

## Peptides et foldamères : quels enjeux pour l'organocatalyse asymétrique ?

**Résumé** La séquence primaire en acides aminés gouverne la structure tridimensionnelle (3D) et donc les fonctions des protéines. En catalyse enzymatique, ce repliement précis des enzymes permet ainsi de rapprocher et d'orienter les chaînes latérales participant à la définition du site actif. De plus, la dynamique interne des enzymes est également intimement corrélée à leur activité et sélectivité. C'est dans une volonté de développer de nouveaux systèmes de catalyse bio-inspirée simples et efficaces, que la recherche de catalyseurs peptidiques a été envisagée. Cependant, la plupart des peptides avec des séquences courtes, n'adoptent pas de structures bien définies et sont très flexibles en solution, ce qui limite leur efficacité. Dans ce contexte, les foldamères, qui sont des polymères ayant une forte propension à adopter une conformation compacte en solution, représentent une alternative originale pour créer de véritables sites de reconnaissance moléculaire et de catalyse.

**Mots-clés** Peptides, foldamères, peptidomimétiques, organocatalyse, asymétrique.

**Abstract** Peptides and foldamers: challenges for asymmetric organocatalysis

In protein, information encoded in the amino acid side chains orients the polypeptide backbone to fold into secondary, tertiary and ultimately quaternary structures enabling protein function. Enzymatic catalysis depends first on a well-defined three-dimensional fold to place side-chain functional groups in precise locations in an enzyme active site. Moreover, internal protein dynamics, e.g. enzyme motions, are intimately related to enzymes activity and selectivity. Aspiring to imitate enzymatic efficiencies, synthetic peptides decorated with catalytic artificial amino acid groups can act as enantioselective catalysts due to the proximity of the catalytic sites to their backbone asymmetric environment. However, unlike proteins, short peptides are typically disordered and highly flexible in solution, which limits their catalytic potential. Among chemical tools reported over the last years, foldamers, seeking to mimic the structure-forming propensity of biomolecules even at short chain length have provided original contribution to this concern giving the opportunity to overcome the recognition and reactivity issues for short natural peptides.

**Keywords** Peptides, foldamers, peptidomimetics, organocatalysis, asymmetric.

Les enzymes sont des catalyseurs puissants, capables d'effectuer des transformations chimiques complexes avec une sélectivité de substrat et de produit inégalée. Elles offrent de nombreuses opportunités pour l'avènement d'une industrie chimique respectueuse de l'environnement, mais en raison d'un défaut de stabilité (faible tolérance aux solvants et aux conditions thermiques) et d'un coût de production élevé, elles ne sont utilisées que rarement dans les procédés industriels [1]. De plus, elles sont limitées, dans leur utilisation, aux réactions qui ont émergé au cours de l'évolution [2]. Néanmoins, leur étude montre à quel point la catalyse peut être efficace, inspirant les travaux autour de l'organocatalyse asymétrique, récompensés en 2021 par les Prix Nobel de List et MacMillan. L'activité enzymatique dépend d'un repliement tridimensionnel bien défini de la chaîne protéique associé à une dynamique interne spécifique. Les sites actifs émergent ainsi en des environnements contraints au sein desquels plusieurs groupes fonctionnels réactifs participent à la fois à la liaison du réactif et à la stabilisation de l'état de transition (ET). Dans ces systèmes tridimensionnels organisés, la coopérativité est probablement un principe fondamental de la catalyse (figure 1).

Dans une volonté de mimer les capacités des enzymes, plusieurs équipes ont exploré des approches réductrices bio-inspirées consistant à introduire une fonction de catalyse au sein de courtes séquences peptidiques. Citons dans ce sens les contributions remarquables de Miller [3] ou de Wennemers [4], pour des transformations aussi diverses que des aldolisations,

phosphorylations, additions de Michael et réactions de Morita-Baylis-Hillman (...). Dans de nombreux cas, il a été montré que les propriétés de repliement et des modes d'activation multifonctionnels opéraient de concert aux performances catalytiques. Ces recherches s'inscrivent dans la continuité d'un article datant 1980 de Julià et Colonna qui décrivait le potentiel catalytique de poly-leucines (PLL) pour l'époxydation asymétrique (ee 98 %) par H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> de cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées (figure 2a) [5]. Les études cinétiques ont montré que le PLL mimait une activité enzymatique, avec une dépendance de premier ordre à la fois pour l'anion hydroperoxyde ( $K_M = 30$  mM) et pour l'énone ( $K_M = 110$  mM) [6]. L'oxydation se produit par le biais d'un mécanisme bi-uni à l'état stationnaire, impliquant que tous les substrats doivent se lier ensemble au catalyseur pour former un complexe ternaire (PLL-HOO<sup>-</sup>-énone). Cependant, la nature précise du site catalytique restait une énigme. Ce n'est qu'à l'aune des années 2000, que des études structurales ont permis de conclure que la catalyse était sous la dépendance de la structure 3D du peptide en hélice- $\alpha$  et impliquait seulement les 4 derniers acides aminés du côté N-terminal de la séquence (figure 2b). Des calculs théoriques ont démontré que les azotes des fonctions amides terminales étaient disponibles pour, à la fois lier les substrats via la formation de liaisons hydrogène, et stabiliser la charge se développant à l'état de transition [7]. Comparé à d'autres plateformes de catalyse, la force de la chimie des peptides réside dans la diversité et la complexité moléculaire qu'il est possible d'atteindre à partir d'un petit

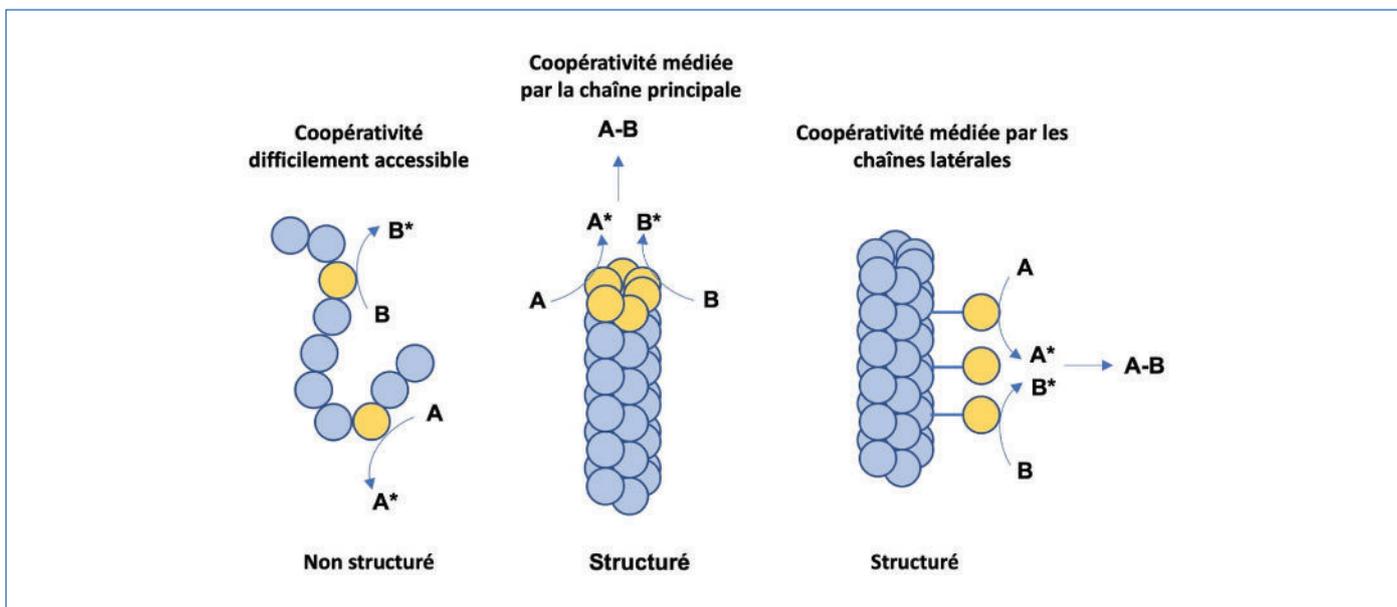


Figure 1 - Conception rationnelle de (pseudo-)peptides catalytiques : le contrôle conformationnel est un prérequis essentiel à la catalyse coopérative. Le site actif peut émerger à l'extrémité de la chaîne principale ou résulter d'un positionnement adéquat des chaînes latérales.

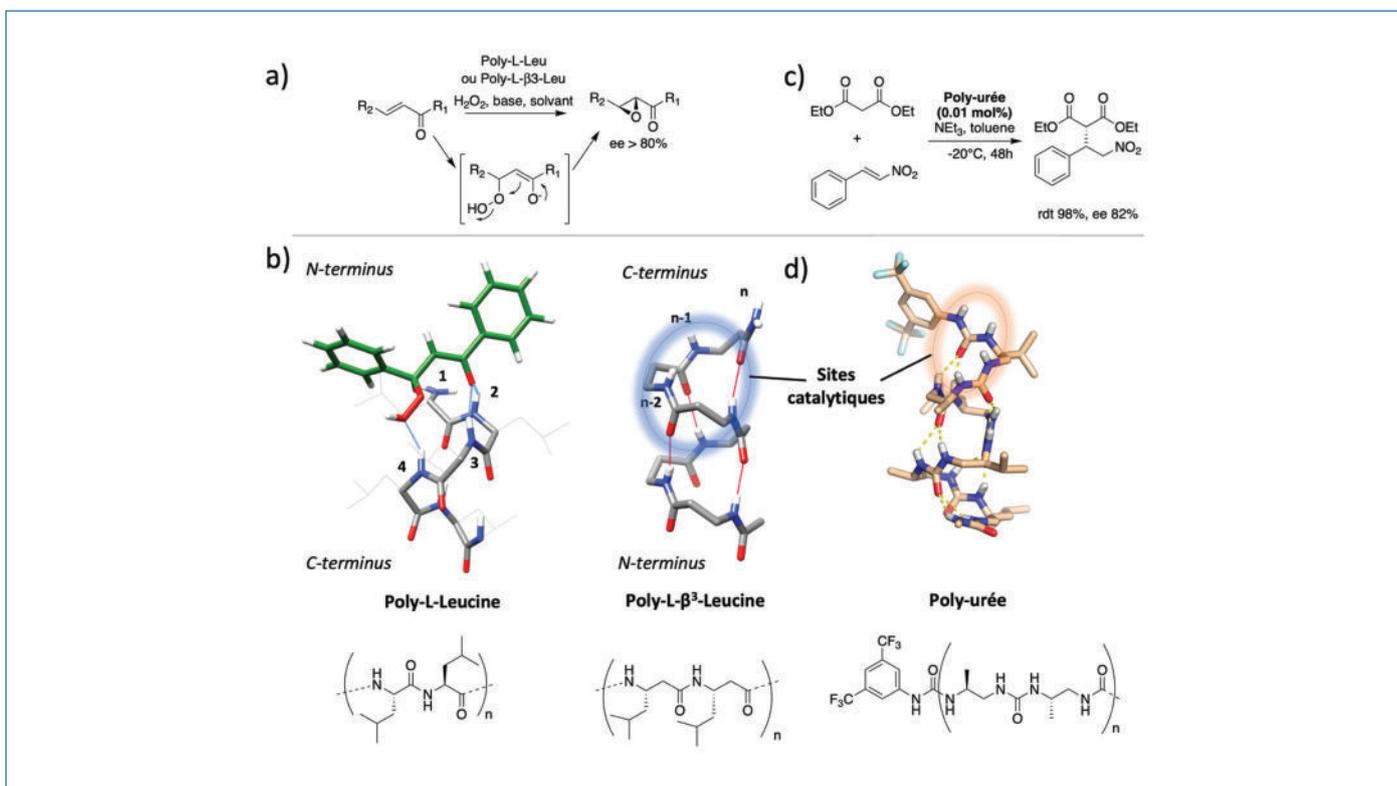


Figure 2 - Catalyse électrostatique portée par l'extrémité N- ou C-terminale d'un (pseudo-)peptide. Le site actif résulte de la formation d'une structure secondaire en hélice de la part de l'oligomère. a-b) Epoxydation de chalcones catalysée par les poly-leucines et poly-β<sup>3</sup>-peptides. c-d) Addition de nitro-Michael catalysée par les poly-urées.

ensemble de monomères interchangeable. Cependant, elle se heurte bien souvent à un écueil de taille : sorti du contexte protéique, un peptide est généralement caractérisé non pas par une seule conformation en solution, mais par un ensemble de structures en équilibre rendant illusoire la conception *de novo* de systèmes catalytiques efficaces et sélectifs.

Le concept de foldamère (des oligomères non-naturels auto-structurés) [8], introduit indépendamment par les équipes de Seebach et de Gellmann il y a 25 ans, a apporté une contribution originale à cette question. Tout comme les biopolymères, les foldamères pseudo-peptidiques (β-, γ-, δ-peptides,

peptoïdes et oligourées) adoptent des repliements bien définis, principalement des hélices, mais également des brins, feuilletts ou coudes résultant pour la plupart de l'établissement de réseaux périodiques de liaisons hydrogène, d'interactions stéréo-électroniques ou de contraintes sur les angles dièdres. Comparés aux peptides qui souffrent d'une instabilité conformationnelle intrinsèque en solution, les foldamères offrent aux chimistes une manière attrayante de présenter des réseaux complexes de groupements fonctionnels dans des configurations géométriques virtuellement illimitées. Les foldamères ont ainsi trouvé de nombreuses applications,

dans les domaines des nanomatériaux, de la reconnaissance moléculaire et de la santé. Ces domaines sont bien couverts par la littérature. Dans le contexte de l'organocatalyse, ils se comparent favorablement aux peptides naturels car ils offrent la possibilité d'évolution de la séquence (et donc de l'introduction de fonctionnalités nouvelles) sans affecter la topologie globale de la molécule. La prédictibilité structurale rend ainsi possible un ajustement précis de la position des fonctions qui collaborent à la liaison du/des réactifs et à la stabilisation de l'ET. Plusieurs revues retracent les avancées récentes de ce domaine [9]. Mentionnons deux stratégies permettant de créer, autour d'une structure secondaire, de véritables sites actifs: le site actif peut être localisé à l'extrémité de la chaîne principale ou résulter d'un positionnement adéquat des chaînes latérales (figure 1).

Le premier cas de figure fait écho aux résultats de Julià et Colonna et généralise le concept initialement mis en évidence avec les PLL à d'autres familles d'oligomères pseudo-peptidiques. La structure secondaire en hélice est le plus souvent organisée autour d'un réseau hautement polarisé de liaisons hydrogène impliquant les résidus successifs à l'exception de ceux sur les extrémités. Il en résulte que 3 à 4 protons amidiques (NH) sont libres d'établir des interactions électrostatiques supramoléculaires et de stabiliser une charge négative pouvant se développer au cours d'une réaction. Au sein d'une enzyme, on parlerait de « trou oxyanion ». Ainsi l'équipe de Smith [10] a montré qu'en dépit de caractéristiques structurales différentes des PLL, les  $\beta^3$ -peptides étaient capables de catalyser l'époxydation de chalcones avec une énantiosélectivité allant jusqu'à 85 % (figure 2a-b). Du fait de l'inversion du sens du réseau de liaison hydrogène, la fonction de catalyse n'est ici plus portée par l'extrémité N-terminale mais par les deux derniers résidus en C-terminal dont les protons amidiques ne sont pas engagés dans le réseau de liaisons hydrogène. Plus récemment, Guichard [11] a utilisé un foldamère de type oligourée pour organiser en 3 dimensions un « vrai » site actif pour des réactions d'addition de nitro-Michael entre le malonate de diéthyle et le  $\beta$ -*trans*-nitrostyrène (figure 2c-d).

La seconde stratégie pour concevoir un foldamère catalytique consiste à tirer profit de la prédictibilité conformationnelle pour assurer un positionnement tridimensionnel précis d'une série de chaînes latérales réactives. C'est dans ce cadre qu'au sein de l'Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM, Montpellier), nous avons exploré ces dernières années le potentiel d'une classe d'acides  $\gamma$ -aminés hétérocycliques construits autour d'un noyau thiazole, appelés ATC (acide 4-amino(méthyl)-1,3-thiazole-5-carboxylique). Par la contrainte imposée par l'hétérocycle, les oligomères d'ATCs adoptent une structure en hélice, résultat de l'établissement d'un réseau de liaisons hydrogène particulièrement stable entre les résidus  $i$  et  $i+2$ . Ces  $\gamma$ -peptides peuvent être facilement fonctionnalisés et la structure hélicoïdale reste indépendante de la nature des chaînes latérales (figure 3a-b) [12]. Parmi d'autres applications, nous nous sommes intéressés dans un programme collaboratif entre l'IBMM et l'Institut Charles Gerhardt (ICGM, Montpellier), à leur utilisation comme plateforme pour une catalyse de type énamine. Après avoir établi l'efficacité d'un ATC possédant deux fonctions clés (une pyrrolidine et un carboxylate) sur la réaction d'addition de nitro-Michael de la cyclohexanone et du  $\beta$ -*trans*-nitrostyrène, nous avons pu montrer que son incorporation au sein d'un

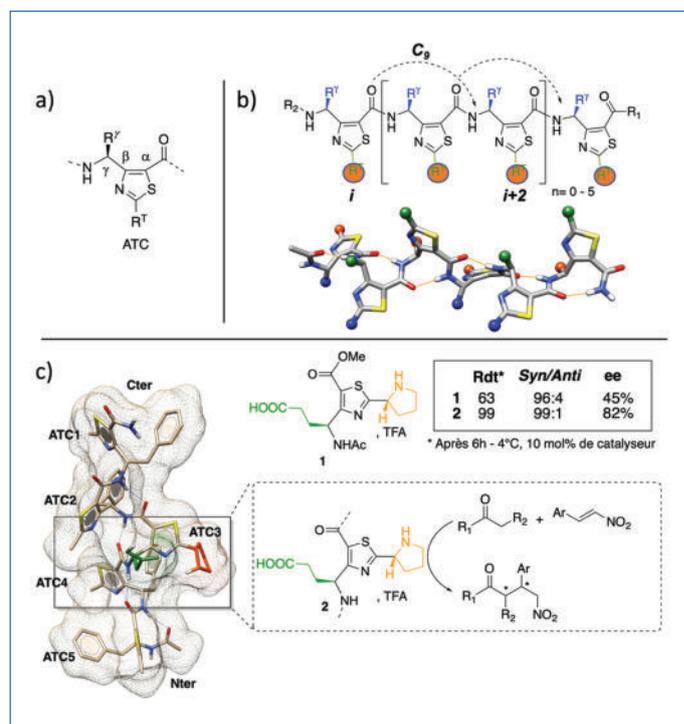


Figure 3 - Foldamères d'ATC comme plateforme de catalyse énamine. a) Structure générale d'un monomère d'ATC. b) Structure canonique des oligomères d'ATC. c) Après avoir établi l'efficacité du monomère 1 dans la réaction d'addition de nitro-Michael, son incorporation au sein d'un oligomère 2 (structure déterminée par RMN) a permis d'améliorer à la fois la cinétique et la sélectivité de la réaction.

oligomère permettait à la fois d'accroître la cinétique de la réaction (environ 30 %) mais aussi l'induction asymétrique (*syn/anti* = 99:1 ; ee = 82 % vs *syn/anti* = 96:4 ; ee = 45 % pour le monomère), soulignant ainsi l'impact de la structuration du microenvironnement sur la catalyse (figure 3c) [13]. Néanmoins, même si nous avons montré l'importance des deux fonctions réactives dans les propriétés de catalyse, il n'est pas évident que le foldamère participe, au-delà de la formation d'un intermédiaire énamine à partir de la cyclohexanone, à l'activation du second partenaire de la réaction, le  $\beta$ -*trans*-nitrostyrène.

Deux exemples illustrent les avancées récentes sur la question de l'activation coopérative et synergique des réactifs. En 2017, Michaelis *et al.* ont décrit une stratégie originale pour accéder à une plateforme peptidique bifonctionnelle efficace pour promouvoir des réactions de Diels-Alder énantiosélectives [14]. Le design repose sur un contrôle conformationnel strict de la séquence, assuré par la présence d'un acide aminé hélicogène, l'acide 2-aminobutyrique ou Aib. Cette prédictibilité et stabilité conformationnelle assurent la proximité spatiale des deux fonctions de catalyse, *i.e.* une imidazolone permettant l'activation sous forme d'une énamine du crotonaldéhyde, et une thiourée qui sert de site de coordination et d'activation pour le second partenaire de la réaction (un dérivé du buta-1,3-diène-1-ylcarbamate) (figure 4a). Il en résulte une accélération substantielle de la transformation avec seulement 0.001 mol% de catalyseur, et un turn-over de 28 000  $s^{-1}$ . Suivant le même concept de « Foldamer-templated catalysis », le groupe de Gellman a décrit en 2018 une plateforme originale permettant une double activation énamine / iminium pour réaliser des réactions d'aldolisation croisée [15]. La conception repose ici sur l'utilisation d'un foldamère pseudo-peptidique alternant  $\alpha$  et  $\beta$  aminoacides dont la structure

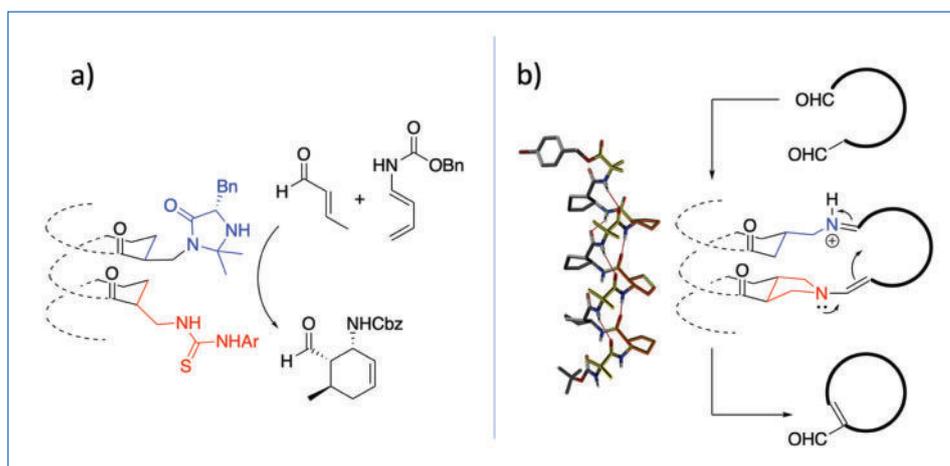


Figure 4 - Exemples de coopérativité médiée par les chaînes latérales. a) Catalyse coopérative pour la cycloaddition de Diels-Alder [14]. b) Double activation enamine / iminium pour la condensation intramoléculaire de bis-aldéhydes. Le foldamère induit un effet chaperon autorisant des réactions de macrocyclisation [16].

hélicoïdale a permis de concevoir une dyade catalytique. Disposées à proximité l'une de l'autre au sein de la même face de l'édifice, les deux fonctions de catalyse (une pyrrolidine et une amine primaire) permettent d'activer les aldéhydes de manière double, à la fois sous la forme d'une énamine nucléophile et sous la forme d'un iminium électrophile (figure 4b). Dans ce dernier exemple, au-delà de favoriser la condensation aldolique, il est montré que la disposition spatiale de la dyade permet également, en pré-organisant l'ET, de surmonter le coût entropique des réactions de macrocyclisation, autrement impossible à effectuer avec d'autres systèmes de catalyse [16]. Si le foldamère a été utilisé à des fins originales de chaperon moléculaire, l'environnement asymétrique n'a toutefois pas été mis à profit pour traiter de transformations énantiosélectives et il reste un espace de recherche pour affiner à la fois les modèles conformationnels et les capacités d'induction de chiralité.

En deux décennies, les progrès dans le domaine des foldamères sont impressionnants. Initialement centrés sur la question du contrôle conformationnel, de nouveaux axes de réflexion dans les domaines des sciences de la vie et des matériaux ont rapidement émergé. Depuis quelques années, il apparaît que ces objets moléculaires dont les tailles sont intermédiaires entre celles des petites molécules et des protéines, pourraient constituer des approches originales pour le développement de nouvelles générations de catalyseurs bio-inspirés. Même si les efficacités sont encore loin de celles que l'on observe avec les enzymes, les récents travaux dans ce domaine démontrent le potentiel de ces approches. Leur prédictibilité topologique permet de construire sur une base rationnelle de véritables sites de liaison et de catalyse pour un nombre toujours plus grand de transformations chimiques.

[1] S. Wu, R. Snajdrova, J. Moore, K. Baldenius, U. Bornscheuer, Biocatalysis: enzymatic synthesis for industrial applications, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, *60*, p. 88-119.  
 [2] B. Sandoval, T. Hyster, Emerging strategies for expanding the toolbox of enzymes in biocatalysis, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2020**, *55*, p. 45-51.  
 [3] A. Metrano, A. Chinn, C. Shugrue, E. Stone, B. Kim, S. Miller, Asymmetric catalysis mediated by synthetic peptides, version 2.0: expansion of scope and mechanisms, *Chem. Rev.*, **2020**, *120*, p. 11479-615.

[4] a) B. Lewandowski, H. Wennemers, Asymmetric catalysis with short-chain peptides, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2014**, *22*, p. 40-46; b) H. Wennemers, Asymmetric catalysis with peptides, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, p. 12036-41.

[5] a) S. Juliá *et al.*, Synthetic enzymes. Part 2. Catalytic asymmetric epoxidation by means of polyamino-acids in a triphase system, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1982**, p. 1317-24; b) S. Juliá, J. Masana, J.C. Vega, "Synthetic enzymes". Highly stereoselective epoxidation of chalcone in a triphasic toluene-water-poly[(S)-alanine] system, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1980**, *19*, p. 929-931.

[6] a) G. Carrea, S. Colonna, A.D. Meek, G. Ottolina, S.M. Roberts, Kinetics of chalcone oxidation by peroxide anion catalysed by poly-l-leucine, *Chem. Commun.*, **2004**, p. 1412-13; b) G. Carrea *et al.*, Polyamino acids as synthetic enzymes: mechanism, applications and relevance to prebiotic catalysis, *Trends Biotechnol.*, **2005**, *23*, p. 507-513.

[7] A. Berkessel, N. Gasch, K. Glaubitz, C. Koch, Highly enantioselective enone epoxidation catalyzed by short

solid phase-bound peptides: dominant role of peptide helicity, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, p. 3839-42.

[8] a) D.J. Hill, M.J. Mio, R.B. Prince, T.S. Hughes, J.S. Moore, A field guide to foldamers, *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, p. 3893-12; b) G. Guichard, I. Huc, Synthetic foldamers, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, p. 5933-41; c) S. Hecht, I. Huc, *Foldamers: Structure, Properties and Applications*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, Weinheim, **2007**.

[9] a) B. Legrand, J. Aguesseau-Kondrotas, M. Simon, L.T. Maillard, Catalytic foldamers: when the structure guides the function, *Catalysts*, **2020**, *10*, 700; b) Z.C. Girvin, S. H. Gellman, Foldamer catalysis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, *142*, p. 17211-23.

[10] P.E. Coffey, K.H. Drauz, S.M. Roberts, J. Skidmore, J.A. Smith, beta-peptides as catalysts: poly-beta-leucine as a catalyst for the Julia-Colonna asymmetric epoxidation of enones, *Chem. Commun.*, **2001**, p. 2330-31.

[11] D. Becart *et al.*, Helical oligo-peptide foldamers as powerful hydrogen bonding catalysts for enantioselective C-C bond-forming reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, p. 12524-532.

[12] a) L. Mathieu *et al.*, Helical oligomers of thiazole-based gamma-amino acids: synthesis and structural studies, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, p. 6006-10; b) C. Bonnel *et al.*, FT-IR and NMR structural markers for thiazole-based gamma-peptide foldamers, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, p. 8664-69.

[13] J. Aguesseau-Kondrotas *et al.*, Prospect of thiazole-based gamma-peptide foldamers in enamine catalysis: exploration of the nitro-michael addition, *Chem. Eur. J.*, **2019**, *25*, p. 7396-01.

[14] M.J. Kinghorn *et al.*, Proximity-induced reactivity and product selectivity with a rationally designed bifunctional peptide catalyst, *ACS Catal.*, **2017**, *7*, p. 7704-08.

[15] Z.C. Girvin, S.H. Gellman, Exploration of diverse reactive diad geometries for bifunctional catalysis via foldamer backbone variation, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, p. 12476-483.

[16] Z.C. Girvin, M.K. Andrews, X. Liu, S.H. Gellman, Foldamer-templated catalysis of macrocycle formation, *Science*, **2019**, *366*, p. 1528-31.

**Ludovic T. MAILLARD**<sup>1\*</sup>, maître de conférence,  
**Baptiste LEGRAND**<sup>1</sup>, ingénieur de recherche et  
**Renata Marcia de FIGUEIREDO**<sup>2</sup>, chargée de recherche.

<sup>1</sup>Institut des Biomolécules Max Mousseron, UMR 5247,  
 CNRS-UM-ENSCM, Montpellier.

<sup>2</sup>Institut Charles Gerhardt Montpellier, UMR 5253,  
 CNRS-UM-ENSCM, Montpellier.

\*ludovic.maillard@umontpellier.fr