

Beta-Aminoacides Cycliques à 4 Chaînon : Nouveaux Blocs Moléculaires Constitutifs de Foldamères

Directeur de thèse (titulaire HdR): **AITKEN, David**

E-mail : david.aitken@u-psud.fr

Laboratoire : LSOM – ICMMO UMR 8182 - Bât 420, 3^{ème} étage

15 Rue Georges Clemenceau - 91405 ORSAY Cedex

Directeur du laboratoire (équipe) : MAHY, Jean-Pierre (D. Aitken)

Résumé :

Des progrès considérables ont été constatés récemment dans l'élaboration de structures moléculaires synthétiques, appelées foldamères, qui miment les biopolymères par leur façon de se replier. Les oligomères des beta-aminoacides (bAA) cycliques montrent une aptitude remarquable à adopter des structures régulières. Ce constat a stimulé les recherches sur les facteurs structurants intrinsèques de ces bAA qui dirigent le mode de repliement des foldamères. A courte échéance, l'objectif est de donner aux chimistes les moyens leur permettant de concevoir *ab initio* et de réaliser le design d'édifices moléculaires fonctionnels remplissant des fonctions spécifiques dans des systèmes biologiques.

Très récemment, une forte structuration d'oligomères du *trans*-cyclobutane bAA en hélice-12 a été démontrée par l'équipe d'accueil. Ce résultat, presque inédit, ouvre une voie pour le développement de nouveaux foldamères incorporant différents bAA cycliques à 4 chaînon. Ce défi sera relevé dans le cadre de cette thèse. Les démarches suivantes seront entreprises :

a) Préparation énantiosélective d'une série de bAA hétérocycliques (azote, oxygène) à 4 chaînon, dont les préférences conformationnelles sont susceptibles de modifier la structuration des oligomères ; préparation énantiosélective d'une série de bAA cyclobutaniques substitués en C3 ou C4 par des groupements donneur/accepteur de liaisons hydrogène, susceptible de renforcer ou déstabiliser l'hélice-12 d'un oligomère. Ces travaux de synthèse seront réalisés grâce à une méthodologie de synthèse photochimique de beta-aminoacides cycliques développée par l'équipe d'accueil.

b) Construction et caractérisation de plusieurs séries d'oligomères (homo- et hétéro-) de ces nouveaux bAA, de tailles 4- à 10-mère ; étude détaillée de leur structuration en solution (RMN 2D et NOESY, dichroïsme circulaire, IR) et à l'état solide (cristallographie), ainsi que l'étude de l'espace conformationnel par modélisation moléculaire.

Références bibliographiques (max: 5 dont publications récentes de l'équipe sur le sujet):

"The [2+2] photocycloaddition of uracil derivatives with ethylene as a general route to *cis*-cyclobutane beta-amino acids" Gauzy, C.; Saby, B.; Pereira, E.; Faure, S.; Aitken, D. J. *Synlett* **2006**, 1394-1398.

"[2+2] Photocycloadditions with chiral uracil derivatives: access to all four stereoisomers of 2-aminocyclobutanecarboxylic acid" Fernandes, C.; Gauzy, C.; Yang, Y.; Roy, O.; Pereira, E.; Faure, S.; Aitken, D. J. *Synthesis* **2007**, 2222-2232.

"Expedient preparation of all isomers of 2-aminocyclobutanecarboxylic acid in enantiomerically pure form" Fernandes, C.; Pereira, E.; Faure, S.; Aitken, D. J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3217-3220.

"12-Helix folding of cyclobutane beta-aminoacid oligomers" Fernandes, C.; Faure, S.; Pereira, E.; Théry, V.; Declerck, V.; Guillot, R.; Aitken, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, *soumission en cours*.

Cyclobutane gamma-peptides : nouveaux édifices foldamères.

Directeur de thèse (titulaire HdR): **OLLIVIER Jean**

E-mail : jean.ollivier@u-psud.fr

co-directeur éventuel (titulaire HdR): **AITKEN David**

E-mail : david.aitken@u-psud.fr

Laboratoire : LSOM - ICMMO (UMR 8182) - Bât 420 - Université Paris-Sud - 15 Rue Georges Clemenceau - 91405 ORSAY Cedex

Directeur du laboratoire (équipe): MAHY, Jean-Pierre (D. Aitken)

Résumé :

Cette dernière décennie, un véritable domaine de recherche a surgi autour des composés structurés appelés "foldamères" constitués d'une série de blocs pourvus de contraintes conformationnelles imposant un repliement particulier de l'ensemble de l'oligomère. Les monomères les plus étudiés sont des beta-aminoacides cycliques qui induisent des structures hélices ou feuillets en fonction de leur constitution stéréochimique. En revanche, les gamma-aminoacides (gAA) sont très peu étudiés : pourtant, deux exemples d'oligomères de gAA cycliques se structurent en feuillet (cyclopropane, Smith 2006) et hélice (cyclohexane, Gellman 2009), par le biais de réseaux de liaisons hydrogène. Le progrès dans le domaine des gamma-peptides requiert un accès rapide, général et sélectif vers un éventail de gAA cycliques.

Ce projet de thèse se divise en 3 parties :

- La préparation d'une nouvelle gamme de gAA incorporant un cyclobutane se fera grâce à une méthodologie photochimique développée dans le laboratoire d'accueil. Une série de gAA figés en C(alpha)-C(beta) par un *cis*-cyclobutane seront préparés énantiomériquement purs à partir d'alpha-aminoacides naturels. Par la suite, ces composés seront convertis en série *trans* par épimerisation au niveau du C(alpha).

- Différentes séries d'oligomères (4- à 10-mères) de ces gAA seront préparés et leur structuration déterminée par des techniques d'analyse appropriées en solution (RMN, CD) et à l'état solide (RX). D'abord, les structures adoptées par les homo-oligomères de chaque série seront déterminées. Ensuite, l'ampleur de l'effet structurant (dominant ou subordonné) de chaque gAA sera déterminé dans une diversité d'hétéro-oligomères. La configuration relative ou absolue d'un ou plusieurs gAA sera diversifiée ainsi que la nature du substituant sur le C(gamma) potentiellement impliqué dans des liaisons hydrogène.

- En collaboration avec M. SMITH, des gamma-peptides sélectionnés seront évalués dans leur capacité à s'intégrer dans un coude inverse stabilisé par feuillet parallèle.

Références bibliographiques (max: 5 dont publications récentes de l'équipe sur le sujet):

"The [2+2] photocycloaddition of uracil derivatives with ethylene as a general route to *cis*-cyclobutane beta-amino acids" Gauzy, C.; Saby, B.; Pereira, E.; Faure, S.; Aitken, D. J. *Synlett* **2006**, 1394-1398.

"[2+2] Photocycloadditions with chiral uracil derivatives: access to all four stereoisomers of 2-aminocyclobutanecarboxylic acid" Fernandes, C.; Gauzy, C.; Yang, Y.; Roy, O.; Pereira, E.; Faure, S.; Aitken, D. J. *Synthesis* **2007**, 2222-2232.

"Expedient preparation of all isomers of 2-aminocyclobutanecarboxylic acid in enantiomerically pure form" Fernandes, C.; Pereira, E.; Faure, S.; Aitken, D. J. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3217-3220.

"Synthesis of functionalized bicyclo[3.2.0]heptanes – a study of the [2+2] photocycloaddition reactions of 4-hydroxycyclopent-2-enone derivatives" Le Liepvre, M.; Ollivier, J.; Aitken, D. J. *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 5953-5962.

Synthèse et réactivité d'alcényl et d'alcynyl aminophosphonates : Application à la synthèse stéréosélective d'acides phosphoniques bioactifs

Directeur de thèse (titulaire HdR): **FADEL Antoine**

E-mail : antoine.fadel@u-psud.fr

Laboratoire : ICMMO / LSOM , UMR-8182, Bât-420

Université Paris-Sud 11, Orsay

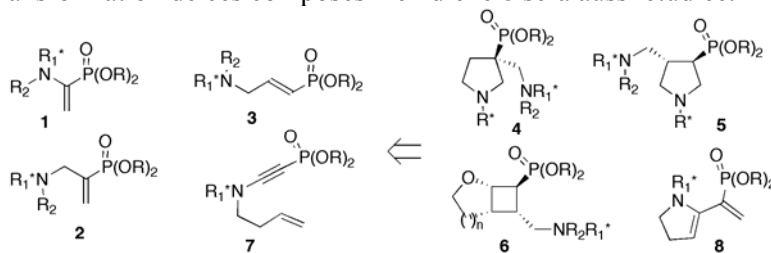
Directeur du laboratoire (équipe): MAHY Jean-Pierre (D. Aitken)

Résumé :

Les aminoacides phosphoniques cycliques sont connus pour leurs propriétés biologiques intéressantes. Ils sont notamment rapportés pour être de bons inhibiteurs d'enzymes ainsi que de bons agents antibactériens ou anticancéreux.¹ Les acides α - et γ -aminopyrrolidine phosphoniques,² très peu connus, sont des analogues d'agonistes et d'antagonistes des récepteurs GABA.

Le but de ce projet est de former, par une voie de synthèse originale, des vinyl aminophosphonates **1-3** dont la préparation est très peu rapportée. Avec ces synthons **1-3** en mains, nous souhaitons développer une synthèse diastéréosélective de nouveaux acides α - et γ -aminopyrrolidine-phosphoniques **4** et **5**.³ Des travaux préliminaires de cycloaddition 1,3-dipolaire avec de vinylphosphonates **2** et **3** ont permis de mettre en évidence la formation aisée d'aminopyrrolidine-phosphonates avec, cependant, une stéréosélectivité limitée.⁴ L'augmentation de la stéréosélectivité, lors de cette réaction, sera étudiée en faisant varier l'acide de Lewis, la nature des groupes R portés par la fonction phosphonate et le type du dipôle utilisé.

Par ailleurs, nous souhaitons aussi étudier le comportement de ces dipolarophiles **1-3** vis-à-vis de réactions de cycloadditions [4+2] et [2+2] notamment pour préparer les composés bicycliques de type **6**. La préparation de ces synthons **1-3** requiert souvent le passage par des alcényl aminophosphonates **7** dont la synthèse et la réactivité sont peu ou pas connues. La transformation de ces composés **7** en diène **8** sera aussi étudiée.



Références bibliographiques (max: 5 dont publications récentes de l'équipe sur le sujet):

1. Kukhar, V. P.; Hudson, H. R. *Aminophosphonic and aminophosphinic acids*: New York, **2000**.
2. Palacios, F.; Alonso, C.; de los Santos, J. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 899.
3. (a) Fadel, A.; Tesson, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2153; (b) Louaisil, N.; Rabasso, N.; Fadel, A. *Synthesis*, **2007**, 289; (c) Rabasso, N.; Fadel, A. *Synthesis* **2008**, 2353; (d) Louaisil, N.; Rabasso, N.; Fadel, A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8587.
4. Rabasso, N.; Fadel, A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 60.