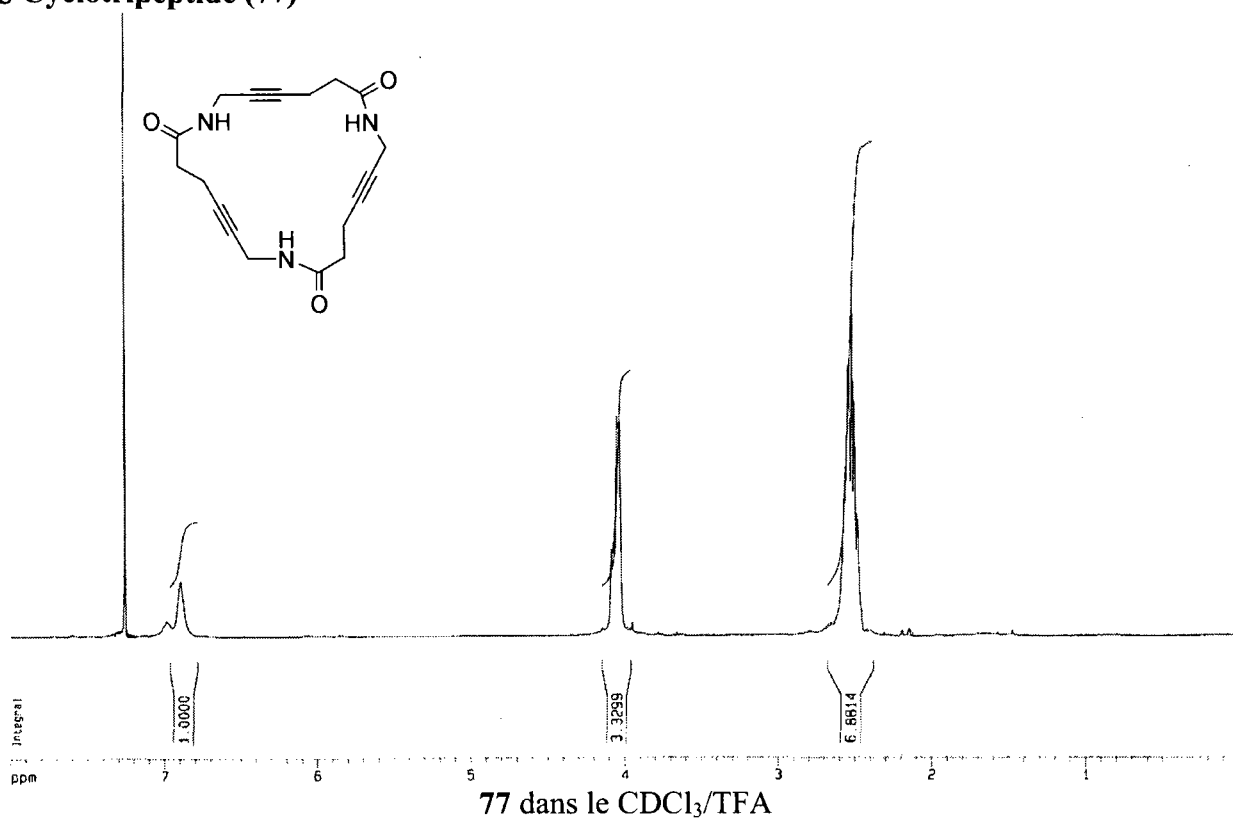
75 dans le CDCl₃

Bromure (76)

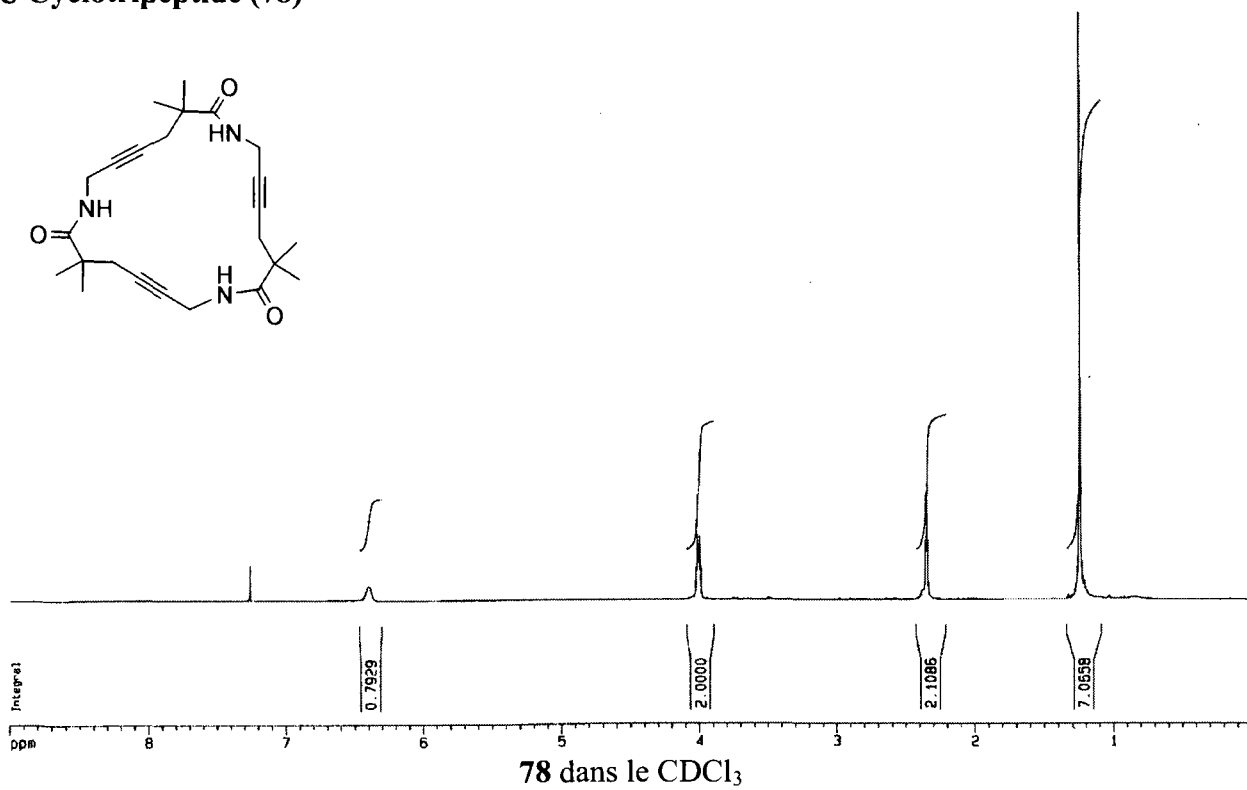


76 dans le CDCl₃

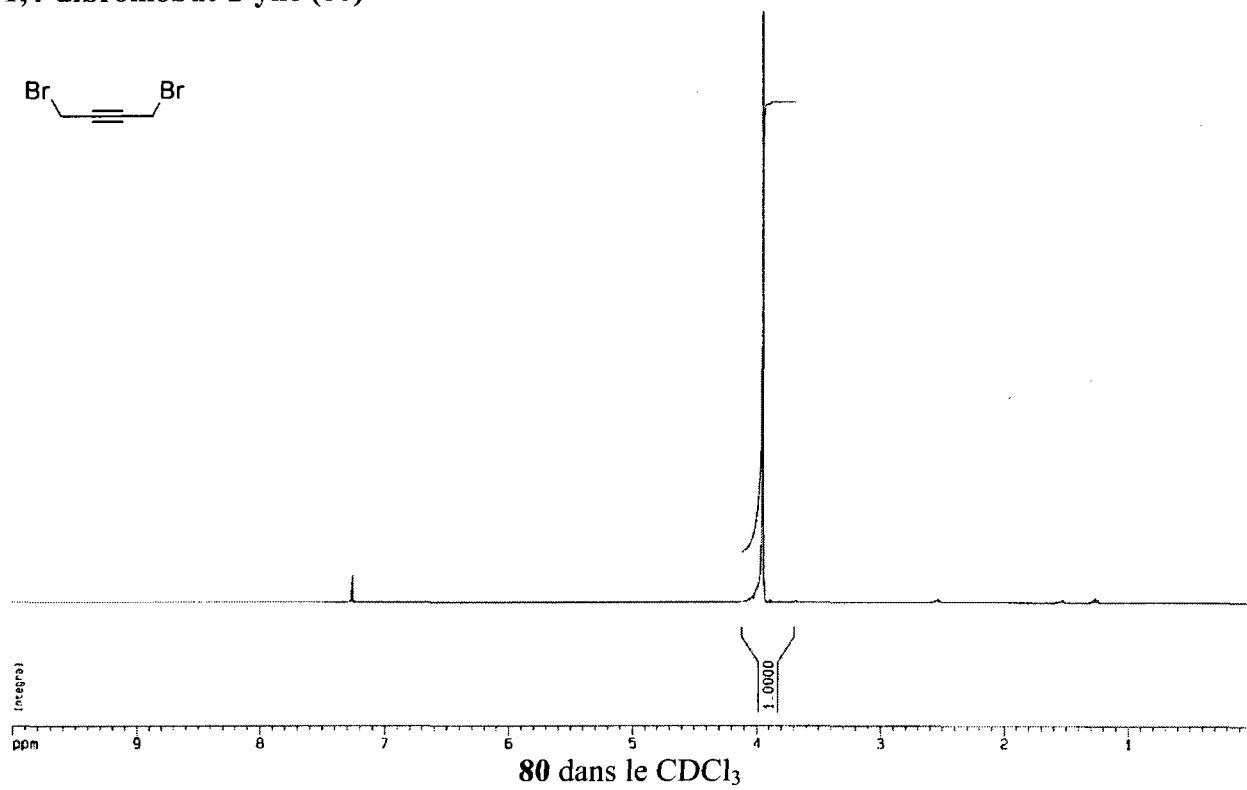
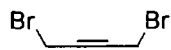
ϵ -Cyclotripeptide (77)



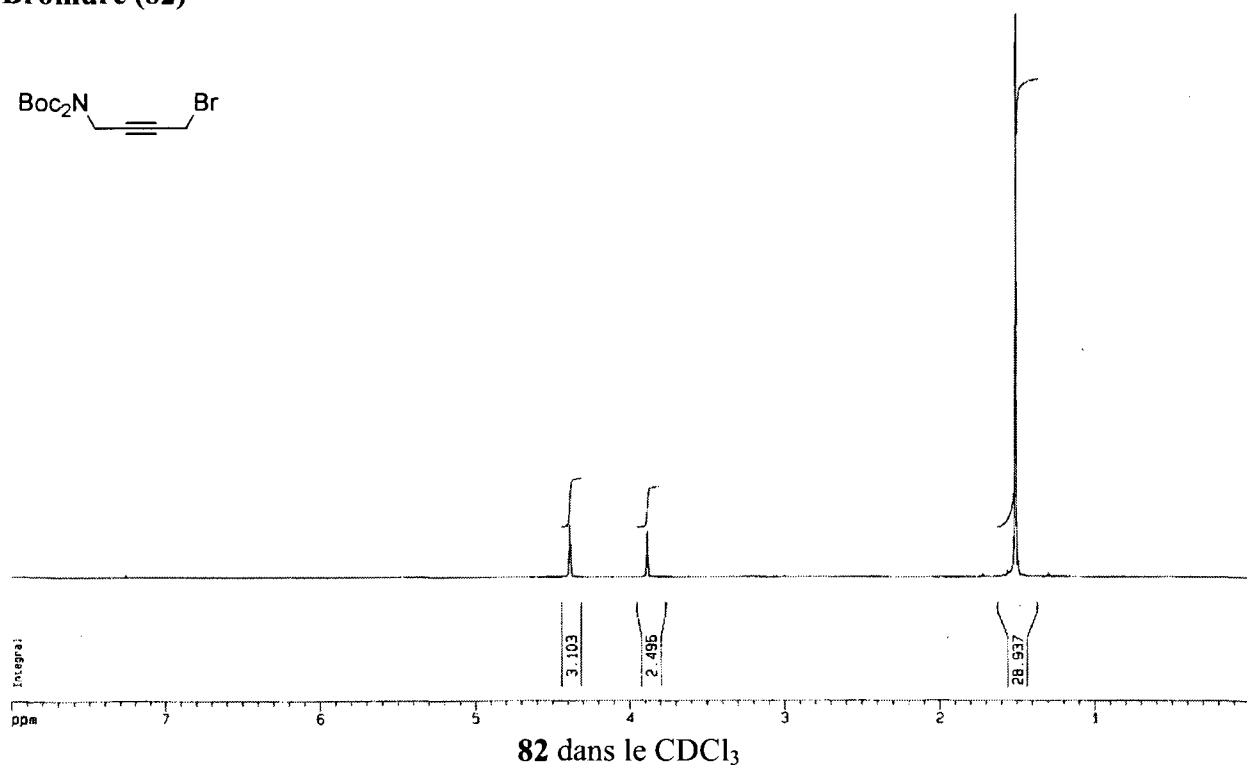
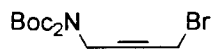
ϵ -Cyclotripeptide (78)



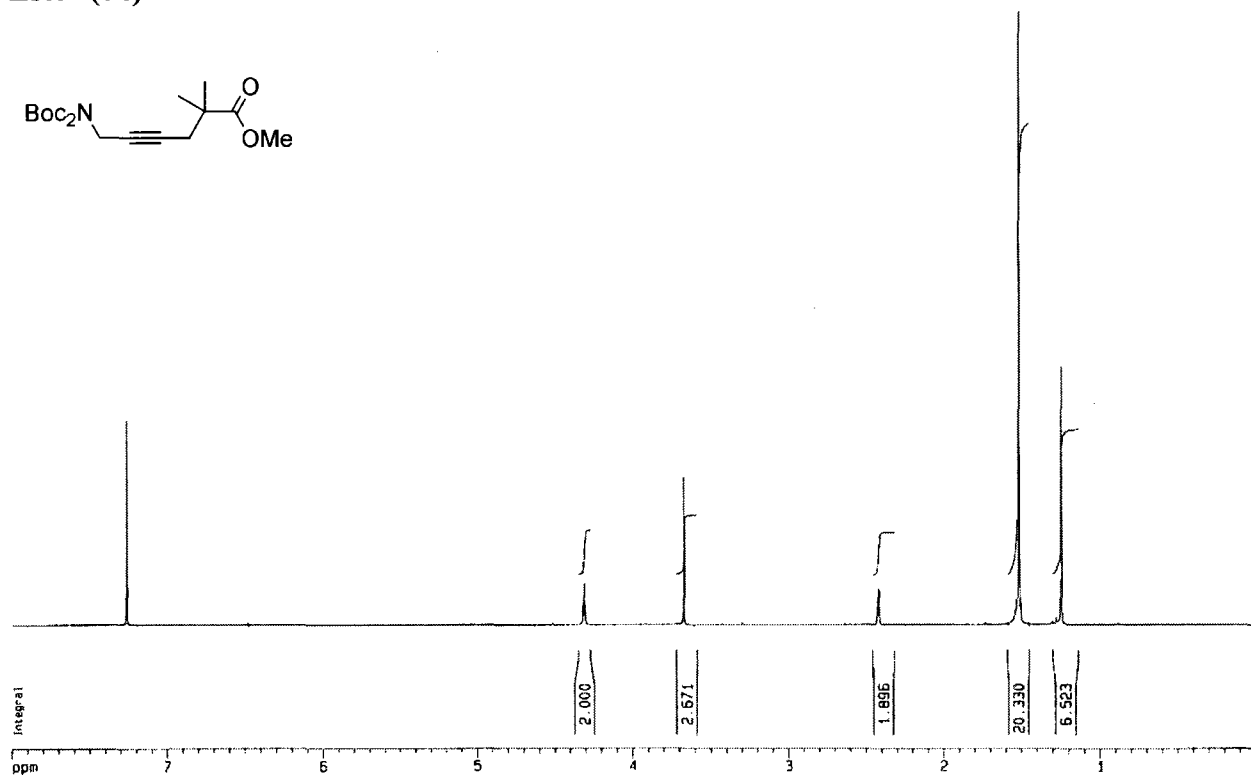
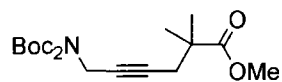
1,4-dibromobut-2-yne (80)



Bromure (82)

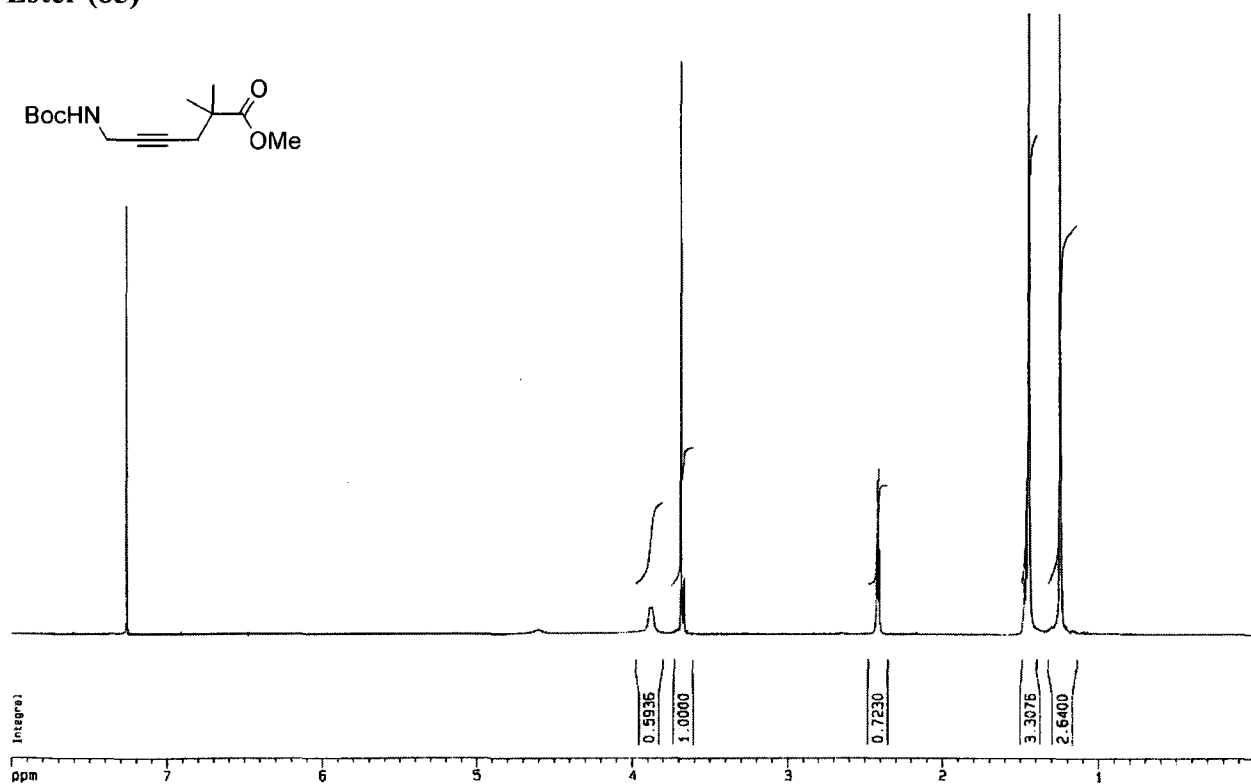
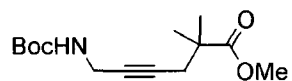


Ester (84)



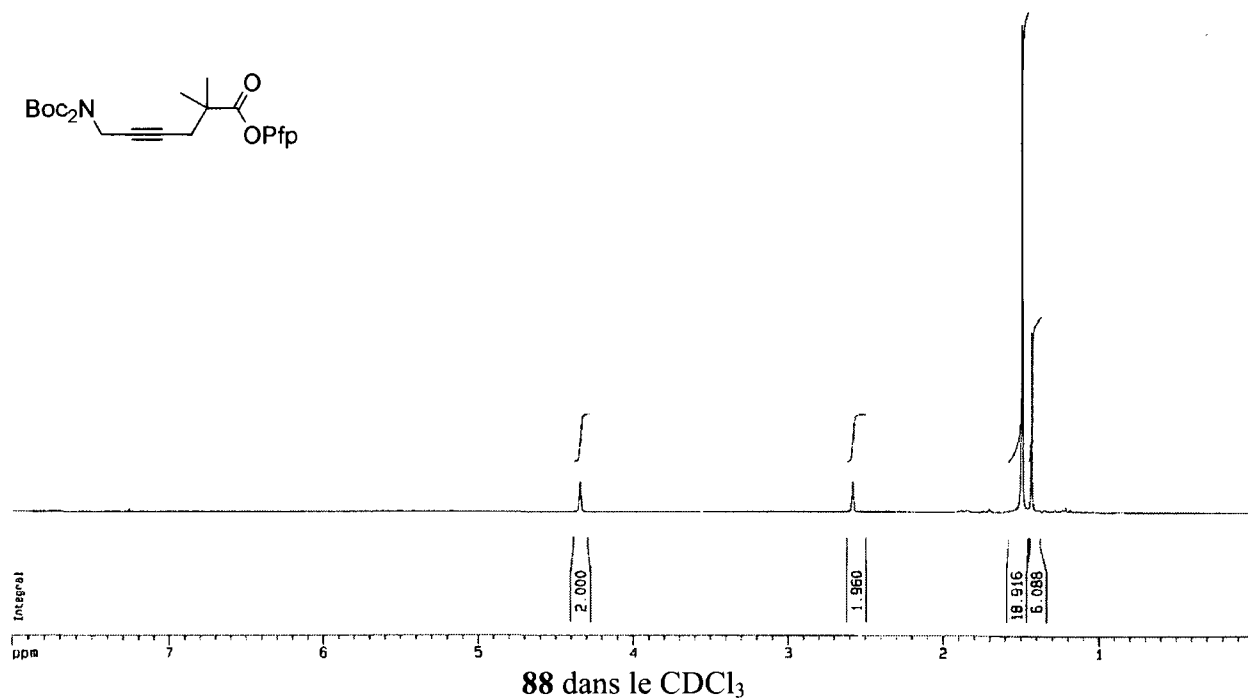
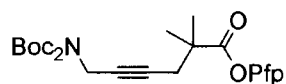
84 dans le CDCl₃

Ester (85)

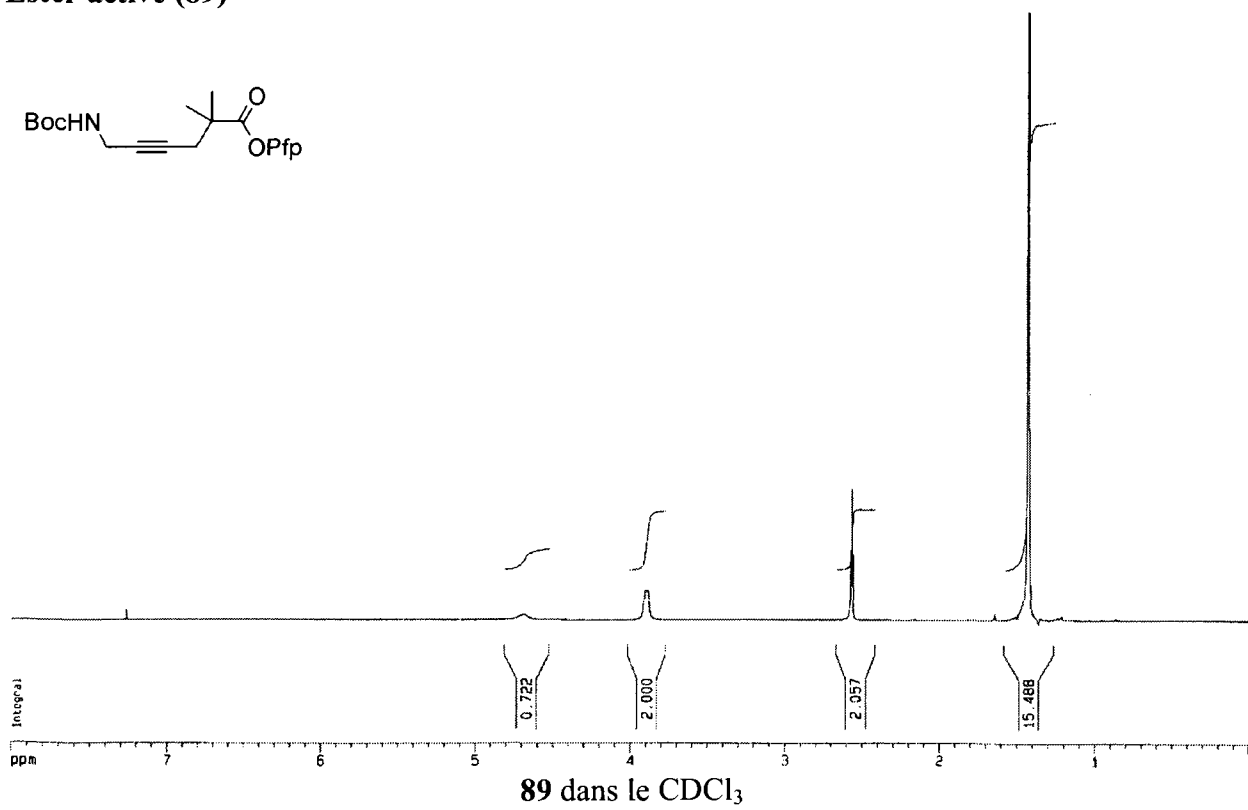
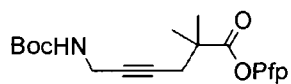


85 dans le CDCl₃

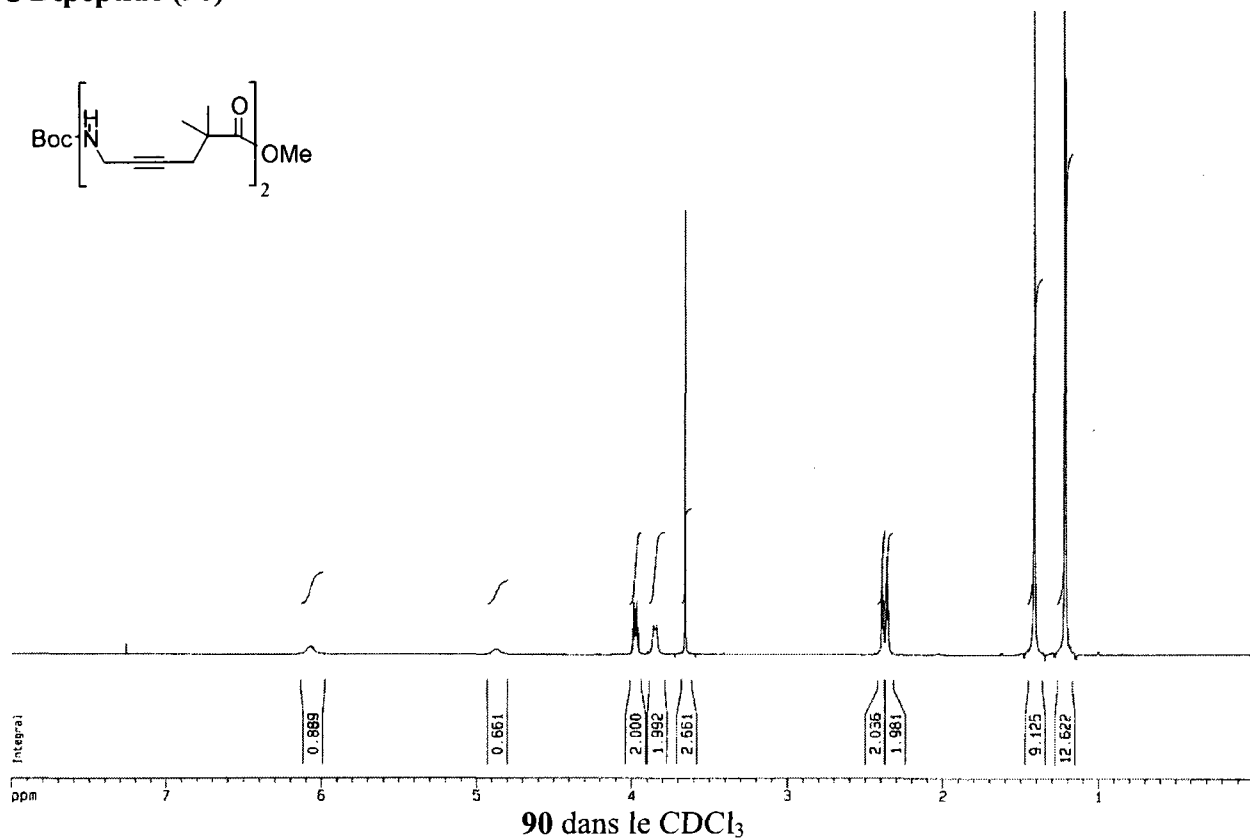
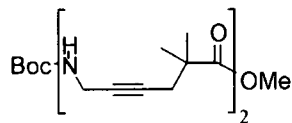
Ester activé (88)



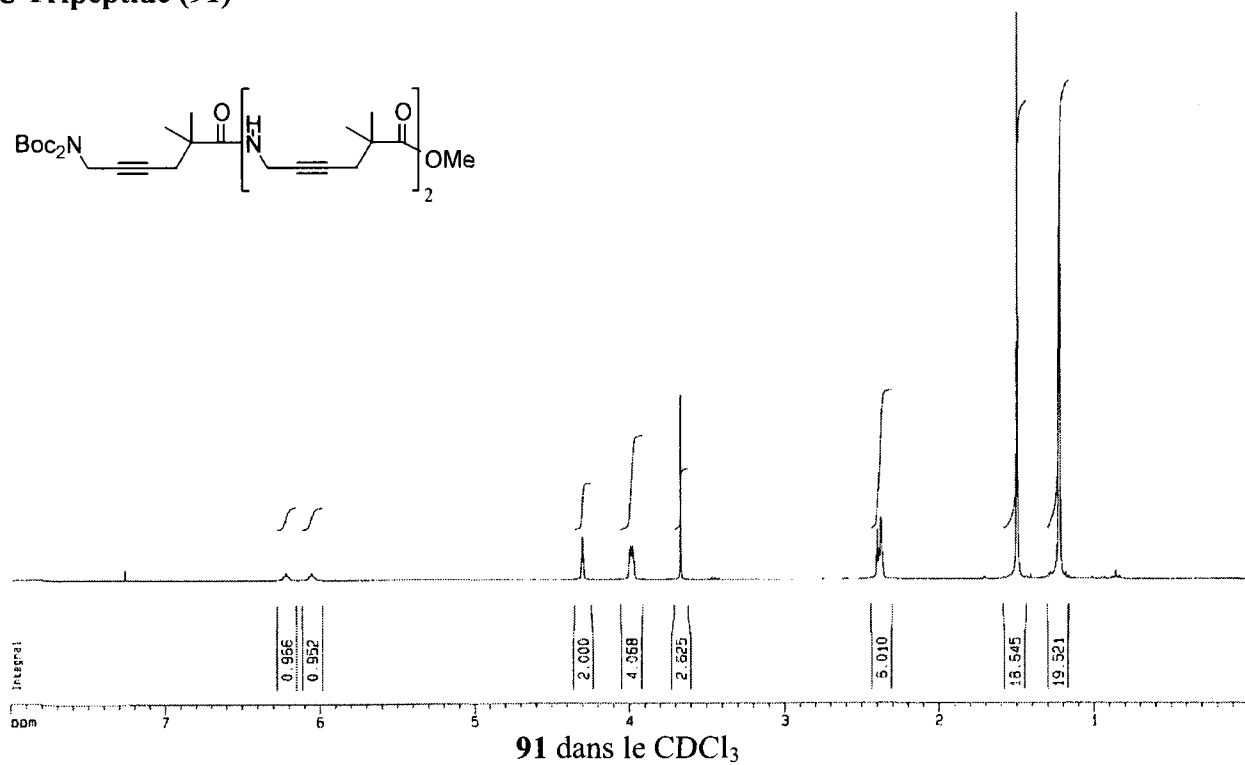
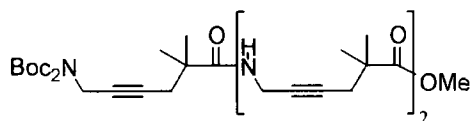
Ester activé (89)



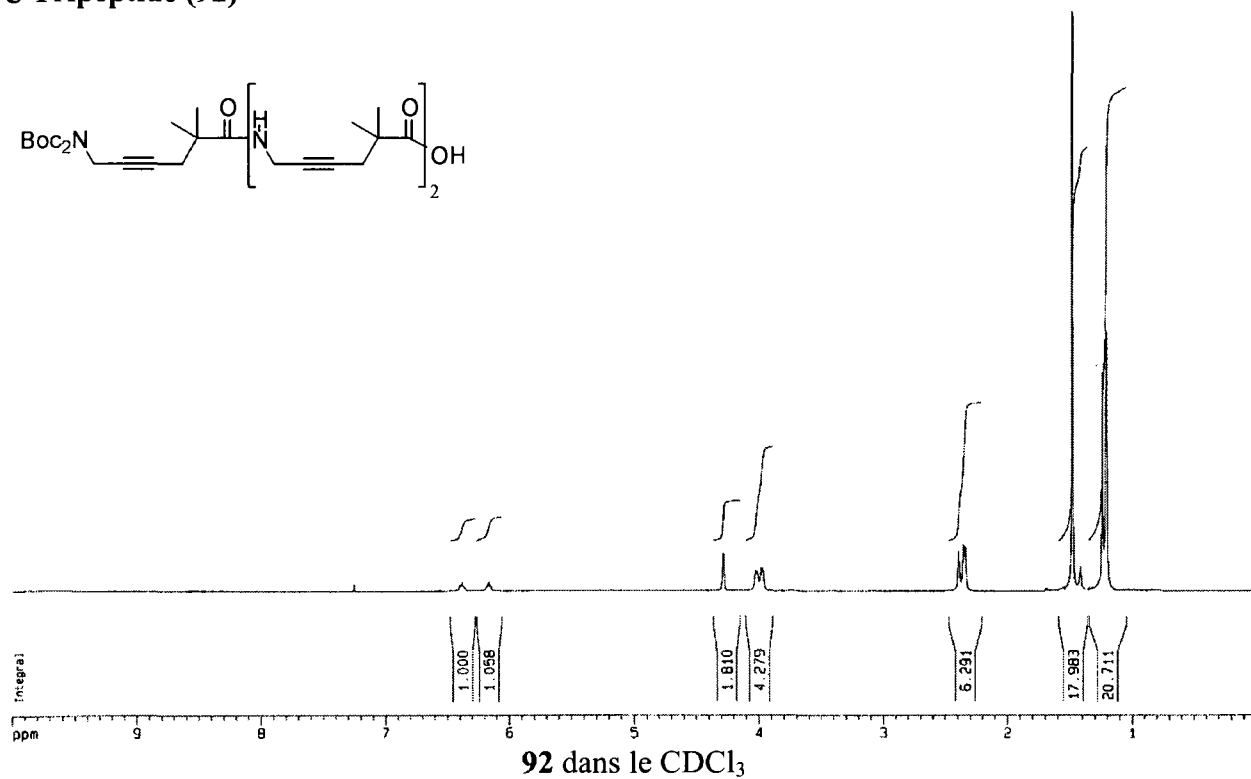
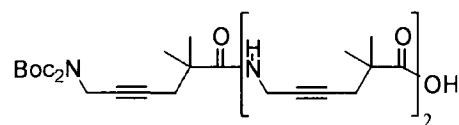
ϵ -Dipeptide (90)



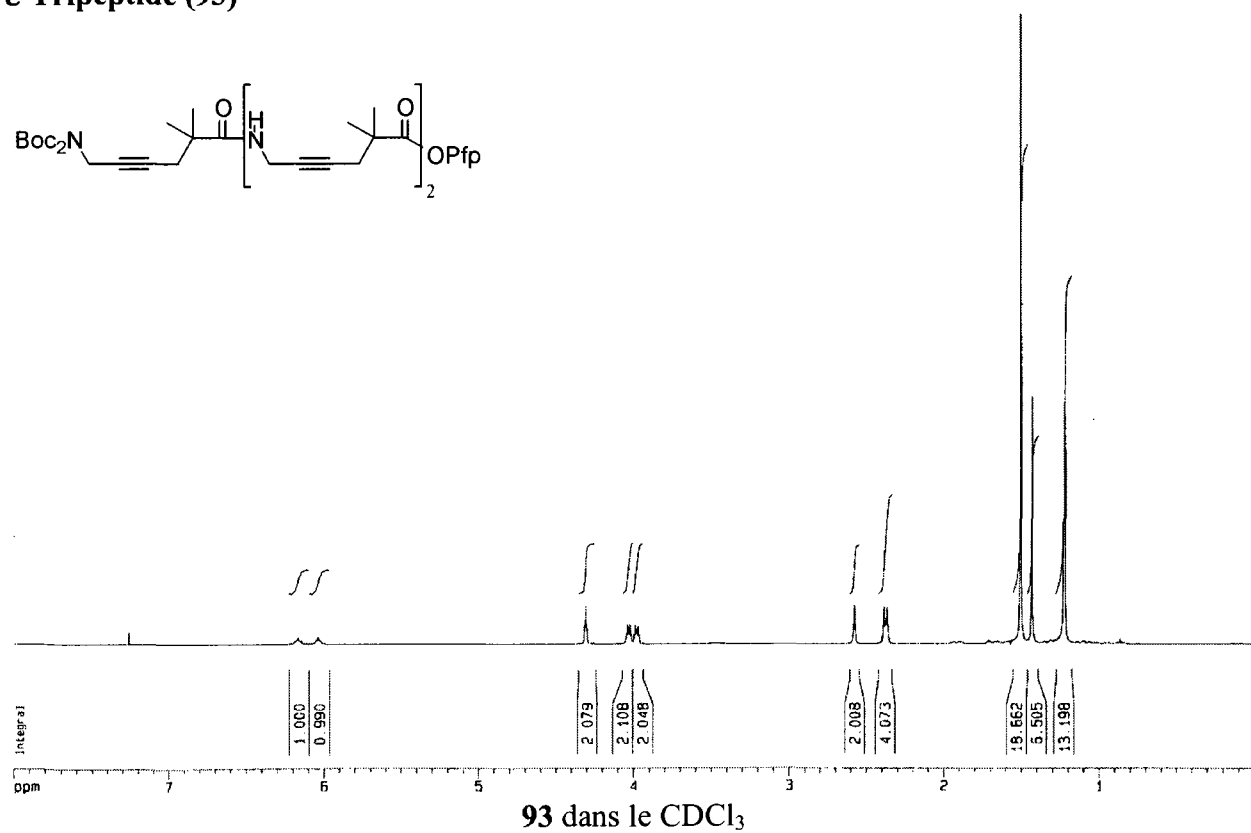
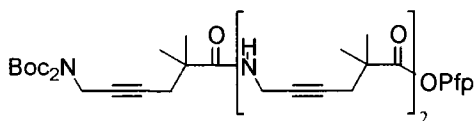
ϵ -Tripeptide (91)



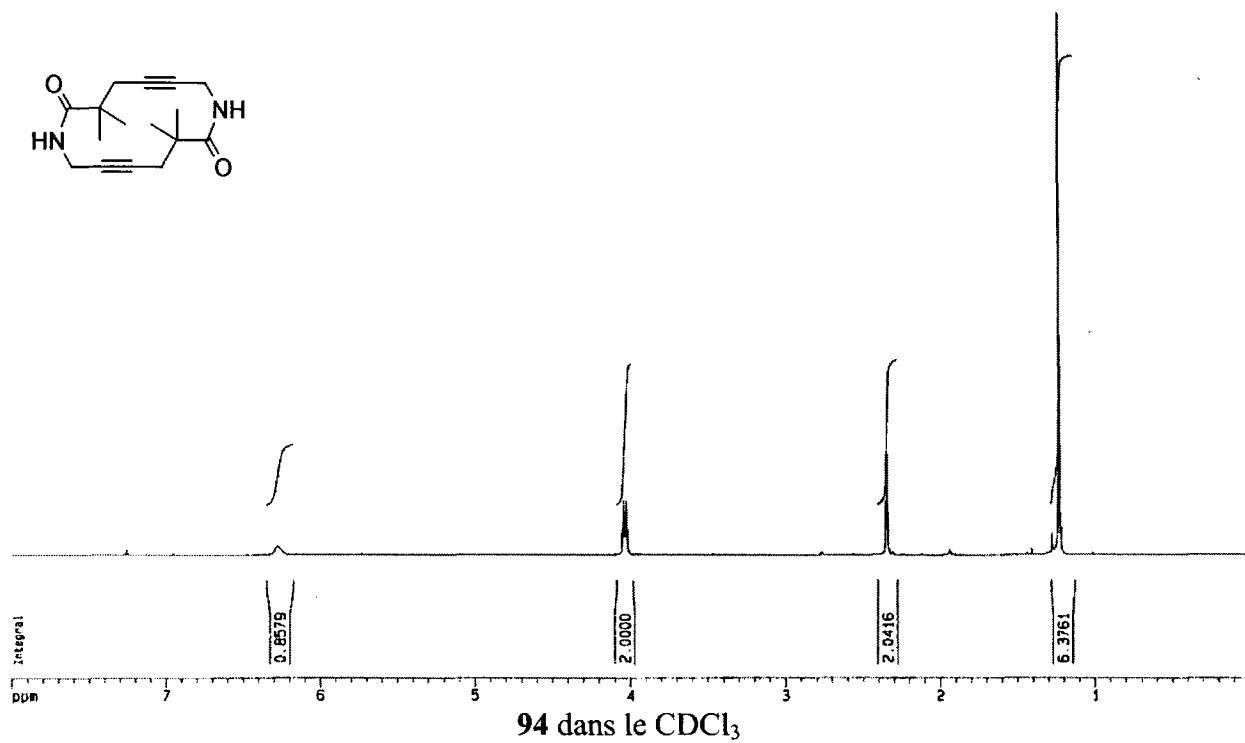
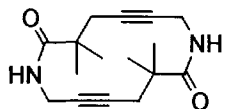
ϵ -Tripeptide (92)



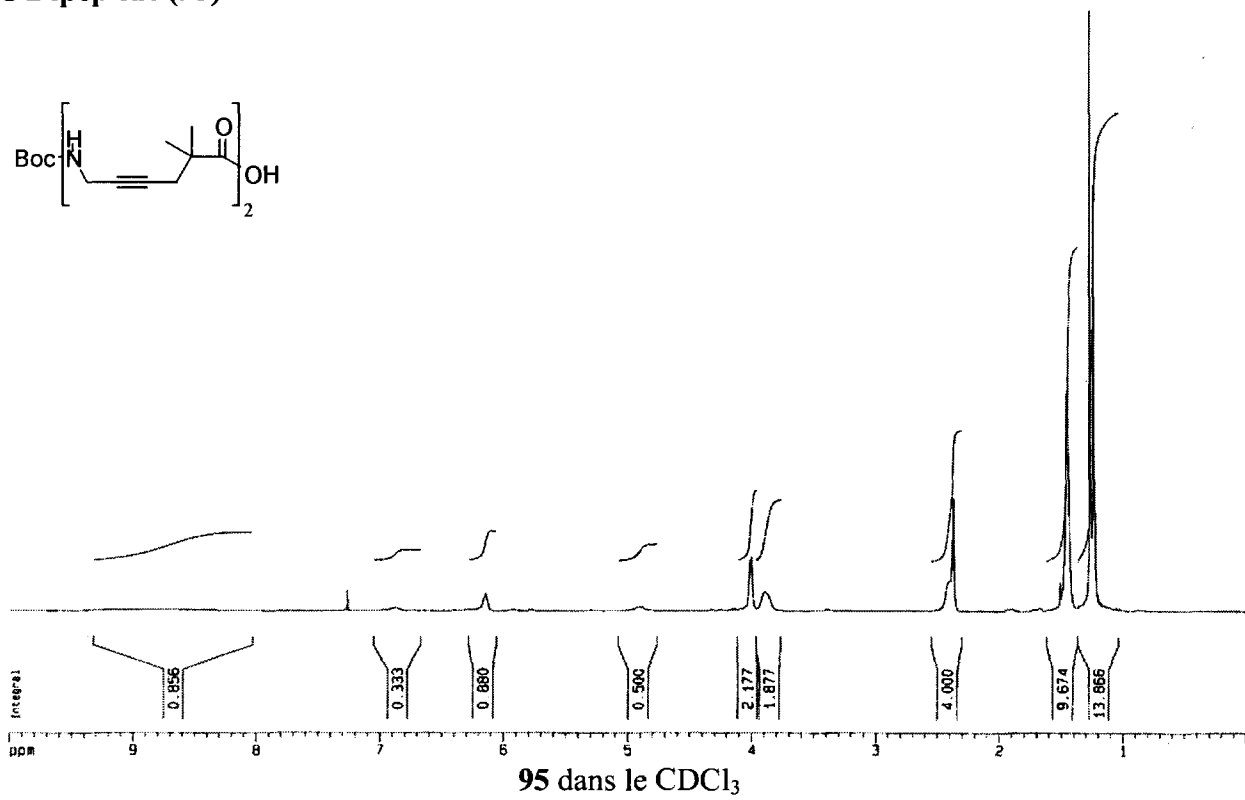
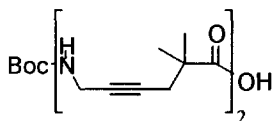
ϵ -Tripeptide (93)



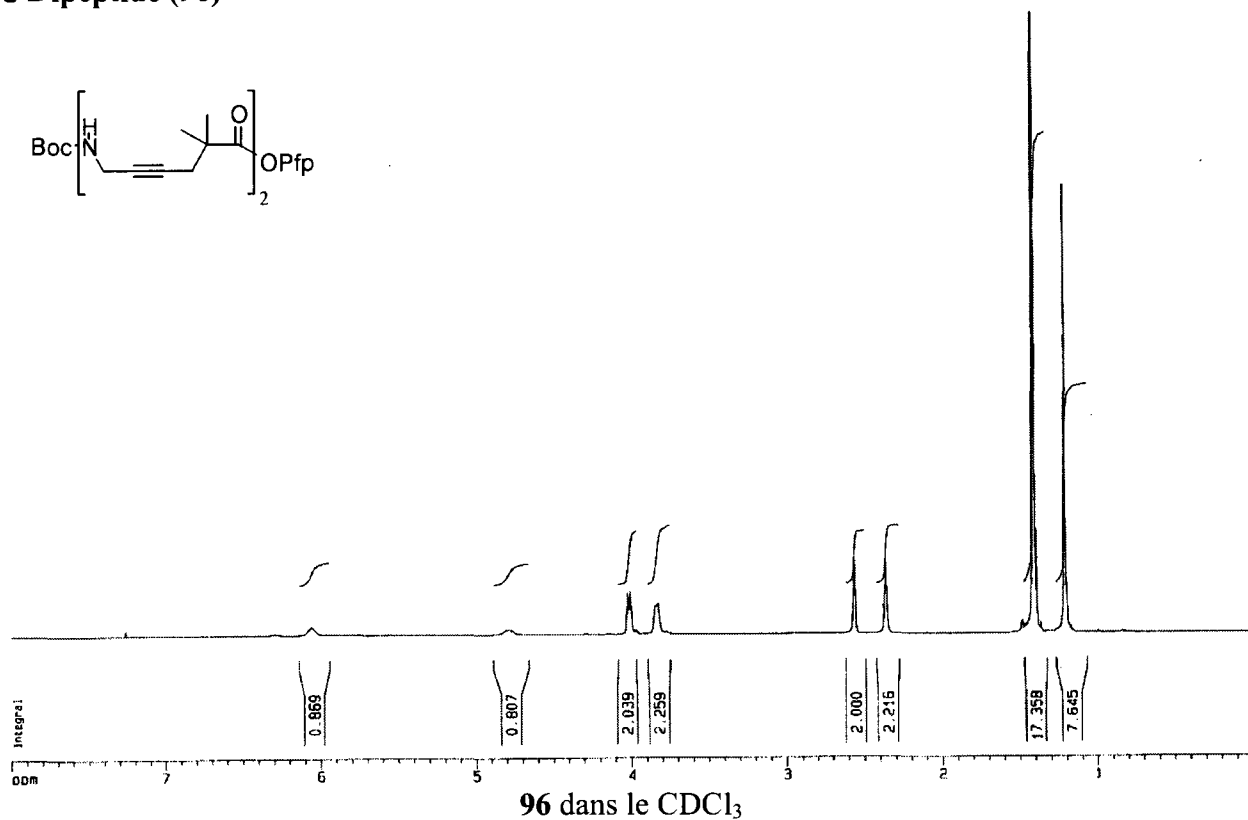
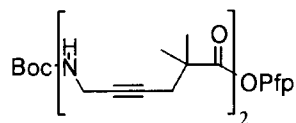
ϵ -Cyclodipeptide (94)



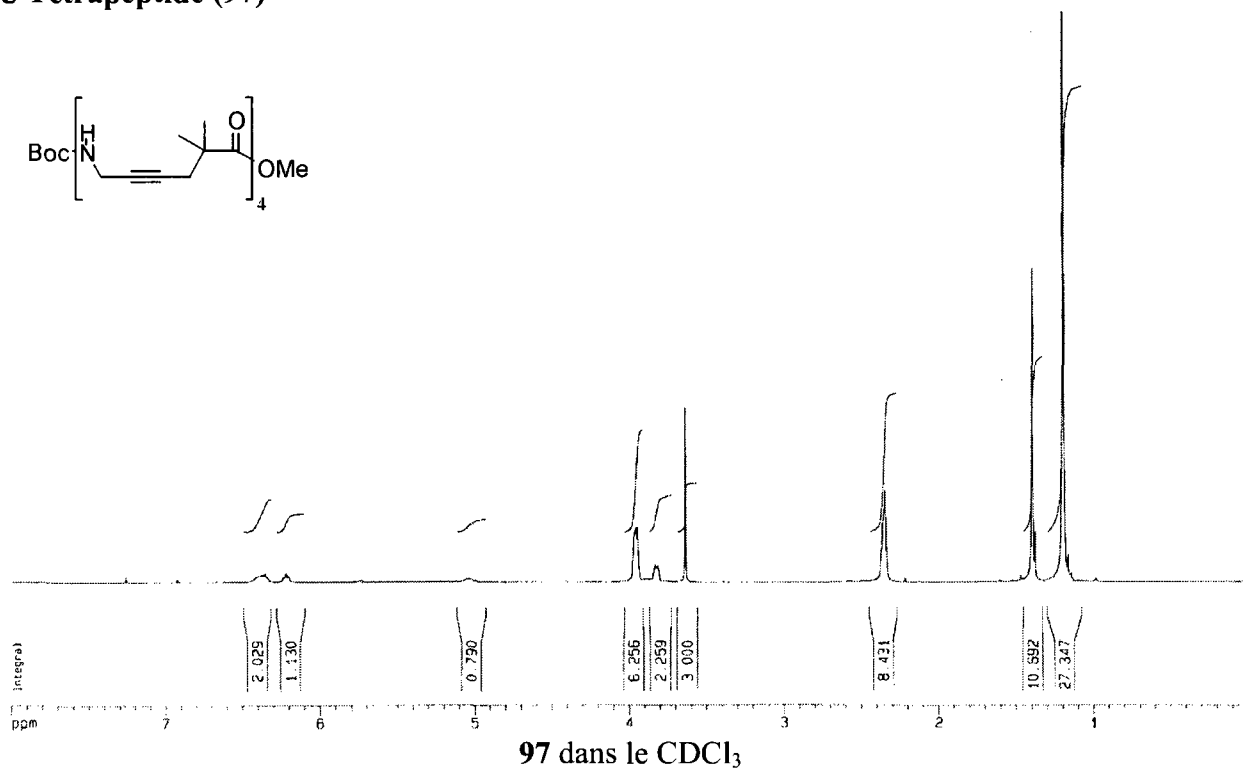
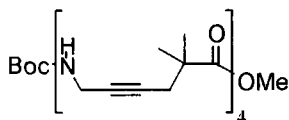
ϵ -Dipeptide (95)



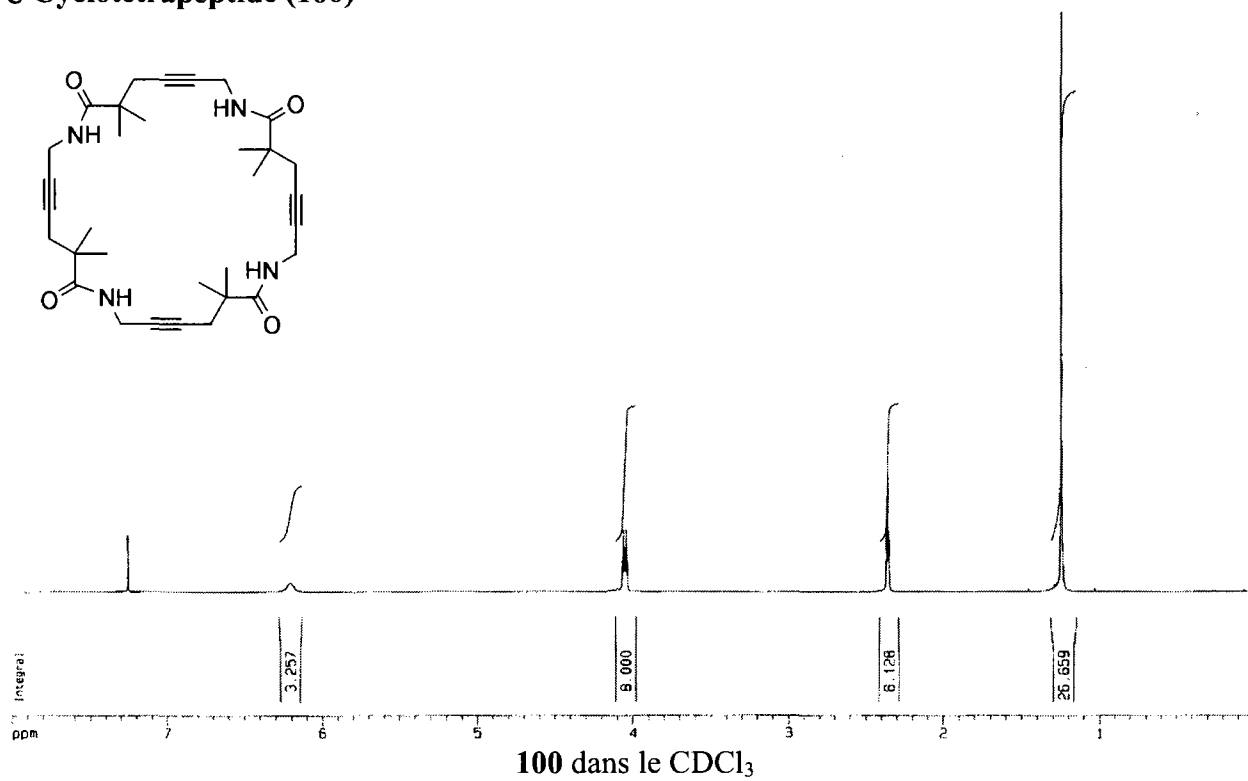
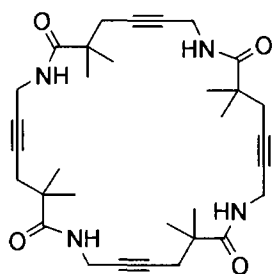
ϵ -Dipeptide (96)



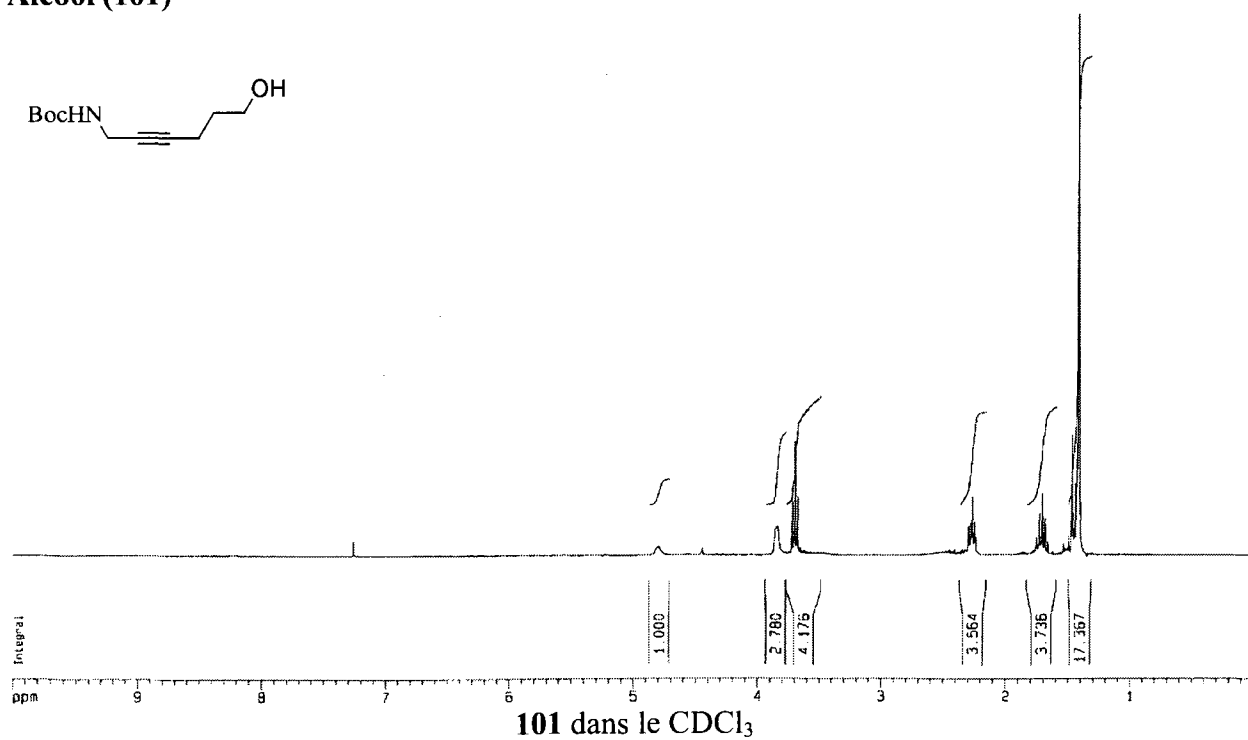
ϵ -Térapeptide (97)



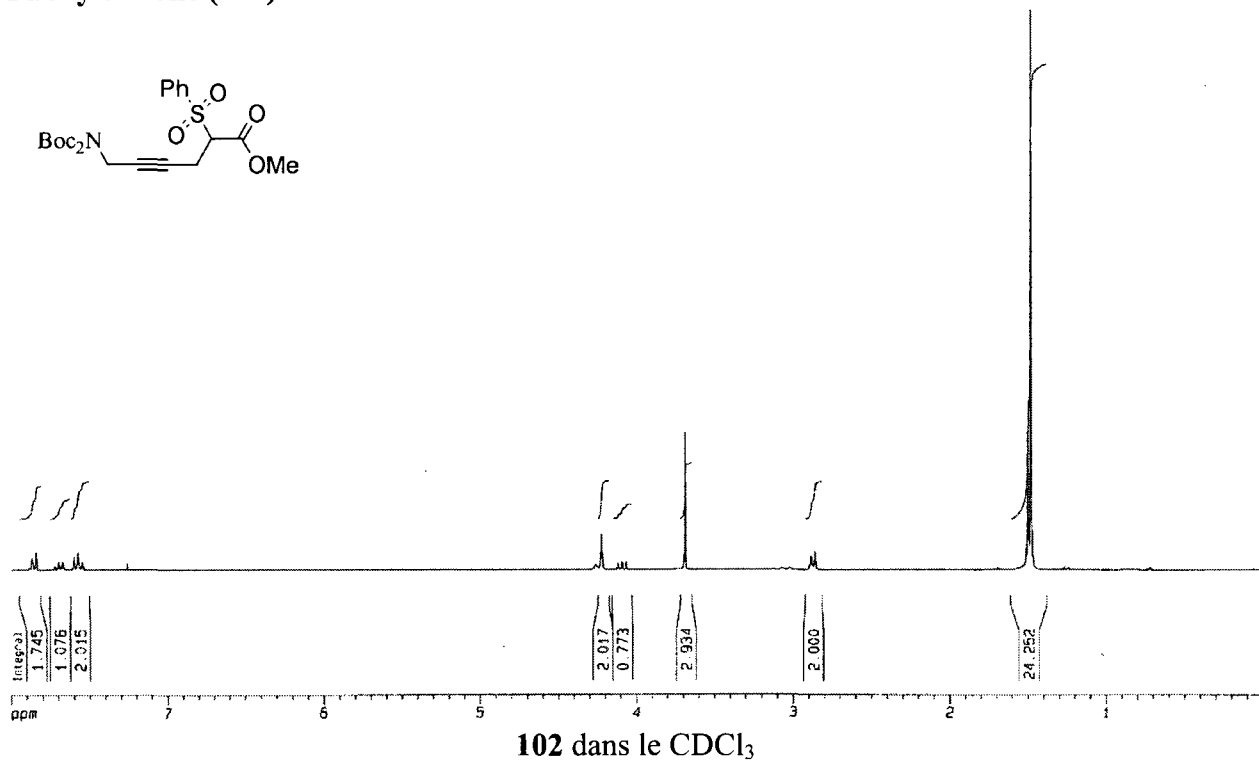
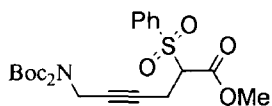
ϵ -Cyclotérapeptide (100)



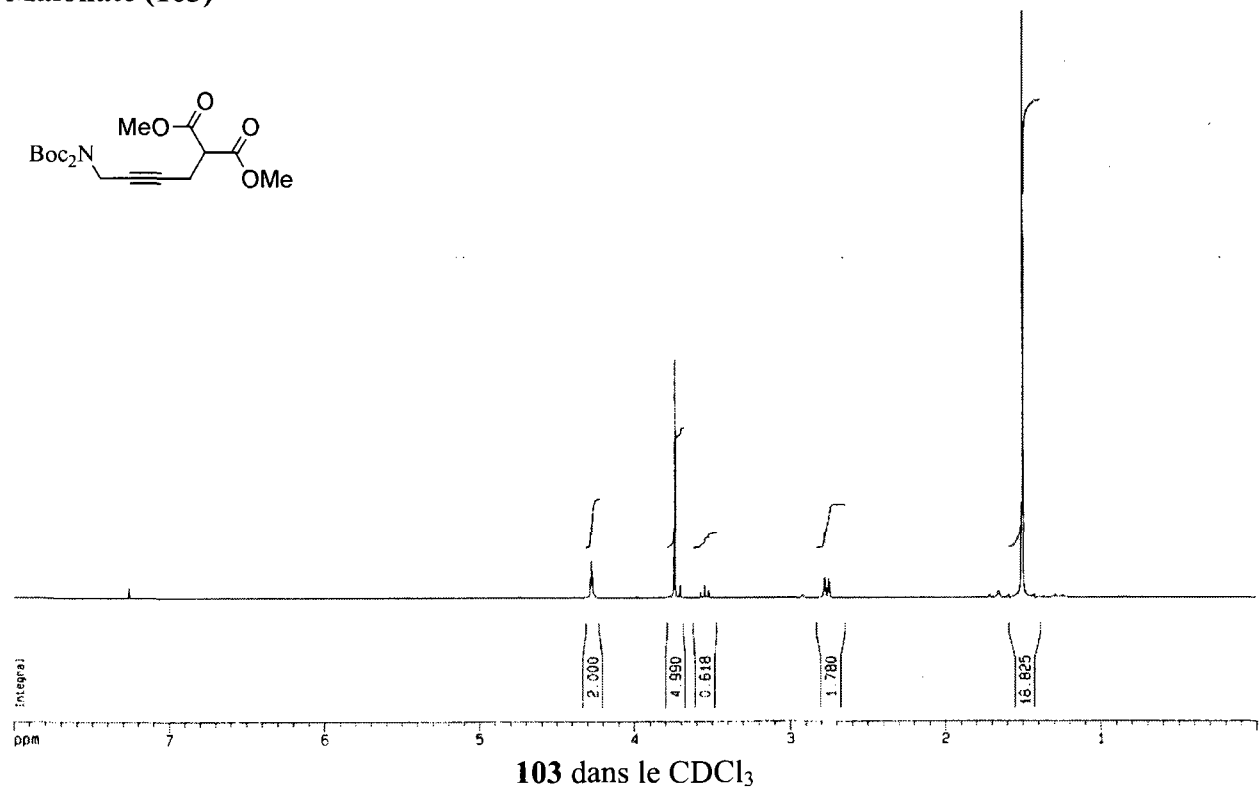
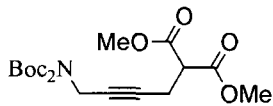
Alcool (101)



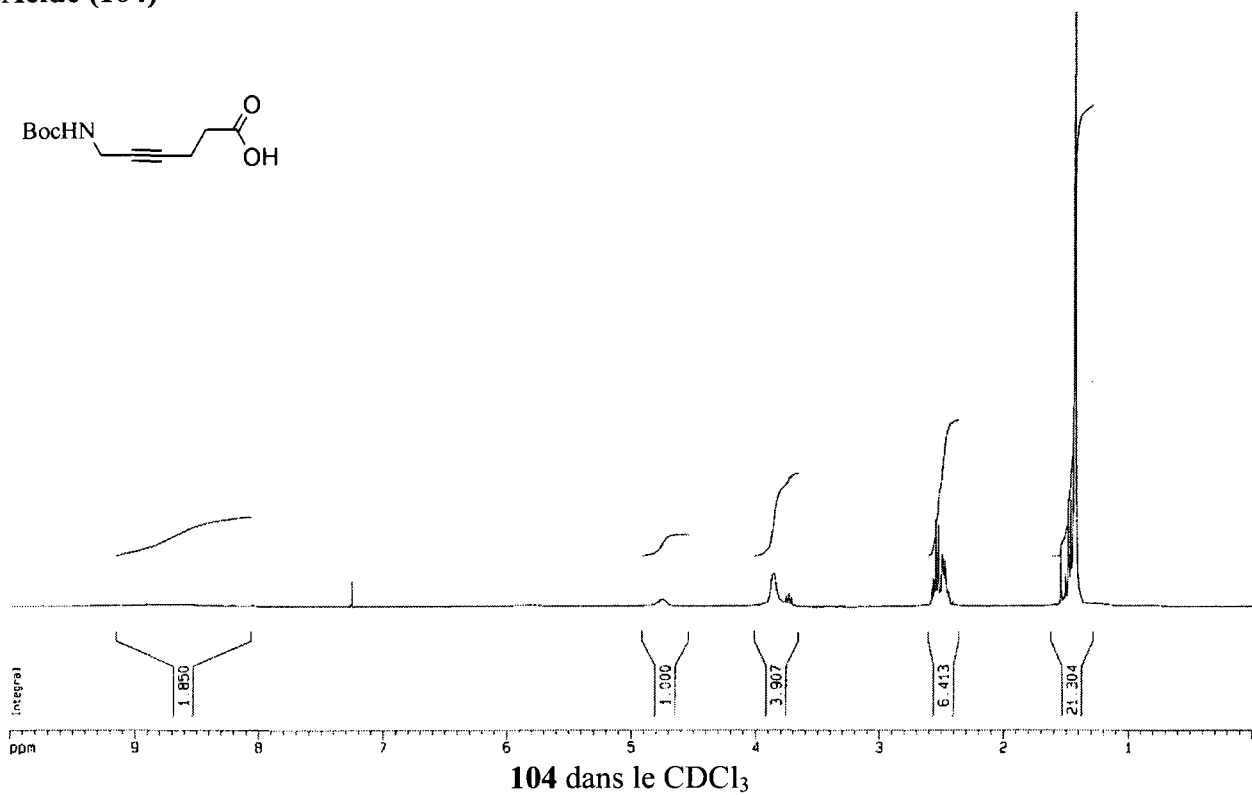
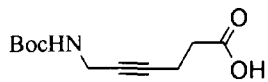
Phénylsulfone (102)



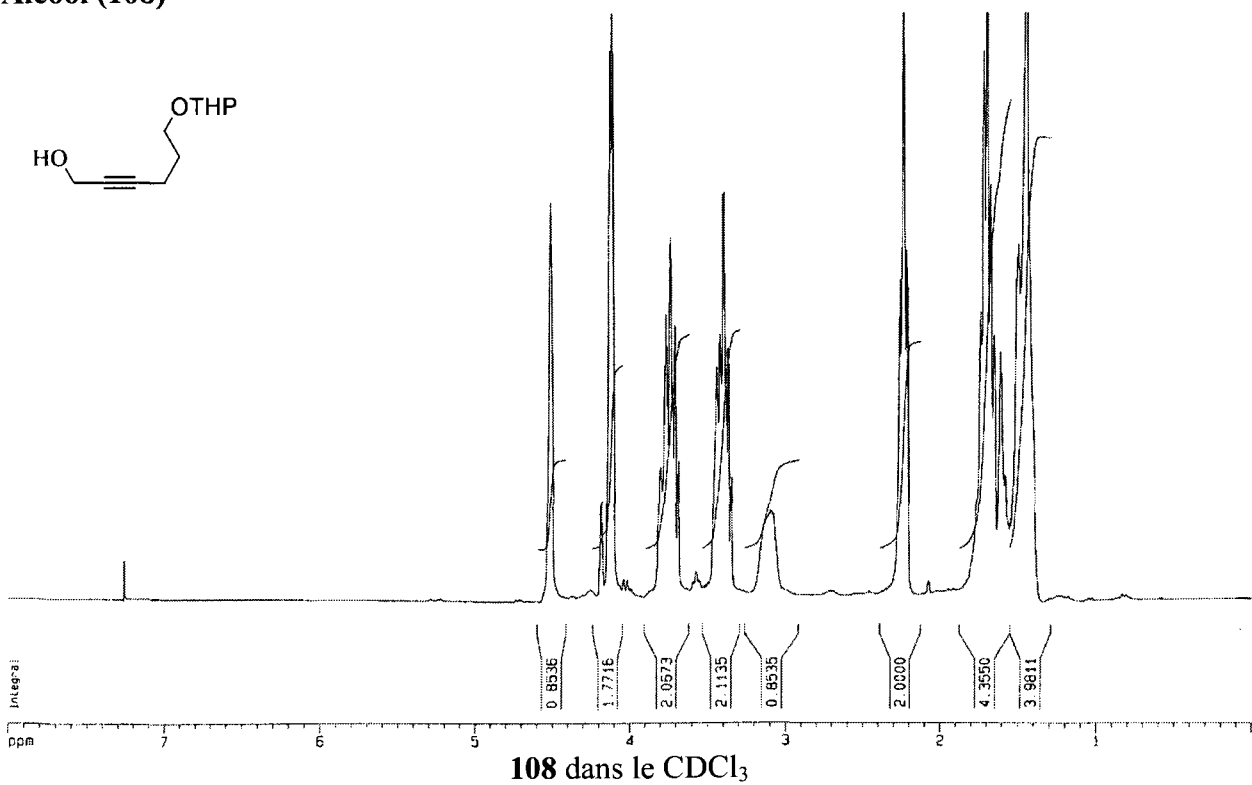
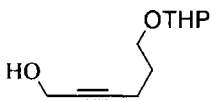
Malonate (103)



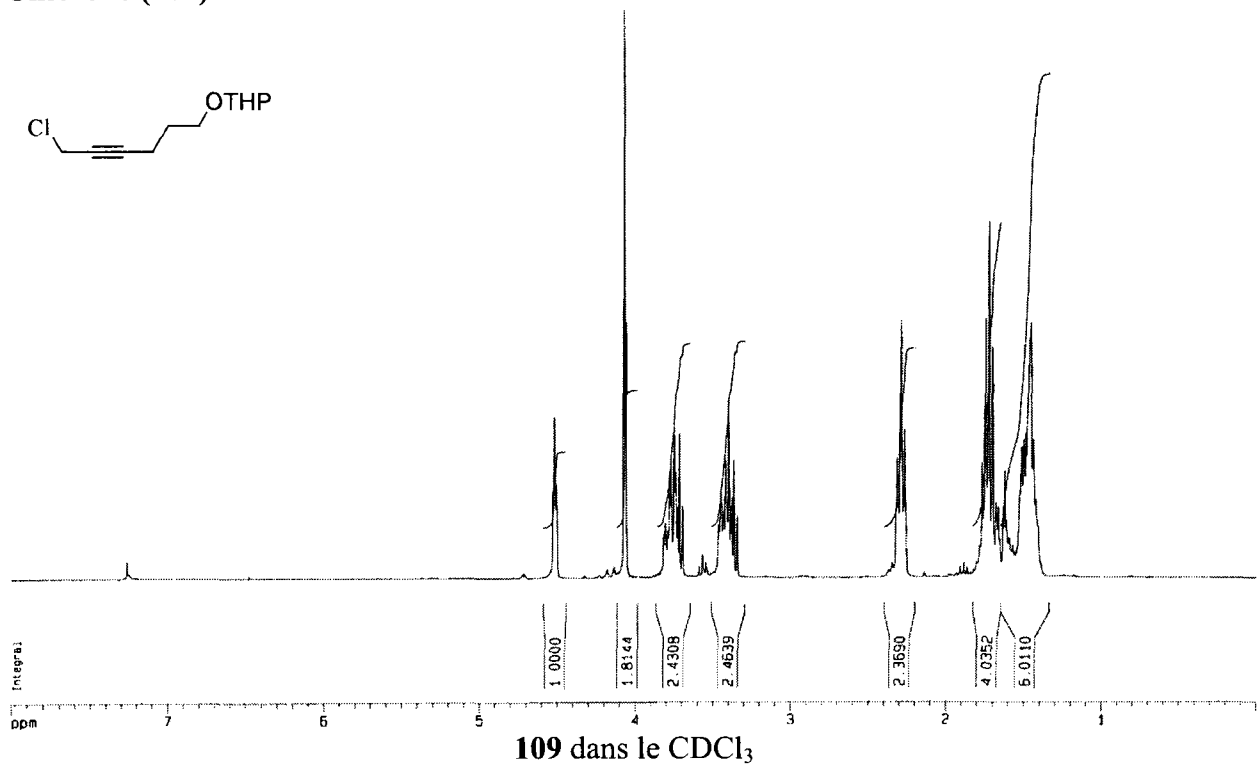
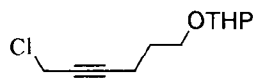
Acide (104)



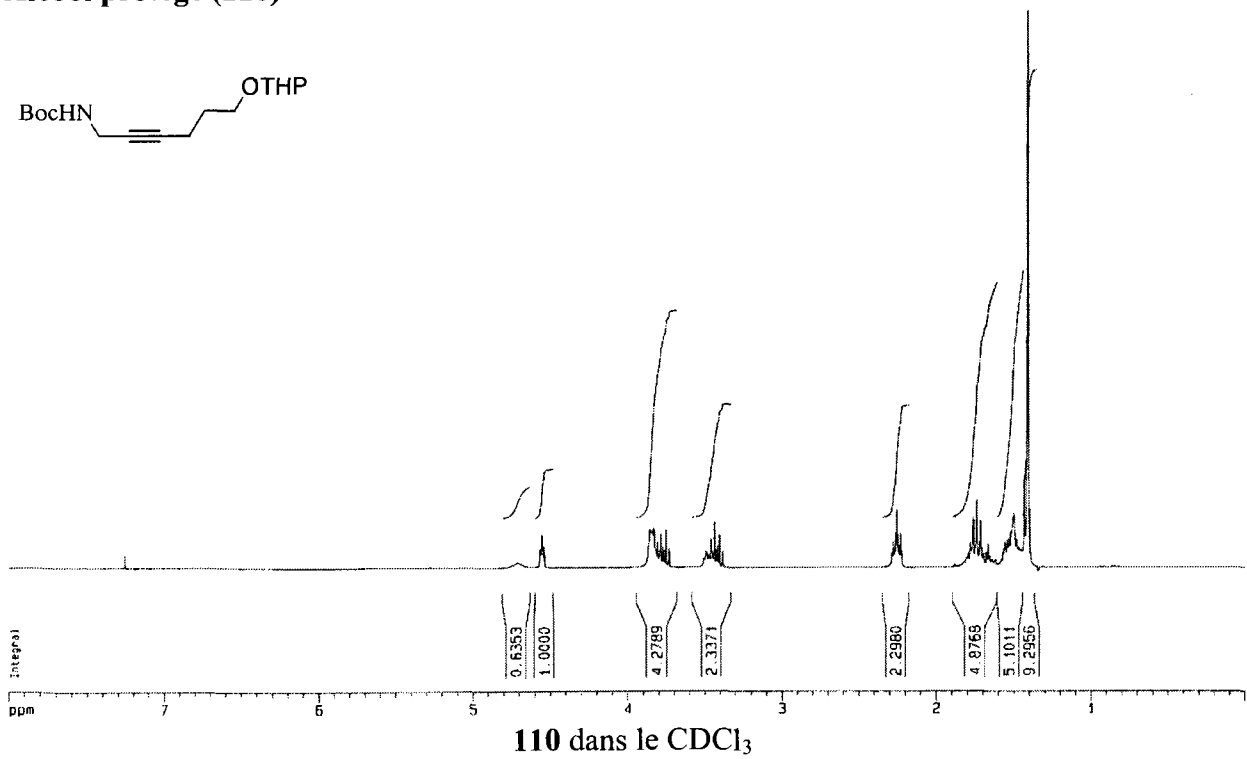
Alcool (108)



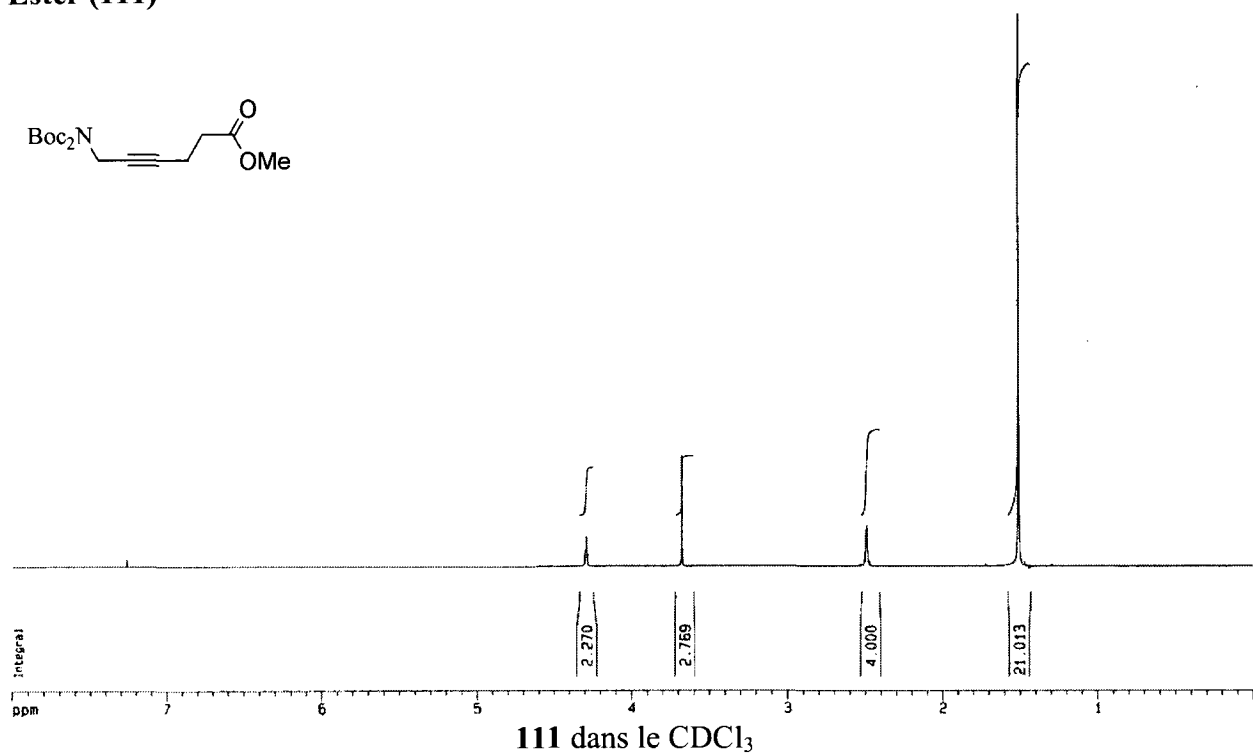
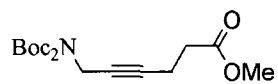
Chlorure (109)



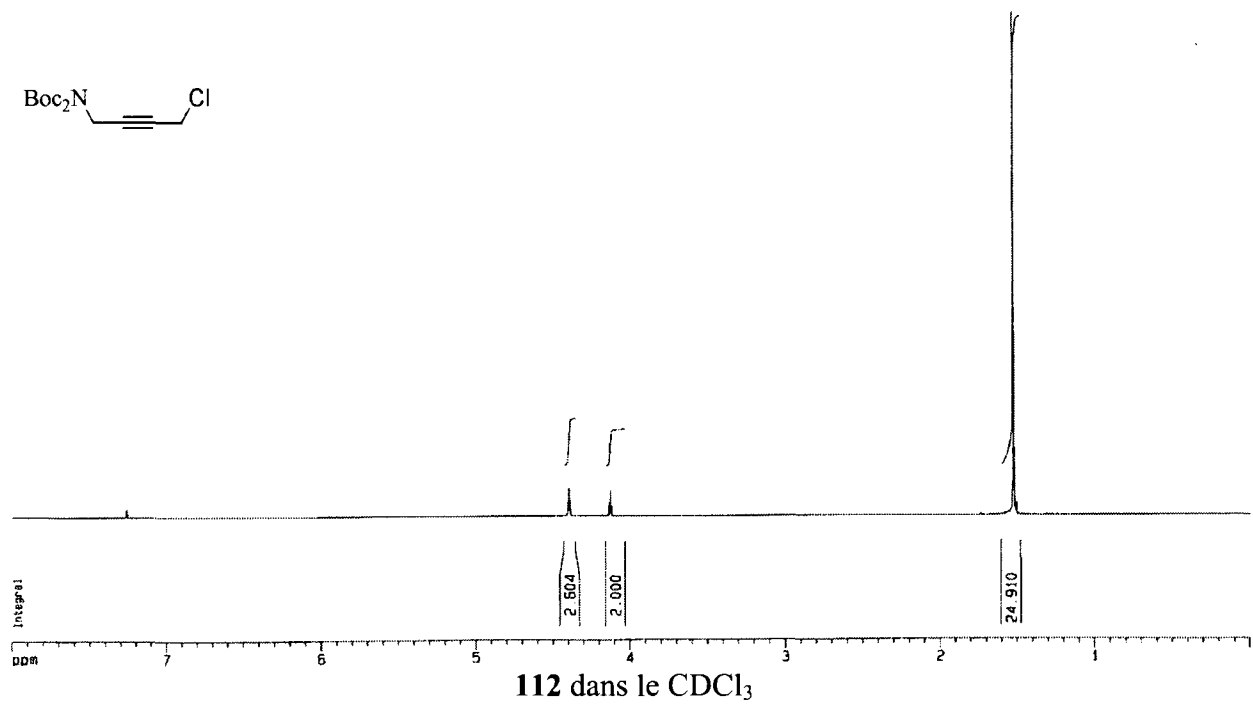
Alcool protégé (110)



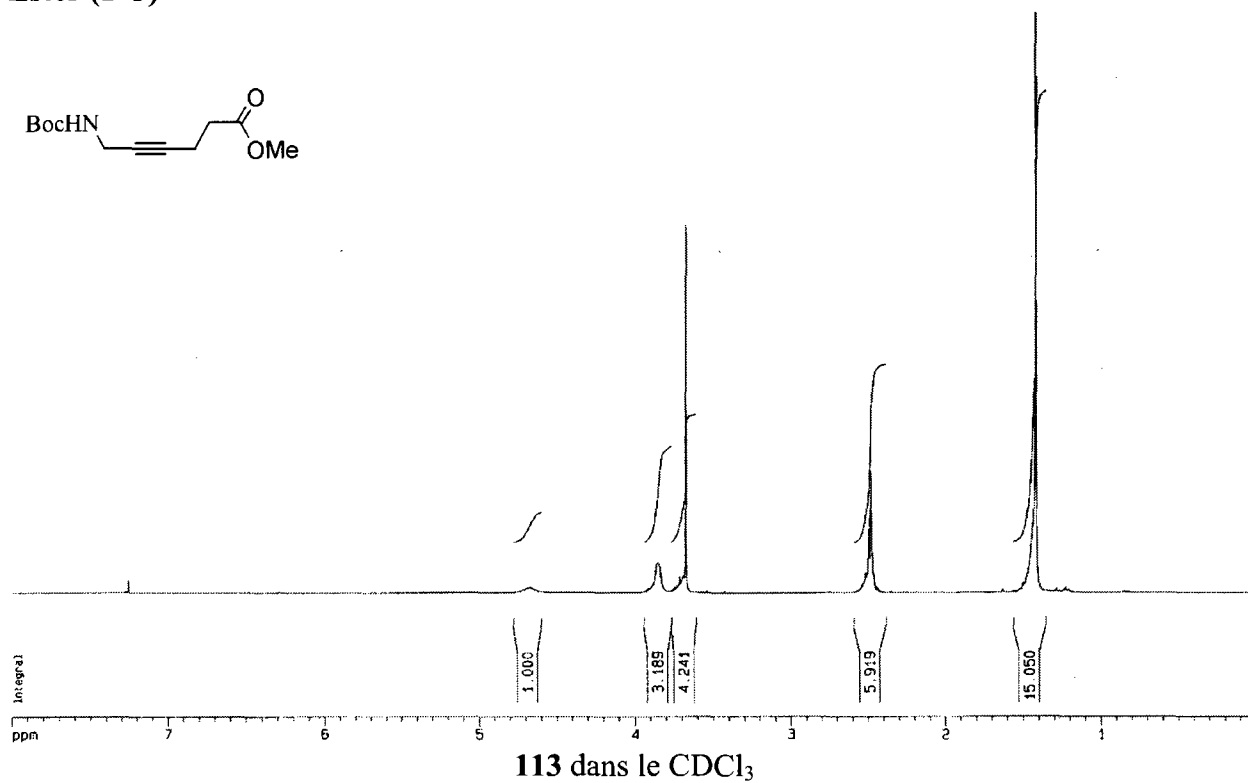
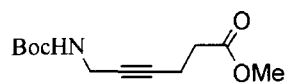
Ester (111)



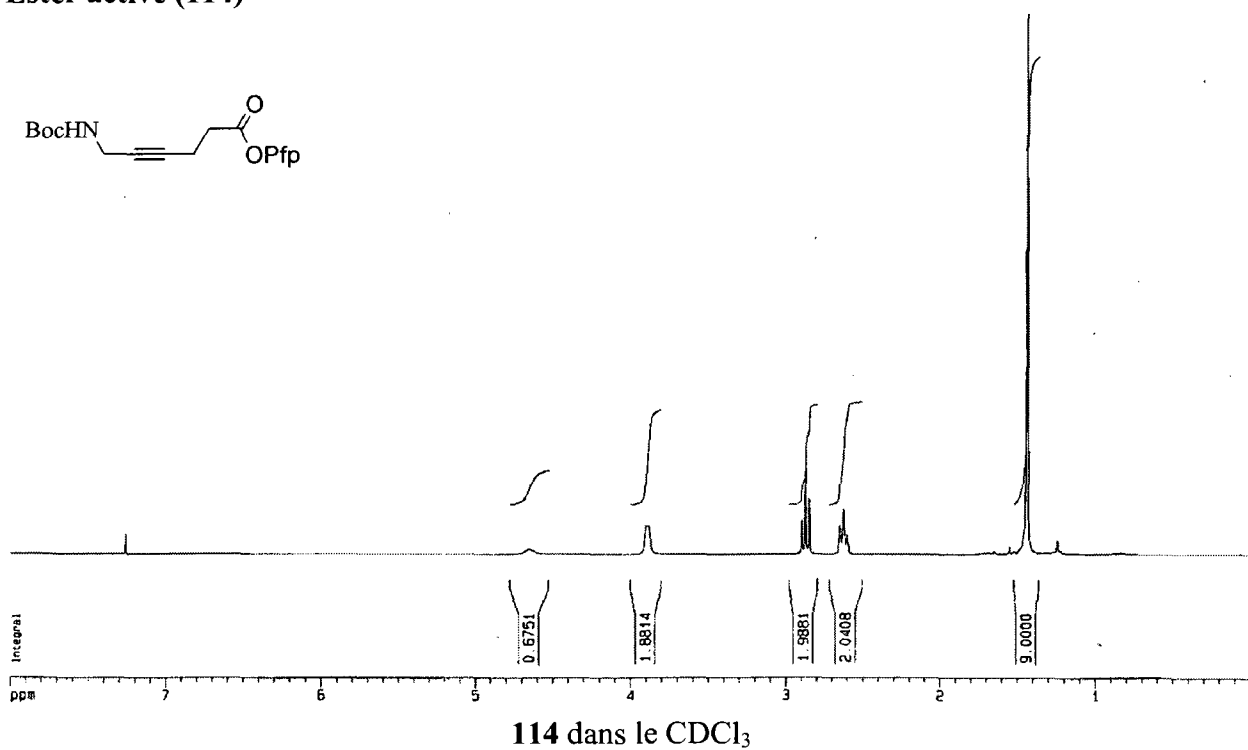
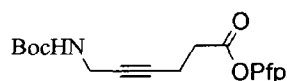
Chlorure (112)



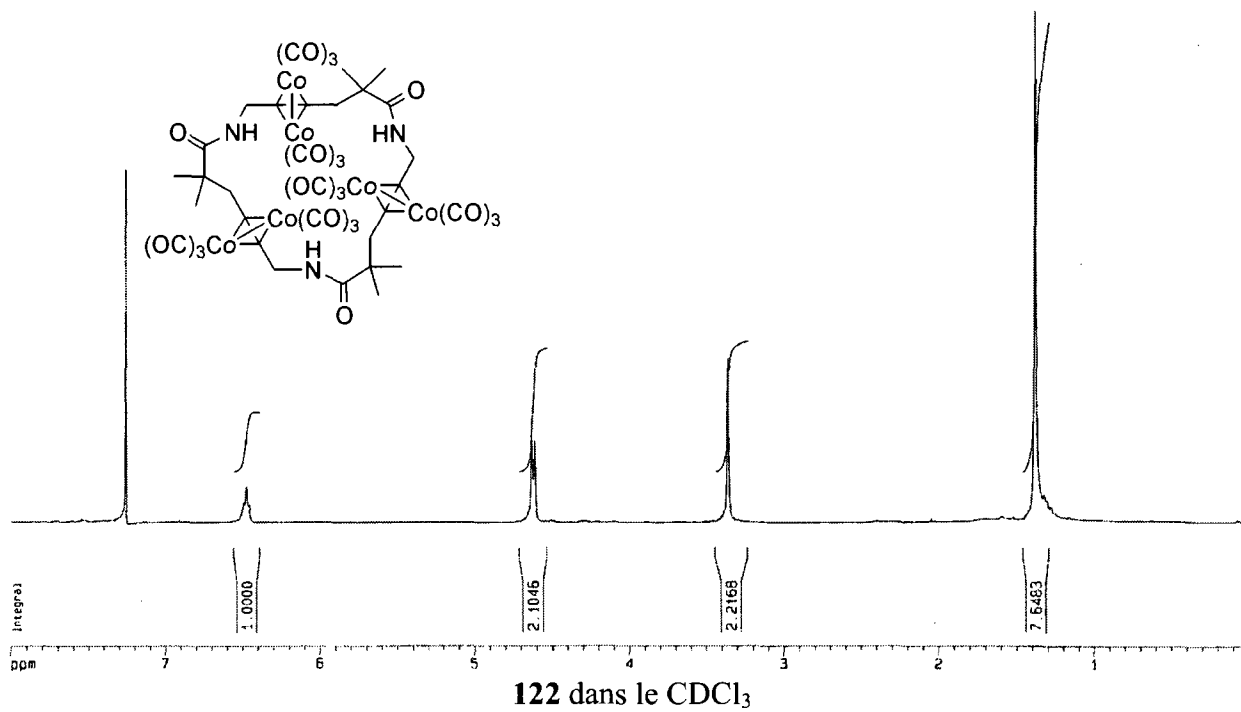
Ester (113)



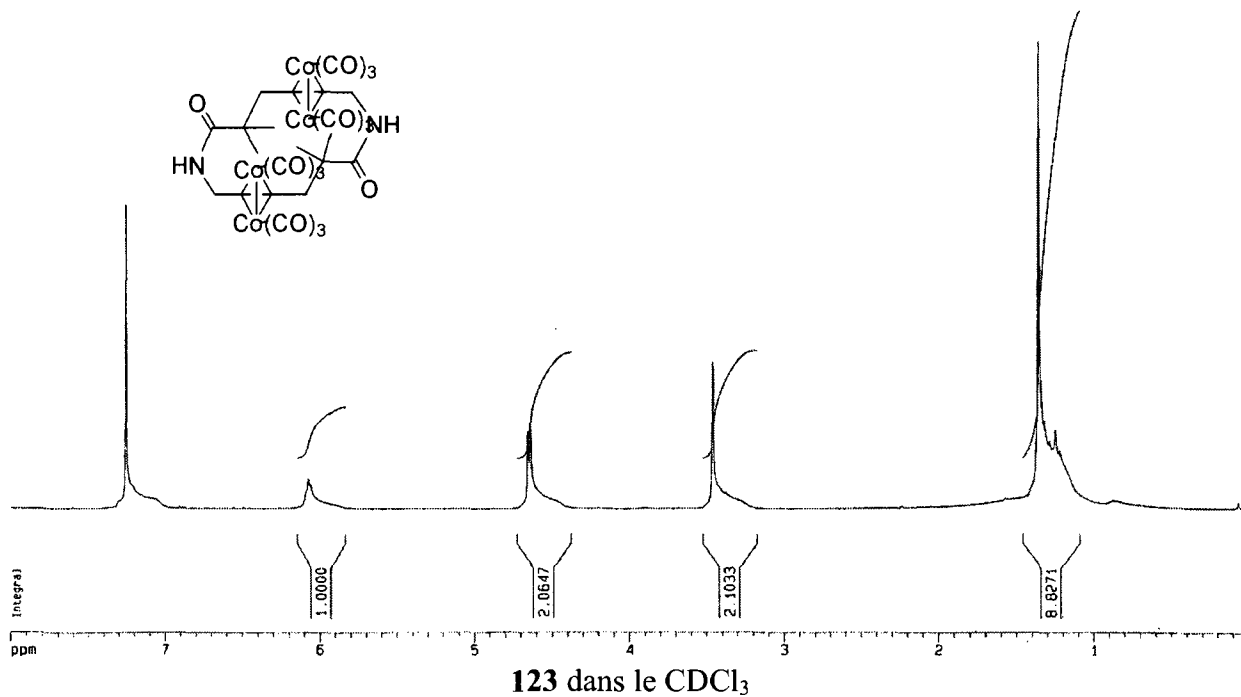
Ester activé (114)



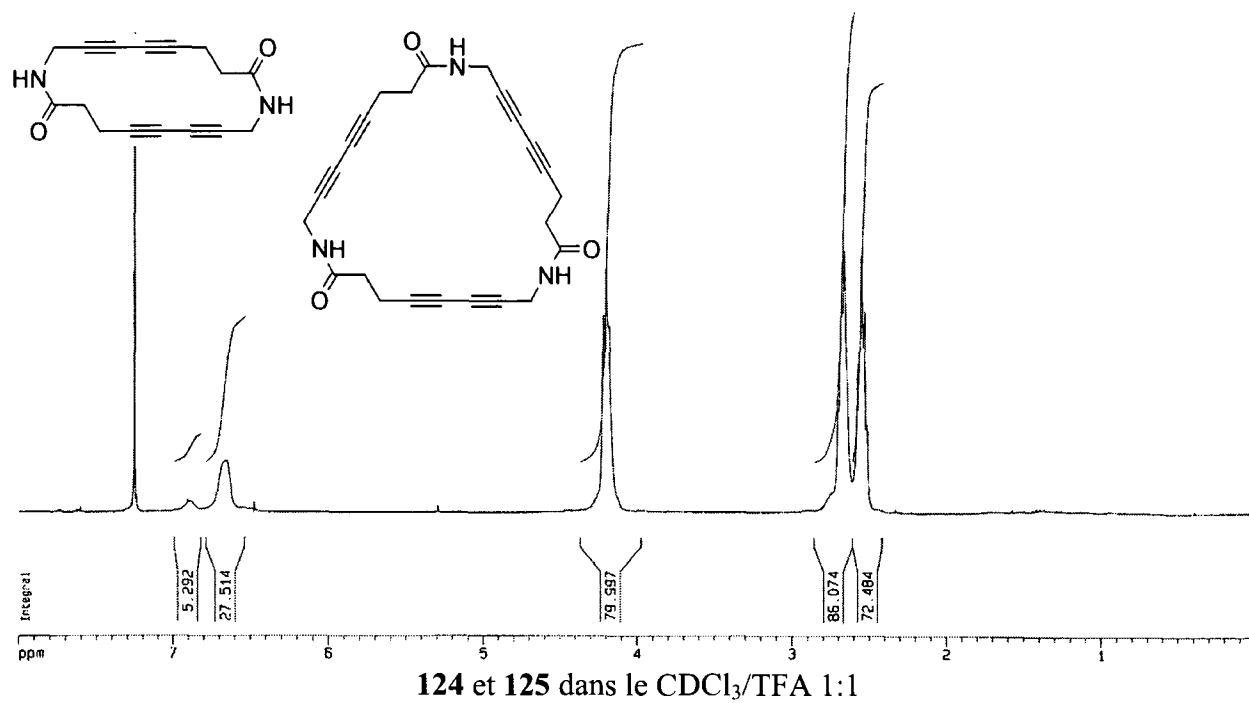
Complexe organométallique (122)



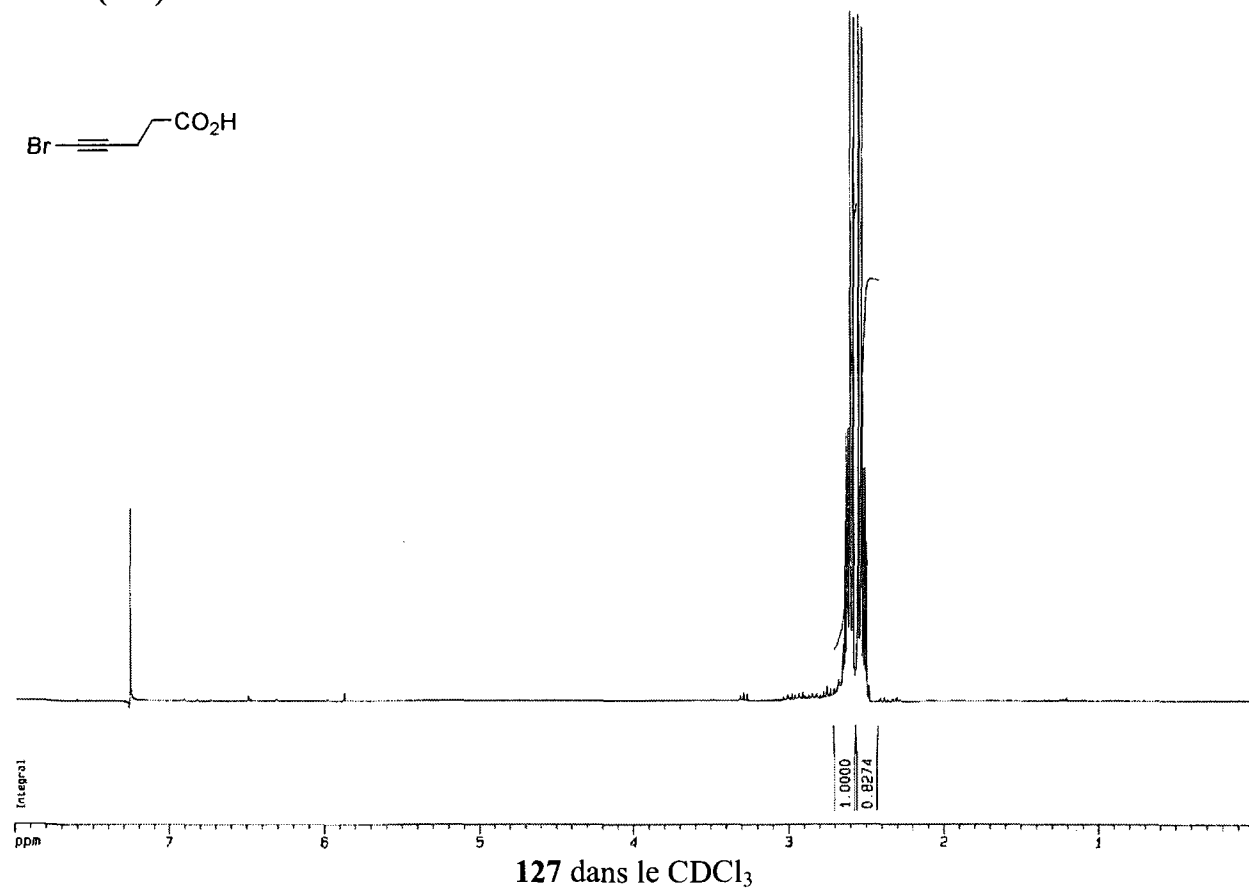
Complexe organométallique (123)



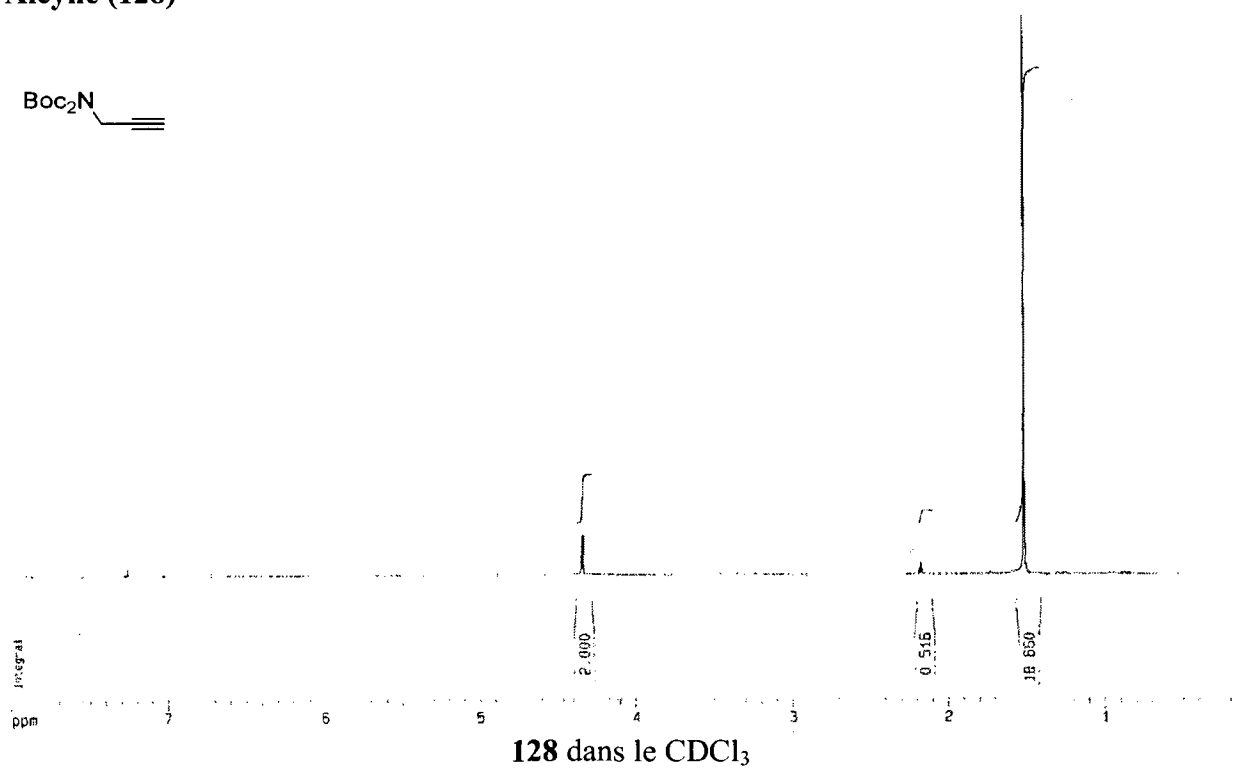
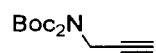
Mélange des η -Cyclodipeptide (124) et η -Cyclotripeptide (125)



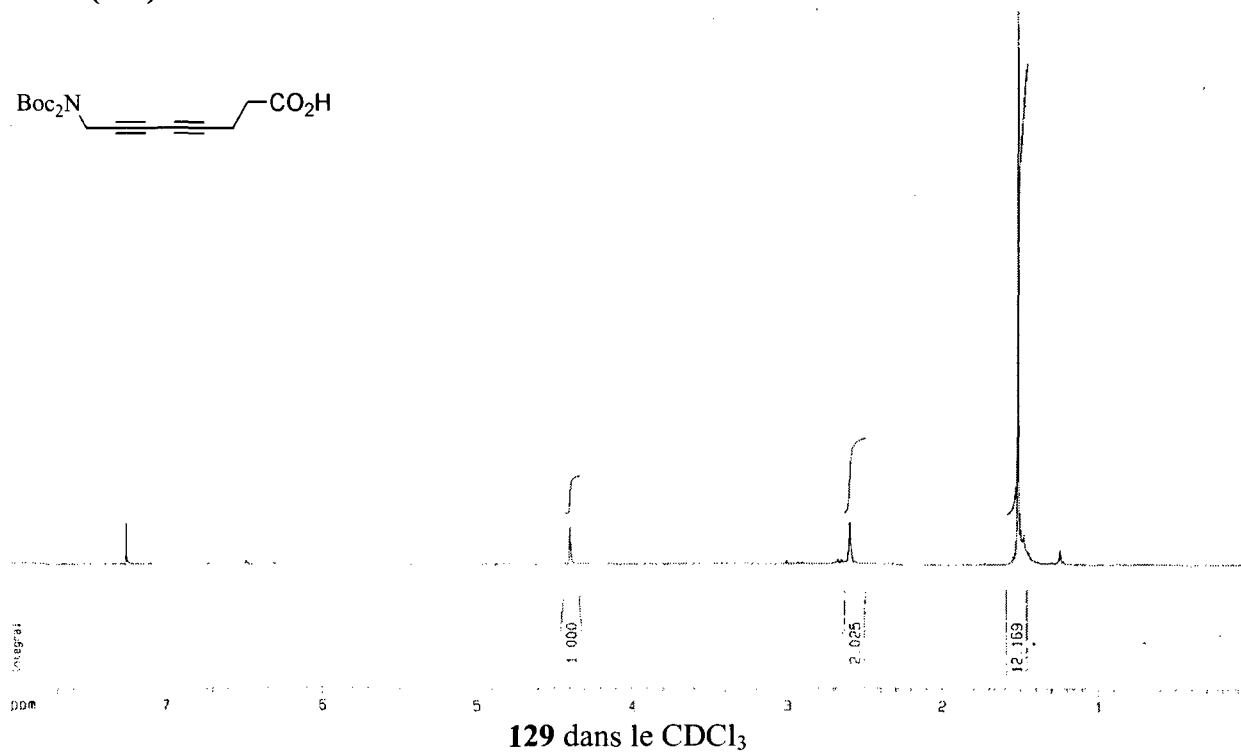
Acide (127)



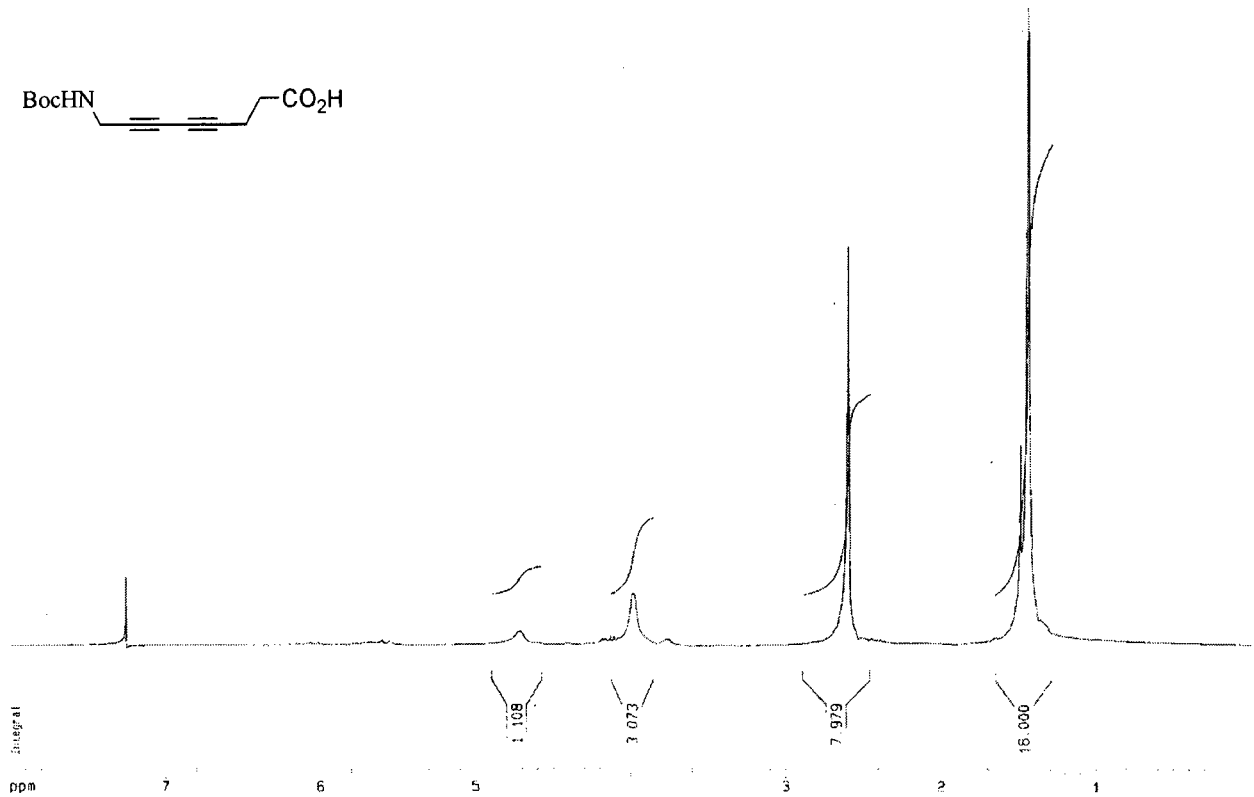
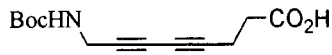
Alcyne (128)



Acide (129)

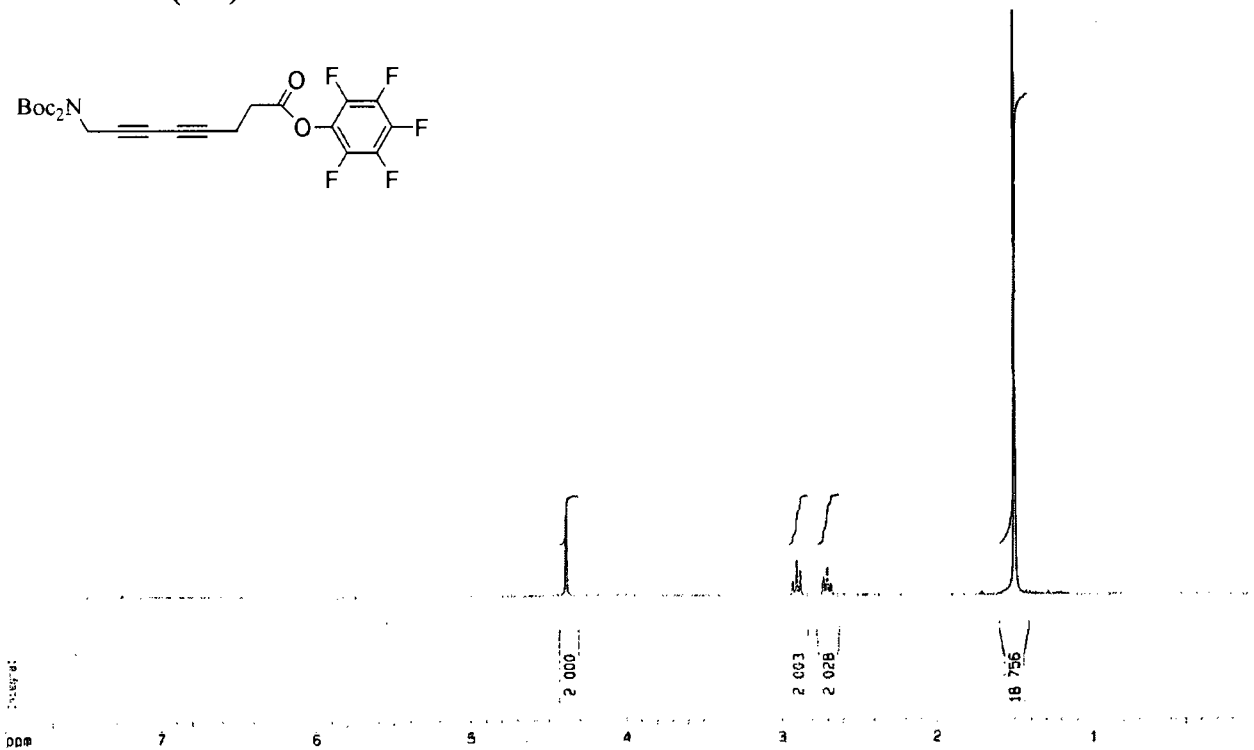
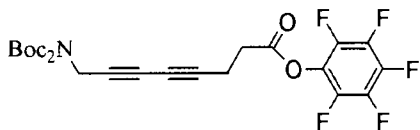


Acide (130)



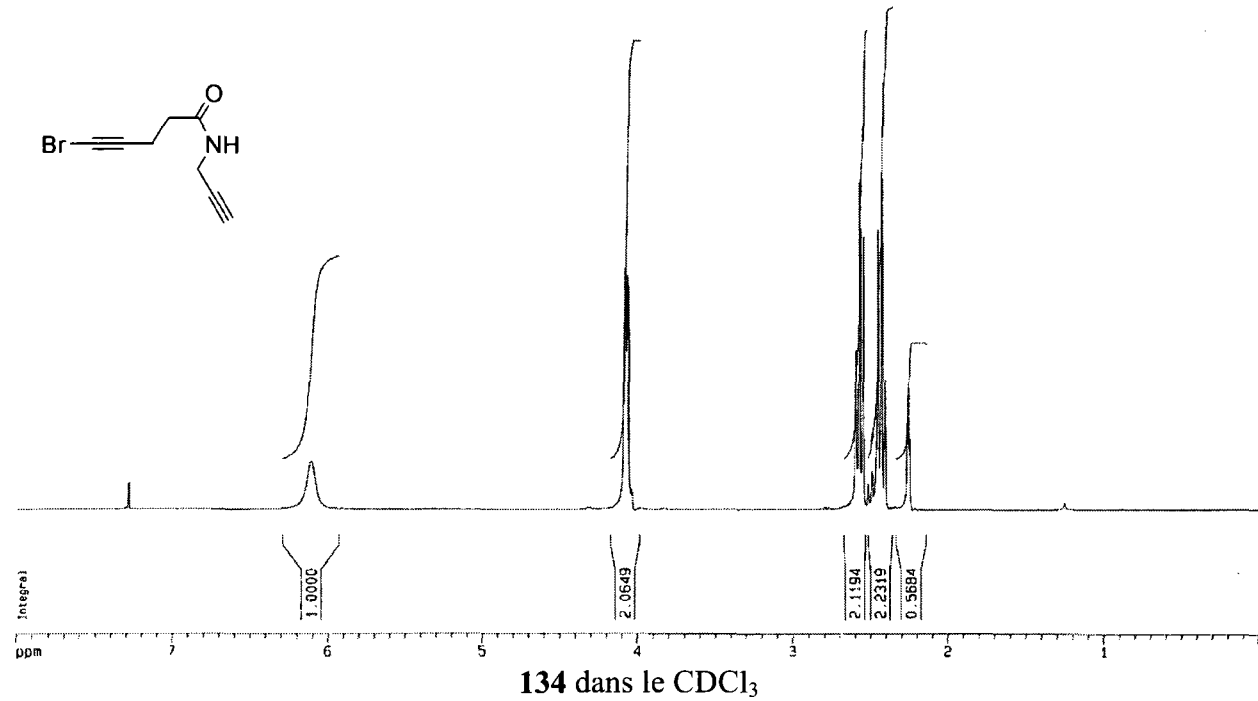
130 dans le CDCl₃

Ester activé (131)

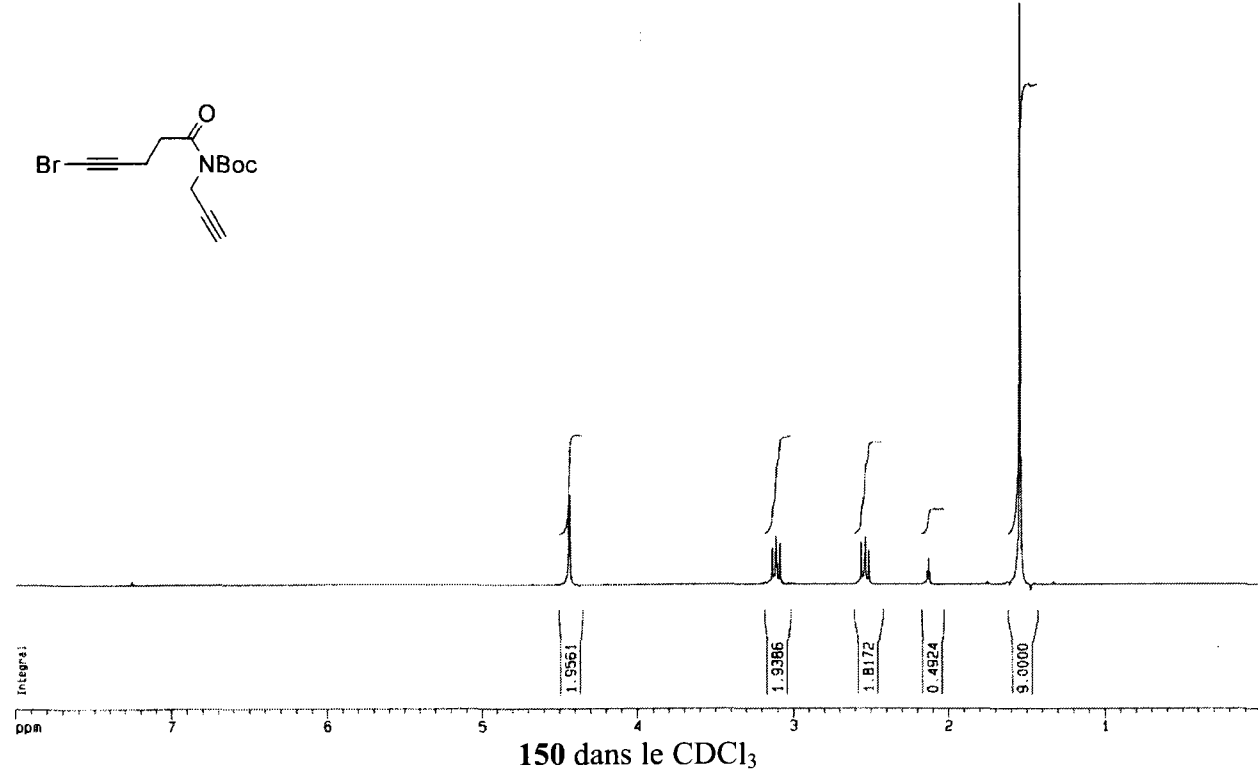


131 dans le CDCl₃

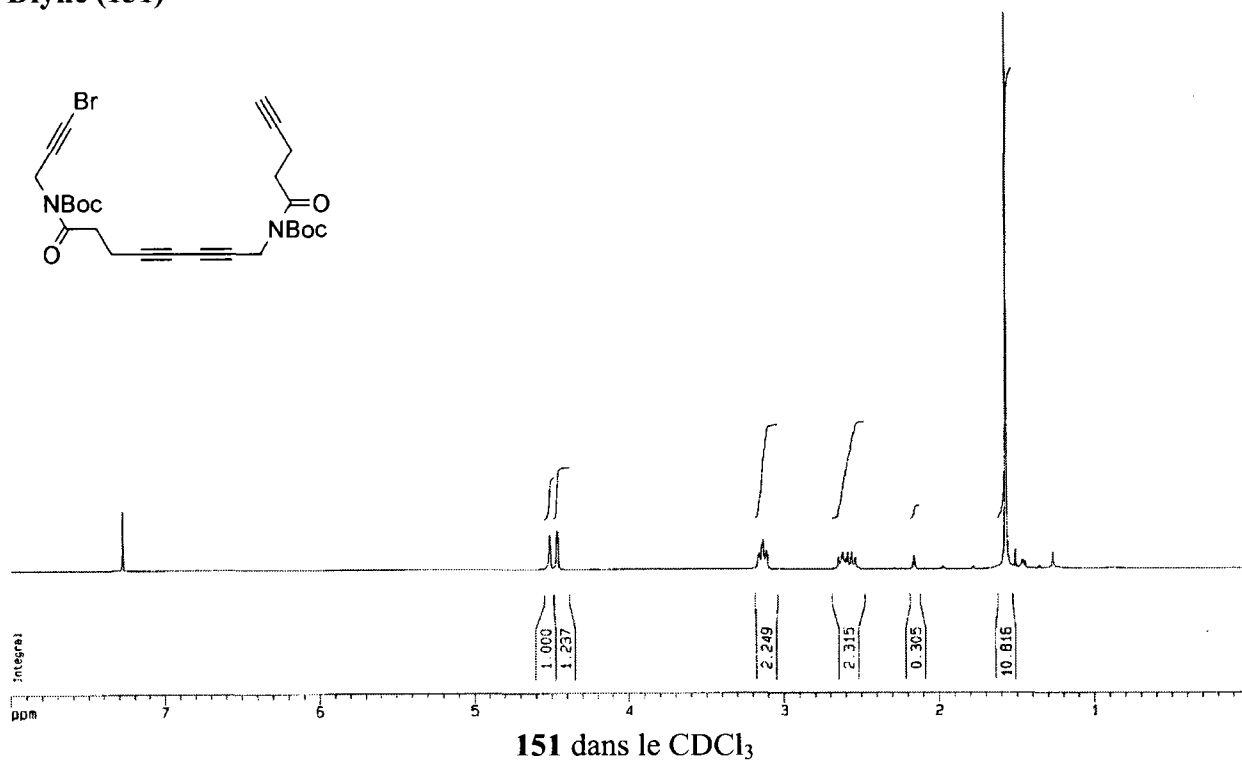
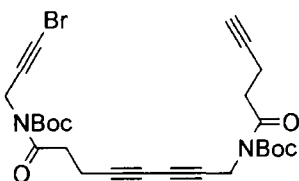
Amide (134)



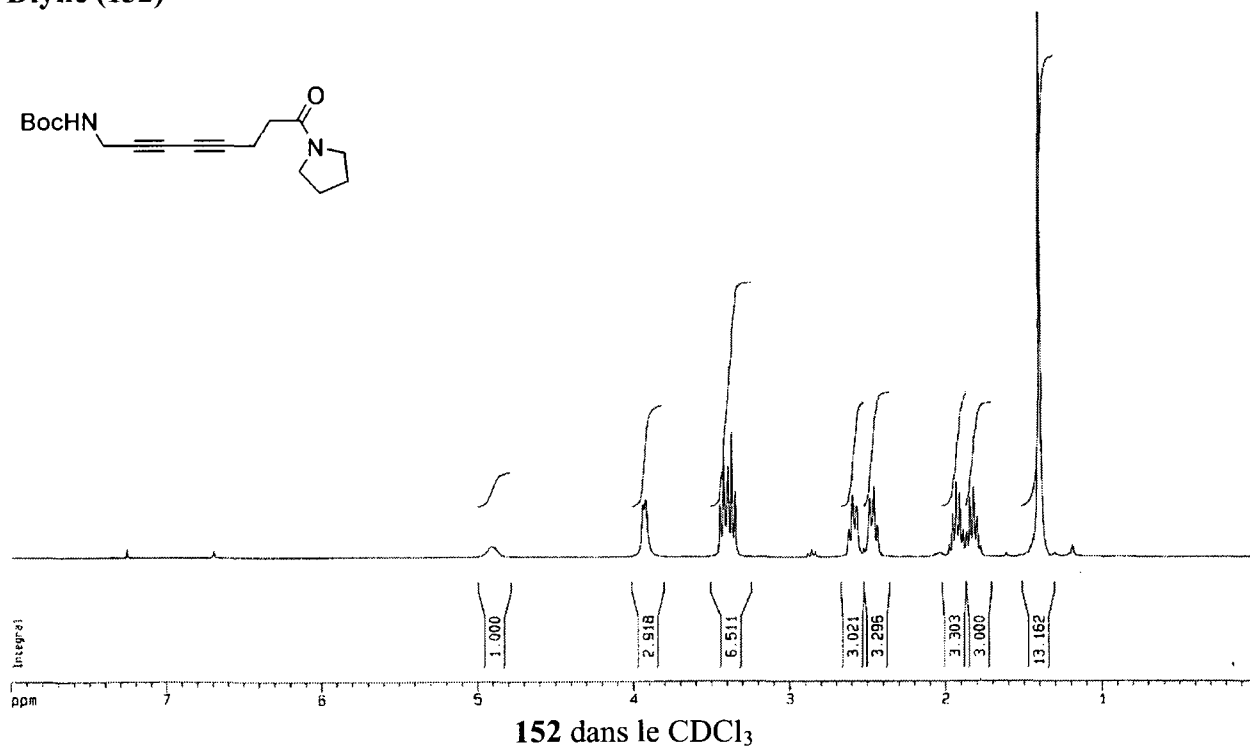
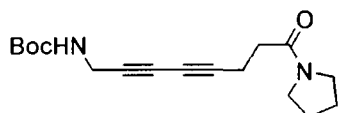
Amide protégé (150)



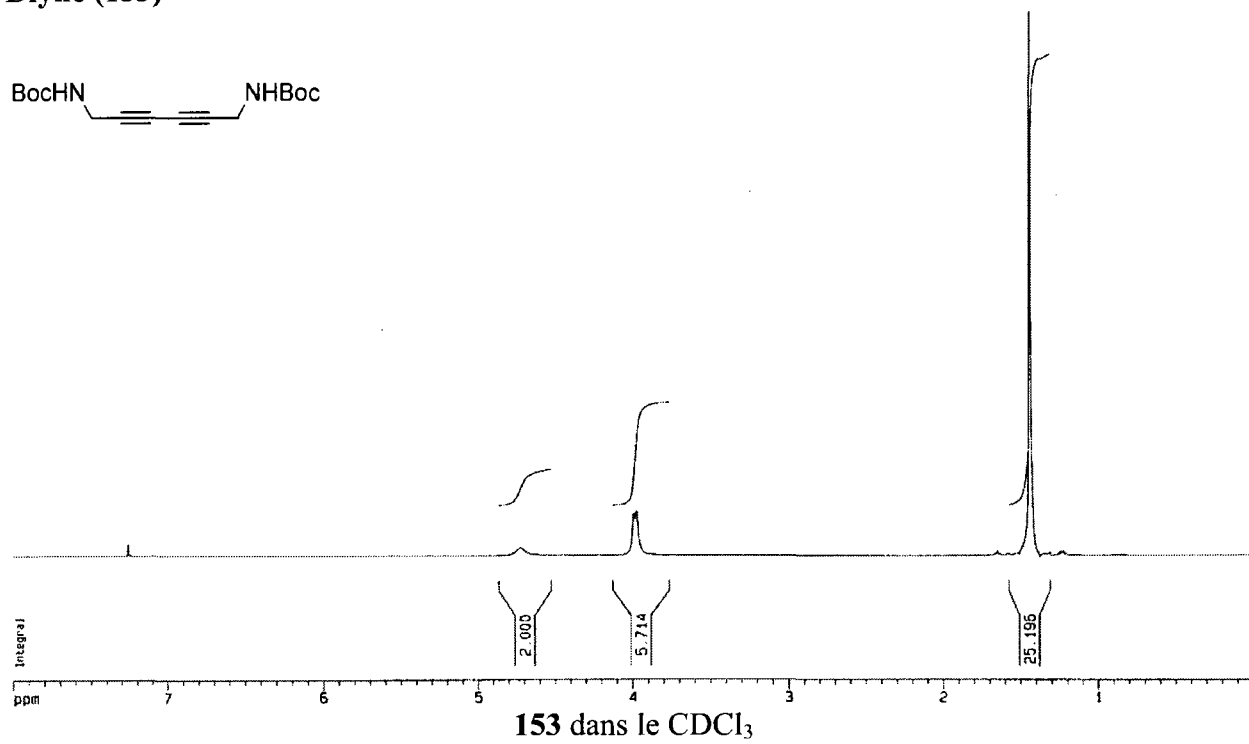
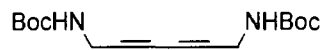
Diyne (151)



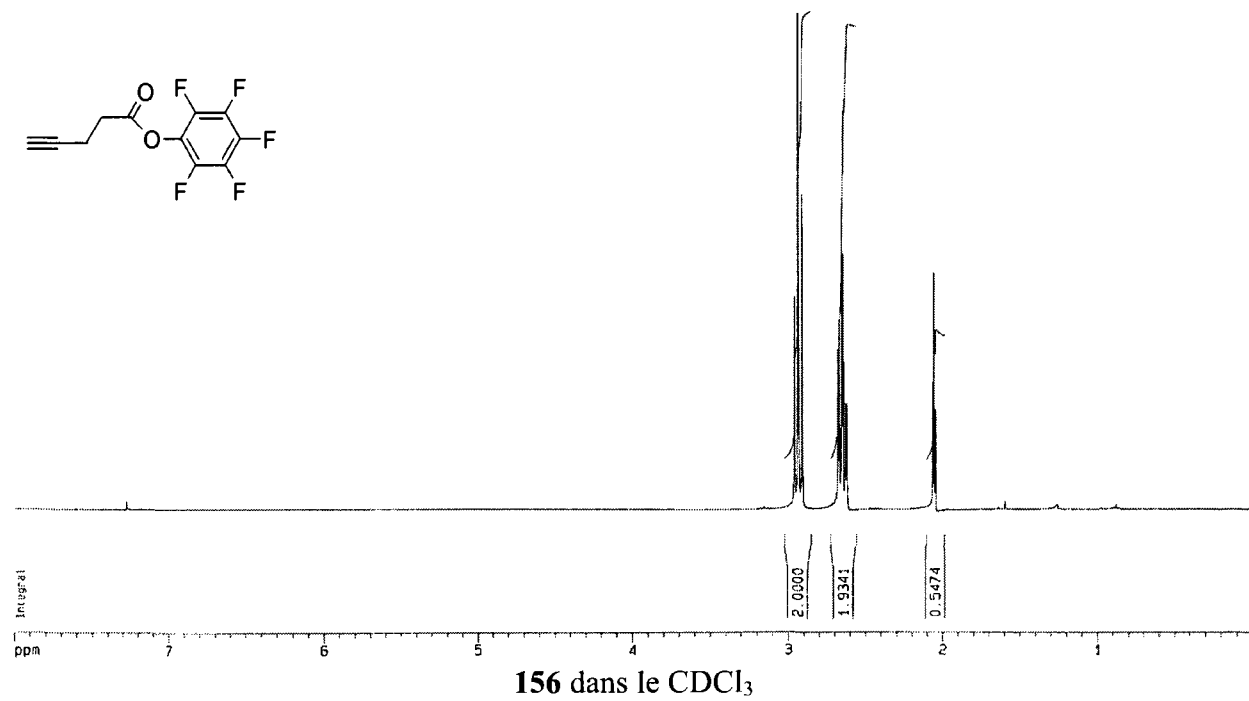
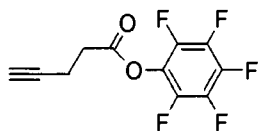
Diyne (152)



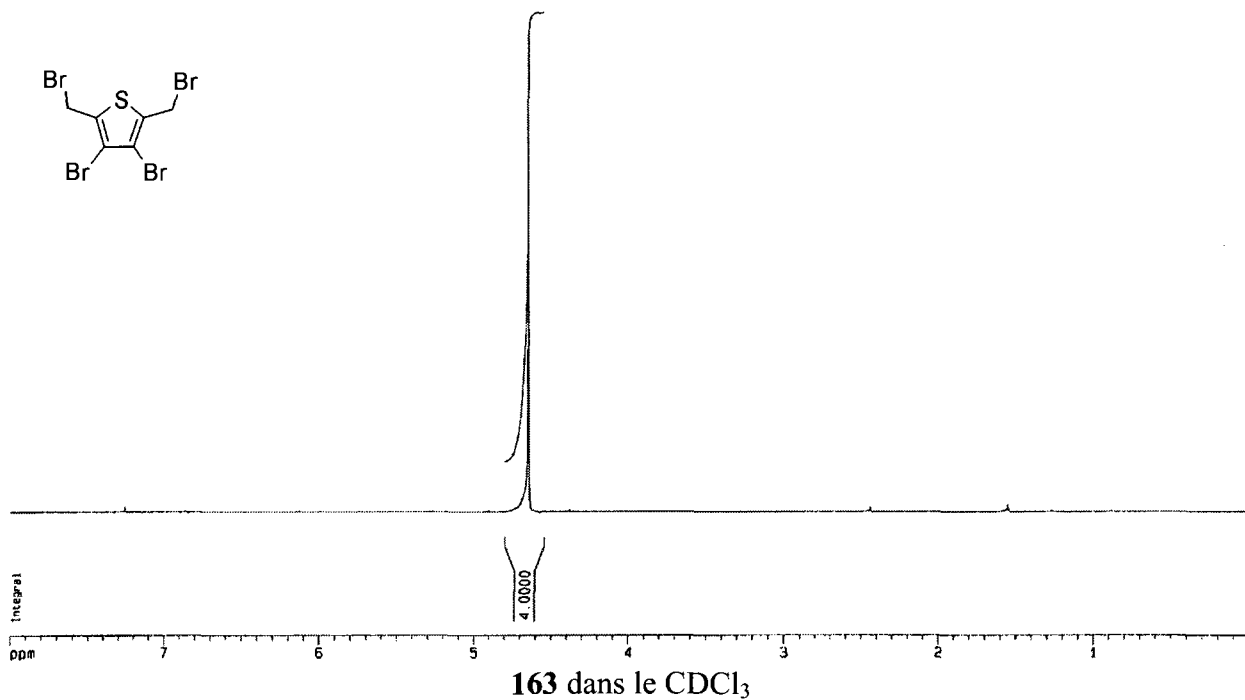
Diyne (153)



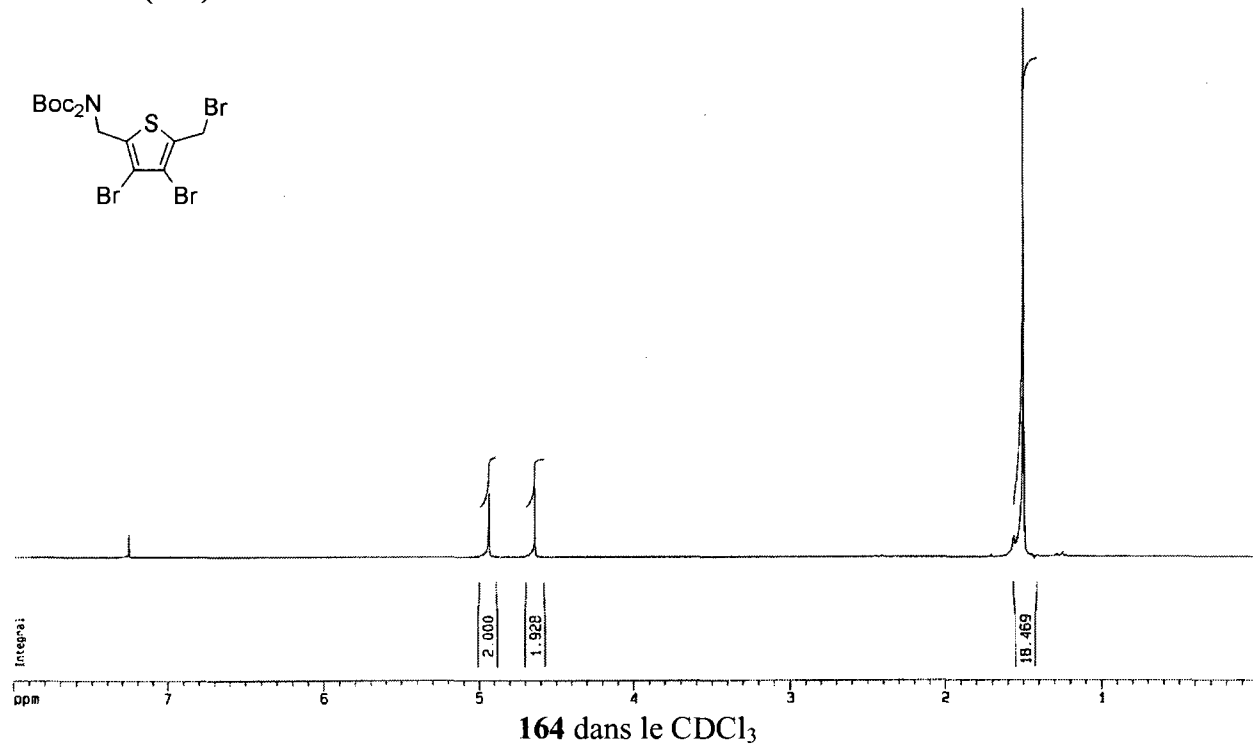
Ester activé (156)



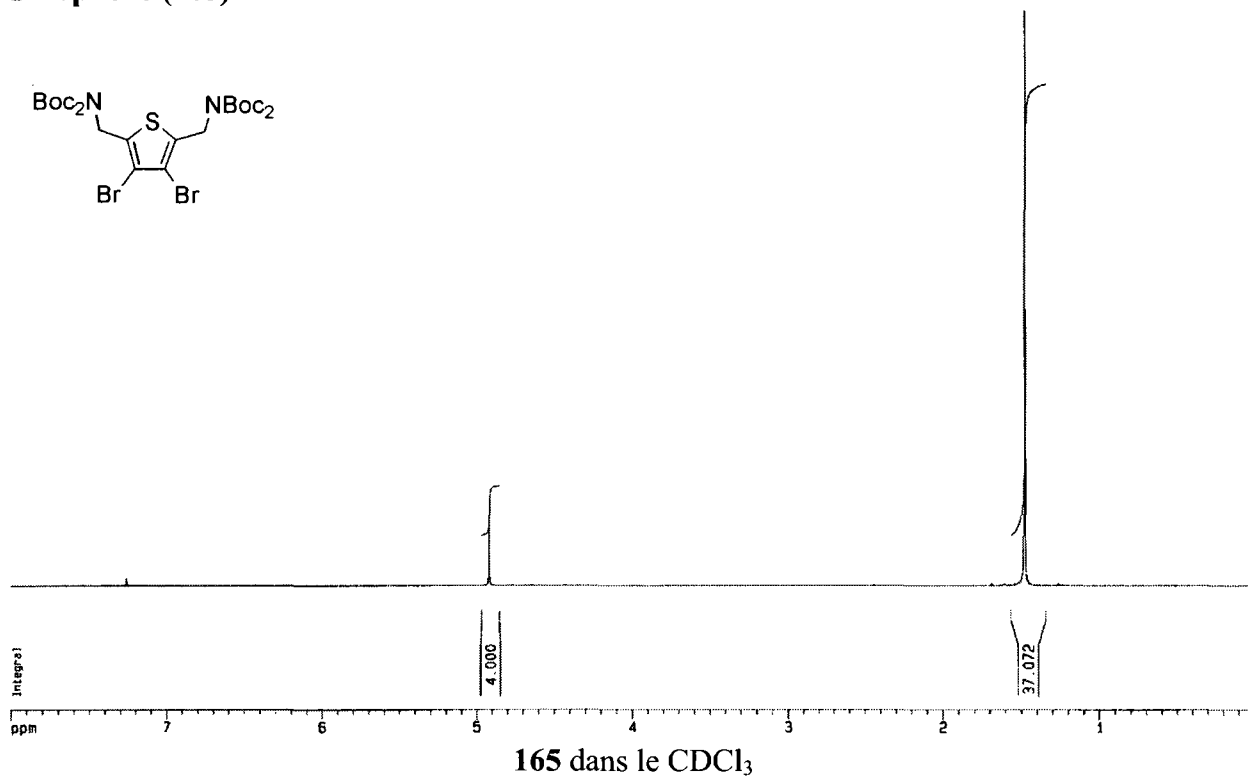
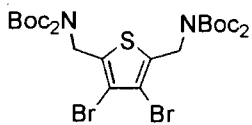
3,4-dibromo-2,5-bis(bromométhyle)thiophène (163)



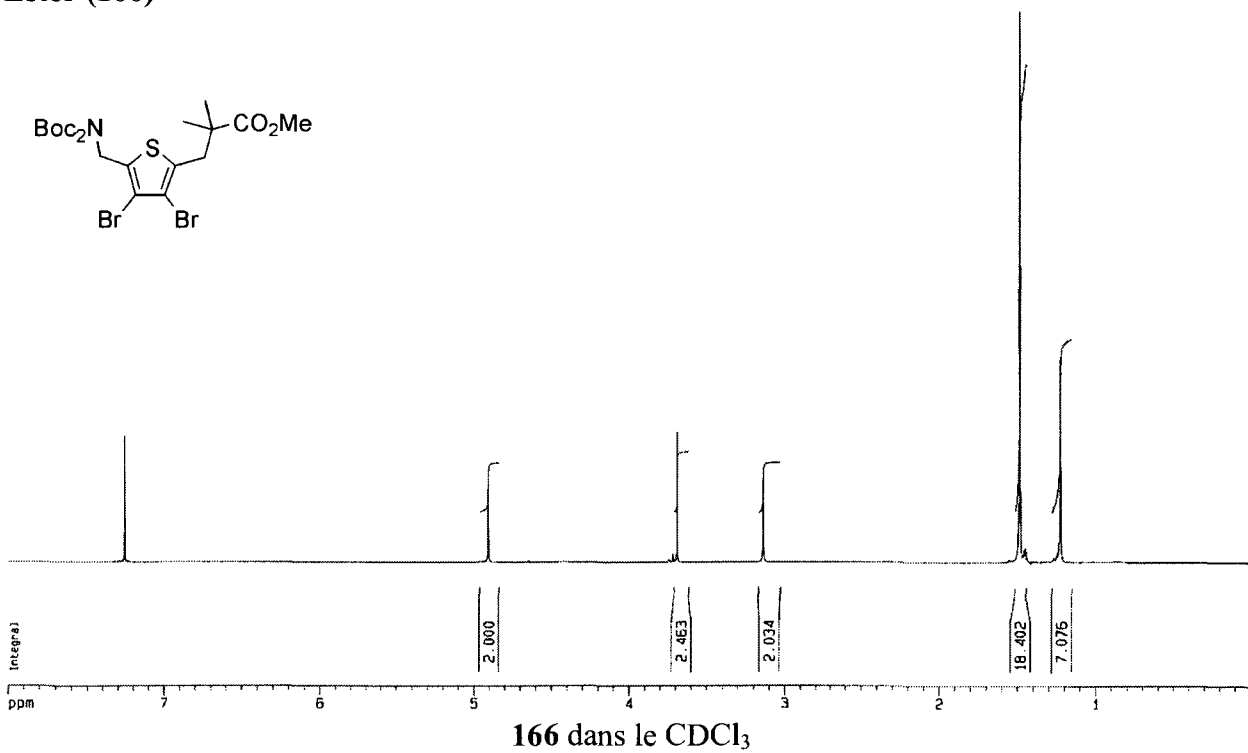
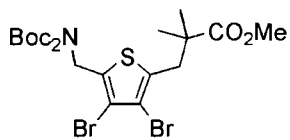
Bromure (164)



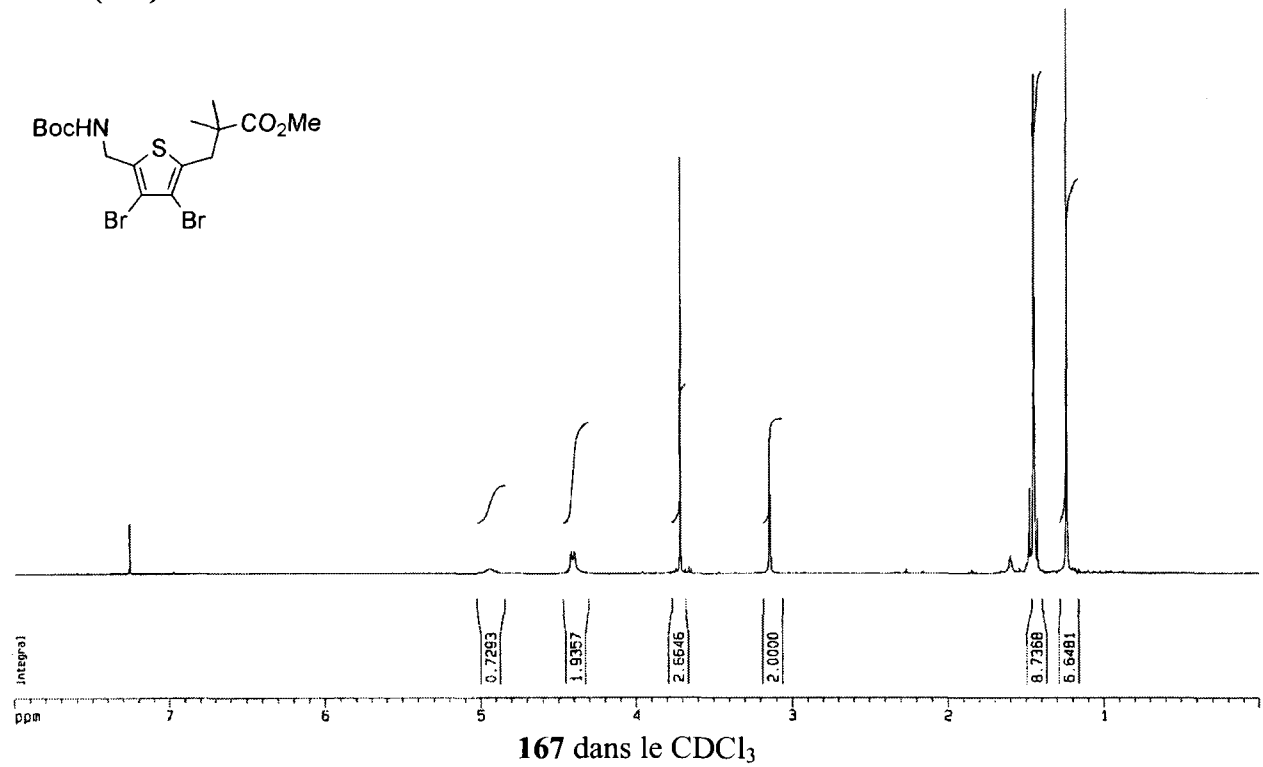
Thiophène (165)



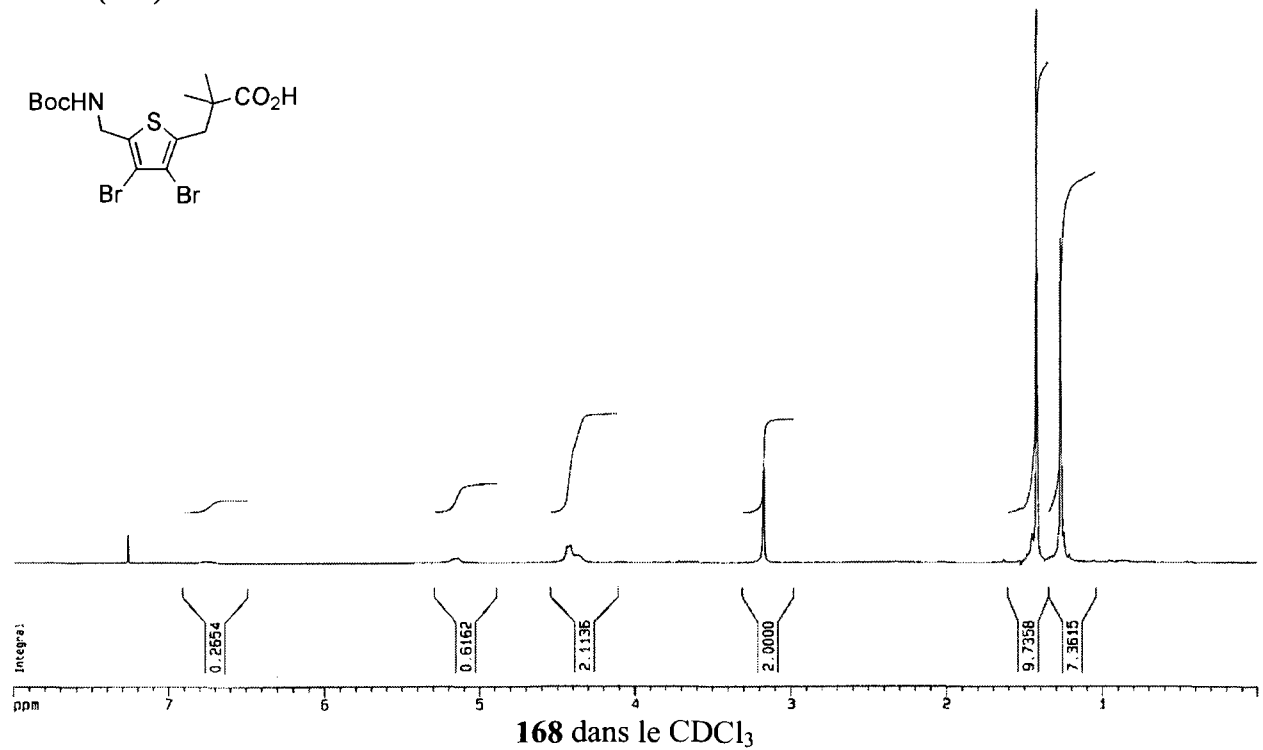
Ester (166)



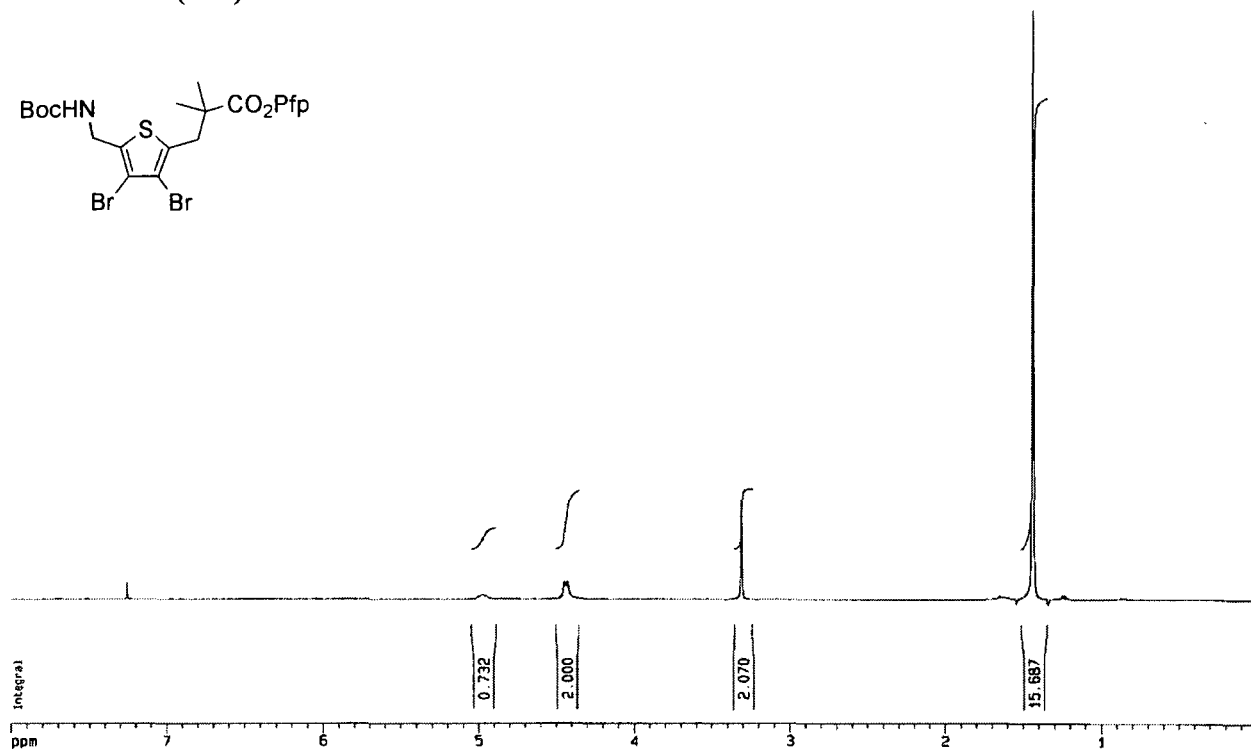
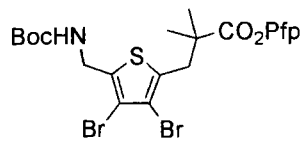
Ester (167)



Acide (168)

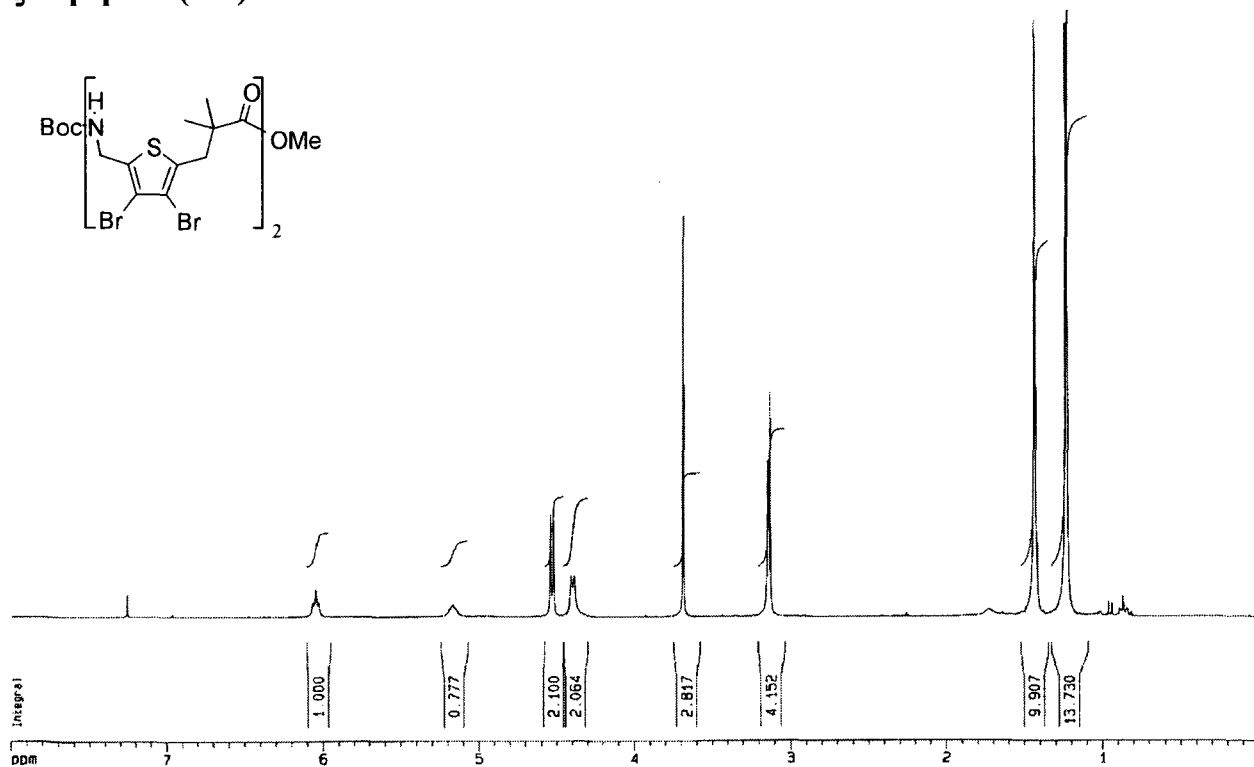
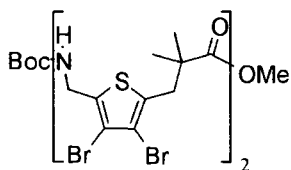


Ester activé (169)



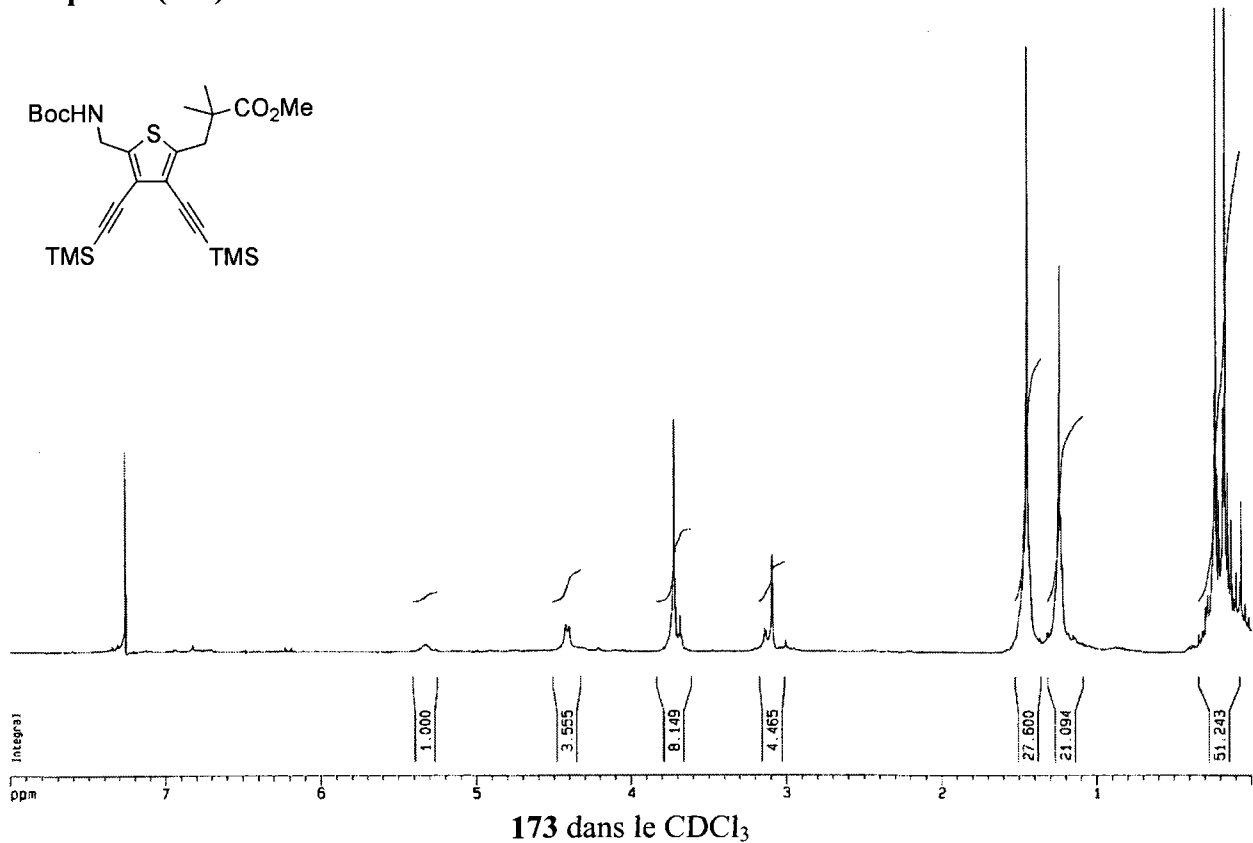
169 dans le CDCl₃

ζ-Dipeptide (170)

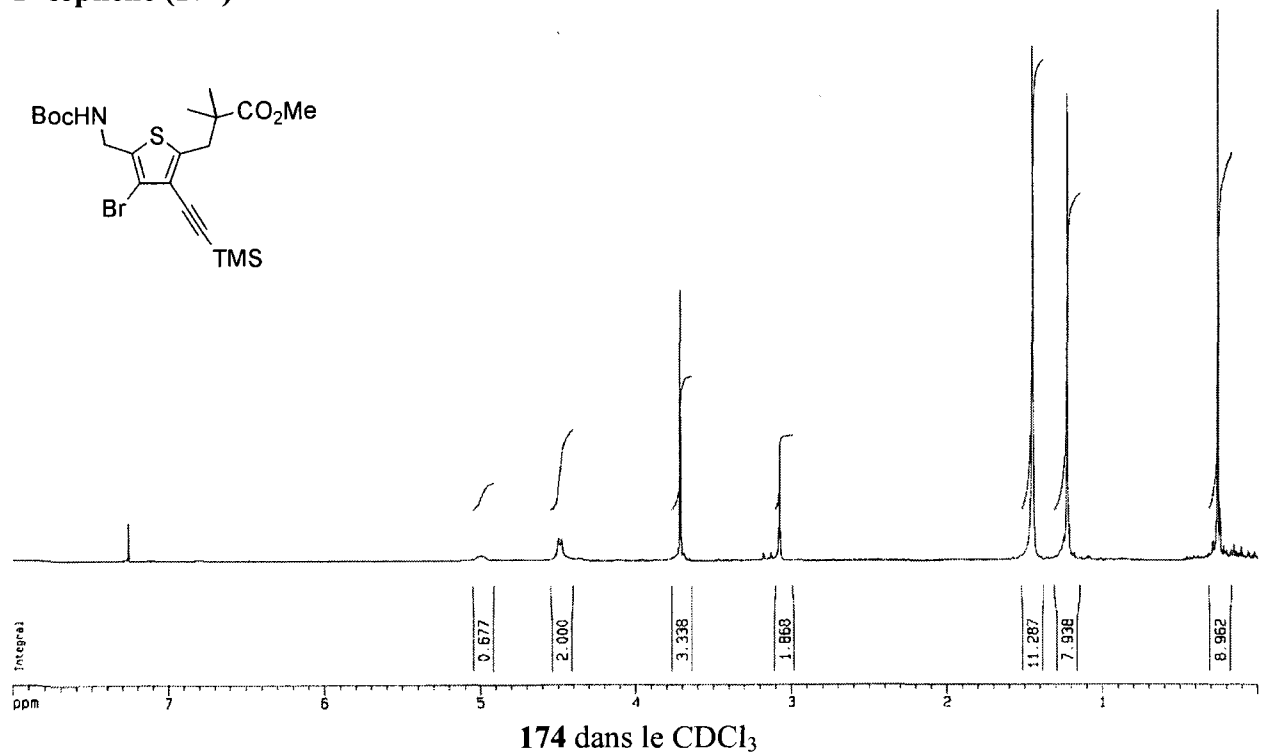


170 dans le CDCl₃

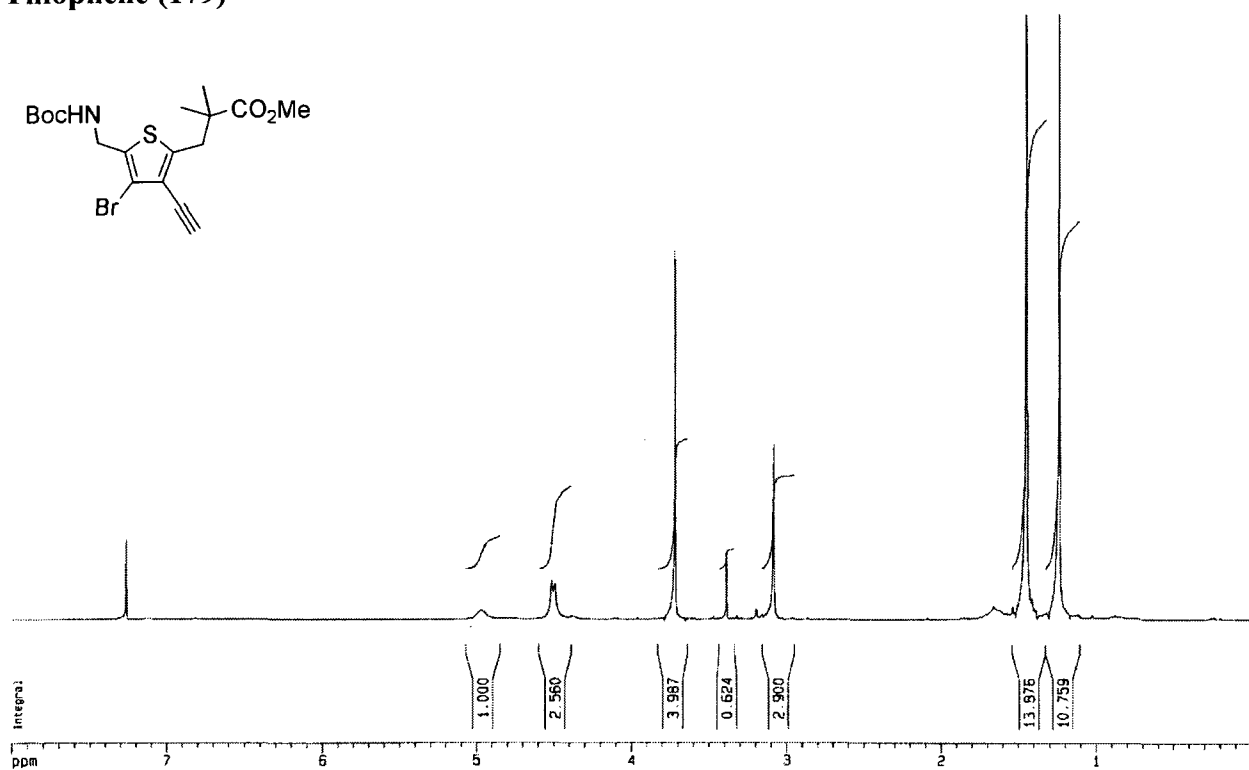
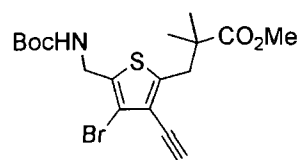
Thiophène (173)



Thiophène (174)

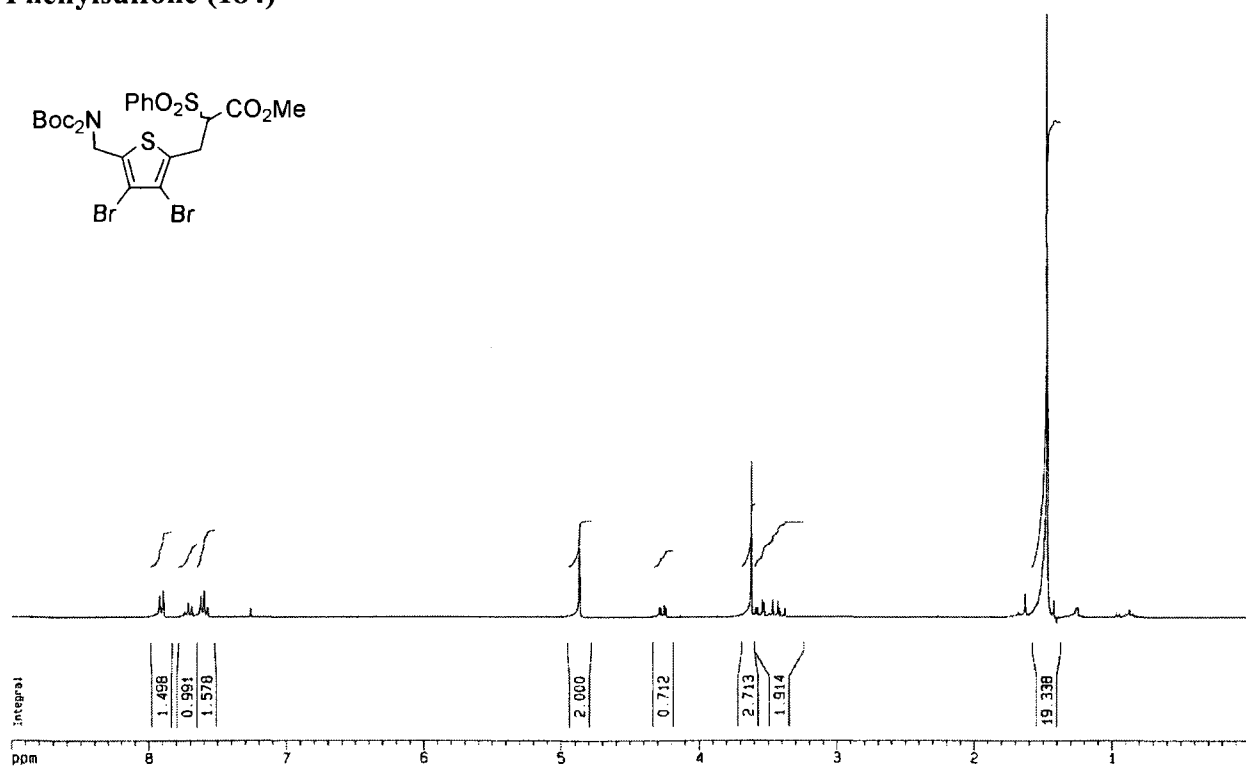
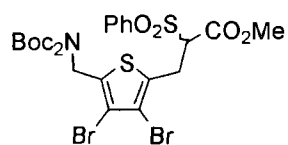


Thiophène (179)



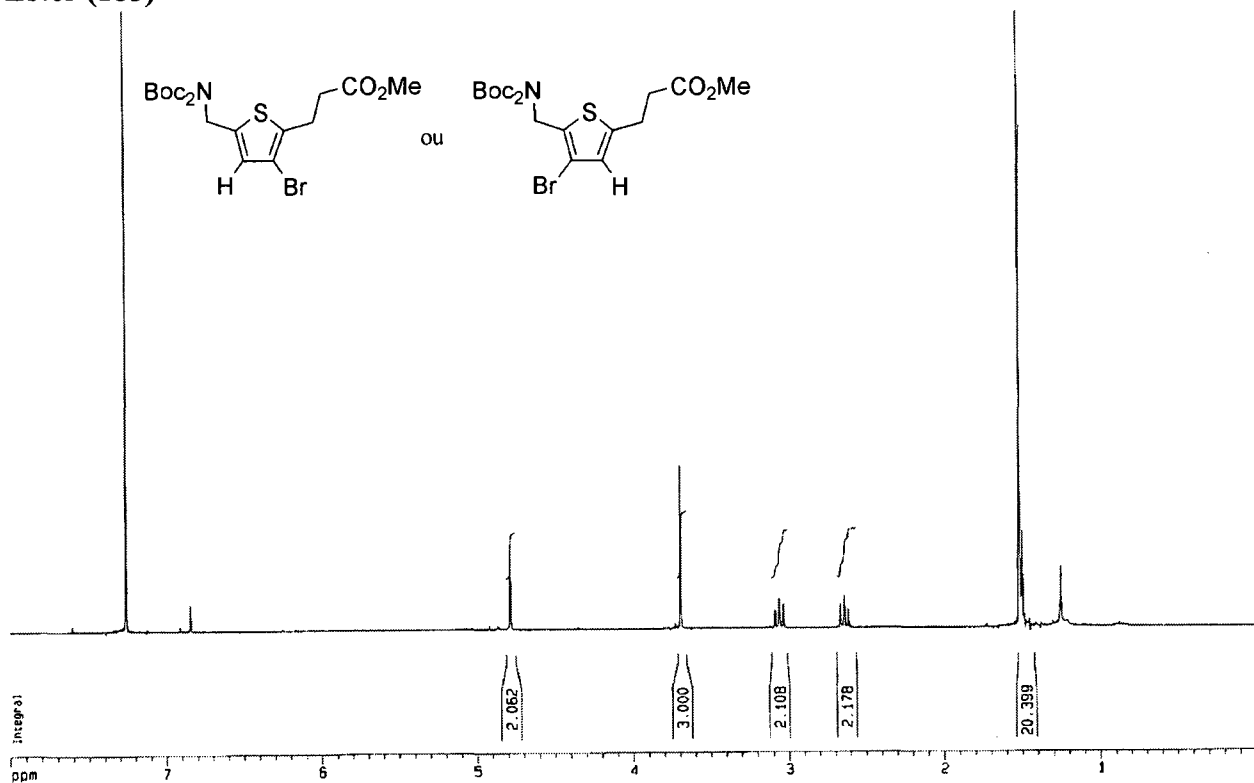
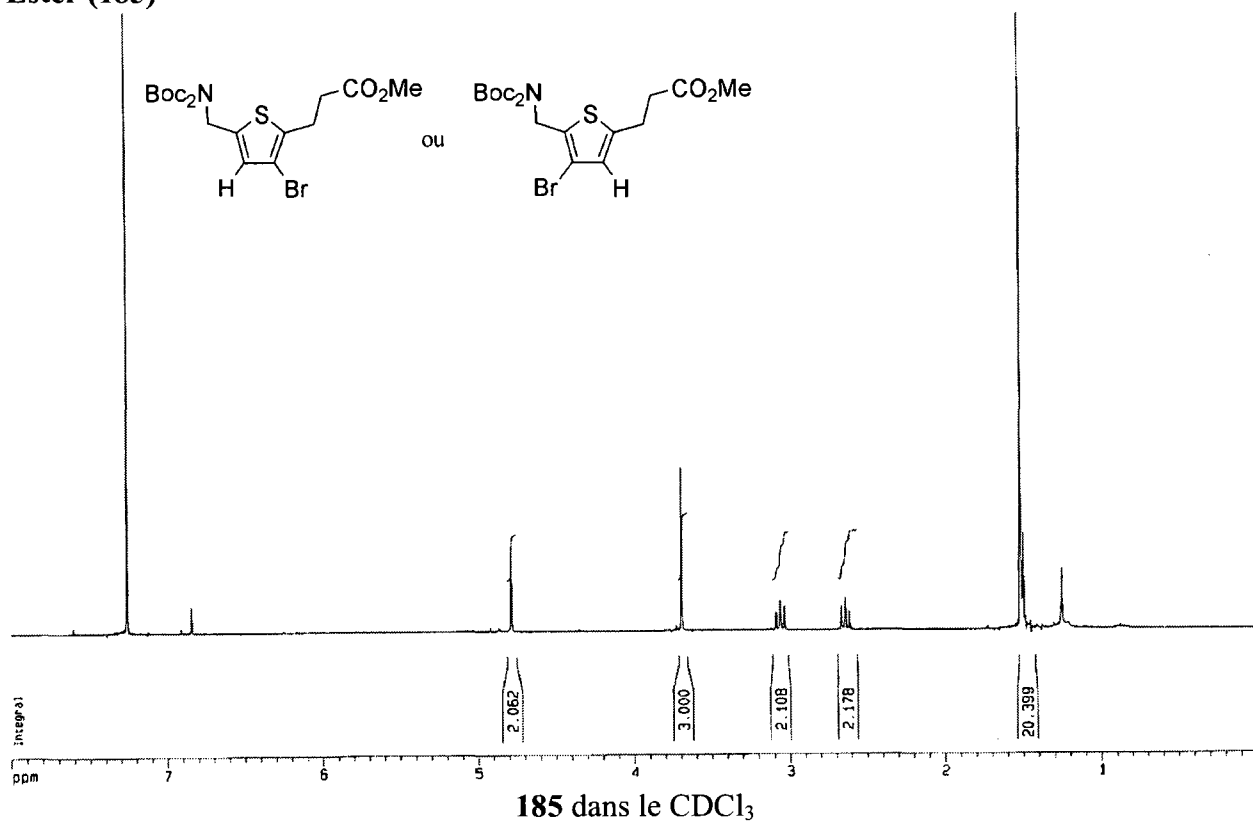
179 dans le CDCl₃

Phénylsulfone (184)

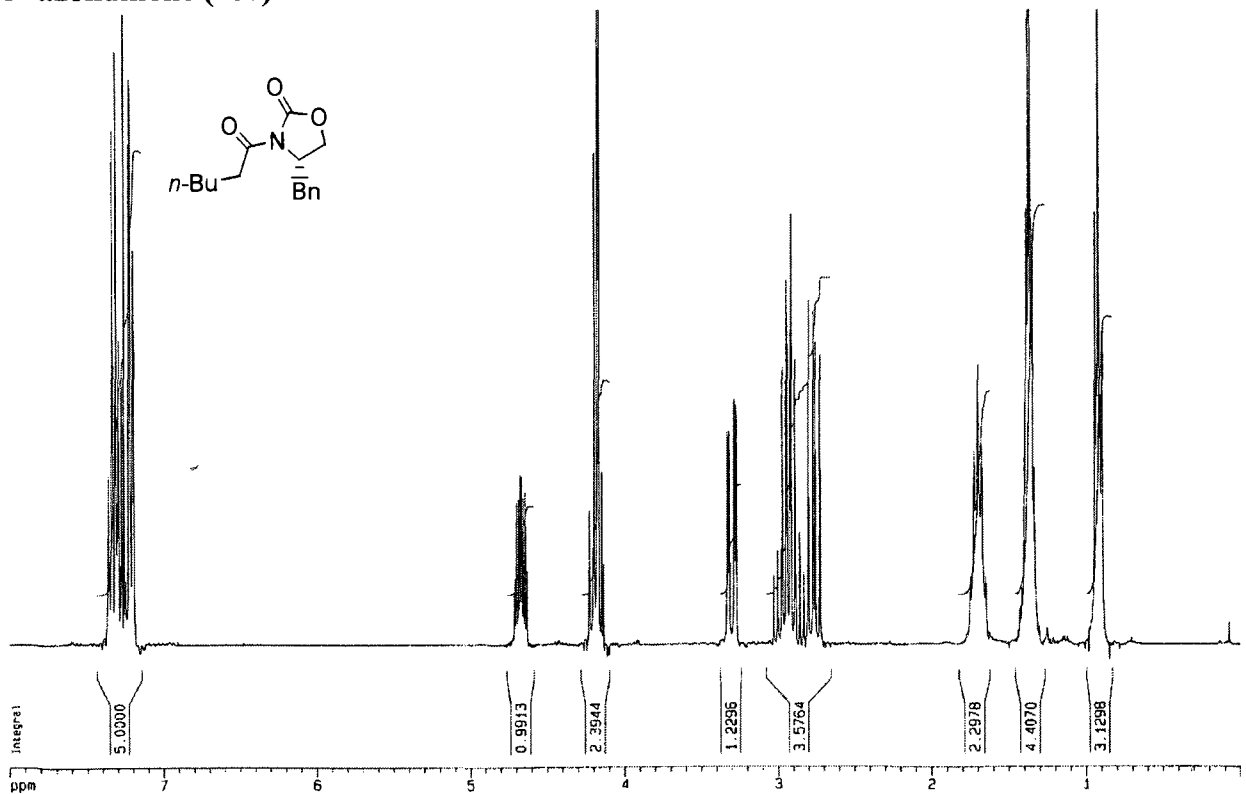
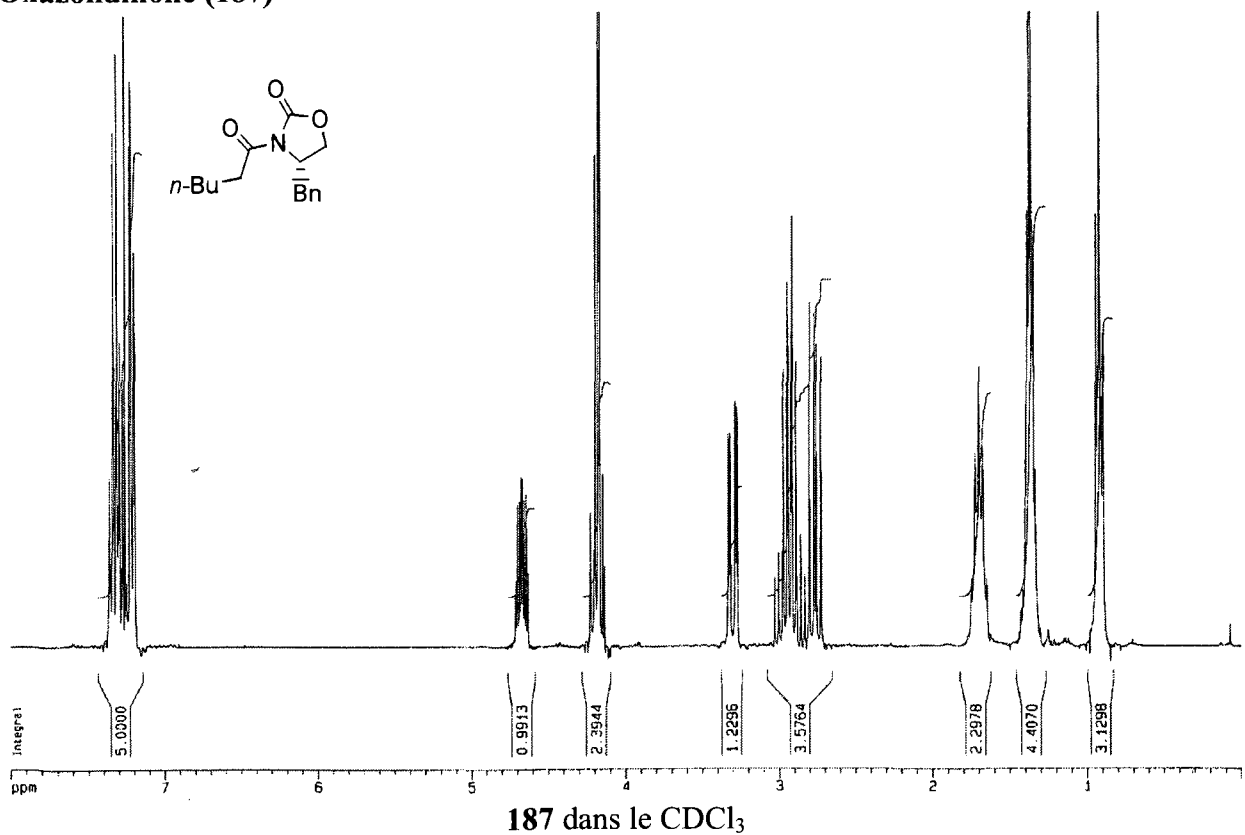


184 dans le CDCl₃

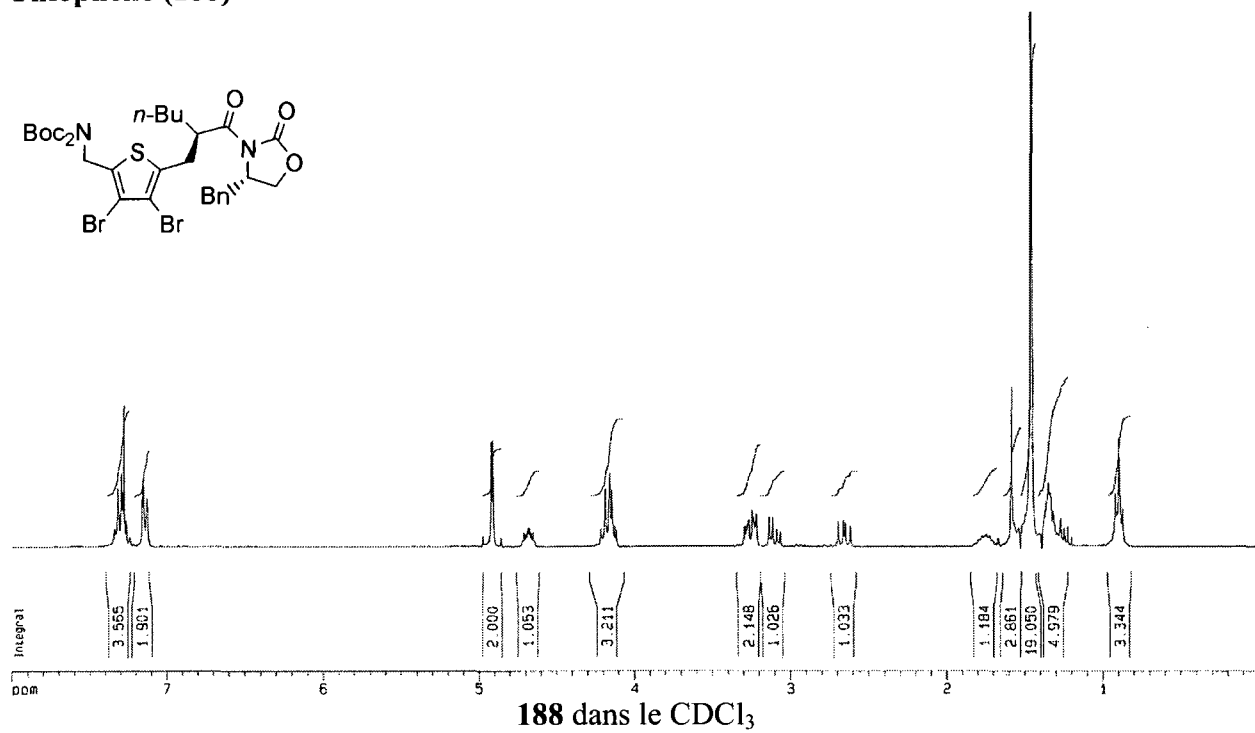
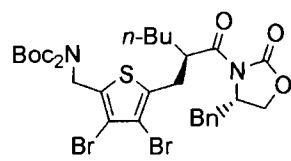
Ester (185)



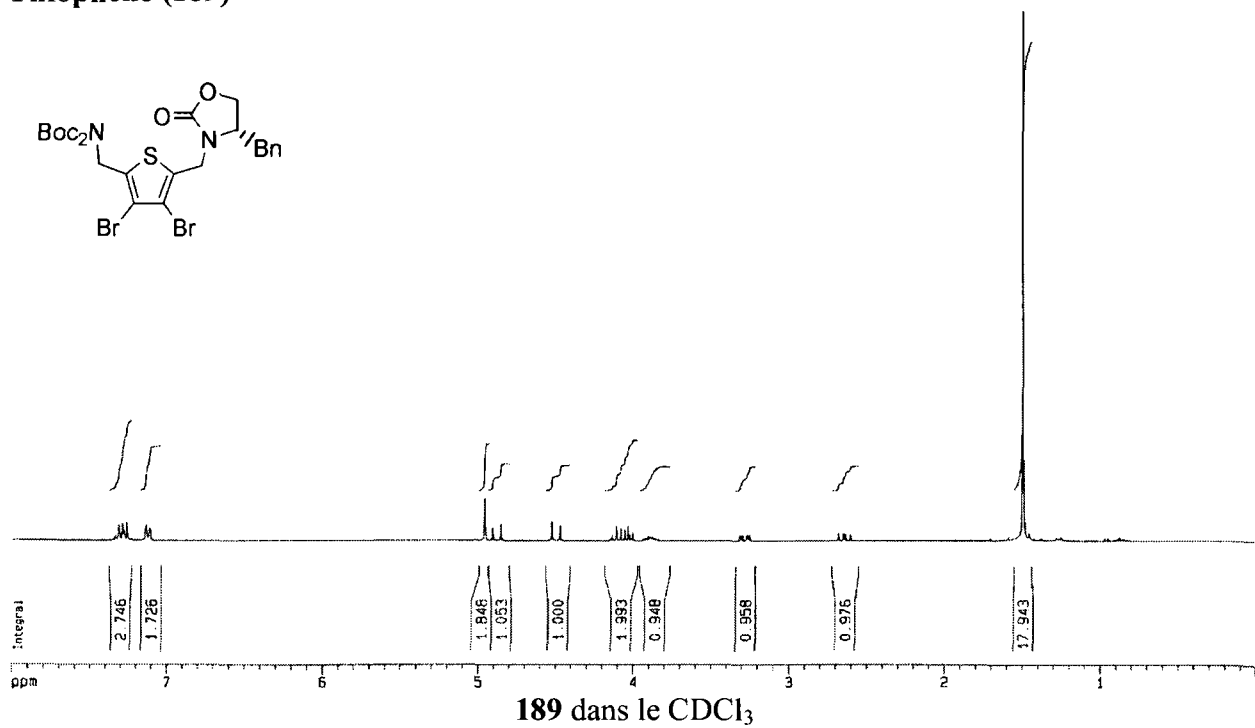
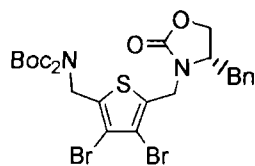
Oxazolidinone (187)



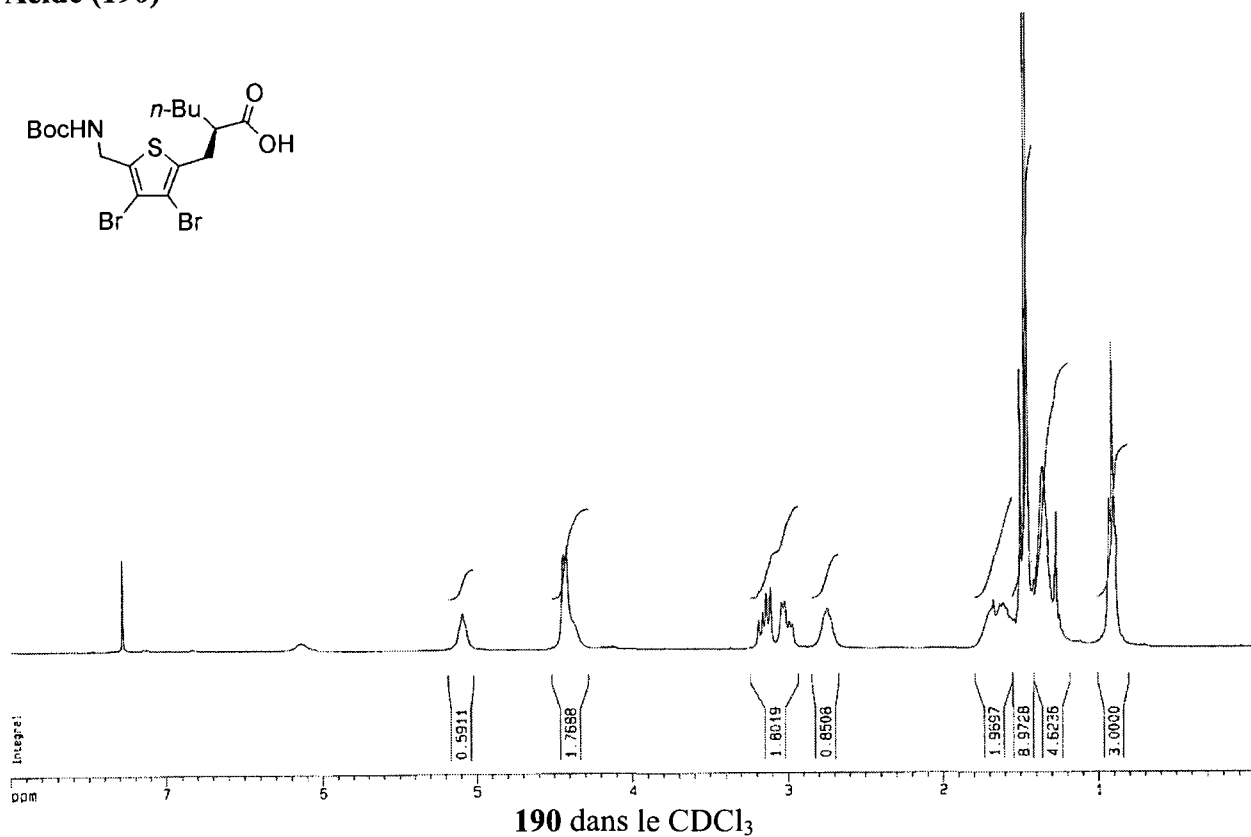
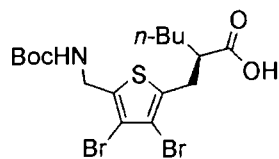
Thiophène (188)



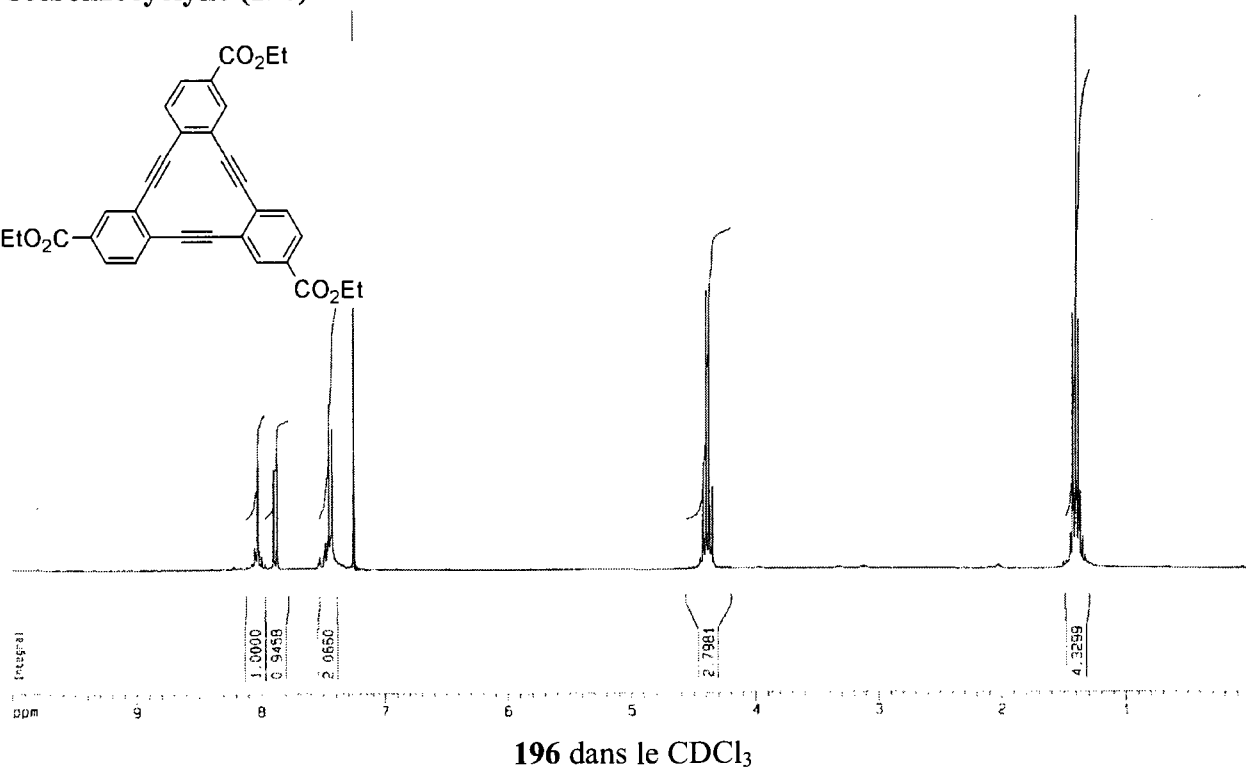
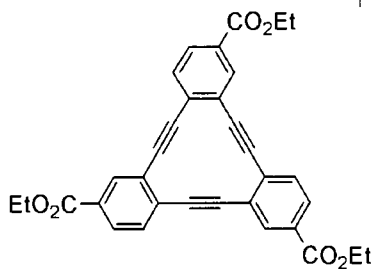
Thiophène (189)



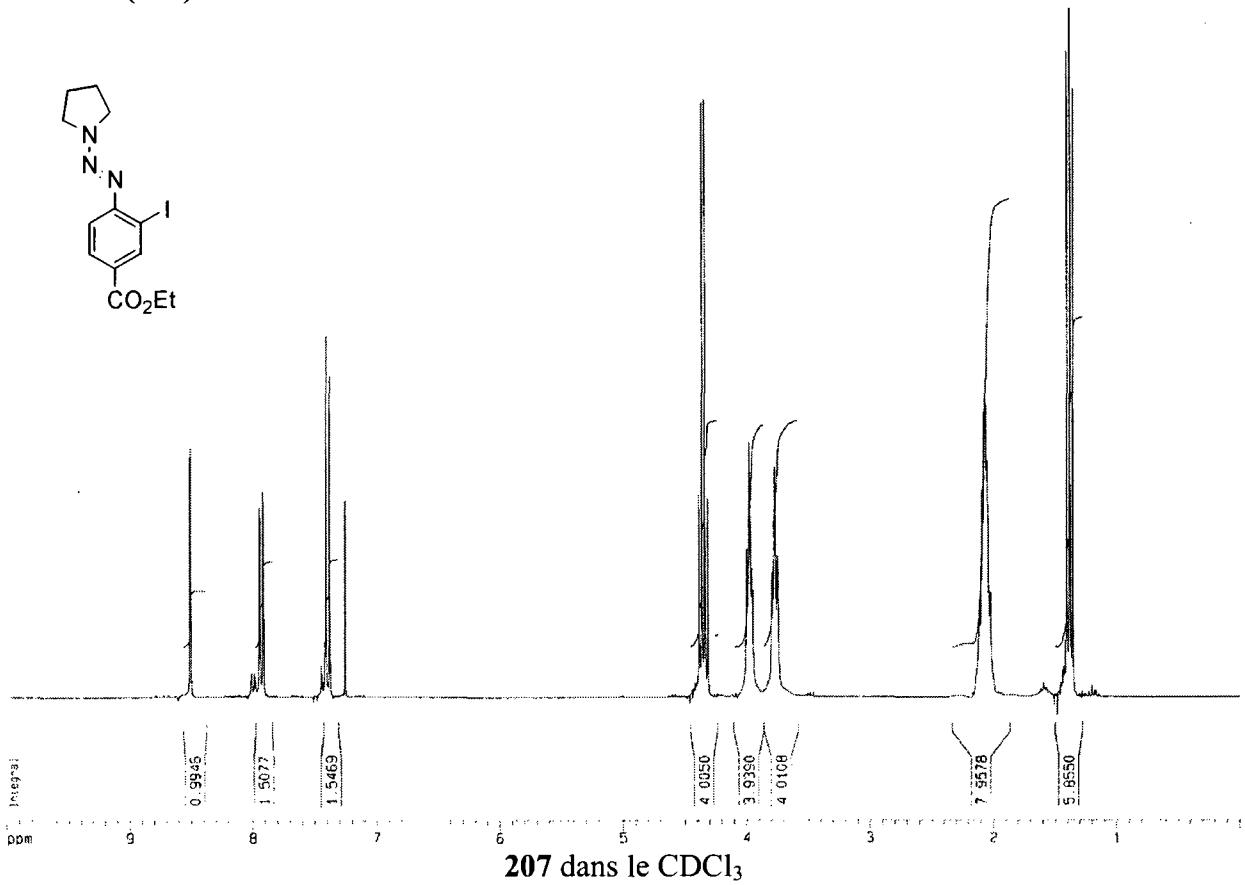
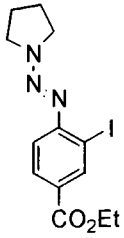
Acide (190)



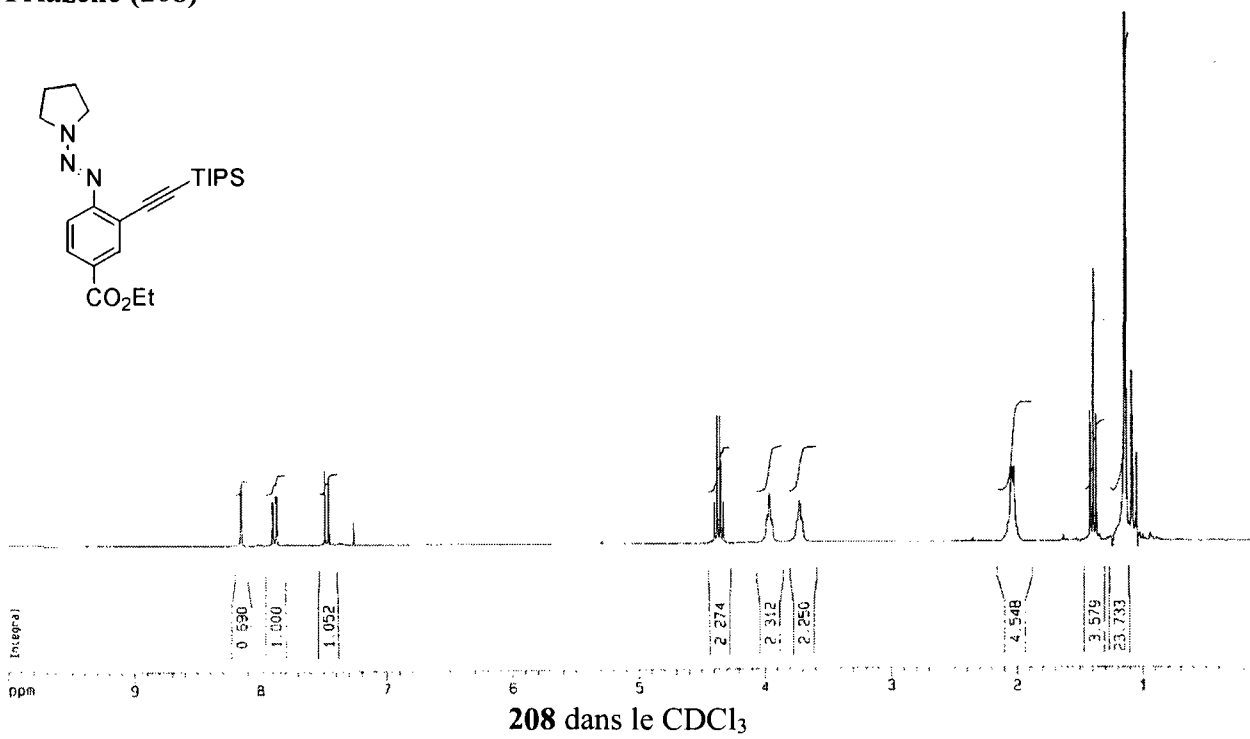
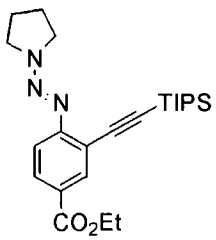
Tribenzocyclyne (196)



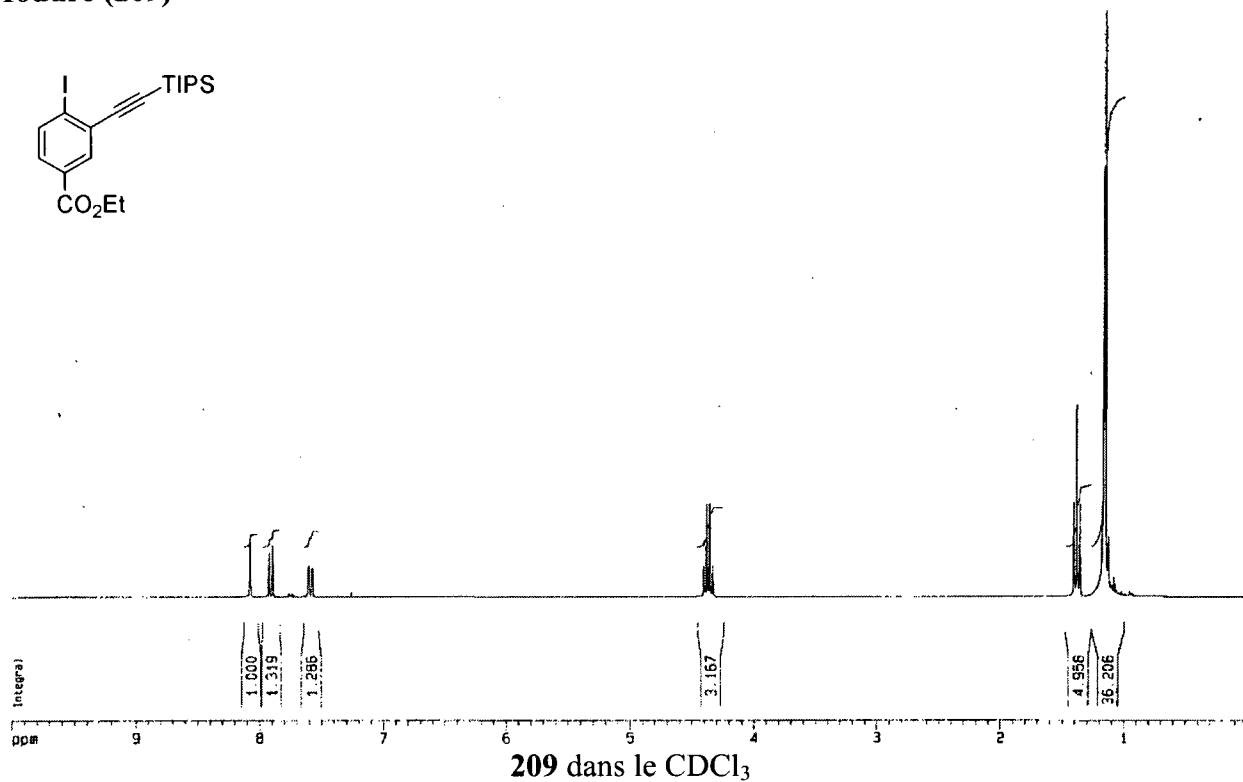
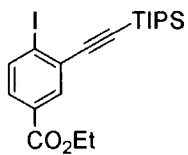
Triazène (207)



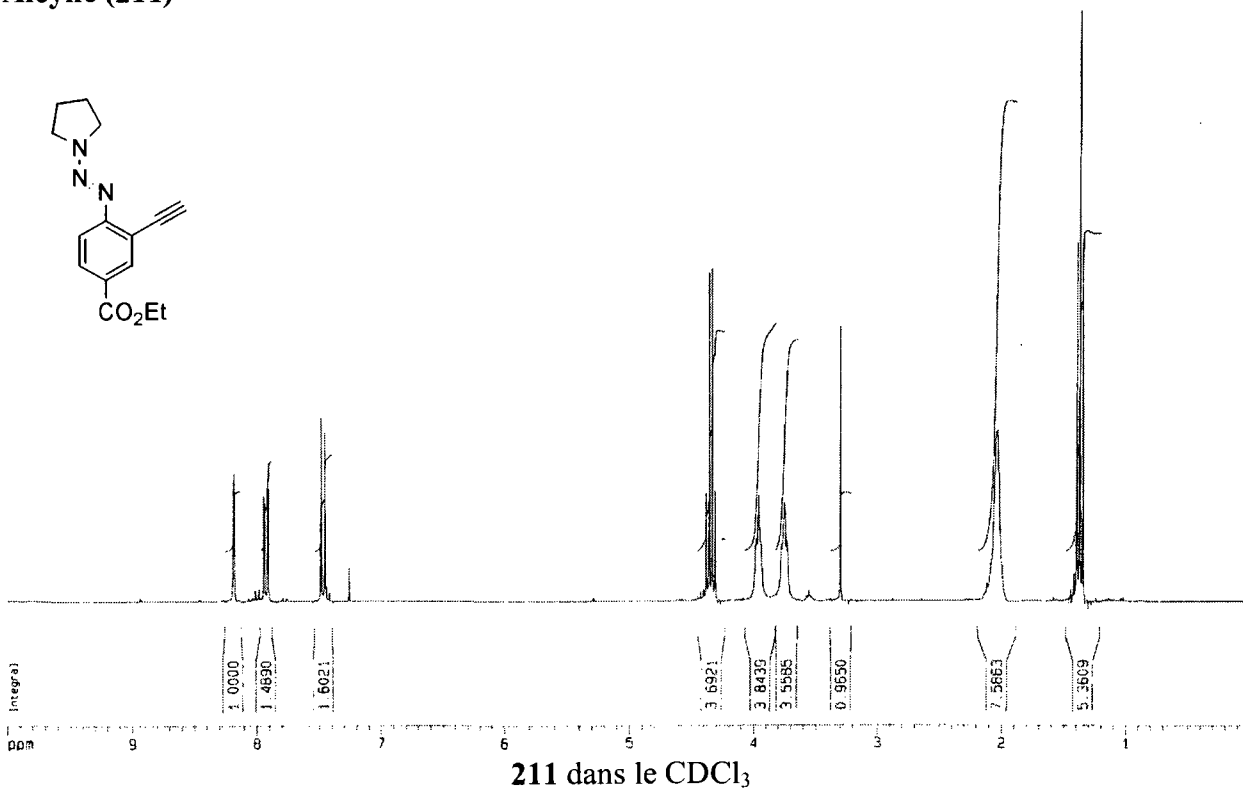
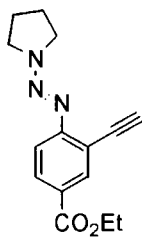
Triazène (208)



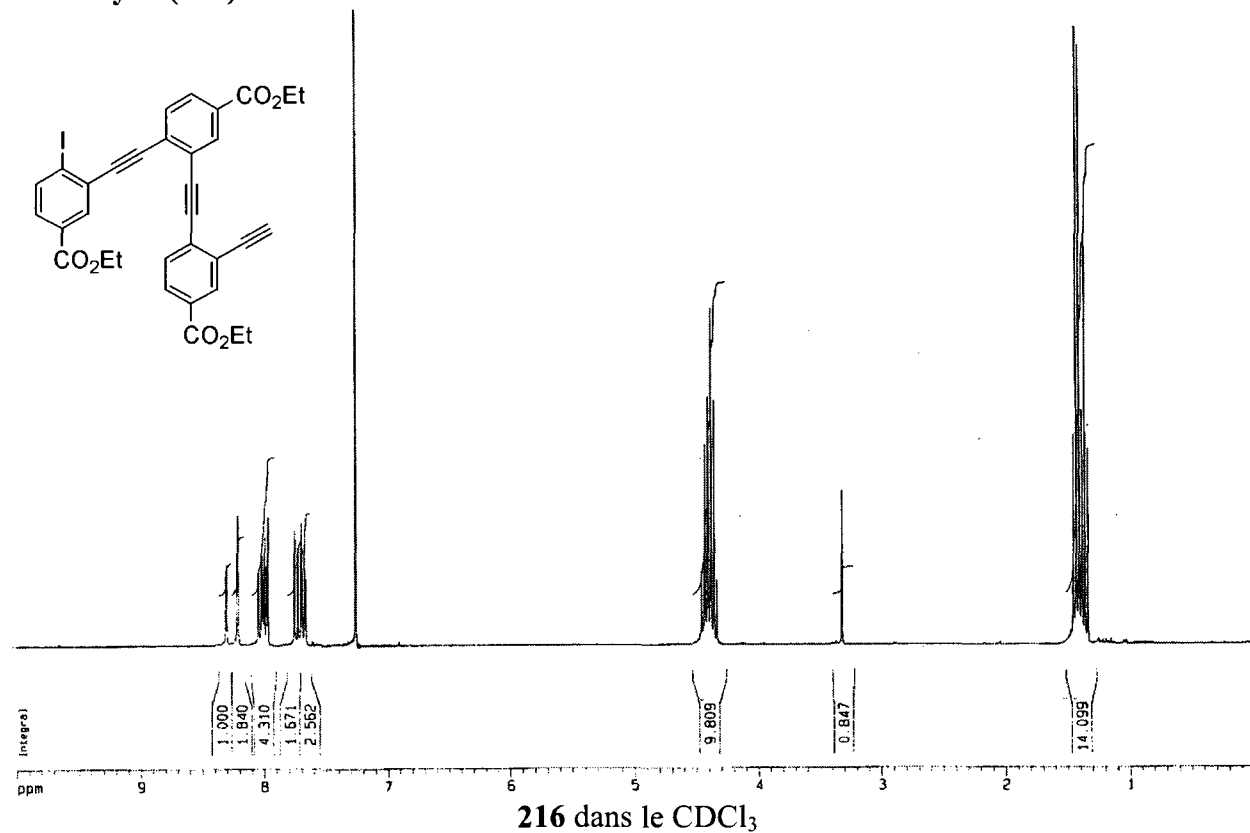
Iodure (209)



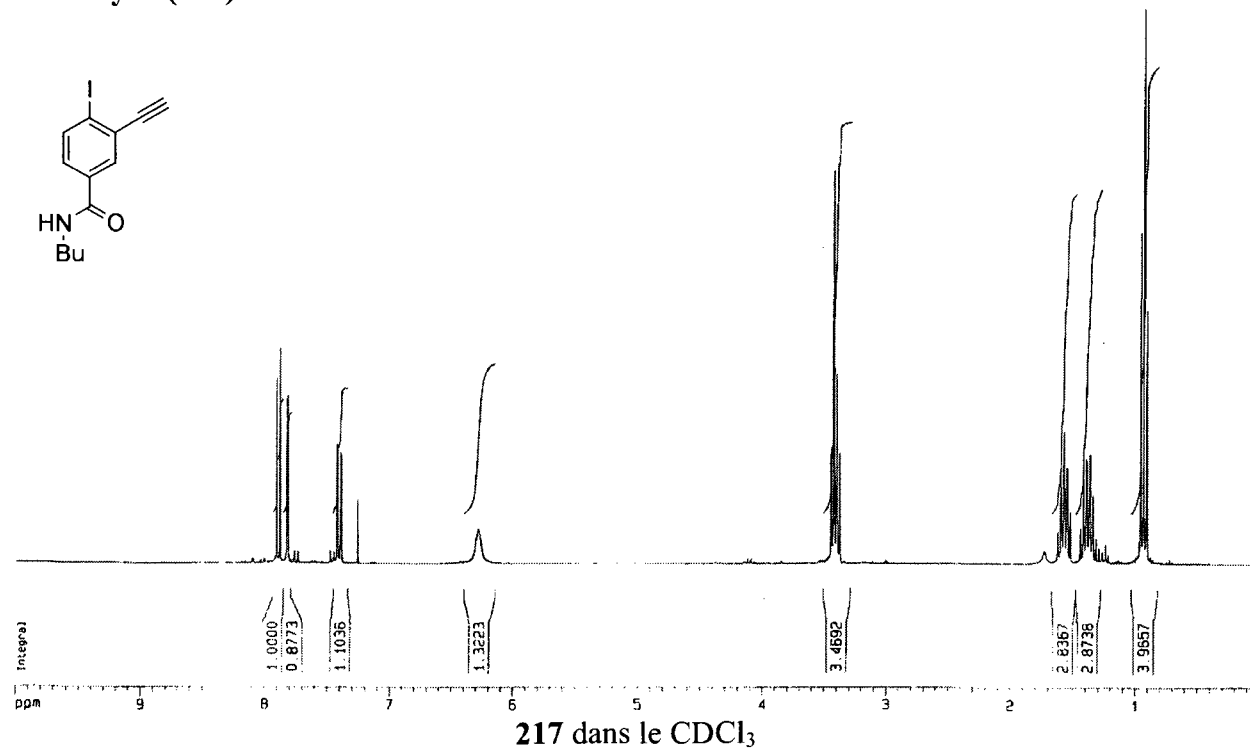
Alcyne (211)



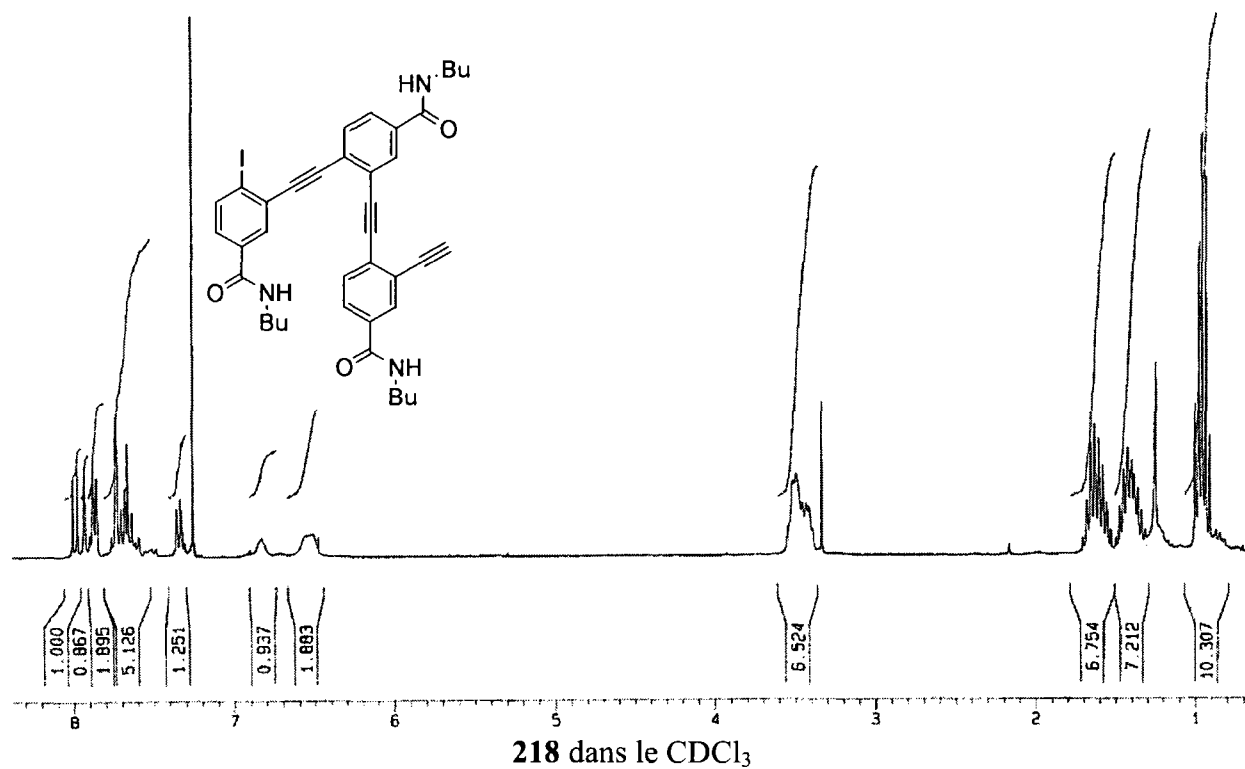
Iodoalcyne (216)



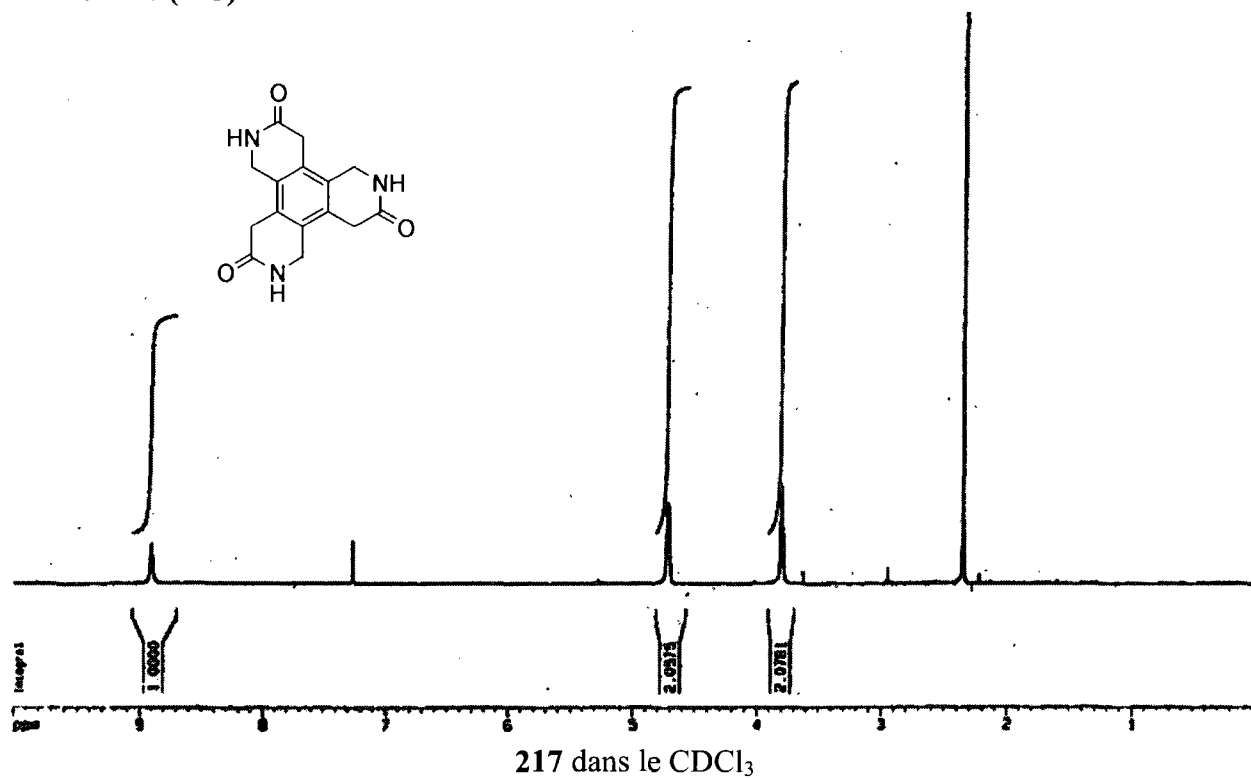
Iodoalcyne (217)



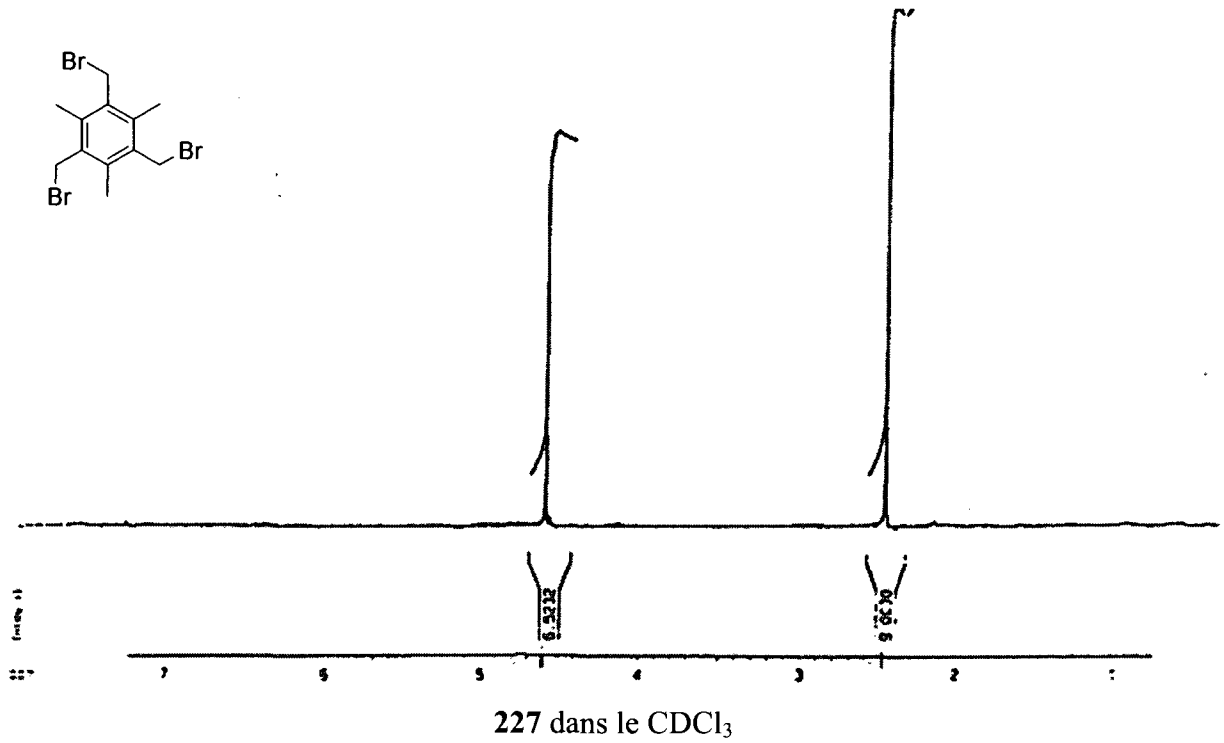
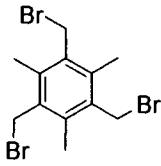
Iodoalcyne (218)



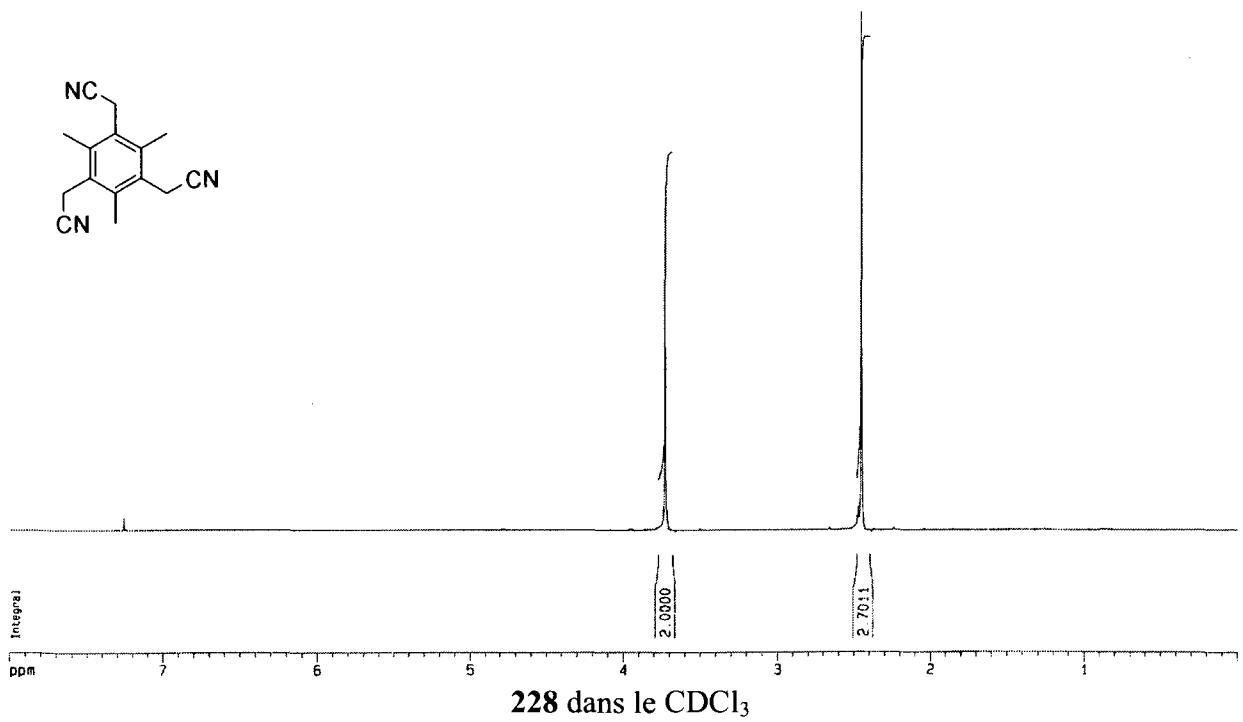
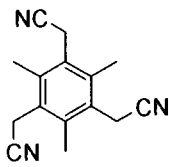
Trilactame (225)



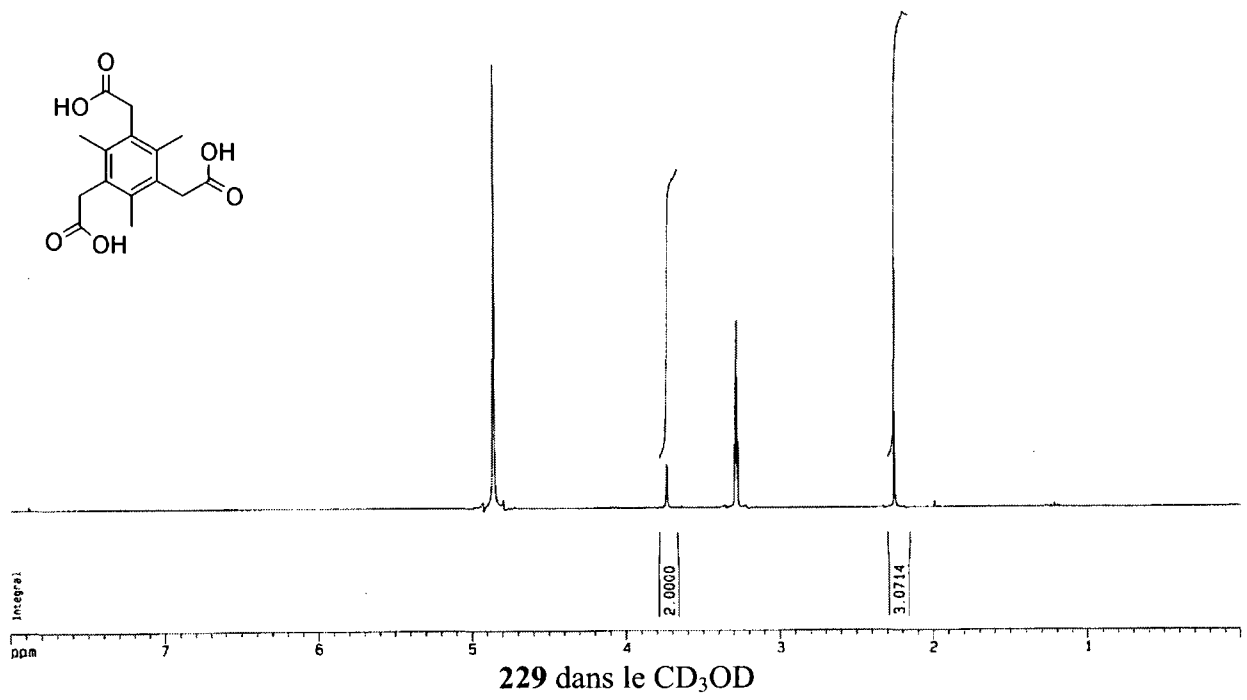
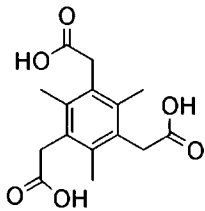
Tribromure (227)



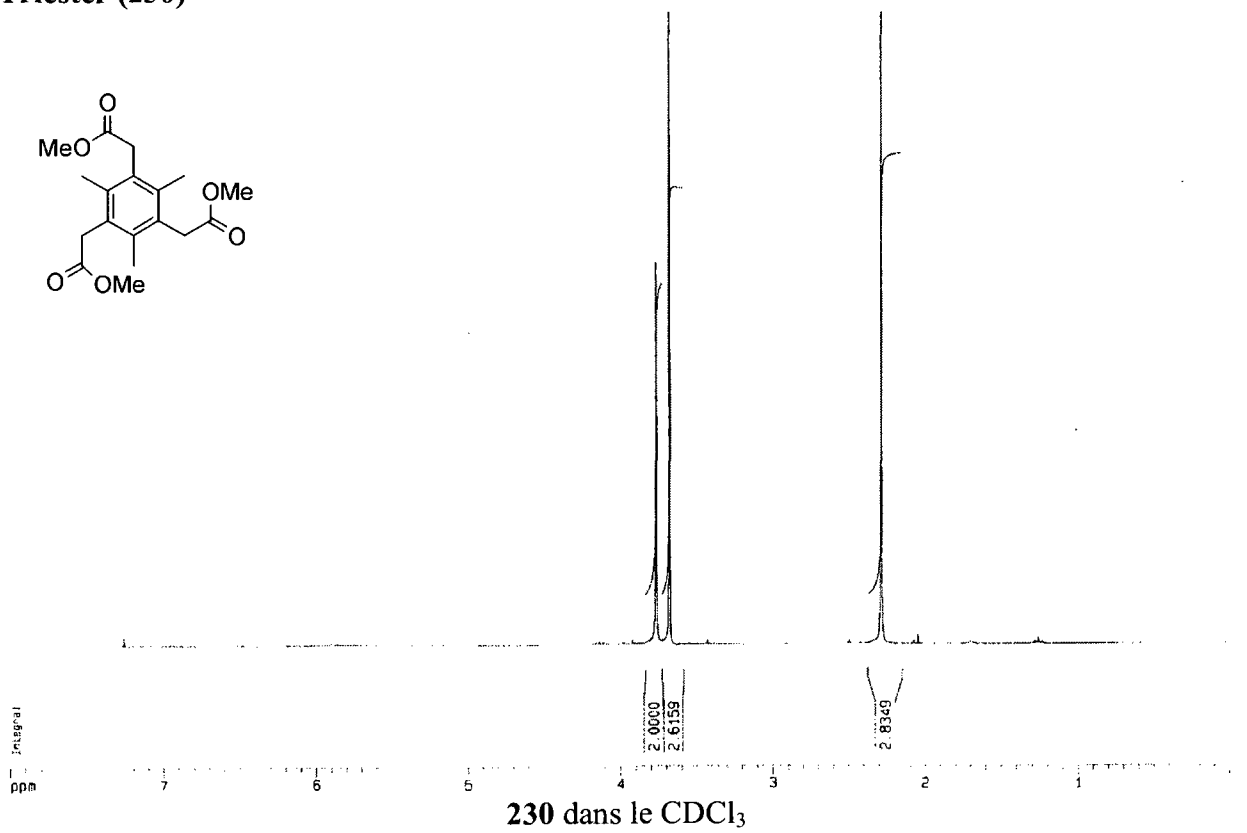
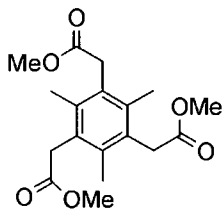
Trinitrile (228)



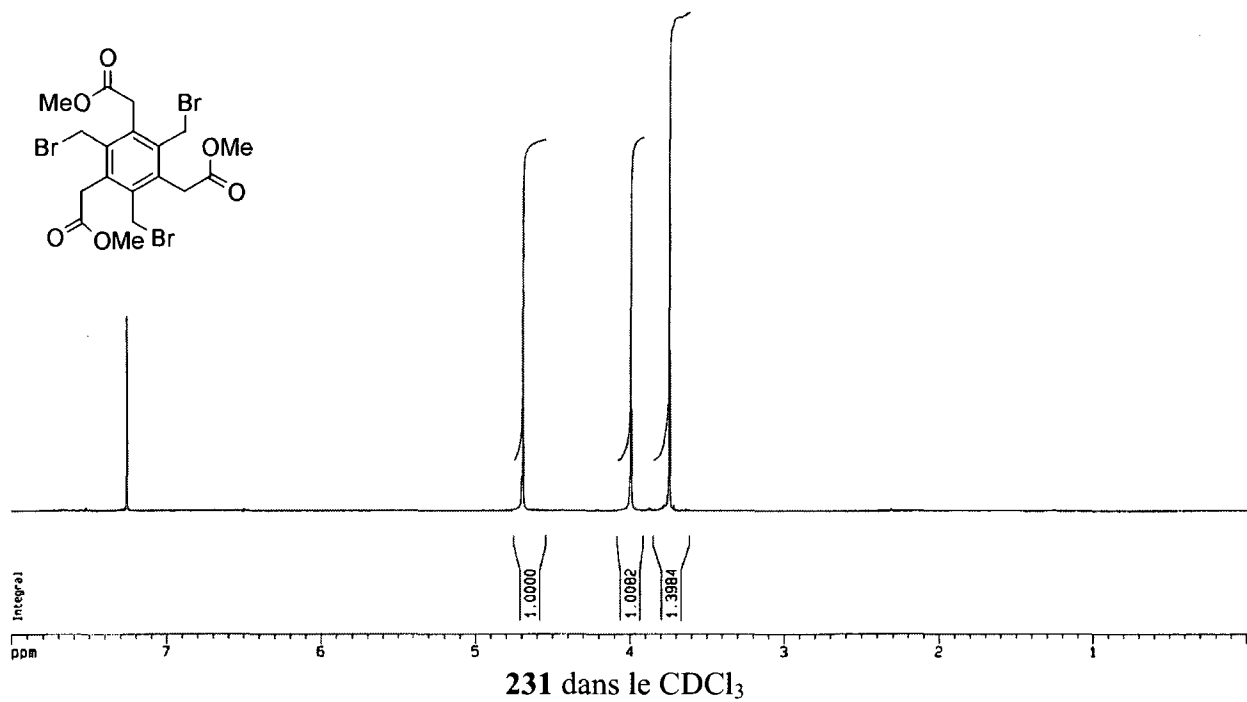
Triacide (229)



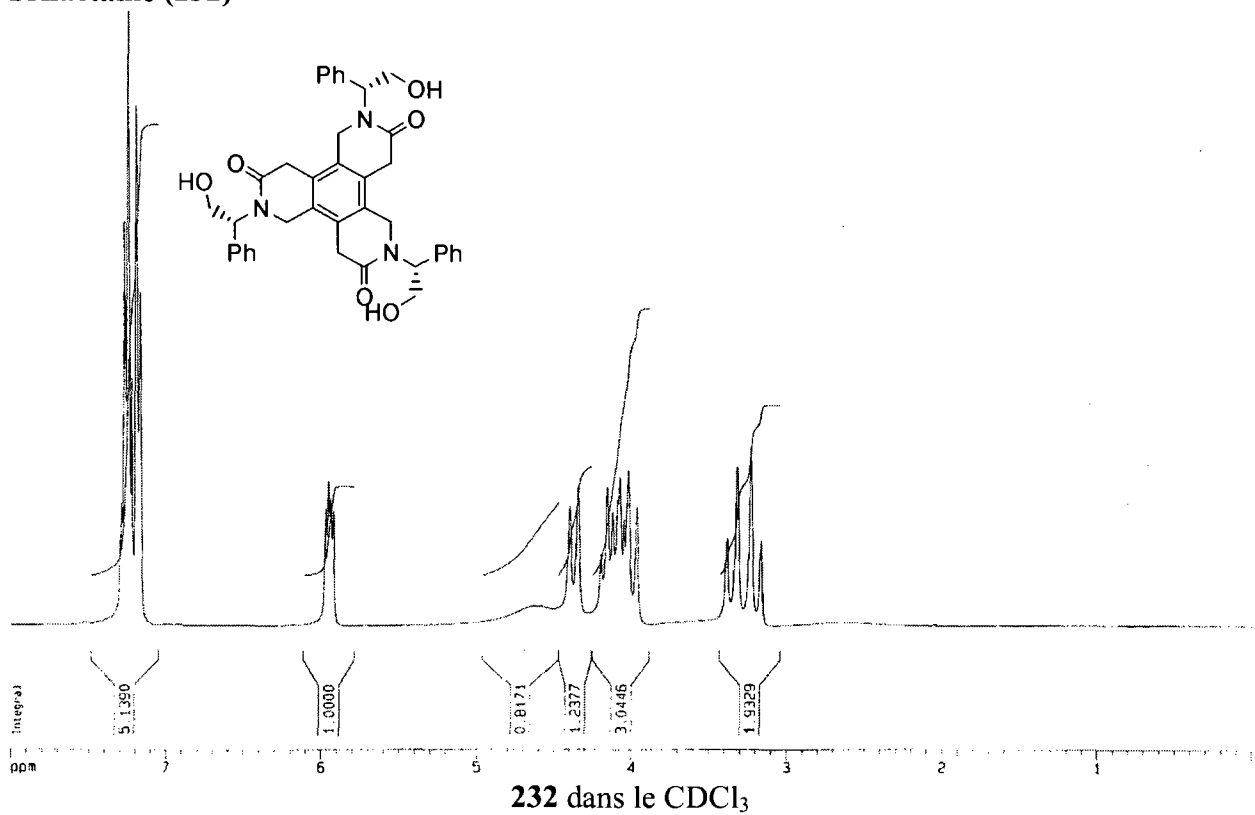
Triester (230)



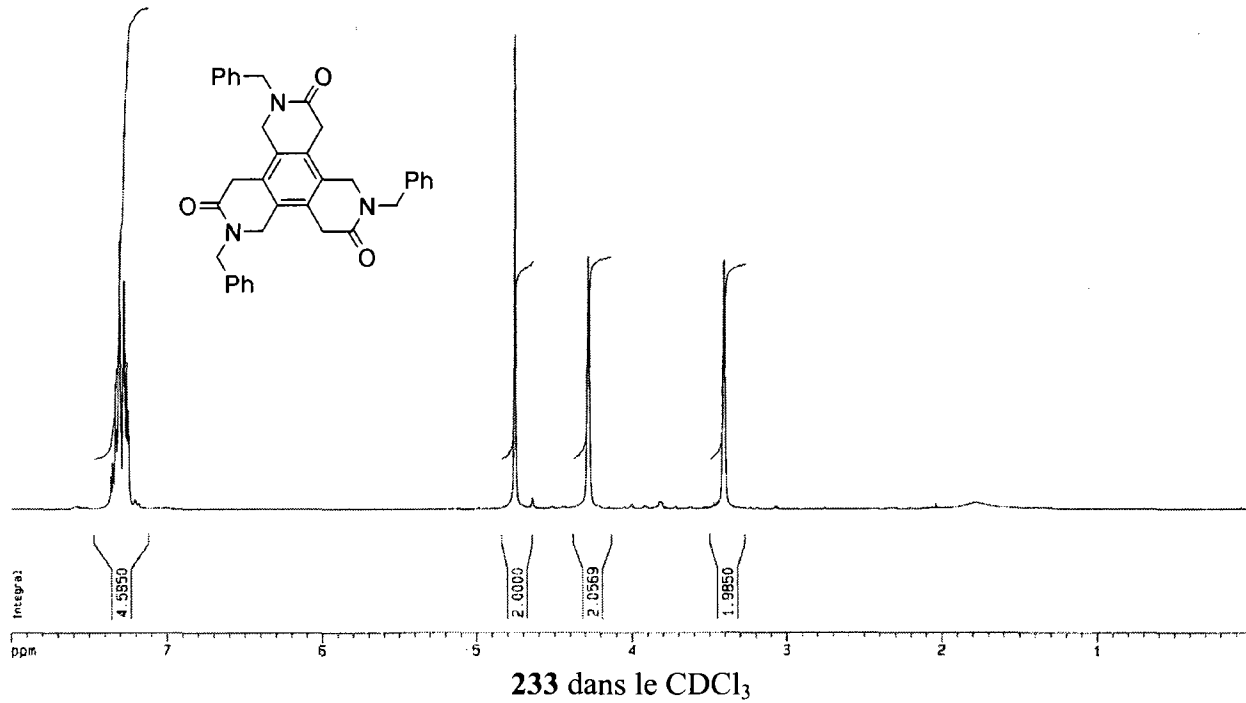
Tribromure (231)



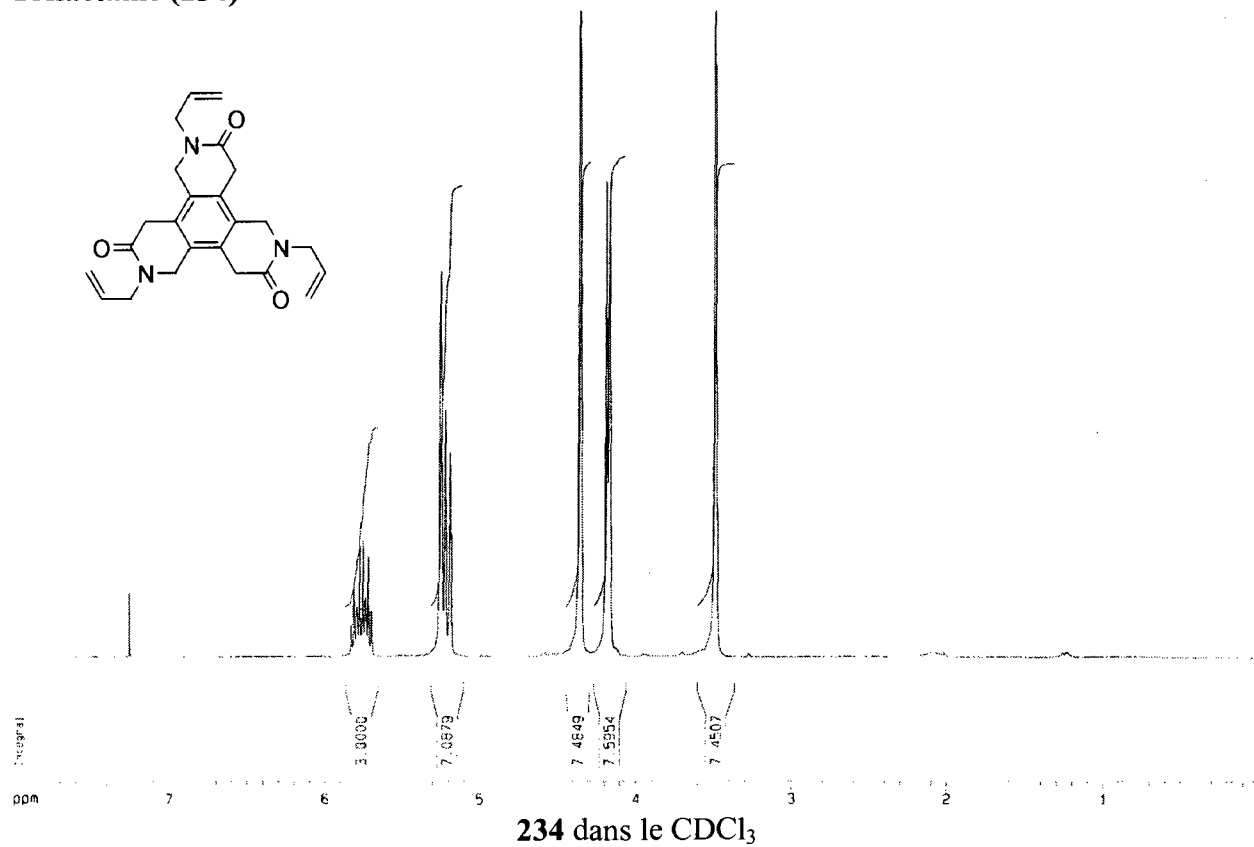
Trilactame (232)



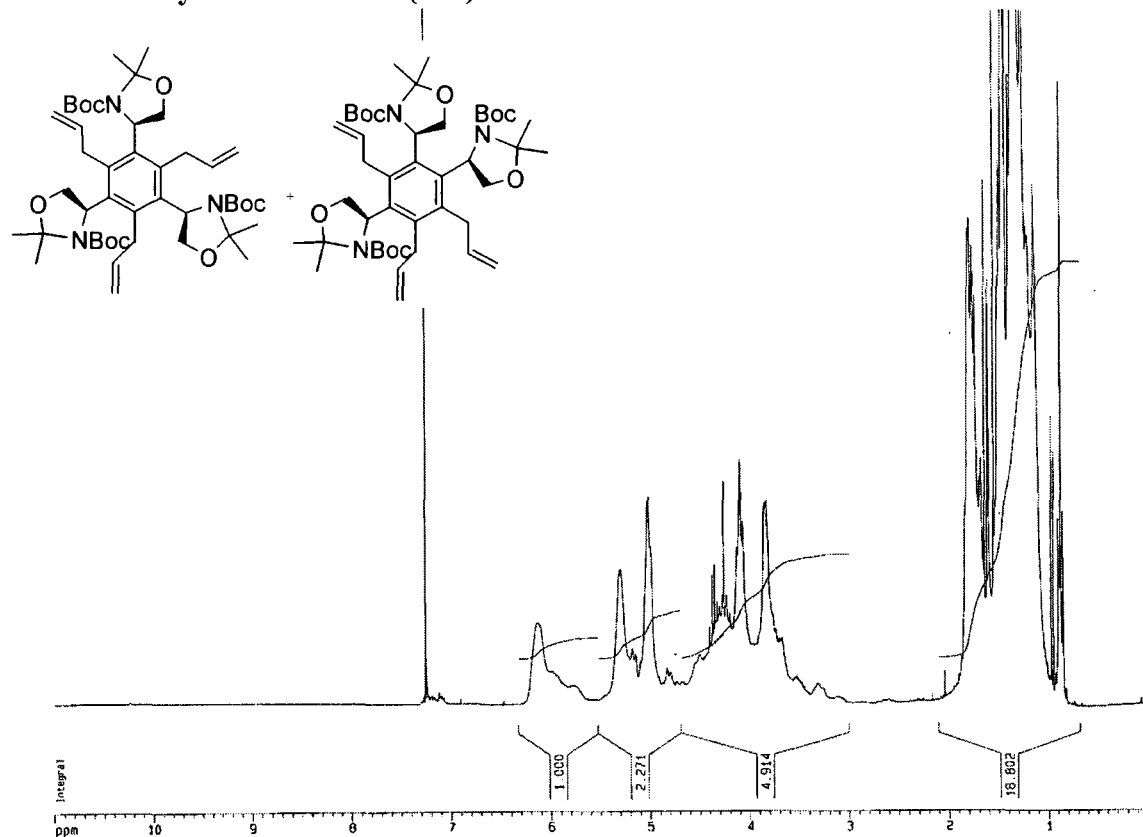
Trilactame (233)



Trilactame (234)

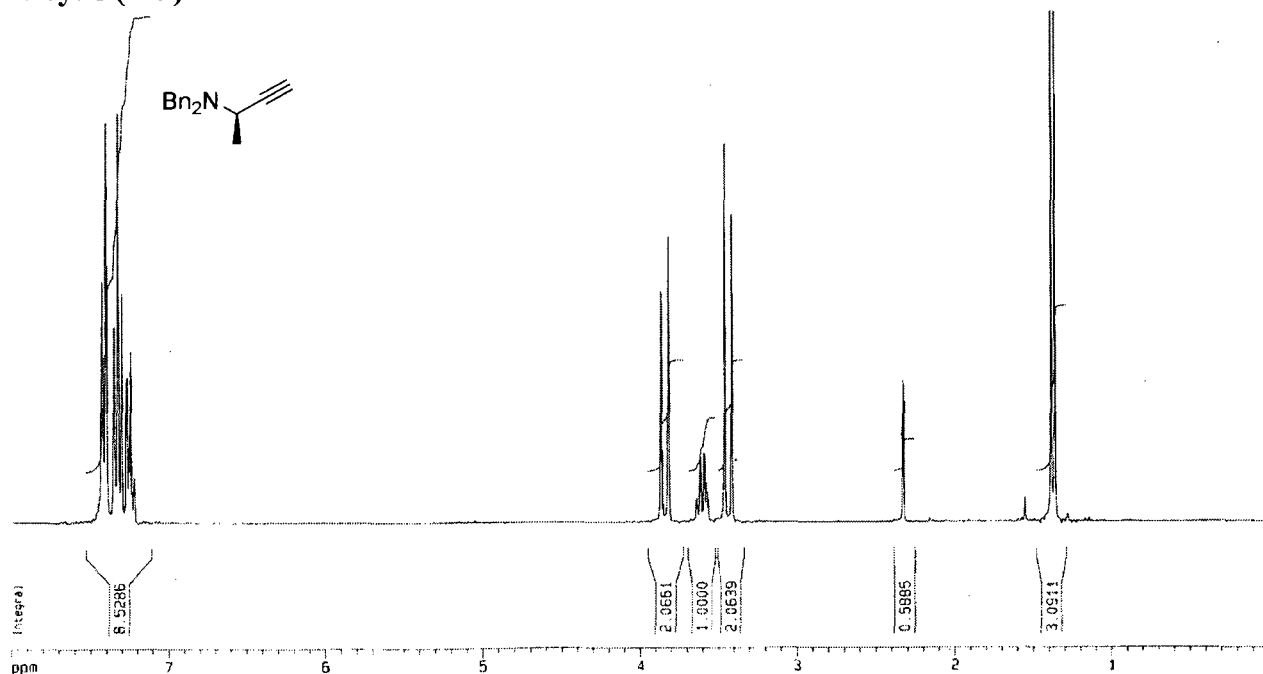


Adduits de cyclotrimérisation (246)



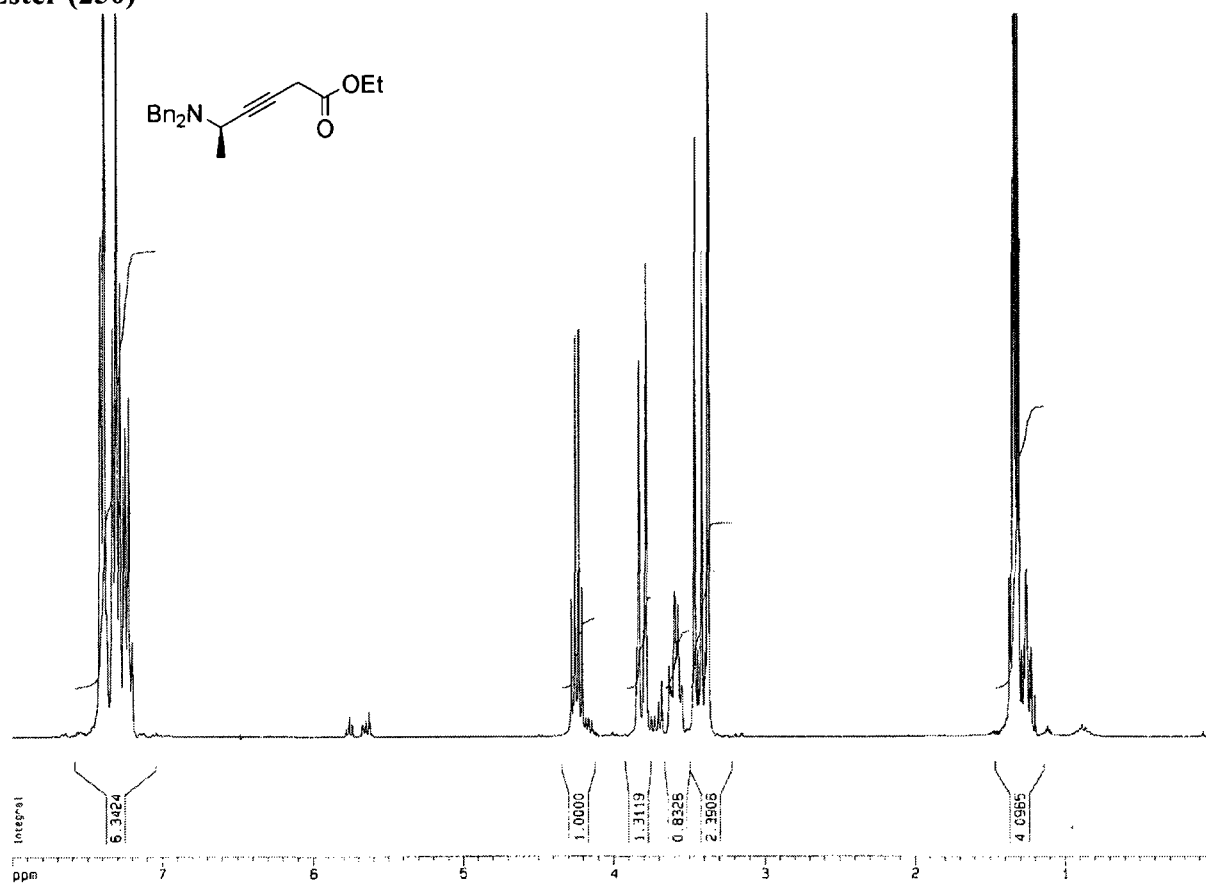
246 dans le CDCl₃

Alcyne (249)



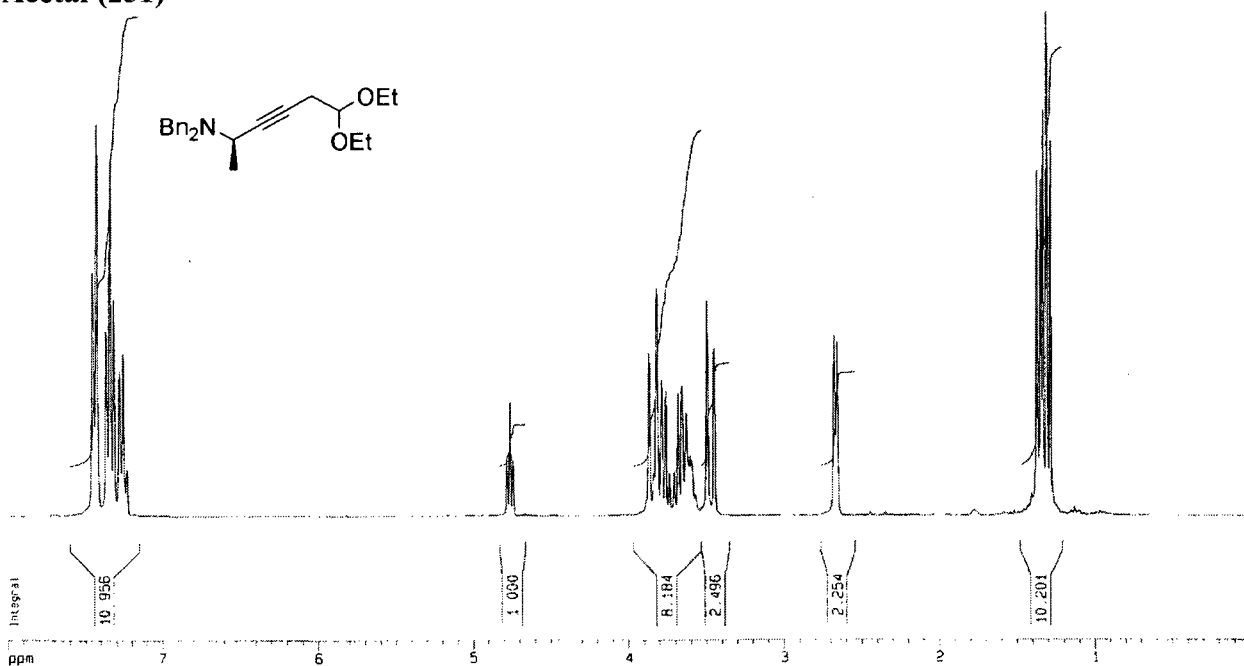
249 dans le CDCl₃

Ester (250)



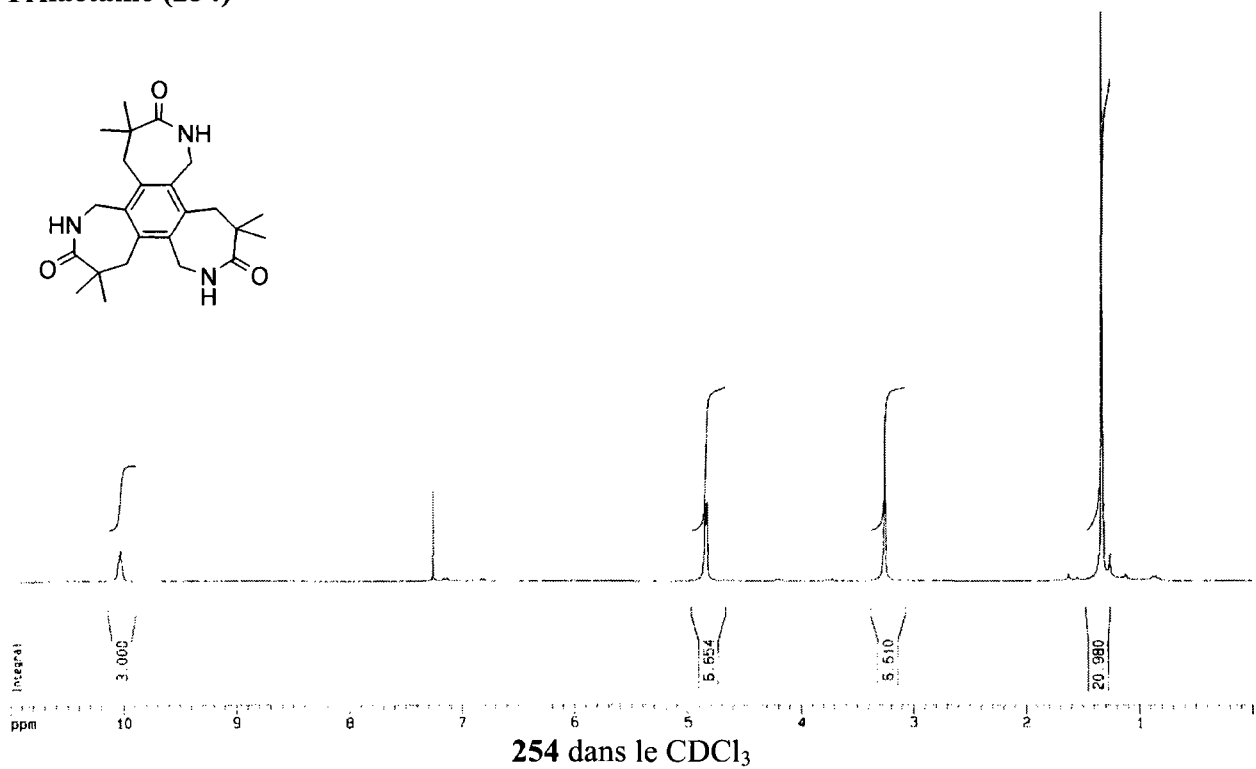
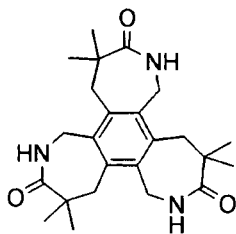
250 dans le CDCl₃

Acétal (251)

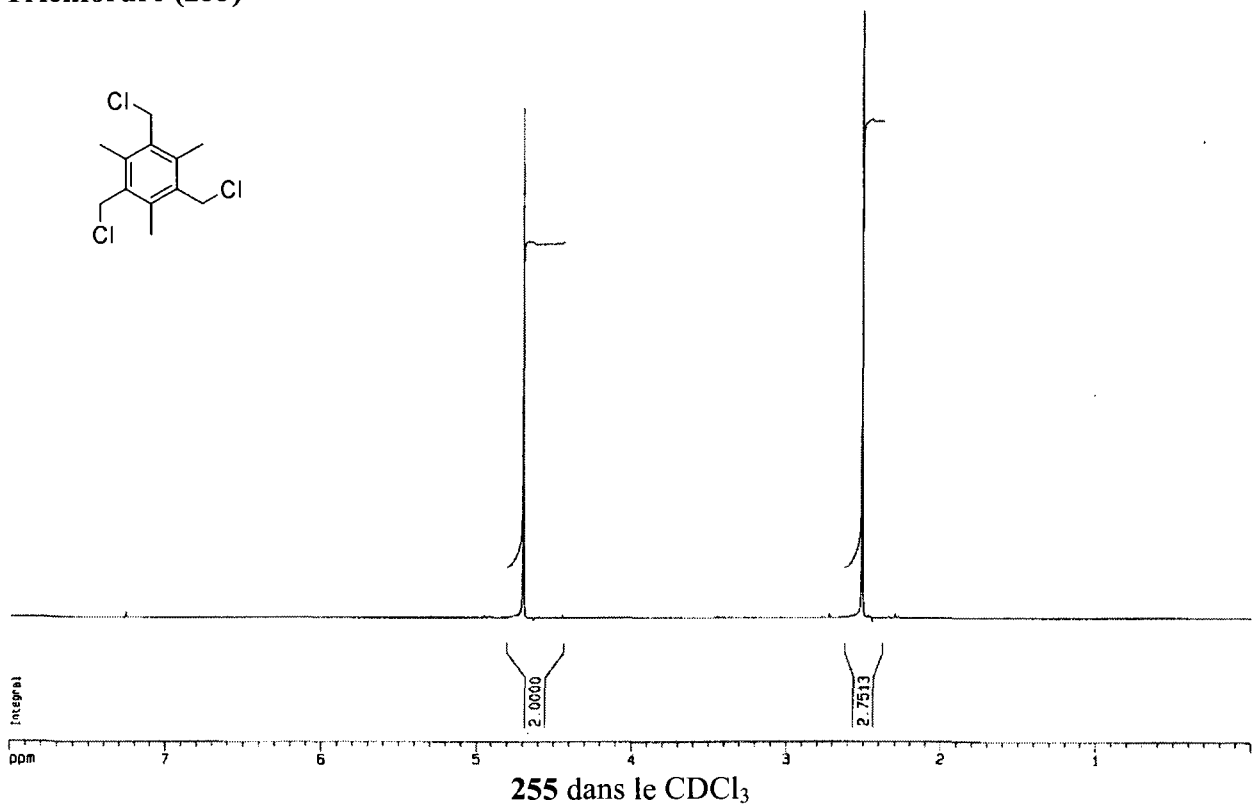
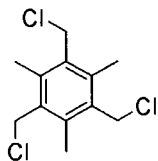


251 dans le CDCl₃

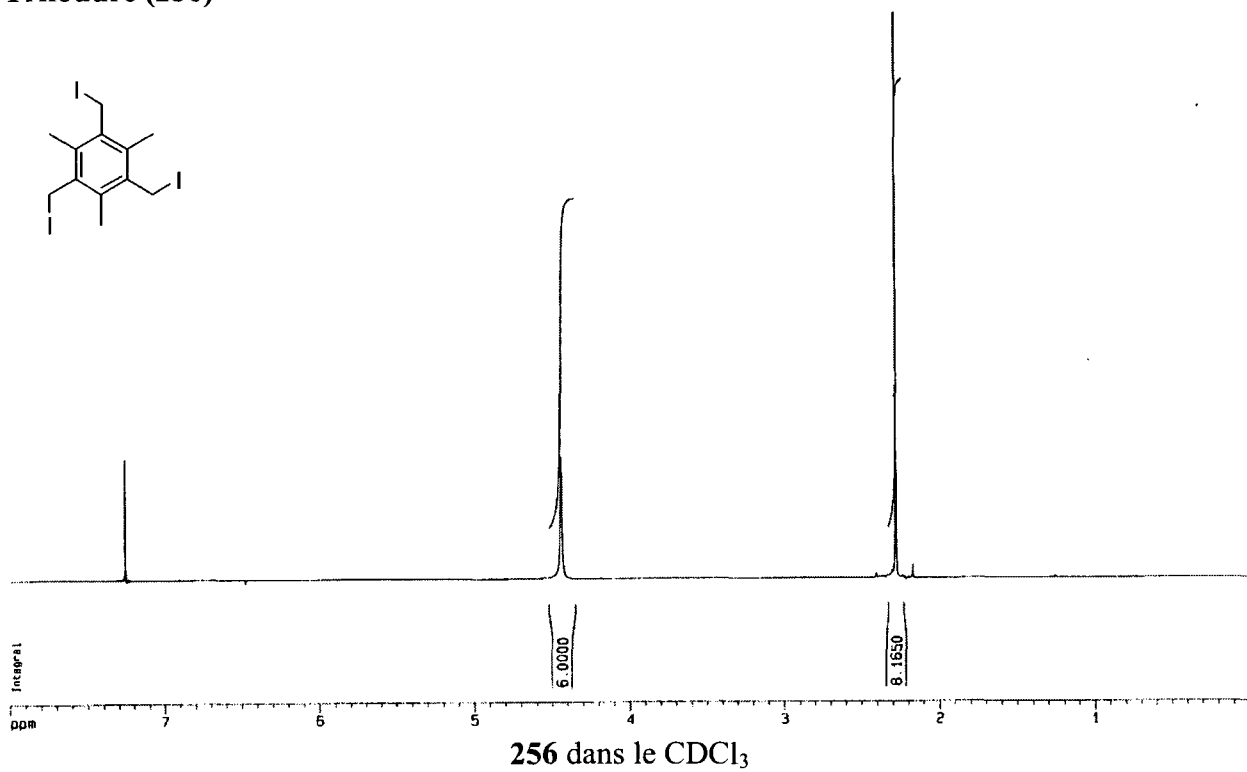
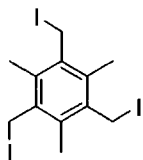
Trilactame (254)



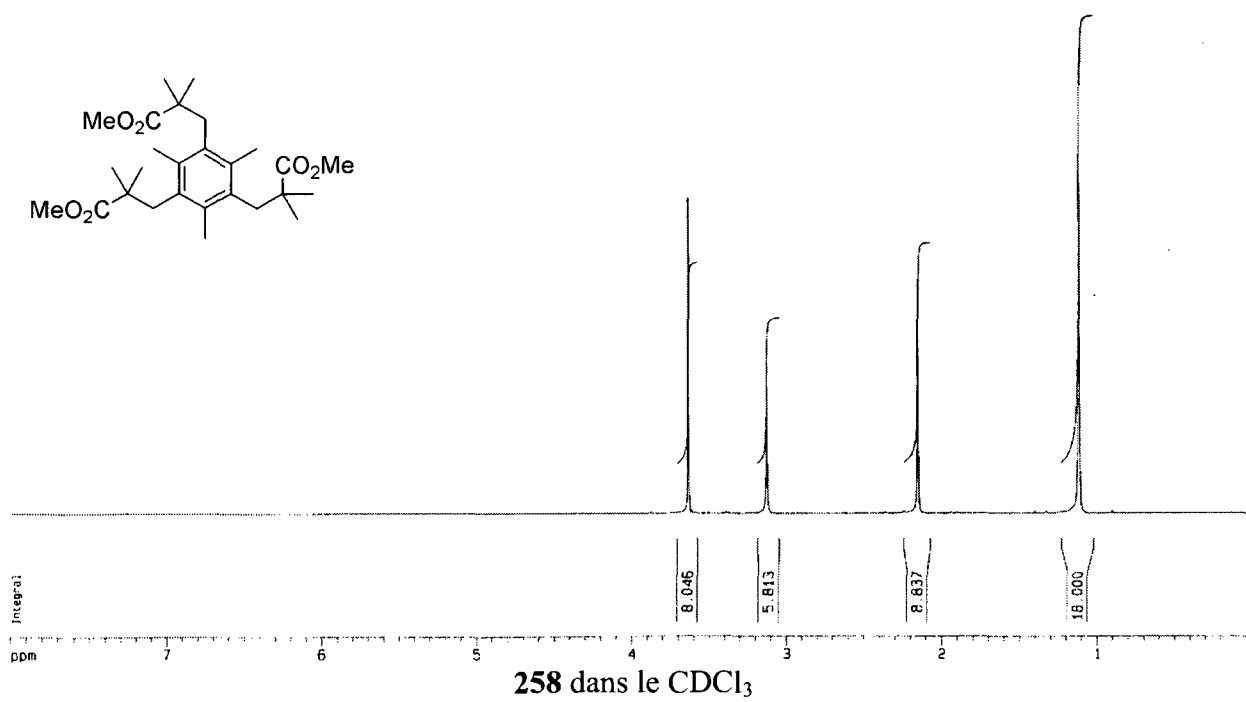
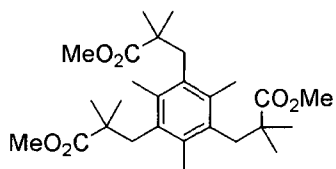
Trichlorure (255)



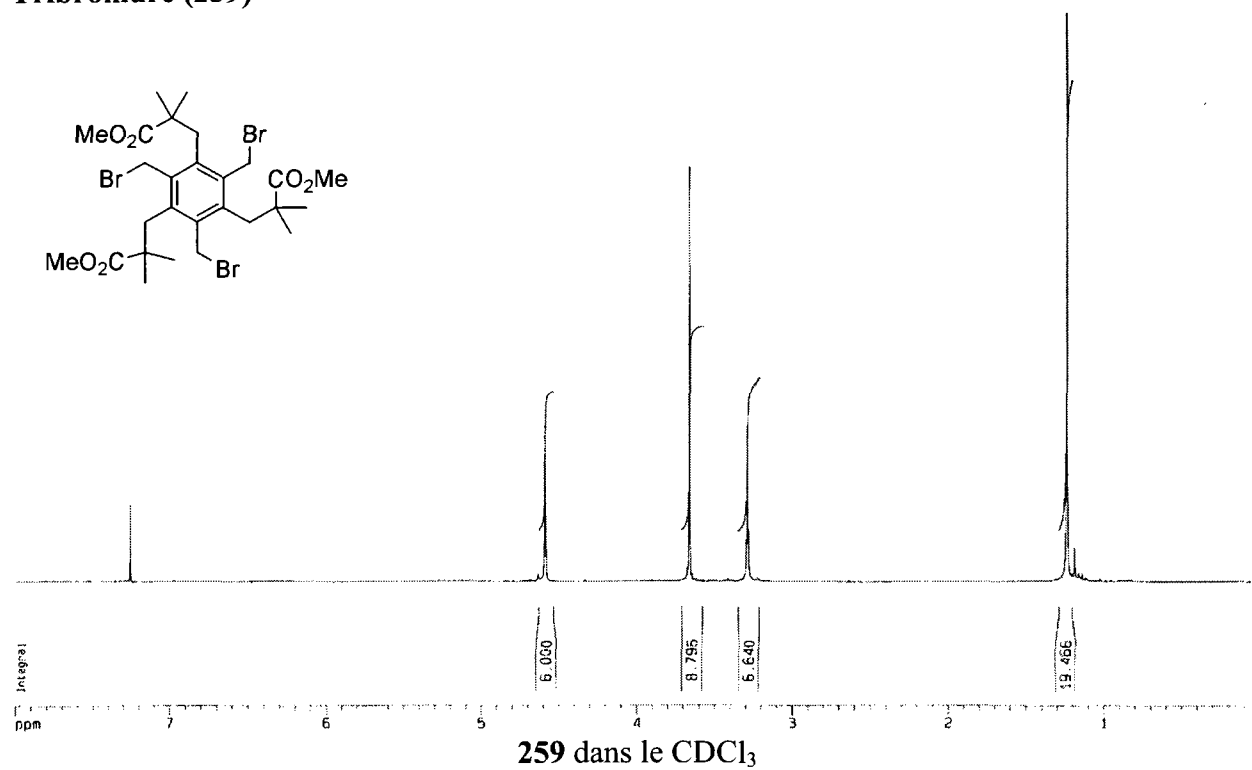
Triiodure (256)



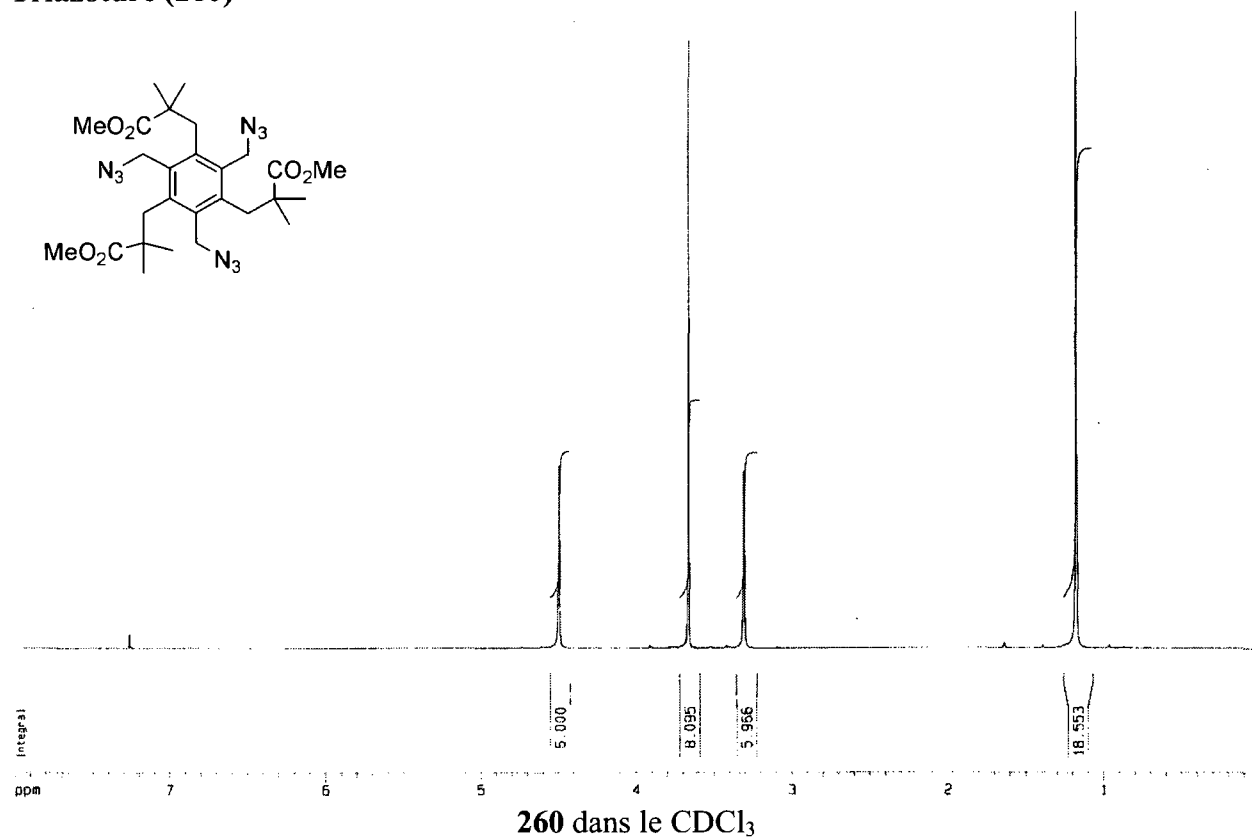
Triester (258)



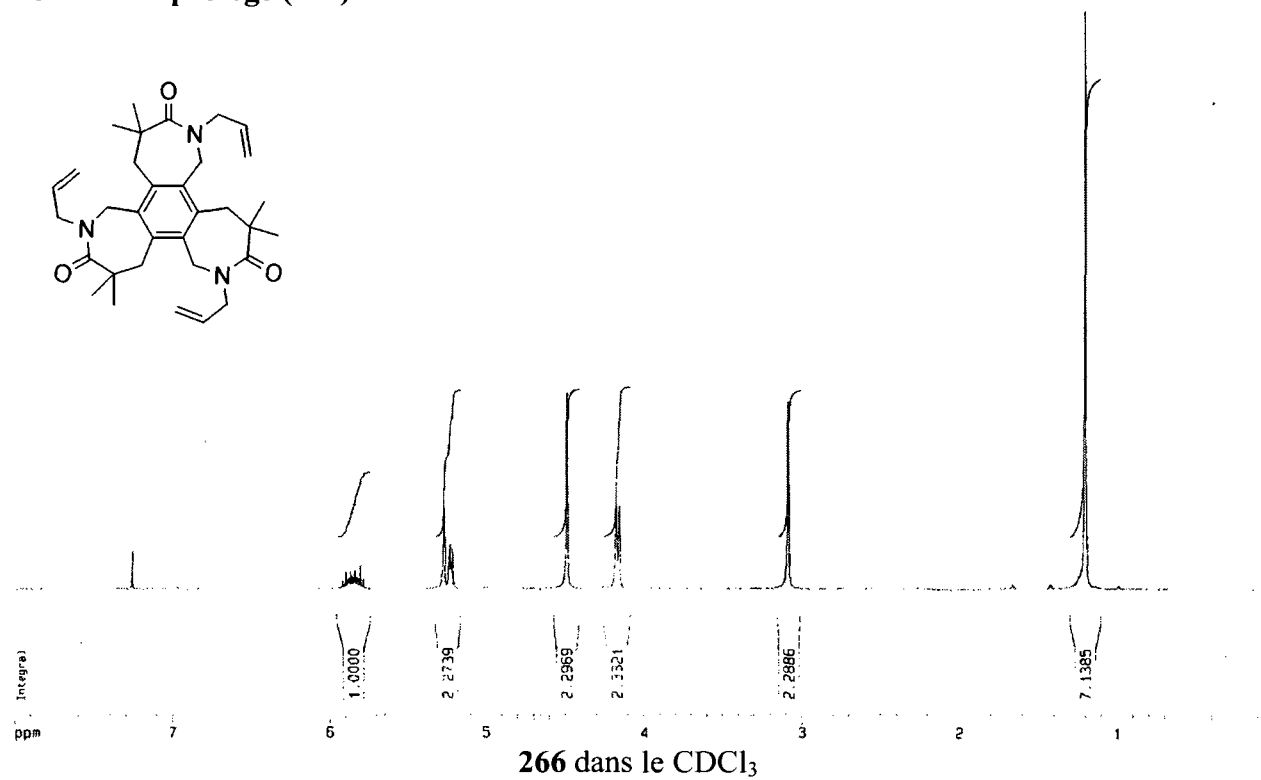
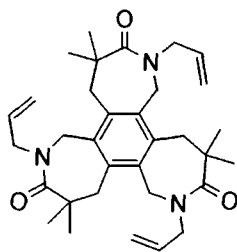
Tribromure (259)



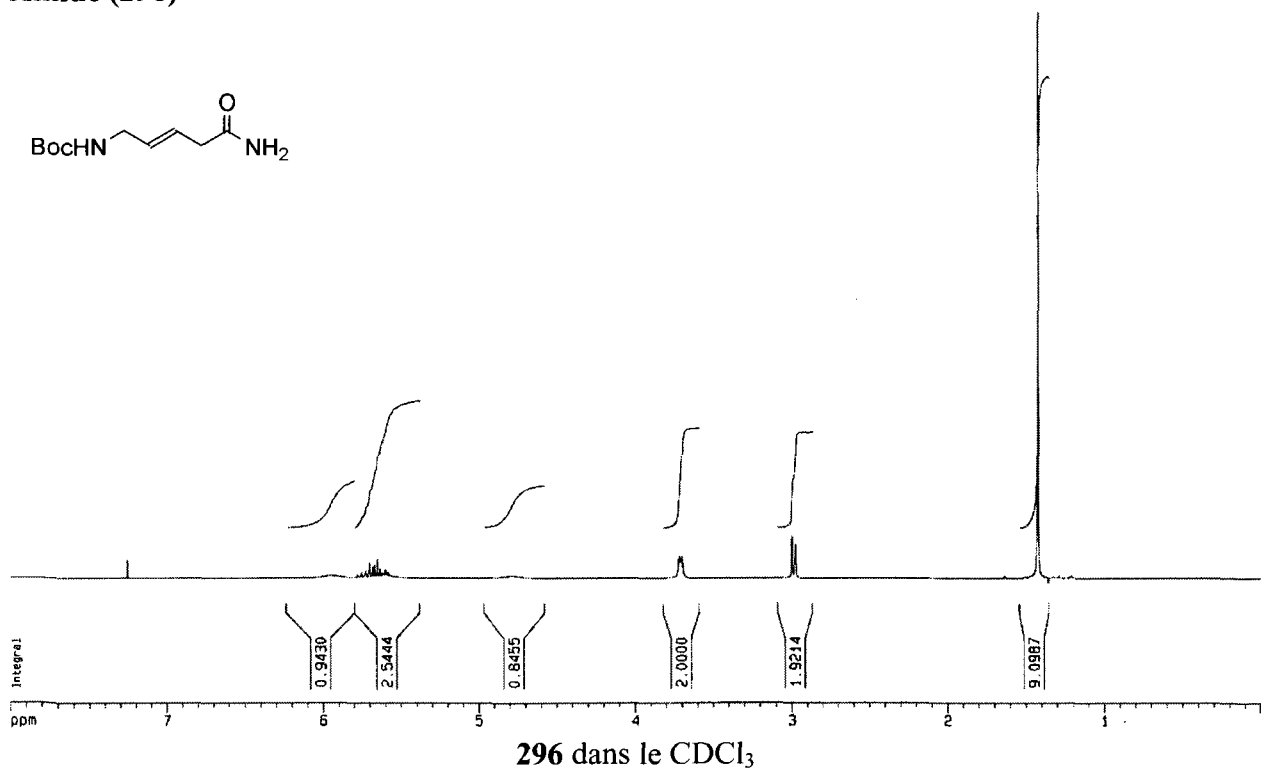
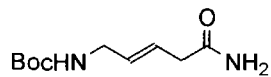
Triazoture (260)



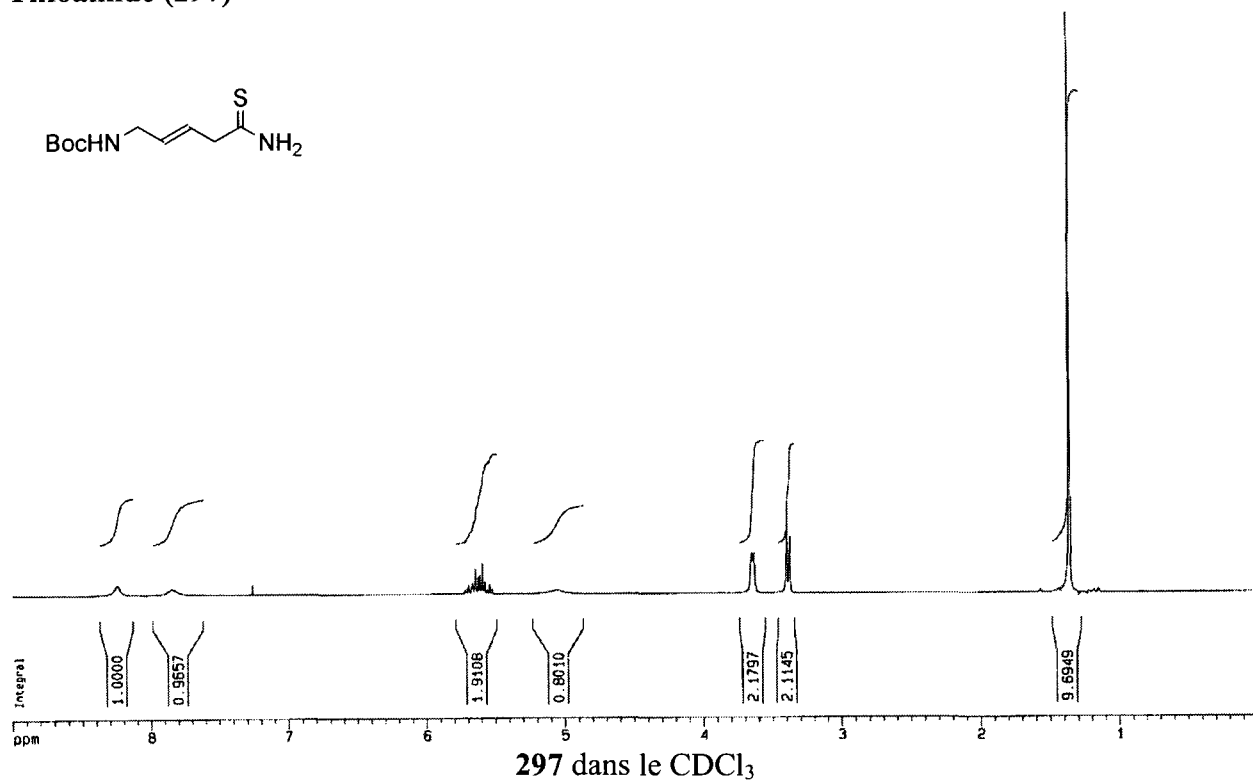
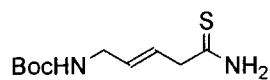
Trilactame protégé (266)



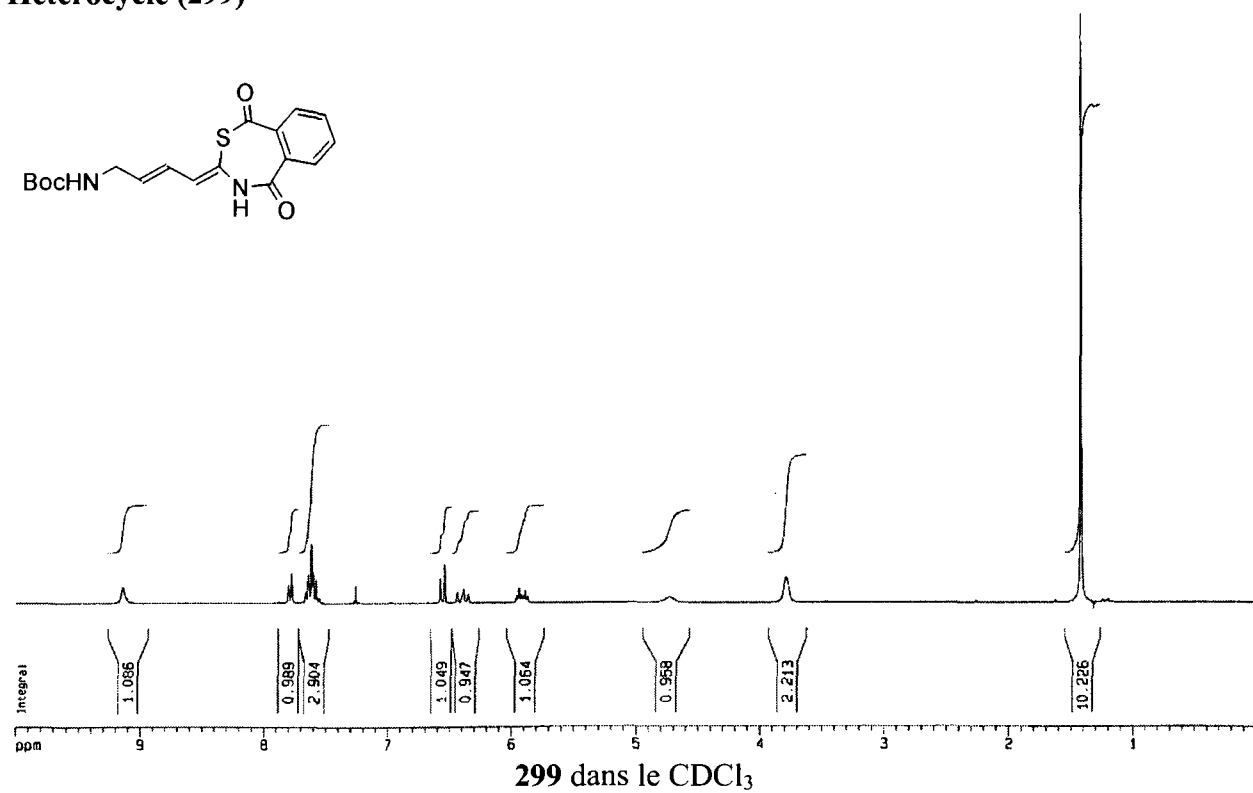
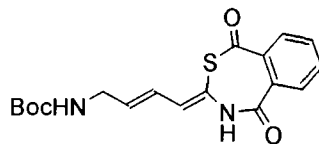
Amide (296)



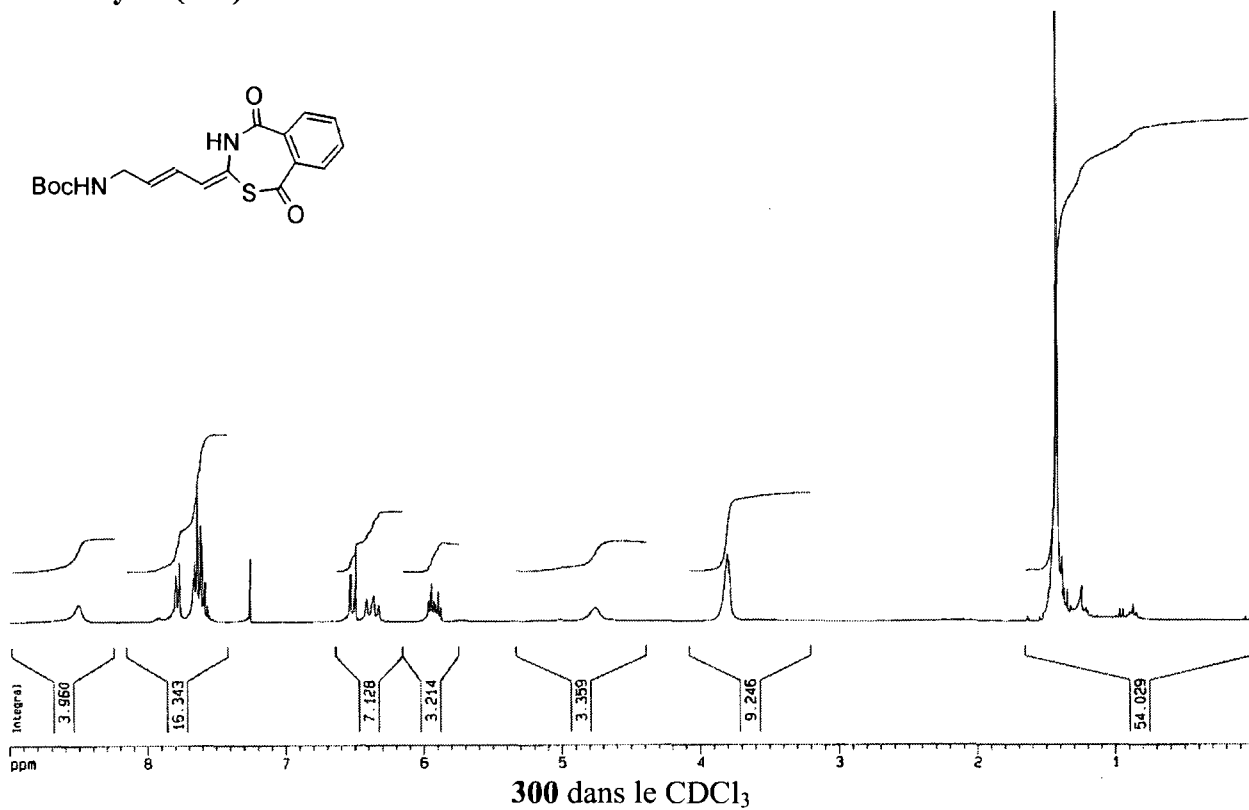
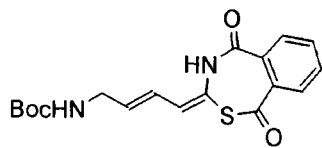
Thioamide (297)



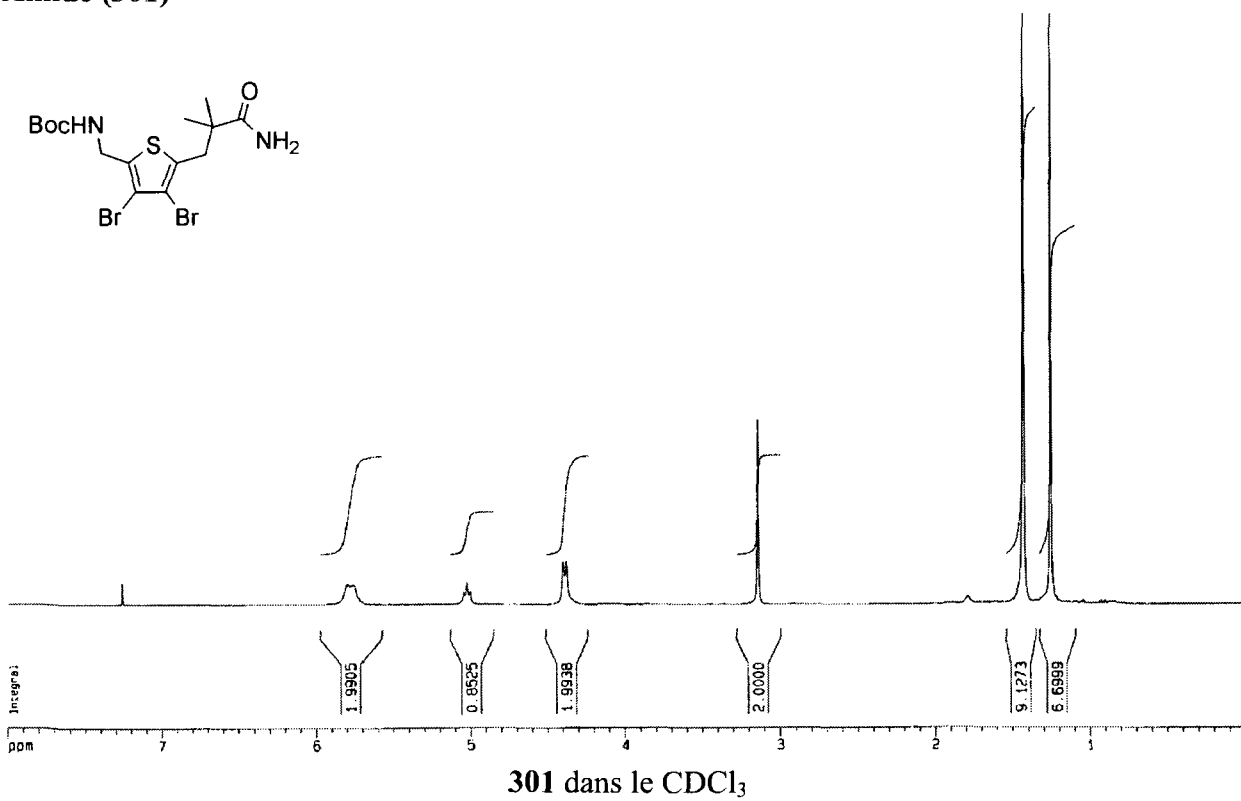
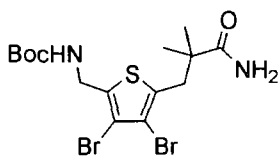
Hétérocycle (299)



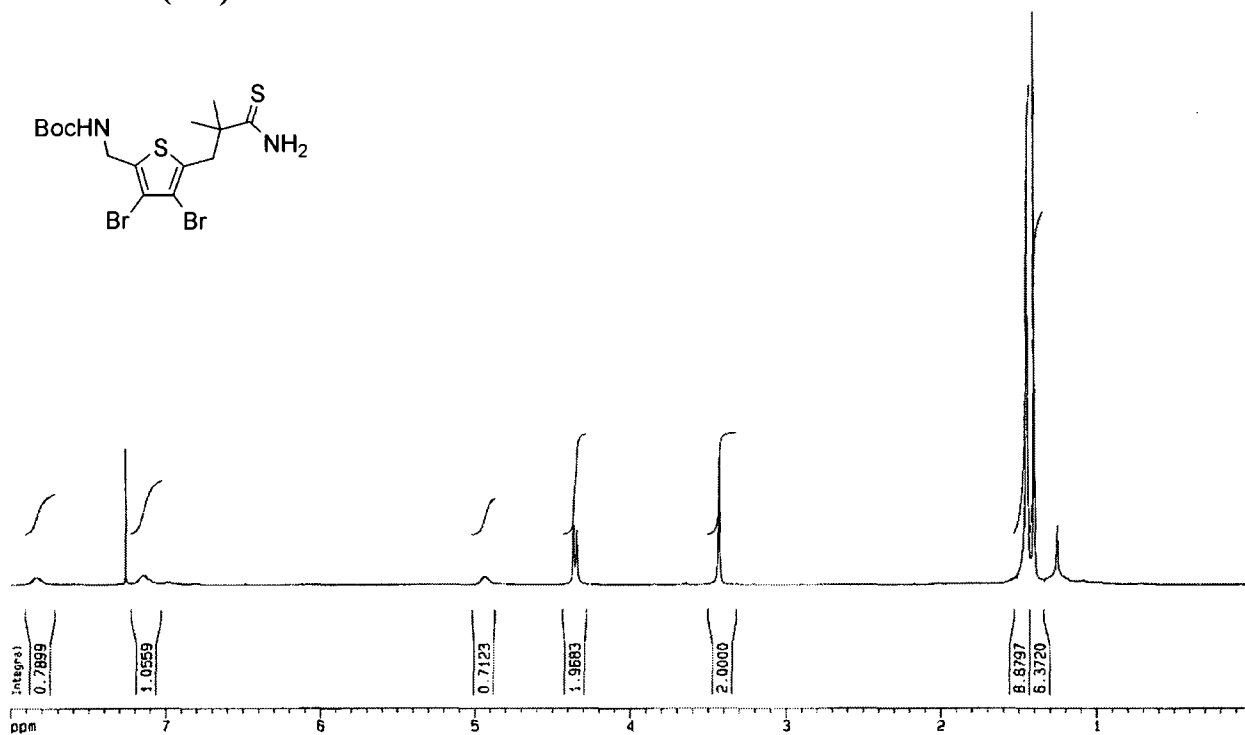
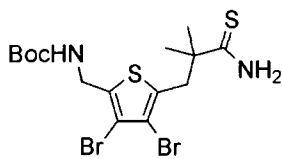
Hétérocycle (300)



Amide (301)

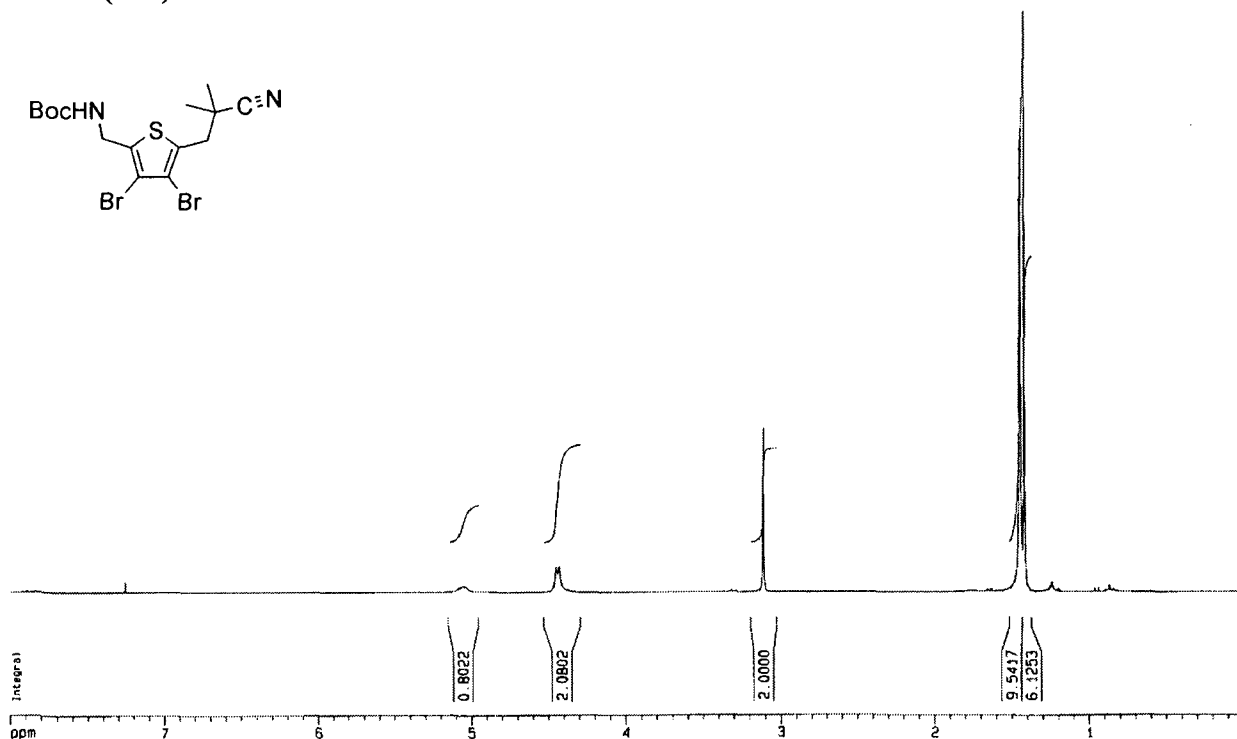
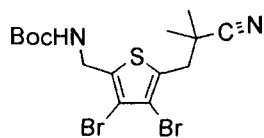


Thioamide (302)



302 dans le CDCl₃

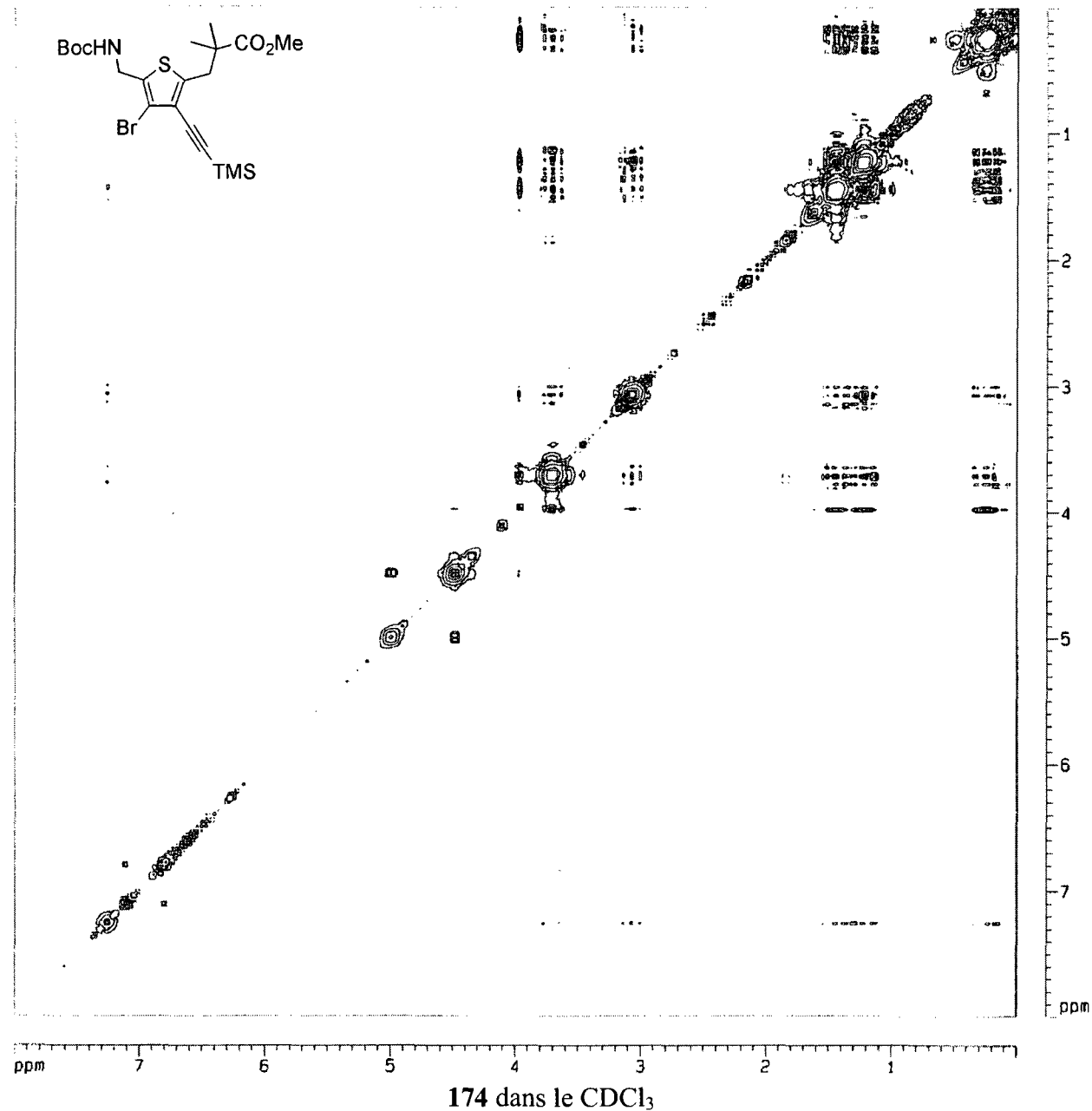
Nitrile (304)



304 dans le CDCl₃

ANNEXE 2 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES PROTONS
(NOESY)

Thiophène (174)



**ANNEXE 3 : PARAMÈTRES CRISTALLINS PRINCIPAUX DES COMPOSÉS
(ANALYSE PAR DIFFRACTION DES RAYONS-X)**

Composé 1 (cristal représenté à la figure 17)

Entrée	Paramètres	Données correspondantes
1	Méthode de recristallisation	Diffusion d'éther dans une solution du lactame 1 dans l'EtOH
2	Formule moléculaire	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₃
3	Poids moléculaire	291.35
4	T [K]	293 (2)
5	λ [Å]	1.54184
6	Système cristallin	Triclinique
7	Groupe d'espace	$P1$
8	a [Å]	4.726 (2)
9	b [Å]	7.709
10	c [Å]	11.054 (2)
11	α [°]	72.97 (1)
12	β [°]	77.78 (1)
13	γ [°]	88.55 (1)
14	V [Å ³]	306.1
15	Z	1
16	ρ_{calcd} [g.cm ⁻³]	1.286
17	μ [mm ⁻¹]	0.743
18	F(000)	156
19	θ Range (°)	4.28-69.96
20	Index ranges	$-5 \leq h \leq 5, -7 \leq k \leq 9, -12 \leq l \leq 13$
21	Collected reflections	1353
22	Independent reflections	1193 [R(int) = 0.0000]
23	Data/restraints/parameters	1353/10/198
24	Largest differences in peak and hole (e.Å ⁻³)	0.241 / -0.207
25	Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1=0.0509 ; wR2=0.1382
26	R indices (all data)	R1=0.0598 ; wR2=0.1492
27	GOF on F ²	1.042
28	Dimension du cristal [mm]	0.15 x 0.15 x 0.30
29	No.CCDC	CCDC-164579

Composé **1** (cristal représenté à la figure 16)

Entrée	Paramètres	Données correspondantes
1	Méthode de recristallisation	Évaporation lente d'une solution du lactame 1 dans l'AcOEt
2	Formule moléculaire	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₃
3	Poids moléculaire	291.35
4	<i>T</i> [K]	198 (1)
5	λ [Å]	0.71073
6	Système cristallin	Triclinique
7	Groupe d'espace	<i>P</i> 1
8	<i>a</i> [Å]	4.6797 (18)
9	<i>b</i> [Å]	7.606 (3)
10	<i>c</i> [Å]	10.983 (5)
11	α [°]	72.878 (6)
12	β [°]	78.027 (4)
13	γ [°]	88.016 (4)
14	<i>V</i> [Å ³]	365.3(3)
15	<i>Z</i>	2
16	ρ_{calcd} [g.cm ⁻³]	1.324
17	μ [mm ⁻¹]	0.091
18	F(000)	312
19	θ Range (°)	1.96 - 25.00
20	Index ranges	-10 ≤ <i>h</i> ≤ 8, -10 ≤ <i>k</i> ≤ 10, -13 ≤ <i>l</i> ≤ 12
21	Collected reflections	2466
22	Independent reflections	2096 [R(int) = 0.0215]
23	Data/restraints/parameters	2096 / 3 / 399
24	Largest differences in peak and hole (e.Å ⁻³)	0.253/ -0.195
25	Final <i>R</i> indices [<i>I</i> > 2σ (<i>I</i>)]	R1 = 0.0431, wR2 = 0.1211
26	<i>R</i> indices (all data)	R1 = 0.0559, wR2 = 0.1291
27	GOF on F ²	1.054
28	Dimension du cristal [mm]	0.60 x 0.35 x 0.05
29	No.CCDC	CCDC- 639426

Composé 2 (cristal représenté à la figure 19)

Entrée	Paramètres	Données correspondantes
1	Méthode de recristallisation	Diffusion d'éther dans une solution du lactame 2 dans l' <i>i</i> PrOH
2	Formule moléculaire	C ₂₀ H ₂₈ N ₄ O ₄
3	Poids moléculaire	388.46
4	<i>T</i> [K]	293 (2)
5	λ [Å]	1.54184
6	Système cristallin	Monoclinique
7	Groupe d'espace	<i>P</i> 2 ₁ / <i>a</i>
8	<i>a</i> [Å]	9.434(14)
9	<i>b</i> [Å]	10.338(4)
10	<i>c</i> [Å]	11.393(7)
11	α [°]	90
12	β [°]	111.22(6)
13	γ [°]	90
14	<i>V</i> [Å ³]	1035.8
15	<i>Z</i>	2
16	ρ_{calcd} [g.cm ⁻³]	1.246
17	μ [mm ⁻¹]	0.719
18	F(000)	416
19	θ Range (°)	4.16 - 65.03
20	Index ranges	-11 ≤ <i>h</i> ≤ 10, 0 ≤ <i>k</i> ≤ 12, 0 ≤ <i>l</i> ≤ 13
21	Collected reflections	1810
22	Independent reflections	1725 [R(int) = 0.0871]
23	Data/restraints/parameters	1725/56/167
24	Largest differences in peak and hole (e.Å ⁻³)	0.366 / -0.217
25	Final <i>R</i> indices [<i>I</i> > 2σ (<i>I</i>)]	R1 = 0.0814, wR2 = 0.2358
26	<i>R</i> indices (all data)	R1 = 0.1248, wR2 = 0.2861
27	GOF on F ²	0.931
28	Dimension du cristal [mm]	0.05 x 0.05 x 0.48
29	No.CCDC	CCDC-164580

Composé **2** (cristal non représenté mais similaire à celui de la figure 19)

Entrée	Paramètres	Données correspondantes
1	Méthode de recristallisation	Diffusion de <i>t</i> BuOMe dans une solution du lactame 2 dans le <i>n</i> BuOH
2	Formule moléculaire	C ₂₀ H ₂₈ N ₄ O ₄
3	Poids moléculaire	388.46
4	<i>T</i> [K]	198 (1)
5	λ [Å]	0.71073
6	Système cristallin	Monoclinique
7	Groupe d'espace	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
8	<i>a</i> [Å]	11.295(3)
9	<i>b</i> [Å]	10.301(3)
10	<i>c</i> [Å]	9.437(2)
11	α [°]	90
12	β [°]	113.020 (4)
13	γ [°]	90
14	<i>V</i> [Å ³]	1010.6 (4)
15	<i>Z</i>	2
16	ρ_{calcd} [g.cm ⁻³]	1.277
17	μ [mm ⁻¹]	0.090
18	F(000)	416
19	θ Range (°)	1.96 - 27.49
20	Index ranges	-13 ≤ <i>h</i> ≤ 14, -12 ≤ <i>k</i> ≤ 13, -12 ≤ <i>l</i> ≤ 12
21	Collected reflections	6816
22	Independent reflections	2255 [R(int) = 0.0317]
23	Data/restraints/parameters	2255 / 5 / 227
24	Largest differences in peak and hole (e.Å ⁻³)	0.179 / -0.156
25	Final <i>R</i> indices [<i>I</i> > 2σ (<i>I</i>)]	R1 = 0.0399, wR2 = 0.0892
26	<i>R</i> indices (all data)	R1 = 0.0761, wR2 = 0.0972
27	GOF on F ²	1.022
28	Dimension du cristal [mm]	0.30 × 0.20 × 0.025
29	No.CCDC	CCDC-639427

Composé **10** (cristal représenté à la figure 24)

Entrée	Paramètres	Données correspondantes
1	Méthode de recristallisation	Évaporation lente d'une solution du lactame 10 dans le MeOH
2	Formule moléculaire	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₂
3	Poids moléculaire	194.23
4	T [K]	293 (2)
5	λ [Å]	1.54176
6	Système cristallin	Orthorhombique
7	Groupe d'espace	<i>Pbnb</i>
8	a [Å]	7.557(3)
9	b [Å]	9.662(5)
10	c [Å]	14.100(6)
11	α [°]	90
12	β [°]	90
13	γ [°]	90
14	V [Å ³]	1029.5 (8)
15	Z	4
16	ρ_{calcd} [g.cm ⁻³]	1.253
17	μ [mm ⁻¹]	0.723
18	F(000)	416
19	θ Range (°)	6.65-69.76
20	Index ranges	$0 \leq h \leq 9, 0 \leq k \leq 11, 0 \leq l \leq 17$
21	Collected reflections	935
22	Independent reflections	935[R(int) = 0.0000]
23	Data/restraints/parameters	935/38/129
24	Largest differences in peak and hole (e.Å ⁻³)	0.248/-0.187
25	Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0751, wR2 = 0.1829
26	R indices (all data)	R1 = 0.1286, wR2 = 0.2156
27	GOF on F ²	0.984
28	Dimension du cristal [mm]	0.40 × 0.25 × 0.15
29	No.CCDC	CCDC-639425

Composé **26** (cristal représenté à la figure 30)

Entrée	Paramètres	Données correspondantes
1	Méthode de recristallisation	Diffusion d'éther dans une solution du lactame 26 dans l'EtOH
2	Formule moléculaire	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₃
3	Poids moléculaire	291.35
4	T [K]	293 (2)
5	λ [Å]	1.54184
6	Système cristallin	Trigonal
7	Groupe d'espace	$R3$
8	a [Å]	17.299(5)
9	b [Å]	17.299(5)
10	c [Å]	4.819(5)
11	α [°]	90
12	β [°]	90
13	γ [°]	120
14	V [Å ³]	1248.9
15	Z	3
16	ρ_{calcd} [g.cm ⁻³]	1.162
17	μ [mm ⁻¹]	0.671
18	F(000)	468
19	θ Range (°)	5.11 – 64.76
20	Index ranges	-16 ≤ h ≤ 16, -19 ≤ k ≤ 19, -5 ≤ l ≤ 5
21	Collected reflections	988
22	Independent reflections	878 [R(int) = 0.0000]
23	Data/restraints/parameters	878/1/65
24	Largest differences in peak and hole (e.Å ⁻³)	0.237 et -0.202
25	Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0937, wR2 = 0.2556
26	R indices (all data)	R1 = 0.1437, wR2 = 0.2839
27	GOF on F ²	0.991
28	Dimension du cristal [mm]	0.08 x 0.17 x 0.45
29	No.CCDC	CCDC-164581

Complexe **38.K⁺.(TFA⁻)₂.K⁺.38** (cristal représenté à la figure 32)

Ce cristal n'est pas raffiné dû à un désordre important des molécules de TFA et aux imperfections du cristal analysé.

Entrée	Paramètres	Données correspondantes
1	Méthode de recristallisation	Évaporation lente d'une solution du lactame 38 et du sel K⁺.TFA⁻ dans le TFA
2	Formule moléculaire	---
3	Poids moléculaire	---
4	T [K]	---
5	λ [Å]	---
6	Système cristallin	---
7	Groupe d'espace	---
8	a [Å]	23.806 (4)
9	b [Å]	13.4572 (18)
10	c [Å]	21.698 (3)
11	α [°]	90
12	β [°]	119.422 (4)
13	γ [°]	90
14	V [Å ³]	6054.47
15	Z	---
16	ρ_{calcd} [g.cm ⁻³]	---
17	μ [mm ⁻¹]	---
18	F(000)	---
19	θ Range (°)	---
20	Index ranges	---
21	Collected reflections	---
22	Independent reflections	---
23	Data/restraints/parameters	---
24	Largest differences in peak and hole (e.Å ⁻³)	---
25	Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	---
26	R indices (all data)	---
27	GOF on F^2	---
28	Dimension du cristal [mm]	---

Composé **39** (cristal représenté à la figure 31)

Entrée	Paramètres	Données correspondantes
1	Méthode de recristallisation	Évaporation lente d'une solution du lactame 39 dans le MeOH
2	Formule moléculaire	C ₁₂ H ₁₃ NO
3	Poids moléculaire	187.23
4	T [K]	198 (1)
5	λ [Å]	0.71073
6	Système cristallin	Orthorhombique
7	Groupe d'espace	$P2_12_12_1$
8	a [Å]	5.8068(7)
9	b [Å]	7.7079(8)
10	c [Å]	22.839(3)
11	α [°]	90
12	β [°]	90
13	γ [°]	90
14	V [Å ³]	1022.2(2)
15	Z	4
16	ρ_{calcd} [g.cm ⁻³]	1.217
17	μ [mm ⁻¹]	0.078
18	F(000)	400
19	θ Range (°)	1.78 - 24.99
20	Index ranges	$-6 \leq h \leq 6, -9 \leq k \leq 8, -26 \leq l \leq 26$
21	Collected reflections	5091
22	Independent reflections	1729 [R(int) = 0.0314]
23	Data/restraints/parameters	1729 / 0 / 179
24	Largest differences in peak and hole (e.Å ⁻³)	0.129 / -0.109
25	Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0295, wR2 = 0.0743
26	R indices (all data)	R1 = 0.0401, wR2 = 0.0796
27	GOF on F ²	1.071
28	Dimension du cristal [mm]	0.60 x 0.30 x 0.05
29	No.CCDC	---

Composé **78** (cristal représenté aux figures 42 à 43 et au tableau 1, entrée 8)

Entrée	Paramètres	Données correspondantes
1	Méthode de recristallisation	Évaporation lente d'une solution du lactame 78 dans l'acétone
2	Formule moléculaire	C ₂₄ H ₃₃ N ₃ O ₃ • CH ₃ C(O)CH ₃
3	Poids moléculaire	469.61
4	<i>T</i> [K]	213(1)
5	λ [Å]	0.71073
6	Système cristallin	Monoclinique
7	Groupe d'espace	P2 ₁ /n
8	<i>a</i> [Å]	16.6187(13)
9	<i>b</i> [Å]	10.1985(8)
10	<i>c</i> [Å]	16.7613(13)
11	α [°]	90
12	β [°]	106.534(1)
13	γ [°]	90
14	<i>V</i> [Å ³]	2723.3(4)
15	<i>Z</i>	4
16	ρ_{calcd} [g.cm ⁻³]	1.145
17	μ [mm ⁻¹]	0.077
18	F(000)	1016
19	θ Range (°)	1.52 - 27.50
20	Index ranges	-21 ≤ <i>h</i> ≤ 19, -12 ≤ <i>k</i> ≤ 13, -21 ≤ <i>l</i> ≤ 19
21	Collected reflections	18206
22	Independent reflections	6089 [R(int) = 0.0182]
23	Data/restraints/parameters	6089 / 0 / 470
24	Largest differences in peak and hole (e.Å ⁻³)	0.278 / -0.155
25	Final <i>R</i> indices [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	R1 = 0.0428, wR2 = 0.1173
26	<i>R</i> indices (all data)	R1 = 0.0563, wR2 = 0.1250
27	GOF on F ²	1.068
28	Dimension du cristal [mm]	0.50 x 0.40 x 0.40
29	No.CCDC	---

Composé **78** (cristal représenté aux figures 42 à 43 et au tableau 1, entrée 9)

Entrée	Paramètres	Données correspondantes
1	Méthode de recristallisation	Évaporation lente d'une solution du lactame 78 dans l'AcOH/H ₂ O
2	Formule moléculaire	C ₂₄ H ₃₃ N ₃ O ₃ • CH ₃ COOH
3	Poids moléculaire	471.59
4	T [K]	198(1)
5	λ [Å]	0.71073
6	Système cristallin	Orthorhombique
7	Groupe d'espace	<i>Pbca</i>
8	a [Å]	10.5167(9)
9	b [Å]	19.4581(16)
10	c [Å]	26.198(2)
11	α [°]	90
12	β [°]	90
13	γ [°]	90
14	V [Å ³]	5361.1(8)
15	Z	8
16	ρ_{calcd} [g.cm ⁻³]	1.169
17	μ [mm ⁻¹]	0.081
18	F(000)	2032
19	θ Range (°)	1.55 - 27.50
20	Index ranges	-13 ≤ h ≤ 13, -24 ≤ k ≤ 25, -31 ≤ l ≤ 33
21	Collected reflections	27315
22	Independent reflections	6074 [R(int) = 0.0308]
23	Data/restraints/parameters	6074 / 3 / 315
24	Largest differences in peak and hole (e.Å ⁻³)	0.897 / -0.523
25	Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0724, wR2 = 0.2357
26	R indices (all data)	R1 = 0.1127, wR2 = 0.2702
27	GOF on F ²	1.145
28	Dimension du cristal [mm]	0.70 x 0.40 x 0.40
29	No.CCDC	---

Composé **78** (cristal représenté aux figures 42 à 43 et au tableau 1, entrée 10)

Entrée	Paramètres	Données correspondantes
1	Méthode de recristallisation	Évaporation lente d'une solution du lactame 78 dans le CH ₂ Cl ₂
2	Formule moléculaire	C ₂₄ H ₃₃ N ₃ O ₃ • CH ₂ Cl ₂
3	Poids moléculaire	496.46
4	T [K]	218(2)
5	λ [Å]	1.54056
6	Système cristallin	Monoclinique
7	Groupe d'espace	P2 ₁ /n
8	a [Å]	15.995(7)
9	b [Å]	10.034(3)
10	c [Å]	17.137(9)
11	α [°]	90
12	β [°]	106.26(4)
13	γ [°]	90
14	V [Å ³]	2640(2)
15	Z	4
16	ρ_{calcd} [g.cm ⁻³]	1.249
17	μ [mm ⁻¹]	2.451
18	F(000)	1056
19	θ Range (°)	3.34 - 69.81
20	Index ranges	-19 ≤ h ≤ 18, 0 ≤ k ≤ 12, 0 ≤ l ≤ 20
21	Collected reflections	4882
22	Independent reflections	4882 [R(int) = 0.0000]
23	Data/restraints/parameters	4882/3/327
24	Largest differences in peak and hole (e.Å ⁻³)	0.471/-0.28
25	Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0776, wR2 = 0.2228
26	R indices (all data)	R1 = 0.1028, wR2 = 0.2483
27	GOF on F ²	1.098
28	Dimension du cristal [mm]	0.60 x 0.50 x 0.50
29	No.CCDC	---

Composé **78** (cristal représenté aux figures 42 à 43 et au tableau 1, entrée 11)

Entrée	Paramètres	Données correspondantes
1	Méthode de recristallisation	Évaporation lente d'une solution du lactame 78 dans l'AcOtBu
2	Formule moléculaire	C ₂₄ H ₃₃ N ₃ O ₃ • C ₆ H ₁₂ O ₂
3	Poids moléculaire	527.69
4	T [K]	213(1)
5	λ [Å]	0.71073
6	Système cristallin	Monoclinique
7	Groupe d'espace	P2 ₁ /c
8	a [Å]	15.633(4)
9	b [Å]	10.125(3)
10	c [Å]	19.812(6)
11	α [°]	90
12	β [°]	99.634(5)
13	γ [°]	90
14	V [Å ³]	3091.7(15)
15	Z	4
16	ρ_{calc} [g.cm ⁻³]	1.134
17	μ [mm ⁻¹]	0.077
18	F(000)	1144
19	θ Range (°)	1.32 / 27.50
20	Index ranges	-20 ≤ h ≤ 18, -13 ≤ k ≤ 13, -25 ≤ l ≤ 22
21	Collected reflections	20984
22	Independent reflections	6923 [R(int) = 0.0264]
23	Data/restraints/parameters	6923 / 0 / 523
24	Largest differences in peak and hole (e.Å ⁻³)	0.279 / -0.226
25	Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0417, wR2 = 0.1161
26	R indices (all data)	R1 = 0.0650, wR2 = 0.1261
27	GOF on F ²	1.095
28	Dimension du cristal [mm]	0.45 x 0.35 x 0.10
29	No.CCDC	---

Composé **94** (cristal représenté aux figures 45, 46 et 47)

Entrée	Paramètres	Données correspondantes
1	Méthode de recristallisation	Évaporation lente d'une solution du lactame 94 dans le CHCl ₃
2	Formule moléculaire	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₂
3	Poids moléculaire	274.36
4	T [K]	213(2)
5	λ [Å]	0.71073
6	Système cristallin	Triclinique
7	Groupe d'espace	$P-1$
8	a [Å]	9.825(4)
9	b [Å]	11.792(5)
10	c [Å]	21.229(10)
11	α [°]	99.350(5)
12	β [°]	95.583(7)
13	γ [°]	105.412(5)
14	V [Å ³]	2314.0(16)
15	Z	6
16	ρ_{calcd} [g.cm ⁻³]	1.181
17	μ [mm ⁻¹]	0.078
18	F(000)	888
19	θ Range (°)	1.83 - 28.16
20	Index ranges	-12 $\leq h \leq$ 12, -13 $\leq k \leq$ 14, -27 $\leq l \leq$ 27
21	Collected reflections	13489
22	Independent reflections	9565 [R(int) = 0.0509]
23	Data/restraints/parameters	9565/2/524
24	Largest differences in peak and hole (e.Å ⁻³)	0.872/-0.854
25	Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.1239, wR2 = 0.2874
26	R indices (all data)	R1 = 0.2625, wR2 = 0.3696
27	GOF on F ²	0.959
28	Dimension du cristal [mm]	0.60 x 0.15 x 0.03
29	No.CCDC	---

Composé **117** (cristal représenté à la figure 50)

Entrée	Paramètres	Données correspondantes
1	Méthode de recristallisation	Évaporation lente d'une solution des lactames 77 , 115 et 116 et du PfpOK 117 dans le CHCl ₃ /MeOH contenant des traces d'eau
2	Formule moléculaire	C ₆ F ₅ KO • 2H ₂ O
3	Poids moléculaire	258.19
4	T [K]	173(1)
5	λ [Å]	0.71073
6	Système cristallin	Monoclinique
7	Groupe d'espace	C2/c
8	a [Å]	9.353(2)
9	b [Å]	18.329(6)
10	c [Å]	6.8679(17)
11	α [°]	90
12	β [°]	132.272(3)
13	γ [°]	90
14	V [Å ³]	871.2(4)
15	Z	4
16	ρ_{calcd} [g.cm ⁻³]	1.968
17	μ [mm ⁻¹]	0.678
18	F(000)	512
19	θ Range (°)	2.22 - 27.50
20	Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -23 ≤ k ≤ 23, -7 ≤ l ≤ 8
21	Collected reflections	2947
22	Independent reflections	967 [R(int) = 0.0317]
23	Data/restraints/parameters	967 / 0 / 79
24	Largest differences in peak and hole (e.Å ⁻³)	0.348 / -0.224
25	Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0232, wR2 = 0.0624
26	R indices (all data)	R1 = 0.0264, wR2 = 0.0657
27	GOF on F ²	1.107
28	Dimension du cristal [mm]	0.70 x 0.25 x 0.05
29	No.CCDC	CCDC-695379

Composé **122** (cristal représenté aux figures 54, 55 et 56)

Entrée	Paramètres	Données correspondantes
1	Méthode de recristallisation	Diffusion de pentane dans une solution de 122 dans le CHCl ₃ à -14°C (sous argon et à l'abri de la lumière)
2	Formule moléculaire	C ₄₂ H ₃₃ Co ₆ N ₃ O ₂₁
3	Poids moléculaire	1269.29
4	T [K]	173(2)
5	λ [Å]	1.54176
6	Système cristallin	Triclinique
7	Groupe d'espace	$P-1$
8	a [Å]	13.031(12)
9	b [Å]	13.949(18)
10	c [Å]	15.014(15)
11	α [°]	87.18(10)
12	β [°]	89.84(9)
13	γ [°]	67.17(9)
14	V [Å ³]	2512(5)
15	Z	2
16	ρ_{calcd} [g.cm ⁻³]	1.678
17	μ [mm ⁻¹]	15.853
18	F(000)	1272
19	θ Range (°)	3.44 - 70.43
20	Index ranges	-14 ≤ h ≤ 15, 0 ≤ k ≤ 17, -18 ≤ l ≤ 18
21	Collected reflections	8855
22	Independent reflections	8855 [R(int) = 0.0000]
23	Data/restraints/parameters	8855 / 1 / 343
24	Largest differences in peak and hole (e.Å ⁻³)	0.912 / -0.918
25	Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.1246, wR2 = 0.2556
26	R indices (all data)	R1 = 0.3738, wR2 = 0.3338
27	GOF on F ²	0.850
28	Dimension du cristal [mm]	0.50 x 0.30 x 0.20
29	No.CCDC	---

Composé **123** (cristal représenté aux figures 57 et 58)

Entrée	Paramètres	Données correspondantes
1	Méthode de recristallisation	Diffusion d'hexane dans une solution de 123 dans la méthyl éthyl cétone
2	Formule moléculaire	C ₂₈ H ₂₂ Co ₄ N ₂ O ₁₄
3	Poids moléculaire	846.2
4	T [K]	198 (2)
5	λ [Å]	0.71073
6	Système cristallin	Hexagonal
7	Groupe d'espace	$R - 3$
8	a [Å]	29.40(2)
9	b [Å]	29.40(2)
10	c [Å]	24.86(3)
11	α [°]	90
12	β [°]	90
13	γ [°]	120
14	V [Å ³]	18609 (29)
15	Z	18
16	ρ_{calcd} [g.cm ⁻³]	1.359
17	μ [mm ⁻¹]	1.632
18	F(000)	7632
19	θ Range (°)	2.27 - 25.61
20	Index ranges	-30 ≤ h ≤ 30, 0 ≤ k ≤ 35, 0 ≤ l ≤ 30
21	Collected reflections	7313
22	Independent reflections	7313 [R(int) = 0.0000]
23	Data/restraints/parameters	7313 / 0 / 204
24	Largest differences in peak and hole (e.Å ⁻³)	0.596 / -1.058
25	Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.1998, wR2 = 0.1825
26	R indices (all data)	R1 = 0.6822, wR2 = 0.2761
27	GOF on F ²	0.758
28	Dimension du cristal [mm]	0.20 x 0.20 x 0.08
29	No.CCDC	---

Composé **130** (cristal représenté aux figures 75 et 77)

Entrée	Paramètres	Données correspondantes
1	Méthode de recristallisation	Évaporation lente d'une solution de l'acide 130 dans le CHCl ₃
2	Formule moléculaire	C ₁₃ H ₁₇ NO ₄
3	Poids moléculaire	251.28
4	T [K]	293(2)
5	λ [Å]	0.71073
6	Système cristallin	Monoclinique
7	Groupe d'espace	$P 2_1/c$
8	a [Å]	5.2252(15)
9	b [Å]	8.970(6)
10	c [Å]	28.258(10)
11	α [°]	90
12	β [°]	91.23
13	γ [°]	90
14	V [Å ³]	1324.15
15	Z	4
16	ρ_{calcd} [g.cm ⁻³]	1.26
17	μ [mm ⁻¹]	0.094
18	F(000)	536
19	θ Range (°)	1.44 - 25.53
20	Index ranges	$-6 \leq h \leq 6, 0 \leq k \leq 10, 0 \leq l \leq 34$
21	Collected reflections	2439
22	Independent reflections	2439 [R(int) = 0.0000]
23	Data/restraints/parameters	2439 / 0 / 171
24	Largest differences in peak and hole (e.Å ⁻³)	0.180 and -0.213
25	Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0624, wR2 = 0.1055
26	R indices (all data)	R1 = 0.217, wR2 = 0.1355
27	GOF on F ²	0.864
28	Dimension du cristal [mm]	0.60 x 0.20 x 0.20
29	No.CCDC	---

Composé **134** (cristal représenté à la figure 67)

Entrée	Paramètres	Données correspondantes
1	Méthode de recristallisation	Évaporation lente d'une solution de l'amide 134 dans l'éther/hexane
2	Formule moléculaire	C ₈ H ₈ BrNO
3	Poids moléculaire	214.06
4	T [K]	173(1)
5	λ [Å]	0.71073
6	Système cristallin	Orthorhombique
7	Groupe d'espace	Pca2 ₁
8	a [Å]	8.777(5)
9	b [Å]	4.484(3)
10	c [Å]	21.522(12)
11	α [°]	90
12	β [°]	90
13	γ [°]	90
14	V [Å ³]	847.1(8)
15	Z	4
16	ρ_{calcd} [g.cm ⁻³]	1.678
17	μ [mm ⁻¹]	4.792
18	F(000)	424
19	θ Range (°)	1.89 - 27.48
20	Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -5 ≤ k ≤ 5, -27 ≤ l ≤ 0
21	Collected reflections	5978
22	Independent reflections	5978
23	Data/restraints/parameters	5978 / 1 / 101
24	Largest differences in peak and hole (e.Å ⁻³)	0.633 / -0.808
25	Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0677, wR2 = 0.1711
26	R indices (all data)	R1 = 0.0833, wR2 = 0.1771
27	GOF on F ²	0.995
28	Dimension du cristal [mm]	0.45 x 0.38 x 0.25
29	No.CCDC	---

Composé **152** (cristal représenté à la figure 74)

Entrée	Paramètres	Données correspondantes
1	Méthode de recristallisation	Évaporation lente d'une solution de l'amide 152 dans le CHCl ₃
2	Formule moléculaire	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₃
3	Poids moléculaire	304.38
4	T [K]	293(2)
5	λ [Å]	0.71073
6	Système cristallin	Orthorhombique
7	Groupe d'espace	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
8	a [Å]	9.501(5)
9	b [Å]	10.243(6)
10	c [Å]	17.56(3)
11	α [°]	90
12	β [°]	90
13	γ [°]	90
14	V [Å ³]	1709(3)
15	Z	4
16	ρ_{calc} [g.cm ⁻³]	1.183
17	μ [mm ⁻¹]	0.081
18	F(000)	656
19	θ Range (°)	2.30 - 25.51
20	Index ranges	0 ≤ h ≤ 11, 0 ≤ k ≤ 12, 0 ≤ l ≤ 21
21	Collected reflections	1786
22	Independent reflections	1786 [R(int) = 0.0000]
23	Data/restraints/parameters	1786 / 0 / 186
24	Largest differences in peak and hole (e.Å ⁻³)	0.303 / -0.332
25	Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0642, wR2 = 0.1329
26	R indices (all data)	R1 = 0.1697, wR2 = 0.1592
27	GOF on F ²	0.919
28	Dimension du cristal [mm]	0.40 x 0.35 x 0.25
29	No.CCDC	---

Composé **161** (cristal représenté à la figure 82)

Entrée	Paramètres	Données correspondantes
1	Méthode de recristallisation	Évaporation lente d'une solution de 161 dans le THF/acétone/CH ₂ Cl ₂
2	Formule moléculaire	C ₃₀ H ₃₃ Br ₆ N ₃ O ₃ S ₃ •2C ₄ H ₈ O
3	Poids moléculaire	1203.44
4	T [K]	293(2)
5	λ [Å]	0.71073
6	Système cristallin	Monoclinique
7	Groupe d'espace	P2 ₁ /n
8	a [Å]	14.700(5)
9	b [Å]	16.706(6)
10	c [Å]	19.333(7)
11	α [°]	90
12	β [°]	105.42(3)
13	γ [°]	90
14	V [Å ³]	4577(3)
15	Z	4
16	$\rho_{\text{calculé}}$ [g.cm ⁻³]	1.746
17	μ [mm ⁻¹]	5.443
18	F(000)	2384
19	θ Range (°)	1.56 - 25.57
20	Index ranges	-17 ≤ h ≤ 17, 0 ≤ k ≤ 20, 0 ≤ l ≤ 23
21	Collected reflections	8408
22	Independent reflections	8408 [R(int) = 0.0000]
23	Data/restraints/parameters	8408 / 4 / 305
24	Largest differences in peak and hole (e.Å ⁻³)	1.372/ -0.983
25	Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0838, wR2 = 0.1500
26	R indices (all data)	R1 = 0.3806, wR2 = 0.2011
27	GOF on F ²	0.771
28	Dimension du cristal [mm]	0.50 x 0.40 x 0.40
29	No.CCDC	---

Composé **167** (cristal représenté à la figure 81)

Entrée	Paramètres	Données correspondantes
1	Méthode de recristallisation	Évaporation lente d'une solution de 167 dans le CHCl ₃
2	Formule moléculaire	C ₁₆ H ₂₃ Br ₂ NO ₄ S
3	Poids moléculaire	485.23
4	T [K]	173(1)
5	λ [Å]	0.71073
6	Système cristallin	Monoclinique
7	Groupe d'espace	P2 ₁ /c
8	a [Å]	10.396(5)
9	b [Å]	19.898(9)
10	c [Å]	10.251(5)
11	α [°]	90
12	β [°]	111.060(6)
13	γ [°]	90
14	V [Å ³]	1978.9(16)
15	Z	4
16	ρ_{calcd} [g.cm ⁻³]	1.629
17	μ [mm ⁻¹]	4.220
18	F(000)	976
19	θ Range (°)	2.05 - 27.50
20	Index ranges	-12 ≤ h ≤ 13, -25 ≤ k ≤ 24, -12 ≤ l ≤ 13
21	Collected reflections	13397
22	Independent reflections	4401 [R(int) = 0.0355]
23	Data/restraints/parameters	4401 / 0 / 223
24	Largest differences in peak and hole (e.Å ⁻³)	0.531 / -0.459
25	Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0253, wR2 = 0.0636
26	R indices (all data)	R1 = 0.0327, wR2 = 0.0668
27	GOF on F ²	1.042
28	Dimension du cristal [mm]	0.40 x 0.40 x 0.20
29	No.CCDC	---

Composé **234** (cristal représenté à la figure 103)

Entrée	Paramètres	Données correspondantes
1	Méthode de recristallisation	Évaporation lente d'une solution de 234 dans le MeOH/CH ₂ Cl ₂ (1:3)
2	Formule moléculaire	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₃ • CH ₃ OH
3	Poids moléculaire	437.54
4	T [K]	198(2)
5	λ [Å]	1.54176
6	Système cristallin	Monoclinique
7	Groupe d'espace	$P2_1/a$
8	a [Å]	9.776(3)
9	b [Å]	16.55(2)
10	c [Å]	14.343(5)
11	α [°]	90
12	β [°]	103.15(3)
13	γ [°]	90
14	V [Å ³]	2259.74
15	Z	4
16	ρ_{calcd} [g.cm ⁻³]	1.286
17	μ [mm ⁻¹]	0.709
18	F(000)	936
19	θ Range (°)	3.16 - 70.10
20	Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, 0 ≤ k ≤ 20, 0 ≤ l ≤ 17
21	Collected reflections	4102
22	Independent reflections	4102 [R(int) = 0.0000]
23	Data/restraints/parameters	4102 / 6 / 309
24	Largest differences in peak and hole (e.Å ⁻³)	0.253 and -0.200
25	Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0897, wR2 = 0.2055
26	R indices (all data)	R1 = 0.2462, wR2 = 0.2612
27	GOF on F ²	0.897
28	Dimension du cristal [mm]	0.60 X 0.30 X 0.05
29	No.CCDC	---

Composé **259** (cristal représenté à la figure 114)

Entrée	Paramètres	Données correspondantes
1	Méthode de recristallisation	Évaporation lente d'une solution de 259 dans l'éther/pentane
2	Formule moléculaire	C ₂₇ H ₃₉ Br ₃ O ₆
3	Poids moléculaire	699.31
4	T [K]	213(1)
5	λ [Å]	0.71073
6	Système cristallin	Triclinique
7	Groupe d'espace	<i>P-1</i>
8	a [Å]	9.8160(9)
9	b [Å]	10.9110(9)
10	c [Å]	14.4422(13)
11	α [°]	83.279(2)
12	β [°]	70.934(2)
13	γ [°]	89.364(2)
14	V [Å ³]	1451.3(2)
15	Z	2
16	ρ_{calcd} [g.cm ⁻³]	1.600
17	μ [mm ⁻¹]	4.207
18	F(000)	708
19	θ Range (°)	1.50 - 27.49
20	Index ranges	-12 ≤ h ≤ 12, -14 ≤ k ≤ 13, -17 ≤ l ≤ 18
21	Collected reflections	10173
22	Independent reflections	6311 [R(int) = 0.0140]
23	Data/restraints/parameters	6311 / 0 / 334
24	Largest differences in peak and hole (e.Å ⁻³)	0.622 / -0.343
25	Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0261, wR2 = 0.0669
26	R indices (all data)	R1 = 0.0320, wR2 = 0.0687
27	GOF on F ²	1.037
28	Dimension du cristal [mm]	0.40 x 0.375 x 0.25
29	No.IUCr	BG2134

Composé **266** (cristal représenté à la figure 115)

Entrée	Paramètres	Données correspondantes
1	Méthode de recristallisation	Diffusion de pentane dans une solution de 266 dans le CHCl ₃
2	Formule moléculaire	C ₃₃ H ₄₅ N ₃ O ₃ • CHCl ₃
3	Poids moléculaire	651.09
4	T [K]	173(2)
5	λ [Å]	0.71073
6	Système cristallin	Monoclinique
7	Groupe d'espace	$P2_1/c$
8	a [Å]	22.818(7)
9	b [Å]	13.060(4)
10	c [Å]	11.516(3)
11	α [°]	90.00
12	β [°]	100.102(6)
13	γ [°]	90.00
14	V [Å ³]	3378.6
15	Z	4
16	ρ_{calcd} [g.cm ⁻³]	1.280
17	μ [mm ⁻¹]	0.309
18	F(000)	1384
19	θ Range (°)	0.91 - 27.50
20	Index ranges	-29 ≤ h ≤ 28, -16 ≤ k ≤ 16, -14 ≤ l ≤ 13
21	Collected reflections	22712
22	Independent reflections	7524 [R(int) = 0.0356]
23	Data/restraints/parameters	7524 / 0 / 590
24	Largest differences in peak and hole (e.Å ⁻³)	0.384 / -0.482
25	Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0424, wR2 = 0.1245
26	R indices (all data)	R1 = 0.0646, wR2 = 0.1391
27	GOF on F ²	1.074
28	Dimension du cristal [mm]	0.50 x 0.45 x 0.20
29	No.CCDC	---

Composé **299** (cristal représenté à la figure 134)

Entrée	Paramètres	Données correspondantes
1	Méthode de recristallisation	Diffusion de pentane dans une solution de 299 dans le MeOH/éther
2	Formule moléculaire	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₄ S
3	Poids moléculaire	360.42
4	T [K]	213(1)
5	λ [Å]	0.71073
6	Système cristallin	Monoclinique
7	Groupe d'espace	P2 ₁ /c
8	a [Å]	16.216(7)
9	b [Å]	12.245(5)
10	c [Å]	9.448(4)
11	α [°]	90
12	β [°]	97.300(7)
13	γ [°]	90
14	V [Å ³]	1860.8(14)
15	Z	4
16	ρ_{calcd} [g.cm ⁻³]	1.287
17	μ [mm ⁻¹]	0.198
18	F(000)	760
19	θ Range (°)	1.27 - 27.50
20	Index ranges	-21 ≤ h ≤ 20, -15 ≤ k ≤ 15, -11 ≤ l ≤ 11
21	Collected reflections	12264
22	Independent reflections	4108 [R(int) = 0.0459]
23	Data/restraints/parameters	4108 / 0 / 306
24	Largest differences in peak and hole (e.Å ⁻³)	0.725 / -0.295
25	Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0783, wR2 = 0.2018
26	R indices (all data)	R1 = 0.1219, wR2 = 0.2334
27	GOF on F ²	1.153
28	Dimension du cristal [mm]	0.45 x 0.40 x 0.01
29	No.CCDC	---

Composé **304** (cristal représenté à la figure 135)

Entrée	Paramètres	Données correspondantes
1	Méthode de recristallisation	Diffusion de pentane dans une solution de 304 dans le CHCl ₃
2	Formule moléculaire	C ₁₅ H ₂₀ Br ₂ N ₂ O ₂ S
3	Poids moléculaire	452.21
4	T [K]	173(1)
5	λ [Å]	0.71073
6	Système cristallin	Triclinique
7	Groupe d'espace	<i>P</i> -1
8	a [Å]	9.646(3)
9	b [Å]	13.825(5)
10	c [Å]	15.782(5)
11	α [°]	104.340(5)°
12	β [°]	98.814(4)°
13	γ [°]	109.912(4)°
14	V [Å ³]	1850.8(11)
15	Z	4
16	ρ_{calcd} [g.cm ⁻³]	1.623
17	μ [mm ⁻¹]	4.500
18	F(000)	904
19	θ Range (°)	1.38 - 27.50
20	Index ranges	-11 ≤ h ≤ 12, -16 ≤ k ≤ 17, -19 ≤ l ≤ 20
21	Collected reflections	12913
22	Independent reflections	8050 [R(int) = 0.0309]
23	Data/restraints/parameters	8050 / 0 / 407
24	Largest differences in peak and hole (e.Å ⁻³)	0.745 / -0.601
25	Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0330, wR2 = 0.0790
26	R indices (all data)	R1 = 0.0481, wR2 = 0.0863
27	GOF on F ²	1.013
28	Dimension du cristal [mm]	0.60 x 0.25 x 0.10
29	No.CCDC	---

ANNEXE 4 : ARTICLE SOUMIS DANS LE *JOURNAL OF CHEMICAL CRYSTALLOGRAPHY*
(CRYSTAL STRUCTURE OF HYDRATED POTASSIUM PENTAFLUOROPHENOLATE :
INTERACTIONS BETWEEN FLUORINE ATOMS AND METAL IONS)

Crystal Structure of Hydrated Potassium Pentafluorophenolate : Interactions between Fluorine Atoms and Metal Ions

Pierre Baillargeon, Yves L. Dory* and Andreas Decken

Pierre Baillargeon and Yves L. Dory
Laboratoire de synthèse supramoléculaire
Département de chimie
Institut de Pharmacologie
Université de Sherbrooke
3001, 12e avenue nord, Sherbrooke
Québec J1H 5N4, Canada

Andreas Decken
Laboratory of crystallography
Department of Chemistry
University of New Brunswick
Fredericton,
New Brunswick E3B 6E2, Canada

Abstract : Crystals of potassium pentafluorophenolate dihydrate (PfpOK.2H₂O) have been obtained. The title compound formulated as [K(C₆F₅O)(H₂O)₂] crystallizes in monoclinic system, space group *C2/c* with $a = 9.353(2)$, $b = 18.329(6)$, $c = 6.8679(17)$ Å, $\beta = 132.272(3)^\circ$, $V = 871.2(4)$ Å³, $Z = 4$. The main features of the structure are the aromatic stacking of PfpO⁻ with opposite dipole orientation and, more astonishing, coordination of the metal to fluorine atoms instead of the expected bonding to the phenolate oxygen atom (shortest PfpO-K distance = 4.357(1) Å). The coordination sphere of the K cation contains 4 water molecules and 4 F atoms. The phenolate oxygen binds to 4 water molecules through hydrogen-bonding. B3LYP/6-31+G(d) calculation suggest a charge of -0.69 for O1 versus -0.39, -0.38 and -0.40 for the fluorines atoms respectively, providing insight into the unusual bonding modes.

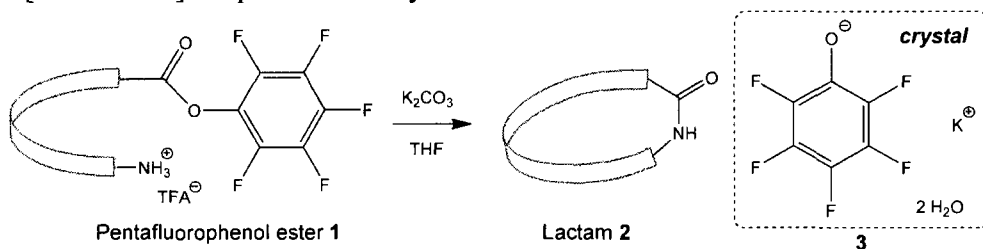
Keywords : Crystal structure; Fluorine potassium interaction; Pi stacking

Introduction :

In our main research domain (organic nanotubes by self-assembly of cyclopeptides), linear precursors are macrocyclized to form lactams. The key step involves the intramolecular nucleophilic attack of a amine groups onto activated esters. We found that pentafluorophenol esters such as **1** are excellent candidates for that purpose.

Usually, our pure macrolactams are crystallized either by vapour diffusion or by slow evaporation techniques [1, 2]. In a more recent experiment, a mixture of lactam **2** (Figure 1) and small amounts of PfpOK were obtained. That mixture was dissolved in wet MeOH/CHCl₃. The desired macrocycle **2** quickly precipitated out of solution and the mother liquor was kept until thin plates of PfpOK.2H₂O formed by slow evaporation of the solvent. The crystal structure and theoretical investigation of the electronic structure of this compound are presented here.

[FIGURE 1] Preparation of crystal **3**



Experimental Section :

A dilute THF solution of pentafluorophenol ester **1** was reacted with 5 eq. of K_2CO_3 to give crude lactam **2** (Figure 1). Flash chromatography on SiO₂ afford a nearly pure macrocyclic adduct contaminated with a small amount of PfpOK. The mixture was dissolved in wet MeOH/CHCl₃ and the solution was left to stand in a small vial (partially screwed lid) at room temperature for several days. The lactam **2** precipitated out of solution and the vial was kept until complete evaporation of the solvent. Colourless, transparent needle-like crystals of PfpOK.2H₂O, **3**, suitable for X-ray analysis were obtained.

A colorless crystalline plate with approximate dimensions of $0.70 \times 0.25 \times 0.05 \text{ mm}^3$ was mounted on a Bruker AXS P4/SMART 1000 CCD diffractometer. The determination of unit cell parameters and data collections were performed with Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). A total of 2947 reflections with 967 unique were collected in the range of $2.2 < \theta < 28.3^\circ$ with $R_{\text{int}} = 0.032$ by ϕ and ω scan mode at 173(1) K. All data were corrected using Bruker SAINT [3, 4]. The structure was solved by direct methods using SHELXL-97 program [5, 6, 7]. Hydrogen atoms were found in Fourier difference maps and

refined using isotropic thermal parameters. The final refinement was performed by full matrix least squares methods with anisotropic thermal parameters for non-hydrogen atoms on F^2 . The weighting scheme was $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0272P)^2 + 0.6088P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$.

The crystal data, intensity collection conditions and refinement parameters are presented in Table 1.

Table 1 Crystal data, intensity collection conditions and refinement parameters for **3**

CCDC No	695379
Empirical formula	$C_6H_4F_5KO_3$
Formula weight	258.19
Temperature	173 (1) K
Wavelength	0.71073 Å Mo-K α
Crystal system, space group	Monoclinic, $C2/c$
Unit cell dimensions	$a = 9.353(2)$ Å $b = 18.329(6)$ Å $c = 6.8679(17)$ Å $\beta = 132.272(3)^\circ$
Volume	871.2(4) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.968 Mg/m ³
Absorption coefficient μ	0.678 mm ⁻¹
Scan type	ω and ϕ
Absorption correction	SADABS
Max. and min. transmission	0.9669 and 0.6483
Crystal size	0.70 × 0.25 × 0.05 mm
$F(000)$	512
θ range for data collection	2.22 to 27.50°
Index ranges	$-11 \leq h \leq 11$, $-23 \leq k \leq 23$, $-7 \leq l \leq 8$
Reflections collected/unique	2947/967 ($R_{int}=0.0317$)
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Completeness to $\theta = 25.00^\circ$	99.9 %
Goodness-of-fit on F^2	1.107
Data/parameters	967/79
Final R indices ($I > 2\sigma(I)$)	$R1 = 0.0232$, $wR2 = 0.0624$
R indices (all data)	$R1 = 0.0264$, $wR2 = 0.0657$
Largest diff. peak and hole	0.348 and -0.224 e.Å ⁻³

Results and Discussion :

The crystal structure of the title compound PfpOK.2H₂O, **3**, has been deposited previously in a private communication [8], but none of its interesting and unusual features had ever been neither disclosed nor discussed. Each unit cell contains 4 K⁺, 4 PfpO⁻ and 8 water molecules. K⁺ anions and water molecules aggregate as layers parallel to the A-C plane between which the PfpO⁻ anions are located (Figure 2, Table 2). These latter aromatic residues stack on top of each other with a mean interring distance of 3.3 Å (Figure 3) that are disposed in a head to tail fashion. The resulting stacks are linked via K⁺ ions and lattice water molecules.

[FIGURE 2] View of the crystallographical environment of a.) the potassium cation, symmetry operations to generate equivalent atoms: O2A (1-x, -y, 1-z), O2B (1-x, y, 1.5-z), O2C (x, -y, 0.5+z), F2A (1-x, y, 1.5-z), F3A (0.5-x, 0.5-y, 1-z), and F3B (0.5+x, 0.5-y, 0.5+z) b.) the PfpO⁻ ligand, symmetry operations to generate equivalent atoms: C2A (-x, y, 1.5-z), C3A (-x, y, 1.5-z), F2A (-x, y, 1.5-z), F3A (-x, y, 1.5-z), K0A (-x, y, 1.5-z), K0B (0.5-x, 0.5-y, 2-z), K0C (0.5-x, 0.5-y, 1-z).

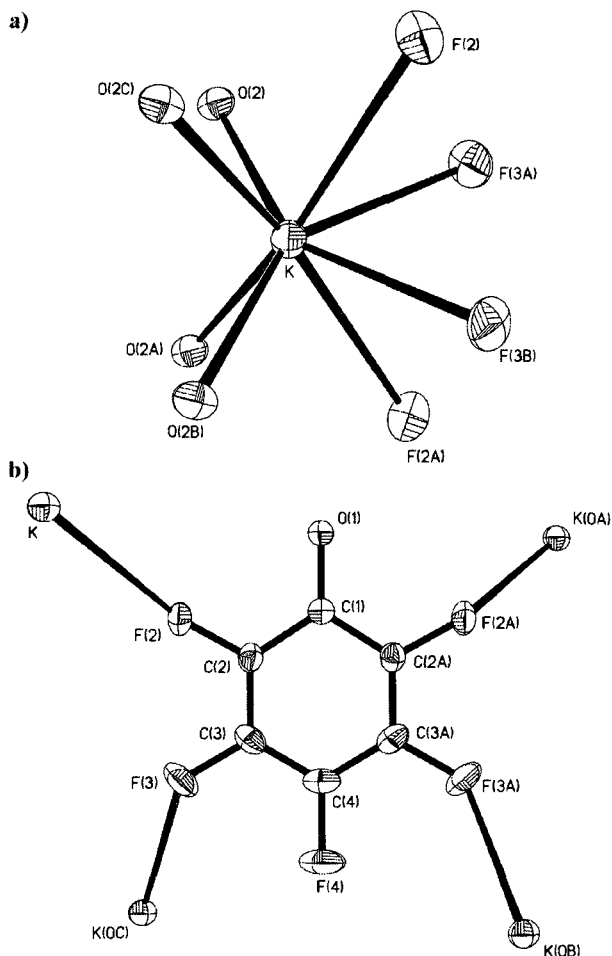


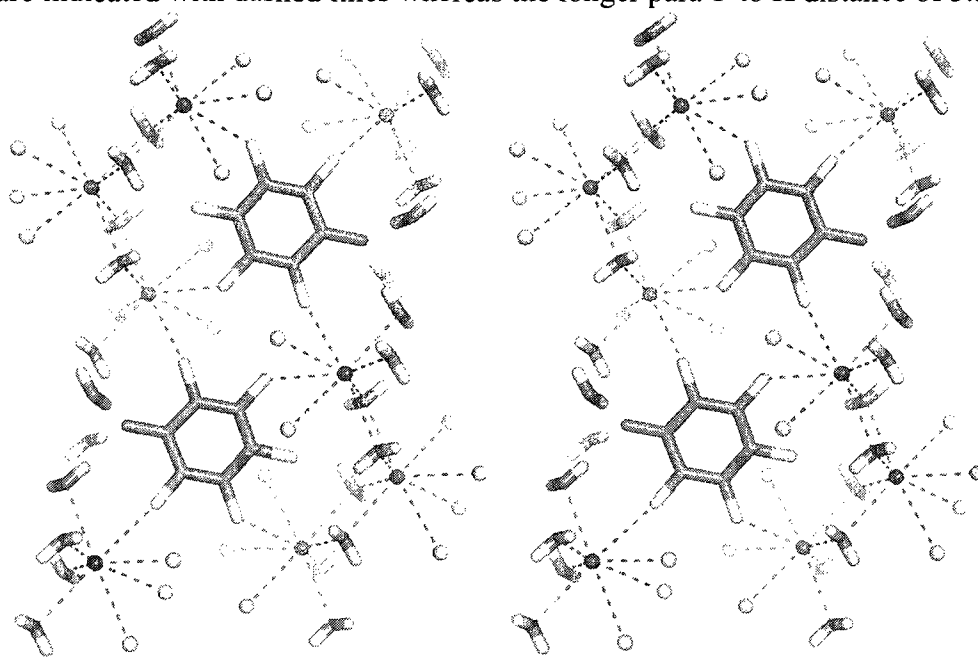
Table 2 Selected bond lengths (Å) for **3**

K–O2	2.7118 (12)	K–F3 ^{iv}	2.8607 (11)
K–O2 ⁱ	2.7118 (12)	K–F3 ^v	2.8607 (11)
K–O2 ⁱⁱ	2.7642 (12)	K–F2 ⁱ	3.1270 (12)
K–O2 ⁱⁱⁱ	2.7642 (11)	K–F2	3.1270 (12)

Symmetry codes: (i) 1, , 1; (ii) , , 1; (iii) 1, , 1; (iv) , , 1; (v) , , 1.

However, the most interesting feature of the crystallographic result is the unprecedented coordination of the potassium cations to fluorine atoms of the PfpO[−] anions instead of the expected pentafluorophenolate oxygens [9]. The only known structures containing the perfluorophenyl moiety that show F...K interactions are those of the related amido, (C₆F₅)₂N[−] [10], and carboxylate (C₆F₅)CO₂[−] ligands [11]. While there are numerous crystal structures reported containing the PfpO[−] anion, only PfpOK.2H₂O contains a potassium ion coordinated to the ligand via K-F bonds. All other examples show the expected coordination via the phenolate O atom and include transition metal complexes as well as binary Na/Bi [12, 13], Li/Ta [14] and Tl [15] complexes. Monometallic group I complexes and group ^{III} complexes of PfpO[−] have not been crystallographically characterized.

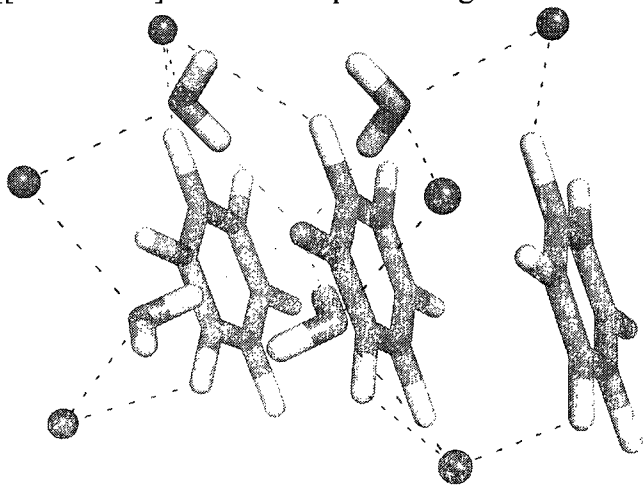
[FIGURE 3] Stereo view of the layered pattern in the crystal structure of PfpOK.2H₂O. Some molecules are omitted for clarity. Ortho and meta-F to K distances of 3.1270 (12) Å, and 2.8607 (11) Å are indicated with dashed lines whereas the longer para-F to K distance of 3.5064(17) Å is not.



In compound **3**, the coordination sphere of the potassium ions is composed of four water molecules that occupy a hemisphere of the potassium coordination environment ($K-O2 = 2.7118(12) \text{ \AA}$ and $K-O2' = 2.7642(11) \text{ \AA}$). The remaining hemisphere consists of four fluorine coordinated PfpO ligands ($K-F3' = 2.8607(11) \text{ \AA}$ and $K-F2' = 3.1270(12) \text{ \AA}$).

The crystal structure also reveals that the $PfpO^-$ anion in **3** is very well stabilized through four hydrogen-bonds with water molecules (figure 4). Indeed, the $O...H$ distances are short ($2.00(2)$ and $1.99(2) \text{ \AA}$), suggesting relatively strong interactions. Each water molecule is bonded to two K ions by forming K-O bonds and two $PfpO^-$ anions via the hydrogen bonds discussed above. The presence of water in the crystallization solvent might play an important role in the formation of the title compound. Reactions involving $PfpO^-$ are usually carried out with dried solvents and the only known examples where water was incorporated in a $PfpO^-$ metal complex was caused by trace amounts of water that was present during the synthesis [12, 16] or through protonation of a metal hydroxide with $PfpOH$ [17].

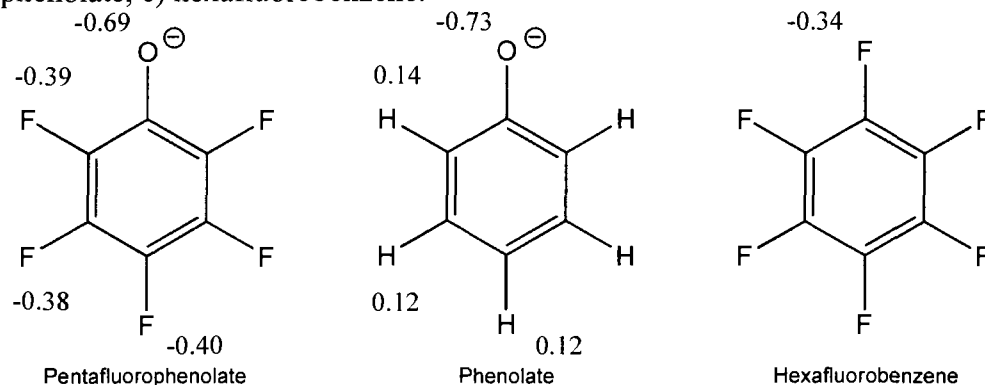
[[FIGURE 4] View of the pi-stacking and the interstitial K^+ ions and water molecules.



Furthermore, fluorine is a hard atom owing to its small size and its high electronegativity. This raises the idea that fluorine atoms of C-F containing ligands could act as good donors for alkaline metal ions [18]. Actually, the first detailed investigation on the coordination chemistry of C-F units started in the early 1980's [19]. However, experimental proof of "isolated" compounds containing C-F...K interactions have been obtained only a few years ago [20]. To this end, we explored the electrostatic features of the $PfpO^-$ ligand using DFT/B3LYP/6-31+G(d) calculations [21] and compared the results to the unsubstituted phenolate and hexafluorobenzene (figure 5). The atomic charge on oxygen is -0.69 for $PfpO^-$ and -0.73 for its parent phenolate. The fluorine atoms, contrary to the nearly neutral hydrogen atoms, carry a charge of -0.40 for the pentafluorophenolate and -0.34 for neutral hexafluorobenzene.

These results suggest that fluorine atoms in PfpO^- may develop better electrostatic interaction with cations than the parent hexafluorobenzene.

[[FIGURE 5] Calculated B3LYP/6-31+G(d) Mulliken charges for a) pentafluorophenolate, b) phenolate, c) hexafluorobenzene.



In conclusion, the crystal structure of $\text{PfpOK}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ shows an original arrangement in which C-F...K interactions are clearly demonstrated and hold a prominent effect on the whole architecture.

Supplementary Material :

All crystallographic data for this paper are deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC-695379). The data can be obtained free of charge at www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html [or from Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC), 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 (0) 1223-336033; e-mail : deposit@ccdc.cam.ac.uk].

Aknowledgments :

Financial support by NSERC Canada and FQRNT Québec are gratefully acknowledged.

References :

1. Gauthier D, Baillargeon P, Drouin, M, Dory, YL. (2001) *Angew Chem Int Ed* 40:4635
2. Baillargeon P, Bernard S, Gauthier D, Skouta R, Dory YL. (2007) *Chem Eur J* 13:9223
3. Bruker (2006) SAINT. Version 7.23A. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA
4. Bruker (1999) SMART. Version 5.054. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA
5. Sheldrick GM (2000) SHELXTL Version 6.14. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA
6. Sheldrick GM (1997) SHELXL-97 & SHELXS-97, University of Gottingen, Germany
7. Sheldrick GM (1997b) SADABS Version 2.10, Bruker AXS Inc, Madison, Wisconsin, USA

8. Rheingold AL, Doerrer LH (2005) CCDC private communication
- 9 Buzzeo MC, Iqbal AH, Long CM, Millar D, Patel S, Pellow MA, Saddoughi SA, Smenton AL, Turner JFC, Wadhawan JD, Compton RG, Golen JA, Rheingold AL, Doerrer LH (2004) *Inorg Chem* 43:7709
10. Giesbrecht GR, Gordon JC, Clark DL, Hajar CA, Scott BL, Watkin JG (2003) *Polyhedron* 22:153
11. Evans DB, Miller JM, Richardson MF (1993) *J Crystallogr Spectrosc Res* 23:523
12. Whitmire KH, Hoppe S, Sydora O, Jolas JL, Jones CM (2000) *Inorg Chem* 39:85
13. Jolas JL, Hoppe S, Whitmire KH (1997) *Inorg Chem* 36:3335
14. Sun Y, Metz MV, Stern CL, Marks TJ (2000) *Organomet* 19:1625
15. Childress MV, Millar D, Alam TM, Kreisel KA, Yap GPA, Zakharov LN, Golen J.A, Rheingold AL, Doerrer LH (2006) *Inorg Chem* 45:3864
16. Ma D, Hikichi S, Akita M, Moro-oka Y (2000) *J Chem Soc, Dalton Trans* 1123
17. Canty AJ, Jin H, Roberts AS, Skelton BW, White AH (1996) *Organometallics* 15:5713
18. Plenio H (1997) *Chem Rev* 97:3363
19. Murray-Rust P, Stallings WC, Monti CT, Preston RK, Glusker JP (1983) *J Am Chem Soc* 105:3206
20. Takemura, H., Kon,N., Yasutake, M., Kariyazono, H., Shinmyozu, T. & Inazu, T. (1999). *Angew. Chem. Int. Ed.* 38, 959-961.
21. Schmidt MW, Baldrige KK, Boatz JA, Elbert ST, Gordon MS, Jensen JJ, Koseki S, Matsunaga N, Nguyen KA, Su S, Windus TL, Dupuis M, Montgomery JA (1993) *J Comput Chem* 14:1347

ANNEXE 5 : RÉFÉRENCES POUR LES ARTICLES DÉJÀ PUBLIÉS

Gauthier, D.; Baillargeon, P.; Drouin, M.; Dory, Y. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4635-4638.

Leclair, S.; Baillargeon, P.; Skouta, R.; Gauthier, D.; Zhao, Y.; Dory, Y. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 349-353.

Baillargeon, P.; Dory, Y. L.; Decken, A. *Acta Crystallogr. (Section E)* **2007**, *63*, o4905.

Baillargeon, P.; Bernard, S.; Gauthier, D.; Skouta, R.; Dory, Y. L. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9223-9235.

Baillargeon, P.; Dory, Y. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5640-5641.