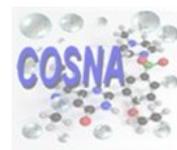




REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID – TLEMCCEN

THÈSE LMD

Présentée à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

DOCTORAT

Spécialité: Chimie bio-organique et thérapeutique

Par :

Mlle LAZOUNI Imane

Sur le thème

Synthèse de Mimes de Peptides à Motif Oxazolidine et Oxazolidinone

Soutenue publiquement le 26/10/2022 à Tlemcen devant le jury composé de :

Mr MOSTEFA KARA Bachir	Professeur	Université de Tlemcen	Président
Mr ATMANI Abdelkrim	Professeur	Université de Tlemcen	Examinateur
Mr DATOUSSAID Yazid	Maitre de Conférences A	ESSAT	Examinateur
Mme ARDISSON Janick	Professeur	Université de Paris	Examinatrice
Mme PERARD-VIRET Joëlle	Chargé de recherche CNRS, HDR	Université de Paris	Invitée
Mme DRICI Wassila	Professeur	Université de Tlemcen	Directrice de thèse

*Laboratoire Chimie Organique, Substances Naturelles et Analyses
BP 119, 13000 Tlemcen - Algérie*

DEDICACE

Je dédie ce modeste travail

A la mémoire de Mes grands-parents paternels et mon grand-père maternel, paix à leur âme.

C'est avec respect et gratitude que je tiens à exprimer toute ma reconnaissance et ma sympathie

A mes parents,

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour vous.

Pour m'avoir toujours entourée de tendresse et d'affection,

Merci pour tant de patience, de confiance, générosité et de force. Trouvez dans ce travail le fruit de vos indéfectibles efforts et qu'il puisse récompenser votre patience. Puisse Dieu vous accorder santé et longévité.

A mon frère Mohammed Réda, mon exemplaire dans la vie

Qui m'a soutenue, rassurée et aidée,

Et m'a apporté des touches d'humour et de complicité,

J'implore Allah de te réserver un avenir meilleur

Merci de former une famille unie, aimante, qui m'a toujours soutenu et encouragé.

A ma très chère grand-mère,

Puisse Dieu tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et Bonheur.

.

A toute ma grande famille sans exception, oncles, tantes, cousins et cousines ...

Imane

REMERCIEMENTS

Avant tout, nous remercions Dieu le tout puissant, le Miséricordieux, de nous a donné le courage, la force, la santé et la persistance.

Mes remerciements à la Direction générale de la recherche scientifique et le développement technologique à laquelle s'adresse ma profonde gratitude.

Je remercie ma directrice de thèse Madame DRICI Wassila enseignante au département de chimie à l'université Abou Bekr Belkaid pour l'honneur qu'elle m'a fait en dirigeant ce travail, pour ses aides, ses conseils et sa patience tout au long de l'élaboration de mes recherches doctorales.

J'ai eu la chance et le plaisir d'effectuer ce travail de recherche au sein du laboratoire de chimie organique, substances naturelles et analyse (COSNA) de la faculté des sciences de Tlemcen (Abou Bekr Belkaid) sous la direction de Messieurs les professeurs KAJIMA MULENGI Joseph, ARRAR Zoheir et DJABOU Nassim, qu'ils retrouvent ici l'expression de mes remerciements les plus chaleureux et les plus sincères pour leur aide, leur patience et leurs précieux conseils.

Je remercie, Monsieur B. MOSTEFA KARA qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse.

J'adresse également mes remerciements à Messieurs A. ATMANI, Y. Datousaid, ainsi qu'à Madame J. ARDISSON et Madame J. PERARD-VIRET, d'avoir accepté de juger ce travail.

Que mes vifs remerciements aillent à Madame Janick ARDISSON pour m'avoir permis de réaliser une partie de mon travail au sein de son laboratoire Synthèse et Méthode à la faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de l'Université Paris Descartes.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance et mes sincères remerciements à Joëlle PERARD pour la confiance qu'elle m'a accordée, pour les nombreux conseils et idées toujours renouvelés et pour sa bonne humeur contagieuse.

Des remerciements particuliers vont à Monsieur Karim HAMMAD qui m'a généreusement appris l'utilisation de la RMN au cours de mon stage, pour les conseils pratiques et pour tous les créneaux qu'il m'a concédé.

Un grand merci à l'équipe du Laboratoire Synthèse et Méthode à la faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de l'Université Paris Descartes dans son ensemble, au sein de laquelle je me suis rapidement sentie intégrée, en particulier Madame Florence et Madame Annabelle pour leur aide et disponibilité.

Je tiens à témoigner toute ma reconnaissance à Monsieur GHALEM Said directeur du laboratoire de recherche LASNABIO de la faculté des sciences de Tlemcen (UABT) pour avoir généreusement ouvert les porte de son laboratoire et à Madame HASSANI- ABDELLI Imane pour son aide dans la réalisation de la partie modélisation.

Mes remerciements vont de même à Messieurs BELYAGOUBI Larbi et HABI Salim pour leur aide si précieux à réaliser la partie de l'activité biologique et leur disponibilité

Je témoigne mon profond respect et toute ma gratitude à Monsieur Djamel BENDIABDELLAH, pour son aide, sa patience et les conseils qu'il m'a donnés.

Il serait vain de citer tous les enseignants ayant participé à ma formation. Je dis merci.

Je voudrais exprimer ma reconnaissance envers mes collègues BENOMARI. FZ, BENYOUCEF. F qui m'ont apporté leur soutien moral et intellectuel tout au long de ma démarche.

Je remercie mes amis Imène, Nadjiya, Samia, Nawel, Ikram, Amina et Wafaa qui ont toujours été là pour moi. Leur soutien inconditionnel et leurs encouragements ont été d'une grande aide.

Je remercie mes très chers parents, qui ont toujours été là pour moi pour leur soutien constant et leur confiance. Je remercie mon très cher frère Mohammed Réda, pour ses encouragements et son soutien inestimable.

Enfin, que tous ceux qui, de loin ou de près, ont participé à la réalisation de ce travail trouvent ici l'expression de ma sincère gratitude.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS.....	i
LISTE DES FIGURES.....	ii
LISTE DES TABLEAUX.....	iv
LISTE DES SCHEMAS.....	v
INTRODUCTION GENERALE.....	1
CHAPITRE (1) :ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE.....	6
1. Introduction	6
2. Intérêt biologique des peptides	6
2.1. Peptides digestifs.....	6
2.2. Peptides antimicrobiens PAMs	7
2.3. Peptides antifongiques	9
2.4. Neuropeptides	9
2.5. Peptide antioxydant	10
2.6. Peptides anti-cancers.....	10
2.7. Autres activités pharmacologiques.....	12
3. Peptides naturels et synthétiques.....	13
3.1. Structure primaire	13
3.2. Structure secondaire.....	13
3.3. Structure tertiaire.....	15
3.4. Structure quaternaire	15
4. Synthèse des peptides	16
4.1. Synthèse en phase liquide	16
4.2. Synthèse peptidique en phase solide	20
5. Dérivés de peptides.....	23
5.1. Les isostères	23
5.2. Les peptidomimétiques	24
CHAPITRE (2) :SYNTHESE DE PEPTIDOMIMETIQUES A MOTIF OXAZOLIDINONE	33
1. Introduction	33
2. Intérêt biologique.....	33
2.1. Effet antimicrobien.....	34
2.2. Effet sur le système cardiovasculaire	36
2.3. Effet sur le système respiratoire	36

2.4.	Effet immunomodulateur	36
2.5.	Effet sur le système nerveux (action sur les troubles de l'humeur)	37
2.6.	Autres effets	37
3.	Synthèse de l'oxazolidinone	38
3.1.	A partir des amino-alcools	38
3.2.	A partir des amino-acides.....	41
3.3.	A partir de peptides	43
3.4.	A partir d'amines	44
3.5.	A partir d'époxyde	44
3.6.	A partir de l'aziridine	45
3.7.	Autres méthodes.....	46
4.	Travail réalisé	47
4.1.	Synthèse de l'oxazolidinone en utilisant le carbonate de diéthyle.....	47
4.2.	Synthèse de l'oxazolidinone avec le chloroformiate d'éthyle	48
4.3.	Synthèse de l'oxazolidinone avec le phosgène.....	52
4.4.	Synthèse de l'oxazolidinone avec le chlorure de thionyle.....	53
5.	Synthèse des γ -lactames- α , β -insaturés, autres dérivés à motif hétérocyclique	56
6.	Conclusion	60
CHAPITRE (3) : SYNTHÈSE DE PEPTIDOMIMÉTIQUES A MOTIF OXAZOLIDINE		61
1.	Introduction	61
2.	Intérêt biologique des dérivés de l'oxazolidine.....	62
2.1.	Effet anti-tumoral et antibiotique	62
2.2.	Effet sur le système cardiovasculaire	64
2.3.	Ligands et récepteurs.....	64
2.4.	Pro-drogue.....	65
2.5.	Effet phytoprotecteur	65
3.	Méthode de synthèse de l'oxazolidine	66
3.1.	Synthèse de Garner	66
3.2.	Condensation des amino alcools avec les composés carbonyles	67
3.3.	Réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire avec les ylures	69
4.	Travail réalisé	71
4.1.	Synthèse de l'oxazolidine à partir du <i>N</i> -boc sérine	72
4.2.	Synthèse de l'oxazolidine à partir de l'ester méthylique de la sérine	75
5.	Conclusion	88

CHAPITRE (4): EVALUATION DE L'ACTIVITE BIOLOGIQUE	89
1. Introduction	89
2. Méthode de diffusion des disques sur milieu solide.....	89
2.1. Définition	89
2.2. Evaluation de l'activité biologique des γ -lactame- α , β -insaturés	90
2.3. Evaluation de l'activité biologique des oxazolidin-2-ones.....	92
3. Etude théorique.....	93
3.1. Introduction.....	93
3.2. Définition de l'enzyme.....	93
3.3. Préparation de l'enzyme.....	94
3.4. Docking moléculaire	94
4. Conclusion.....	101
CONCLUSION GENERALE.....	102
PARTIE EXPERIMENTALE.....	105
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	128

LISTE DES ABREVIATIONS

PAMs : Peptides antimicrobiens

ENK : Enképhaline opioïde endogène

LNH : Lymphome non hodgkinien

SPPS : Synthèse peptidique en phase solide

Boc : Tert-butyloxycarbonyle

TFA : Acide trifluoroacétique

Fmoc : 9- fluorényl méthoxycarbonyle

MBHA : p-méthoxybenzhydramine

ICBF : Chloroformiate d'isobutyle

EDC : N-éthyle-N'-(3- diméthylaminopropyle) carbodiimide

DCC : Dicyclohexylcarbodiimide

HOBt : Hydroxybenzotriazole

FDA : Food and Drug Administration

CETP : Protéine de transfert du cholestérol estérifié

DSC : N,N'-Disuccinimidyl carbonate

DIPEA : N, N-diisopropyléthylamine

DMF : N,N-Diméthylformamide

DCM : Dichlorométhane

THF : Tétrahydrofurane

BSA : Bis(triméthylsilyl)acétamide

DMAP : 4-diméthylaminopyridine

RGD : Arginine, Glycine et acide Aspartique

CMI : Concentration minimale inhibitrice

CMB : Concentration minimale bactéricide

PDB : Protein Data Bank

PS : Pantothénate synthétase

MOE : Molecular Operating Environment

BOP : (Benzotriazol-1 yloxy)-tris(diméthylamino)phosphonium

PyBOP : Hexafluorophosphate de (benzotriazol-1 yloxy)tris(pyrrolidino)phosphonium

PAM : 4-hydroxyméthylphénylacétamidométhyl

Pd₂(dba)₃ : Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0)

AA-OMe: Ester méthylique d'acide aminé

NMM: N-méthyl morpholine

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Exemple de peptide naturel.....	1
Figure 2. Isostère de peptide	2
Figure 3. Peptidomimétique à intérêt biologique	3
Figure 4. Peptide d'intérêt biologique.....	3
Figure 5. Peptides digestifs	7
Figure 6. Discodermine A	7
Figure 7. Peptides antimicrobiens PAMs	8
Figure 8. Aciculitine.....	9
Figure 9. Neuropeptides	10
Figure 10. Carnosine	10
Figure 11. Peptides anti-cancers.....	11
Figure 12. Vasopressine	12
Figure 13. Dysinosine	12
Figure 14. Structure primaire des peptides.....	13
Figure 15. Hélice- α en spirale (A), dans un fragment peptidique (B).....	14
Figure 16. (A) Structure feuillet β parallèle, (B) Structure feuillet β antiparallèle	14
Figure 17. Structure tertiaire des peptides.....	15
Figure 18. Structure quaternaire des peptides	15
Figure 19. Niveaux de structuration des peptides.....	18
Figure 20. Structure du DCC et du DCU	19
Figure 21. Structure de l'EDC	19
Figure 22. Structure de l'Hydroxybenzotriazole (HOBt)	28
Figure 23. Exemples de sels de phosphonium.....	19
Figure 24. Exemples de quelques agents de chloration.....	29
Figure 25. Murépavadine	29
Figure 26. Brilacidine.....	29
Figure 27. Lifitegrast.....	29
Figure 28. Tirofiban	29
Figure 29. Captopril	29
Figure 30. Molibresib.....	33

Figure 31. Indinavir.....	33
Figure 32. Siméprévir.....	34
Figure 33. Macimorelin.....	34
Figure 34. Icatibant.....	35
Figure 35. Différents types d'oxazolidinone.....	36
Figure 36. Structure du 1,3-oxazolidin-2-one.....	37
Figure 37. Structure du Linézolide.....	37
Figure 38. Les premiers dérivés de Linézolide.....	38
Figure 39. Autres dérivés antibiotiques.....	35
Figure 40. Dérivés anticoagulant.....	36
Figure 41. Dérivé à activité anti-inflammatoire.....	36
Figure 42. (-) – Cytosazone.....	36
Figure 43. Dérivé antidépresseur.....	37
Figure 44. Exemples des relaxants musculaires.....	37
Figure 45. Autres dérivés des oxazolidin-2-ones.....	38
Figure 46. Composé 12b	95
Figure 47. Synthèse de l'oxazolidine et dérivés.....	61
Figure 48. Structure du ligand.....	62
Figure 49. Oxazolidines antimicrobiennes et antitumorales.....	64
Figure 50. Structure du densiflorine.....	64
Figure 51. Fumaria densiflora.....	64
Figure 52. Structure de ligands-opioïdes.....	65
Figure 53. Phényléphrine oxazolidine.....	65
Figure 54. Dérivés du 3-dichloroacétyloxazolidine.....	66
Figure 55. NOE du composé 20b	87
Figure 56. Structure de 2x3f (image avant et après traitement).....	94
Figure 57. Diagrammes des interactions (2x3f-oxazolidinone).....	95
Figure 58. Diagrammes des interactions (2x3f-oxazolidine-NO ₂).....	97
Figure 59. Diagrammes des interactions (2x3f-oxazolidine-Cl).....	98
Figure 60. Diagrammes des interactions (2x3f- γ -lactame- α,β -insaturés).....	100

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Analyses spectrales des différents dipeptides obtenus	50
Tableau 2. Produit (6d)	51
Tableau 3. Produit (7d)	53
Tableau 4. Oxazolidinones obtenus	54
Tableau 5. Analyses spectrales des oxazolidinones obtenus.....	55
Tableau 6. Propriétés des γ -lactames α,β -insaturés synthétisés	58
Tableau 7. Oxazolidines antimicrobiennes et antitumorales	62
Tableau 8. Paramètres modifiés de la réaction de condensation	74
Tableau 9. Produit de l'acétylation	78
Tableau 10. Dérivés acétals (14) et (15)	79
Tableau 11. Oxazolidines (16) et (17).....	80
Tableau 12. Produits (18) et (19)	81
Tableau 13. Produits 20a-d	83
Tableau 14. Résultats de la spectrométrie de masse et pouvoir rotatoire de 20a-d	83
Tableau 15. Produits 21a-d	84
Tableau 16. Résultats de la spectrométrie de masse et pouvoir rotatoire de 21a-d	85
Tableau 17. Diamètre des zones d'inhibition (mm) des γ -lactame- α, β -insaturés	90
Tableau 18. CMI ($\mu\text{g}/\text{mL}$) γ -lactame- α, β -insaturés	92
Tableau 19. Bilan énergétique des différents complexes (2x3f-oxazolidinone) Kcal/mol.....	94
Tableau 20. Bilan énergétique des différents complexes (2x3f-nitrooxazolidine) Kcal/mol	96
Tableau 21. Bilan énergétique des différents complexes (2x3f-chlorooxazolidine) Kcal/mol	97
Tableau 22. Bilan énergétique des différents complexes (2x3f- γ -lactame) Kcal/mol.....	99

LISTE DES SCHEMAS

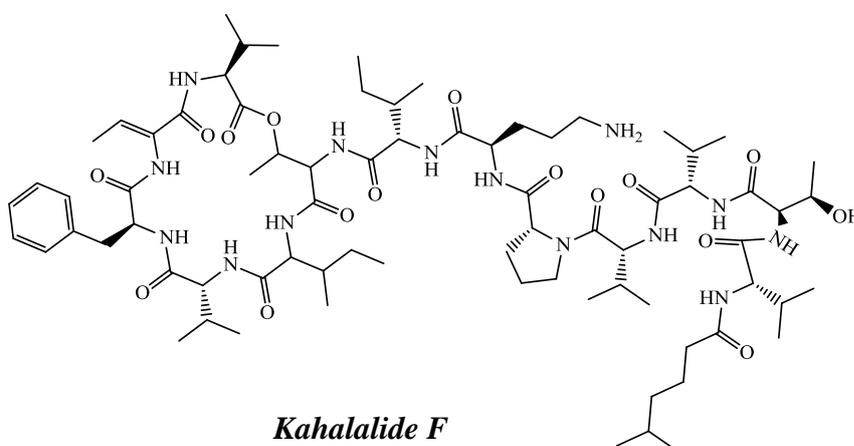
Schéma 1. Synthèse de peptidomimétiques à motif hétérocycliques.....	5
Schéma 2. Activation de la fonction acide carboxylique avec ICBF.....	17
Schéma 3. Préparation d'un chlorure d'acyle.....	20
Schéma 4. Préparation d'un fluorure d'acyle	20
Schéma 5. Synthèse à partir des amino-alcools et phosgène.....	38
Schéma 6. Synthèse des oxazolidin-2-ones par irradiations micro-onde.....	39
Schéma 7. Synthèse des oxazolidin-2-ones par chauffage	39
Schéma 8. Synthèse à partir des éthers vinyliques des amino alcools.....	39
Schéma 9. Synthèse d'oxazolidinone avec dioxyde de carbone sous pression	40
Schéma 10. Synthèse à partir des β -amino alcools et l'urée	40
Schéma 11. Synthèse à partir des β -amino alcools et le cyanate de potassium	41
Schéma 12. Synthèse à partir des amino alcools et triphosgène	41
Schéma 13. Réaction d'amino alcool avec Boc ₂ O-DMAP	41
Schéma 14. Préparation de l'oxazolidinone d'Evans.....	42
Schéma 15. Synthèse d'oxazolidinone à partir de l'ester méthylique de la phénylalanine.....	42
Schéma 16. Préparation de l'oxazolidinone par Bull et <i>al</i>	43
Schéma 17. Préparation de l'oxazolidinone à partir d'un peptide	43
Schéma 18. Autre exemple de synthèse de l'oxazolidinone à partir d'un peptide.....	43
Schéma 19. Synthèse d'une oxazolidinone à partir d'amine	44
Schéma 20. Synthèse à partir du glycidol.....	44
Schéma 21. Synthèse de l'oxazolidin-2-one à partir d'époxyde.....	45
Schéma 22. Synthèse à partir de 2-vinylaziridine	45
Schéma 23. Synthèse à partir du méthyl-aziridine	46
Schéma 24. Cyclisation selon trans-estérification	46
Schéma 25. Réaction entre carbamate, aldéhyde et alcyne	46
Schéma 26. Cycloaddition 1,3-dipolaire d'ylure d'azométhine et benzaldéhyde.....	47
Schéma 27. Synthèse à partir de l'ester méthylique de la sérine.....	48
Schéma 28. Synthèse à partir du <i>N</i> -boc sérine	49

Schéma 29. Réaction du couplage peptidique	49
Schéma 30. Déprotection de la fonction amine du peptide	51
Schéma 31. Déprotection de la fonction amine du peptide	52
Schéma 32. Synthèse de l'oxazolidinone avec le phosgène	52
Schéma 33. Synthèse de l'oxazolidinone avec le chlorure de thionyle	53
Schéma 34. Sites réactifs des γ -lactames α, β -insaturés	56
Schéma 35. Synthèse des γ -lactames α, β -insaturés.....	57
Schéma 36. Mécanisme de la condensation	58
Schéma 37. Substitution allylique asymétrique catalysée par le Pd	61
Schéma 38. Synthèse de Garner	67
Schéma 39. Condensation des amino alcools avec le benzaldéhyde	67
Schéma 40. Condensation des amino alcools avec un dérivé carbonyle	68
Schéma 41. Condensation du <i>N</i> -méthyl- <i>D</i> -glucamine avec un aldéhyde aromatique	68
Schéma 42. Cycloaddition d'un aldéhyde aliphatique avec <i>N</i> -(méthoxyméthyl)- <i>N</i> [(triméthylsilyl) méthyl]benzylamine	69
Schéma 43. Cycloaddition d'ylure d'azométhine non stabilisé sur le 4-nitrobenzaldéhyde.....	70
Schéma 44. Cycloaddition catalysée par $Zn(OTf)_2$ d'une aziridine avec la cétone.....	70
Schéma 45. Cycloaddition [3 + 2] d'un époxyde substitué avec une imine aromatique	71
Schéma 46. Cycloaddition [3+2] du <i>N</i> -tosyl-2-phénylaziridine avec un époxyde d'aryle.....	71
Schéma 47. Synthèse à partir du <i>N</i> - <i>boc</i> sérine	72
Schéma 48. Synthèse de l'oxazolidine en présence de la <i>N, N</i> -diisopropyléthylamine	73
Schéma 49. Réaction d'acétylation	74
Schéma 50. Transformation du sel trifluoro acétate en chlorhydrate	75
Schéma 51. Synthèse de l'oxazolidine à partir de l'ester méthylique de la sérine	76
Schéma 52. Synthèse du composé (12)	76
Schéma 53. Acétylation de l'ester méthylique de la sérine.....	77
Schéma 54. Conditions opératoires de la synthèse du composé (2)	77
Schéma 55. Synthèse des dérivés d'acétals.....	78
Schéma 56. Synthèse des oxazolidines.....	79
Schéma 57. Hydrolyse des oxazolidines	81
Schéma 64. Synthèse de peptidomimétiques à motif d'oxazolidines.....	82
Schéma 65. Schéma récapitulatif de la synthèse de peptidomimétiques à motif oxazolidine	87

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

Au cours des dernières décennies un grand nombre de peptides biologiquement actifs a été découvert et caractérisé. Les peptides naturels ont attiré une attention considérable suite à leur présence dans les processus biologiques des organismes vivants. Le nombre des peptides naturels utilisés comme agents thérapeutiques ne cesse d'augmenter. Ces peptides bioactifs trouvés dans différentes espèces de vertébrés et d'invertébrés interviennent dans un certain nombre de processus physiologiques conduisant ainsi à la protection de l'organisme contre les infections et le développement tumoral. La synthèse des analogues permet donc l'ouverture de plusieurs sujets de recherche dans l'obtention de molécules d'intérêt thérapeutique.



Kahalalide F (KF) est un médicament anti tumoral d'origine marine dérivé de la limace de mer *Elysia rufescens*, il a montré une puissante activité cytotoxique contre des lignées cellulaires humaines de cancer de la prostate et du sein. ⁽¹⁾

Figure 1. Exemple de peptide naturel

Les peptides représentent plus de la moitié du poids sec des cellules dans le monde vivant. Ce sont des substances organiques enchaînant des acides aminés comme sous-unités reliés entre eux par des liaisons covalentes connues sous le nom de liaisons amides ou également liaisons peptidiques. Elles sont formées par une réaction de condensation entre le groupement amine du premier acide aminé et le groupement acide carboxylique du deuxième.

Par ailleurs, il existe un grand nombre de peptides qui sont classés en fonction du nombre de résidus impliqués dans leur synthèse. Le nombre d'acides aminés qu'un peptide contient est indiqué par un préfixe : di, tri ou tétra peptide. Le terme «oligopeptides» ou «peptides de faible poids moléculaire» désigne des peptides de 10 résidus ou moins, tandis

que les «polypeptides» sont utilisés pour des chaînes de poids moléculaires supérieurs. Bien que le point de transition du polypeptide à la protéine ne soit pas bien défini, on considère que les protéines ont au moins 100 résidus (masse moléculaire > 10 000).⁽²⁾

L'utilisation des peptides en thérapie est encore un domaine dynamique dans la chimie thérapeutique et la découverte de médicaments. De nombreux dérivés ont été développés et caractérisés, dont on distingue les isostères de peptides. Ces derniers sont des molécules utilisées à des fins thérapeutiques. Le travail consiste à faire des modifications au niveau du squelette peptidique, telles que la substitution des acides aminés, la cyclisation et l'incorporation des hétérocycles. Ces modifications aident à moduler l'activité biologique et par conséquent peuvent surmonter de nombreuses limitations causées par les peptides parents, citons comme exemple l'aminoéthylène découvert par une collaboration Sunesis-Merck, un puissant inhibiteur de l'enzyme de clivage de la protéine précurseur de l'amyloïde.⁽³⁾

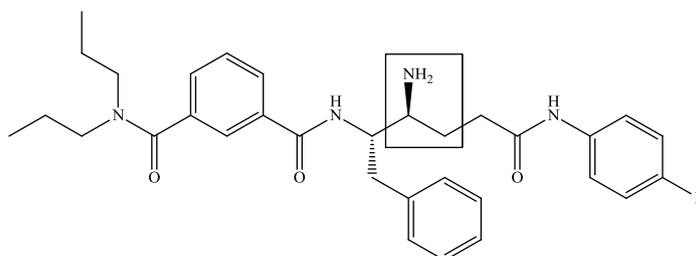
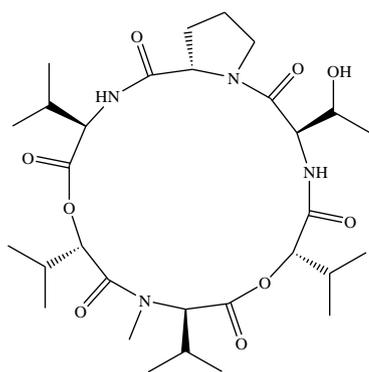


Figure 2. Isostère de peptide

D'autre part et afin d'améliorer la biodisponibilité des peptides, les peptidomimétiques ont été conçus et développés.^(4,5) Ce sont des outils puissants pour la génération de médicaments en raison de l'intérêt qu'ils présentent pour le développement de nouveaux dérivés de peptides bioactifs et de fragments de protéines. Ces dérivés sont conçus pour imiter un peptide avec des propriétés moléculaires ajustées afin d'améliorer l'activité biologique.⁽⁶⁾



Valcamycine T

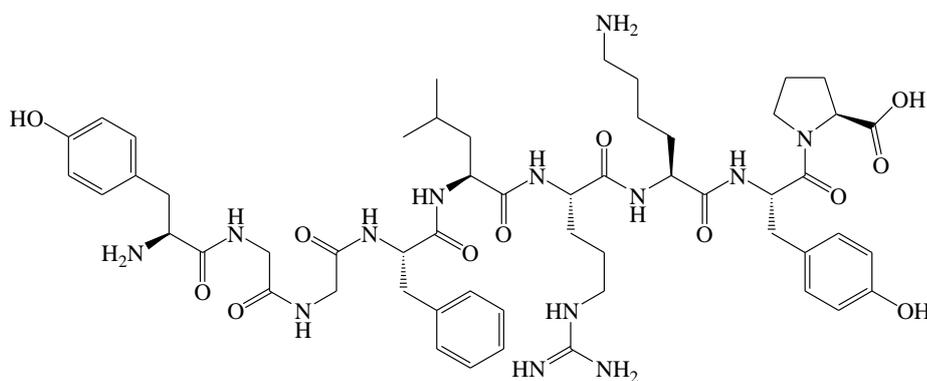
Un agent cytotoxique puissant contre diverses lignées cellulaires cancéreuses. Elle a été isolée d'*Amycolatopsis sp.*⁽⁷⁾



Amycolatopsis sp

Figure 3. Peptidomimétique à intérêt biologique

En effet, la synthèse des peptides est basée sur une méthode simple, elle consiste à réaliser des couplages entre des acide-aminés ou bien entre un acide aminé et un dérivé de ce dernier. Par ailleurs, les produits thérapeutiques de nature peptidique continuent de susciter un intérêt croissant de la part des industries pharmaceutiques. Ils représentent une famille de candidats puissants et spécifiques, peuvent être cités les peptides antimicrobiens (PAMs), qui ont la capacité d'éliminer une grande gamme de microorganismes pathogènes citons comme exemple de PAMs : l'endorphine, un neuropeptide qui joue le rôle d'un neuromédiateur.⁽⁸⁾



Endorphine

Figure 4. Peptide d'intérêt biologique

En nous appuyant sur les données décrites dans la littérature, nous avons cherché à préparer au laboratoire de nouvelles structures rigides de nature peptidiques avec des hétérocycles à cinq chaînons. Le but était de concevoir un résidu cyclique mimant la structure de la proline et par conséquent engendrer une pseudoproline avec une structure de type oxazolidine ou oxazolidinone.⁽⁹⁾

L'ensemble de nos travaux se subdivise en quatre chapitres :

Une première partie, **chapitre I**, est destinée à présenter les molécules de nature peptidique qui sont à l'origine de plusieurs processus biologiques et qui sont les cibles visées en thérapie humaine, puis à mettre en évidence quelques peptidomimétiques rencontrés dans la littérature en s'appuyant sur les stratégies de synthèse dans la chimie des peptides.

Dans la deuxième partie, **chapitre II**, une étude détaillée sur la synthèse des oxazolidinones a été développée afin d'expliquer la possibilité de formation de ces hétérocycles sur un squelette peptidique ou un fragment d'un acide aminé. Selon une approche simple et innovante, les mimes de peptides à motif oxazolidinone en utilisant différents amino acides ont été obtenus avec de bons rendements et une stéréochimie bien déterminée.

Ce chapitre présente aussi la synthèse et la caractérisation d'un analogue très utile en synthèse organique, les γ -lactames α , β -insaturés. Les acides aminés peuvent être transformés en une seule étape à un hétérocycle gamma lactamique α , β -insaturé, son incorporation dans les structures peptidiques, peut offrir plusieurs fonctionnalisations grâce à son intéressante réactivité. ^(10,11)

La troisième partie, **chapitre III**, présente les grandes réactions dans la synthèse des oxazolidines, un hétérocycle moins fréquent dans la littérature en comparant avec l'oxazolidinone. Dans cette partie, une nouvelle série de molécules a été obtenue en utilisant la sérine comme produit de départ selon une cyclisation intramoléculaire. Un seul diastéréoisomère a été obtenu et identifié par analyse spectrale pour cette famille de molécules.

Une quatrième partie, **chapitre IV**, est destinée pour décrire les divers résultats de l'évaluation de l'activité biologique et de la modélisation moléculaire des différents produits de synthèse.

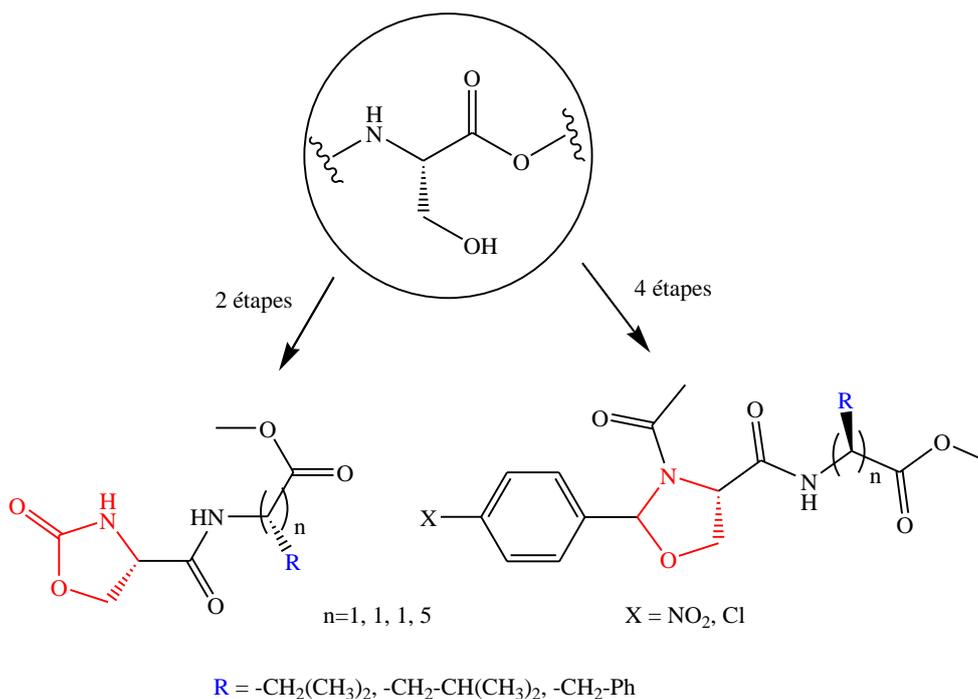


Schéma 1. Synthèse de peptidomimétiques à motif hétérocycliques

Enfin, un récapitulatif de l'ensemble des résultats permet d'apporter une conclusion à ces travaux de recherche et d'ouvrir de nouvelles perspectives portant sur l'intérêt des peptidomimétiques à motif hétérocyclique.

Les différents protocoles expérimentaux utilisés sont décrits dans la **partie expérimentale**.

CHAPITRE (1) : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre 1

Etude Bibliographique

1. Introduction

Les peptides sont majoritairement issus de la translation ribosomale des ARN messagers qui représentent l’empreinte des gènes. Ces peptides sont constitués de briques essentielles selon une polymérisation covalente des acides aminés qui comportent les groupes fonctionnels à l’origine de l’excellente affinité et sélectivité vis-à-vis de leur cible biologique.

En effet, les peptides sont présents dans tous les tissus et cellules des organismes, où ils participent à la plupart des processus biologiques (signalisation hormonale, neuro-modulateurs, inhibiteurs d’enzymes,...). Parmi les facteurs qui modulent l’activité du peptide au cours du temps, nous citons les enzymes de dégradation (endo- ou exo-protéases) qui les découpent en acides aminés élémentaires recyclés pour fabriquer de nouveaux peptides, ou bien les phénomènes d’élimination directe (voie rénale) ou enfin les autres transformations métaboliques.

2. Intérêt biologique des peptides

Les peptides autrefois négligés ont maintenant acquis une large reconnaissance dans le domaine de la thérapie et ont acquis une expansion assez importante sur le marché pharmaceutique. ^(12,13) Par ailleurs, ils possèdent une grande stabilité, et présentent ainsi une meilleure diffusion et distribution dans les organes en comparant aux anticorps et aux protéines en raison de leur faible poids moléculaire. Les peptides sont impliqués dans de nombreuses maladies, ils jouent ainsi un rôle important dans la santé humaine en affectant les systèmes : digestif, endocrinien, cardiovasculaire, immunitaire et nerveux.

2.1. Peptides digestifs

Les peptides gastro-intestinaux (GI) sont de petites molécules, généralement produits et sécrétés par les cellules endocrines intestinales, qui modulent les fonctions de divers tissus, notamment le cerveau, les organes digestifs par exemple, le foie et le pancréas, l’estomac et l’intestin. ⁽¹⁴⁾

Parmi ces peptides et comme exemple illustratif, la motiline une hormone gastro-intestinale constituée de 22 amino acides, elle a été découverte en 1972, son rôle est de contrôler la motilité gastro-intestinale. Une série d’études a montré sa pertinence dans le contrôle de la faim et la régulation de la prise alimentaire chez l’homme. ⁽¹⁵⁾

Un autre exemple la ghréline, hormone peptidique digestive est produite par la cellule endocrine gastrique de manière périphérique et à action centrale, elle a été découverte en 1999, elle se compose de 28 acides aminés, sa principale fonction est la stimulation de l'appétit et la régulation de l'apport alimentaire. ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

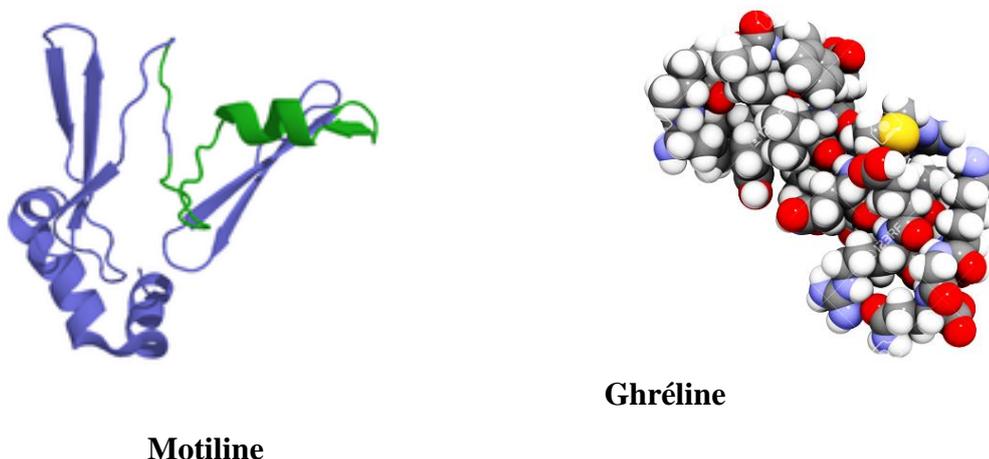


Figure 5. Peptides digestifs

2.2. Peptides antimicrobiens PAMs

Les peptides antimicrobiens constituent un groupe important et diversifié de molécules produites par de nombreux tissus et cellules dans une variété d'espèces de plantes et d'animaux. La découverte des PAMs remonte de 1922, quand Alexander Fleming a découvert le lysozyme humain dans la salive ^(19,20) quant au premier peptide antimicrobien a été caractérisé à partir d'une éponge appelée la discodermine A, isolée de *Discodermia kiiensis* collectée dans l'archipel d'Izu. ⁽²¹⁻²⁴⁾

Les peptides antimicrobiens représentent une diversité considérable. Ils sont caractérisés par une petite taille, rapport élevé d'acides aminés cationiques et une action membranolytique. ^(25,26)

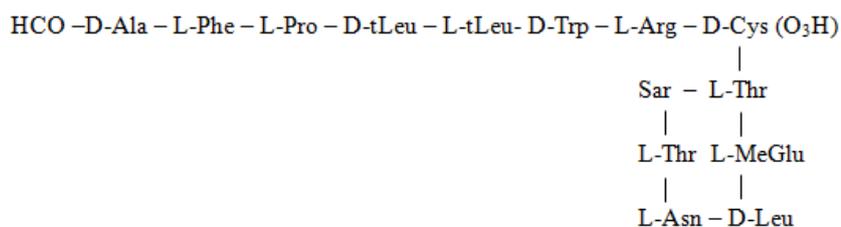
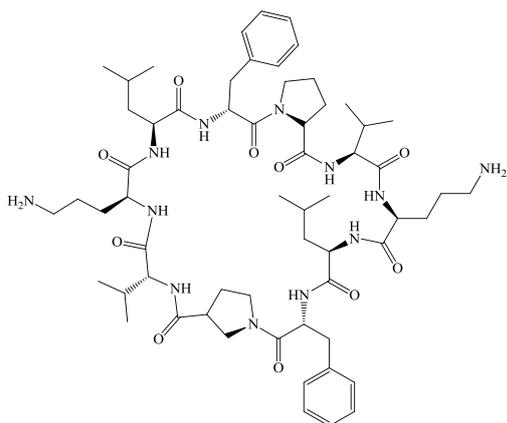


Figure 6. Discodermine A

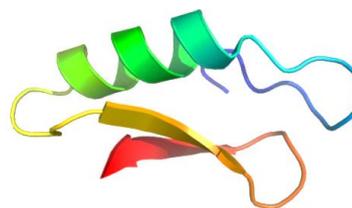
Les peptides antimicrobiens de plusieurs sources différentes jouent un rôle protecteur contre les agents pathogènes en agissant par divers mécanismes. La plectasine est un antibiotique peptidique constitué de 40 résidus d'acides aminés, elle a été isolée d'un champignon de *Pseudoplectania nigrella* active contre les bactéries à Gram positif. ⁽²⁷⁾

La gramicidine S est un cyclodécapeptide à caractère antibiotique qui a été isolée en 1942 d'une bactérie *Aneurinibacillus migulanus*, elle inhibe la croissance d'une variété de souches bactériennes à Gram positif et à Gram négatif. ^(28,29)

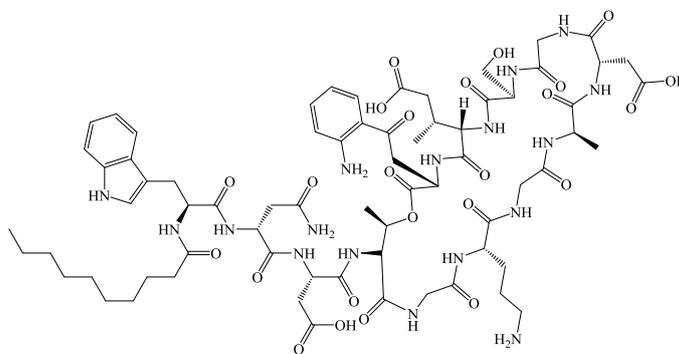
La daptomycine est également un antibiotique lipopeptidique cyclique produit en fournissant de l'acide décanoïque aux milieux de croissance de *Streptomyces roseosporus* pendant la fermentation. Elle a été approuvée par la FDA en 2003 ⁽³⁰⁾ pour le traitement des infections compliquées de la peau et des structures cutanées (cSSSI), et présente une activité contre les pathogènes Gram-positifs, elle a été utilisée aussi comme option de traitement pour les infections pédiatriques, y compris la méningite, la septicémie ^(31,32) et les infections des voies urinaires causées par l'Entérocoque résistant à la vancomycine. ⁽³³⁻³⁵⁾



Gramicidine S



Plectasine



Daptomycine

Figure 7. Peptides antimicrobiens PAMs

2.3. Peptides antifongiques

Les peptides antifongiques ont fait l'objet de peu d'études en comparaison avec les peptides antibactériens. ⁽³⁶⁾ Les peptides antifongiques regroupent l'ensemble de molécules ayant une action sur les levures et les moisissures. Parmi ces peptides, l'Aciculitine qui représente le premier glycopeptidolipide obtenu à partir d'une source marine, c'est un peptide cyclique antifongique isolé d'une éponge marine de lithistidique *Aciculites orientalis*. ⁽³⁷⁾

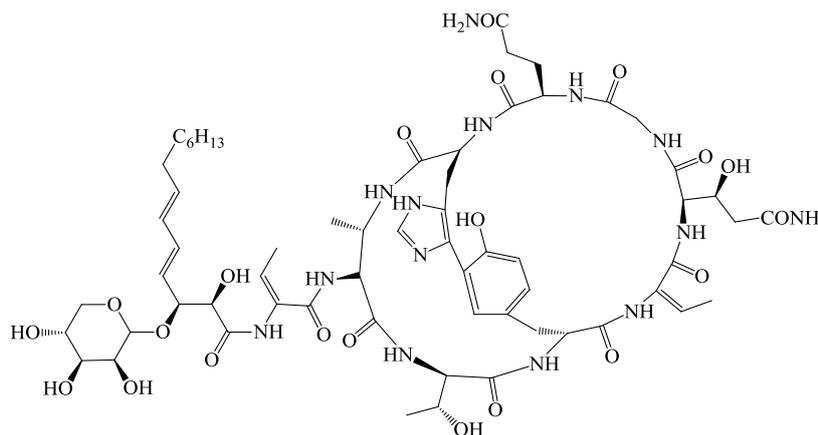


Figure 8. Aciculitine

2.4. Neuropeptides

Les neuropeptides sont des molécules de signalisation neuronales qui agissent dans le système nerveux central en tant qu'hormones messagères, neurotransmetteurs ou neuromodulateurs. ^(38,39) Parmi ces molécules, nous citons, l'encéphaline ou enképhaline opioïde endogène (ENK) est un neurotransmetteur qui fait partie des neuropeptides libéré par certains neurones lors de sensations douloureuses. ^(40,41)

La substance P est un neuropeptide composé de 11 acides aminés, fait partie de la famille des neuropeptides de la tachykinine. La fonction la plus connue de la substance P est celle d'un neurotransmetteur et d'un modulateur de la perception de la douleur. ⁽⁴²⁾

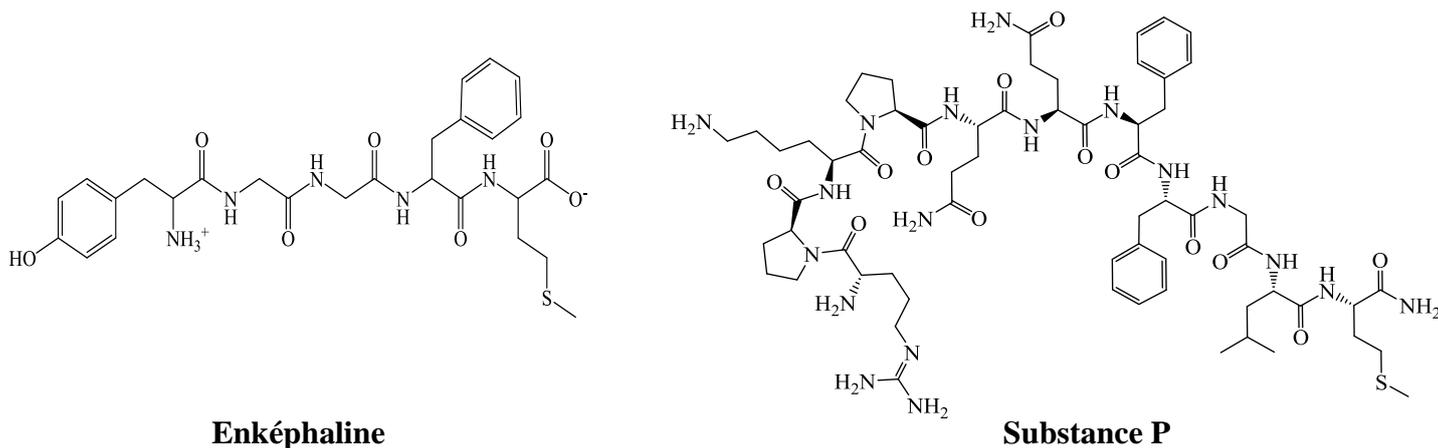


Figure 9. Neuropeptides

2.5. Peptide antioxydant

Un antioxydant est une molécule qui sert à empêcher l'oxydation en neutralisant des substances qui causent des dommages cellulaires appelées les radicaux libres. ⁽⁴³⁾ Pour se protéger de leurs effets toxiques, l'organisme a développé des systèmes de défense antioxydants composés d'enzymes ⁽⁴³⁾ comme la carnosine ; c'est un dipeptide naturel contenant de l'histidine découvert en Russie en 1900. ⁽⁴⁴⁾ Il se trouve dans plusieurs tissus, en particulier dans le muscle squelettique. Il est rapporté que ce composé possède des actions antioxydantes dont elle est capable de piéger les radicaux libres responsables du vieillissement prématuré. ⁽⁴⁴⁾

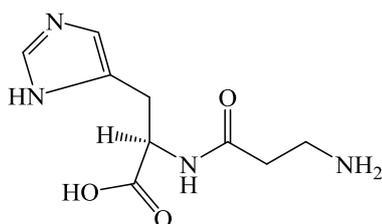


Figure 10. Carnosine

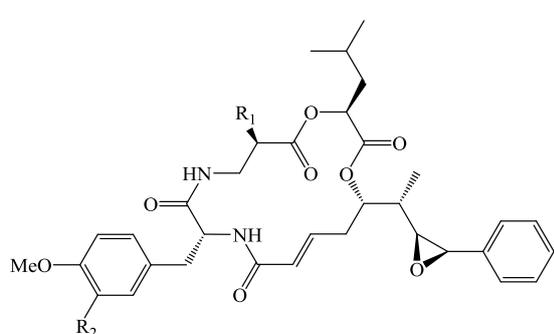
2.6. Peptides anti-cancers

La maladie du cancer survient lorsque les changements cellulaires provoquent la croissance et la division incontrôlées des cellules. Les peptides anticancéreux inhibent la croissance de certaines lignées cellulaires cancéreuses en agissant sur plusieurs cibles intra ou extracellulaires. Parmi les peptides anti-cancers qui ont été décrit dans la littérature, la dolastatine 10, un pentapeptide linéaire, a été isolée à partir d'extraits de lièvre de mer *Dolabella auriculari*. Elle a été isolée directement à partir d'une cyanobactérie alimentaire, l'espèce *Symploca*. ^(36, 45-47) La dolastatine 10 possède un caractère antiprolifératif très

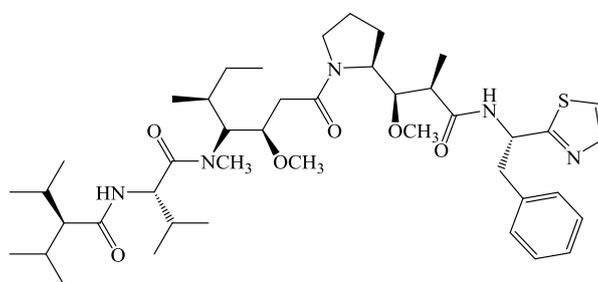
puissant^(48,49), cette molécule peut cibler aussi les cellules du poumon, du sein et des cellules leucémiques.

La cryptophycine fait partie d'une famille de puissants antimitotiques isolé au début des années 1990 des deux *Nostoc sp.* ATCC 5378988⁽⁵⁰⁾ et *N. sp.* GSV 224.89.⁽⁵¹⁾ Ils sont actifs contre un certain nombre de lignées cellulaires cancéreuses.⁽⁵²⁻⁵⁶⁾

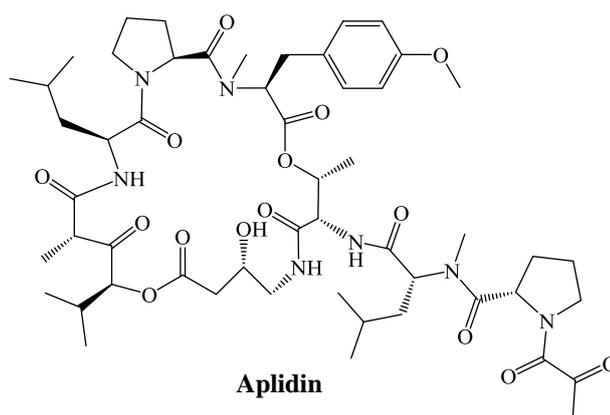
De plus, la plitidepsine est également un anti-cancer commercialisé sous le nom d'Aplidin® par Pharma Mar SA pour le traitement potentiel d'une variété de cancers, y compris le lymphome non hodgkinien (LNH), le cancer du poumon, la leucémie, cancers gastrique et de la prostate.⁽⁵⁷⁾ Cette substance a été isolée d'une éponge nommée Tunicien *Aplidium Albicans*.⁽³⁶⁾



Cryptophycine **A** : R₁= Me, R₂=Cl
 B : R₁= Me, R₂= H



Dolastatine 10



Aplidin

Figure 11. Peptides anti-cancers

2.7. Autres activités pharmacologiques

La vasopressine est une hormone endogène puissante composée de neuf acides aminés, elle a principalement un effet antidiurétique, qui diminue la sécrétion d'urine, responsable de la régulation de l'osmolalité et du volume plasmatique, cette substance est devenue un composant potentiel en tant qu'agent vasopresseur dans le traitement de l'arrêt cardiaque et des états de choc sévères. ⁽⁵⁸⁾

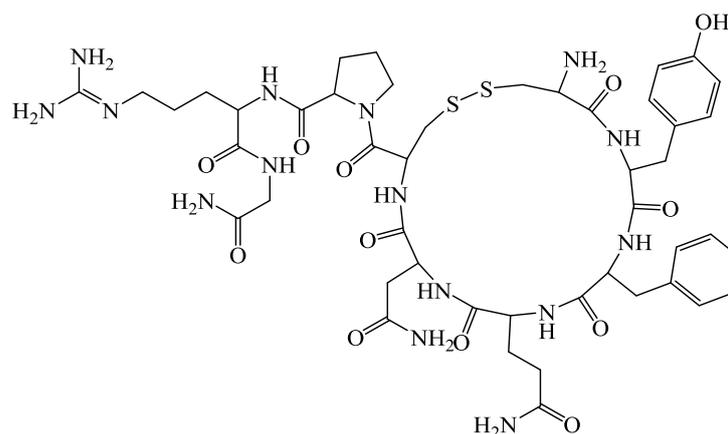


Figure 12. Vasopressine

La dysinosine A est un produit naturel qui a été isolé à partir d'une nouvelle espèce d'éponge de la famille des *Dysideidae* trouvés près de l'île Lizard, dans le nord du Queensland, en Australie. La dysinosine A est un antithrombotique et un puissant inhibiteur du facteur VIIa qui est un facteur de la coagulation sanguine et un inhibiteur de la sérine protéase thrombine. ^(59,60)

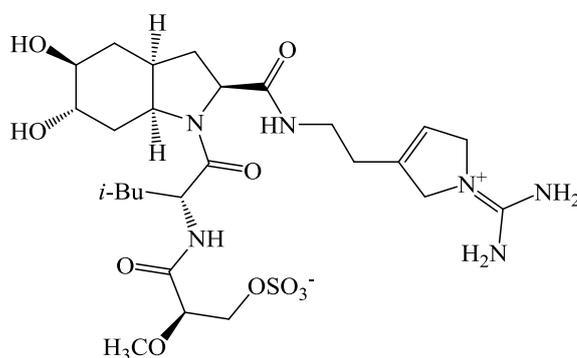


Figure 13. Dysinosine

3. Peptides naturels et synthétiques

La structure principale d'un peptide est la liaison entre les acides aminés individuels qui sont joints de manière covalente par des liaisons peptidiques.

L'enchaînement des acides aminés qui constituent les peptides se caractérise par un repliement dans des structures tridimensionnelles caractéristiques très complexes. Afin d'adapter une structure stable, le peptide passe par quatre niveaux de structuration nommés ainsi structures primaire, secondaire, tertiaire et quaternaire. ⁽⁶¹⁾

3.1. Structure primaire

Elle est caractérisée par un enchaînement des acides aminés constitutifs du peptide, reliés par des liaisons peptidiques qui s'établissent entre la fonction acide carboxylique d'un acide aminé et la fonction amine portée par un autre aminoacide.

Il existe deux conformères autour de la liaison peptidique (la liaison amide) en configuration cis (angle= 0°) et en configuration trans (angle= 180°). ⁽⁶¹⁾

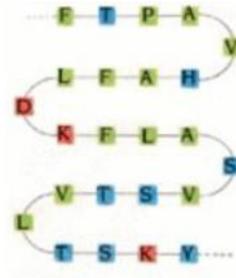


Figure 14. Structure primaire des peptides

3.2. Structure secondaire

Elle désigne un repliement local de la chaîne principale des acides aminés c'est-à-dire l'arrangement spatial de la chaîne peptidique. Il existe deux types : l'hélice α et le feuillet β , deux structures les plus fondamentales trouvées dans les peptides découvertes par Pauling et ses collaborateurs au milieu du XX^{ème} siècle. ⁽⁶²⁻⁶⁴⁾

3.2.1. Hélice α

L'hélice- α est la structure la plus abondante trouvée dans les peptides, cette conformation existe lorsque la chaîne principale du peptide adopte un repliement hélicoïdal, elle joue un rôle important dans la détermination de la structure globale des protéines et de leurs fonctions.

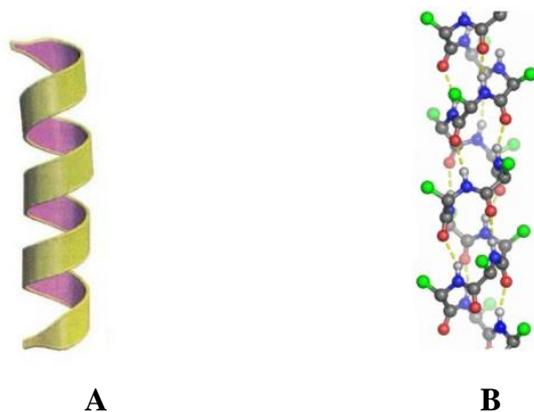


Figure 15. Hélice- α en spirale (A), dans un fragment peptidique (B) ^(61,65)

La stabilité de l'hélice est expliquée par la formation de liaisons hydrogènes parallèles à l'axe de l'hélice, entre le groupement carbonyle $-\text{CO}$ d'un résidu (**i**) et le groupement amide $-\text{NH}$ d'un résidu (**i+4**) avec une distance optimale de 2,72 Å entre les atomes du squelette d'oxygène et d'azote liés par un **H** à l'extérieur de l'hélice, ce qui minimise les encombrements stériques. ^(61,66)

3.2.2. Feuillet β

Les feuillets β sont des structures secondaires constituées de brins polypeptidiques étendus, un brin β seul n'est pas stable donc la stabilité est assurée par un réseau de liaisons hydrogènes inter-brins et sont largement présents dans les peptides. Selon la combinaison des deux brins, il existe deux types de feuillets β : ⁽⁶¹⁾

- Feuillet β parallèle : les deux brins possèdent la même orientation
- Feuillet β antiparallèle : les deux brins sont opposés.
-

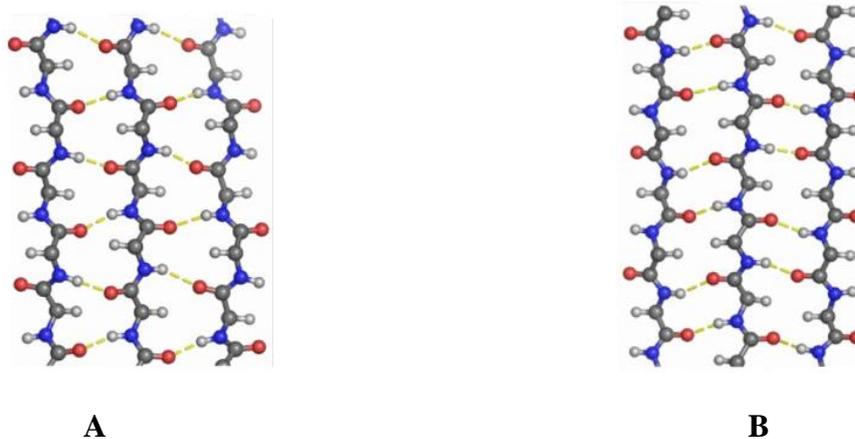


Figure 16. (A) Structure feuillet β parallèle, (B) Structure feuillet β antiparallèle ⁽⁶⁵⁾

3.3. Structure tertiaire

La structure tertiaire des peptides est la disposition tridimensionnelle globale de tous les atomes. Toutes les structures secondaires qui composent le peptide s'organisent dans l'espace, au fur et à mesure que la longueur d'un polypeptide s'allonge, il se replie pour être plus ordonné. La fonction du peptide est liée à sa structure tridimensionnelle.

Dans la structure tertiaire des interactions faibles se créent entre les groupes R des acides aminés qui composent le peptide. Les interactions du groupe R qui contribuent à la structure tertiaire comprennent les liaisons hydrogène, les liaisons ioniques et les interactions dipôle-dipôle essentiellement, toute la gamme des liaisons non covalentes. ⁽⁶⁷⁾



Figure 17. Structure tertiaire des peptides

3.4. Structure quaternaire

De nombreuses protéines sont constituées d'une seule chaîne polypeptidique et n'ont que trois niveaux de structure.

La structure quaternaire résulte de l'association de plusieurs chaînes peptidiques identiques ou non pour donner un complexe stable et actif, également appelées sous-unités. La structure quaternaire des protéines fait référence à la disposition de ces sous-unités dans des complexes tridimensionnels.

En général, les mêmes types d'interactions qui contribuent à la structure tertiaire, principalement des interactions faibles telles que la liaison hydrogène, maintiennent également les sous-unités ensemble pour donner une structure quaternaire. ⁽⁶⁷⁾

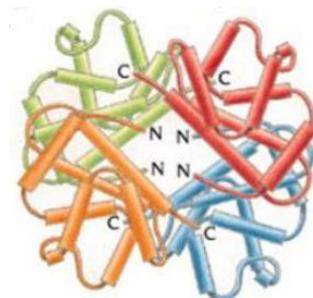


Figure 18. Structure quaternaire des peptides ⁽⁶¹⁾

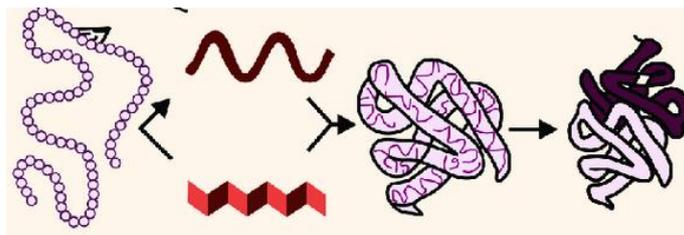


Figure 19. Niveaux de structuration des peptides ⁽⁶⁸⁾

4. Synthèse des peptides

Les peptides sont des molécules d'une importance capitale dans les domaines de la santé et de la nutrition. Plusieurs techniques pour leur production sont maintenant disponibles, parmi lesquelles la synthèse chimique en phase liquide et en phase solide qui sont particulièrement pertinentes. ⁽⁶⁹⁾

La structure d'un peptide, y compris la taille, les caractéristiques de solubilité, la fonctionnalité de la chaîne latérale, le potentiel de racémisation doivent tous être pris en considération. La première synthèse de peptides a été tentée par Théodore Curtius en 1882. ⁽⁷⁰⁾ Il a fabriqué un dipeptide Bz-Gly-Gly, en mélangeant du chlorure de benzoyle et le sel d'argent de la glycine.

L'ester éthylique d'éthoxycarbonylglycylglycine a été synthétisé par Emil Fischer. Le groupe éthoxycarbonyle a ensuite servi de base au développement de groupements protecteurs pour les groupes amino par Bergmann et Zervas en 1932. ⁽⁷¹⁾ Cette découverte a permis d'éviter la racémisation des acides aminés dans les couplages peptidiques.

4.1. Synthèse en phase liquide

4.1.1. Définition

Cette technique est la méthode classique utilisée dans la synthèse des peptides, elle est amplement décrite dans plusieurs ouvrages et revues.

Les réactions de couplage peptidique sont en général réalisées à partir des acides aminés dont les fonctions réactives non impliquées dans le couplage sont protégées. Afin d'éviter la formation de produits secondaires et pour limiter le problème de la racémisation pendant l'étape d'activation-couplage ; l'allongement de la chaîne peptidique du côté N-terminal est réalisé acide aminé par acide aminé, synthèse étape par étape. ⁽⁷²⁾

4.1.2. Principe

La synthèse des peptides en solution consiste à mettre en contact les acides aminés dans un solvant avec un agent de couplage, ce dernier va permettre d'activer chimiquement le brin que l'on veut condenser au niveau de l'extrémité C-terminale du premier acide aminé. L'addition nucléophile de l'amine du second acide aminé sur l'espèce réactive, suivie de l'élimination du groupement activant conduit à la formation de la liaison peptidique. ⁽⁷³⁾

4.1.3. Les agents du couplage peptidique

Les stratégies permettant l'activation de la fonction acide carboxylique lors du couplage sont limitées à la méthode des anhydrides mixtes, des carbodiimides, de sels de phosphonium et à la méthode des halogénures d'acide. ⁽⁷²⁾

4.1.3.1. Anhydrides mixtes

La méthode de couplage d'anhydride mixte utilisée dans la synthèse peptidique implique la réaction d'un acide aminé protégé avec un chloroformiate d'alkyle, dont le chloroformiate d'isobutyle (ICF) étant le plus utilisé, en présence d'une base d'amine tertiaire pour donner l'acide carboxylique mixte - anhydride d'acide carbonique. L'anhydride est ensuite mis à réagir avec un nucléophile, qui est un ester d'acide aminé, donnant le peptide protégé. ⁽⁷⁴⁾

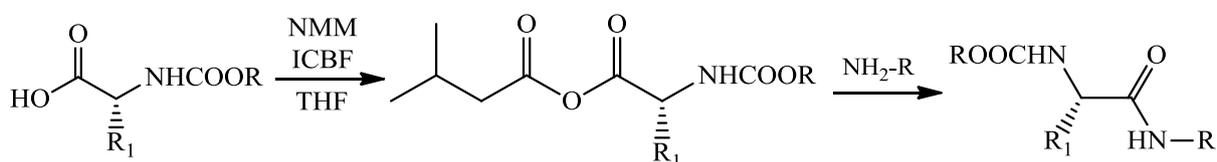


Schéma 2. Activation de la fonction acide carboxylique avec ICBF

4.1.3.2. Les carbodiimides

Les réactifs carbodiimides ont été largement utilisés dans la synthèse peptidique car ils sont raisonnablement accessibles.

Le Dicyclohexylcarbodiimide (DCC) a été signalé pour la première fois par Sheehan en 1955. La réaction d'un acide carboxylique protégé avec un carbodiimide implique une O-acylisourée, qui réagit avec le groupement amino pour donner l'amide correspondant, cependant son utilisation génère la formation du N, N-dicyclohexylurée (DCU) ; un sous-produit difficile à séparer du peptide. ^(72,75-76)

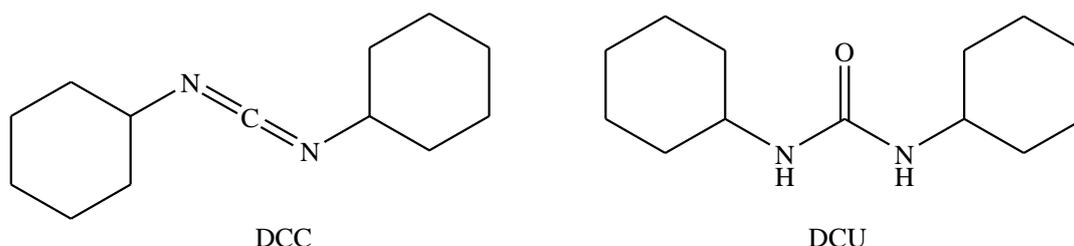


Figure 20. Structure du DCC et du DCU

En effet, autres agents de couplage plus efficaces peuvent être utilisés tel que le chlorhydrate de N-éthyle-N'-(3- diméthylaminopropyle) carbodiimide (EDCI ou EDC), car l'urée formée lors de la réaction est soluble dans l'eau. ⁽⁷⁷⁾

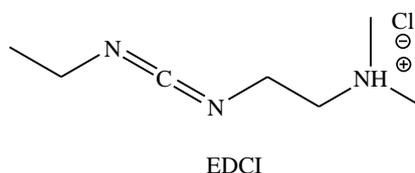


Figure 21. Structure de l'EDC

Afin de minimiser les réactions secondaires, des additifs ont été introduits tel que l'Hydroxybenzotriazole (HOBT), son rôle est de protonner la O-acylisourée, tout en empêchant les réactions intramoléculaires et augmenter ainsi l'efficacité du couplage peptidique vu qu'ils ont permis de diminuer le taux d'épimérisation. ⁽⁷⁷⁾

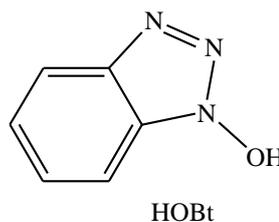


Figure 22. Structure de l'Hydroxybenzotriazole (HOBT)

4.1.3.3. Sels de phosphonium

Gawne et *al.* (1969) ⁽⁷⁸⁾ ont été les premiers à décrire l'utilisation de sels de phosphonium comme réactifs de couplage, ces espèces n'ont été largement adoptées qu'après les études approfondies de Castro et Dormoy (1973) ⁽⁷⁹⁾, Castro et *al.* (1975) ⁽⁸⁰⁾ et Coste et *al.* (1990) ⁽⁸¹⁾, qui ont décrit l'utilisation de l'hexafluorophosphate de (benzotriazol-1 yloxy)-

tris(diméthylamino)phosphonium (BOP) et de l'hexafluorophosphate de (benzotriazol-1-yloxy)tris(pyrrolidino)phosphonium (PyBOP).

Le réactif BOP a été utilisé dans de nombreuses synthèses car il est simple à manipuler et favorise un couplage rapide. Cependant, il produit de l'hexaméthylphosphorotriamide (HMPA), un sous-produit qui a été classé comme cancérigène potentiel pour l'homme. ⁽⁷⁶⁾ PyBOP est un bon substituant qui présente tous les avantages du réactif BOP et donne des sous-produits moins nocifs. ⁽⁷⁶⁾

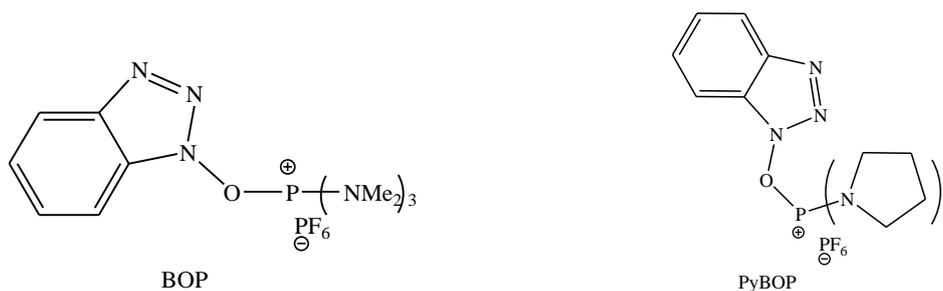


Figure 23. Exemples de sels de phosphonium

4.1.3.4. Halogénures d'acide

La technique des halogénures d'acide est fréquemment recommandée dans les réactions de couplage peptidique d'acides aminés extrêmement encombrés.

- Chlorures d'acide

La méthode du chlorure d'acide a été introduite pour la première fois dans la chimie des peptides par Fisher en 1903. ⁽⁸²⁾

La chloration des acides aminés a été réalisée avec divers réactifs de chloration, tels que le chlorure de pivaloyle, le chlorure de thionyle et le chlorure d'oxalyle, etc. ⁽⁷⁵⁾

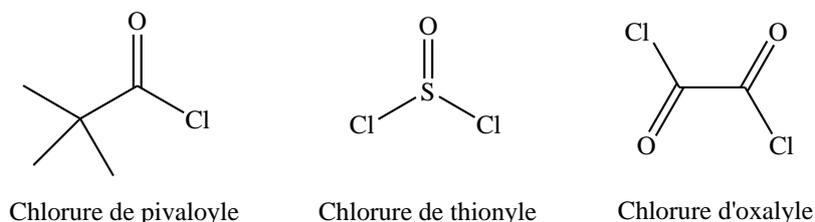


Figure 24. Exemples de quelques agents de chloration

Le chlorure de thionyle dans la pyridine est l'agent de chloration le plus utilisé parce qu'il permet de réaliser des couplages avec des acides aminés encombrés.

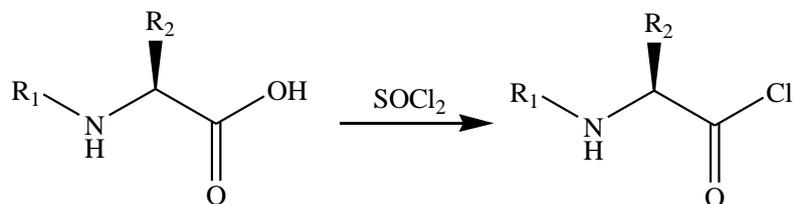


Schéma 3. Préparation d'un chlorure d'acyle

- **Fluorures d'acide**

Etant donné que les fluorures d'acides aminés ont montré une meilleure stabilité vis-à-vis des chlorures, plusieurs réactifs de fluoration acide ont été développés tel que les sels de hexafluorophosphate et le fluorure cyanurique, ce dernier convertit facilement les acides aminés en fluorures d'acides correspondants.

Pour les acides aminés stériquement encombrés, la méthode au fluorure d'acide a donné d'excellents rendements dans les réactions du couplage peptidique. De plus, la préparation des fluorures d'acides n'est pas soumise à la limitation des chlorures d'acides en cas de chaîne latérale protégée par des t-butyles. ^(75,83)

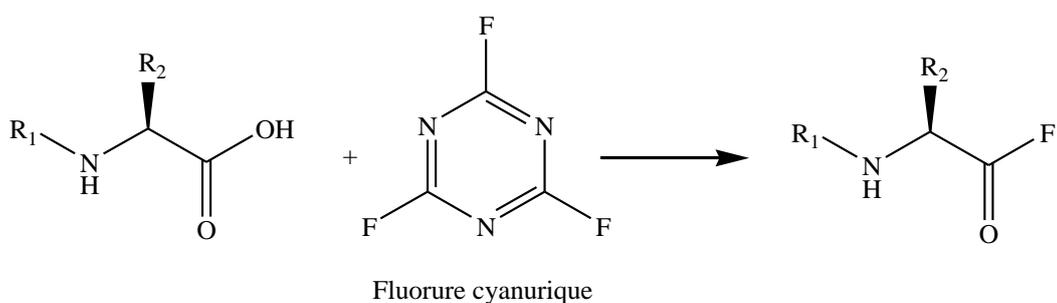


Schéma 4. Préparation d'un fluorure d'acyle

4.2. Synthèse peptidique en phase solide

4.2.1. Définition

La synthèse peptidique en phase solide (SPPS) a été introduite par Merrifield pour la première fois en 1963. ⁽⁸⁴⁾ Cette technologie a gagné en pertinence et des progrès significatifs ont été réalisés dans le développement de supports et de groupes protecteurs. ⁽⁸⁵⁾

Ces derniers ont contribué ainsi à l'avancement de la chimie organique en tant qu'outil puissant pour la recherche sur les protéines et les peptides.

4.2.2. Groupements protecteurs

La sélection des groupements protecteurs appropriés est très cruciale. En effet, ils doivent satisfaire à certaines exigences dans les conditions de réaction pendant tout le processus de synthèse mais également ils peuvent être éliminés efficacement dans des conditions douces. ⁽⁸⁶⁾

Les deux principales stratégies de protection développées dans la synthèse peptidique en phase solide sont connues : ⁽⁸⁷⁾

- ***t*-Boc/Benzyle**

Cette stratégie est la plus ancienne, elle est basée sur l'utilisation du couple *t*-Boc/benzyle, où le *t*-Boc est utilisé pour la protection du groupe amino et le benzyle pour les chaînes latérales de plusieurs acides aminés.

L'acide aminé protégé par *N*-Boc est attaché à la chaîne peptidique au cours de la synthèse, ensuite le groupe Boc (tert-butyloxycarbonyle) est déprotégé avec l'acide trifluoroacétique (TFA) pour que la fonction amine soit libre pour un autre couplage avec un autre acide aminé protégé par *N*-Boc. D'autres groupes fonctionnels sur les résidus d'acides aminés doivent également être protégés pendant la synthèse. ⁽⁶⁹⁾

Le traitement avec de l'acide fluorhydrique clive le produit final de la résine et aussi les groupes fonctionnels sur les résidus à la dernière étape. Cependant, cette stratégie présente un inconvénient majeur qui est l'utilisation de l'acide fluorhydrique, parce que ce réactif est un produit chimique très corrosif qui pourrait mettre en danger la santé humaine. ⁽⁸⁶⁾

- **Fmoc/*t*-Butyle**

Le groupe Fmoc (9-fluorényl méthoxycarbonyle) est utilisé pour la protection du groupe amino et le groupe tert-butyle pour les chaînes latérales de plusieurs acides aminés. ⁽⁸⁸⁾

Pour éviter les risques graves pour la santé, la stratégie Fmoc/*t*-Bu est utilisée comme alternative. Dans ce cas, l'extrémité N de chaque acide aminé impliqué dans les couplages à la chaîne peptidique en croissance est protégée par le groupe 9-fluorénylméthoxycarbonyle (Fmoc) au lieu du groupe Boc. Car le groupe Fmoc peut être déprotégé avec une base douce telle qu'une solution de pipéridine dans le DMF en quelques secondes. D'autres groupes

fonctionnels sur les résidus d'acides aminés sont protégés par un groupe *t*-butyle qui peut être facilement éliminé avec du TFA plutôt que de l'acide fluorhydrique. ⁽⁸⁶⁾

4.2.3. Support solide

Les supports solides doivent répondre à plusieurs exigences : les particules doivent être de taille conventionnelle et uniforme, facilement filtrables, chimiquement inertes et stables dans les conditions de synthèse. Aussi, hautement accessibles aux solvants permettant la pénétration des réactifs au sein de sa microstructure. Ils ne doivent pas interagir physiquement avec la chaîne peptidique au cours de synthèse. ⁽⁶⁹⁾

Plusieurs supports polymères sont maintenant disponibles qui peuvent être dérivés avec des groupes fonctionnels pour produire une liaison très stable avec le peptide au cours de synthèse. ⁽⁸⁹⁾ Comme exemples : ⁽⁶⁹⁾

- La *p*-méthoxybenzhydrylamine (MBHA), le 4-hydroxyméthylphénylacétamidométhyle (PAM) et l'hydroxyméthyle : représentent les résines fonctionnalisées utilisées pour le *t*-Boc/Bzl,
- Les résines fonctionnalisées 4-(2',4'-diméthoxyphényl-aminométhyl)-phénoxyéthylpolystyrène (Rink), le chlorure de 2-chlorotriptyl et le diphenyldiazométhane utilisées pour le Fmoc/*t*Bu.

4.2.4. Principe

Les chaînes d'acides aminés sont synthétisées partie par partie or le C-terminal du premier acide aminé est lié à la résine tandis que l'autre extrémité c'est-à-dire le N-terminal va réagir avec l'acide aminé suivant. Lors de chaque étape de l'allongement de la chaîne, le groupe amine terminal du deuxième acide aminé est protégé par des groupements Fmoc ou Boc comme décrit précédemment.

Après le couplage, le groupe protecteur sera éliminé par traitement avec l'acide trifluoroacétique (TFA) dans la stratégie *t*-Boc et avec la pipéridine dans la stratégie Fmoc. Ensuite l'acide aminé N-protégé est couplé à la chaîne peptidique déjà synthétisée liée à la résine, une fois couplé son groupe amine est déprotégé. ⁽⁹⁰⁾

Ce cycle de couplage-déprotection est répété jusqu'à ce que la séquence d'acides aminés souhaitée ait été synthétisée. Enfin, le complexe peptide-résine est clivé pour donner le peptide brut qui doit être purifié par diverses méthodes. ^(69,86)

5. Dérivés de peptides

Les peptides sont des cibles attrayant pour la découverte de médicaments car ils sont essentiels pratiquement à tous les processus biochimiques.⁽⁹¹⁾ Les peptides influencent de nombreux mécanismes physiologiques importants et contrôlent presque toutes les fonctions vitales chez l'homme, y compris la défense immunitaire, la digestion, le métabolisme, et la sensibilité à la douleur, ...etc.⁽⁹²⁾

Cependant, les attributs de puissance et de spécificité présentés par ces structures sont contrebalancés par des faiblesses intrinsèques qui entravent leur utilisation clinique, en particulier :⁽⁹³⁾

- Stabilité limitée vis-à-vis de la protéolyse, entraînant de courtes demi-vies dans le tractus gastro-intestinal et dans le sérum.
- Une faible perméabilité à travers les barrières membranaires, de mauvaises propriétés d'absorption et de transport, en raison d'une masse moléculaire relativement élevée.
- Interaction avec plusieurs cibles, entraînant une mauvaise sélectivité.

Par ailleurs, les chercheurs ont accumulé une richesse de connaissances et d'expériences dans le développement de nouvelles stratégies afin de résoudre ces limitations inhérentes. Le principe consiste à modifier la structure du peptide en gardant toujours une similitude identifiable avec les peptides parents d'où la conception de nouvelles molécules dérivés de peptides. D'après la littérature on distingue :

5.1. Les isostères

Le terme isostère a été introduit pour la première fois par Irving Langmuir en 1919, il l'a défini comme étant des molécules qui devraient présenter des propriétés physico-chimiques similaires à la cible.^(94,95)

H. G. Grimm a développé cette définition au début des années 1920. Cette première hypothèse des isostères décrit la capacité de certains groupes chimiques à imiter d'autres groupements.^(96,97)

Sur la base de son application dans les systèmes biologiques, Harris Friedman a introduit le terme « isostère » en 1950 qui comprenait toutes molécules qui correspondent à une activité biologique similaire, agoniste ou antagoniste.⁽⁹⁸⁾

Aujourd'hui, la définition encore plus élargie des isostères introduite par Alfred Burger au début des années 1990 est utilisée. Les isostères sont des « composés ou groupes chimiques qui possèdent des formes et des volumes moléculaires presque égaux, approximativement la même distribution d'électrons. »^(99,100)

5.2. Les peptidomimétiques

5.2.1. Définition

Les premières définitions se concentrent plutôt sur de petits squelettes moléculaires, qui organisent leurs groupes fonctionnels dans un espace 3D analogue à la topologie de la conformation active d'un peptide.⁽¹⁰¹⁾ Appelés aussi pseudo-peptide, ce sont des petites molécules qui miment les propriétés bioactives du peptide⁽¹⁰²⁾

Ce sont des composés ayant des pharmacophores mimant la conformation en trois dimensions d'un peptide naturel. Ils gardent leurs affinités avec la cible biologique et produisent les mêmes effets biologiques que le composé parent.⁽¹⁰³⁾

Les définitions actuelles sont très larges, couvrant toutes les molécules, conçues pour imiter le potentiel d'interaction des peptides naturels.^(104,105)

5.2.2. Conception des peptidomimétiques

Il existe plusieurs approches conceptuellement différentes pour la génération de peptidomimétiques avec une stabilité et des propriétés pharmacodynamiques améliorées. Le choix de la stratégie de conception dépend des informations acquises du peptide ou protéine cible en termes de structure, séquence, fonction et caractéristiques.

Le développement d'un composé peptidomimétique à partir d'un peptide bioactif est lié à la compréhension des résidus clés du peptide parent,⁽¹⁰⁶⁾ commençant principalement par l'identification de la protéine cible et le récepteur biologique (ligand, peptide bioactif). Ensuite procéder à la recherche du segment bioactif le plus court avec l'utilisation des analogues peptidiques structurellement contraints jusqu'à l'établissement d'un pharmacophore. En fin, le criblage de banques de petites molécules respectant les propriétés du pharmacophore.⁽¹⁰⁷⁾

En effet, différentes approches synthétiques permettent l'optimisation des peptidomimétiques, donnant ainsi accès à des candidats thérapeutiques disponibles par voie orale et qui se résument dans les points suivants :

5.2.2.1. Modifications locales

La modification d'un peptide par des variations minimales à des positions spécifiques est l'approche la plus conservatrice et la stratégie réussie pour la conception de peptidomimétiques de première génération. Ces modifications sont limitées à des acides aminés uniques et sont réalisées en introduisant des isostères de la liaison peptidique, de chaînes latérales et de groupements chimiques ressemblant à des motifs dipeptidiques. ⁽⁶⁾

5.2.2.1.1. Isostères de liaison peptidique

Une approche générale en chimie peptidomimétique consiste à remplacer les liaisons peptidiques par des groupements appropriés, ces modifications peuvent affecter les caractéristiques chimiques de la liaison peptidique, spécifiquement liées au profil conformationnel et par conséquent l'affinité de liaison avec la protéine cible. Parmi les isostères de liaison amide qui ont été proposés on cite :

- **Thioamide**

Le thioamide est obtenu en remplaçant l'oxygène du groupe carbonyle par un atome de soufre. Le proton du groupe thioamide établit des interactions de liaison hydrogène plus fortes que le proton NH correspondant de la contrepartie amide. ^(108,109)

- **Alcènes**

Les isostères d'alcène sont caractérisés en remplaçant la liaison C-N par une liaison C=C dans le peptide, ce qui entraîne des différences marquées dans les propriétés électrostatiques entre les isostères d'alcène et l'amide correspondant ⁽¹¹⁰⁾. Le moment dipolaire d'un alcène isostère est bien inférieur à celui d'une liaison amide ⁽¹¹¹⁾, par conséquent, les interactions dipolaires impliquant les isostères d'alcène sont beaucoup plus faibles.

- **Triazole**

Le cycle triazole avec sa structure plane possède un profil de liaison hydrogène similaires à ceux des atomes d'azote et d'oxygène de la liaison amide, par conséquent cet hétérocycle peut améliorer la stabilité chimique globale dans les systèmes biologiques. ⁽⁶⁾

5.2.2.1.2. Isostères de la chaîne latérale

La modification des chaînes latérales d'acides aminés est une approche complémentaire pour les variations locales du peptide parent.

Plusieurs substituants des chaînes latérales basiques et acides ont été développés pour réduire ou améliorer la basicité et l'acidité des peptides afin de moduler leurs interactions ioniques fortes.

- **Isostères de guanidine dans les peptidomimétiques d'arginine**

De nombreuses enzymes présentent une préférence pour le résidu arginine qui se trouve dans de nombreux substrats naturels et dans les inhibiteurs synthétiques.

Le groupement guanidine hautement basique incorporé dans des inhibiteurs d'enzymes ou des antagonistes de récepteurs est souvent associé à une faible sélectivité et une faible biodisponibilité. Les mimétiques d'arginine sont conçus pour réduire la basicité afin d'améliorer la biodisponibilité orale. ⁽¹¹²⁾

- **Isostères de l'acide aspartique et de l'acide glutamique**

Un problème important dans la conception et la synthèse d'un peptidomimétique est lié au remplacement des groupes carboxyliques d'acides aminés comme l'acide aspartique et glutamique. Pour modifier l'acidité ou la lipophilie sans affecter le pKa, par exemple, les tétrazoles présentent des valeurs de pKa comparables à celles d'un acide carboxylique, tout en augmentant la lipophilie grâce au cycle aromatique. ⁽¹⁰⁵⁾

5.2.2.1.3. Isostères de dipeptide

Une modification locale d'intérêt pour le développement des peptidomimétiques et en particulier pour les inhibiteurs de protéase, est la substitution des dipeptides par des fragments moléculaires alternatifs, souvent cycliques, capables de mimer ce fragment sans la présence de la liaison amide. ⁽⁶⁾

Une approche très courante pour le développement des isostères dipeptidiques, à côté de l'introduction de fragments à une séquence dipeptidique, est la synthèse d'acides δ -aminés. Les acides δ -aminés sont des substituants isostériques des unités dipeptidiques, et leur application dans le domaine des peptidomimétiques a été largement rapportée. Des exemples pertinents d'acides δ -aminés comprennent des composés linéaires, cycliques et bicycliques ont été développés. ⁽¹⁰⁵⁾

5.2.2.2. Restrictions globales

Le peptide macrocyclique présente plusieurs avantages pour améliorer la qualité du composé bioactif en termes de biodisponibilité et de puissance, il se replie en une conformation bien définie, ce qui entraîne une sélectivité des récepteurs et une affinité de liaison plus élevées en réduisant les effets secondaires défavorables. ^(6,105)

Les stratégies de cyclisation peuvent être classées en quatre groupes différents : ⁽¹¹³⁾

- **Tête à queue** : en cyclisant les deux extrémités N- et C-terminales d'une structure peptidomimétique généralement par des réactions de lactamisations qui sont réalisées en haute dilution pour favoriser la réaction intramoléculaire.
- **Chaîne latérale à chaîne latérale** : en exploitant des groupes fonctionnels réactifs sur la chaîne latérale d'acides aminés. La cyclisation est obtenue entre des résidus basiques et d'acides aminés pour former une liaison amide. Par exemple des acides aminés de la cystéine sont utilisés pour le développement de peptidomimétiques cycliques grâce à des ponts disulfure entre les deux chaînes latérales.
- **Tête à chaîne latérale** : représente des cyclisations entre l'extrémité N-terminale et un groupe fonctionnel de la chaîne latérale d'un acide aminé.
- **Chaîne latérale à la queue** : dans ce cas, la cyclisation peut avoir lieu entre l'extrémité C-terminale et un groupe fonctionnel d'un acide aminé.

5.2.3. Intérêt biologique

Plusieurs composés peptidomimétiques ont déjà été approuvés en tant que médicaments, ou ils sont en phase d'essais cliniques avancés, avec une application dans le traitement de différentes pathologies, allant des maladies infectieuses au cancer et aux maladies rares. ⁽⁶⁾ citons comme exemples :

La murépvadine est le premier peptidomimétique membre d'une nouvelle classe d'antibiotiques. Il est en cours de développement comme thérapie par inhalation dans le traitement de l'infection respiratoire à *Pseudomonas aeruginosa*. Ce dérivé n'a pas d'action contre les autres bactéries à Gram négatif. ⁽¹¹⁴⁾

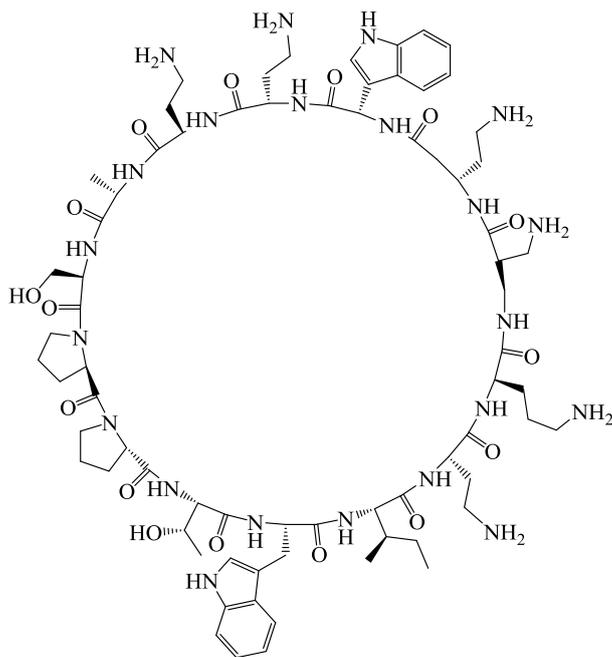


Figure 19. Murépvadine

La brilacidine, connue sous les noms de PMX30063, Radnor, est un nouveau anti-infectieux en cours de développement pour le traitement des infections oculaires. C'est un analogue non peptidique qui imite les propriétés structurales d'une défensine naturelle. Les défensines font partie du système immunitaire inné qui sert de première ligne de défense contre les microbes de la surface oculaire. La brilacidine agit principalement sur la membrane cellulaire bactérienne d'une manière similaire à la daptomycine. Elle présente un spectre large, couvrant des bactéries à Gram positif et négatif. ⁽¹¹⁵⁾

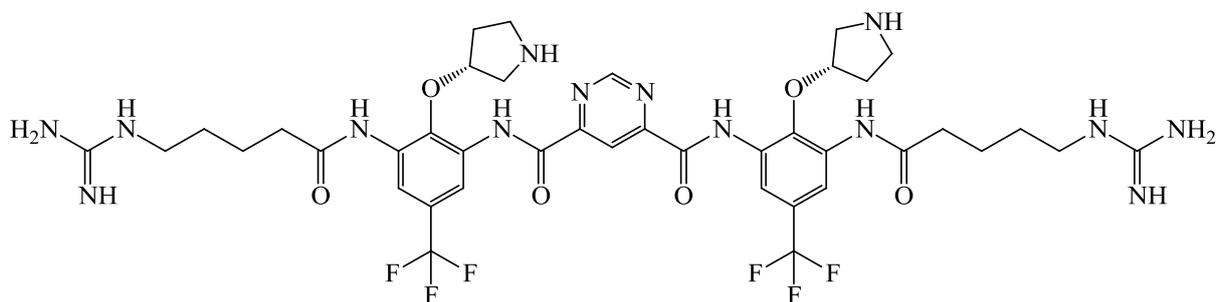


Figure 20. Brilacidine

Lifitegrast (nom commercial Xiidra®), est une solution ophtalmique indiquée pour les signes et les symptômes de la sécheresse oculaire, approuvée aux États-Unis en juillet 2016 et au Canada en janvier 2018. ⁽¹¹⁶⁾

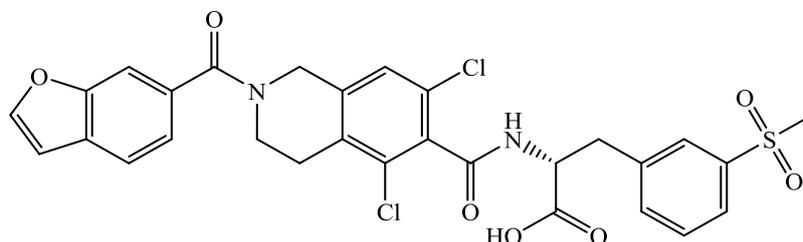


Figure 21. Lifitegrast

Tirofiban (Aggrastat) est un peptidomimétique de synthèse, c'est un inhibiteur de nature non peptidique dérivé de la tyrosine. Il possède une structure chimique qui lui permet de reproduire l'effet d'une séquence RGD (Arginine, Glycine et acide Aspartique). Le tirofiban est approuvé pour le traitement du syndrome coronarien aigu. ^(117,118)

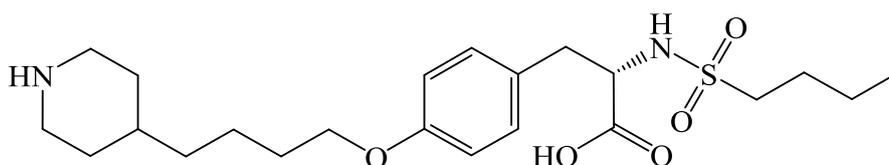


Figure 22. Tirofiban

Le captopril est un médicament approuvé par la FDA, il est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle et de la néphropathie diabétique. ^(119,120)

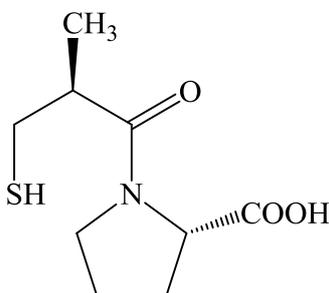


Figure 23. Captopril

Le molibresib (GSK525762) a démontré une activité anti tumorale contre le cancer du sein. ⁽¹²¹⁾

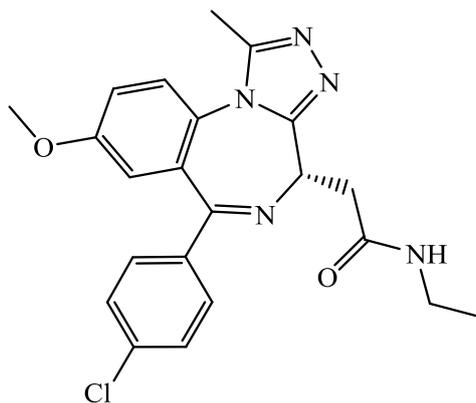


Figure 30. Molibresib

L'indinavir appelé aussi Crixivan est une pipéridine appartenant à la classe des inhibiteurs de protéase, il est utilisé pour traiter le VIH/SIDA. ⁽¹²²⁾

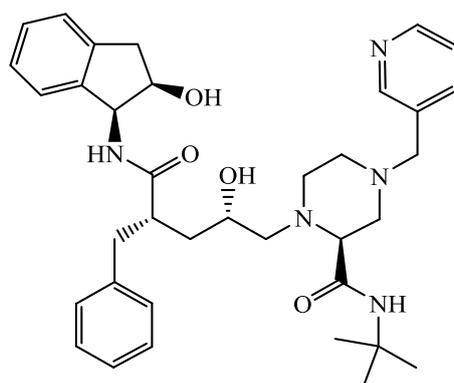


Figure 31. Indinavir

Le siméprévir est un médicament dont les noms commerciaux sont (Olysio™ ; Galexos™ ; Sovriad®) c'est un inhibiteur de la protéase administré par voie orale et utilisé pour traiter l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC). ^(123,124)

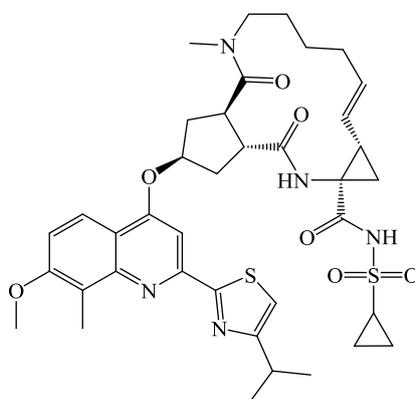


Figure 32. Siméprévir

La macimorelin, mimétique de la ghréline, est un agoniste des récepteurs de la ghréline actif par voie orale indiquée pour le diagnostic du déficit en hormone de croissance chez l'adulte aux États-Unis. ⁽¹²⁵⁾

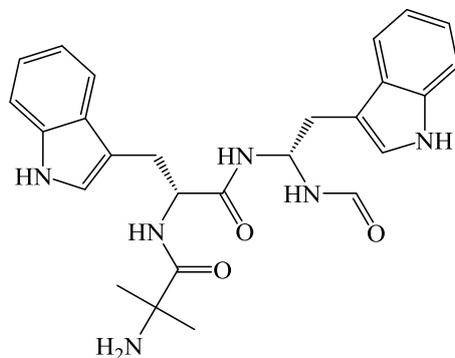


Figure 33. Macimorelin

L'icatibant, un peptidomimétique composé de dix acides aminés, c'est un antagoniste sélectif des récepteurs de la bradykinine B2, il a été approuvé dans plus de 30 pays dans le monde pour le traitement symptomatique des crises aiguës d'angioœdème héréditaire chez l'adulte. ⁽¹²⁶⁾

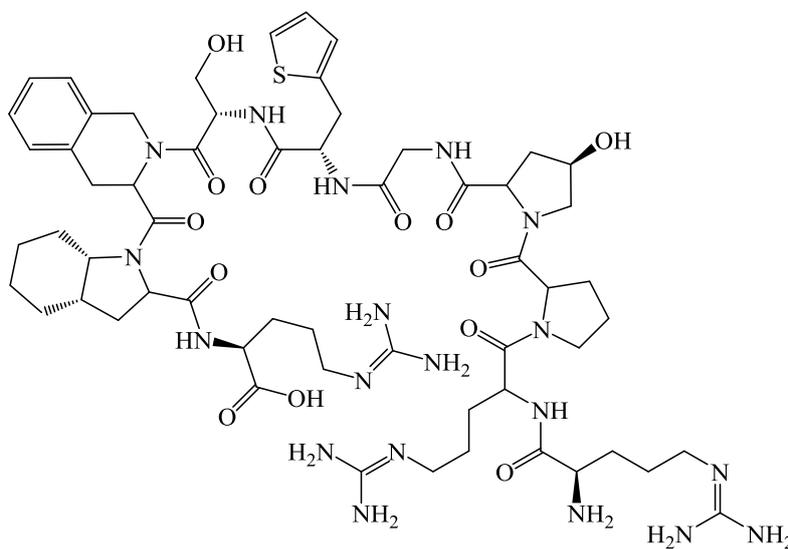


Figure 34. Icatibant

6. Conclusion

Les peptides sont des biopolymères enchaînant des acides aminés comme sous-unités. Ils constituent des agents thérapeutiques importants. Cependant, les peptides utilisés comme médicaments possèdent certains aspects négatifs qui résident principalement dans une faible sélectivité, ils sont très rapidement dégradés dans l'organisme humain avec une quantité insuffisante pour atteindre la cible. Pour résoudre ces problèmes tout en conservant les effets thérapeutiques des peptides, le concept de composés peptidomimétiques est apparu, ce sont des composés conçus pour imiter un peptide biologiquement actif, mais à des différences structurelles qui donnent plus d'avantages pour leur fonction en tant que médicament. Cette modification leur confère une stabilité accrue, une résistance aux protéases et une tendance à adopter une conformation.

Ce travail constitue donc le développement de nouvelles approches dans la synthèse des mimes de peptides à motif hétérocyclique en utilisant des acides aminés comme produits de départ. Ces derniers permettent d'introduire une chaîne hydrophobe et une chiralité aux peptidomimétiques. Les stratégies de synthèse décrites dans ces travaux sont présentées dans les chapitres suivants.

CHAPITRE (2)
SYNTHESE DE PEPTIDOMIMETIQUES A MOTIF
OXAZOLIDINONE

CHAPITRE 2

SYNTHESE DE PEPTIDOMIMETIQUES A MOTIF OXAZOLIDINONE

1. Introduction

Les oxazolidinones sont des hétérocycles à cinq chaînons composés d'un atome d'azote et d'oxygène et un groupement oxo. Ainsi il existe plusieurs oxazolidinones.

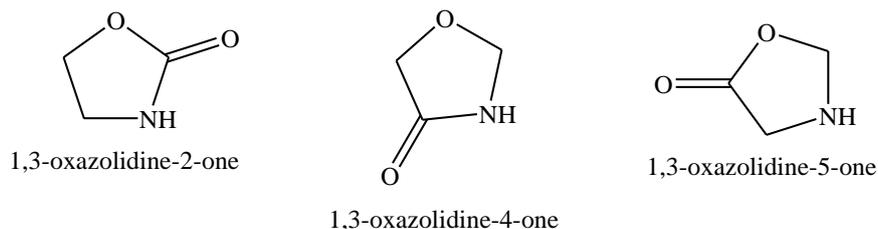


Figure 24. Différents types d'oxazolidinone

Dans notre travail de thèse nous nous sommes intéressés à la synthèse des 1,3-oxazolidinones couramment appelés 2-oxazolidinones ou oxazolidin-2-ones. Ces derniers sont des hétérocycles à cinq chaînons renfermant à la fois un atome d'oxygène et un atome d'azote liés entre eux par un groupe carbonyle formant ainsi un cycle carbamate.

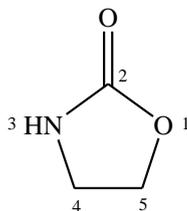


Figure 25. Structure du 1,3-oxazolidin-2-one

Ces hétérocycles sont des cibles importantes en synthèse organique. Ils trouvent une large application comme auxiliaires chiraux et comme ligands. Leurs propriétés sont devenues une cible privilégiée pour les chimistes organiciens.

2. Intérêt biologique

Les dérivés contenant un hétérocycle 1,3-oxazolidin-2-ones présentent un large éventail de propriétés biologiques et pharmaceutiques.

2.1. Effet antimicrobien

Les dérivés des oxazolidinones sont connus pour inhiber la biosynthèse des protéines et agir contre un large spectre de bactéries à Gram positif. ⁽¹²⁷⁾ L'exemple le plus connu est celui du Linézolide, un antibactérien synthétique commercialisé sous le nom de Zyvox, qui a reçu le Prix Galien 2003 en Allemagne, en tant que médicament innovant de premier plan. Il est actif contre la plupart des bactéries à Gram positif résistantes à d'autres antibiotiques en particulier le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline et le streptocoque pneumocoque résistant à la pénicilline. ⁽¹²⁸⁾

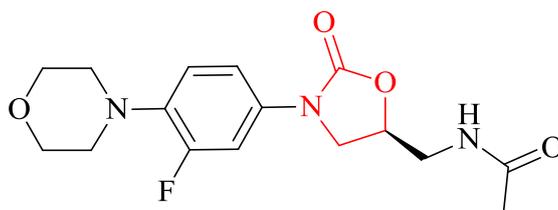


Figure 26. Structure du Linézolide

Par ailleurs, plusieurs dérivés du Linézolide ont été développés en accord avec une activité antibiotique importante, citons comme exemples :

- **Le phosphate de tédizolide :**

C'est le deuxième antibactérien des dérivés de l'oxazolidinone disponible dans le commerce, ⁽¹²⁹⁾ il a été approuvé par la FDA le 20 juin 2014 pour la vente par Cubist Pharmaceuticals en tant que phosphate de tédizolide (SIVEXTRO®), ⁽¹³⁰⁾ il est disponible sous forme de comprimé oral et de poudre pour injection intraveineuse. C'est un pro-médicament qui est rapidement converti en composé actif tédizolide. Ce dernier a une activité contre un large éventail d'agents pathogènes à Gram positif, y compris le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline. ⁽¹³¹⁾ Il est approuvé pour traiter les infections bactériennes aiguës de la peau et des structures cutanées. ⁽¹²⁹⁾

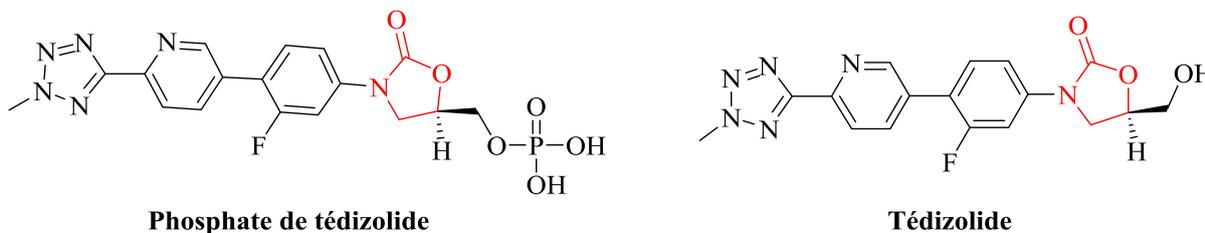


Figure 27. Les premiers dérivés de Linézolide

Chapitre (2) : Synthèse de peptidomimétiques à motif oxazolidinone

- **Radézolide (RX-1741)**

C'est un dérivé utilisé dans le traitement des infections cutanées avec des structures non compliquées et la pneumonie communautaire. ⁽¹³²⁾ Le radézolide est actif contre quelques bactéries à Gram négatif. ⁽¹³³⁾

- **Sutézolide (PNU-100480, PF-02341272)**

Un antibactérien qui appartient à la classe des oxazolidinones identifié par Pfizer, utilisé pour le traitement de la tuberculose. ⁽¹³⁴⁾

- **Ranbézoliode**

C'est un agent antibactérien appartenant à la famille des oxazolidinones, il inhibe la synthèse des protéines bactériennes chez *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis*. ⁽¹²⁴⁾

- **Furazolidone**

Le nom commercial est Furoxone, c'est une molécule qui possède le motif oxazolidin-2-one mais ne faisant pas partie de la famille du Linézolide. Il est utilisé comme un agent antibactérien à large spectre d'activité et en médecine humaine et vétérinaire pour le traitement des infections entériques, à la fois bactériennes et amibiennes. Il est impliqué même pour les infections de type *Salmonella* spp. ⁽¹³⁵⁻¹³⁶⁾

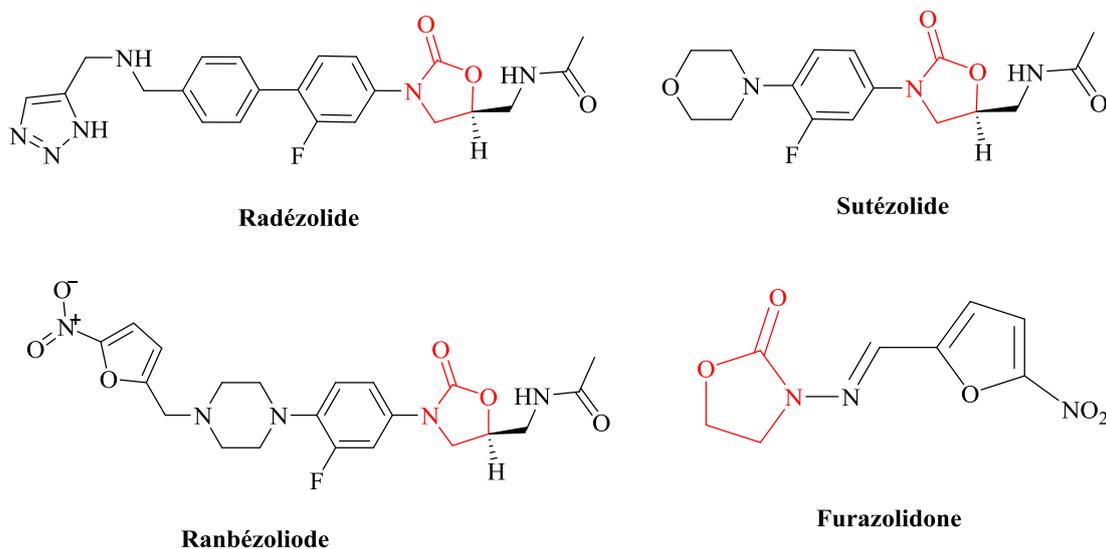


Figure 28. Autres dérivés antibiotiques

2.2. Effet sur le système cardiovasculaire

Le rivaroxaban commercialisé sous le nom Xarelto® est un anticoagulant, il a été enregistré par la FDA dans la prévention des accidents thrombo-emboliques. ^(137,138) Il est efficace dans le traitement de l'embolie pulmonaire ⁽¹³⁹⁾ et en prévention des phlébites. ⁽¹⁴⁰⁾

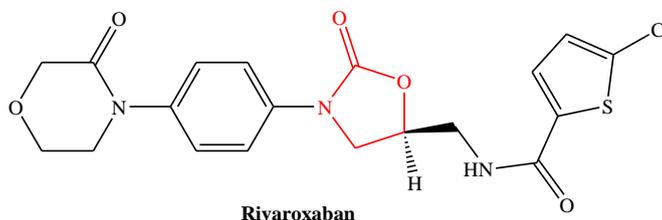


Figure 40. Dérivés anticoagulant

2.3. Effet sur le système respiratoire

Le chlorhydrate de fenspiride possède des propriétés anti-bronchoconstrictrices et anti-inflammatoires dont le nom commercial (Pneumorel®), il est utilisé pour traiter la toux au cours d'affections des poumons ou des bronches. ⁽¹⁴¹⁾

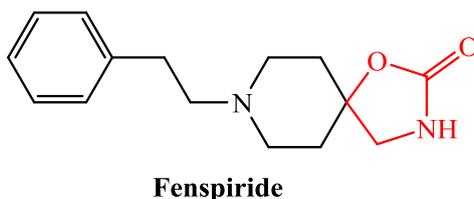


Figure 41. Dérivé à activité anti-inflammatoire

2.4. Effet immunomodulateur

(-) - La cytoxazone est un oxazolidin-2-one 4,5-disubstitué, elle a été isolée par Kakeya et al. ⁽¹⁴²⁾ à partir de cultures d'une espèce *Streptomyces sp.* C'est une molécule qui présente un effet modulateur de cytokine qui agit sur les processus d'autorégulation du système immunitaire. ^(143,144)

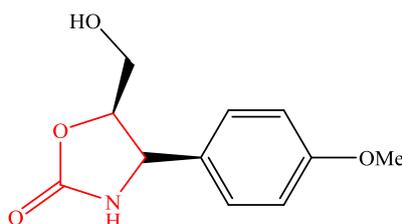


Figure 42. (-) - Cytoxazone

2.5. Effet sur le système nerveux (action sur les troubles de l'humeur)

La Toloxatone (Humoryl®), est un antidépresseur commercialisé en France en 1985. Son activité pharmacologique est basée sur l'inhibition sélective et réversible de la monoamine oxydase de type A. ⁽¹⁴⁵⁾

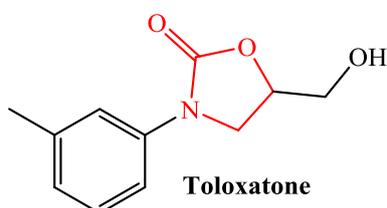


Figure 43. Dérivé antidépresseur

2.6. Autres effets

La méphénoxalone (nom commercial Dorsiflex®) est un relaxant musculaire, il s'est également avéré utile dans le traitement des patients présentant une anxiété et une agitation marquées avec la dépression. ⁽¹⁴⁶⁾

Le métaxalone est un autre exemple de même type, il agit dans le système nerveux central pour produire des effets relaxants musculaires, il est commercialisé dans les États-Unis sous le nom Skelatin®. Ces produits sont indiqués comme un complément au repos, à la physiothérapie et à d'autres mesures de soulagement aux douleurs associés aux affections musculo-squelettiques aiguës et douloureuses. ^(141,147,148)

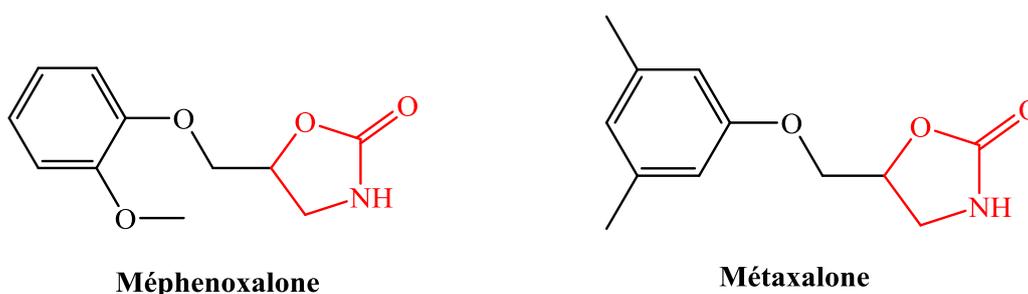


Figure 44. Exemples des relaxants musculaires

Le zolmitriptan (nom commercial Zomig®) est un antimigraineux, il est utilisé pour le traitement de la crise migraineuse, son efficacité a été prouvée sur la céphalée et aussi sur les symptômes digestifs associés (nausées et le vomissement). ⁽¹⁴⁹⁾

L'anacétrapib est un inhibiteur très sélectif potentiel et puissant de CETP qui est une protéine de transfert des esters du cholestérol, l'inhibition de cette protéine est une stratégie

prometteuse pour augmenter les lipoprotéines de haute densité (HDL-C) et réduire le risque cardiovasculaire. ⁽¹⁵⁰⁾

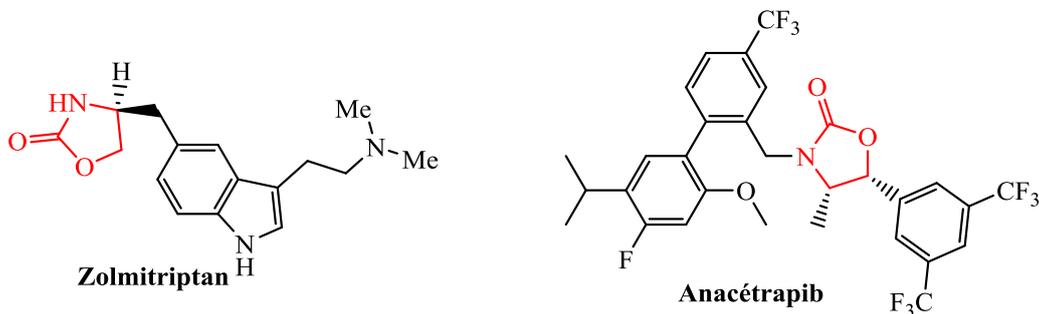


Figure 45. Autres dérivés des oxazolidin-2-ones

3. Synthèse de l'oxazolidinone

3.1. A partir des amino-alcools

3.1.1. Utilisation du phosgène

Un certain nombre de réactifs ont été utilisés avec des amino alcools pour former des oxazolidinones. Les premiers procédés avaient tendance à utiliser le phosgène dans des réactions avec des amino-alcools, dans ce cas l'amine ne peut pas être tertiaire. ⁽¹⁵¹⁾

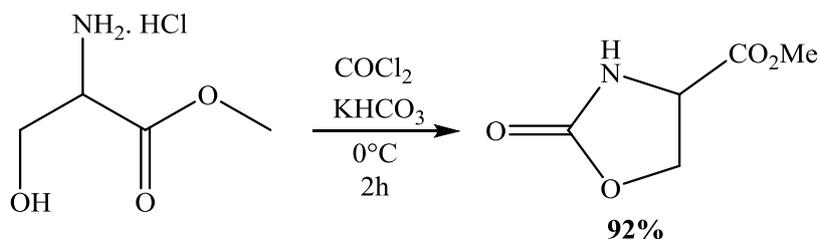


Schéma 5. Synthèse à partir des amino-alcools et phosgène

3.1.2. Utilisation de carbonates d'alkyle

Les oxazolidin-2-ones substituées étaient facilement accessibles à partir des alcools aminés correspondants. La formation des produits a été obtenue sous irradiation micro-ondes (125-135°C), différents réactifs en présence de carbonate de diéthyle et de méthylate de sodium ont été utilisés. ⁽¹⁵²⁻¹⁵³⁾

Chapitre (2) : Synthèse de peptidomimétiques à motif oxazolidinone

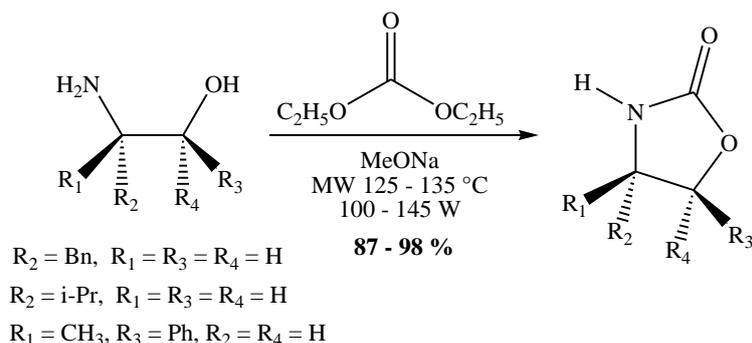


Schéma 6. Synthèse des oxazolidin-2-ones par irradiations micro-onde

Cette procédure a été rapportée même dans des conditions classiques c'est-à-dire faire chauffer l' amino alcool dans le carbonate de diéthyle au reflux en présence d'une base qui permettra d'arracher le proton de l'hydroxyle. ⁽¹⁵⁴⁾

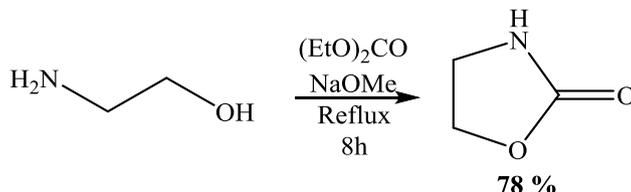


Schéma 7. Synthèse des oxazolidin-2-ones par chauffage

Les oxazolidinones substituées peuvent être également synthétisées en une seule étape à partir des éthers vinyliques des amino alcools et le carbonate de diméthyle, un réactif peu coûteux et non toxique catalysée par une base (méthylate de sodium). ⁽¹⁵⁵⁾

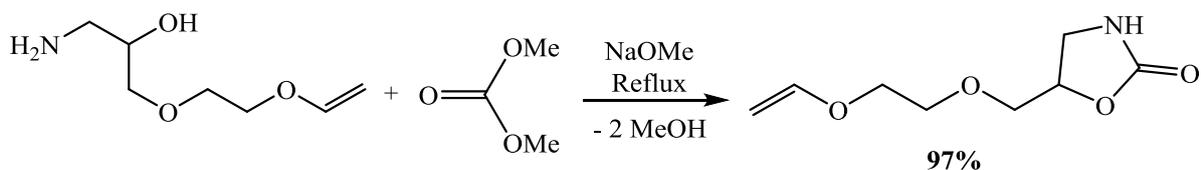


Schéma 8. Synthèse à partir des éthers vinyliques des amino alcools

3.1.3. Utilisation du dioxyde de carbone

La synthèse des oxazolidin-2-ones à partir d' amino alcools et du dioxyde de carbone en l'absence de catalyseurs a été rapportée par Bhalchandra et *al.* ⁽¹⁵⁶⁾

Chapitre (2) : Synthèse de peptidomimétiques à motif oxazolidinone

Les alcools aminés interagissent avec le dioxyde de carbone (CO_2), produisant l'oxazolidinone, cette synthèse a été réalisée à des températures et pressions élevées dans le méthanol. Ce dernier peut être facilement séparé par évaporation pour obtenir le produit désiré, sans l'utilisation de catalyseur ce qui donne un processus simple, pratique et écologique. Les amino alcools de départ peuvent être N-substitués, avec ou sans substitution sur le carbone portant la fonction alcool.

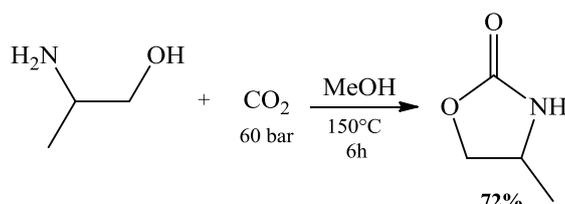


Schéma 9. Synthèse d'oxazolidinone avec dioxyde de carbone sous pression

3.1.4. Utilisation de l'urée

Une autre méthode s'est avérée générale et pratique pour la synthèse du 2-oxazolidinone combinant une facilité de manipulation avec des rendements raisonnables basée sur un chauffage des β -amino alcools ou leurs chlorhydrates avec l'urée. ⁽¹⁵⁷⁾

Il a été rapporté que cette réaction se déroule par l'intermédiaire β -hydroxyéthylurée, suivie d'une perte d'ammoniac pour donner le 2-oxazolidinone.

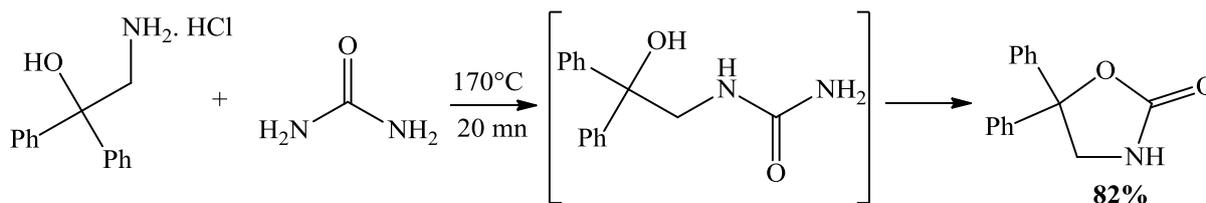


Schéma 10. Synthèse à partir des β -amino alcools et l'urée

3.1.5. Utilisation de l'isocyanate

Les dérivés d'urée sont obtenus par réaction de β -amino alcools avec le cyanate de potassium. L'urée substituée est ensuite cyclisée par chauffage ⁽¹⁵⁸⁾ ou avec de l'acide chlorhydrique ⁽¹⁵⁹⁾. Ce procédé donne lieu à la formation de l'oxazolidinone.

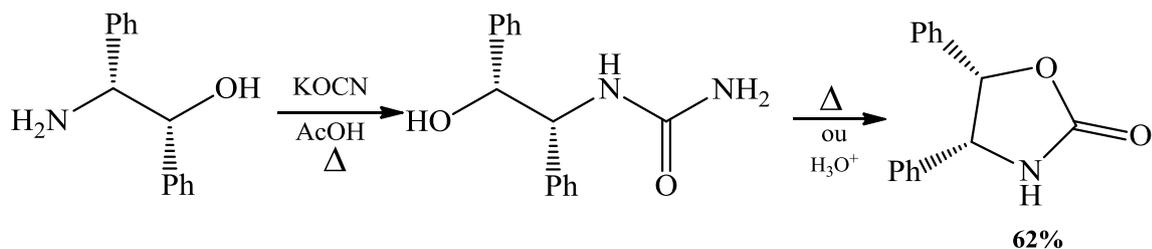


Schéma 11. Synthèse à partir des β-amino alcools et le cyanate de potassium

3.1.6. Utilisation du triphosgène (carbonate de bis (trichlorométhyl))

Une procédure simple et facile de la préparation du (4R, 5S) -4,5-diphényl-2-oxazolidinone a été rapportée par Akiba et al, ⁽¹⁶⁰⁾ basée principalement sur une réaction de condensation entre le (1S, 2R) - (+) - 2-amino-1,2-diphényléthanol et le triphosgène dans le dichlorométhane. Cette méthode permet d'obtenir la molécule cible dans des conditions de réaction douces et avec un rendement quantitatif.

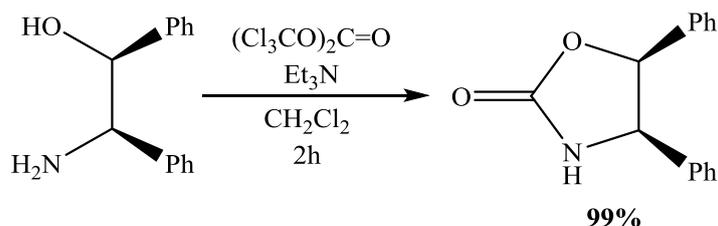


Schéma 12. Synthèse à partir des amino alcools et triphosgène

3.2. A partir des amino-acides

La cyclisation peut être réalisée également par une addition du di-tert-butyl-di-carbonate et le chlorhydrate de l'ester méthylique de la L-sérine en présence de la triéthylamine et la 4-diméthylaminopyridine (DMAP) qui est connu sous le nom de catalyseur d'acylation sélective à température ambiante dans le toluène. ⁽¹⁶¹⁾ Le N-tert-butoxycarbonyl-1, 3-oxazolidine-4-one est obtenu avec un rendement de 60%. ⁽¹⁶²⁾

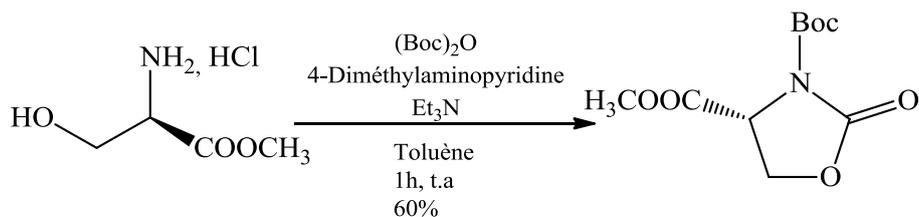


Schéma 13. Réaction d'acétylation avec Boc₂O-DMAP

Chapitre (2) : Synthèse de peptidomimétiques à motif oxazolidinone

Le chlorhydrate d'ester éthylique de L-phénylalanine a été converti en ester éthylique N-Boc correspondant en présence de di-tert-butyl dicarbonate ((Boc)₂O), suivi par la réduction de la fonction ester en utilisant NaBH₄. La cyclisation a été effectuée en traitant l'alcool résultant avec NaH, produisant le dérivé d'oxazolidin-2-one correspondant avec un rendement quantitatif. ⁽¹⁶³⁾

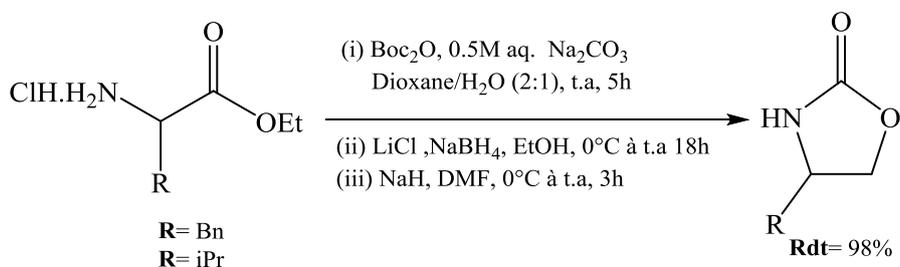


Schéma 14. Préparation de l'oxazolidinone d'Evans

Le chlorhydrate méthylique de la phénylalanine a été acylé avec du chloroformiate d'éthyle dans du bicarbonate de sodium aqueux, la réduction de la fonction ester a été effectuée en utilisant un mélange du borohydrure de sodium et chlorure de calcium pour donner l'alcool avec un rendement quantitatif. Par la suite, ce dernier a été dissous dans du toluène chaud au reflux en présence du carbonate de potassium pour engendrer l'oxazolidinone correspondante avec un rendement très satisfaisant.

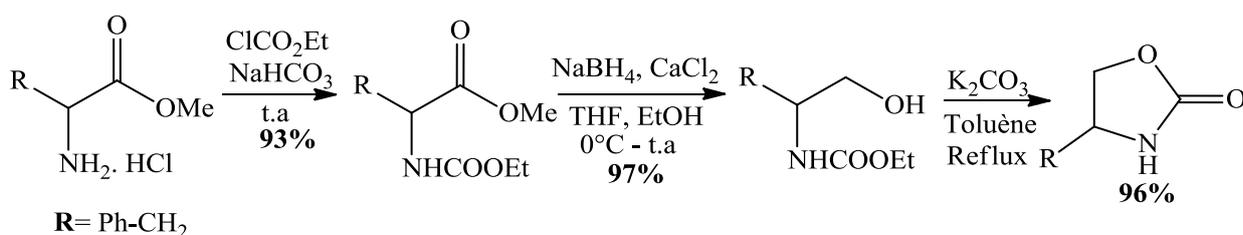


Schéma 15. Synthèse d'oxazolidinone à partir de l'ester méthylique de la phénylalanine

Une autre méthode de synthèse des 1,3-oxazolidin-2-one a été proposée par Bull, SD et *al.* Le traitement de l'ester méthylique d'acide α -aminé N-Boc avec un excès de réactif de Grignard donne l'amino alcool protégé N-Boc, qui cyclise par une catalyse basique *t*-BuOK pour donner le 2-oxazolidinone. ⁽¹⁶⁴⁾

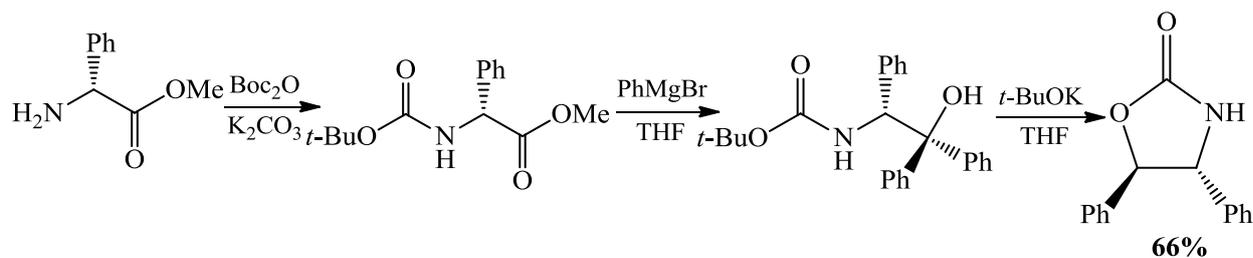


Schéma 16. Préparation de l'oxazolidinone par Bull *et al*

3.3. A partir de peptides

Une cyclisation en une seule étape, d'une séquence peptidique contenant deux sérines consécutives, avec le DSC dans un mélange de solvant (DCM/DMF) et en présence du DIPEA en quantité catalytique a donné la di-oxazolidin-2-ones correspondante. Après isolement par chromatographie sur colonne, le produit est obtenu avec un excellent rendement. ⁽¹⁶⁵⁾

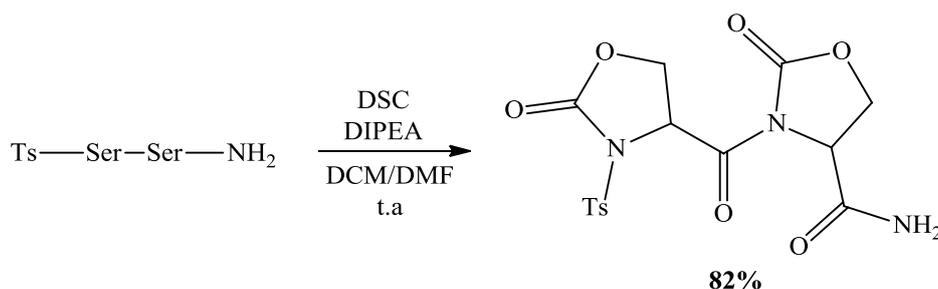


Schéma 17. Préparation de l'oxazolidinone à partir d'un peptide

En traitant un mélange de peptides contenant de la sérine et du DSC dans N, N diméthylformamide (DMF) avec une solution de DIPEA dans du dichlorométhane à température ambiante donne le N-sulfonyl peptide contenant le motif oxazolidin-2-one avec un excellent rendement. ⁽¹⁶⁶⁾

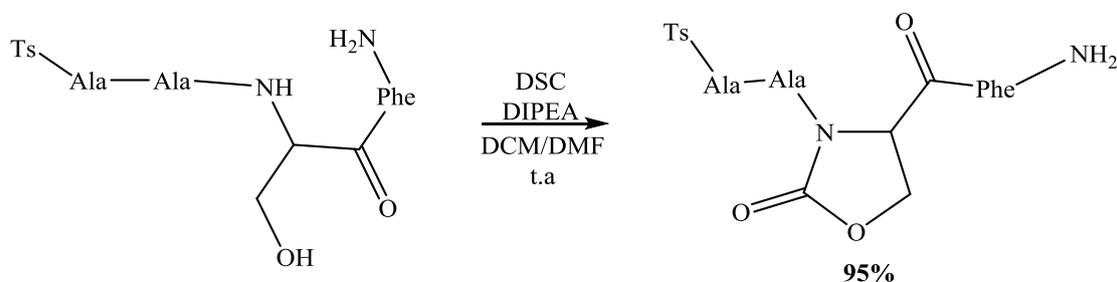


Schéma 18. Autre exemple de synthèse de l'oxazolidinone à partir d'un peptide

3.4. A partir d'amines

L'alkylation d'isatine avec le dichlorhydrate de bis (chloroéthyl) amine à température ambiante, en utilisant des conditions de catalyse par transfert de phase conduit à une synthèse monotopie d'un oxindole contenant un noyau oxazolidinone. ⁽¹⁶⁷⁾

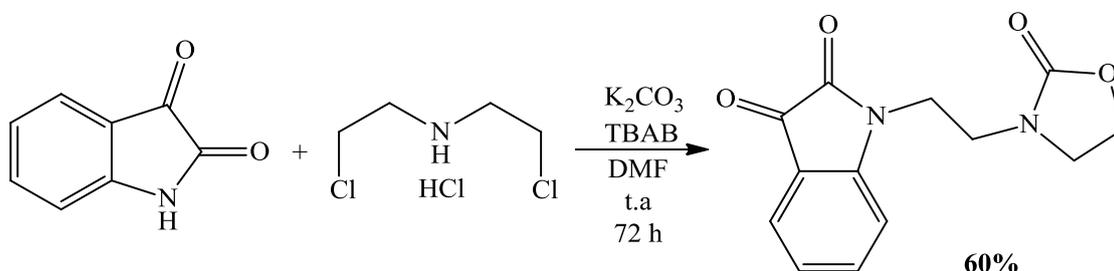


Schéma 19. Synthèse d'une oxazolidinone à partir d'amine

3.5. A partir d'époxyde

Katsumura et coll, ont réalisé la préparation du N-benzyloxazolidin-2-one-méthylalcool par l'addition nucléophile du (R)-glycidol sur un isocyanate avec un bon rendement. ⁽¹⁶⁸⁾

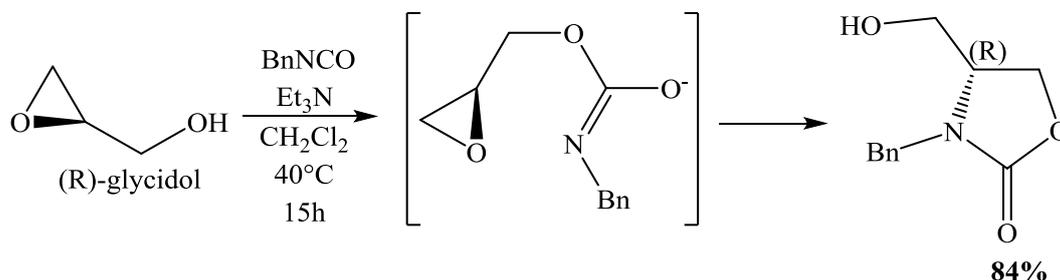


Schéma 20. Synthèse à partir du glycidol

La préparation directe des 2-oxazolidinones à partir d'époxydes et d'isothiocyanates a été rapportée utilisant le bromure de tétraéthylammonium et le chlorure de lithium comme catalyseurs. Cette synthèse est caractérisée par la formation d'une 2-oxazolidinethione intermédiaire qui est hydrolysée en produit souhaité. ⁽¹⁶⁹⁾

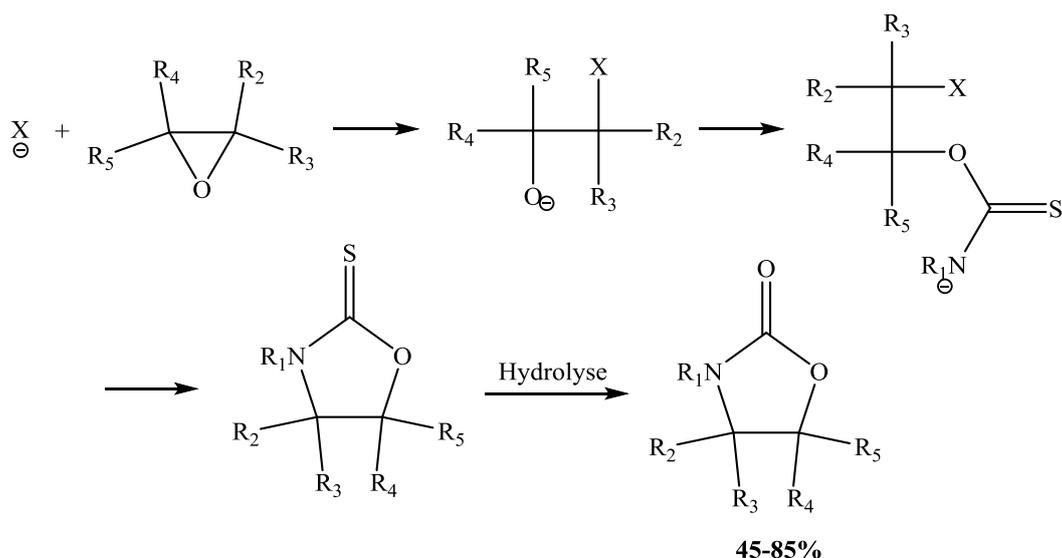


Schéma 21. Synthèse de l'oxazolidin-2-one à partir d'époxyde

3.6. A partir de l'aziridine

Aggarwal et *al*,⁽¹⁷⁰⁾ ont développé une réaction de cyclisation suite à l'ouverture du cycle aziridine du 2-vinylaziridines. Cette réaction est catalysée au palladium à une pression atmosphérique en présence du dioxyde de carbone pour donner les 5-vinylloxazolidinones. Le catalyseur est composé de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ et d'un sel d'ammonium quaternaire, la réaction s'est avérée être hautement régio et stéréosélective, donnant des 5-vinylloxazolidinones hautement fonctionnalisées avec des rendements élevés.

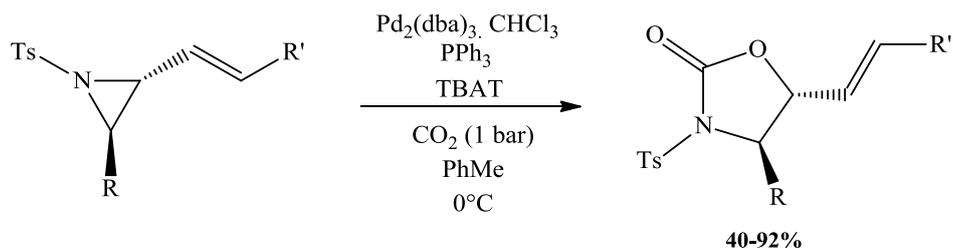


Schéma 22. Synthèse à partir de 2-vinylaziridine

Pour l'environnement et avec une prise de conscience croissante des niveaux élevés de CO_2 dans l'atmosphère, de grands efforts ont été consentis dans le développement de stratégies en vue de son utilisation potentielle en tant que matière première abondante et peu coûteuse.

Le système de réaction hybride composé de dioxyde de carbone supercritique et de liquide ionique, à base de sels de tétraalkylammonium symétriques (bis (trifluorométhane)

Chapitre (2) : Synthèse de peptidomimétiques à motif oxazolidinone

sulfonimide et le cation tétraoctyl ammonium), peut favoriser efficacement la fixation du dioxyde de carbone sur l'aziridine pour engendrer la 2-oxazolidinone. L'ouverture de l'aziridine est effectuée en présence d'iode ce qui donne un produit avec un rendement élevé de 98% en 5 min. ⁽¹⁷¹⁾

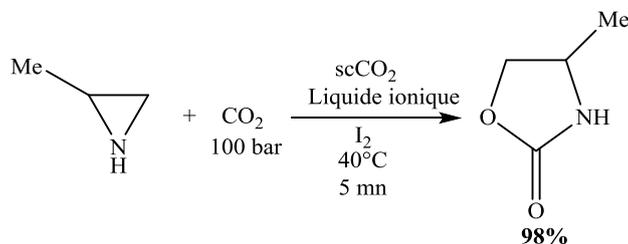


Schéma 23. Synthèse à partir du méthyl-aziridine

3.7. Autres méthodes

Un carbamate peut être utilisé pour cycliser les alcools. La réaction est effectuée en présence d'une base et se déroule d'abord par trans-estérification suivie d'une cyclisation. ⁽¹⁷²⁾

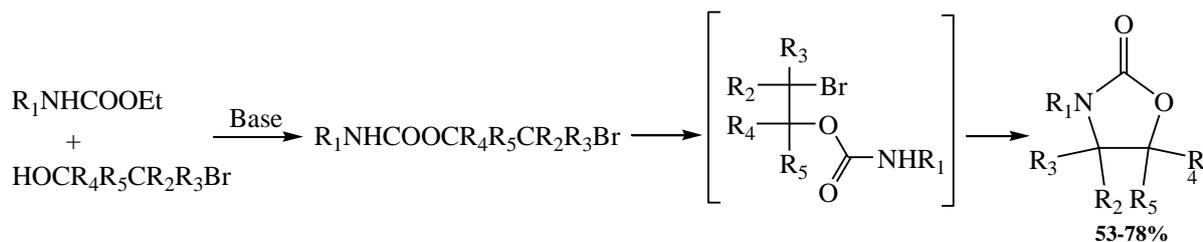


Schéma 24. Cyclisation selon trans-estérification

Une autre synthèse à trois composants, catalysée par le cuivre, peut être réalisée pour l'octroi de l'oxazolidin-2-ones à partir d'aldéhydes, d'alcynes et de sels de carbamate. Les derniers sont des solides stables, générés à partir d'amines primaires et de CO_2 . ⁽¹⁷³⁾

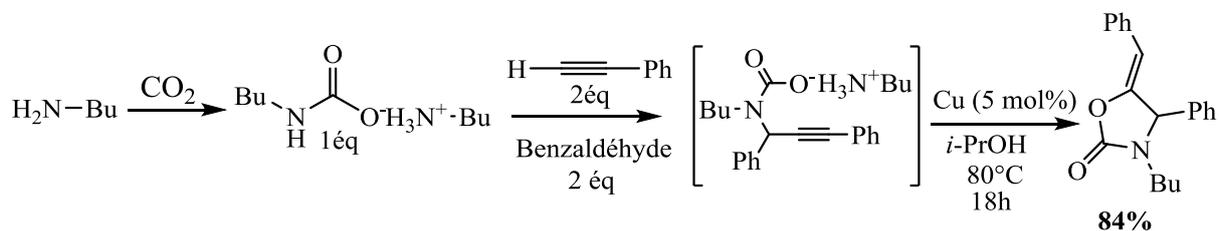


Schéma 25. Réaction entre carbamate, aldéhyde et alcyne

Il s'avère que l'amine riche en électrons empoisonne le cuivre, utilisé comme catalyseur dans la réaction représentée ci-dessus. La conversion d'une amine primaire en un sel de carbamate permet non seulement une manipulation aisée de l'intermédiaire formé, mais empêche également l'empoisonnement du catalyseur. ^(174,175)

Chapitre (2) : Synthèse de peptidomimétiques à motif oxazolidinone

Les ylures d'azométhine dérivés de la réaction d'imines avec le difluorocarbène subissent également une réaction de cycloaddition avec une gamme de carbonyle dipolarophiles pour donner des dérivés d'oxazolidinone. ⁽¹⁷⁶⁾

L'ylure généré à partir du difluorocarbène et de la N-benzhydrylidènebenzylamine s'ajoute facilement à la liaison C = O du benzaldéhyde pour donner, après une hydrolyse l'oxazolidinone avec un rendement de 75%.

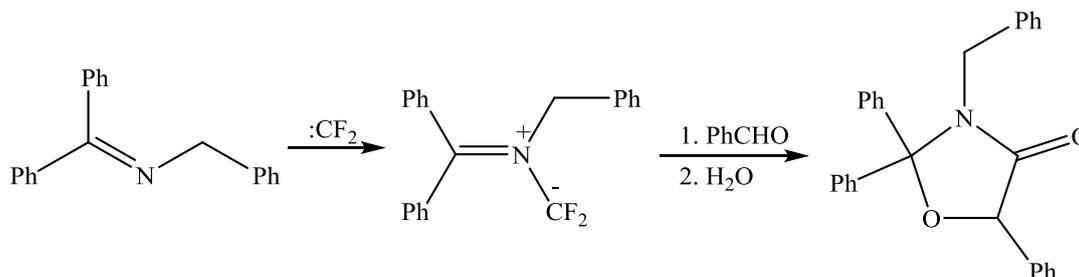


Schéma 26. Cycloaddition 1,3-dipolaire d'ylure d'azométhine et benzaldéhyde

4. Travail réalisé

Après avoir donné un aperçu sur les diverses méthodes de synthèse de l'oxazolidin-2-one décrites dans la littérature ainsi qu'à leurs applications dans le domaine thérapeutique. Conformément à un programme établi, nous nous sommes fixés comme objectif de développer de nouvelles stratégies de synthèse de mimes de peptides à motif 1,3-oxazolidin-2-one.

Dans le but de concevoir des peptidomimétiques à motif oxazolidin-2-one, nous avons élaboré plusieurs réactions pour trouver la bonne méthode afin d'arriver aux structures souhaitées. Les approches rapportées ont été basées principalement sur l'utilisation d'acides aminés comme produit de départ.

4.1. Synthèse de l'oxazolidinone en utilisant le carbonate de diéthyle

Une stratégie de synthèse a été envisagée pour l'obtention de l'oxazolidin-2-one en deux étapes comme indiqué dans le schéma ci-dessous :

Chapitre (2) : Synthèse de peptidomimétiques à motif oxazolidinone

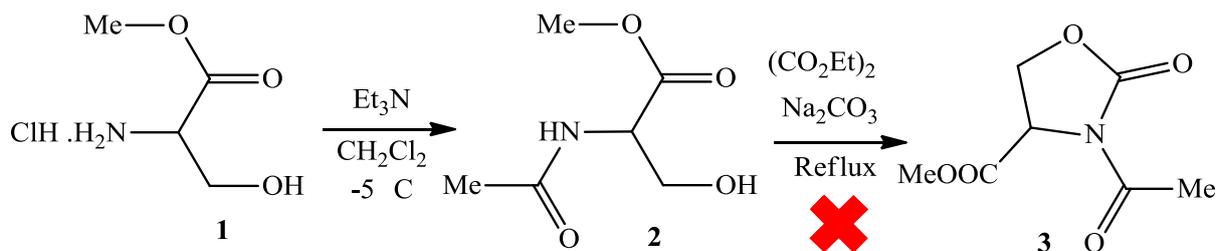


Schéma 27. Synthèse à partir de l'ester méthylique de la sérine

L'acétylation de l'ester méthylique de la sérine est une réaction simple déjà décrite dans la littérature⁽¹⁷⁷⁾. La deuxième étape consiste en une condensation avec le carbonate de diéthyle sous catalyse basique en utilisant le carbonate de sodium.

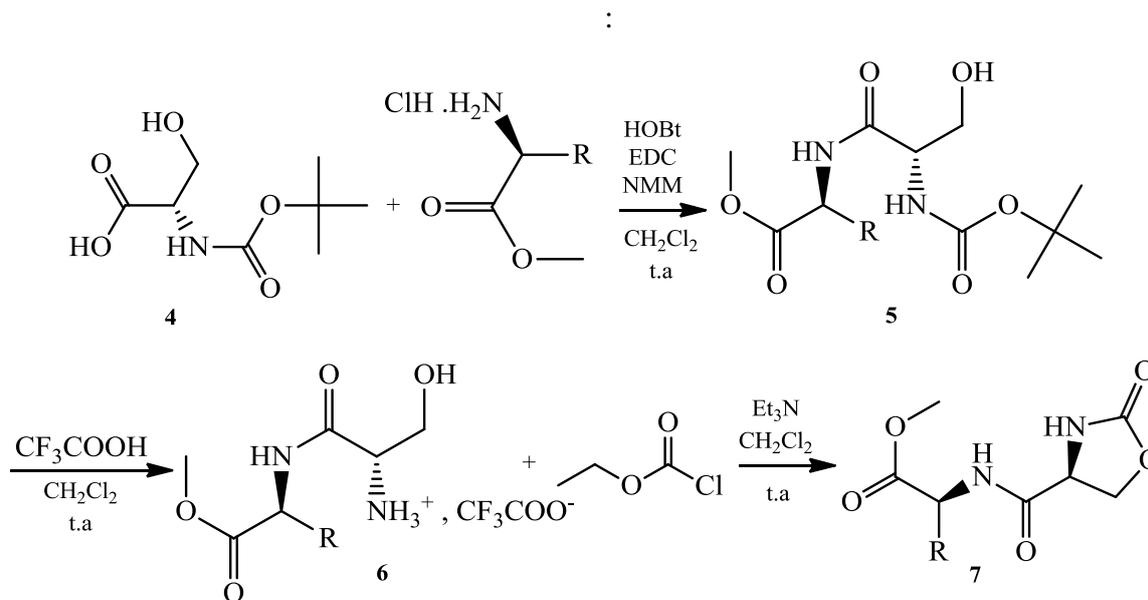
Le carbonate de diéthyle a été utilisé en tant que réactif et solvant. Ce composé est considéré comme un solvant/réactif vert.⁽¹⁵³⁾

Des problèmes ont été rencontrés vers la fin de cette procédure, lors de l'évaporation à cause de l'élimination difficile du carbonate de diéthyle, vu qu'il possède un point d'ébullition assez haut ($T_{\text{éb}} \approx 126^\circ\text{C}$).

Le résultat de l'analyse RMN n'était pas comme attendu, il y avait pratiquement que les pics du carbonate de diéthyle ce qui a prouvé que la réaction n'a pas eu lieu.

4.2. Synthèse de l'oxazolidinone avec le chloroformiate d'éthyle

Une autre méthode de synthèse des mimes de peptides à motif oxazolidinone basée sur trois étapes en utilisant du *N*-*boc* sérine comme précurseur, comme le montre le schéma réactionnel suivant

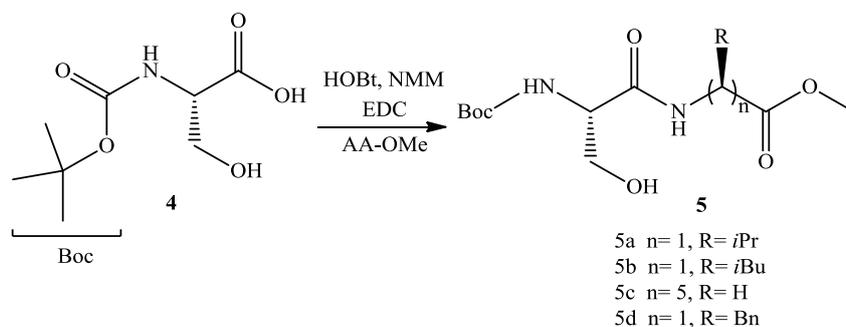


Cette stratégie est basée sur un couplage peptidique avec divers esters d'amino acides tels que : valine, leucine, acide amino caproïque et la phénylalanine. Par la suite, un ensemble de tentatives de cyclisation des peptides correspondants a été réalisé.

4.2.1. Couplage peptidique

La première étape de cette stratégie représente les réactions du couplage peptidique dans les conditions opératoires classiques en utilisant le 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl) carbodiimide (EDC) et un agent activant l'hydroxybenzotriazole (HOBt) et *N*-méthyl morpholine dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 24h. ⁽¹⁷⁸⁾

Les réactions réalisées ainsi qu'aux analyses des différents produits obtenus sont détaillées ci-dessous dans le schéma et le tableau suivants:



Chapitre (2) : Synthèse de peptidomimétiques à motif oxazolidinone

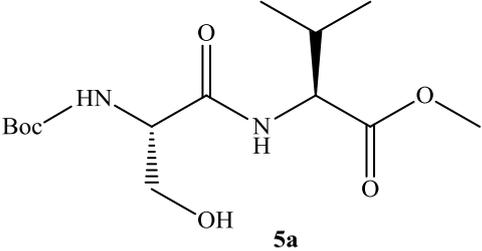
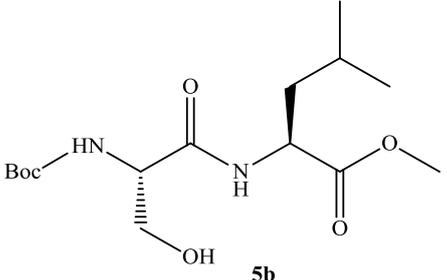
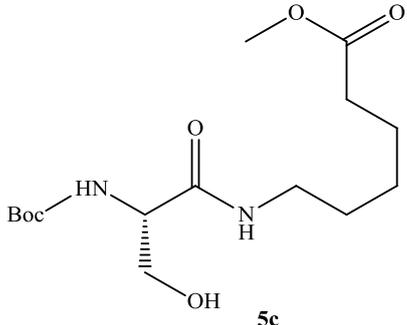
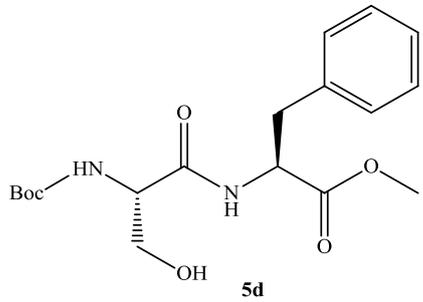
Produit	Aspect	Rendement (%)
 <p>5a</p>	Huile jaune	92
 <p>5b</p>	Huile jaune	83
 <p>5c</p>	Huile jaune	98
 <p>5d</p>	Huile jaune	86

Tableau 1. Analyses spectrales des différents dipeptides obtenus

Chapitre (2) : Synthèse de peptidomimétiques à motif oxazolidinone

Les différents dipeptides résultants ont été obtenus avec de très bons rendements allant de 83% à 98% et l'analyse RMN a montré la formation de nouvelles liaisons notamment la liaison N-H pour la RMN proton et la liaison C=O pour la RMN carbone, qui représentent les principales liaisons de la fonction amide, ainsi les protons du groupe isopropyle provenant de la valine.

4.2.2. Réaction de déprotection avec le TFA

Une déprotection de la fonction amine des dipeptides *N*-*boc* sérine-Phe-OMe a été réalisée afin d'éliminer le groupement Boc en utilisant l'acide trifluoroacétique dans du dichlorométhane à température ambiante. ⁽¹⁷⁹⁾. Les résultats obtenus avec le dipeptide déprotégé sont résumés dans le tableau ci-dessous :

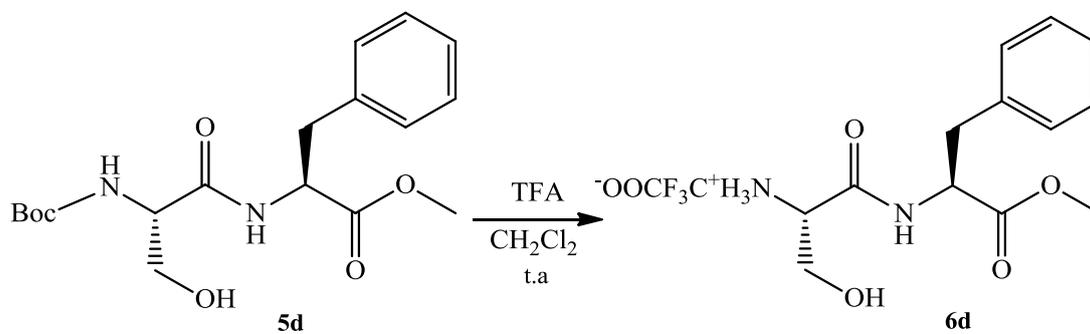


Schéma 27. Déprotection de la fonction amine du peptide

Structure	Rendement (%)
	76.1

Tableau 2. Produit (6d)

Les spectres RMN de tous les produits ont confirmé la disparition du groupement Boc et l'obtention du sel trifluoroacétate du dipeptide.

4.2.3. Condensation avec le chloroformiate d'éthyle

Le dipeptide déprotégé Ser-Phe-OMe a été dissout dans le dichlorométhane anhydre avec le chloroformiate d'éthyle à température ambiante. Après évaporation du solvant, une analyse RMN a été réalisée. Il s'est avéré qu'il n'y a pas eu de cyclisation mais uniquement une protection de la fonction amine.

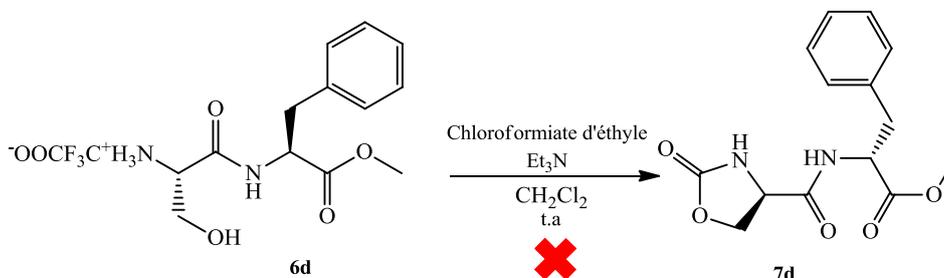


Schéma 31. Déprotection de la fonction amine du peptide

Par ailleurs, nous avons porté le mélange réactionnel au reflux en le solubilisant dans l'acétonitrile pendant toute une nuit mais d'après l'analyse RMN, aucun changement n'a été observé et par conséquent la procédure était remplacée par une autre méthode.

4.3. Synthèse de l'oxazolidinone avec le phosgène

Un autre schéma réactionnel de la synthèse de peptidomimétiques à motif oxazolidin-2-one a été proposé dont les deux premières étapes sont similaires au schéma précédent, la condensation a été effectuée cette fois-ci avec le phosgène.⁽¹⁸⁰⁾

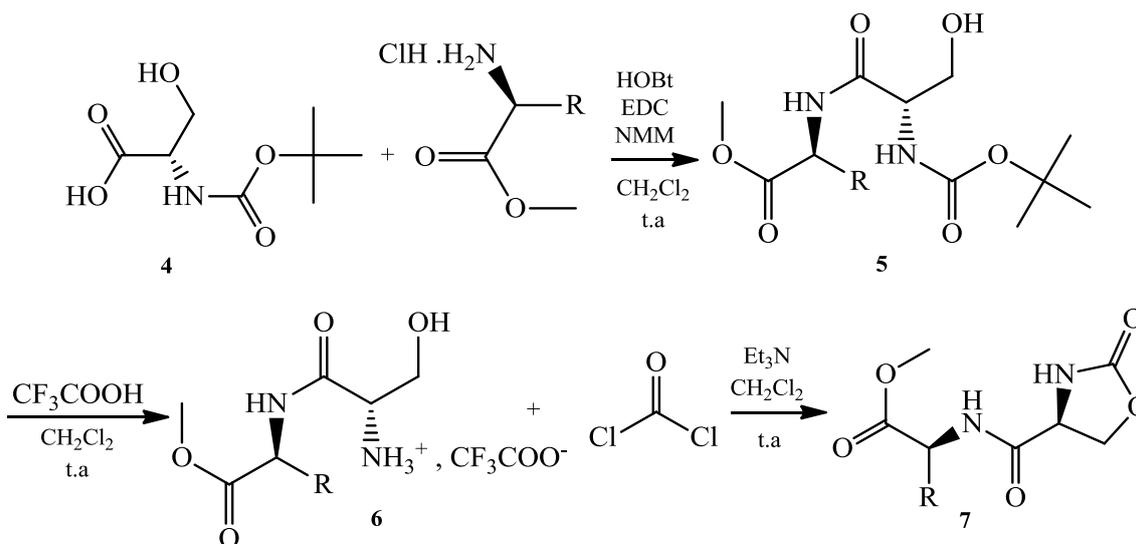


Schéma 28. Synthèse de l'oxazolidinone avec le phosgène

Chapitre (2) : Synthèse de peptidomimétiques à motif oxazolidinone

Le sel du trifluoroacétate du dipeptide *N*-*boc* sérine-AA-OMe a été dissout dans le dichlorométhane anhydre en milieu basique, une solution de phosgène a été introduite au mélange réactionnel et l'agitation a été maintenue pendant 3 heures à température ambiante.

La réaction de condensation du sel de trifluoroacétate du dipeptide *N*-*boc* sérine-Haa-OMe avec le phosgène en milieu basique a donné l'oxazolidinone après purification par chromatographie sur colonne. Le produit souhaité a été caractérisé par RMN proton et RMN carbone 13.

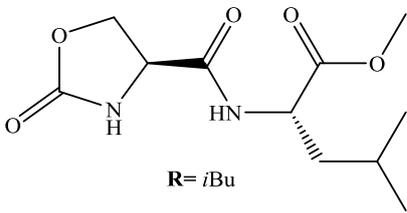
Structure	Aspect	R _f	Rendement (%)
 R= <i>i</i> Bu	Huile jaune	0.32	8.7

Tableau 3. Produit (7b)

Le problème de cette méthode réside dans le rendement qui était très faible, le produit a été obtenu à l'état de trace, cela est dû à l'hydrolyse du phosgène utilisé, raison pour laquelle nous avons abandonné cette stratégie de synthèse.

4.4. Synthèse de l'oxazolidinone avec le chlorure de thionyle

Après plusieurs essais, une autre approche de la réaction de cyclisation a été appliquée. La synthèse de mimes de peptides à base d'oxazolidin-2-one s'est déroulée en deux étapes dont la première consiste en la formation du dipeptide en utilisant les quatre esters d'acides aminés cités précédemment : la valine, la leucine, le *N*-amino caproïque et la phénylalanine, suivi par une cyclisation avec du chlorure de thionyle,⁽¹⁸¹⁾ comme le montre le schéma (33).

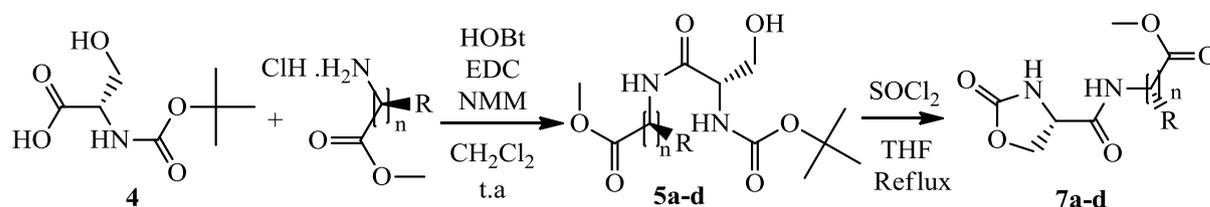


Schéma 29. Synthèse de l'oxazolidinone avec le chlorure de thionyle

La première étape de cette méthode a été déjà décrite précédemment en détails avec tous les divers résultats et analyses RMN.

Chapitre (2) : Synthèse de peptidomimétiques à motif oxazolidinone

Les dérivés *N*-tert-butoxycarbonyl (*N*-Boc) des dipeptides résultants ont été traités avec du chlorure de thionyle dans du THF anhydre selon la méthode développée par Miyata et *al.* ⁽¹⁸²⁾ pour donner les oxazolidin-2-ones avec des rendements satisfaisants allant de 61 à 90%. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

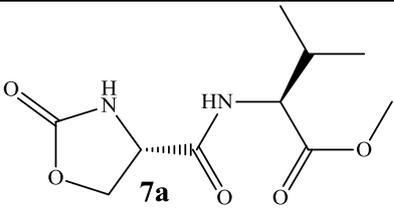
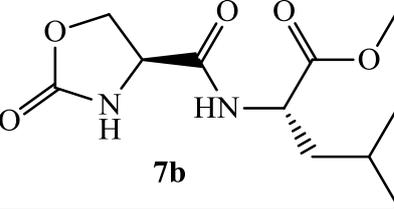
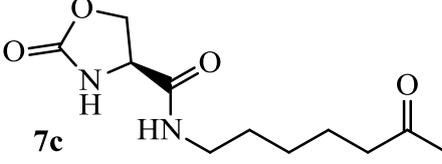
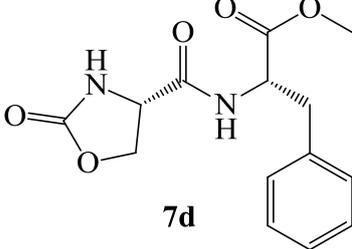
Produit	Aspect	R _f	Rendement (%)
 7a	Huile jaune	0.29 (AcOEt 100%)	90
 7b	Huile jaune	0.34 (AcOEt 100%)	72
 7c	Huile jaune	0.25 (AcOEt/MeOH 99/1)	61
 7d	Huile jaune	0.43 (AcOEt 100%)	62

Tableau 4. Oxazolidinones obtenus

Les dipeptides *N*-tert-butoxycarbonyl **5a-d** ont été traités avec du chlorure de thionyle dans du THF anhydre.

Les produits synthétisés ont été caractérisés par différentes techniques d'analyses. L'analyse RMN a confirmé la formation de l'hétérocycle par la présence des pics caractéristiques en position **a** et **b** de l'hétérocycle. Aussi la présence du carbone du groupe oxo en RMN carbone 13.

Chapitre (2) : Synthèse de peptidomimétiques à motif oxazolidinone

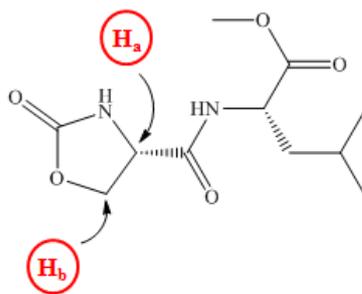


Figure 46. Composé **7b**

La RMN des quatre oxazolidin-2-ones a montré également la disparition des protons et carbones caractéristiques du groupement protecteur Boc éliminé (1.49 ppm pour le proton et 28 ppm – 80 ppm pour le carbone) d'une part et celui de la liaison O-H (2.80 ppm).

D'après l'analyse de la spectrométrie de masse il y a une similitude entre les valeurs de masse trouvées et celles calculées de tous les produits synthétisés. Par conséquent le schéma réactionnel proposé a bien été validé.

Produit	Pouvoir rotatoire	Masse calculée	Masse trouvée
<p>6a</p>	$[\alpha]^{20}_D = -26.5$ (c = 0.15, CH ₂ Cl ₂)	243.0981	243.0978
<p>6b</p>	$[\alpha]^{20}_D = -45.1$ (c = 0.25, CH ₂ Cl ₂)	257.1137	257.1145
<p>6c</p>	$[\alpha]^{20}_D = -41.0$ (c = 0.3, CH ₂ Cl ₂)	257.1137	257.1144

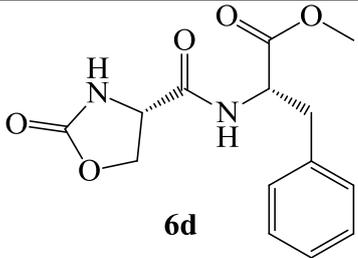
 <p style="text-align: center;">6d</p>	$[\alpha]^{20}_D = +7.2$ (c = 0.5, CH_2Cl_2)	315.0957	315.0956
--	---	----------	----------

Tableau 5. Analyses spectrales des oxazolidinones obtenus

5. Synthèse des γ -lactames- α , β -insaturés, autres dérivés à motif hétérocyclique

Dans le même cadre, nous avons eu l'occasion de participer aux travaux de recherche à Paris 5 portant sur la synthèse des γ -lactames α , β -insaturés. Ces dérivés représentent des structures très intéressantes en synthèse organique compte tenu des sites réactifs présents sur leur structure. En effet, ces composés possèdent une certaine rigidité et donnent plusieurs possibilités de fonctionnalisation et constituent d'intéressants intermédiaires en synthèse totale des molécules biologiquement actives.⁽¹⁸³⁾ Afin de concevoir de nouveaux composés pour la synthèse peptidomimétique, plusieurs structures ont été imaginées.

En plus, ces dérivés sont facilement accessibles à partir des amines. Cette partie est consacrée pour la synthèse de quelques peptidomimétiques avec une certaine rigidité de structure imposée par la présence d'un hétérocycle γ -lactame α , β -insaturé à partir d'acides aminés comme précurseurs afin d'aboutir à des composés à fonction acide carboxylique, qui représente un site intéressant dans la synthèse peptidique. L'acide aminé permet d'introduire une chaîne R_1 avec un site basique, acide ou hydrophobe et une chiralité.

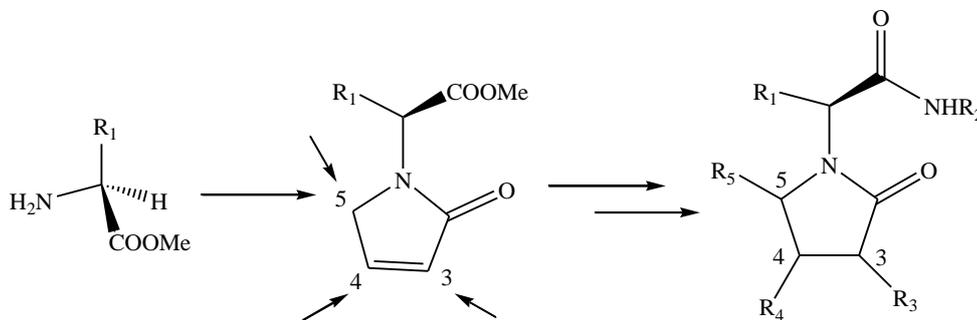


Schéma 34. Sites réactifs des γ -lactames α , β -insaturés

Les γ -lactames α , β -insaturés sont synthétisés par une réaction de condensation entre une fonction amine primaire et un réactif spécifique : le 2,5-diméthoxy-2,5-dihydrofurane en

Chapitre (2) : Synthèse de peptidomimétiques à motif oxazolidinone

milieu acide. Cinq amino acides ont été utilisés dans la synthèse de mimes de peptide à base de γ -lactame α , β -insaturé ; la L-valine, la L-leucine, la L-phénylalanine, le L-tryptophane et l'acide amino-caproïque, les quatre premiers sont des α -aminoacides à chaîne hydrophobe, cependant le cinquième est un ϵ -amino acide, les deux fonctions acide et amine sont séparées par six atomes de carbone. L'acide amino-caproïque représente un exemple différent pour élaborer des peptidomimétiques de type isostères.

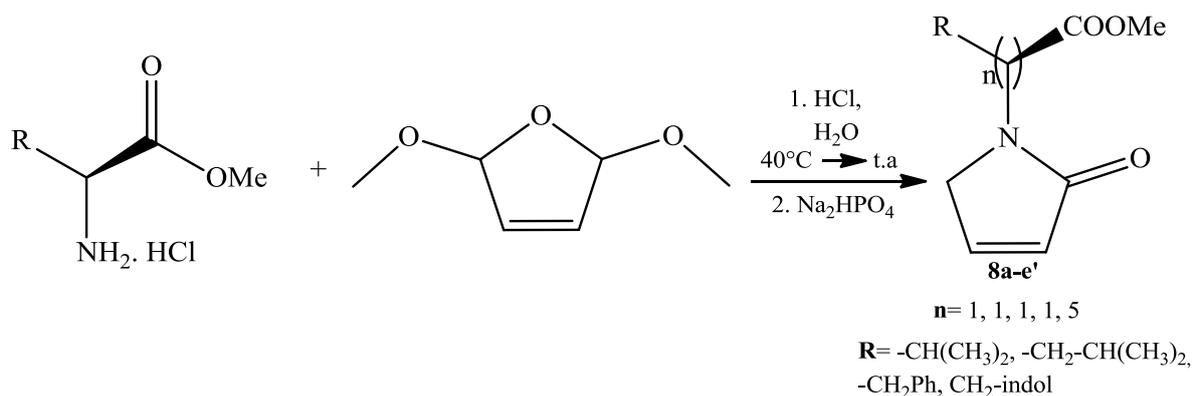


Schéma 35. Synthèse des γ -lactames α,β -insaturés

Cette condensation a été réalisée dans l'eau comme solvant en présence d'un acide et à température ambiante. Le premier produit formé est un γ -lactame γ , β -insaturé qui s'isomérisse au bout d'un certain temps et selon la nature du groupement R, en un lactame α , β -insaturé plus stable. ⁽¹⁸³⁾

Pour expliquer la formation des γ -lactames α , β -insaturés, préparés selon la réaction décrite ci-dessus, Souquet et *al.* ⁽¹⁸⁴⁾ ont proposé le mécanisme suivant, qui tient compte de données expérimentales décrites récemment.

Chapitre (2) : Synthèse de peptidomimétiques à motif oxazolidinone

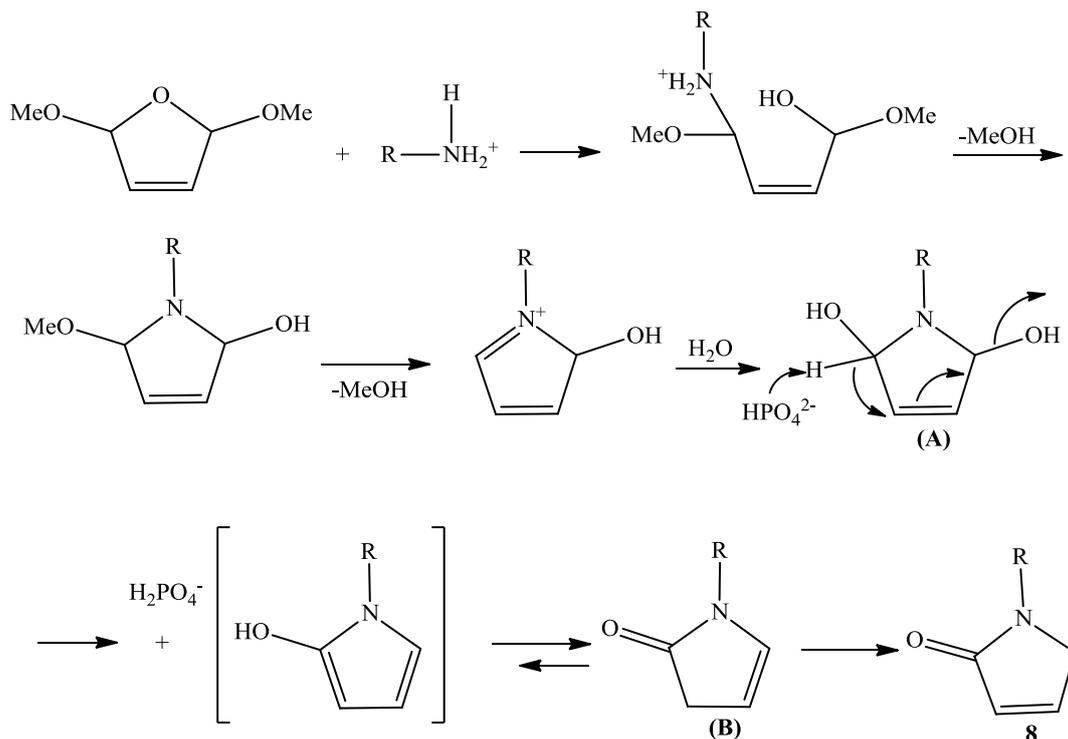


Schéma 36. Mécanisme de la condensation

Dans un premier temps, l'attaque nucléophile de l'azote et les équilibres acide base conduit aux éliminations successives des deux groupements méthoxy pour donner l'intermédiaire (A), ce dernier se réarrange avec élimination d'une molécule d'eau pour donner un énol, à la fin, l'équilibre tautomère engendre le produit cinétique : le γ -lactames β , γ -insaturé (B) qui s'isomérise thermodynamiquement en γ -lactame- α , β -insaturé plus stable.

Produit	Aspect	Rendement (%)
<p>8a</p>	Huile orange	70
<p>8b</p>	Huile orange	59.3

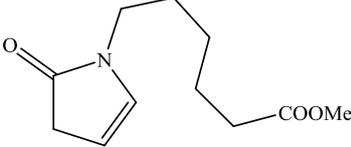
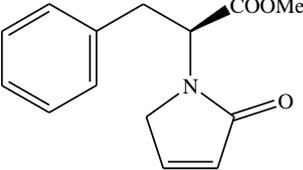
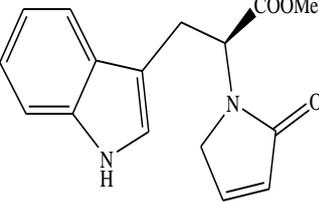
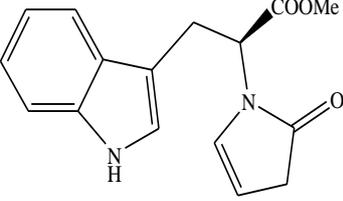
	Huile orange	66.3
8c		
	Huile orange	68.1
8d		
	Huile marron	44.8
8e		
	Huile marron	26.8
8e'		

Tableau 6. Propriétés des γ -lactames α,β -insaturés synthétisés

Les γ -lactames α,β -insaturés obtenus ont été préparés selon une condensation de cinq esters méthyliques d'acide aminés avec le 2,5-diméthoxy-2,5-dihydrofurane en milieu acide. Les rendements de cette réaction étaient de bons à modérés compris entre 44% à 70%. Pour le produit (**8e'**) le rendement était relativement faible (26%).

D'après l'analyse RMN, il y a eu formation du γ -lactame α,β -insaturé pour les quatre amino acides : L-valine, L-leucine, L-phénylalanine et l'acide amino caproïque. Nous avons observés les deux isomères, mais impossible de les séparer par chromatographie sur colonne d'où les formes conjuguée et non conjuguée. Au bout d'un certain temps, nous avons remarqué la transformation de la première forme par conjugaison en une forme plus stable. Les pics caractéristiques du spectre RMN représentent les protons de l'hétérocycle (4.27 ppm pour le proton adjacent de l'azote, 6.22 ppm et 7.13 ppm pour les deux protons de l'insaturation).

Chapitre (2) : Synthèse de peptidomimétiques à motif oxazolidinone

La condensation du 2,5-diméthoxy-2,5-dihydrofurane avec l'ester méthylique du tryptophane a engendré les deux isomères du γ -lactame α,β -insaturé qui ont été séparés par chromatographie sur colonne, après quelques mois de synthèse, les résultats de l'analyse RMN ont montré que le deuxième isomère n'a pas été transformé en la forme conjuguée.

La différence entre les deux formes en RMN proton réside principalement dans les déplacements chimiques de l'hétérocycle 7.03 ppm et 6.14 ppm pour l'insaturation de la forme conjuguée, et 4.80 ppm, 7.54 ppm pour celle de l'isomère non conjugué et enfin 3.94 ppm pour le proton adjacent de l'azote et 2.60 ppm pour celui qui est à côté du carbonyle.

6. Conclusion

La conception de mimes de peptides à motif oxazolidinone est basée sur l'utilisation de réactifs adéquats facilement accessible et peu onéreux selon une voie de synthèses rapide et efficace en utilisant le *N*-*boc* sérine comme produit de départ. Cette approche consiste en un couplage peptidique avec des esters méthyliques d'acides aminés : la valine, la leucine, l'acide caproïque et la phénylalanine, et une condensation des dipeptides résultants avec le chlorure de thionyle.

Les produits de synthèse ont été obtenus avec de bons rendements et une stéréochimie bien déterminée, ils ont été caractérisés par diverses techniques d'analyses notamment la RMN proton et carbone 13, le pouvoir rotatoire et la spectrométrie de masse.

La particularité de cette stratégie de synthèse réside dans sa rapidité et son efficacité, c'est ce qui a permis d'obtenir quatre analogues de peptidomimétique à base de 1,3-oxazolidin-2-one. Comme complément de ce travail une série de γ -lactame α,β -insaturés a été synthétisée. Ces hétérocycles ont été obtenus par une réaction de condensation entre divers chlorhydrates d'esters méthyliques d'acides aminés avec un réactif spécifique le 2,5-diméthoxy-2,5-dihydrofurane en milieu acide, une réaction rapide réalisée en une seule étape a engendré des produits hétérocycliques avec des rendements acceptables. Toutes les structures obtenues représentent de nouvelles et intéressantes molécules dans la synthèse de peptidomimétiques.

CHAPITRE (3)

SYNTHESE DE PEPTIDOMIMETIQUES A MOTIF OXAZOLIDINE

CHAPITRE 3

SYNTHESE DE PEPTIDOMIMETIQUES A MOTIF OXAZOLIDINE

1. Introduction

L'oxazolidine est une molécule hétérocyclique à cinq chaînons composée de trois atomes de carbones, un azote et un oxygène, ces deux hétéroatomes sont séparés par un atome de carbone, ils occupent respectivement les positions 1 et 3. Dans le cas des positions 1 et 2 on parle de l'isoxazolidine, qui représente un isomère de l'oxazolidine. Tous les carbones des oxazolidines sont réduits en comparant avec les dérivés oxazole et oxazoline.

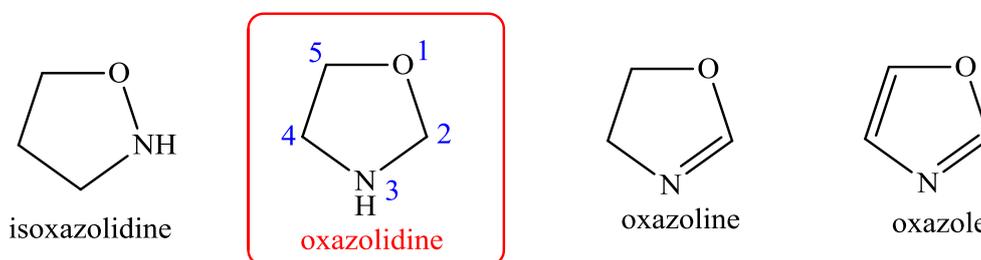


Figure 47. Synthèse de l'oxazolidine et dérivés

En outre, les oxazolidines chirales sont largement reconnues comme étant des ligands très efficaces en synthèse asymétrique. Ces hétérocycles dérivés d'acides aminés et d'amino alcools ont trouvé une utilisation très répandue dans les réactions asymétriques catalysées par un métal, comme par exemple les substitutions allyliques asymétriques catalysées par le palladium.⁽¹⁸⁵⁻¹⁸⁷⁾

Les dérivés des oxazolidines chirales sont des ligands extrêmement efficaces vu qu'une faible quantité de ligand et de catalyseur pourrait être utilisée pour atteindre des niveaux élevés d'énantiosélectivité dans les réactions catalytiques.⁽¹⁸⁸⁾

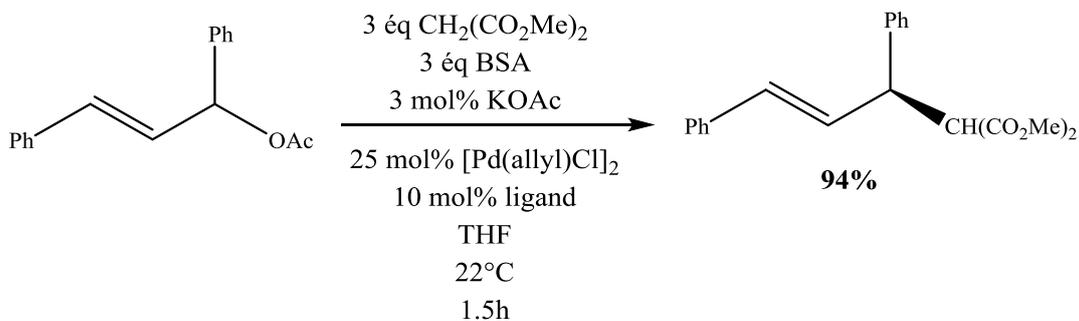


Schéma 37. Substitution allylique asymétrique catalysée par le Pd

Chapitre (3) : Synthèse de peptidomimétique à motif oxazolidine

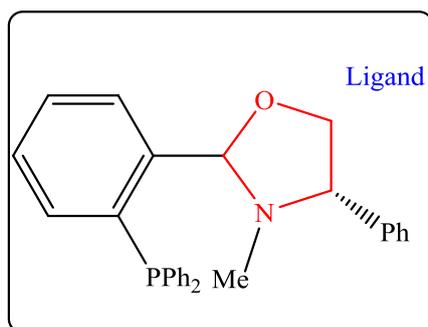


Figure 29. Structure du ligand

2. Intérêt biologique des dérivés de l'oxazolidine

2.1. Effet anti-tumoral et antibiotique

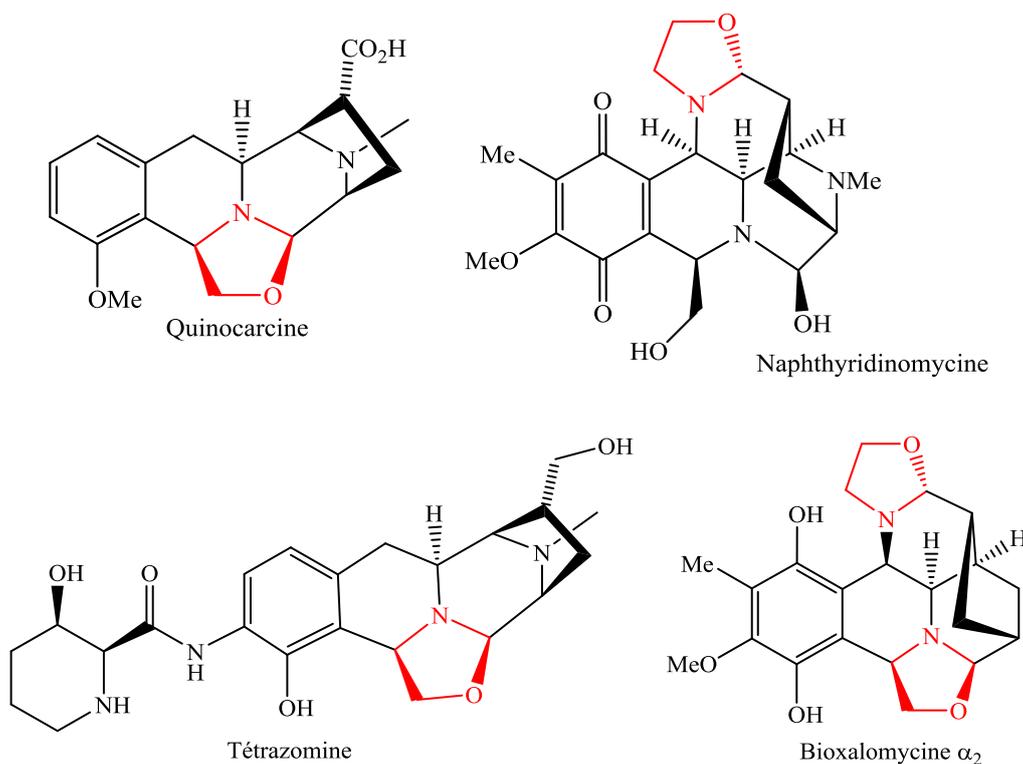
Les oxazolidines naturels ont attiré une attention considérable depuis l'isolement de la naphthyridinomycine en 1974,⁽¹⁸⁹⁾ ils sont dotés d'intéressantes activités biologiques de type antibiotiques et antitumorales variables et constituent de puissants agents cytotoxiques.⁽¹⁹⁰⁾ Les principaux composés de cette famille sont représentés dans le tableau suivant :⁽¹⁹¹⁻¹⁹⁶⁾

Nom de la molécule	Année d'isolation	Source	Activité Antibactérienne		Activité Anti-tumorale
			Gram positif	Gram négatif	
Quinocarcine	1983	<i>Streptomyces melanovinaceus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> - <i>Bacillus subtilis</i>	/	Cancer de la peau - Les lignées cellulaires tumorales du poumon résistantes à la mitomycine C
Tétrazomine	1990	<i>Saccharothrix mutabilis</i> subsp. <i>Chichijomaensis</i>	<i>Bacillus Subtilis</i> ATCC 6633 - <i>Enterococcus faecalis</i> IID 682	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490 - <i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 10031	Leucémie lymphoïde L1210 - leucémie P388

Chapitre (3) : Synthèse de peptidomimétique à motif oxazolidine

Naphthyridinomycine	1974	<i>Streptomyces lusitanus</i> AYB-1026	/	<i>Escherichia coli</i>	Les cellules HeLa
Cyanocycline A	1975	<i>Streptomyces flavogriseus</i>	<i>Bacillus subtilis</i> PCI-219 - <i>Staphylococcus aureus</i> 209P	<i>Escherichia coli</i> NI HJ - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Ps-4	Tumeurs ascitiques
Bioxalomyicine α_2	1994	<i>Streptomyces viridostaticus</i> « litoralis » LL-31F508	MRSA	<i>Klebsiella pneumoniae</i> - <i>Escherichia coli</i>	/
Dnacin A ₁	1980	<i>Actinosynnema pretiosum</i> C-14482	<i>B. brevis</i> IFO 3331	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Leukemia P388

Tableau 7. Oxazolidines antimicrobiennes et antitumorales



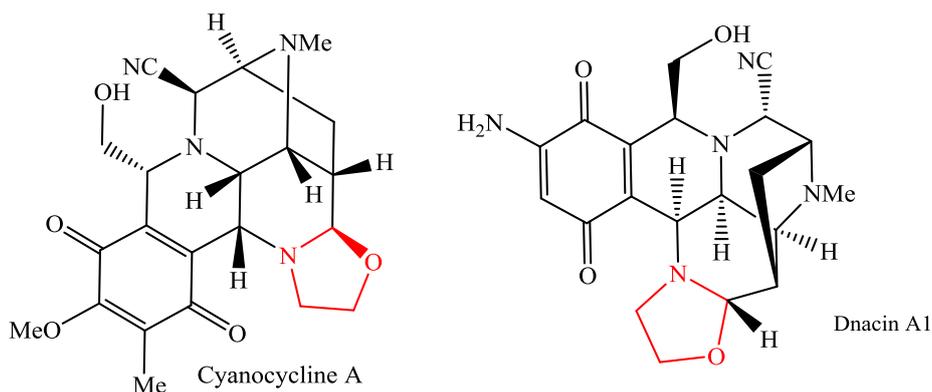


Figure 49. Oxazolidines antimicrobiennes et antitumorales

2.2. Effet sur le système cardiovasculaire

Fumaria densiflora est une plante eurasiatique herbacée médicinale. ⁽¹⁹⁷⁾ Les études antérieures sur cette plante ont montré l'isolement de huit alcaloïdes de l'isoquinoline fumaramine. Le densiflorine est un alcaloïde appartenant au groupe secospirobenzylisoquinoline, il a été isolé du *F. densiflora* en 1984 sous forme de cristaux blancs. ⁽¹⁹⁸⁾ Il a montré une importance considérable dans le traitement de l'hypertension et des maladies cardiovasculaires. ⁽¹⁹⁹⁾

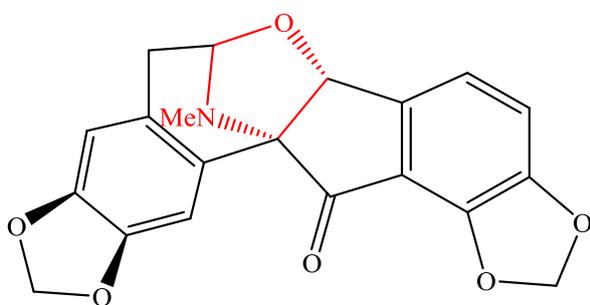


Figure 50. Structure du densiflorine



Figure 51. *Fumaria densiflora* ⁽²⁰⁰⁾

2.3. Ligands et récepteurs

Comme exemple illustratif des ligands-récepteurs avec un motif oxazolidine, le dérivé du 1, 3, 5-trioxazatriquinane, appelé SYK-146, est un ligand de type opioïde, c'est un agoniste puissant et hautement sélectif pour le récepteur κ . ⁽²⁰¹⁾ Il a présenté des effets anti nociceptifs. ⁽²⁰²⁾ Cependant l'isomère de SYK-146, appelé SYK-524, a montré une activité agoniste puissante mais non sélective pour les récepteurs opioïdes.

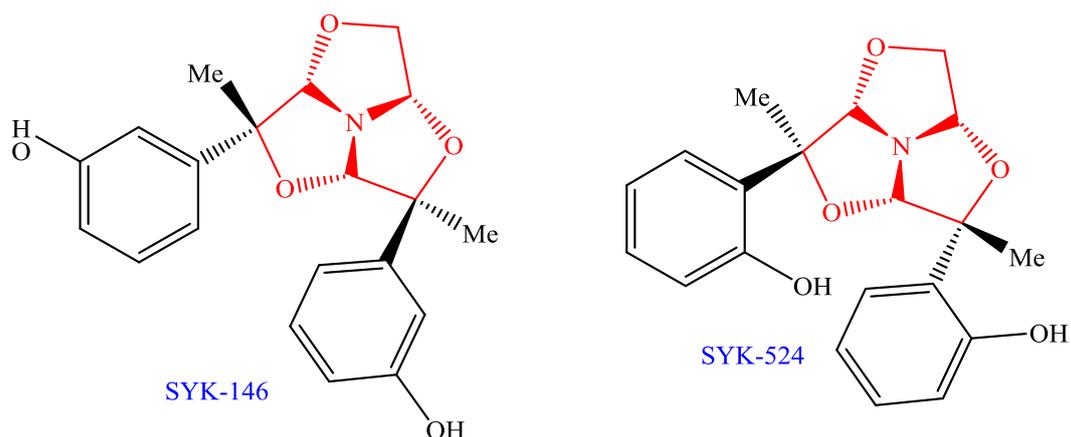


Figure 52. Structure de ligands-opioides

2.4. Pro-drogue

Le terme pro-drogue désigne tout composé dont l'effet thérapeutique est conditionné par une activation métabolique c'est-à-dire une fois administrée, la pro-drogue est métabolisée in vivo en un métabolite actif, elle est conçue pour améliorer la biodisponibilité orale, comme dans le cas d'une mauvaise absorption. ⁽²⁰³⁾

Il a été démontré que l'oxazolidine peut être utilisée comme une pro-drogue, Le principal exemple qui a été cité dans la littérature est celui de la phényléphrine oxazolidine. ⁽²⁰⁴⁾

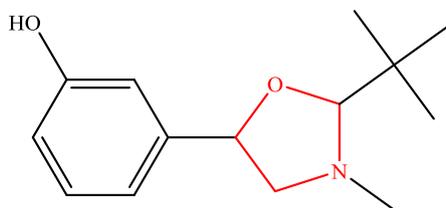


Figure 53. Phényléphrine oxazolidine

2.5. Effet phytoprotecteur

Les phytoprotecteurs sont des substances qui protègent sélectivement les cultures contre les dommages causés par les herbicides tout en maintenant l'effet herbicide sur la mauvaise herbe cible. Les dérivés du 3-dichloroacétyl-1,3-oxazolidine représentent un outil important de protection des cultures. ⁽²⁰⁵⁾

Chapitre (3) : Synthèse de peptidomimétique à motif oxazolidine

Il a été démontré que le R-28725 appelé aussi le 3-dichloroacétyl-2,2-diméthyl-1,3-oxazolidine est un phytoprotecteur, il est efficace pour protéger le maïs (*Zea mays L.*)⁽²⁰⁵⁾ contre des dommages causés par les herbicides.

En plus, le 3-dichloroacétyl-2, 2, 5-triméthyl-1,3-oxazolidine (R-29148) est également un phytoprotecteur chiral qui protège le maïs contre les dommages causés par les herbicides, il possède le potentiel à promouvoir le métabolisme herbicide sur l'expression de l'activité enzymatique détoxifiante du chlorsulfuron.⁽²⁰⁶⁾

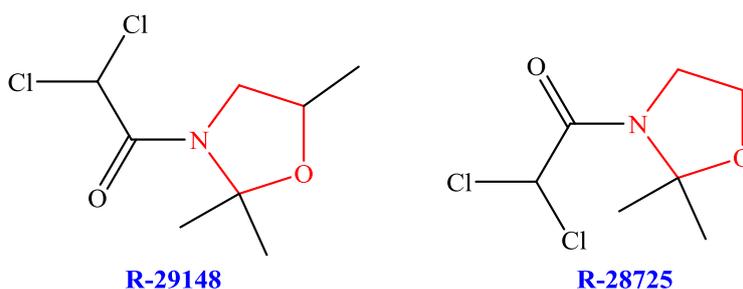


Figure 54. Dérivés du 3-dichloroacétyloxazolidine

3. Méthode de synthèse de l'oxazolidine

3.1. Synthèse de Garner

La première synthèse d'une oxazolidine a été élaborée par Philip Garner en 1984, le *N-tert*-butylcarboxylate-4-formyl-2,2-diméthyl-oxazolidine est aujourd'hui connue sous le nom d'aldéhyde de Garner.^(207,208) Il a été largement utilisé comme intermédiaire chiral dans la synthèse de nombreux produits naturels et dérivés énantiomériquement purs ainsi dans la formation de composés pharmacologiquement actifs.

La synthèse de Garner a été effectuée à partir de la L-sérine qui a été protégée avec le *t*-butoxycarbonyl puis estérifié avec l'iodométhane dans des conditions basiques. La cyclisation est ensuite effectuée par réaction de l'alcool résultant avec le 2,2-diméthoxypropane (DMP) en milieu acide. L'inconvénient de cette méthode réside dans l'utilisation de l'iodométhane qui représente un produit toxique et cancérigène.

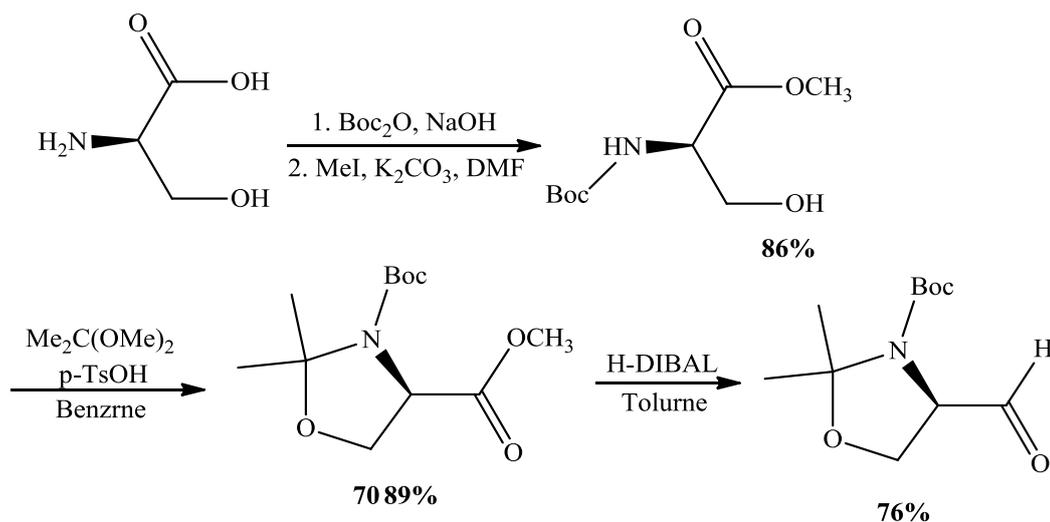


Schéma 38. Synthèse de Garner

3.2. Condensation des amino alcools avec les composés carbonylés

La condensation des β-amino alcools avec les composés carbonylés est la méthode de synthèse des oxazolidines la plus utilisée et la plus répandue dans la littérature.

Ainsi par exemple, une nouvelle transformation hautement chimiosélective a été développée par Hajji et *al.*⁽²⁰⁹⁾ dans la préparation d'oxazolidine selon une approche utile et efficace en synthèse asymétrique dans le but de concevoir des auxiliaires chiraux.

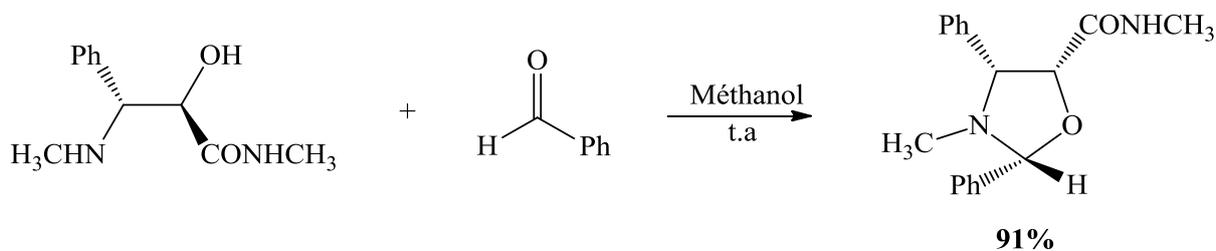


Schéma 39. Condensation des amino alcools avec le benzaldéhyde

Une autre stratégie de synthèse a été décrite dans la littérature⁽²¹⁰⁾ basée sur la condensation de N-benzyl-3-benzylamino-4-hydroxybutanamide avec le 3-pyridinecarboxaldéhyde en utilisant l'acide paratoluène sulfonique en quantité catalytique dans le chloroforme pour donner l'oxazolidine avec un rendement de 86%.

Chapitre (3) : Synthèse de peptidomimétique à motif oxazolidine

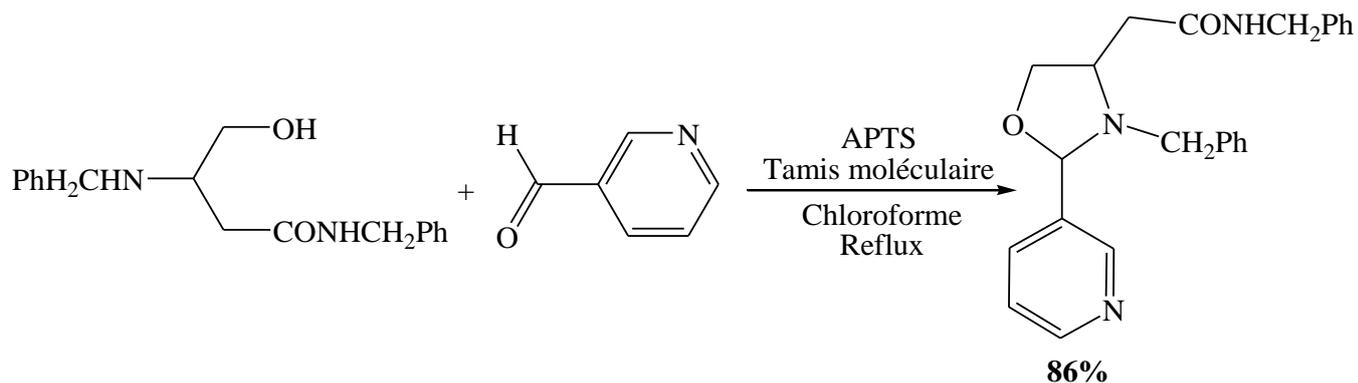


Schéma 30. Condensation des amino alcools avec un dérivé carbonylé

Une autre approche en une seule étape a été décrite par R. F. Martinez et *al.*⁽²¹¹⁾ pour préparer la 1,3-oxazolidine chirale dérivée de *N*-méthyl-*D*-glucamine et un aldéhyde aromatique. Elle a été réalisée avec des réactifs facilement disponibles et dans des conditions simples permettant la préparation d'analogues de nucléosides acycliques avec un rendement élevé.

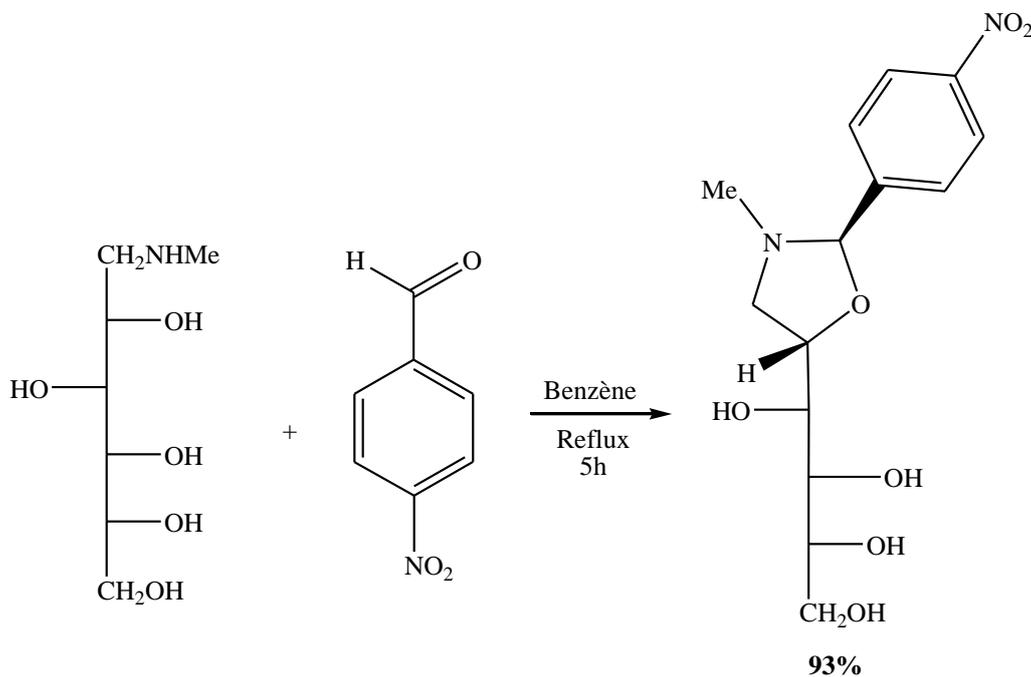


Schéma 311. Condensation du *N*-méthyl-*D*-glucamine avec un aldéhyde aromatique

3.3. Réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire avec les ylures

La nature polyvalente de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire a conduit à son développement aux méthodes efficaces pour la synthèse d'hétérocycles à cinq chaînons.⁽²¹²⁾ La réaction implique l'ajout d'un dérivé 1,3-dipôles, tels que : les azides, les nitrones, les ylures de carbonyle, les oxydes de nitrile, les nitriles imines et les ylures d'azométhine à un dérivé 1,2-dipolarophiles,⁽²¹³⁾ y compris les aldéhydes et les cétones en tant qu'hétérodipolarophile qui donnent des dérivés d'oxazolidine.

3.3.1. Cycloaddition des ylures d'azométhines avec les aldéhydes aliphatiques

Les diverses réactions de cycloaddition [3 + 2] des ylures d'azométhine, au niveau du groupe CHO des aldéhydes aromatiques sont apparues comme les plus pertinentes, ces réactions sont connues depuis 1970.⁽²¹⁴⁾ Cependant, leurs applications avec les aldéhydes aliphatiques saturés sont plus difficiles sauf dans le cas des ylures d'azométhines non stabilisés. Parmi les exemples qui ont été rapportés dans la littérature concernant la réaction de cycloaddition [3 + 2] avec les aldéhydes aliphatiques, celle du N-(méthoxyméthyl)-N [(triméthylsilyl) méthyl]benzylamine comme étant un ylore d'azométhine non stabilisé avec l'isovaléraldéhyde impliquant des quantités catalytiques d'acide trifluoroacétique (TFA), cette approche a engendré la N-benzyloxazolidine avec un rendement de 58%.⁽²¹⁵⁾

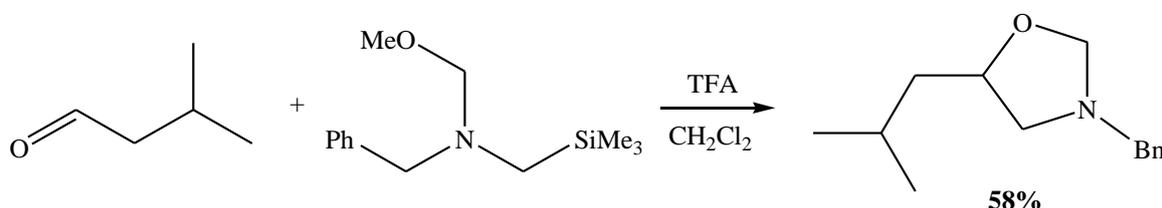


Schéma 32. Cycloaddition d'un aldéhyde aliphatique avec N-(méthoxyméthyl)-N [(triméthylsilyl) méthyl]benzylamine

3.3.2. Cycloaddition des ylures d'azométhine des acides α -aminés secondaires avec les composés carbonylés

La réaction de condensation suivie d'une décarboxylation d'acides α -aminés secondaires avec le formaldéhyde est une méthode pratique et facile pour générer une grande variété d'ylures d'azométhine non stabilisés. Par exemple le chauffage à reflux de la N-phénylglycine avec du paraformaldéhyde engendre la 3-phényl-5-oxazolidinone, intermédiaire stable. Lorsque ce dernier a été chauffée d'avantage, une décarboxylation s'est produite pour donner

l'ylure d'azométhine, qui a subi une cycloaddition en présence du 4-nitrobenzaldéhyde ce qui donne l'oxazolidine avec un rendement modéré de 51%.⁽²¹⁶⁾

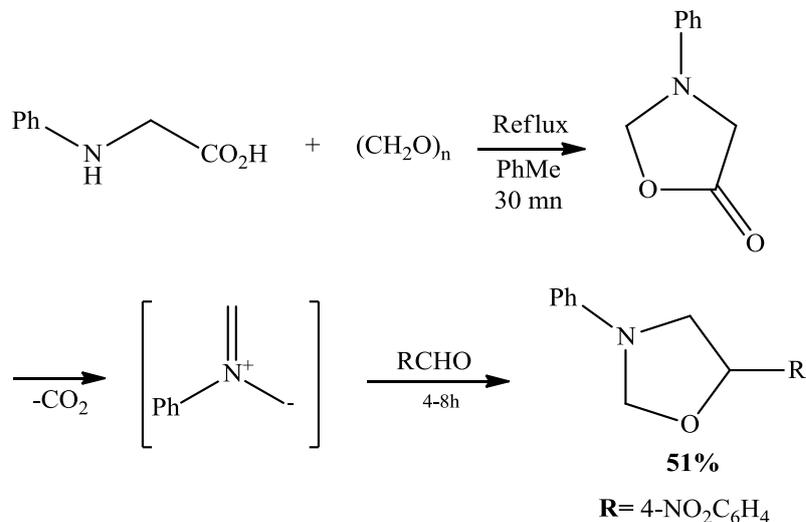


Schéma 33. Cycloaddition d'ylure d'azométhine non stabilisé sur le 4-nitrobenzaldéhyde

3.3.3. Cycloaddition des aziridines avec les cétones

Les réactions de cycloaddition [3 + 2] des 2-aryl-N-tosylaziridines avec un dérivé carbonylé sous catalyse d'un triflate métallique Zn (OTf)₂ en utilisant un tamis moléculaire ont permis l'obtention des oxazolidines avec des rendements satisfaisants. Dans ce type de réactions, les cétones aliphatiques réagissent plus rapidement en donnant des rendements meilleurs que les aldéhydes aliphatiques et aromatiques.⁽²¹⁷⁾

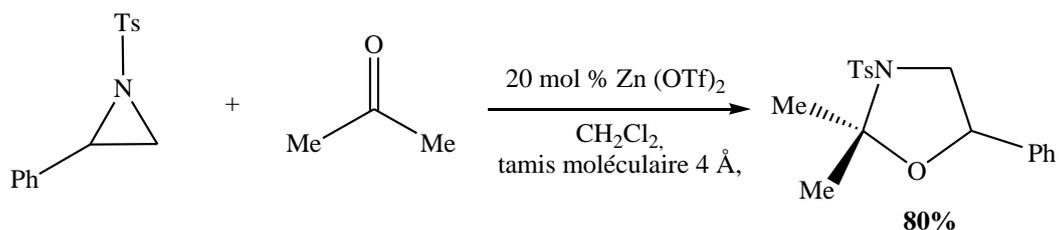


Schéma 44. Cycloaddition catalysée par Zn(OTf)₂ d'une aziridine avec la cétone

3.3.4. Cycloaddition des imines avec un époxyde

Une synthèse de l'oxazolidine a été rapportée par Yu et *al.*,⁽²¹⁸⁾ basée sur une réaction de cycloaddition [3 + 2] d'un époxyde substitué avec une N-arylimine. Cette réaction a été efficacement catalysée par un acide de Lewis, l'Ytterbium(III)

trifluorométhanesulfonate, dans des conditions sans solvant pour donner les 1,3-oxazolidines avec des rendements très élevés.

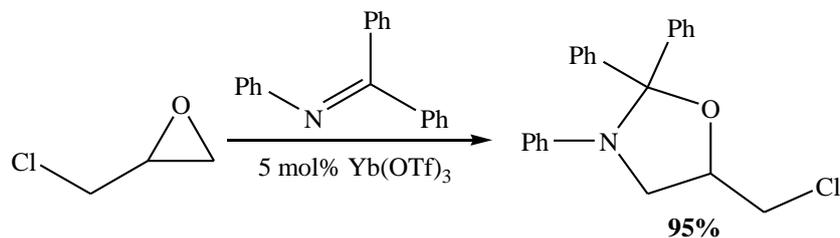


Schéma 45. Cycloaddition [3 + 2] d'un époxyde substitué avec une imine aromatique

Dans cette méthode, l'oxazolidine obtenue à partir d'une imine non-substituée a donné le meilleur rendement que celles substituée par des groupements électroattracteurs.

3.3.5. Cycloaddition [3+2] des aziridines avec un époxyde d'aryle

La synthèse d'oxazolidines 2,5-disubstituée à partir des hétérocycles à trois chaînons tendus et substitués a été rapportée par Pandey et *al.* ⁽²¹⁹⁾ La réaction consiste en une cycloaddition [3 + 2] catalysée par un acide de Lewis entre des aziridines et des aldéhydes, générés in situ par le réarrangement de Meinwald des époxydes. ⁽²²⁰⁾

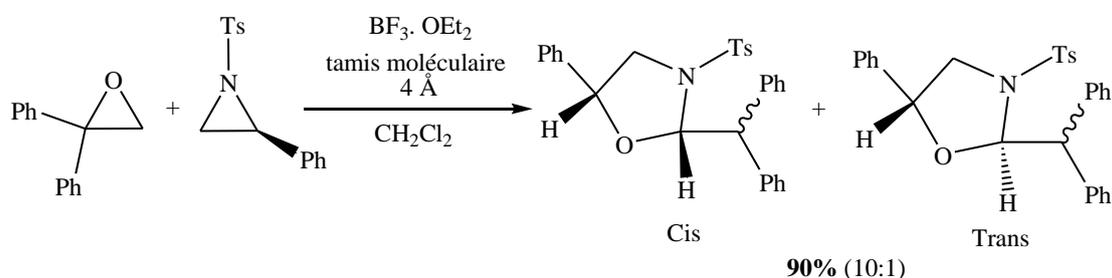


Schéma 46. Cycloaddition [3+2] du N-tosyl-2-phénylaziridine avec un époxyde d'aryle

4. Travail réalisé

Suite aux données bibliographiques sur les diverses méthodes de synthèse des oxazolidines ainsi qu'à leurs applications dans le domaine thérapeutique, nous avons consacré cette partie à la synthèse de nouveaux peptidomimétiques à motif oxazolidine.

Plusieurs méthodes de synthèse de mimes de peptides à motif oxazolidine ont été rapportées dans le but de trouver la bonne méthode qui permettra d'aboutir aux structures

peptidomimétiques désirées. Toutes les méthodes de synthèse réalisées se sont basées sur l'utilisation d'acides aminés comme précurseur.

D'après la littérature, ces hétérocycles ont été préparés selon une réaction de condensation des β -amino alcools avec des composés carbonylés. ⁽²²¹⁾

Dans ces travaux de recherche, nous nous sommes intéressés à préparer divers mimes de peptides à base d'oxazolidine en faisant réagir des aldéhydes aromatiques sur des dérivés 1,2-amino alcools, pour cela plusieurs stratégies ont été envisagées.

4.1. Synthèse de l'oxazolidine à partir du *N*-boc sérine

4.1.1. Cyclisation dans un milieu acide

La stratégie qui a été proposée au départ pour la synthèse de mimes de peptides à motif 1,3-oxazolidine consiste à effectuer une réaction de condensation entre un dipeptide provenant du *N*-boc sérine et le *para*-chlorobenzaldéhyde selon le schéma représenté ci-dessous :

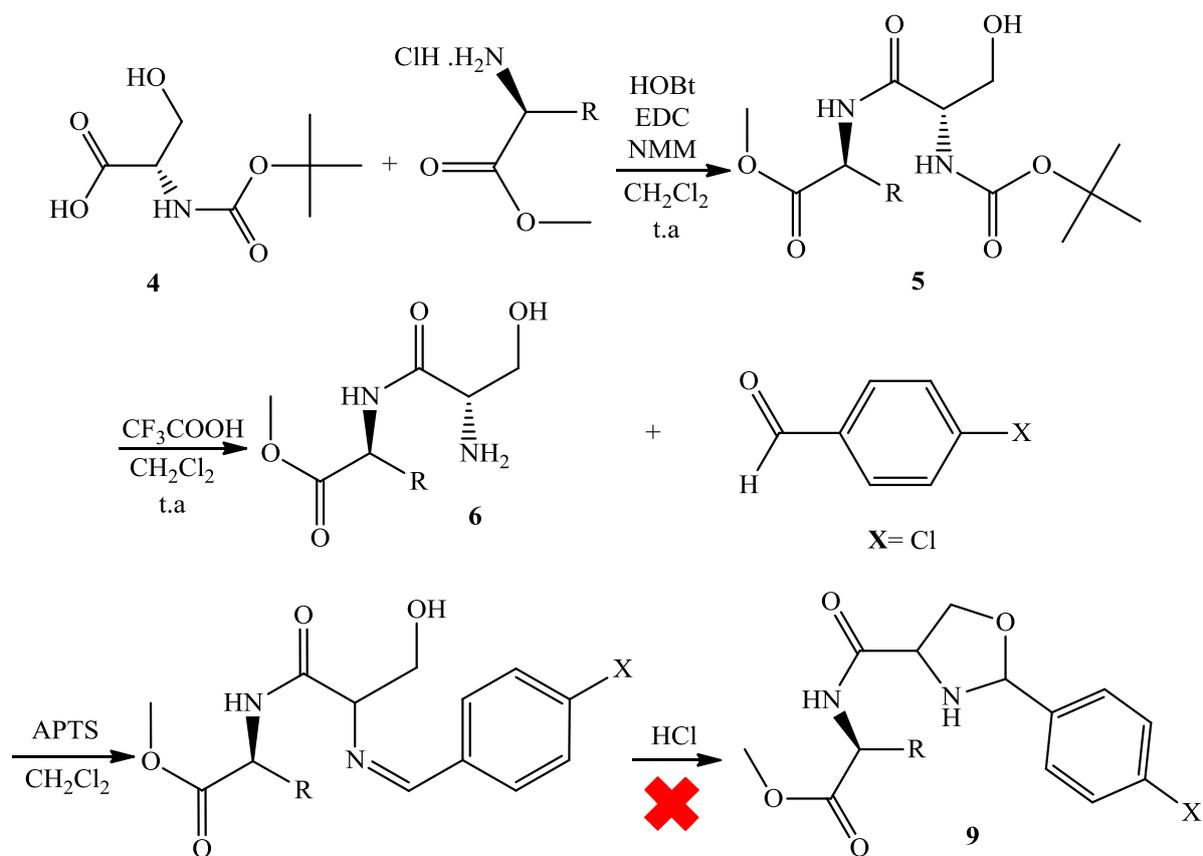


Schéma 47. Synthèse à partir du *N*-boc sérine

La méthode de synthèse décrite dans le schéma (47) montre l'utilisation de la *N*-boc sérine comme précurseur, ce dernier est engagé dans un couplage peptidique classique avec différents chlorhydrates d'esters méthyliques d'acides aminés. Par la suite, une déprotection de la fonction amine du dipeptide formé est nécessaire pour réaliser une condensation de l'amino alcool obtenu avec un aldéhyde aromatique monosubstitué, la molécule obtenue pourrait être transformée en oxazolidine selon une cyclisation intramoléculaire avec l'acide chlorhydrique.

Les deux premières étapes ont été déjà décrites dans le chapitre (2), cependant la condensation du 4-chlorobenzaldéhyde avec l'imine n'a pas eu lieu en présence de l'acide chlorhydrique à cause de l'hydrolyse inattendu du produit.

4.1.2. Cyclisation dans un milieu basique

Pour l'octroi du squelette oxazolidine, une légère modification des conditions opératoires du schéma réactionnel précédent a été menée en remplaçant le HCl dans la dernière étape par une base selon le schéma (48) suivant :

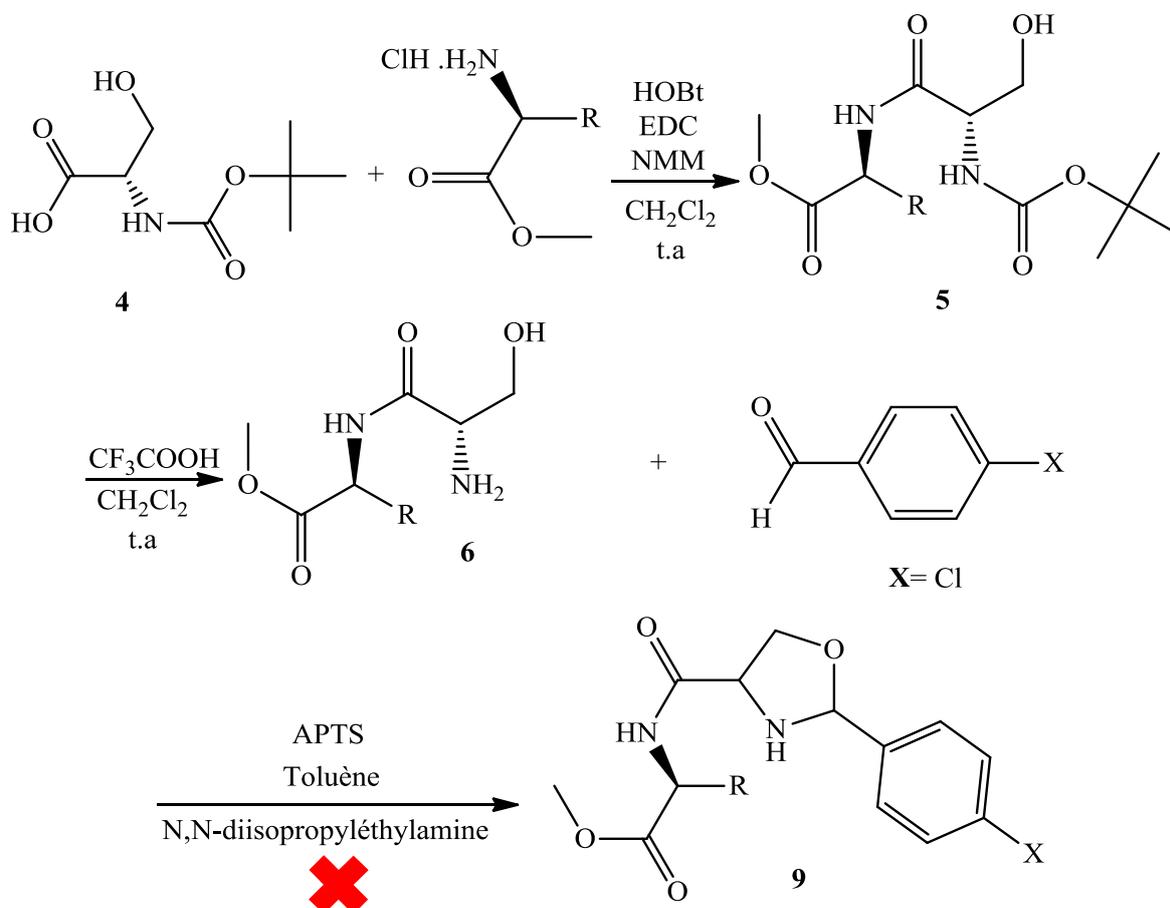


Schéma 48. Synthèse de l'oxazolidine en présence de la N, N-diisopropyléthylamine

Chapitre (3) : Synthèse de peptidomimétique à motif oxazolidine

La même stratégie de synthèse précédente a été suivie, après l'étape de déprotection de la fonction amine, une réaction de condensation du para-chlorobenzaldéhyde avec le sel du trifluoroacétate a été réalisée en présence de la N, N-diisopropylamine catalysée par l'acide paratoluène sulfonique (APTS). Selon l'analyse RMN, il s'est avéré qu'il y a eu formation de l'imine et même le cycle oxazolidine mais après une purification par chromatographie sur colonne, l'oxazolidine a été isolé avec un très faible rendement de 24%.

Une autre analyse RMN a été mise au point pour le même échantillon après un certain temps afin de confirmer la structure du peptidomimétique avec le cycle oxazolidine. Néanmoins le spectre obtenu était complètement différent de la première analyse, nous avons observé l'apparition de nouveaux pics montrant l'ouverture de l'hétérocycle ainsi la génération de la base de Schiff. Pour optimiser les conditions opératoires de cette méthode, différentes modifications ont été effectuées, comme le montre le tableau ci-dessous :

Base	Température de la réaction	Temps de la réaction
/	t.a	6 heures
1 éq – 1.5 éq	t.a	3 jours
1.5 éq – 2.5 éq	Reflux	5 heures

Tableau 8. Paramètres modifiés de la réaction de condensation

Le changement des conditions opératoires lors de la réaction de cyclisation selon le tableau ci-dessus n'a rien apporté comme amélioration. Afin de résoudre le problème lié à l'instabilité de l'hétérocycle qui est dû probablement à la présence du groupement N-H libre, une réaction d'acétylation de la fonction amine du sel trifluoro acétate est mise en œuvre selon deux voies, comme le montre le schéma ci-dessous.

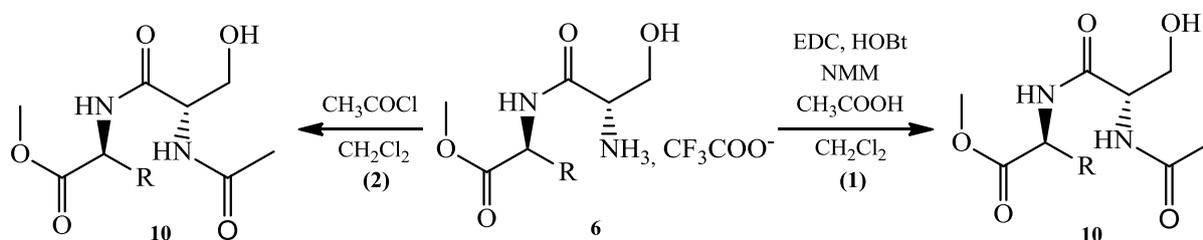


Schéma 49. Réaction d'acétylation

Chapitre (3) : Synthèse de peptidomimétique à motif oxazolidine

La méthode de protection de la fonction amine du sel trifluoro acétate est basée sur une réaction d'acétylation en utilisant deux agents différents ; l'acide acétique (voie 1) et le chlorure d'acétyle (voie 2).

La réaction d'acétylation avec l'acide acétique a été réalisée dans les mêmes conditions opératoires d'un couplage peptidique classique. L'analyse RMN a montré l'absence des pics caractéristiques de l'acétyle (C=O et CH₃), ce qui a montré que la réaction n'a pas eu lieu. Cependant, dans la réaction d'acétylation avec le chlorure d'acétyle le produit désiré a été formé mais en très faible quantité.

Les difficultés qui ont été rencontrées lors de la synthèse de l'acétyle résident dans la présence du sel trifluoro acétate qui a été transformé par la suite en un sel de chlorhydrate. Malheureusement cette transformation n'a pas été réussie.

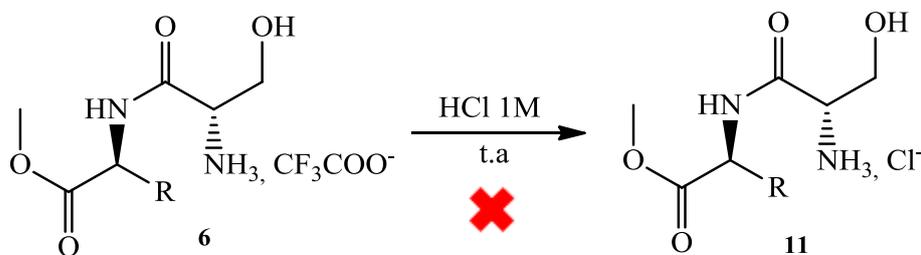


Schéma 34. Transformation du sel trifluoro acétate en chlorhydrate

4.2. Synthèse de l'oxazolidine à partir de l'ester méthylique de la sérine

Suite aux difficultés rencontrées dans l'étape de cyclisation lors de la synthèse de mimes de peptide contenant un cycle oxazolidine, une autre tentative de synthèse a été abordée. Cette dernière consiste à inverser les étapes de la stratégie décrite précédemment, c'est-à-dire commencer par la synthèse de l'hétérocycle en utilisant l'ester méthylique de la L-sérine ensuite réaliser les autres transformations y compris le couplage peptidique. Donc l'ester méthylique de la sérine est utilisé comme réactif de départ comme le montre le schéma réactionnel ci-dessous : ⁽²²²⁾

Chapitre (3) : Synthèse de peptidomimétique à motif oxazolidine

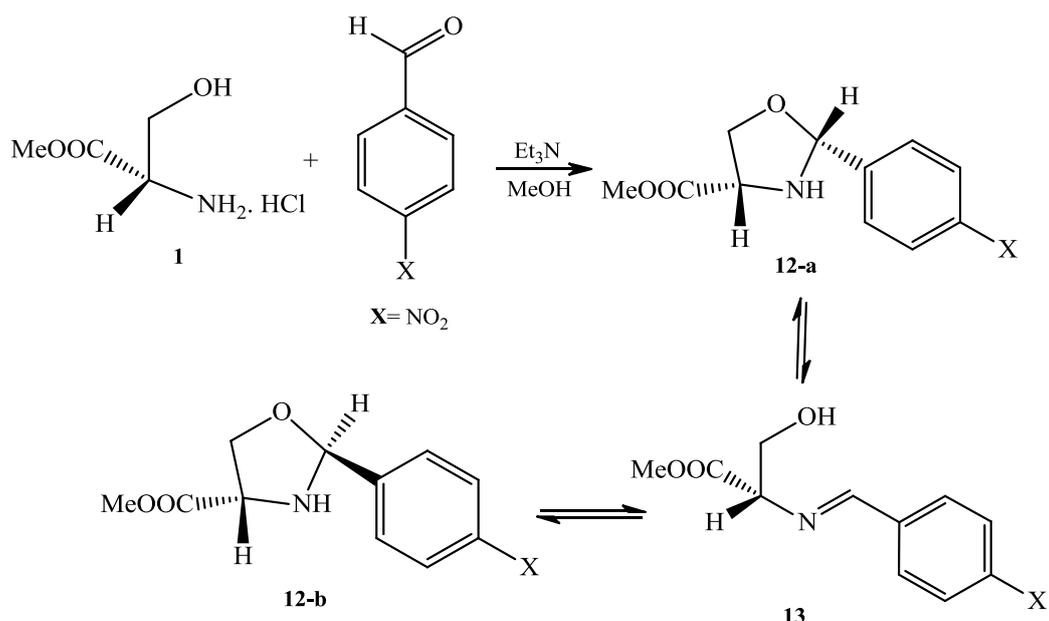


Schéma 35. Synthèse de l'oxazolidine à partir de l'ester méthylique de la sérine

La méthode décrite dans le schéma (51) porte sur la condensation de l'ester méthylique de la sérine et le benzaldéhyde monosubstitué en présence de la triéthylamine pour éliminer le chlorhydrate. L'analyse RMN du produit brut a montré l'existence d'un équilibre entre deux formes cycliques de deux diastéréoisomères avec la base de Schiff. Les produits n'ont pas pu être séparés même après une purification par chromatographie sur colonne. Suite à une recherche bibliographique, le même schéma réactionnel décrit précédemment a été repris en ajoutant MgSO₄⁽²²³⁾, après évaporation du solvant et analyse RMN, nous avons détecté la formation de l'imine et non pas l'oxazolidine.

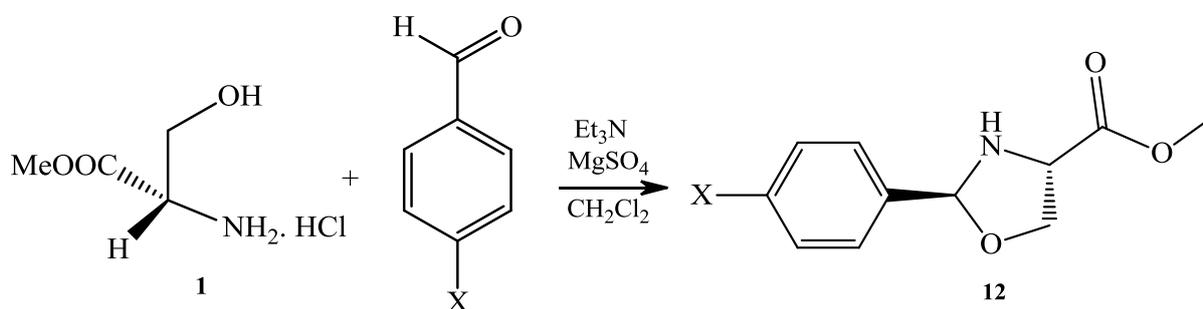


Schéma 36. Synthèse du composé (12)

4.2.1. Protection de la fonction amine de l'ester méthylique de la sérine

En se basant sur les résultats obtenus ainsi les données bibliographiques, l'étape clé dans la synthèse de peptidomimétique à motif oxazolidine est la cyclisation intramoléculaire qui doit se faire après la réaction de condensation de l'aldéhyde aromatique avec l'amino alcool. La fonction amine libre pose problème non seulement au niveau de la cyclisation mais aussi dans la stabilité du cycle oxazolidine.

La protection de la fonction amine du chlorhydrate de l'ester méthylique de la sérine repose sur une réaction d'acétylation : ^(224, 225)

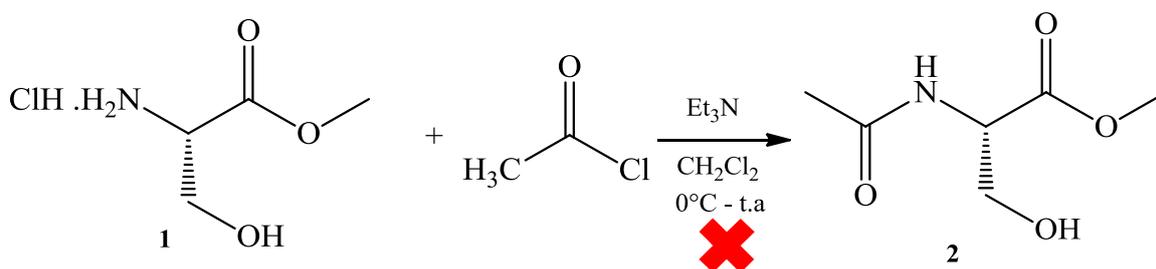


Schéma 37. Acétylation de l'ester méthylique de la sérine

L'agent d'acétylation qui a été utilisé dans la réaction de protection est le chlorure d'acétyl qui a été introduit dans le mélange réactionnel à 0°C sous agitation pendant 1 heure dans la même température, ensuite 1 heure à température ambiante. L'analyse RMN nous a confirmé la formation du produit souhaité mais avec un produit secondaire. Ce dernier correspond au dérivé diacétylé obtenu par l'acétylation des deux fonctions amine et alcool. Le produit souhaité n'a pas pu être séparé par chromatographie sur colonne.

La réaction d'acétylation a été reproduite en changeant les conditions opératoires, le chlorure d'acétyl a été introduit à -5°C et l'agitation a été maintenue dans la même température pendant 3h, l'analyse RMN a confirmé la formation du produit (2) sans avoir le produit secondaire de la double acétylation.

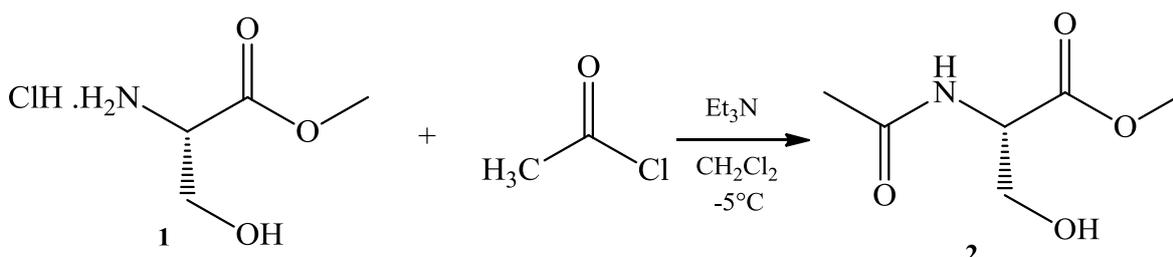


Schéma 54. Conditions opératoires de la synthèse du composé (2)

Chapitre (3) : Synthèse de peptidomimétique à motif oxazolidine

Les résultats obtenus de l'acétylation de l'ester méthylique de la sérine sont résumés dans le tableau ci-dessous :

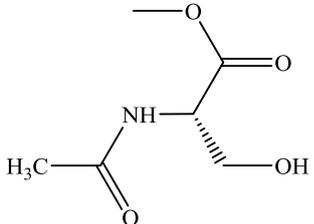
Produit	Aspect	R _f	Rendement (%)
	Huile incolore	0.76 AcOEt/MeOH (97:3)	99

Tableau 9. Produit de l'acétylation

L'acétamide résultant est obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement quantitatif, caractérisé par les pics 1,96 ppm du groupement CH₃ en RMN ¹H, 52,5 ppm et 171,1 ppm en RMN ¹³C pour les groupements (CH₃) et (C=O) du fragment acétyle respectivement.

4.2.2. Condensation de l' amino alcool

4.2.2.1. Synthèse de l'acétal

Comme décrit précédemment, l'utilisation de l'aldéhyde dans la réaction de la condensation entraîne la formation de l'imine et non pas l'hétérocycle oxazolidine, néanmoins le protocole de Stephan Bedürftig et al,⁽²²⁶⁾ a été suivi, il consiste à utiliser le dérivé acétal à la place de l'aldéhyde.

L'acétal a été synthétisé en faisant réagir l'aldéhyde aromatique avec l'orthoformiate de triméthyle dans le méthanol. Deux exemples d'aldéhyde ont été utilisés comme décrit dans le schéma suivant :⁽²²⁷⁾

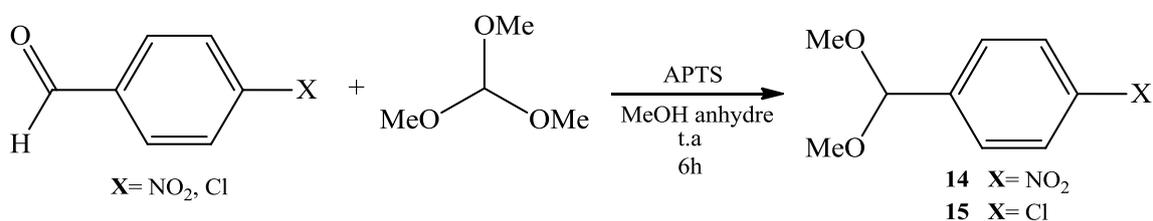


Schéma 55. Synthèse des acétals

La protection des aldéhydes sous forme acétals correspondants est l'une des méthodes les plus appliquées en synthèse organique.⁽²²⁸⁾ La réaction a été réalisée en utilisant

Chapitre (3) : Synthèse de peptidomimétique à motif oxazolidine

l'orthoformiate de triméthyle, très utilisé en synthèse organique afin de protéger des aldéhydes en milieu acide sous la forme acétal. ⁽²²⁷⁾

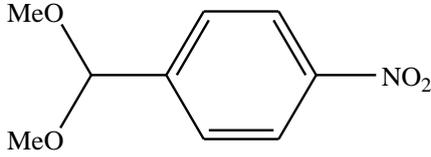
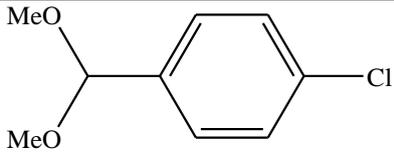
Produit	Aspect	Rendement (%)
	Liquide orange	97.5
	Liquide incolore	96.7

Tableau 10. Les acétals (**14**) et (**15**)

Les acétals résultants possèdent un aspect liquide dont les déplacements chimiques de cette fonction sont 3, 37 ppm pour les protons du groupement méthyle et 52, 4 ppm en RMN carbone 13.

4.2.2.2. Synthèse de l'oxazolidine

Les différents acétals préparés ont été engagés dans la réaction de condensation avec l'ester méthylique de la N-acétylsérine selon le schéma réactionnel représenté ci-dessous :

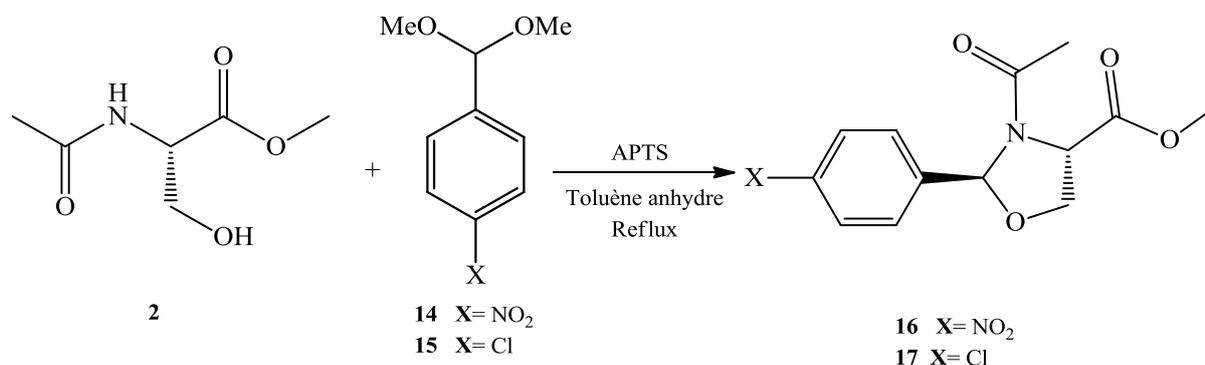


Schéma 56. Synthèse des oxazolidines

La formation de l'oxazolidine (**16**) a été réalisée par une réaction de condensation entre l'acétal (**14**) et l'acétyl de la sérine catalysée par l'acide paratoluène sulfonique. Les cycles oxazolidines (**16**) et (**17**) ont été obtenus avec de bons rendements 64% et 62% respectivement. L'analyse RMN a montré la formation des deux conformères de l'hétérocycle

Chapitre (3) : Synthèse de peptidomimétique à motif oxazolidine

en proportion égale (50/50). Les déplacements chimiques des pics caractéristiques des deux conformères de l'oxazolidine substitué avec le groupe nitro sont 6,40 ppm et 6,48 ppm respectivement en RMN ^1H . En ce qui concerne la RMN ^{13}C , les valeurs sont 89,2 ppm et 89,4 ppm.

D'autre part, l'analyse RMN de l'oxazolidine substitué par le groupement chloro (**17**) a confirmé l'obtention des deux conformères dont l'un est majoritaire (proportion 70/30). Les pics caractéristiques pour les deux rotamères en RMN proton possèdent les déplacements chimiques : 6,28 ppm et 6,44 ppm respectivement et pour la RMN du carbone 13 les valeurs sont de 89,8 ppm et 89,9 ppm.

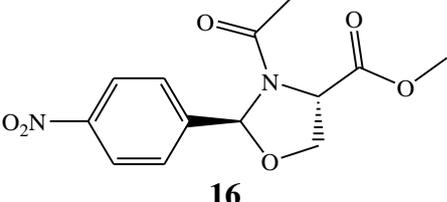
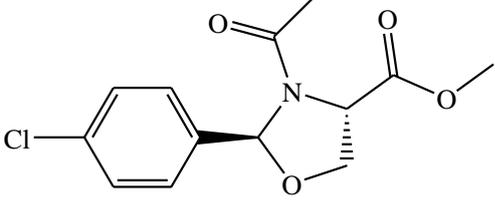
Produit	Aspect	R _f	Rendement (%)
 16	Huile orange	0.79 AcOEt/ cyclohexane (7:3)	64
 17	Huile jaune	0.83 AcOEt/ cyclohexane (7:3)	62

Tableau 1. Oxazolidines (**16**) et (**17**)

4.2.3. Hydrolyse en milieu basique

Dans la suite de la stratégie de synthèse des peptidomimétiques à base oxazolidine, le produit obtenu est engagé dans une réaction de déprotection selon une hydrolyse basique pour libérer la fonction acide carboxylique et poursuivre le couplage peptidique.

Chapitre (3) : Synthèse de peptidomimétique à motif oxazolidine

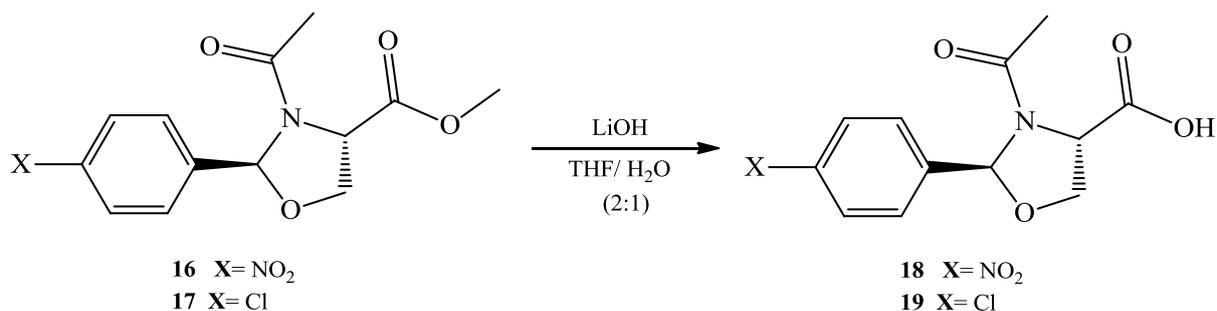


Schéma 57. Hydrolyse des oxazolidines

L'ester méthylique de l'oxazolidine obtenue a été hydrolysé en acide carboxylique par une solution d'hydroxyde de lithium dans un mélange THF/H₂O (2/1). Un rendement modéré a été obtenu dans la réaction d'hydrolyse, l'analyse RMN a montré l'obtention du bon produit et cela suite à la disparition des pics caractéristiques de la fonction ester en RMN proton et RMN carbone 13 pour les deux dérivés.

Dans ce cas, Il n'y a pas eu de réaction secondaire affectant l'hétérocycle malgré les différents traitements. Les deux produits résultants possèdent le même aspect, cependant le rendement du produit (**19**) substitué avec un atome de chlore est plus élevé que celui du dérivé substitué par le groupement nitro.

Produit	Aspect	Rendement (%)
 18	Huile jaune	44
 19	Huile jaune	62

Tableau 2. Produits (**18**) et (**19**)

4.2.4. Couplage peptidique

La dernière étape de la stratégie de synthèse mise au point, pour l'obtention de peptidomimétiques à motif oxazolidine, consiste à faire un couplage peptidique dans les conditions opératoires classiques en utilisant le 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl) carbodiimide (EDC) et un agent activant l'hydroxybenzotriazole (HOBt) et la N-méthyl morpholine dans le dichlorométhane à température ambiante. ⁽¹⁷⁸⁾

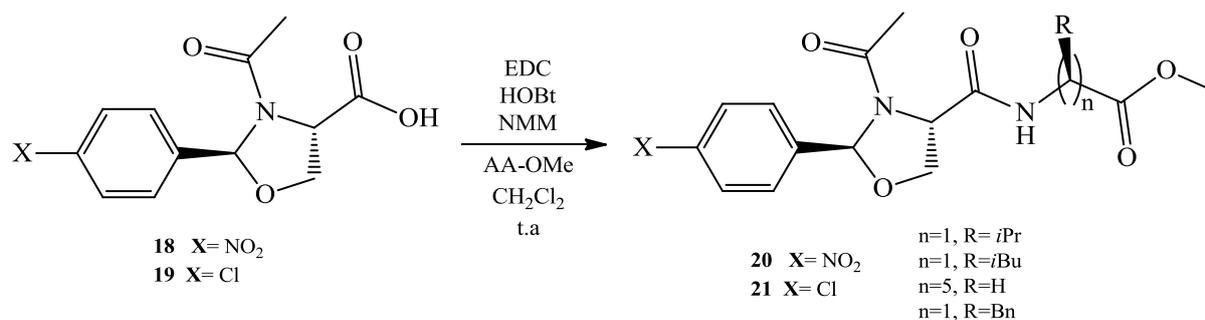


Schéma 38. Synthèse de peptidomimétiques à motif d'oxazolidines

Dans le but d'avoir plusieurs analogues de type peptidomimétiques à motif oxazolidine, quatre esters d'acides aminés ont été utilisés lors des couplages peptidiques soit la valine, la leucine, le N-amino caproïque et la phénylalanine respectivement, comme il est décrit dans les tableaux ci-dessous :

Produit	Aspect	R _f	Rendement (%)
<p>20a</p>	Huile jaune	0.69 (AcOEt 100%)	99

Chapitre (3) : Synthèse de peptidomimétique à motif oxazolidine

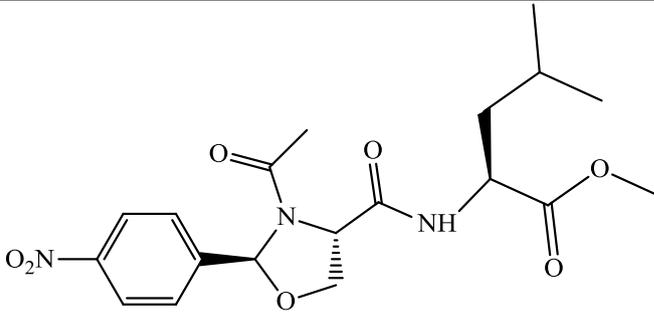
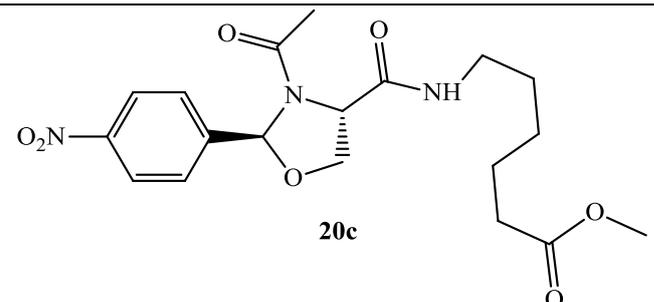
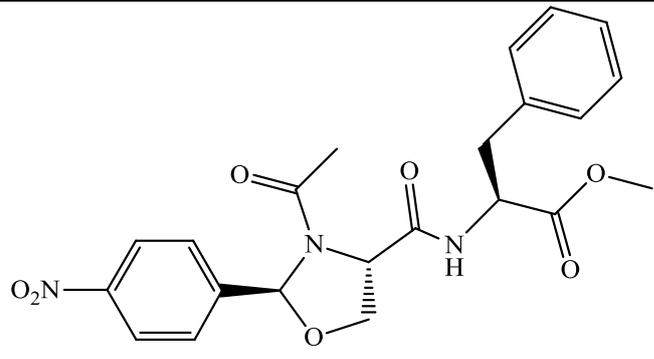
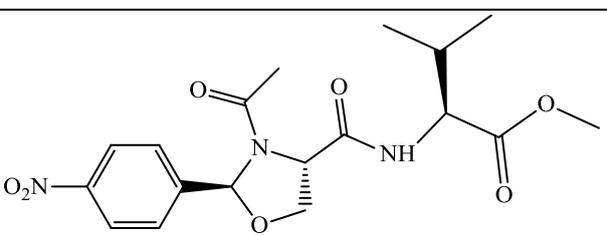
 <p style="text-align: center;">20b</p>	Huile jaune	0.74 (AcOEt 100%)	81
 <p style="text-align: center;">20c</p>	Huile jaune	0.76 (AcOEt 100%)	63
 <p style="text-align: center;">20d</p>	Huile jaune	0.55 (AcOEt 100%).	90

Tableau 13. Produits 20a-d

Les résultats du pouvoir rotatoire et de la HRMS des différents peptidomimétique obtenus sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Produit	Pouvoir rotatoire	Masse calculée	Masse trouvée
 <p style="text-align: center;">20a</p>	$[\alpha]_{D=20} = -86.9$ (c = 0.7, CH ₂ Cl ₂)	394.1609	394.1607

Chapitre (3) : Synthèse de peptidomimétique à motif oxazolidine

	$[\alpha]_{D}^{20} = -101.8$ (c = 0.4, CH_2Cl_2).	408.176527	408.176580
20b			
	$[\alpha]_{D}^{20} = -12.6$ (c = 0.2, CH_2Cl_2	408.1765	408.1766
20c			
	$[\alpha]_{D}^{20} = -43.3$ (c = 0.25, CH_2Cl_2).	442.1608	442.1606
20d			

Tableau 3. Résultats de la spectrométrie de masse et pouvoir rotatoire de **20a-d**

Les oxazolidines substituées par le groupement chloro ont subi les mêmes réactions du couplage que celles substituées par le groupement nitro dans les mêmes conditions opératoires, les résultats des produits obtenus sont décrits dans les tableaux ci-dessous :

Produit	Aspect	R_f	Rendement (%)
	Huile jaune	0.73 (AcOEt 100%)	76
21a			

Chapitre (3) : Synthèse de peptidomimétique à motif oxazolidine

<p style="text-align: center;">21b</p>	Huile jaune	0.78 (AcOEt 100%)	99
<p style="text-align: center;">21c</p>	Huile jaune	0.80 (AcOEt 100%)	91
<p style="text-align: center;">21d</p>	Huile jaune	0.62 (AcOEt 100%).	83

Tableau 4. Produits 21a-d

Produit	Pouvoir rotatoire	Masse calculée	Masse trouvée
<p style="text-align: center;">21a</p>	$[\alpha]_{D=20} = -61.9$ (c = 0.25, CH ₂ Cl ₂).	382.1368	383.1362

Chapitre (3) : Synthèse de peptidomimétique à motif oxazolidine

	$[\alpha]_{D=20} = -69.8$ $(c = 0.25,$ $CH_2Cl_2).$	397.1524	397.1521
21b			
	$[\alpha]_{D=20} = -60.0$ (c = 0.2, CH_2Cl_2).	396.1523	396.1524
21c			
	$[\alpha]_{D=20} = -54.2$ $(c = 0.4,$ $CH_2Cl_2)$	431.01368	431.1189
21d			

Tableau 16. Résultats de la spectrométrie de masse et pouvoir rotatoire de **21a-d**

Les caractéristiques en RMN 1H du dérivé (**20b**) sont comme suit :

- 0,89 ppm – 0,96 ppm et 1,55-1,63 (massif) pour les protons de l'isobutyle
- 3,75 ppm (protons de la fonction ester), 6,41 ppm et 6,57 ppm (protons de l'oxazolidine)
- 7,1 ppm et 7,14 ppm pour les N-H des rotamères

Les pics caractéristiques du produit **21b** en RMN ^{13}C sont :

- (21,9 ppm – 21,3 ppm), (24,9 ppm – 29,6 ppm), (40,2 ppm - 41,1 ppm) pour les carbones de l'isobutyle
- 52,5 ppm et 52,4 ppm pour le CH_3 de l'ester
- 89,5 ppm et 89,6 ppm représentent les carbones caractéristiques de l'oxazolidine.

Chapitre (3) : Synthèse de peptidomimétique à motif oxazolidine

- 172,9 ppm et 173,2 ppm pour le carbonyle de l'ester

Néanmoins, un seul diastéréoisomère a été obtenu dans cette série de peptidomimétiques à motif oxazolidine, l'expérience NOE nous a permis d'établir la configuration du nouveau carbone asymétrique tertiaire **2** de configuration absolue **S**. Les résultats obtenus sont décrits sur la figure 55.

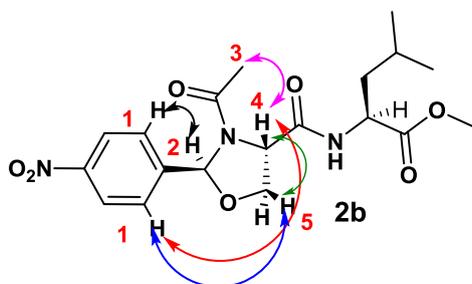


Figure 55. NOE du composé **20b**

Les rendements des composés résultants étaient excellents, les pics caractéristiques de l'oxazolidine n'ont pas été affectés par les différents traitements ce qui signifie que l'hétérocycle synthétisé est stable, donc le schéma réactionnel proposé de la synthèse de mimes de peptides à motif oxazolidine a bien été validé selon le schéma suivant :

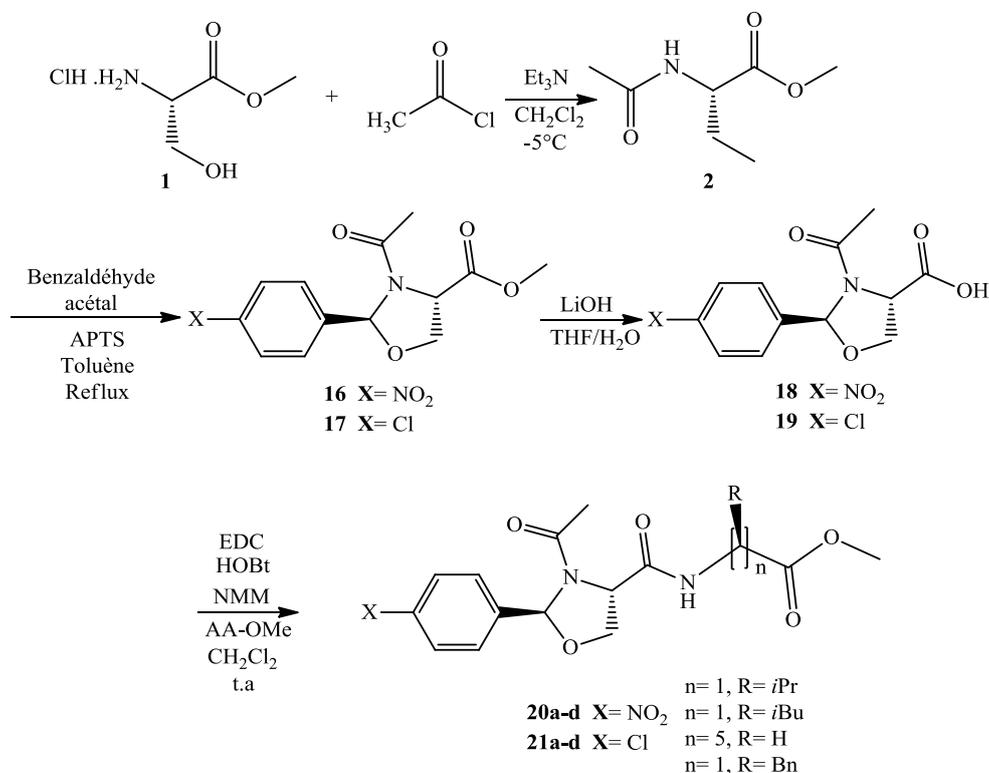


Schéma 59. Schéma récapitulatif de la synthèse de peptidomimétiques à motif oxazolidine

5. Conclusion

Dans le but de concevoir de nouveaux peptidomimétiques résultant de l'incorporation d'un squelette hétérocyclique à motif oxazolidine, plusieurs stratégies de synthèse ont été élaborées afin d'arriver aux molécules souhaitées.

Au départ, le majeur problème qui a été rencontré réside principalement dans l'instabilité de l'oxazolidine induite par la fonction amine libre empêchant la réalisation de la cyclisation intramoléculaire.

En mettant en œuvre un procédé simple et efficace, nous avons effectué la synthèse d'une série d'oxazolidines, en utilisant le chlorhydrate de l'ester méthylique de la sérine comme précurseur. Le processus de cette synthèse s'est déroulé en quatre étapes, premièrement l'acétylation de la fonction amine du réactif de départ. Ensuite une condensation de la molécule obtenue avec deux dérivés d'acétal de benzaldéhyde qui a donné l'oxazolidine. L'hydrolyse en milieu basique a permis l'élimination de l'ester méthylique et par conséquent l'obtention de l'acide carboxylique correspondant pour réaliser à la fin des couplages peptidiques avec différents chlorhydrates d'esters méthyliques d'amino acides.

La stéréochimie des composés obtenus dans cette partie de travail montre que la condensation de l'acétal de benzaldéhyde sur l'ester méthylique de la sérine avec la fonction amine protégée est totalement stéréosélective, puisqu'une seule configuration est obtenue pour le nouveau centre asymétrique du carbone tertiaire de l'oxazolidine.

CHAPITRE (4)
EVALUATION DE L'ACTIVITE BIOLOGIQUE

CHAPITRE 4

EVALUATION DE L'ACTIVITE BIOLOGIQUE

1. Introduction

La résistance croissante des pathogènes aux antibiotiques est un problème émergent de santé publique mondial. L'une des solutions pour prévenir cette résistance est le développement de nouveaux composés synthétiques avec une activité antimicrobienne.

Les peptides antimicrobiens représentent une classe importante de petites molécules à caractère amphiphile marqué et largement réponsus dans la nature. Ils constituent une partie importante du système immunitaire de différents organismes,⁽²²⁹⁾ car leur activité engendre une perturbation dans la membrane plasmique qui provoque la lyse cellulaire.⁽²³⁰⁾ Ils ont la capacité d'inciter la réponse immunitaire innée et de lutter contre un large éventail de microbes. L'incapacité des antibiotiques à neutraliser les bactéries souligne le besoin urgent de développer de nouveaux composés synthétiques ayant une activité antimicrobienne.

Dans un premier temps, l'évaluation de l'activité antimicrobienne était consacrée aux γ -lactames α , β -insaturés synthétisés à partir des acides aminés afin de vérifier si ces molécules sont douées d'une activité antimicrobienne suite à la présence d'une fonction amide, d'une chaîne R hydrophobe et/ou de sites basiques.

D'autre part, notre travail de recherche consiste à optimiser et prédire l'activité antibactérienne par modélisation d'une série de ligands de peptidomimétiques à motif hétérocycliques qui ont été synthétisés dans cette thèse : oxazolidinones, oxazoldines et γ -lactames α , β -insaturés.

2. Méthode de diffusion des disques sur milieu solide

2.1. Définition

La méthode de diffusion en gélose, adaptée pour les tests de l'activité antimicrobienne a été standardisée par le Comité National des Normes pour les Laboratoires et Cliniques (NCCLS). C'est la technique la plus utilisée pour tester la sensibilité d'un germe à un antibiotique. Elle est basée sur la diffusion des substances à tester selon un gradient de concentration.⁽²³¹⁾

2.2. Evaluation de l'activité biologique des γ -lactame- α , β -insaturés

2.2.1. Méthode de diffusion des disques sur milieu solide

L'activité antimicrobienne, de six échantillons des γ -lactame- α , β -insaturés a été évaluée à l'aide de sept micro-organismes différents. Trois souches Gram positives (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 et *Micrococcus luteus* ATCC 9341) et trois bactéries Gram négatives (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 8739 et *Klebsiella pneumoniae* IBMC Strasbourg) ont été utilisées. De plus, une espèce de champignon, *Candida albicans* CIP 444, a été utilisée comme micro-organisme indicateur pour détecter l'activité antifongique des γ -lactames- α , β -insaturés.

Pour une concentration de 1 mg/mL en produits, tous les échantillons n'ont pas donné de zones d'inhibition. Cependant à une concentration de 10 mg/ mL selon la méthode des disques nous avons obtenu les résultats résumés dans le tableau ci-dessous :

γ -Lactames Souches	Valine			Leucine			Phénylalanine			Amino-caproïque			Tryptophane (γ -lactame- α , β -insaturé)			Tryptophane (γ -lactame- β , γ -insaturé)		
	5	10	20	5	10	20	5	10	20	5	10	20	5	10	20	5	10	20
Volume (μ L)																		
BS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
KP	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ML	0	0	0	8	9	10	7	8	12	0	8	9	0	0	0	0	8	9
PA	0	0	0	0	9	10	0	8	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
EC	0	0	7	7	8	9	6	8	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SA	0	7	9	7	8	9	0	0	10	10	11	14	7	8	9	0	7	10
CA	0	0	7	0	8	12	0	10	12	0	0	12	0	0	12	8	9	13

Tableau 5. Diamètre des zones d'inhibition (mm) des γ -lactame- α , β -insaturés

Le produit provenant de l' amino caproïque montre la meilleure activité vis-à-vis de *Staphylococcus aureus* avec un diamètre de zone d'inhibition de 14 mm. Celui de la leucine a montré une activité moyenne avec un diamètre allant de 7 mm à 10 mm avec toutes les souches bactériennes sauf celle du *Bacillus subtilis*.

Par ailleurs, une activité moyenne a été enregistrée vis-à-vis du γ -lactame- β , γ -insaturé provenant du tryptophane avec deux souches : *Staphylococcus aureus* et *Micrococcus luteus*.

Les trois produits de synthèse de la valine, la leucine et la phénylalanine ont montré une activité faible vis-à-vis d'*Escherichia coli* avec des diamètres de zones d'inhibition de 7 mm, 9 mm respectivement.

L'activité contre la souche *Pseudomonas aeruginosa* n'a pas été enregistrée, sauf avec la leucine et la phénylalanine.

Aucun des quatre produits synthétisés n'a montré de zone d'inhibition vis-à-vis du *Bacillus subtilis* ATCC 6633

Tous les γ -lactame- α , β -insaturés ont montré une activité antifongique faible à modérée contre le champignon *Candida albicans* comprise entre 7 et 13 mm.

2.2.2. Détermination de la concentration minimale inhibitrice CMI et la concentration minimale bactéricide CMB

La concentration minimale inhibitrice (CMI) est définie comme étant la plus faible concentration capable d'inhiber toute croissance microbienne visible à l'œil nue. ⁽²³²⁾ Elle correspond à la concentration la plus faible (en $\mu\text{g/mL}$) qui inhibe la croissance d'une souche donnée de bactéries.

La concentration minimale bactéricide (CMB) est la concentration minimale en antibiotique conduisant à un taux de survie 0,01% de l'inoculum de la souche testée dans le standard de mesure. C'est la concentration la plus faible permettant de tuer les bactéries (effet bactéricide).

Afin de mieux évaluer cette activité une étude plus approfondie a été menée par la détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI) des quatre produits synthétisés contre les différentes souches bactériennes selon la méthode de micro-dilution.

La détermination de la concentration minimale inhibitrice est effectuée par l'utilisation des microplaques à test polystyrènes. ⁽²³³⁾ Le tableau ci-dessous résume les résultats des CMI des six échantillons.

γ-Lactames	Valine	Leucine	Phénylalanine	Amino caproïque	Tryptophane (γ-lactame-α, β-insaturé)	Tryptophane (γ-lactame-β, γ-insaturé)
BS	5000	5000	5000	5000	5000	5000
KP	5000	5000	5000	5000	5000	5000
ML	5000	5000	5000	5000	5000	5000
PA	5000	5000	5000	5000	5000	5000
EC	5000	5000	5000	5000	5000	5000
SA	5000	5000	5000	5000	5000	5000
CA	5000	5000	5000	5000	5000	5000

Tableau 18. CMI (μg/ mL) γ-lactame-α, β-insaturés

Les résultats ont révélé que toutes les souches étudiées étaient sensibles aux produits de synthèse avec une valeur de concentration minimale inhibitrice CMI de 5000 μg/ mL et celle de concentration minimale bactéricide CMB > 5000 μg/ mL.

2.3. Evaluation de l'activité biologique des oxazolidin-2-ones

D'après la littérature et comme il a été décrit dans le chapitre (2), le linézolide est un antibiotique de synthèse appartenant à la classe d'antibactériens des oxazolidinones, il est très actif sur les bactéries à Gram positif.

Donc ce dérivé possède un hétérocycle oxazolidinone sur sa structure, la raison pour laquelle nous nous sommes dirigés vers l'évaluation de l'activité antimicrobienne des peptidomimétiques à motif oxazolidin-2-one et oxazolidine synthétisés dans ces travaux de recherche. Cette étude a été réalisée sur 41 souches de bactérie à Gram positif et à Gram négatif.

Les résultats de l'activité antimicrobienne des peptidomimétiques avec les deux hétérocycles oxazolidin-2-ones et oxazolidines n'étaient pas satisfaisant. Ceux-ci n'ont pas révélé d'activité importante sur toutes les souches de bactérie en comparant avec le dérivé linézolide, utilisé comme référence.

3. Etude théorique

3.1. Introduction

La modélisation moléculaire est une technique largement utilisée en chimie, biologie et en industrie pharmaceutique. En effet, cette méthode présente un outil puissant dans l'étude de la conception de médicaments et la recherche d'agents actifs potentiellement nouveaux en peu de temps, parce qu'elle permet de comprendre et de prédire le comportement des systèmes moléculaires. ⁽²³⁴⁾

La procédure de Docking permet de générer une liste de complexes représentant les modes d'association favorables entre le ligand et le récepteur macromoléculaire. L'étape suivante consiste à évaluer ces complexes afin de trouver celui ou ceux les plus susceptibles de reproduire au mieux le mode d'association réel.

Le Docking moléculaire a été effectué pour trouver les sites de liaison probables dans la structure enzymatique en explorant chaque ligand. Cette méthode est rapide, elle est basée sur l'utilisation de logiciels qui sont facilement accessibles, d'autre part, il n'y a pas de gaspillage de produits chimiques.

3.2. Définition de l'enzyme

Les ligands étudiés sont des produits de synthèse et dans le but de prédire s'ils possèdent une activité antibactérienne, une étude théorique a été réalisée en utilisant l'enzyme pantothénate synthétase à l'aide d'une base de données sur les protéines du RCSB (PDB ID : 2X3F).

La pantothénate synthétase est une enzyme cruciale pour la synthèse de la coenzyme A et de la protéine porteuse d'acyle chez *Staphylococcus aureus* ⁽²³⁵⁾. Il est indispensable à la croissance et à la survie de cette bactérie.

La PS joue un rôle critique dans de nombreux processus cellulaires tels que le métabolisme des acides gras. C'est un précurseur clé de la fraction 4-phosphopantéthéine de la coenzyme A (CoA) et de la protéine porteuse d'acyle (ACP) ⁽²³⁶⁾. Les deux sont des cofacteurs essentiels pour la croissance cellulaire et sont impliqués dans des voies de biosynthèse essentielles.

La structure cristallographique de la pantothénate synthétase a été téléchargée à partir de la base de données Brookhaven Protein Data Bank (PDB Accession code 2X3F) et utilisée pour l'analyse d'amarrage. La structure tridimensionnelle de la pantothénate synthétase a été obtenue par diffraction des rayons X avec une résolution (1,95 Å).

3.3. Préparation de l'enzyme

Dans le but d'obtenir un modèle simplifié, une seule chaîne d'acides aminés a été conservée. Les molécules d'eau ont été éliminées, des états de protonation corrects ont été attribués aux résidus pour fournir des cavités stériques sans entrave pour l'amarrage du ligand. L'énergie de la protéine a été minimisée au moyen de MOE (environnement d'exploitation moléculaire) ^(237,238) en utilisant le champ de force MMFF94x, enfin la cavité enzymatique qui représente le plus grand site actif dans les acides aminés a été détectée.

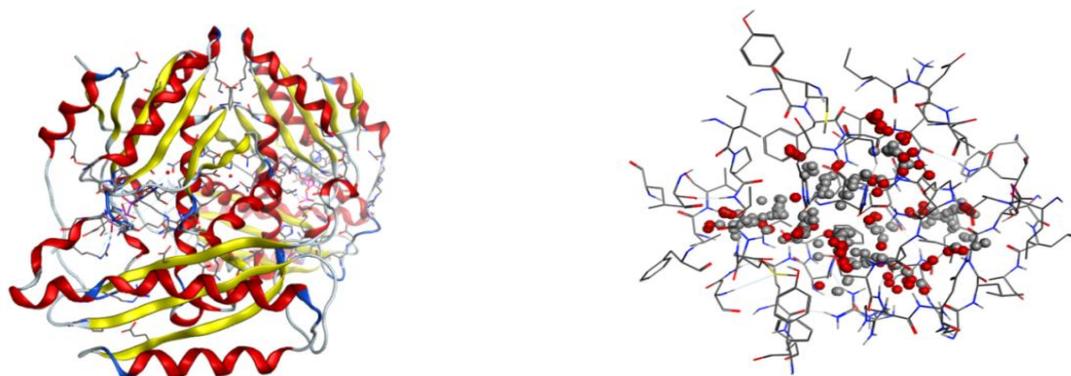


Figure 56. Structure de 2x3f (image avant et après traitement)

3.4. Docking moléculaire

3.4.1. 1,3-oxazolidin-2-one

Le Docking de la série de ligands des oxzolidin-2-ones a indiqué que tous les composés synthétisés ont un potentiel de liaison avec l'un ou l'autre des acides aminés dans les poches actives, comme le montrent les résultats des scores résumés dans le tableau ci-dessous :

Produits	Score	Rmsd-refine
Ligand de référence	-7.5363	3.5846
Valine	-5.7893	1.4316
Leucine	-5.7896	1.7975
Caproïque	-6.5791	1.9063
Phénylalanine	-6.6325	1.0458

Tableau 19. Bilan énergétique des différents complexes (2x3f-oxazolidinone) Kcal/mol

Chapitre (4) : Evaluation de l'activité biologique

Le complexe formé entre l'enzyme 2x3f et l'analogue de l'oxazolidin-2-one de la phénylalanine possède la plus faible énergie (-6.6325 Kcal/mol) et par conséquent c'est le complexe le plus actif en comparant aux autres formés avec le reste des analogues.

L'étude de la modélisation a révélé que tous les composés ont montré des scores modérés allant de -5,7391 kcal/mol à -6,6325 kcal/mol contre l'enzyme pantothénate synthétase (PS). Les résultats ont montré que la majorité des interactions sont comprises entre 2,5 Å et 3,55 Å qui représente la gamme des interactions fortes et moyennes.

Nous avons observé que le composé de la valine interagit avec l'acide aminé LYS 150 H-accepteur, MET 31 H-accepteur et HIS 38 H-accepteur à une distance de 3.05 Å, 3.50 Å et 3.11 Å respectivement.

Le composé avec la leucine interagit avec les acides aminés [LYS 150 H-accepteur, MET 31 H-accepteur] de l'enzyme à une distance de 2.77 Å, 3.15 Å respectivement.

Le composé de l'acide caproïque a révélé un score de -6.5791 kcal/mol et interagit avec MET 31, HIS 35 et LYS 150 par des liaisons hydrogènes de la liaison peptidique et l'oxygène du carbonyle de l'hétérocycle avec les distances 3.35 Å, 3.12 Å, 2.93 Å respectivement.

Le complexe 2x3f-Phe-ox interagit avec deux sites différents de ARG 188 pi-H et pi-cation à une distance de 4.42 Å et 3.26 Å respectivement.

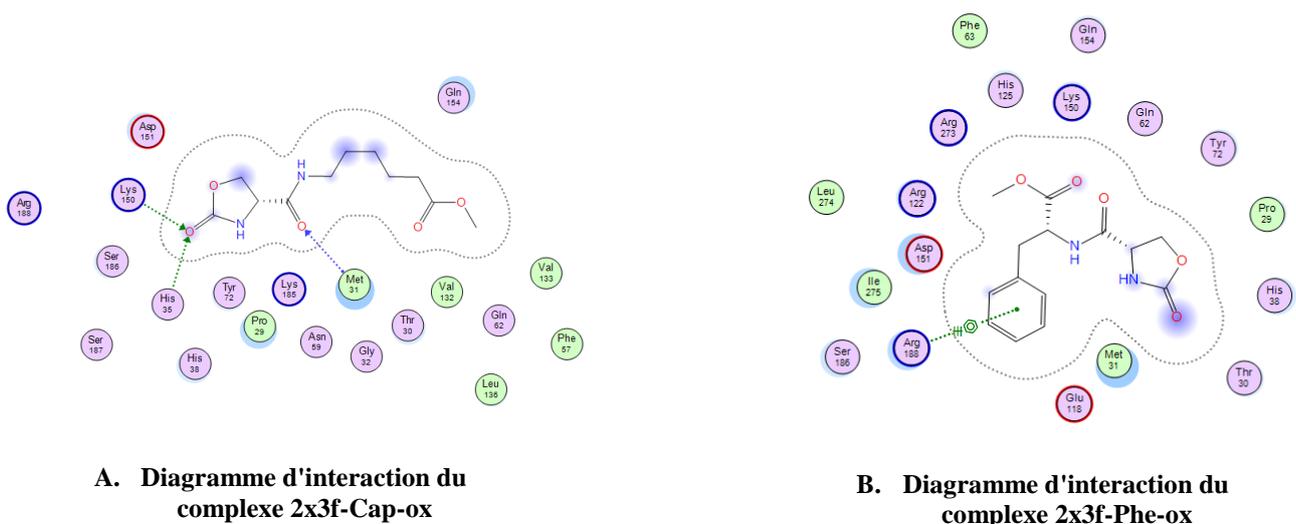


Figure 57. Diagrammes des interactions (2x3f-oxazolidinone)

3.4.2. Oxazolidine

3.4.2.1. Oxazolidines substituées par le groupe nitro

Produits-nitro	Score	Rmsd-refine
Ligand de référence	-7.5363	3.5846
Valine	-6.9842	1.4517
Leucine	-6.1766	1.7825
Caproïque	-8.7062	1.8381
Phénylalanine	-7.4821	1.1912

Tableau 20. Blan énergétique des différents complexes (2x3f-nitrooxazolidine) Kcal/mol

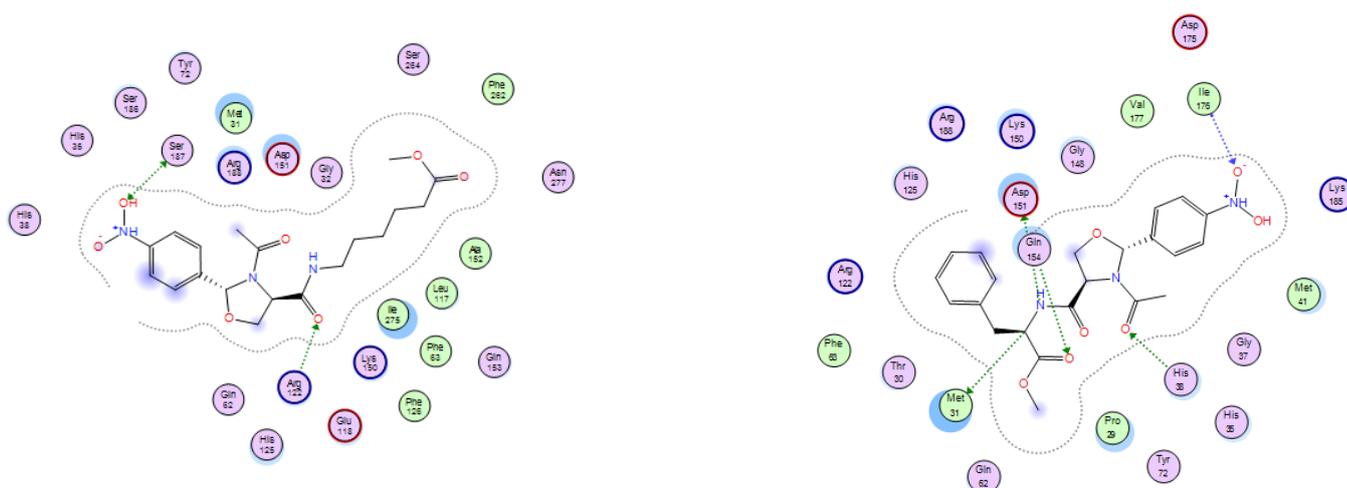
Les résultats ont révélé que le complexe formé entre l'enzyme et l'analogue de l'acide caproïque a la plus faible énergie (-8.7062 kcal/mol) par rapport au complexe **4** (-7.4821 kcal/mol), qui est plus actif que le complexe **1** (-6.9842 kcal/mol), ensuite vient le complexe **2** (-6.1766 kcal/mol). Le score de l'acide caproïque enregistré est meilleur même que celui du ligand de référence (-7.5363 Kcal/mol).

Pour le complexe Val-NO₂-2x3f : le produit interagit avec les acides aminés PRO 29 H-donneur à une distance de 3.09 Å, GLN 154 H-accepteur à 2.86 Å de distance et GLY 148 à 3.11 Å.

Pour le complexe Leu-NO₂-2x3f : l'analogue interagit avec les acides aminés GLU 118 (H-donneur), MET 31 (H-accepteur), LYS 150 (H-accepteur), ARG 122 (H-accepteur) et ARG 188 (H-accepteur) à des distances 3.24 Å, 3.20 Å, 2.70 Å, 2.74 Å et 2.85 Å respectivement.

Pour le complexe Cap-NO₂- 2x3f : l'analogue interagit avec l'acide aminé ARG 44 H-accepteur, 2 sites différents de SER 65 H-accepteur et THR 126 pi-H à des distances de 3,31 Å, 3,13 Å, 2,98 Å.

En ce qui concerne le complexe Phe-NO₂-2x3f ; l'analogue interagit avec 5 sites différents dont ASP 151 (H-donneur), MET 31 (H-donneur), HIS 38 (H-accepteur), GLN 154 (H-accepteur) et ILE 176 (H-accepteur) à des distances 3.39 Å, 4.02 Å, 2.91 Å, 3.00 Å et 3.34 Å respectivement.



A. Diagramme d'interaction du complexe 2x3f-Cap-oxazolidine-NO₂

B. Diagramme d'interaction du complexe 2x3f-Phe-oxazolidine-NO₂

Figure 58. Diagrammes des interactions (2x3f-oxazolidine-NO₂)

3.4.2.2. Oxazolidines substituées par le groupe chloro

L'analyse a montré que les dérivés du chloro-oxazolidine peuvent se lier avec le site actif de 2x3f de certain nombre d'acides aminés, les scores de cette analyse sont résumés dans le tableau ci-dessous :

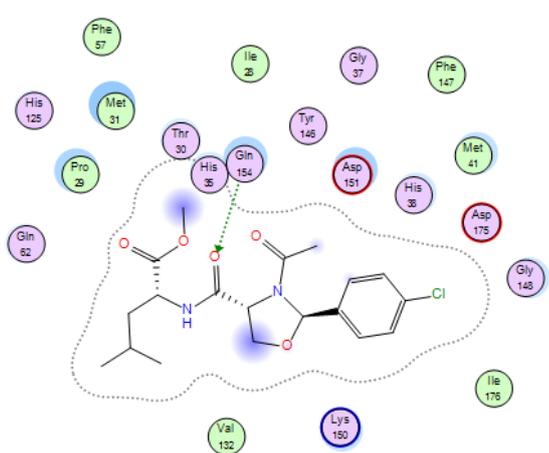
Produits chloro	Score	Rmsd-refine
Ligand de référence	-7.5363	3.5846
Valine	-6.8232	1.5123
Leucine	-7.8844	1.9546
Caproïque	-7.7175	2.0439
Phénylalanine	-8.2337	1.9024

Tableau 21. Bilan énergétique des différents complexes (2x3f-chlorooxazolidine) Kcal/mol

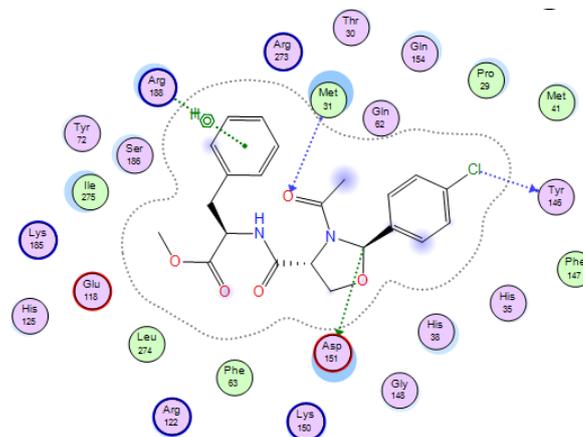
L'étude du Docking moléculaire a révélé que les composés présentent de bons scores de liaison allant de -6,8 kcal/mol à -8,2 kcal/mol. L'analogue de la phénylalanine présente le score le plus élevé de -8.2 kcal/mol, en ce dernier, des liaisons hydrogènes sont formées entre ASP 151- carbone du cycle oxazolidine, CI-TYR 146 et l'oxygène de l'amide tertiaire-MET 31 à des distances 3.26 Å, 3.07 Å et 3.06 Å respectivement. Bien que ce

composé soit également stabilisé par une interaction aromatique π de type Pi-H et Pi-cation du cycle avec le résidu d'acide aminé ARG 188 à des distances de 4.42 Å et 3.24 Å.

Pour le complexe Leu-Cl-2x3f : l'analogue interagit avec l'acide aminé GLN 154 H-accepteur à une distance de 2.84 Å.



A. Diagramme d'interaction du complexe 2x3f-Leu-oxazolidine-Cl



B. Diagramme d'interaction du complexe 2x3f-Phe-oxazolidine-Cl

Figure 59. Diagrammes des interactions (2x3f-oxazolidine-Cl)

Le MET 31 forme également une liaison hydrogène (accepteur) avec l'oxygène de l'amide tertiaire de l'analogue de la valine à une distance de 3.53 Å, ainsi une autre interaction de type H-donneur a été formée entre l'acide aminé TYR 146 et le groupement chloro de l'analogue de la valine à une distance de 3.29 Å.

Pour le complexe Cap-Cl-2x3f : l'analogue interagit avec l'acide aminé GLN 154 H-accepteur à une distance de 2.89 Å, ainsi qu'avec les acides aminés MET 31 et LYS 150 par une liaison de même type à des distances 3.10 Å et 3.30 Å respectivement. Dans le cas du complexe Leu-Cl-2x3f : l'analogue interagit avec l'acide aminé GLN 154 H-accepteur à une distance de 2.84 Å. Les résultats enregistrés pour les dérivés de la leucine et la phénylalanine sont meilleurs en comparant au ligand de référence.

3.4.3. γ -lactame- α , β -insaturés

Les résultats du Docking pour la série des ligands γ -lactame- α , β -insaturés ont indiqué que tous les composés synthétisés ont un potentiel de liaison avec l'un ou l'autre des acides aminés dans les poches actives, comme en témoignent les scores qui sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Produits	Score	Rmsd-refine
Ligand de référence	-7.5363	3.5846
Valine	-5.0948	0.9038
Leucine	-5.3310	1.1936
Caproïque	-5.4293	1.8990
Phénylalanine	-5.7844	2.2436
Tryptophane conjugué	-5.6168	3.2538
Tryptophane non conjugué	-5.9574	1.3053

Tableau 6. Bilan énergétique des différents complexes (2x3f- γ -lactame) Kcal/mol

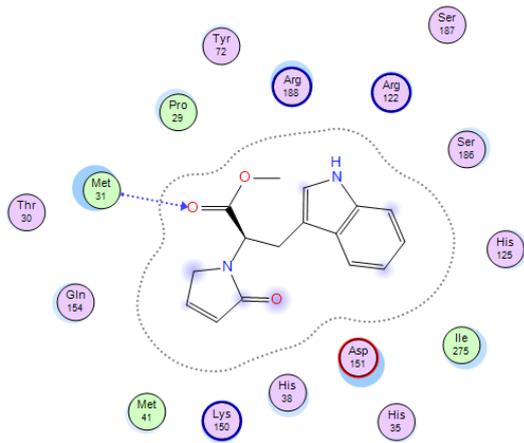
Théoriquement, tous les composés synthétisés ont montré des scores de liaison modérés allant de -5.09 kcal/mol à -5.95 kcal/mol.

Pour le complexe Val-2x3f : l'analogue interagit avec trois acides aminés LYS 150, ARG 188 et ARG 122 par le même type d'interaction (H-accepteur) à des distances de 3,31 Å, 3,13 Å, 2,98 Å respectivement.

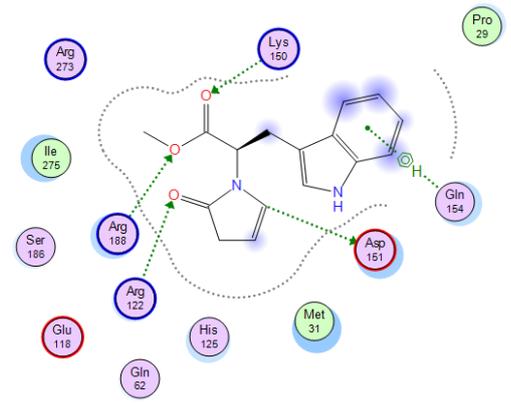
Chacun des ligands de la leucine et l'acide caproïque interagissent avec un seul acide aminé LYS 150, GLN 154 respectivement à des distances de 3.10 Å et 3.17 Å.

Pour le complexe Phe-2x3f : l'analogue interagit avec un ensemble d'acides aminés notamment ARG 122 et LYS 150 par une liaison de même type (H-accepteur) à des distances 2.95 Å et 3.37 Å respectivement ainsi qu'avec la GLN 154 par une liaison (π -H) à 4.77 Å de distance. Par une liaison de type H-accepteur, le complexe du tryptophane conjugué interagit avec le MET 31 à une distance de 3.36 Å.

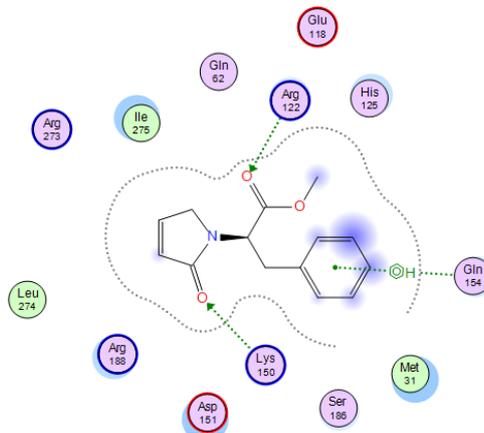
En ce qui concerne le complexe du tryptophane γ , β -insaturés les interactions sont plus remarquables par rapport aux autres, or le ligand interagit avec 5 sites différents dont ASP 151 (H-donneur), LYS 150 (H-donneur), ARG 188 (H-accepteur), ARG 122 (H-accepteur) et GLN 154 (H- π) à des distances 3.11 Å, 3.06 Å, 2.95 Å, 3.17 Å et 3.99 Å respectivement.



A. Diagramme d'interaction du complexe 2x3f- γ -lactame-Try conjugué



B. Diagramme d'interaction du complexe 2x3f- γ -lactame-Try non conjugué



C. Diagramme d'interaction du complexe 2x3f- γ -lactame-Phe

Figure 60. Diagrammes des interactions (2x3f- γ -lactame- α,β -insaturés)

4. Conclusion

Les propriétés antibactériennes des analogues des γ -lactame- α , β -insaturés préparés ont été analysées en appliquant la méthode de diffusion sur gélose, ils ont été testés en présence de Trois souches bactériennes Gram positives (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* et *Micrococcus luteus*) et trois bactéries Gram négatives (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*), les échantillons préparés avaient une activité antibactérienne modérées contre les souches bactériennes étudiées. Par ailleurs, les produits de synthèse ont montré une activité antifongique faible contre le champignon *Candida albicans*.

De même, l'activité antimicrobienne in vitro des oxazolidinones et oxazolidines a été testée mais pour tous les échantillons, aucune zone d'inhibition n'a été enregistrée.

D'autre part, les propriétés antibactériennes des mimes de peptides à base hétérocyclique synthétisés dans ces travaux de recherche ont été étudiées par modélisation théorique. Le Docking moléculaire a permis de prédire une activité inhibitrice modérée d'une enzyme d'origine bactérienne avec tous les analogues, principalement, ceux de l'acide caproïque du nitro-oxazolidine et la phénylalanine du chloro-oxazolidine.

L'étude théorique qui a été réalisée montre une activité antibactérienne non négligeable pour tous les composés obtenus mais cela était suite à des simplifications de modélisation théorique. Cependant la partie pratique réalisée *in vitro*, qui représente la réalité des choses, n'a pas révélé d'activité biologique.

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Le travail de cette thèse montre l'intérêt que portent les mimes de peptides et plus particulièrement leur utilisation dans le domaine pharmaceutique. Ce domaine trouve une nouvelle source de molécules thérapeutiques innovantes susceptibles de contrebalancer les problèmes de peptides qui résident principalement dans leur dégradation rapide.

Durant notre travail, une série de nouvelles molécules de type peptidomimétiques cycliques à cinq chaînons dérivés de la proline a été synthétisée.

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la conception de mimes de peptides à motif oxazolidin-2-one. Une voie de synthèse rapide et efficace basée sur l'utilisation du *N*-*boc* sérine comme produit de départ a été appliquée. Cette approche consiste en un couplage peptidique avec quatre esters méthyliques d'acides aminés (la valine, la leucine, l'acide caproïque et la phénylalanine) et une condensation avec le chlorure de thionyle. Cette synthèse nous a permis d'obtenir quatre analogues d'oxazolidin-2-one. Sur ce point, notre travail est une contribution à la chimie des oxazolidin-2-ones, hétérocycle doté d'activités biologiques pertinentes notamment en activité antimicrobienne.

En parallèle, un procédé simple et efficace a été mis en œuvre dans la synthèse des oxazolidines. La méthode consiste à utiliser l'ester méthylique de la sérine comme précurseur. Le processus de cette synthèse se déroule en quatre étapes, l'acétylation de la fonction amine du composé de départ. Ensuite une condensation stéréosélective avec deux dérivés du benzaldéhyde (le 4-nitrobenzaldéhyde et le 4-chlorobenzaldéhyde). A la fin une hydrolyse dans un milieu basique sans affecter l'hétérocycle permet un couplage peptidique dans des conditions classiques. Cette approche nous a facilité l'octroi d'un seul diastéréoisomère pour chaque composé avec de nouvelles structures à motif oxazolidine.

Suite à une collaboration, nous avons abordé un travail basé sur un hétérocycle à cinq chaînons ; le γ -lactame- α , β -insaturé. Cette synthèse a été effectuée en une seule étape en utilisant un réactif facilement accessible ; le 2,5-diméthoxy-2,5-dihydrofurane, réactif clé pour la synthèse des γ -lactames- α , β -insaturés.

Tous les produits synthétisés ont été caractérisés par différentes méthodes spectroscopiques (spectrométrie de masse, RMN ^1H et RMN ^{13}C).

En revanche, l'arsenal décroissant d'antibiotiques efficaces et les taux croissants de résistance bactérienne, ont poussé les chercheurs à l'élaboration des agents alternatifs nécessaires. Dans la présente étude, une évaluation de l'activité biologique a été effectuée des γ -lactames- α , β -insaturés, les résultats ont démontré un effet inhibiteur modéré sur les bactéries à Gram positif et bactéries à Gram négatif. Le meilleur résultat a été enregistré avec le dérivé de l'acide caproïque contre la bactérie *Staphylococcus aureus* avec une zone d'inhibition de diamètre de 14 mm. Par ailleurs, tous les échantillons analysés ont montré une activité antifongique modérée contre le champignon *Candida albicans*.

Dans le but de prédire l'affinité des produits hétérocycliques synthétisés vis-à-vis d'une enzyme à visée antibactérienne, une étude *in silico* a été réalisée. L'étude théorique a été conçue en utilisant le logiciel MOE (environnement d'exploitation moléculaire), elle vise à identifier les différentes interactions entre les ligands et les protéines, compte tenu de leurs structures tridimensionnelles (3D).

La modélisation moléculaire a permis de prédire une activité inhibitrice acceptable d'une enzyme d'origine bactérienne de tous les analogues, en particulier ceux de l'acide caproïque du nitro-oxazolidine et la phénylalanine du chloro-oxazolidine avec des scores de -8.7062 Kcal/mol et -8.2337 Kcal/mol respectivement.

Cette étude nous a permis également de comprendre en détail les diverses interactions entre les ligands et les sites actifs des enzymes, afin de concevoir de nouveaux inhibiteurs puissants.

Suivant les stratégies synthétiques développées dans notre travail, une grande variété de mimes de peptides peut être obtenue en appliquant différentes transformations possibles : allongement de la chaîne peptidique, incorporation de nouvelles fonctions comme des sites acide ou basique afin de moduler l'activité biologique et avoir de nouvelles cibles thérapeutiques.

Les études de structure-activité seront également essentielles pour élucider davantage les caractéristiques structurelles essentielles à l'activité. L'évaluation de l'activité anticancéreuse pour ce type de produits serait intéressante.

PRODUCTION SCIENTIFIQUE

- **Publications :**

Imane Lazouni, Joëlle Pérard-Viret, Karim Hammad, Wassila Drici. « Synthesis and characterization of peptidomimetics containing oxazolidin-2-one and oxazolidine scaffolds. » *Arkivoc*, **2022**, v, 23-37.

Florence Souquet, Wassila Drici, Sandra Abi Fayssala, **Imane Lazouni**, Sébastien Thueillon, Joëlle Pérard-Viret. « N-Acyliminium Ions Chemistry: Improving the Access to Unsaturated γ -Lactams and their N- α -Methoxylated Derivatives. Application to an Expeditive Synthesis of (\pm)-Crispine A. » *Synthesis*, **2020**, 52, 2970–2978.

- **Communications :**

Imane LAZOUNI, Wassila DRICI, Wafaa LEMERINI, Joseph KAJIMA MULENGI. “ SYNTHESIS OF OXAZOLIDINONE PEPTIDOMIMETICS ”. JCO 2016 – Journées de Chimie Organique, Paris, France, Septembre 7-9, **2016**.

Imane LAZOUNI, Wassila DRICI. “ SYNTHÈSE DE PEPTIDOMIMÉTIQUES A MOTIF HÉTÉROCYCLIQUE ”. 9^{ème} Congrès National de la Société Algérienne de Chimie, Alger, Algérie, Mai 08 - 10, **2018**.

Imane LAZOUNI, Wassila DRICI, Joëlle PERARD. “SHORT AND EFFICIENT SYNTHESIS OF PEPTIDOMIMETICS WITH SATURATED HETEROCYCLICS”. International Symposium on Catalysis and Specialty Chemicals, Tlemcen, Algeria, October 1-3, **2018**.

PARTIE EXPERIMENTALE

PARTIE EXPERIMENTALE

Toutes les réactions utilisaient des solvants et des réactifs obtenus à partir de sources commerciales sans autre purification. Les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous courant d'argon. Les solvants ont été éliminés sous pression réduite par un appareil à vapeur « rotor Büchi ».

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés sur un spectromètre RMN Bruker Advance 300 MHz, 400 MHz et sur un spectromètre 600 MHz. Les données sont rapportées comme suit: Multiplicité du déplacement chimique (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet), les déplacements chimiques sont indiqués en parties par million (ppm) et toutes les constantes de couplage J sont rapportées en Hertz. L'analyse a été réalisée avec divers solvants deutérés (le chloroforme, le DMSO et le méthanol).

Les spectres de masse ont été enregistrés en utilisant un spectromètre de masse à électrospray Time-of-Flight MicroTOFTM. Les masses ont été enregistrées en mode positif ou négatif.

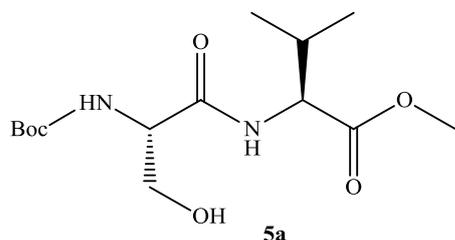
Le suivi des réactions a été fait par chromatographie sur couches minces (CCM) sur plaque de silice en aluminium Merck 60. Selon leur nature, les produits ont été révélés à la lumière UV (254 nm) et par pulvérisation de divers produits tels que la ninhydrine, l'acide phosphomolybdique et la vanilline, toutes les plaques ont été soumises au chauffage.

Les purifications par chromatographie sur colonne de gel de silice ont été réalisées avec de la silice (Silica Gel 60 Å, granulométrie : 35-70 μm).

1. Synthèse de l'oxazolidinone avec le chlorure de thionyle

1.1. Procédure générale pour le couplage d'acides aminés ⁽²³⁹⁾

La *N*-Boc sérine (2,4 mmol), le 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDC) (2,9 mmol) et l'hydroxybenzotriazole (HOBT) (3,9 mmol) ont été dissous dans CH_2Cl_2 (50 ml). Après 1 h, le Val-OMe.HCl et la *N*-méthylmorpholine (7,3 mmol) appropriés ont été ajoutés et le mélange réactionnel a été agité pendant 24 h à température ambiante. La solution a été lavée avec 10% de NaHCO_3 (2 x 10 ml), 5% de KHSO_4 (2 x 10 ml), puis séchée sur MgSO_4 , filtrée et évaporée sous pression réduite. 716 mg (92,5%) d'huile jaune ont été obtenus. Tous les produits résultants de la réaction de couplage peptidique ont été utilisés sans purification.

(tert-butoxycarbonyl)-L-séryl-L-valinate de méthyl (5a)M= 318.37 g/mol [C₁₄H₂₆N₂O₆]

m=716 mg

Rdt= 92.5%

Aspect: Huile jaune

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ_H 0.93 (d, J 6.9 Hz, 3H), 0.97 (d, J 6.9 Hz, 3H), 1.48 (s, 9H), 2.00 (s, 1H) 2.19-2.29 (m, 1H), 3.63-3.72 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), , 4.10 (d, J 9.2 Hz, 1H), 4.53 (t, J 3.4 Hz, 1H), 5.71 (NH, 1H), 7.31 (NH, 1H).

¹³C RMN (300 MHz, CDCl₃): δ_C 19.05, 28.3, 30.8, 52.3, 54.6, 57.4, 62.7, 80.5, 156.2, 171.7, 172.3.

(tert-butoxycarbonyl)-L-seryl-L-leucinate de méthyl (5b)

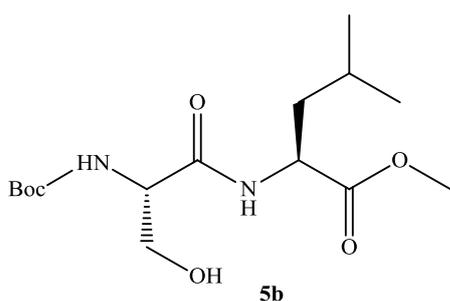
N-Boc sérine 500 mg (2.4 mmol)

EDC 550 mg (2.9 mmol)

HOBt 520 mg (3.9 mmol)

Leu-OMe.HCl 490 mg (2.7 mmol)

N-méthylmorpholine 800 μL (7.3 mmol)

CH₂Cl₂ (50 mL)M= 332.39 g/mol [C₁₅H₂₈N₂O₆]

m=671 mg

Rdt= 83.1%

Aspect: Huile jaune

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ_H 0.96 (d, J 1.7 Hz, 3H), 0.97 (d, J 1.9 Hz, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.53 (s, 1H), 1.57-1.65 (m, 1H), 1.67-1.74 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.23 (t, J 6.1 Hz, 1H), 4.50-4.70 (m, 2H), 5.63 (NH, 1H), 7.07 (NH, 1H).

¹³C RMN (300 MHz, CDCl₃): δ_C 22.9, 24.8, 28.3, 40.8, 50.9, 52.5, 53.4, 62.9, 80.5, 156.1, 171.6, 173.5.

(S)-6-(2-((tert-butoxycarbonyl) amino)-3-hydroxypropanamido)hexanoate de méthyle (5c)

N-Boc sérine 1.006 g (4.9 mmol)

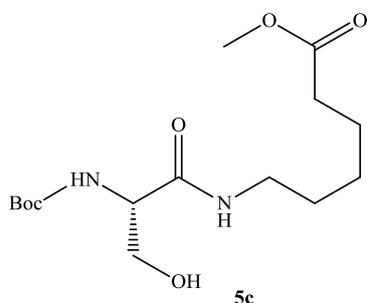
EDC 1.4 g (7.3 mmol)

HOBt 1.04 g (7.7 mmol)

Cap-OMe.HCl 960 mg (7.3 mmol)

N-méthylmorpholine 1.6 mL (14.7 mmol)

CH₂Cl₂ (80 mL)



M= 316.39 g/mol [C₁₅H₂₈N₂O₅]

m=1.58 g

Rdt= 98.0%

Aspect: Huile jaune

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ_H 1.25-1.30 (m, 2H), 1.35-1.43 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.59 (s, 1H), 1.65-1.72 (m, 2H), 2.34 (t, J 7.2 Hz, 2H), 3.29 (t, J 6.0 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.08-4.16 (m, 2H), 5.34 (NH, 1H), 6.81 (NH, 1H).

¹³C RMN (300 MHz, CDCl₃): δ_C 24.3, 26.2, 28.3, 29.0, 33.8, 39.2, 51.6, 54.8, 62.9, 80.5, 156.3, 171.4, 174.1.

(tert-butoxycarbonyl)-L-séryl-L-phénylalaninate de méthyl (5d)

N-Boc sérine 500 mg (2.4 mmol)

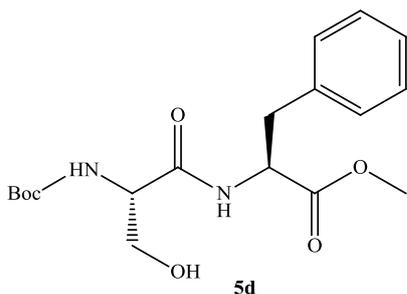
EDC 550 mg (2.9 mmol)

HOBt 520 mg (3.9 mmol)

Phe-OMe.HCl (2.6 mmol)

N-méthylmorpholine 800 µL (7.3 mmol)

CH₂Cl₂ (50 mL)



M= 316.39 g/mol [C₁₈H₂₆N₂O₆]

m=765 mg

Rdt= 86.0%

Aspect: Huile jaune

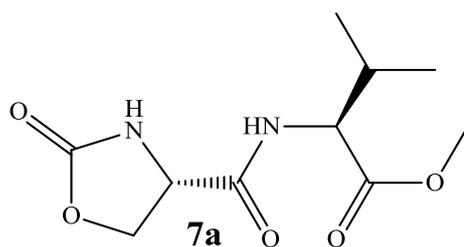
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ_H 1.47 (s, 9H), 2.80 (s, 1H), 3.10 (q, *J* 7.4, 6.8 Hz, 1H), 3.19 (q, *J* 8.2, 5.6 Hz, 1H), 3.61-3.67 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.96-4.05 (m, 1H), 4.21 (d, *J* 9.2 Hz, 1H), 4.87 (q, *J* 7.6, 6.4 Hz, 1H), 5.57 (NH, 1H), 7.10-7.31 (m, 5H, Ar), 7.32 (NH, 1H).

¹³C RMN (300 MHz, CDCl₃): δ_C 28.3, 37.7, 52.5, 53.4, 55.1, 62.9, 80.4, 127.2-128.6-129.2-135.7 (Ar), 155.9, 171.0, 171.9.

1.2. Procédure générale de la synthèse du 1,3-oxazolidin-2-one⁽¹⁸²⁾

Le N-Boc sérine-Valine-OMe (100 mg, 0,31 mmol) a été dissous dans 10 ml de THF absolu, on a ajouté goutte à goutte du chlorure de thionyle (0,18 ml, 2,51 mmol) à température ambiante. Le mélange a été chauffé au reflux pendant 5 h. Le mélange réactionnel a été lavé avec du NaHCO₃ à 10%, la phase aqueuse a été extraite deux fois avec l'acétate d'éthyle. La phase organique a été séchée avec MgSO₄ et concentrée sous vide, puis le résidu a été purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice (EtOAc, 100%) pour donner 69 mg du produit sous forme d'huile jaune (90%).

((S)-2-oxooxazolidine-4-carbonyl)-L-valinate de méthyl (7a)



M= 243.24 g/mol [C₁₀H₁₆N₂O₅]

m=69 mg

Rdt= 90.0%

Aspect: Huile jaune

R_f= 0.29 (Acétate d'éthyle 100%)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ_H 0.94 (d, *J* 1.6 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* 1.6 Hz, 3H), 2.16-2.28 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.44 (q, *J* 5.6, 2.6 Hz, 1H), 4.53 (q, *J* 5.8, 3.0 Hz, 2H), 4.70 (t, *J* 8.4 Hz, 1H), 7.34 (NH, 1H), 7.60 (NH, 1H).

¹³C RMN (300 MHz, CDCl₃): δ_C 19.0, 31.0, 52.3, 55.3, 57.3, 68.5, 160.1, 170.6, 172.4.

HRMS (ES⁻: m/z [M-H]⁻): Calculée C₁₀H₁₅N₂O₅ 243.0981 Trouvée 243.0978.

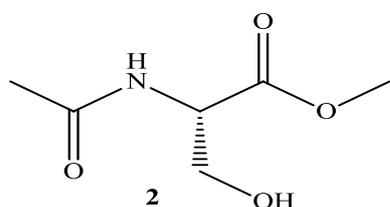
$[\alpha]_D^{20} = -26.5$ (c = 0.15, CH₂Cl₂)

((S)-2-oxooxazolidine-4-carbonyl)-L-leucinate de méthyle (7b)

5b 378 mg (1.1 mmol)

Chlorure de thionyle 660 μ L (9.1 mmol)

THF anhydre (36 mL)



M= 258.27 g/mol [C₁₁H₁₈N₂O₅]

m=208 mg

Rdt= 72%

Aspect: Huile jaune

R_f= 0.34 (Acétate d'éthyle 100%)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ_H 0.94 (d, *J* 1.5 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* 1.7 Hz, 3H), 1.58-1.65 (m, 1H), 1.71-1.76 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.40 (dd, *J* 5.5, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (t, *J* 9.7, 5.5 Hz, 2H), 4.69 (q, *J* 8.7Hz, 2H), 7.37 (NH, 1H), 7.68 (NH, 1H).

¹³C RMN (300 MHz, CDCl₃): δ_C 22.8, 24.9, 40.6, 50.6, 52.5, 55.3, 68.6, 160.2, 170.7, 173.8

HRMS (ES⁻: m/z [M-H]⁻): Calculée C₁₁H₁₈N₂O₅ 257.1137 Trouvée 257.1145.

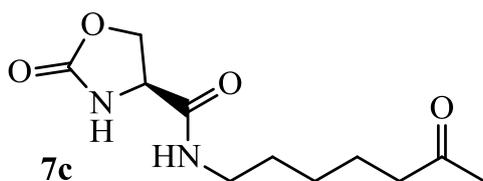
$[\alpha]_D^{20} = -45.1$ (c = 0.25, CH₂Cl₂)

(S)-6-(2-oxooxazolidine-4-carboxamido)hexanoate de méthyle (7c)

5c 393 mg (1.2 mmol)

Chlorure de thionyle 700 μ L (9.5 mmol)

THF anhydre (36 mL)



M= 258.27 g/mol [C₁₁H₁₈N₂O₅]

m=185 mg

Rdt= 61.0%

Aspect: Huile jaune

R_f= 0.25 (AcOEt/MeOH 99/1)

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} 1.1.31-1.41 (m, 2H), 1.51-1.59 (m, 2H), 1.62-1.69 (m, 2H), 2.33 (t, J 7.3 Hz, 2H), 3.28 (t, J 6.1 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.43 (q, J 7.0, 5.3 Hz, 2H), 4.66 (t, J 7.5 Hz, 1H), 7.23 (NH, 1H), 7.26 (NH, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{C} 24.3, 26.1, 28.7, 33.7, 39.3, 51.6, 54.9, 68.6, 160.1, 170.3, 174.3.

HRMS (ES-: m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$): Calculée $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5$ 257.1137 Trouvée 257.1144.

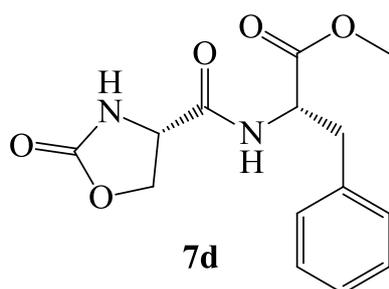
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -41.0$ ($c = 0.3$, CH_2Cl_2)

((S)-2-oxooxazolidine-4-carbonyl)-L-phénylalaninate de méthyle (7d)

5d 325 mg (0.9 mmol)

Chlorure de thionyle 510 μL (7.1 mmol)

THF anhydre (28 mL)



$M = 292.29$ g/mol $[\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5]$

$m = 173$ mg

Rdt = 62.0%

Aspect: Huile jaune

$R_f = 0.43$ (Acétate d'éthyle 100%)

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} 3.08 (dd, J 10.6, 2.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, J 9.0, 4.4 Hz, 1H), 3.69 (t, J 1.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.46 (q, J 7.9, 5.1 Hz, 2H), 5.00 (dt, J 6.0, 4.3 Hz, 1H), 7.26-7.38 (m, 5H, Ar), 7.65 (NH, 1H), 8.10 (NH, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{C} 38.3, 52.5, 52.6, 55.7, 68.8, 127.0-128.3-129.5-136.6 (Ar), 160.6, 170.5, 172.1.

HRMS (ES+: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$): Calculée $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$ 315.0957 Trouvée 315.0956.

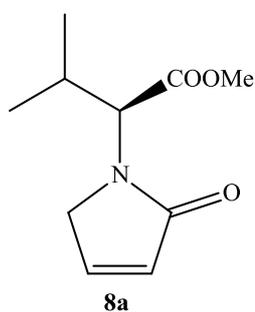
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7.2$ ($c = 0.5$, CH_2Cl_2).

2. Synthèse des γ -lactame α , β -insaturés

Procédure générale de la synthèse des γ -lactames α , β -insaturés ⁽¹⁷⁸⁾

Le chlorhydrate d'ester méthylique de la valine (2 g, 11,9 mmol) a été dissous dans 50 ml d'eau. Au bout de 5 minutes, on a ajouté des gouttes d'acide chlorhydrique 1 M (2,4 ml, 2,4 mmol) à cette solution, puis du diméthoxydihydrofurane (1,4 ml, 11,9 mmol). La réaction a été agitée pendant 3 h, puis introduite dans un bain de glace et 1,5 g de bicarbonate de sodium ont été ajoutés par portion. Après, l'agitation a été poursuivie pendant 2h, la solution a été extraite par CH₂Cl₂. L'extrait a été séché sur (Na₂SO₄) filtré et concentré sous vide. Le produit a été obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (AcOEt / cyclohexane: 50/50).

Ester méthylique de l'acide 3-méthyl-2- (2-oxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl) –butyrique (8a)



M= 197.23 g/mol [C₁₀H₁₅NO₃]

m=173 mg

Rdt= 70.0%

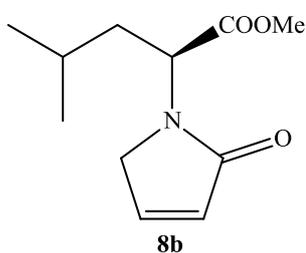
Aspect: Huile orange

R_f= 0.43 (AcOEt / cyclohexane: 50/50)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ_H 1.00 (d, 6H, J=2.0Hz), 2.17-2.28 (m, 1H), 3.75(s, 3H), 4.07 (t, 2H, J=1.9Hz), 4.57 (d, 1H, J=10Hz), 6.18 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.13 (d, 1H, J=1.4, 6.0Hz).

¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_C 19.0, 29.4, 50.1, 51.8, 59.4, 127.0, 143.8, 171.6, 177.0.

Ester méthylique de l'acide 4-méthyl-2- (2-oxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl) –pentanoïque (8b)



M= 211.26 g/mol [C₁₁H₁₇NO₃]

m=173 mg

Rdt= 59.3%

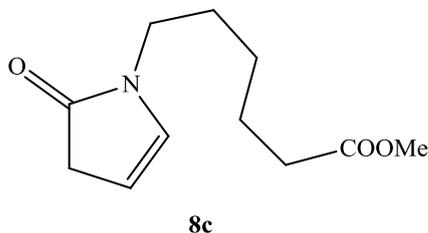
Aspect: Huile orange

R_f= 0.43 (AcOEt / cyclohexane: 50/50)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H 0.96 (d, 6H, J= 1.2Hz), 1.28 (t, 2H, J= 7.2Hz), 1.75- 1.80 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.99 (t, 2H, J=1.9Hz), 4.27 (t, 1H, J=1.9Hz), 6.22 (td, 1H, J= 1.9, 6.0Hz), 7.19 (td, 1H, J=1.8, 6.0Hz).

^{13}C RMN (300 MHz, CDCl_3): δ_{C} 21.3, 23.0, 24.9, 38.8, 49.7, 51.5, 52.2, 127.3, 143.9, 171.8, 172.5.

Ester méthylique de l'acide 6- (2-oxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl) –hexanoïque (8c)



M= 211.26 g/mol [$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3$]

m=123 mg

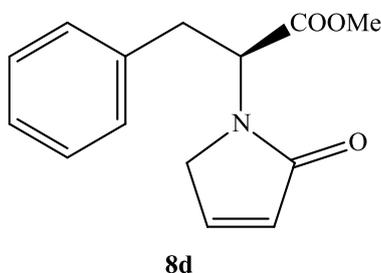
Rdt= 66.3% - Aspect: Huile orange

R_f = 0.35 (AcOEt / cyclohexane: 50/50)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} 1.38 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 2.32 (t, 2H, $J=7.4\text{Hz}$), 3.44 (t, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.64 (s, 3H), 3.99 (t, 2H, $J=2.5\text{Hz}$), 6.17 (td, 1H, $J=1.9, 5.9\text{Hz}$), 7.08 (td, 1H, $J=1.7, 6.0\text{Hz}$).

^{13}C RMN (300 MHz, CDCl_3): δ_{C} 24.6, 26.3, 28.4, 33.9, 41.8, 51.5, 52.7, 128.3, 142.3, 171.4, 174.0.

Ester méthylique de l'acide 2- (2-oxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl) -3-phényl-propionique (8d)



M= 245.27 g/mol [$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$]

m=139 mg

Rdt= 68.1%

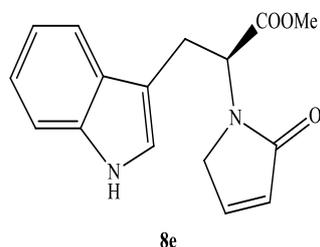
Aspect: Huile orange

R_f = 0.53 (AcOEt / cyclohexane: 50/50)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} 3.41 (d, 2H, $J=5.8\text{Hz}$), 3.72 (s, 3H), 3.97 (t, 2H, $J=2.9\text{Hz}$), 4.16 (t, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 6.11 (td, 1H, $J=1.9, 6.0\text{Hz}$), 7.06 (td, 1H, $J=1.8, 6.0\text{Hz}$), 7.20-7.30 (m, 5H, Ar).

^{13}C RMN (300 MHz, CDCl_3): δ_{C} 37.1, 50.4, 52.5, 54.5, 127.1, 128.7, 129.2, 135.7(C_{Ar}), 143.9, 170.8, 176.7.

Ester méthylique de l'acide 3- (1H-indol-3-yl) -2- (2-oxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl) – propionique (8e)



M= 284.31 g/mol [C₁₆H₁₆N₂O₃]

Rdt= 44.8%

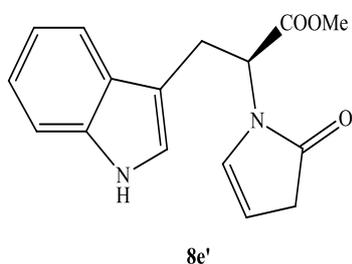
Aspect: Huile marron

R_f= 0.43 (AcOEt / cyclohexane: 50/50)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ_H 3.49 (d, 2H, J= 6.2Hz), 3.76 (s, 3H), 3.94 (t, 2H, J= 1.9Hz), 5.36 (t, 2H, J= 5.1Hz), 6.14 (td, 1H, J= 1.8, 6.0Hz), 7.03 (td, 1H, J= 1.7, 6.0Hz), 7.12-7.23 (m, 4H, Ar), 7.31 (s, 1H), 8.80 (s, 1H).

¹³C RMN (300 MHz, CDCl₃): δ_C 26.0, 50.3, 52.5, 60.5, 111.4, 126.9, 110.1, 118.1, 119.4, 122.0, 127.1, 136.1 (C_{Ar}), 144.5, 171.8, 172.2.

Ester méthylique de l'acide 3- (1H-indol-3-yl) -2- (2-oxo-2,3-dihydro-pyrrol-1-yl) – propionique (8e')



M= 284.31 g/mol [C₁₆H₁₆N₂O₃]

m=173 mg

Rdt= 26.8%

Aspect: Huile marron

R_f= 0.50 (AcOEt / cyclohexane: 50/50)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ_H 2.60 (d, 2H, J= 1.2Hz), 2.76 (d, 2H, J= 2.9), 3.69 (s, 3H), 4.80 (dd, 1H, J= 2.0, 6.2Hz), 5.26 (t, 1H, J= 7.5Hz), 7.15-7.25 (m, 4H, Ar), 7.31 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, J= 7.3Hz), 8.66 (s, 1H).

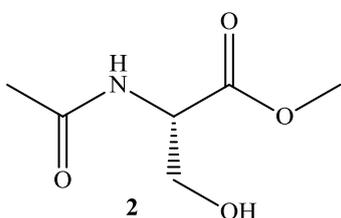
¹³C RMN (300 MHz, CDCl₃): δ_C 26.3, 31.6, 52.6, 60.5, 105.3, 111.4, 122.8, 126.6, 111.1, 118.4, 119.8, 122.3, 132.5, 136.4 (C_{Ar}), 171.2, 173.9.

3. Synthèse de l'oxazolidine à partir de l'ester méthylique de la sérine

3.1. Procédure générale de la protection de la fonction amine de l'ester méthylique de la sérine ⁽²²⁴⁾

Une suspension de chlorhydrate d'ester méthylique de la sérine (4 g, 25.7 mmol) dans CH₂Cl₂ (40 ml) a été refroidie à -5°C. On a ajouté goutte à goutte de la triéthylamine (6.9 ml, 51.4 mmol) et ensuite une solution du chlorure d'acétyle (1.7 mL, 24.2 mmol). Le mélange réactionnel a été agité pendant 3 h à -5°C. L'Et₃N-HCl a précipité et a été filtré, le solvant a été évaporé sous vide et le résidu a été purifié par Chromatographie sur colonne pour donner le produit sous forme d'une huile visqueuse incolore (m= 4.1g).

Acétyl-L-sérinate de méthyle (2)



M= 161.16 g/mol [C₆H₁₁NO₄]

Rdt= 99%

R_f= 0.76 (Acétate d'éthyle/ méthanol 7:3)

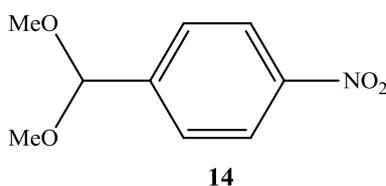
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ_H 1.96 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.75 (dd, *J* 8.0, 3.2 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* 7.9, 3.3 Hz, 1H), 4.50 (t, *J* 3.9Hz, 1H), 7.29 (NH, 1H).

¹³C RMN (300 MHz, CDCl₃): δ_C 22.6, 52.5, 54.7, 62.3, 171.1, 171.4.

3.2. Procédure générale de la synthèse de l'acétal

Une masse de 2 g (13.2 mmol) du 4-nitrobenzaldéhyde a été solubilisée dans un volume de 4 mL du méthanol anhydre, le triméthylorthoformate (2.17 mL, 19.8 mmol) et l'acide paratoluènesulfonique (0.02 g, 0.1 mmol) ont été ajoutés au mélange réactionnel. L'agitation a été maintenue pendant 6 heures à température ambiante. La solution a été lavée par la suite avec un mélange de (NaHCO₃/ AcOEt), puis séchée sur le sulfate de magnésium, filtrée et enfin le solvant a été évaporé sous vide. Les produits résultants ont été utilisés sans purification.

1-(diméthoxyméthyl)-4-nitrobenzène (14)



M= 197.19 g/mol [C₉H₁₁NO₄]

m= 2.5 g

Rdt= 97.5%

Aspect: liquide orangé

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} 3.37 (s, 6H), 5.51 (s, 1H), 7.66-7.69 et 8.24-8.27 (m, 4H, Ar)

$^{13}\text{C RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{C} 52.7, 101.7, 123.4-127.8-145.1-147.9.

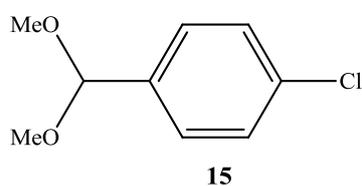
1-chloro-4-(diméthoxyméthyl)benzène (15)

4-chlorobenzaldéhyde (4.5 g, 32 mmol)

Triméthylorthoformate (5.2 mL, 48 mmol)

Acide paratoluène sulfonique (0.05 g, 0.3 mmol)

Méthanol 9.6 mL



M= 186.64 g/mol [$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClO}_2$]

m= 5.8 g

Rdt= 96.7%

Aspect: liquide incolore

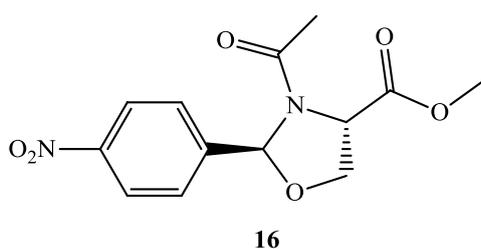
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} 3.33 (s, 6H), 5.41 (s, 1H), 7.35-7.44 (m, 4H, Ar)

$^{13}\text{C RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{C} 52.4, 102.2, 128.2-128.4-134.2-136.7.

3.3. Procédure générale de la synthèse de l'oxazolidine ⁽²²⁶⁾

Une solution de **2** (0,25 g, 1,6 mmol), 4-nitro benzaldéhyde diméthyl acétal **14** (0.96 g, 4,8 mmol) et d'acide p-toluènesulfonique (6 mg, 0,03 mmol) dans du toluène anhydre (10 ml) a été portée au reflux pendant 2h30 puis le solvant a été évaporé à un volume de 2 ml. Le résidu a été dissous dans de l'acétate d'éthyle (50 ml), lavé avec NaHCO_3 saturé, puis la couche organique recueillie a été séchée sur MgSO_4 . Après évaporation, le résidu a été purifié par chromatographie sur colonne pour donner 298 mg du produit sous forme d'huile orange.

(2S,4S)-3-acétyl-2-(4-nitrophényl)oxazolidine-4-carboxylate de méthyle (16)



M= 294.26 g/mol [$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$]

Rdt= 64%

R_f = 0.79 (Acétate d'éthyle / cyclohexane 7:3)

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} 1.87 (s, 3H, rotamère 1), 2.12 (s, 3H, rotamère 2), 3.82 (s, 3H, rotamère 1), 3.89 (s, 3H, rotamère 2), 4.18 (q, J 6.0, 4.5 Hz, 2H, rotamère 1), 4.32 (q, J 8.3, 6.1 Hz, 2H, rotamère 2), 4.70 (d, J 5.9 Hz, 1H, rotamère 1), 4.84 (t, J 4.3 Hz, 1H, rotamère 2), 6.40 (s, 1H, rotamère 1), 6.48 (s, 1H, rotamère 2), 7.55-7.63, 8.19-8.32 (m, 8H, Ar).

$^{13}\text{C RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{C} 22.8 (rotamère 1), 23.1 (rotamère 2), 52.8 (rotamère 1), 53.3 (rotamère 2), 58.5 (rotamère 1), 59.5 (rotamère 2), 67.8 (rotamère 1), 69.8 (rotamer 2), 89.2 (rotamère 1), 89.4 (rotamère 2), 123.6-124.3-127.6-127.8-144.5-145.1-148.0-148.7, (Ar) 168.0 (rotamère 1), 169.4 (rotamère 2) 170.0 (rotamère 1), 170.3 (rotamère 2).

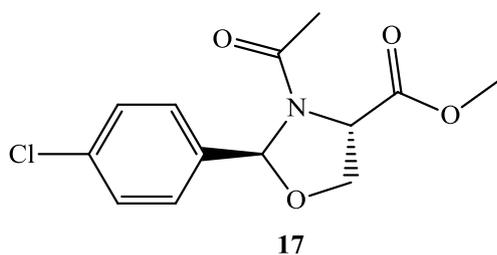
(2S,4S)-3-acétyl-2-(4-chlorophényl)oxazolidine-4-carboxylate de méthyle (17)

Composé 2 (0.32 g, 2 mmol)

Composé 15 (1.12 g, 5.9 mmol)

Acide p-toluènesulfonique (7.8 mg, 0.045 mmol)

Toluène (13 mL)



$M = 283.71$ g/mol [$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{Cl}$]

$m = 351$ mg

Rdt = 62%

$R_f = 0.83$ (Acétate d'éthyle/cyclohexane 7/3)

Aspect: Huile jaune

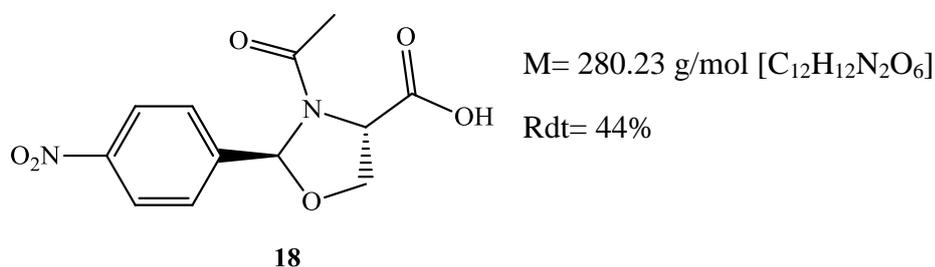
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} 1.85 (s, 3H, rotamère 1), 2.11 (s, 3H, rotamère 2), 3.82 (s, 3H, rotamère 1), 3.88 (s, 3H, rotamère 2), 4.15 (d, J 2.6 Hz, 1H, rotamère 1), 4.20 (q, J 6.6, 2.8 Hz, 2H, rotamère 1), 4.30 (d, J 5.6 Hz, 1H, rotamère 2), 4.82 (q, J 4.0, 2.6 Hz, 2H, rotamère 2), 6.28 (s, 1H, rotamère 1), 6.44 (s, 1H, rotamère 2), 7.32-7.35, 7.42-7.45 (m, 8H, Ar).

$^{13}\text{C RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{C} 22.8 (rotamère 1), 23.0 (rotamère 2) 52.7 (rotamère 1), 53.2 (rotamère 2), 58.4 (rotamère 1), 59.5 (rotamère 2), 67.5 (rotamère 1), 69.3 (rotamère 2), 89.8 (rotamère 1), 89.9 (rotamère 2), 127.8-128.1-128.6-129.3-134.6-135.8-136.3-136.6 (Ar), 168.3 (rotamère 1), 169.0 (rotamère 2) 170.2 (rotamère 1), 170.5 (rotamère 2).

3.4. Procédure générale de l'hydrolyse

L'oxazolidine **18** (0,13 g, 0,44 mmol) a été dissoute dans du THF (2 ml). A 0°C, la solution de LiOH 0,2 N (2 ml, 0,44 mmol) a été ajoutée goutte à goutte. Le mélange a été agité pendant une nuit. La solution a été extraite par de l'acétate d'éthyle, puis la couche aqueuse acidifiée avec du KHSO₄ (5%) jusqu'à pH 1–2, puis extraite avec l'acétate d'éthyle. Les couches organiques combinées ont été lavées avec du NaCl 2 N, séchées et concentrées pour donner 130 mg (44%) de **18** sous forme d'huile jaune claire. Le produit brut a été utilisé sans purification.

Acide (2S,4S)-3-acétyl-2-(4-nitrophényl)oxazolidine-4-carboxylique (**18**)



¹H RMN (300 MHz, MeOD): δ_H 1.86 (s, 3H, rotamère 1), 2.15 (s, 3H, rotamère 2), 4.26 (q, *J* 9.7, 6.6 Hz, 2H, rotamère 1), 4.36 (q, *J* 8.7, 3.0 Hz, 1H, rotamère 2), 4.84 (d, *J* 8.3 Hz, 1H, rotamère 1), 4.96 (d, *J* 5.8 Hz, 1H, rotamère 2), 6.38 (s, 1H, rotamère 1), 6.55 (s, 1H, rotamère 2), 7.65-7.75, 8.25-8.36 (m, 8H, Ar).

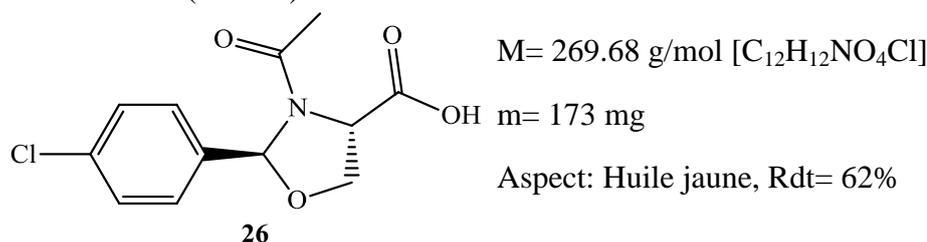
¹³C RMN (300 MHz, MeOD): δ_C 7.6 (rotamère 1), 9.6 (rotamère 2) 46.8 (rotamère 1), 48.6 (rotamère 2), 56.0 (rotamère 1), 57.9 (rotamère 2), 77.5 (rotamère 1), 77.7 (rotamère 2), 111.4-112.0-115.8-116.2-133.6-135.8-136.4-138.0 (Ar), 157.3 (rotamère 1), 159.1 (rotamère 2), 159.8 (rotamère 1), 161.3 (rotamère 2).

Acide (2S,4S)-3-acétyl-2-(4-chlorophényl)oxazolidine-4-carboxylique (**19**)

Le composé (**17**) (300 mg, 1 mmol)

LiOH 2N (6.3 mL, 1.2 mmol)

THF (6.3 mL)



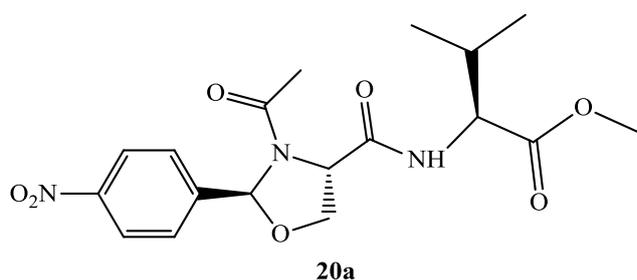
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} 1.90 (s, 3H, rotamère 1), 2.20 (s, 3H, rotamère 2), 4.24 (q, J 6.1, 2.7 Hz, 2H), 4.36 (d, J 9.3 Hz, 1H, rotamère 1), 4.65 (d, J 6.0 Hz, 1H, rotamère 2), 4.84 (q, J 3.2, 2.4 Hz, 2H, rotamère 2), 6.32 (s, 1H, rotamère 1), 6.46 (s, 1H, rotamère 2), 7.30-7.47 (m, 8H, Ar), 7.71 (s, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{C} 22.8 (rotamère 1), 22.9 (rotamère 2), 58.5 (rotamère 1), 59.4 (rotamère 2), 67.5 (rotamère 1), 69.3 (rotamère 2), 89.8 (rotamère 1), 89.9 (rotamère 2), 127.8-128.1-128.6-129.4-134.7-135.8-135.9-136.3 (Ar), 169.7 (rotamère 1), 170.6 (rotamère 2) 171.9 (rotamère 1), 172.1 (rotamère 2).

3.5. Procédure générale du couplage peptidique ⁽¹⁷⁸⁾

Le produit (**20a**) a été préparé à partir de 49 mg (0,18 mmol) de (**18**), 60 mg (0,31 mmol) d'EDC, 37,8 mg (0,28 mmol) de HOBT, 32 mg (0,2 mmol) de chlorhydrate d'ester méthylique de L-valine et 57 μL (0,5 mmol) de N-méthylmorpholine dans 4 mL de CH_2Cl_2 pour fournir 70 mg, 99 % sous forme d'huile jaune.

((2S,4S)-3-acétyl-2-(4-nitrophényl)oxazolidine-4-carbonyl)-L-valinate de méthyle (**20a**)



$M = 393.39 \text{ g/mol}$ [$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_7$]

$m = 70 \text{ mg}$

Rdt = 99%

$R_f = 0.69$ (Acétate d'éthyle 100%)

Aspect: Huile jaune

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} 0.95 (d, J 6.8 Hz, 6H, rotamère 1), 0.99 (d, J 6.8 Hz, 6H, rotamère 2), 1.85 (s, 3H, rotamère 1), 2.17 (s, 3H, rotamère 2), 1.89-1.96 (m, 1H, rotamère 1), 2.23-2.27 (m, 1H, rotamère 2), 3.18 (d, J 6.4 Hz, 1H), 3.29 (d, J 5.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 6H), 4.11 (q, J 8.8, 5.3 Hz, 2H, rotamère 1), 4.36 (d, J 9.7 Hz, 1H, rotamère 1), 4.51 (q, J 4.8, 3.0 Hz, 2H, rotamère 2), 4.89 (d, J 5.5 Hz, 1H, rotamère 2), 6.41 (s, 1H, rotamère 1), 6.60 (s, 1H, rotamère 2), 7.05 (NH, 1H, rotamère 1), 7.24 (NH, 1H, rotamère 2), 7.31-7.59, 8.20-8.31 (m, 8H, Ar).

$^{13}\text{C RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{C} 17.7 (rotamère 1), 19.0 (rotamère 2), 22.7 (rotamère 1), 23.3 (rotamère 2), 30.7 (rotamère 2), 31.1 (rotamère 1), 52.2 (rotamère 1), 52.3 (rotamère 2), 57.4 (rotamère 1), 57.6 (rotamère 2), 59.5 (rotamère 2), 60.6 (rotamère 1), 67.4 (rotamère 1), 70.5 (rotamère 2), 89.5 (rotamère 1), 89.6 (rotamère 2), 123.6-124.3-127.6-127.8-144.5-145.1-

148.0-148.7 (Ar), 168.5 (rotamère 2), 169.0 (rotamère 1), 169.5 (rotamère 1), 169.8 (rotamère 2), 172.0 (rotamère 1), 172.2 (rotamère 2).

HRMS (ES⁻: m/z [M-H]⁺): Calculée C₁₈H₂₄N₃O₇ 394.1609 Trouvée 394.1607.

$[\alpha]_D^{20} = -41.0$ (c = 0.3, CH₂Cl₂)

((2S,4S)-3-acétyl-2-(4-nitrophényl)oxazolidine-4-carbonyl)-L-leucinate de méthyle (20b)

Le composé (**18**) 48 mg (0.17 mmol)

EDC 59 mg (0.3 mmol)

HOBt 37 mg (0.27 mmol)

Leu-OMe.HCl 34 mg (0.18 mmol)

N-méthylmorpholine 94 µL (0.5 mmol)

CH₂Cl₂ (4 mL)

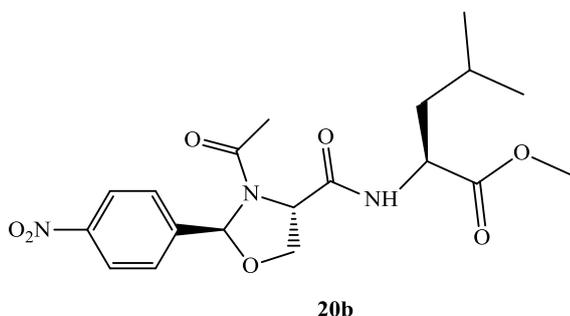
M=393.39 g/mol [C₁₈H₂₃N₃O₇]

m=65 mg

Rdt= 81%

R_f= 0.74 (Acétate d'éthyle 100%)

Aspect: Huile jaune



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ_H 0.89 (d, *J* 5.7 Hz, 6H, rotamère 1), 0.93 (d, *J* 6.2 Hz, 6H, rotamère 2), 1.55-1.63 (m, 2H), 1.66 (t, *J* 4.1 Hz, 4H), 1.85 (s, 3H, rotamère 2), 2.25 (s, 3H, rotamère 1), 3.75 (s, 6H), 4.08 (q, *J* 9.0, 6.9 Hz, 2H, rotamère 2), 4.23 (q, *J* 9.9, 7.1 Hz, 2H, rotamère 1), 4.38 (d, *J* 5.3 Hz, 1H, rotamère 1), 4.65 (dd, *J* 10.6, 5.1 Hz, 2H), 4.85 (d, *J* 8.8 Hz, 1H, rotamère 2), 6.41 (s, 1H, rotamère 1), 6.59 (s, 1H, rotamère 2), 7.11 (NH, 1H, rotamère 1), 7.14 (NH, 1H, rotamère 2), 7.51-7.59, 8.22-8.32 (m, 8H, Ar).

¹³C RMN (300 MHz, CDCl₃): δ_C 21.3 (rotamère 1), 21.9 (rotamère 2), 22.7 (rotamère 1), 22.8 (rotamère 2), 24.9 (rotamère 1), 29.6 (rotamère 2), 40.2 (rotamère 1), 41.1 (rotamère 2), 51.0 (rotamère 1), 51.2 (rotamère 2), 52.4 (rotamère 1), 52.5 (rotamère 2), 59.5 (rotamère 2), 60.7 (rotamère 1), 67.3 (rotamère 2), 70.3 (rotamère 1), 89.5 (rotamère 2), 89.6 (rotamère 1), 123.8-124.3-127.5-127.7-144.4-144.6-148.1-148.6 (Ar), 168.5 (rotamère 1), 168.9 (rotamère 2), 169.7 (rotamère 1), 169.8 (rotamère 2), 172.9 (rotamère 1), 173.2 (rotamère 2).

HRMS (ES⁺: m/z [M+H]⁺): calculée C₁₉H₂₅N₃O₇ 408.176527 Trouvée 408.176580.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -101.8$ ($c = 0.4$, CH_2Cl_2).

6-((2S,4S)-3-acétyl-2-(4-nitrophényl)oxazolidine-4-carboxamido)hexanoate de méthyle (20c)

Le composé (**18**) 100 mg (0.36 mmol)

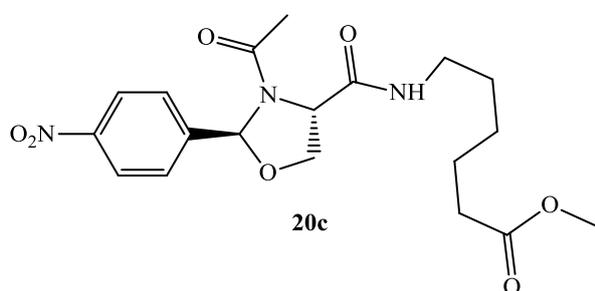
EDC 130 mg (0.68 mmol)

HOBt 77 mg (0.57 mmol)

Cap-OMe.HCl 71 mg (0.39 mmol)

N-méthylmorpholine 110 μL (1.07 mmol)

CH_2Cl_2 (8 mL)



$M = 407.42$ g/mol [$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7$]

$m = 91.7$ mg

Rdt = 63%

$R_f = 0.76$ (Acétate d'éthyle 100%)

Aspect: Huile jaune

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} 1.21-1.31 (m, 4H), 1.36-1.45 (m, 4H), 1.69-1.80 (m, 4H), 1.98 (s, 3H, rotamère 1), 2.17 (s, 3H, rotamère 2), 2.34 (t, J 7.3 Hz, 4H), 2.48 (t, J 5.7 Hz, 2H, rotamère 1), 3.24 (t, J 3.8 Hz, 2H, rotamère 2), 3.68 (s, 6H), 4.15 (q, J 8.3, 7.4 Hz, 2H rotamère 1), 4.54 (d, J 9.7 Hz, 1H, rotamère 1), 4.67 (q, J 5.2, 3.4 Hz, 2H, rotamère 2), 4.82 (d, J 6.5 Hz, 1H, rotamère 2), 6.17 (s, 1H, rotamère 1), 6.41 (s, 1H, rotamère 2), 7.23 (NH, 1H, rotamère 1), 7.31 (NH, 1H, rotamère 2), 7.69-7.86, 8.22-8.31 (m, 8H, Ar).

$^{13}\text{C RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{C} 23.0 (rotamère 1), 23.2 (rotamère 2), 24.3 (rotamère 1), 26.3 (rotamère 2), 29.1 (rotamère 1), 29.7 (rotamère 2), 30.6 (rotamère 1), 33.6 (rotamère 2), 33.8 (rotamère 1), 36.6 (rotamère 2), 39.5 (rotamère 1), 42.9 (rotamère 2), 51.6 (rotamère 1), 51.7 (rotamère 2), 58.8 (rotamère 1), 60.9 (rotamère 2), 67.5 (rotamère 1), 70.9 (rotamère 2), 89.6 (rotamère 1), 90.2 (rotamère 2), 123.5-123.6-124.1-128.5-144.2-148.1-148.6-148.7 (Ar), 168.6 (rotamère 2), 168.8 (rotamère 1), 170.1 (rotamère 1), 171.0 (rotamère 2), 174.0 (rotamère 1), 179.0 (rotamère 2).

HRMS (ES+: m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$): Calculée $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_7$ 408.1765 Trouvée 408.1766.

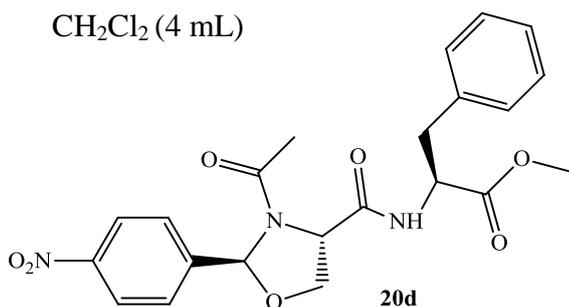
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -12.6$ ($c = 0.2$, CH_2Cl_2).

((2S,4S)-3-acétyl-2-(4-nitrophényl)oxazolidine-4-carbonyl)-L-phénylalaninate de méthyle (20d)Le composé (**18**) 50 mg (0.17 mmol)

EDC 60 mg (0.32 mmol)

HOBT 38 mg (0.28 mmol)

Phe-OMe.HCl 40 mg (0.2 mmol)

N-méthylmorpholine 100 μ L (0.53 mmol)CH₂Cl₂ (4 mL)M= 427.41 g/mol [C₂₁H₂₁N₃O₇]

m=71 mg

Aspect: Huile jaune, Rdt= 90%

R_f= 0.55 (Acétate d'éthyle 100%)

¹H RMN (300 MHz, DMSO): δ_{H} 1.66 (s, 3H, rotamère 1), 1.68 (s, 3H, rotamère 2), 2.94 (q, *J* 10.8, 3.0 Hz, 2H, rotamère 1), 3.15 (dd, *J* 9.3, 4.6 Hz, 2H, rotamère 1), 3.60 (s, 3H, rotamère 1), 3.68 (s, 3H, rotamère 2), 3.93 (dd, *J* 8.5, 0.9 Hz, 2H, rotamère 2), 4.15 (q, *J* 6.7, 2.6 Hz, 2H, rotamère 2), 4.65 (t, *J* 8.4, 4.5 Hz, 2H), 4.71 (d, *J* 6.5 Hz, 1H, rotamère 1), 4.76 (d, *J* 6.6 Hz, 1H, rotamère 2), 6.29 (s, 1H, rotamère 1), 6.56 (s, 1H, rotamère 2), 7.21-7.31 (m, 10H, Ar), 7.66-7.76, 8.19-8.29 (m, 8H, Ar), 8.84 (NH, 1H, rotamère 1), 8.86 (NH, 1H, rotamère 2).

¹³C RMN (300 MHz, DMSO): δ_{C} 22.5 (rotamère 1), 26.8 (rotamère 2), 36.7 (rotamère 1), 36.8 (rotamère 2), 52.6 (rotamère 1), 52.7 (rotamère 2), 53.6 (rotamère 1), 53.7 (rotamère 2), 59.7 (rotamère 1), 59.8 (rotamère 2), 70.5 (rotamère 1), 70.6 (rotamère 2), 88.9 (rotamère 1), 89.5 (rotamère 2), 123.8-124.4-126.9-127.0-128.4-128.6-128.7-128.8-129.5-129.6-137.6-137.8-146.5-146.7-147.9 (Ar), 168.9 (rotamère 1), 169.7 (rotamère 2), 169.9 (rotamère 1), 170.0 (rotamère 2), 172.1 (rotamère 1), 172.2 (rotamère 2).

HRMS (ES⁺: *m/z* [M+H]⁺): Calculée C₂₂H₂₄N₃O₇ 442.1608 Trouvée 442.1606.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -43.3 (c = 0.25, CH₂Cl₂).

((2S,4S)-3-acétyl-2-(4-nitrophényl)oxazolidine-4-carbonyl)-L-valinate de méthyle (21a)Le composé (**19**) 52 mg (0.19 mmol)

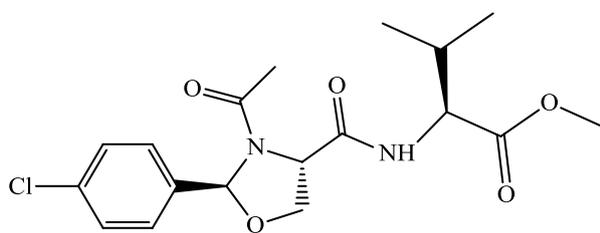
EDC 66 mg (0.35 mmol)

HOBt 42 mg (0.3 mmol)

Val-OMe.HCl 35 mg (0.21 mmol)

N-méthylmorpholine 64 μ L (0.58 mmol)

CH₂Cl₂ (4.3 mL)



21a

M= 382.84 g/mol [C₁₈H₂₃N₂O₅Cl]

m=56 mg

Rdt= 76%

R_f= 0.73 (Acétate d'éthyle 100%)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ_H 0.94 (d, *J* 7.0 Hz, 6H, rotamère 1), 1.01 (d, *J* 6.8 Hz, 6H, rotamère 2), 1.84 (s, 3H, rotamère 1), 2.07 (s, 3H, rotamère 2), 2.14-2.29 (m, 2H), 3.48 (d, *J* 7.0 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* 7.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 6H), 3.78 (s, 6H), 4.09 (q, *J* 6.8, 2.1 Hz, 2H, rotamère 1), 4.38 (d, *J* 9.5 Hz, 1H, rotamère 1), 4.57 (q, *J* 5.1, 3.7 Hz, 2H, rotamère 2), 4.85 (d, *J* 5.4 Hz, 1H, rotamère 2), 6.29 (s, 1H, rotamère 1), 6.59 (s, 1H, rotamère 2), 7.31-7.59, 8.20-8.31 (m, 8H, Ar), 7.46 (NH, 1H, rotamère 1), 7.66 (NH, 1H, rotamère 2).

¹³C RMN (300 MHz, CDCl₃): δ_C 17.7 (rotamère 1), 19.1 (rotamère 2), 30.7 (rotamère 1), 31.1 (rotamère 2), 52.2 (rotamère 1), 52.5 (rotamère 2), 57.3 (rotamère 1), 57.9 (rotamère 2), 59.5 (rotamère 1), 60.9 (rotamère 2), 66.7 (rotamère 1), 68.1 (rotamère 2), 89.9 (rotamère 1), 90.1 (rotamère 2), 127.7-128.0-128.7-128.8-129.0-129.3-135.7-136.1 (Ar), 168.8 (rotamère 1), 169.1 (rotamère 2), 170.0 (rotamère 1), 170.1 (rotamère 2), 171.9 (rotamère 1), 172.2 (rotamère 2).

HRMS (ES⁺: *m/z* [M+H]⁺): Calculée C₁₈H₂₄ClN₂O₅ 382.1368 Trouvée 383.1362.

$[\alpha]_D^{20} = -61.9$ (c = 0.25, CH₂Cl₂).

((2S,4S)-3-acétyl-2-(4-chlorophényl)oxazolidine-4-carbonyl)-L-leucinate de méthyle (21b)

Le composé (19) 51 mg (0.19 mmol)

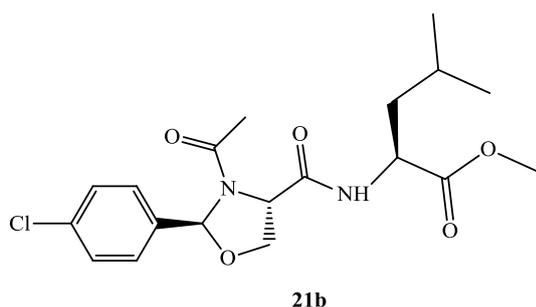
EDC 65 mg (0.34 mmol)

HOBt 41 mg (0.3 mmol)

Leu-OMe.HCl 38 mg (0.2 mmol)

N-méthylmorpholine 100 μ L (0.57 mmol)

CH₂Cl₂ (4.3 mL)



M= 382.84 g/mol [C₁₈H₂₃N₂O₅Cl]

m=75 mg

Rdt= 99%

R_f= 0.78 (Acétate d'éthyle 100%)

Aspect: Huile jaune

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ_H 0.97 (d, *J* 5.4Hz, 6H, rotamère 1), 1.15 (d, *J* 7.1 Hz, 6H, rotamère 2), 1.60-1.71 (m, 2H), 1.82 (s, 3H, rotamère 1), 1.88-2.15 (m, 2H, rotamère 1), 2.23 (s, 3H, rotamère 2), 2.32-2.50 (m, 2H, rotamère 2), 3.74 (s, 6H), 4.05 (d, *J* 6.9 Hz, 1H, rotamère 1), 4.10 (d, *J* 6.9 Hz, 1H, rotamère 2), 4.35 (d, *J* 9.1 Hz, 1H, rotamère 1), 4.59 (dd, *J* 8.4 Hz, 2H, rotamère 1), 4.64 (dd, *J* 6.6 Hz, 2H, rotamère 2), 4.82 (d, *J* 6.3 Hz, 1H, rotamère 2), 6.28 (s, 1H, rotamère 1), 6.54 (s, 1H, rotamère 2), 7.14-7.31 (m, 8H, Ar), 7.68 (NH, 1H, rotamère 1), 8.00 (NH, 1H, rotamère 2).

¹³C RMN (300 MHz, CDCl₃): δ_C 22.0 (rotamère 1), 22.8 (rotamère 2), 23.3 (rotamère 1), 24.9 (rotamère 2), 40.2 (rotamère 1), 41.2 (rotamère 2), 50.9 (rotamère 1), 51.0 (rotamère 2), 51.2 (rotamère 1), 51.8 (rotamère 2), 52.3 (rotamère 1), 52.4 (rotamère 2), 59.4 (rotamère 1), 60.8 (rotamer 2), 66.9 (rotamer 1), 69.8 (rotamer 2), 90.1 (rotamère 1), 90.2 (rotamère 2), 127.8-128.0-128.7-129.3-135.7-135.8-136.2-136.3 (Ar), 168.8 (rotamère 1), 169.0 (rotamère 2), 169.3 (rotamère 1), 169.4 (rotamère 2), 173.1 (rotamère 1), 173.2 (rotamère 2).

HRMS (ES+: *m/z* [M+H]⁺): Calculée C₁₉H₂₆ClN₂O₅ 397.1524 Trouvée 397.1521.

[α]_D²⁰ = - 69.8 (c = 0.25, CH₂Cl₂).

6-((2S,4S)-3-acétyl-2-(4-chlorophényl)oxazolidine-4-carboxamido)hexanoate de méthyle (21c)

Le composé (19) 38 mg (0.14 mmol)

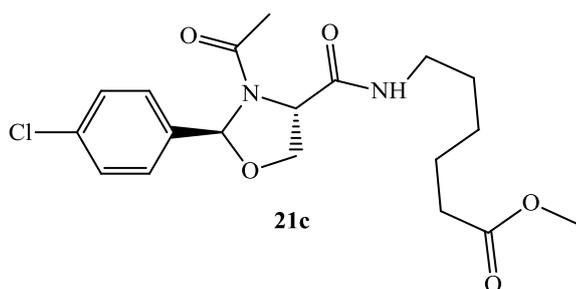
EDC 48 mg (0.25 mmol)

HOBt 30 mg (0.23 mmol)

Cap-OMe.HCl 28 mg (0.16 mmol)

N-méthylmorpholine 46 μL (0.42 mmol)

CH₂Cl₂ (3.2 mL)



M= 396.87 g/mol [C₁₉H₂₅N₂O₅Cl]

m=51 mg

Rdt= 91%

R_f= 0.80 (Acétate d'éthyle 100%)

Aspect: Huile jaune

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ_H 1.35-1.42 (m, 4H), 1.53-1.58 (m, 4H), 1.61-1.69 (m, 4H), 1.82 (s, 3H, rotamère 1), 2.17 (s, 3H, rotamère 2), 2.34 (t, *J* 7.1Hz, 4H), 3.24 (t, *J* 5.9 Hz, 4H), 3.68 (s, 3H, rotamère 1), 3.69 (s, 3H, rotamère 2), 4.07 (q, *J* 6.5, 2.5 Hz, 2H, rotamère 1), 4.40 (d, *J* 6.3 Hz, 1H, rotamère 1), 4.55 (q, *J* 5.0 Hz, 2H, rotamère 2), 4.77 (d, *J* 9.0 Hz, 1H, rotamère 2), 6.30 (s, 1H, rotamère 1), 6.56 (s, 1H, rotamère 2), 7.23-7.41 (m, 8H, Ar), 7.43 (NH, 1H, rotamère 1), 7.46 (NH, 1H, rotamère 2).

¹³C RMN (300 MHz, CDCl₃): δ_C 23.0 (rotamère 1), 23.1 (rotamère 2), 23.4 (rotamère 1), 24.4 (rotamère 2), 26.2 (rotamère 1), 28.9 (rotamère 2), 29.7 (rotamère 1), 30.5 (rotamère 2), 33.8 (rotamère 1), 36.4 (rotamère 2), 39.5 (rotamère 1), 42.9 (rotamère 2), 51.6 (rotamère 1), 51.7 (rotamère 2), 59.6 (rotamère 1), 61.0 (rotamère 2), 66.8 (rotamère 1), 66.9 (rotamère 2), 89.9 (rotamère 1), 90.1 (rotamère 2), 110.8-117.7-125.8-126.6-128.0-129.3-135.7-136.1 (Ar), 169.1 (rotamère 1), 169.3 (rotamère 2), 171.5 (rotamère 1), 171.6 (rotamère 2), 174.1 (rotamère 1), 174.2 (rotamère 2).

HRMS (ES⁺: *m/z* [M+H]⁺): Calculée C₁₉H₂₆ClN₂O₅ 396.1523 Trouvée 396.1524.

[α]_D²⁰ = - 60.0 (c = 0.2, CH₂Cl₂).

((2S,4S)-3-acétyl-2-(4-chlorophényl)oxazolidine-4-carbonyl)-L-phénylalaninate de méthyle (21d)

Le composé (**19**) 55 mg (0.2 mmol)

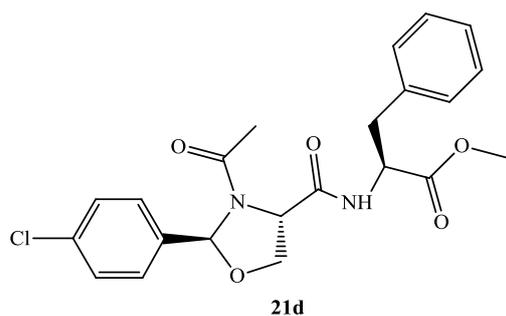
EDC 71 mg (0.32 mmol)

HOBt 48 mg (0.22 mmol)

Phe-OMe.HCl 48 mg (0.22 mmol)

N-méthylmorpholine 62 μL (0.61 mmol)

CH₂Cl₂ (4.6 mL)



M= 416.85 g/mol [C₂₁H₂₁N₂O₅Cl]

m=73 mg

Rdt= 83%

Aspect : huileux

R_f= 0.62 (Acétate d'éthyle 100%)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ_H 1.77 (s, 3H, rotamère 1), 2.14 (s, 3H, rotamère 2), 3.17 (dd, *J* 8.2, 6.0 Hz, 2H, rotamère 1), 3.26 (dd, *J* 8.5, 5.4 Hz, 2H, rotamère 2), 3.79 (s, 6H), 4.03 (q, *J* 6.8, 1.3 Hz, 2H, rotamère 1), 4.15 (d, *J* 7.1 Hz, 1H, rotamère 1), 4.42 (t, *J* 9.3, 6.9 Hz, 2H), 4.81 (d, *J* 5.4 Hz, 1H, rotamère 2), 4.95 (q, *J* 6.7, 5.9 Hz, 2H, rotamère 2), 6.17 (s, 1H, rotamère 1), 6.47 (s, 1H, rotamère 2), 7.10 (NH, 1H, rotamère 1), 7.21-7.43 (m, 18H, Ar), 7.46 (NH, 1H, rotamère 2).

¹³C RMN (300 MHz, CDCl₃): δ_C 23.3 (rotamère 1), 23.4 (rotamère 2), 37.5 (rotamère 1), 37.7 (rotamère 2), 52.4 (rotamère 1), 52.6 (rotamère 2), 53.3 (rotamère 1), 53.4 (rotamère 2), 59.4 (rotamère 1), 59.5 (rotamère 2), 66.4 (rotamère 1), 66.3 (rotamère 2), 89.8 (rotamère 1), 89.9 (rotamère 2), 127.0-127.1-127.3-127.5-127.7-127.8-127.9-128.0-128.5-128.6-128.7-128.9-129.1-129.2-129.4-129.5 (Ar), 168.6 (rotamère 1), 168.8 (rotamère 2), 171.2 (rotamère 1), 171.3 (rotamère 2), 171.5 (rotamère 1), 171.6 (rotamère 2).

HRMS (ES+: *m/z* [M+H]⁺): Calculée C₂₂H₂₄ClN₂O₅ 431.1368 Trouvée 431.1189.

[α]_D²⁰ = - 54.2 (c = 0.4, CH₂Cl₂).

4. Activité biologique

4.1. Méthode de diffusion sur disque d'agar

Les zones d'inhibition ont été déterminées contre des souches microbiennes sélectionnées selon la méthode de diffusion sur disque recommandée par les directives du Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Les suspensions bactériennes ont été préparées dans le bouillon Mueller Hinton (MHB), tandis que la suspension fongique dans le bouillon Sabouraud Dextrose (SDB). Ces deux types de micro-organismes ont ensuite été incubés à 37 ° C pendant 24 h et à 30 ° C pendant 48 h. Toutes les suspensions de micro-organismes testées ont été ajustées à la densité optique de McFarland 0,5). Ensuite, la suspension de chaque culture a été étalée sur les plaques de milieu solide en utilisant un coton-tige stérile.

Des disques de papier filtre stérile Whatman (6 mm de diamètre) ont été imprégnés de trois volumes différents (5 µL / disque, 10 µL / disque et 20 µL / disque) de chaque γ -lactame α,β -insaturés à deux concentrations (1 et 10 mg / mL) dans du méthanol. Les disques ont été séchés à l'air pour éliminer le solvant, puis ont été placés sur la couche supérieure ensemencée des plaques d'agar. Les plaques ont été laissées 1 à 2 h à 4 ° C pour permettre la diffusion des γ -lactames α,β -insaturés; ensuite, les boîtes de Pétri ont été conservées à 37°C et incubées 24 h pour les bactéries et 48 h pour les champignons. Après incubation, les diamètres des zones d'inhibition ont été mesurés, y compris le disque en papier (en mm).

4.2. Détermination de la concentration CMI et CMB

La CMI des γ -lactames insaturés a été déterminée en utilisant la méthode de micro-dilution en bouillon, selon les protocoles de Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Tous les tests ont été réalisés dans le bouillon Mueller Hinton (bouillon Sabouraud Dextrose pour *C. albicans*) et les cultures de chaque souche ont été préparées pendant une nuit. Les suspensions de microorganismes ont été ajustées par spectrophotomètre à la densité optique finale de 10⁶ CFU / ml. Ensuite, des dilutions au double ont été effectuées dans une microplaque à 96 puits (100 µL par puits) pour obtenir les dilutions des γ -lactames α,β -insaturés avec des concentrations allant de 5000 à 9,765 µg / ml. Du diméthylsulfoxyde (DMSO), à une concentration finale de 2,5% dans chaque puits, a été utilisé pour dissoudre les γ -lactames α,β -insaturés. Un volume égal de l'inoculum microbien des souches testées provenant de la culture en bouillon pendant une nuit a été ajouté à une concentration finale de 5 x 10⁵ CFU / ml dans chaque puits. Après incubation pendant 18–24 h à 37 ° C (24–48 h pour *Candida*), dans une atmosphère normale, la croissance des microorganismes a été identifiée par l'observation de la turbidité. La CMI a été définie comme étant la concentration la plus faible de γ -lactame α,β -insaturés à laquelle les micro-organismes ne présentaient pas de croissance visible. Tous les tests ont été réalisés en double et les valeurs CMI ont été exprimées en µg / mL. La valeur de la CBM a été mesurée par repiquage de 10 µL de chaque puits sans croissance microbienne visible sur une gélose Mueller Hinton (MHA) (Sabouraud Dextrose Agar pour le *C. albicans*), suivie d'une incubation à 37 ° C pendant 24 h (24 à 48 h pour *Candida*).

Résultats obtenus après ensommoisement des milieux dans les boites de pétri :

5. Etude théorique

5.1. Préparation et optimisation de l'enzyme et des inhibiteurs

La structure cristallographique de la pantothénate synthétase a été téléchargée à partir de la base de données Brookhaven Protein Data Bank (PDB Accession code 2X3F et utilisée pour l'analyse d'amarrage. La structure tridimensionnelle de la pantothénate synthétase a été obtenue par diffraction des rayons X avec une résolution (1,95 Å). Il co-cristallise en tant que monomère avec 570 résidus et 4483 atomes. Pour obtenir un modèle simplifié, une seule chaîne d'acides aminés a été conservée, les molécules d'eau ont été éliminées, des états de protonation corrects ont été attribués aux résidus pour fournir des cavités stériquement sans entrave pour l'amarrage du ligand, l'énergie de la protéine a été minimisée au moyen de MOE (environnement d'exploitation moléculaire) en utilisant le champ de force MMFF94x et enfin la cavité enzymatique qui représente le plus grand site actif dans les acides aminés a été détectée.

Tous les composés ont été préparés pour une optimisation structurale en utilisant la méthode semi-empirique AM1 (48) avec le logiciel MOE (Molecular Working Environment).

5.2. Protocole d'amarrage moléculaire

Après préparation de l'enzyme et les différents ligands, une simulation d'amarrage à l'aide du logiciel MOE a été réalisée. Puisque la protéine 2X3F a été préparée comme une structure rigide alors que les ligands sont flexibles. Une fois le calcul d'amarrage terminé, le complexe ligand-récepteur est formé en adaptant la conformation la plus stable c'est-à-dire avec le niveau d'énergie le plus faible.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Avendaño J, C.; Menéndez, C. *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs*. Espagne Université complutense de Madrid. **2008**, 1ère édition, 307-349.
- [2] Guzman, F.; Barberis, S.; Illanes, A. *Electronic Journal of Biotechnology*. **2007**, 10, 279-314.
- [3] Yang, W.; Lu, W.; Lu, Y.; Zhong, M.; Sun J. *J Med Chem*. **2006**, 49, 839-42.
- [4] D'Annessa, I.; Di Leva, F. S.; Teana, A. L.; Novellino, E. *Mol. Biosci*. **2020**, 7, 66-95.
- [5] Reese, H. R.; Shanahan, C. C.; Proulx, C.; Menegatti, S. *Acta Biomater*. **2020**, 102, 35-74.
- [6] Lenci, E.; Trabocchi, A. *Chem. Soc. Rev*. **2020**, 49, 3262-3277.
- [7] Hashizume, H.; Iijima, K.; Yamashita, K.; Kimura, T.; Wada, S. *J. Antibiot*. **2018**, 71, 129-134.
- [8] Adam S. Sprouse-Blum BA.; Greg Smith BS.; Daniel Sugai BA.; F. Don Parsa MD, FACS. *Hawaii Med J*. **2010**, 69, 70-71.
- [9] De Marco, R.; Tolomelli, A.; Campitiello, M.; Rubini, P. *Org. Biomol. Chem*. **2012**, 10, 2307-2317.
- [10] Spiess, S.; Berthold, C.; Weihofen, R.; Helmchen, G. *Org. Biomol. Chem*. **2007**, 5, 2357-2360.
- [11] Romaniszyn, M.; Lesław Sieroń, L.; Albrecht, L. *Org. Biomol. Chem*. **2020**, 18, 8633-8637.
- [12] Antosova, Z.; Mackova, M.; Kral, V.; Macek, T. *Trends in Biotechnology*. **2009**, 27, 628-635.
- [13] Vlieghe, P.; Lisowski, V.; Martinez, J.; Khrestchatsky, M. *Drug Discov. Today*. **2010**, 15, 40-56.
- [14] Chao, C.; Hellmich, R. *Physiology of the Gastrointestinal Tract. Gastrointestinal Peptides*. **2012**, Two Volume, 115-154.
- [15] Deloore, E.; Verbeure, W.; Depoortere, I.; Tack, J. *Nature Reviews Endocrinology*. **2019**, 15, 238-250.
- [16] Kojima, M.; Hosoda, H.; Date, Y.; Masamitsu, N.; Hisayuki, M.; Kenji, K. *Nature*. **1999**, 402, 656-60.
- [17] Sawaguchi, M.; S. Mondal, M.; Suganuma, T.; Matsukura, S.; KANGAWA, K.; NAKAZATO, M. *Endocrinology*. **2000**, 141, 4255-4261.
- [18] Stengel, A.; Taché, Y. *Curr Gastroenterol Rep*. **2012**, 14, 480-488.
- [19] Mehrzad, S.; Faramarz, M.; Farahnoosh, D. *Novelty in Biomedicine*, **2016**, 2, 70-76.
- [20] Manwaring, W. H. *Cal West Med*, **1942**, 56, 5.
- [21] Matsunaga, S.; Fusetani, N.; Konosu, S. *J. Nat. Prod*. **1985**, 48, 236-241.
- [22] Matsunaga, S.; Fusetani, N.; Konosu, S. *Tetrahedron Lett*. **1984**, 25, 5165-5168.
- [23] Matsunaga, S.; Fusetani, N.; Konosu, S. *Tetrahedron Lett*. **1985**, 26, 855-856.
- [24] Moussiaux, B. *Etude chimique de substances bioactives d'éponges marines*. Thèse de doctorat. Université libre de Bruxelles. **1988**.
- [25] Amram, P.N.; Delfour, M.A.; *médecine/sciences*. **1992**, 8, 423-431.
- [26] Brogden, K. A. *Nature Reviews Microbiology*. **2005**, 3, 238-250.
- [27] Kolyada, V. *Ukrains'kyi Matematychnyi Zhurnal*. **2019**, 71, 220-229.
- [28] Gause, G. F.; Brazhnikova, M. G. *Nature*, **1944**, 154, 703.
- [29] Kondejewski, L. H.; Farmer, S. W.; Wishart, D. S. *Int. J. Pept. Protein Res.*, **1996**, 47, 460-466.
- [30] Heidary, M.; Khosravi, A.D. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **2018**, 7, 1-11.
- [31] Pillai, S.K.; Gold, H.S.; Sakoulas, G. Wennersten, C.; Moellering, C.R.; Jr.; Eliopoulos, G.M. *Antimicrob Agents Chemother*. **2007**, 51, 2223-2225.
- [32] Tally, F.P.; DeBruin, M.F. *J Antimicrob Chemother*. **2000**, 46, 523-526.
- [33] Reissier, S. *Journal des Anti-Infectieux*. **2016**, 18, 177-181.
- [34] Marty, F. M., W. W. Yeh, C. B. Wennersten.; Venkataraman, L.; Albano, E.; Alyea, E. P.; Gold, H. S.; Baden, L.R.; Pillai, S. K. *J. Clin Microbiol*. **2006**; 44, 595-597.
- [35] Poutsika, D.D.; Skiffington, S.; Miller, K.B.; Hadley, S.; Snyderman, D.R. *J Infect*. **2007**; 54, 567-571.
- [36] Doyen, A. *Fractionnement d'un hydrolysate peptidique de co-produits de crabe des neiges par électrodialyse avec membranes d'ultrafiltration: Impact des paramètres liés au procédé sur la migration et la sélectivité peptidique*. Thèse de doctorat. Faculté des études supérieures de l'Université Laval. **2011**.
- [37] Ewley, C.A.; He, H.; Williams, H.D.; Faulkner, D.J. *J. Am. Chem. Soc*. **1996**, 118, 4314-432.
- [38] Majzoub.; J.A. *Eur. J. Endocrinol*. **2006**, 155, 71-77.
- [39] Van Dam, D.; Van Dijck, A.; Janssen, L.; De Deyn, P.P.; *Curr. Alzheimer Res*. **2013**, 10, 449-468.
- [40] Hughes, J.; Smith, T. W., Kosterlitz, H. W.; Fothergill, L. A.; Morgan, B. A.; Morris, H. R. *Nature*. **1975**, 258, 577-580.
- [41] Henry, M. S.; Gendron, L.; Tremblay, M.E.; Drolet, G. *Neural Plast*. **2017**, 2017, 1-11.
- [42] Graefe, S.; Mohiuddin, S.S.; *Biochemistry, Substance P*. Treasure Island, FL: StatPearls. **2020**.
- [43] Pincemail, J.; Bonjean, K.; Cayeux, K.; Defraigne, J.O. *EM*. **2002**, 16, 233-239.
- [44] Gariballa, S. E.; Sinclair, A. J. *Age and Ageing*. **2000**, 29, 207-210.
- [45] Pettit, G. R.; Kamano, Y.; Herald, C. L.; Tuinman, A. A. *J. Am. Chem. Soc*. **1987**, 109, 6883-6885.
- [46] Pettit, G. R.; Singh, S. B.; Hogan, F.; Lloyd-Williams, P. *J. Am. Chem. Soc*. **1989**, 111, 5463-5465.

- [47] Leusch, H.; Moore, R. E.; Paul, V. J.; Mooberry, S. L.; Corbett, T. H. J. *Nat. Prod.* **2001**, *64*, 907–910.
- [48] Turner, T.; Jackson, W. H.; Pettit, G.R.; Wells, A.; Kraft, A.S.;. **1998**, *34*, 175-181.
- [49] Hearn, B.R.; Shaw, S.J.; Myles, D.C.; *Comprehensive Medicinal Chemistry II.* **2007**, *7*, 81-110.
- [50] Schwartz, R. E.; Hirsch, C. F.; Sesin, D. F.; Flor, J. E. *Ind. Microbiol.* **1990**, *5*, 113–124.
- [51] Trimurtulu, G.; Ohtani, I.; Patterson, G. M. L.; Moore, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4729–4737.
- [52] Smith, C. D.; Zhang, X.; Mooberry, S. L.; Patterson, G. M. L.; *Cancer Res.* **1994**, *54*, 3779–3784.
- [53] Bai, R.; Schwartz, R. E.; Kepler, J. A.; Pettit, G. R.; Hamel, E. *Cancer Res.* **1996**, *56*, 4398–4406.
- [54] Smith, C. D.; Zhang, X. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 6192–6198.
- [55] Mooberry, S. L.; Busquets, L.; Tien, G. *Int. J. Cancer.* **1997**, *73*, 440–448.
- [56] Hearn, B.R.; Shaw, S.J.; Myles, D.C. *Comprehensive Medicinal Chemistry II.* **2007**, *7*, 81-110.
- [57] Yao, L. *The investigational drugs journal*, **2003**, *6*, 246-50.
- [58] Mitra, J. K.; Roy, J.; Sengupta, S. *Indian J Crit Care Med.* **2011**, *15*, 71–77.
- [59] Carroll, A. R.; Pierens, G. K.; Fechner, G.; Leone, P. A.; Ngo, A. *J Am Chem Soc.* **2002**, *124*, 13340-13341
- [60] Hanessian, S.; Margarita, R.; Hall, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13342–13343.
- [61] Stanovych, A. *Synthèse et études structurales de γ -peptides synthétisés à partir d'acides β,γ -diaminés.* Université Thèse de doctorat. Paris Sud - Paris XI, ÉCOLE DOCTORALE 470 : CHIMIE DE PARIS SUD. **2014**.
- [62] Pauling, L.; Corey, R. B.; Branson, H. R. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1951**, *37*, 205–211.
- [63] Pauling, L.; Corey, R. B. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1951**, *37*, 235–240.
- [64] Pauling, L.; Corey, R. B. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1951**, *37*, 729–740.
- [65] Breda, A.; Valadares, N. F.; Norberto de Souza, O.; Garratt, R. C. *Bioinformatics in Tropical Disease Research: A Practical and Case-Study Approach.* (US). A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health. **2008**.
- [66] Haimov, B.; Srebnik, S. *Scientific Reports.* **2016**, *6*, 38341-38353.
- [67] Kil, H. J. *Design & Synthesis of Peptidomimetics Adopting Secondary Structures for Inhibition of p53/MDM2 Protein-protein Interaction and Multiple Myeloma Cell Adhesion.* Thèse de doctorat. Université de Florida Sud. **2014**.
- [68] Vasudevan, D.; Sreekumari S.; Vaidyanathan, V. *Textbook of Biochemistry for Medical Students..* New Delhi, India. 36-51. **2017**.
- [69] Guzmán, F.; Barberis, S.; Illanes, A. *Electronic Journal of Biotechnology.* **2007**, *10*, 279-314.
- [70] Curtius, T. *J. Prakt. Chem.* **1882**, *26*, 145-208.
- [71] Bergmann, M.; Zervas, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1932**, *65*, 1192-1201.
- [72] Bouillon, I. *Synthèse d' α -hydrazinopeptides.* Thèse de doctorat. Institut National Polytechnique de Lorraine. **2006**.
- [73] Suppo, J. S. *Développement d'une nouvelle stratégie en synthèse peptidique inversée,* Thèse de doctorat. L'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier. **2015**.
- [74] Chen, F. M.; Lee, Y.; Steinauer, R.; Benoiton, N. L. *Canadian Journal of Chemistry.* **1987**, *65*, 613–618.
- [75] Han, S.Y.; Kim, Y.A. *Tetrahedron.* **2004**, *60*, 2447–2467.
- [76] Al-Warhi, T. I.; Al-Hazimi, H. M.; El-Faham, A. *Journal of Saudi Chemical Society.* **2012**, *16*, 97–116.
- [77] Simon, J. *Etude méthodologique du couplage d'acides aminés trifluorométhylés et application à la synthèse d'analogues du GPE, un tripeptide à visée thérapeutique,* Thèse de doctorat. Université de Cergy-Pontoise. **2012**.
- [78] Gawne, G., Kenner, G.W., Sheppard, R.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5670.
- [79] Castro, B.; Dormoy, J. R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, *12*, 3359.
- [80] Castro, B.; Dormoy, J. R.; Evin, G.; Selve, C. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *14*, 1219.
- [81] Coste, J.; Le-Nguyen, D.; Evin, G.; Castro, B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 205.
- [82] Fischer, E.; Otto, E. *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 2106–2116.
- [83] El-Faham, A.; Albericio, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6557–6602.
- [84] Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149-2154.
- [85] GOODMAN, M. *Houben-Weyl Methods of Organic Chemistry..* New York; Georg, **2002**. 903.
- [86] Kil, H. J. *Design & Synthesis of Peptidomimetics Adopting Secondary Structures for Inhibition of p53/MDM2 Protein-protein Interaction and Multiple Myeloma Cell Adhesion.* Thèse de doctorat. Université de Florida Sud. **2014**.
- [87] Chan, W. C.; White, P. D. *Fmoc solid phase peptide synthesis: a practical approach.* Oxford, Oxford University Press, **2000**. 341.
- [88] Albericio, F. *Peptide Science*, **2000**, *55*, 123-139.
- [89] Barlos, K.; Chatzi, O.; Gatos, D. Stavropoulos, G. *International Journal of Peptide and Protein Research*, **1991**, *37*, 513-520.
- [90] Nilsson, B. L.; Soellner, M. B.; Raines, R. T. *Annual Reviews of Biophysics and Biomolecular Structure*, **2005**, *34*, 91-118.
- [91] Wiley, R. A.; Daniel H. Rich, D. H. *Medicinal Research Reviews*, **1993**, *13*, 327-384.

- [92] Fosgerau, K.; Hoffmann, T. *Drug Discovery Today*, **2015**, *20*, 122–128.
- [93] Gentilucci, L.; Tolomelli, A.; De Marco, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 4925–4930.
- [94] Langmuir, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1919**, *41*, 1543–1559.
- [95] Langmuir, I. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. **1919**, *5*, 252–259.
- [96] Grimm, H. G. Z. *Electrochem.* **1925**, *31*, 474–480.
- [97] Grimm, H. G. *Naturwissenschaften*. **1929**, *17*, 557–564.
- [98] Friedman, H.L. *Nasrns.* **1951**, *206*, 295–358.
- [99] Burger, A. *Prog. Drug Res.* **1991**, *37*, 287–371.
- [100] Dick, A.; Cocklin, S. *Pharmaceuticals*. **2020**, *13*, 36–53.
- [101] Ripka, A. S.; Rich, D. H. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, *2*, 441–452.
- [102] Patch, J.A.; Barron, A.E. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 872–877.
- [103] Vagner, J.; V.Hruby, V. *Current Opinion in Chemical Biology*. **2008**, *12*, 292–296.
- [104] Pelay-Gimeno, M.; Glas, A.; Koch, O., Grossmann, T. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8896–8927.
- [105] Trabocchi, A.; Guarna, A. *Peptidomimetics in Organic and Medicinal Chemistry*. University of Florence, Italy. **2014**, 1–17.
- [106] DECAFFMEYER, M. *Nouveaux outils in silico de modélisation de peptides : Design de peptides complémentaires et prédiction de structures peptidiques*. Thèse de doctorat. Faculté universitaire des sciences agronomiques de Gembloux. **2008**.
- [107] Hummel, G.; Reineke, U.; Reimer, U. *Mol. Biosyst.*, **2006**, *2*, 499–508.
- [108] Min, B.K.; Lee, H.-J.; Choi, Y.S.; Park, J.; Yoon, C.-J.; Yu, J.A. *J. Mol. Struct.*, 1998, **471**, 283–288.
- [109] Lee, H. J.; Choi, Y. S.; Lee, K.B.; Park, J.; Yoon, C. J. *J. Phys. Chem. A*, **2002**, *106*, 7010–7017.
- [110] Choudhary, A.; Raines, R.T. *ChemBioChem*, **2011**, *12*, 1801–1807.
- [111] Wipf, P.; Henninger, T.C.; Geib, S.J. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 6088–6089.
- [112] Peterlin-Masic, L. *Curr. Med. Chem.*, **2006**, *13*, 3627–3648.
- [113] White, C.J.; Yudin, A.K. *Nat. Chem.*, **2011**, *3*, 509–524.
- [114] Díez-Aguilar, M.; Hernández-García, M. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **2021**, *76*, 984–992.
- [115] Kowalski, R. P.; Romanowski, E.G. *J Ocul Pharmacol Ther.* **2016**; *32*, 23–27.
- [116] Bradley, J. L.; Stillman, I. Ö.; Pivneva, I.; Guerin, A.; Evans, A. M.; Dana, R. *Clin Ophthalmol.* **2019**, *13*, 225–232.
- [117] Lavoie, R.; Pharmacien, M. Sc. *Pharmactuel* . **2002**, *35*, 71–82.
- [118] Collet, J. P.; Choussat, R.; Montalescot, G. *Med Sci.* **2004**, *20*, 291–297.
- [119] Havelka, J.; Boerlin, H. J.; Studer, A.; Greminger, P. *Br J Clin Pharmacol.* **1982**, *14*, 71–76.
- [120] Zambrano Sevilla, S.; Blanca, A.J.; Miguel-Carrasco. *Journal of Hypertension.* **2010**, *28*, 588–589.
- [121] Zhao, Y.; Yang, C.Y.; Wang, S. *J Med Chem.* **2013**, *56*, 7498–7500.
- [122] Sekhon, B. S. *J Pharm Educ Res.* **2011**, *2*, 1–15.
- [123] Izquierdo, L.; Helle, F.; Catherine François, C. *Pharmgenomics Pers Med.* **2014**, *7*, 241–249.
- [124] Sanford, M. *Drugs.* **2015**, *75*, 183–196.
- [125] Klaus, B.; Sachseb, R.; Ammerb, N. *Growth Hormone & IGF Research.* **2020**, *52*, 1–7.
- [126] Hidea, M.; Fukunagab, A. *Allergology International.* **2020**, *69*, 268–273.
- [127] Kalia, V.; Miglani, R.; Purnapatre, K. P.; Mathur, T.; Singhal, S.; Khan, S.; Voleti, S. R.; Voleti, S. R.; Upadhyay, D. J.; Singh Saini, K.; Rattan, A.; Raj, V. S. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* **2008**, *53*, 1427–1433.
- [128] Katagiri, T.; Katayama, Y.; Taeda, M.; Ohshima, T. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9305–9311.
- [129] Burdette, S. D.; Trotman, R. *Clinical Infectious Diseases*, **2015**, *61*, 1315–1321.
- [130] Zhanel, G. G.; Love, R.; Adam, H.; Golden, A. *Drugs.* **2015**, *75*, 253–70.
- [131] Gras, J. *Drugs Today (Barc).* **2014**, *50*, 729–737.
- [132] Shaw, K. J.; Barbachyn, M. R. *Ann. N.Y. Acad. Sc.*, **2011**, *1241*, 48–70.
- [133] Lawrence, L.; Danese, P.; DeVito, J.; Franceschi, F.; Sutcliffe, J. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008**, *52*, 1653–1662.
- [134] Shaw, K. J.; Barbachyn, M.R. *Ann. N.Y. Acad. Sc.*, **2011**, *1241*, 48–70.
- [135] Dyen, M. E.; Swern, D. *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 197–246.
- [136] Vass, M.; Hruska, K.; Franek, M. *Vet. Med.* **2008**, *53*, 469–500.
- [137] Samama, M. M.; Conard, J.; Flaujac, C.; Combe, S.; Horellou, M.-H. *Journal Des Maladies Vasculaires*, **2011**, *36*, S10–S15.
- [138] Milling, Jr.; Ziebell, C.M. *Trends in Cardiovascular Medicine* , **2019**, *10*, 1–5.
- [139] Büller, H. R.; Prins, M. H.; Lensing, A. W.; Decousus, H.; Jacobson, B. F.; Minar, E.; Chlumsky, J.; Verhamme, P.; Wells, P.; Agnelli, G.; Cohen, A.; Berkowitz, S. D.; Bounameaux, H.; Davidson, B. L.; Frank Misselwitz, F.; Gallus, A. S.; Raskob, G. E.; Schellong, S.; Segers, A. *N Engl J Med.* **2012**, *366*, 1287–1297.
- [140] Turpie, A.G.; Lassen, M. R.; Davidson, B. L.; Bauer, K. A.; Gent, M.; Kwong. *The Lancet.* **2009**, *373*, 1673–1680.

- [141] Ochoa-Terán, A.; Rivero, I. A. *ARKIVOC*. **2008**, 2008, 235-242.
- [142] Kakeya, H.; Morishita, M.; Kobinata, K.; Osono, M.; Ishizuka, M.; Osada, H. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 1126-1128.
- [143] Kakeya, H.; Morishita, H.; Koshino, T.; Morita, K.; Kobayashi, K.; Osada, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1052-1053.
- [144] McPhee, D. J. *Molecules*, **2016**, *21*, 1176-1197.
- [145] Moureau, F.; Wouters, J.; Vercauteren, D.; Collin, S. *Eur J Med Chem*, **1992**, *27*, 939-948.
- [146] Kraft, I.A. *American Journal of Psychiatry*. **1962**, *118*, 841-842.
- [147] Mapp, Y.; Nodine, J. H. *Psychosomatics*. **1962**, *3*, 458-463.
- [148] Eskenazi, J.; Nikiforidis, T.; Livio, J. J.; Schelling, J. L. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* **1976**, *9*, 411-415.
- [149] Rapoport, A. M.; Bigal, M. E.; Tepper, J. T.; Sheftell, F. D. *Expert Rev. Neurotherapeutics*. **2004**, *4*, 33-41.
- [150] Bloomfield, D.; Carlson, G. L.; Sapre, A.; Tribble, D. *American Heart Journal*. **2009**, *157*, 352-360.
- [151] Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835-875.
- [152] Gage, J.R.; Evans, D.A. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 77-82.
- [153] Morales-Nava, R.; Fernández-Zertuche, M.; Ordóñez, M. *Molecules*. **2011**, *16*, 8803-8814.
- [154] Scholz, K.-H.; Heine, H.-G.; Hartmann, W. *Org. Synth.* **1984**, *62*, 149-157.
- [155] Lobanova, N.; Sadykov, E. K.; Stankevich, V. *Arkivoc*. **2015**, *5*, 319-333.
- [156] Bhanage, B. M.; Fujita, S. I.; Ikushima, Y.; Arai, M. *Green Chemistry*. **2003**, *5*, 340-342.
- [157] Close, W. J. *Journal de l'American Chemical Society*. **1951**, *73*, 95-98.
- [158] Ishimaru, T. *Nippon Kagaku, Zasshi*. **1960**, *81*, 1428. *Chem. Abstr.*, *56*, 3469 (1952).
- [159] Ishimura, Y. *Nippon Kagaku Zasshi*. **1960**, *81*, 1589. *Chem. Abstr.*, *56*, 3470 (1962).
- [160] Akiba, T.; Tamura, O.; Terashima, S. *Org. Synth.* **1998**, *75*, 45-48.
- [161] Su, D.-W.; Wang, Y.-C.; Yan, T.-H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4197-4198.
- [162] Sriharsha, S. N.; Shashikanth, S. *Heterocyclic Communications*, **2006**, *12*, 3-4.
- [163] Diaz, G.; de Freitas, M. A. A.; Ricci-Silva, M. E.; Diaz, M. A. N. *Molecules*. **2014**, *19*, 7429-7439.
- [164] Bull, S.D.; Davies, S.G.; Jones, S.; Sangane, H. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1999**, *1*, 387-398.
- [165] De Marco, R.; Tolomelli, A. *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 2307-2317.
- [166] Greco, A.; Tani, S.; De Marco, R.; Gentilucci, L. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13390 - 13404.
- [167] Alsubari, A.; Bouhfi, R.; Essassi, E. M. *ARKIVOC*. **2009**, *12*, 337-34.
- [168] Katsumura, S.; Kondo, A.; Han, Q. *Chem. Lett.* **1991**, *7*, 1245-1248.
- [169] Feinauer, R.; Jacobi, M.; Hamann, K. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 1782-1788.
- [170] Fontana, F.; Chen, C. C.; Aggarwal, V. K. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 3454-3457.
- [171] Kawanami, H.; Matsumoto, H.; Ikushima, Y. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 60-61.
- [172] Smolik, S.; Novacek, A.; Kopecky, J. *Czech Patent* 105,032 (Sept 15, **1962**); *Chem. Abstr.*, *60*, 8036 (1964).
- [173] Yu, B.; Cheng, B. B.; Liu, W. Q.; Li, W.; Wang, S. S.; Cao, J.; Hu, C. W.; *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 90-97.
- [174] Sugawara, Y.; Yamada, W.; Yoshida, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12902 - 12903.
- [175] Heldebrant, D. J.; Jessop, P. G.; Thomas, C. A.; Eckert, C. A.; Liotta, C. L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5335 - 5338.
- [176] Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F.; Krebs, A.; Kostikov, R. R. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *1998*, 133-137.
- [177] Salomé, C.; Salomé-Grosjean, E.; Park, K. D.; Morieux, P.; Stables, J. P.; Kohn, H. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 1288-1305.
- [178] Toum, V.; Bolley, J.; Lalatonne, Y.; Barbey, C.; Motte, L.; Lecouvey, M.; Royer, J.; Dupont, N.; Perard-Viret, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *93*, 360-372.
- [179] Hartwig, S.; Nguyen, M.M.; Hecht, S. *Polym. Chem.* **2010**, *1*, 69-71.
- [180] Sibi, M. P.; Rutherford, D.; Sharma, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1994**, *13*, 1675-1678.
- [181] Neri, C.; Williams, J. M. *J. Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 835-848.
- [182] Miyata, O.; Ozawa, Y.; Ninomiya, I.; Naito, T. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6199-6207.
- [183] Baussanne, I.; Dudot, B.; Pérard-Viret, J.; Planas, L.; Royer, J. *Arkivoc*. **2006**, *7*, 57-66.
- [184] Souquet, F.; Drici, W.; Abi Faissal, S.; Lazouni, I.; Thueillon, S.; Pérard-Viret, J. *Synthesis*. **2020**, *52*, A-I.
- [185] Jin, M.J.; Jung, J. A.; Kim, S. H. *Tetrahedron Letters*. **1999**, *40*, 5197-5198.
- [186] Okuyama, Y.; Nakano, H.; Hongo, H. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2000**, *11*, 1193-1198.
- [187] Imai, Y.; Zhang, W.; Kida, T.; Nakatsuji, Y.; Ikeda, T. *Tetrahedron Letters*. **1998**, *39*, 4343-4346.
- [188] Fairhurst, N.W. G.; Munday, R. H.; Carbery, D. R. *Synlett*. **2013**, *24*, 496-498.
- [189] Sygusch, J.; Brisse, F.; Hanessian, S. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 4021-4023.
- [190] De la Cuesta, E.; Avendano, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9722-9734.
- [191] Hayashi, T.; Noto, T.; Nawata, Y.; Okazaki, H.; Sawada, M.; Ando, K. *The Journal of Antibiotics*, **1982**, *35*, 771-777.
- [192] Muroi, M.; Tanida, S.; Asai, M.; Kishi, T. *The Journal of Antibiotics*, **1980**, *33*, 1449-1456.

- [193] George, N. Etude de la synthèse totale de tétrahydroisoquinoléines naturelles: quinocarcine, Tétrazomine et Lémonomycine. : rapide accès aux α -amidossulfures et leur utilisation en tant que précurseurs de N-acylimines dans la réaction de Friedel-Crafts. Thèse de doctorat. Université PARIS-SUD XI, **2011**.
- [194] Horiguchi, T.; Nishi, K.; Hakoda, S.; Tanida, S.; Nagata, A. Okayama, H. **1994**, *48*, 2139–2141.
- [195] Hida, T.; Muroi, M.; Tanida, S.; Haradal, S. *The journal of antibiotic*, **1994**, 917-921.
- [196] Scott, J. D.; Williams, R. M. *Chemical Reviews*. **2002**, *102*, 1669–1730.
- [197] Hegi, G.; *Illustrierte Flora von Mittel-europa*, Part IV/1. München Lehmanns Verlag. **1931**. p. 49
- [198] Şener, B. *Int. J. Crude Drug Res.* **1984**, *22*, 79–80.
- [199] Iqbal, A. M.; Kalam Khan, F. A.; Ansari, I.; Quraishi, A.; Khan, M. *Int.J.Pharm.Phytopharmacol.Res.* **2013**, *2*, 372-376.
- [200] Pavon, D.; Pires, M. *Bull. Soc. linn. Provence.* **2019**, *70*, 57-75.
- [201] Nagase, H.; Kutsumura, N.; *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2015**, *348*, 375–389.
- [202] Ida, Y.; Nemoto, T.; Hirayama, S.; Fujii, H.; Osa, Y.; Imai, M.; Nakamura, T.; Kanemasa, T.; Kato, A.; Nagase, H.; *Bioorg & Med. Chem. Lett.* **2012**, *20*, 949–961.
- [203] Andre, M. *Conception, synthèse et évaluation de prodrogues à espaceurs clivables : application à la chimiothérapie vectorisée du mélanome*. Thèse de doctorat. Université d’Auvergne, **2012**.
- [204] Chien, D. S.; Schoenwald, R. D. *Pharmaceutical Research*. **1990**, *7*, 476-483.
- [205] Davies, J.; Caseley, J. C. *Pesticide Science*. **1999**, *55*, 1043–1058.
- [206] Gao, S.; Liu, Y.; Jiang, J. Y.; Fu, Y.; Li-Xia Zhao, L. X. *Molecules*. **2019**, *24*, 3060-3073.
- [207] Garner, P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5855–5858.
- [208] Garner, P.; Park, J. M. *Org. Synth.* **1990**, *70*, 18–28.
- [209] Hajji, C.; Testa, K.; Zaballos-Garcia, E.; Zaragoza, R. J. *Tetrahedron*. **2002**, *58*, 3281-3285.
- [210] Tlekhusezh, M.A.; Badovskaya, L.A.; *Chemistry of Hetrocyclic compounds, Russia.* **1996**, *5*, 711-716.
- [211] Martinez, R. F.; Avalos, R. M.; Babiano, R. *Tetrahedron*. **2008**, *64*, 6377–6386
- [212] Hashimoto, T.; Maruoka, K.. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 5366–5412.
- [213] Lazar, L.A.; Lakatos, G.; Fu’lop, F.; Bernath, G.; Riddell. *Tetrahedron*. **1997**, *53*, 1081–1088.
- [214] Rizzi, G. P. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2069-2072.
- [215] Gorbunova, E. V.; Buev, E. M.; Moshkin, V. S.; Sosnovskikh, V. Y. *Synlett*, **2020**, *31*, A–F.
- [216] Meyer, A.; John, R. *Molecules*, **2016**, *21*, 935-989.
- [217]Gandhi, S.; Bisai, A.; Prasad, B.; Singh, V. K. *The Journal of Organic Chemistry*, **2007**.*72*, 2133–2142.
- [218] Yu, C.; Dai, X.; Su, W. *ChemInform.* **2007**, *4*, 646–648.
- [219] Pandey, A. K.; Banerjee, P. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 360-366.
- [220] Parker, R. E.; Issacs, N. S. *Chem. Rev.* **1959**, *59*, 737– 799.
- [221] Astudillo, M. E.; Chokocho, N .C.; Jarvis, T. C. *Tetrahedron*. **1985**, *41*, 5919-5928.
- [222] Fulop, F.; Pihlaja, K. *Tetrahedron*. **1993**, *49*, 6701–6706.
- [223] Graham, T. H. *Org. Lett.* **2010**. *12*, 3614–3617.
- [224] Bartolucci, S.; Mari, M.; Di Gregorio, G.; Piersanti, G. *Tetrahedron*. **2016**, *72*, 2233-2238.
- [225] Ruysbergh, E.; Van Hecke, K.; Stevens, C. V.; De Kimpe, N.; Mangelinckx, S. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6210-6222.
- [226] Bedürftig, S.; Weigl, M.; Wünsch, B. *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12*, 1293-1302.
- [227] Rajabi , F.; Saidi, M.R. *J. Sci. I. R. Iran.* **2004**, *15*, 333-337
- [228] Alexakis, A.; Mangeney, P. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1990**, *1*, 477–511.
- [229] Brogden, K. A.; Bates, A. M.; Fischer, C. L. *Springer.* **2016**, 129–146.
- [230] Peravali, J.; Kotra, S.; Sobha, K.; Nelson, R.; Rajesh, K. *J Pharm Med Sci.* **2013**, *2*, 1–7.
- [231] Cosa, P.; Vlietinck, A. J.; Berghe, D. V.; Maes, L. *J Ethnopharmacol.* **2006**, *106*, 290–302.
- [232] Ben Abdallah, R.; Frikha, D.; Maalej, S.; Sassi, S. *J.I. M. Sfax*, *31*, 38 – 44.
- [233] Verheul, A.; Russekk, N. J. *App. Environ. Microbiol.* **1997**, *63* 9, 3451-3457.
- [234] Yunta, M. J. R. *Using Molecular Modelling to Study Interactions Between Molecules with Biological Activity*, Bioinformatics; (Pérez-Sánchez, H), Murcie, **2012** ; 1-338.
- [235] Jackowski, S.; Washington, D. C. *American Society for Microbiology.* **1996**, *2*, 687–694.
- [236] Von Delft, F.; Lewendon, A.; Dhanaraj, V.; Blundell, T. L.; Abell, C.; Smith, A. G. *Structure.* **2001**, *9*, 439–450.
- [237] Molecular Operating Environment (MOE), **2013**.08; Chemical Computing Group Inc., Canada (**2013**).
- [238] Bakht, M. A.; Yar, M. S.; Abdel-Hamid, S. G.; Al Qasoumi S. I.; Samad, A. *Eur J Med Chem.* **2010**, *45*, 5862–586.
- [239] Tsuji, H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14218–14221.

Résumé

Le sujet de cette thèse porte sur la synthèse de nouveaux mimes de peptides à fragments hétérocycliques principalement oxazolidine et oxazolidinone, ces composés ont attiré une attention considérable dans le domaine de la chimie thérapeutique.

Les peptidomimétiques à motif oxazolidinone ont été obtenus par une stratégie rapide et efficace qui consiste à faire un couplage peptidique entre la N-Boc sérine et quatre amino acide (valine, leucine, acide amino caproïque et la phénylalanine). Les produits ont été obtenus avec de bons rendements et caractérisés par RMN et HRMS. D'autre part, une nouvelle méthode d'accès à des mimes de peptides à base d'oxazolidine a été développée qui s'est déroulée en quatre étapes ; protection de la fonction amine, condensation avec les dérivés du benzaldéhyde, hydrolyse en milieu basique et des couplages peptidiques. Cette stratégie a permis l'obtention d'un seul diastéréoisomère pour huit composés avec de bons rendements. Par ailleurs, une série de γ -lactames α , β -insaturés a été synthétisée en une seule étape en utilisant un réactif spécifique.

L'évaluation de l'activité biologique de ces composés a été effectuée, certains ont présenté une activité antimicrobienne modérée. Une étude théorique de tous les produits de synthèse a été réalisée, cette étude a permis de prédire une activité inhibitrice remarquable d'une enzyme d'origine bactérienne.

Mots clés : acides aminés - oxazolidine – oxazolidinone – peptidomimétiques, γ -lactames α , β -insaturés.

Abstract

Our work is focused on the synthesis of novel peptide mimetics with heterocyclic fragments mainly oxazolidine and oxazolidinone, these compounds have attracted considerable attention in the field of therapeutic chemistry.

The oxazolidinone motif peptidomimetics were obtained by a rapid and efficient strategy consisting of peptide coupling between N-Boc serine and four amino acids (valine, leucine, amino caproic acid and phenylalanine). The products were characterised by NMR and HRMS and obtained in good yields. On the other hand, a new method for accessing oxazolidine-based peptide mimes was developed, which involved four steps: protection of the amine function, condensation with benzaldehyde derivatives, hydrolysis in a basic medium and peptide couplings. Only one diastereoisomer was obtained in good yields. Furthermore, a series of α , β -unsaturated γ -lactams were synthesised in a single step; using a specific reagent.

An evaluation of the biological activity of these compound was performed, they showed moderate antimicrobial activity. A theoretical study of all the synthesis products was performed, this study predicted a remarkable inhibitory activity of a bacterial origin enzyme.

Keywords: amino acids - oxazolidine - oxazolidinone – peptidomimetics, α , β -unsaturated γ -lactams :

المخلص

تمثل العمل البحثي للأطروحة في تحضير مقلدات الببتيد التي تحتوي على مركبات حلقيّة غير متجانسة بشكل رئيسي أكسازوليدين و أكسازوليدون-2، جذبت هذه المركبات اهتماماً في مجال الكيمياء العلاجية .

تم تحضير مقلدات الببتيد التي تحوي على أكسازوليدون-2 عن طريق استراتيجية سريعة و فعالة و التي تتمثل في تفاعل اقتران سيرين مع أربعة أمحاض أمينية (فالين، لوسين، حمض الكابروييك و الفنيل ألانين)، تم الحصول على المركبات التي حضرت بمردودات جيدة و تم التأكد منها عن طريق الرنين المغناطيسي النووي و مطياف الكتلة عالية الدقة . من ناحية أخرى تم اتباع طريقة للوصول إلى مقلدات الببتيد التي تحتوي على الأكسازوليدين و قد تمت في أربع مراحل: حماية الوظيفة الأمينية، التكتيف مع مشتقات البنزألدهيد، التحلل المائي في وسط أساسي و تفاعل اقتران الببتيد . أسفرت هذه الاستراتيجية عن ثمانية مركبات بمردودات جيدة بحيث تم الحصول على أيزوم فراغي لامرأوي واحد . علاوة على ذلك تم تحضير سلسلة لاكتام غير المشبعة في خطوة واحدة باستخدام متفاعل معين .

تم إجراء تقييم للنشاط البيولوجي لهذه المركبات فقد أظهرت بعضها نشاطاً معتدلاً مضاداً للميكروبات . أجريت دراسة نظرية لجميع المركبات الكيميائية وسمحت هذه الدراسة بالتنبؤ بنشاط مثبط مثير للاهتمام لإنزيم من أصل بكتيري .

الكلمات المفتاحية: الأحماض الأمينية - أكسازوليدين - أكسازوليدون-2 - مقلدات الببتيد - لاكتام غير المشبعة

Synthesis and characterization of peptidomimetics containing oxazolidin-2-one and oxazolidine scaffolds

Imane Lazouni,^a Joëlle Pérard-Viret,^b Karim Hammad,^b and Wassila Drici^{*a}

^aUniversité de Tlemcen, Laboratoire de chimie organique, substances naturelles et analyses (COSNA), département de chimie, faculté des sciences, 22 Rue Abi Ayed Abdelkrim Fg Pasteur B.P 119, 13000 Tlemcen, Algérie

^bUniversité de Paris, CiTCoM, CNRS, 4 avenue de l'observatoire F-75006 Paris, France
Email: w_medjahed@yahoo.fr

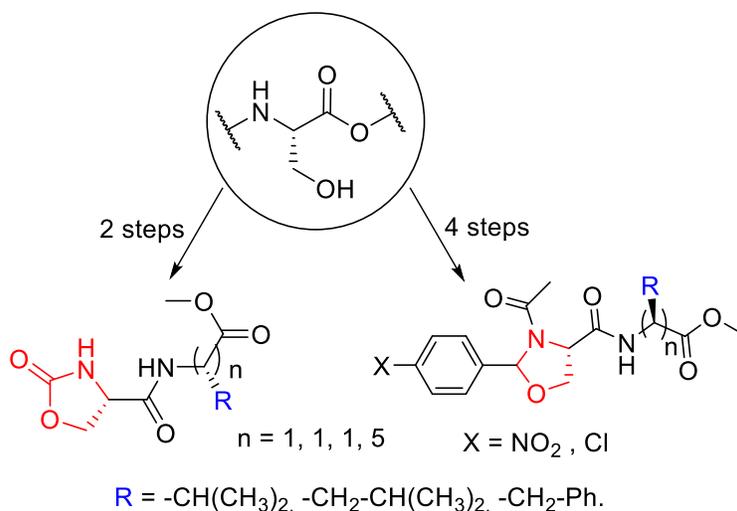
Received 10-13-2021

Accepted Manuscript 02-06-2022

Published on line 03-13-2022

Abstract

In this paper, we report the synthesis of peptidomimetics containing oxazolidin-2-one and oxazolidine rings. The two of these heterocyclic peptidomimetics novel series were obtained from serine as starting material through an efficient intramolecular cyclization. In the case of oxazolidine, the formation of only one diastereoisomer was observed.



Keywords: Amino acids, peptidomimetics, oxazolidin-2-one, oxazolidine

DOI: <https://doi.org/10.24820/ark.5550190.p011.665>

Page 23

©AUTHOR(S)

Introduction

Peptides are regaining interest in drug discovery.¹ However, their use is limited by proteases degradation and by low membrane permeability.² Peptidomimetics have been developed in order to improve their bioavailability.³⁻⁸

We have focused our attention on peptidomimetics with heterocyclic rings. Indeed, five-membered heterocyclic rings resulting from intramolecular condensation of amino acids side chains such as: cysteine, threonine or serine are usually found in cyclic peptides isolated from marine organisms.^{9,10} Amino acids containing these rings and their analogous oxazoles or thiazoles have already been employed as precursors of peptidomimetics^{11,12} and as building blocks of macrocyclic compounds.¹³ Current research in this field is mainly concentrated on discovering novel compounds with biological activities such as antibacterial properties.

Peptides containing oxazolidinone and oxazolidine rings constitute an infrequent but remarkable class of peptidomimetics, the cyclic residue can be regarded as suitable constrained pseudo-proline.¹⁴ They have found use in medicinal chemistry as precursors in the construction of foldamers and oligomers with constrained bioactive structures.¹⁴⁻¹⁶ Oxazolidine ring is less likely to be found in peptidomimetics than oxazolidinone. In natural or synthetic molecules, the latter is a central part of a promising class of antibacterial agents (Figure 1).¹⁷⁻²⁰

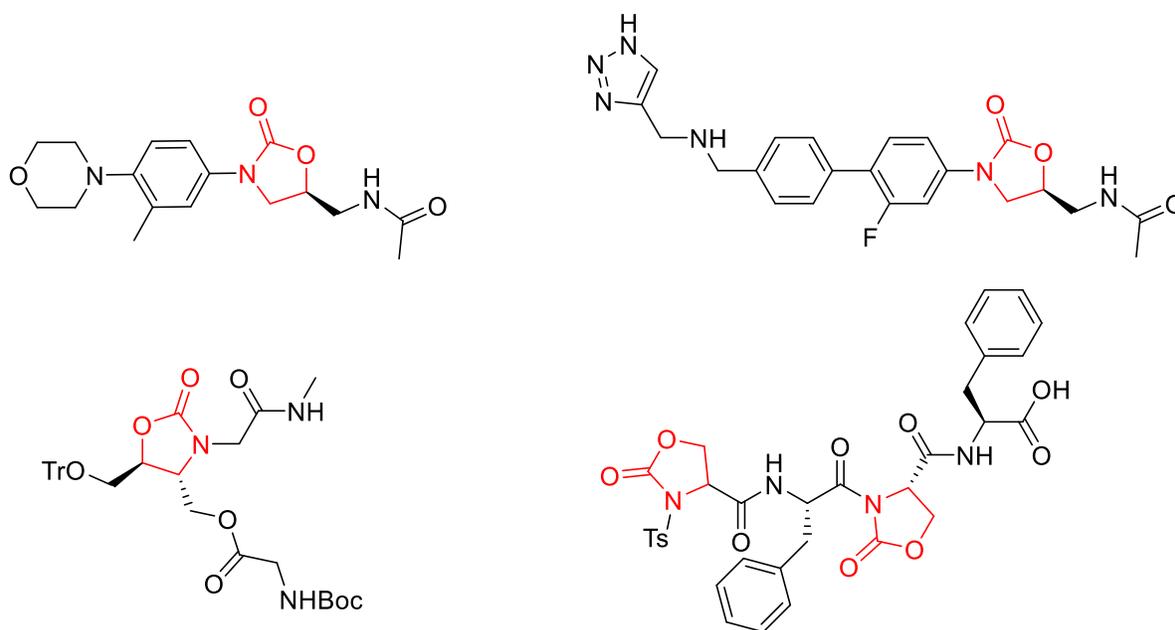


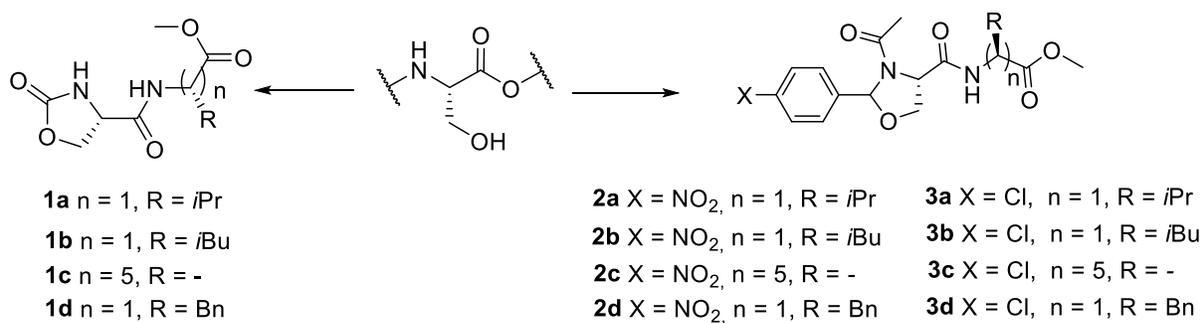
Figure 1. Examples of peptidomimetics containing oxazolidinone.

In this area, our work is focused on generating new peptidomimetics with restricted conformation. We have been interested in developing a set of new peptidomimetics with oxazolidinone and oxazolidine ring as constrained pseudo-proline residues.

Results and Discussion

Here we report the synthesis of new peptidomimetics that result from the incorporation of oxazolidinone or oxazolidine heterocyclic backbone into a dipeptide structure. These heterocycles can be incorporated into the structure either at the beginning or at the end of the synthesis, by intramolecular cyclization of the serine side chain.

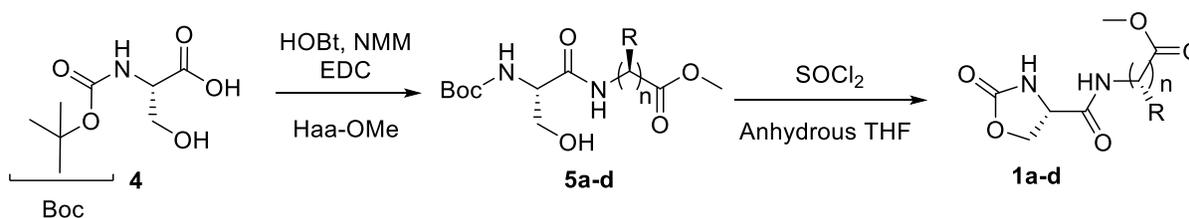
Oxazolidin-2-ones can be simply introduced from a dipeptide containing a *N*-Boc L-serine residue (Scheme 1). This approach is based on the condensation reactions of the amino alcohol, described in literature.²¹⁻²⁴ In the same context, we discovered a simple synthesis of oxazolidine-derivatives using the same approach with another serine derivative: the *N*-acetyl-L-serine methyl ester hydrochloride (Scheme 1).



Scheme 1. Formation of oxazolidinones and oxazolidines dipeptide mimetics via serine derivatives.

Several studies have exploited β -amino alcohols cyclization, especially for the synthesis of oxazolidinones.²⁵⁻²⁸ In the first part of this article, we describe an application of this method to the synthesis of conformational constrained dipeptide mimetic from derivatives containing serine fragment. Thus, the cyclization was performed directly on the dipeptide resulting from peptide coupling with different amino acids: Val, Leu, Phe and aminocaproic acid. On the other hand, stable oxazolidines were obtained using also a serine derivative; but the cyclization was carried out at the first step using *N*-acetyl-L-serine methyl ester.

The synthetic procedure leading to dipeptide mimetic derivatives containing an oxazolidinone moiety **1a-d**, is reported in table 1. It started with a condensation between *N*-Boc-L-serine **4** and methyl ester hydrochloride amino acids, according to a classical peptide synthesis method (EDC/HOBt/NMM),²⁹ affording the dipeptides **5a-d** in excellent yields (ranging from 83 to 98 %).

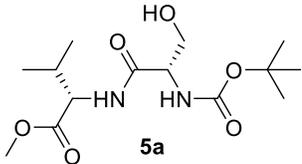
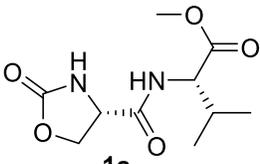
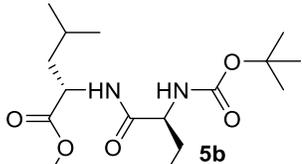
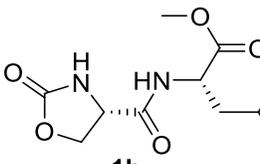
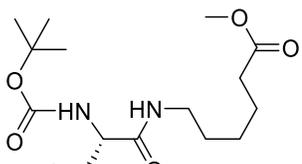
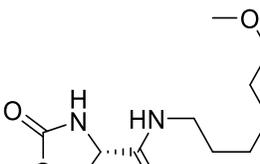
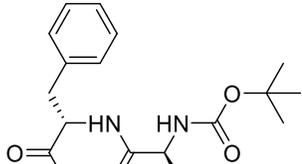
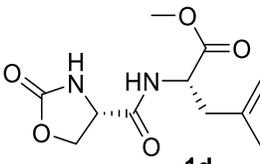


Scheme 2. Synthesis of oxazolidin-2-one **1a-d**.

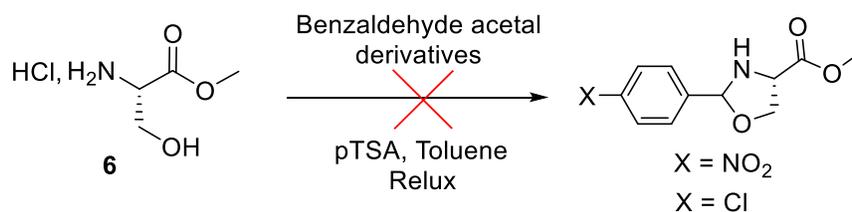
The oxazolidinones **1a-d** were formed following Miyata *et al*³⁰ methodology. *N*-*tert*-butoxycarbonyl dipeptides **5a-d** were simply treated with thionyl chloride in anhydrous THF (Scheme 2). We thought that, after the substitution of the hydroxyl group by chlorine atom, **1a-d** were obtained *via* displacement of this

leaving group by the carbamate oxygen moiety. The obtained yields, ranging from moderate to good (61% to 90%), are summarized in table 1.

Table 1. Synthesis of dipeptides **5a-d** and oxazolidin-2-one **1a-d**

Entry	Amino acids	Product 5	Yield (%)	Product 1	Yield (%)
1	L-Val-OMe·HCl		92		90
2	L-Leu-OMe·HCl		83		72
3	Amino caproic-OMe·HCl		98		61
4	L-Phe-OMe·HCl		86		62

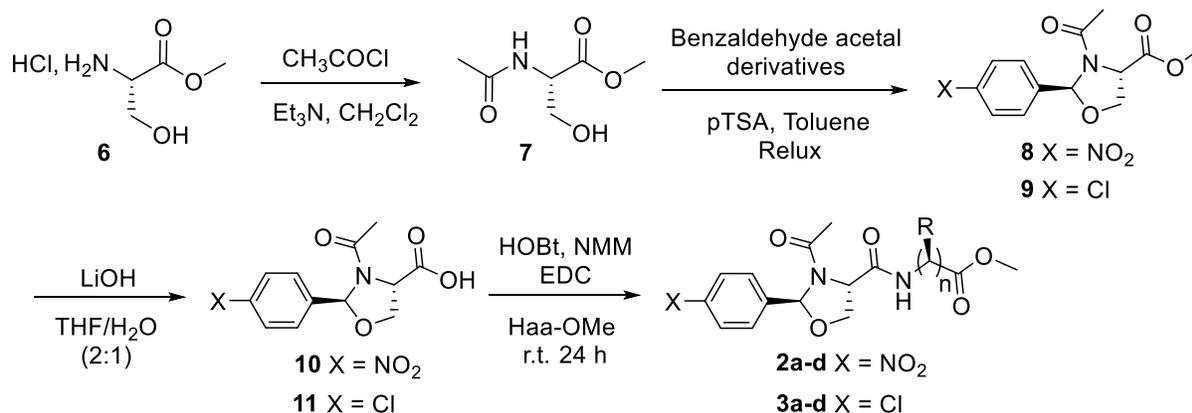
Turning to oxazolidine in the second part of this work, condensation was tried in the first place between L-serine methyl ester hydrochloride **6** and benzaldehyde acetal derivatives catalyzed by para-toluene sulfonic acid (pTSA), following Bedürftig *et al.*³¹ No detectable oxazolidine was formed as determined by ¹H NMR spectroscopy (Scheme 3).



Scheme 3. No detectable oxazolidine.

As prescribed by Bedürftig *et al.*³¹ in order to circumvent the heterocyclic instability induced by the free amine function, the cyclization was achieved by prior *N*-acetylation of L-serine methyl ester hydrochloride **6**

using acetyl chloride and triethyl amine (Et_3N) and giving acetamide product **7** with excellent yield 99% (Scheme 4).³²



Scheme 4. Synthesis of oxazolidine **2a-d** and **3a-d**.

As shown previously, the cyclization reaction based on the serine derivative was accomplished with benzaldehyde acetal derivatives in acidic medium³¹ and yielded oxazolidines **8** and **9** in 64 and 62% yield, respectively. Afterwards, dipeptide mimetics were obtained in two steps keeping the heterocyclic ring safe. The methyl ester was removed by treatment with a lithium hydroxide solution in THF/ H_2O (2/1). The carboxylic acids **10** and **11** were obtained in 44 and 62% yield, respectively. Following standard peptide coupling procedure (EDC/HOBt/ NMM)²⁹ compounds **10** and **11** were condensed with various methyl ester amino acids to give oxazolidines **2a-d** and **3a-d** with moderate to excellent yields (Table 2).

Rotamers of compounds **8**, **9** and **2a-d**, **3a-d** were observed by ^1H NMR spectroscopy. This was confirmed by heating, as shown by the ^1H NMR spectra of compound **2b** at different temperatures: 298K, 323K, 348K, 363K and 378K (Figure 2 and Figure 3).

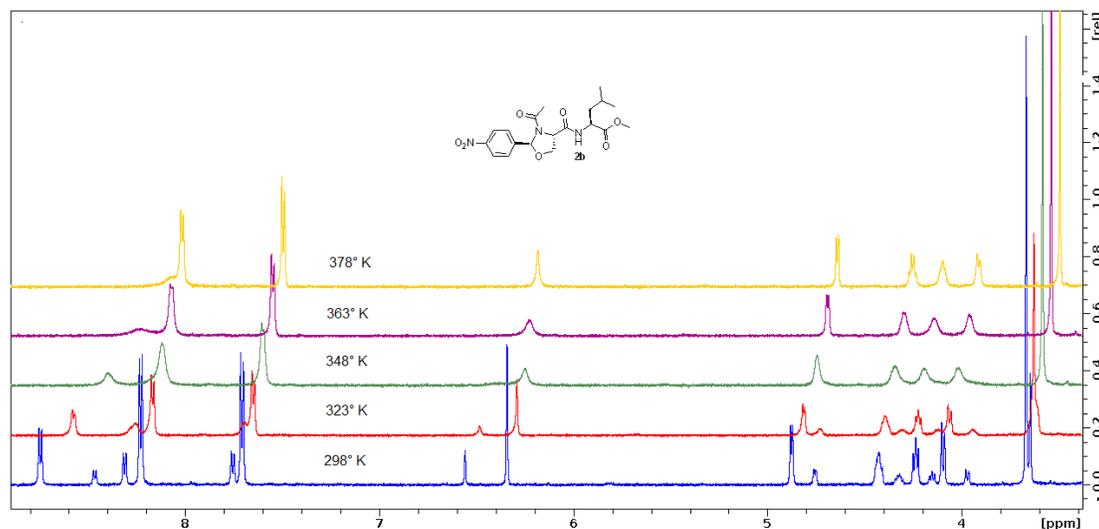


Figure 2. ^1H NMR spectra of compound **2b** in $\text{DMSO}-d_6$ at different temperatures (3.5-9 ppm) at 600 MHz.

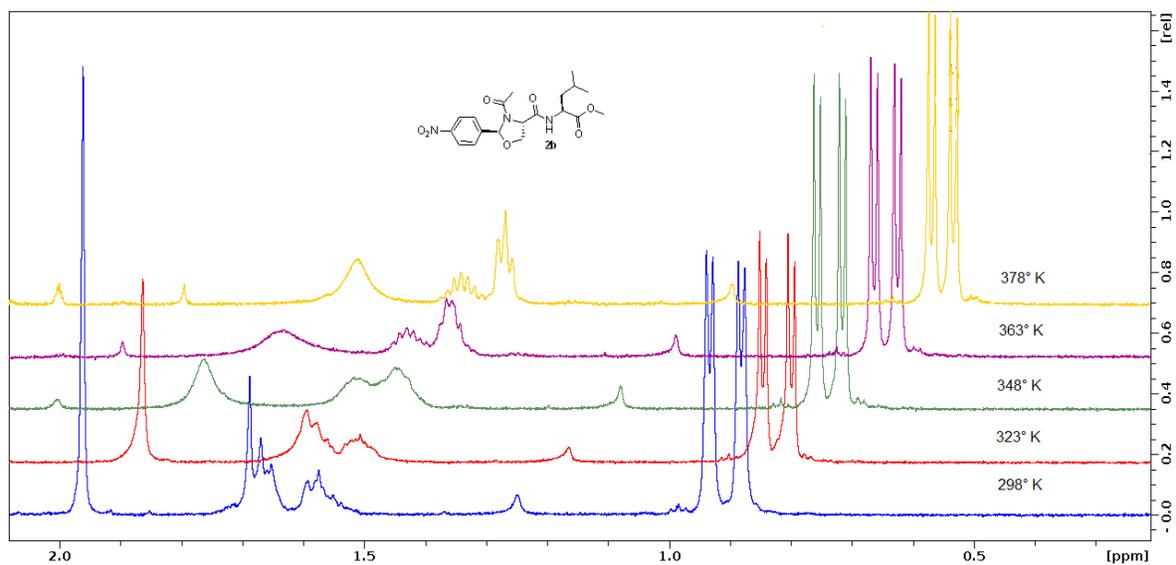


Figure 3. ^1H NMR spectra of compound **2b** in $\text{DMSO-}d_6$ at different temperatures (0-2ppm) at 600 MHz.

Nevertheless, a single diastereoisomer was obtained, nOe experiment allowed us to establish the configuration of the new tertiary asymmetric carbon 2 (Figure 4).

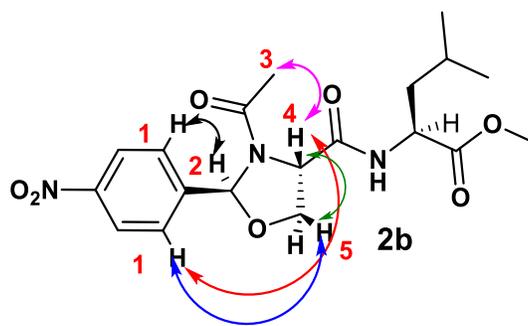
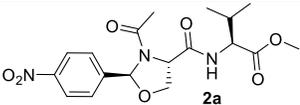
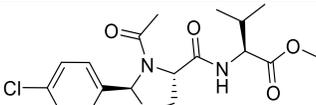
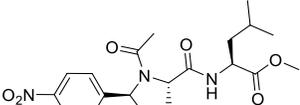
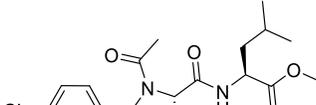
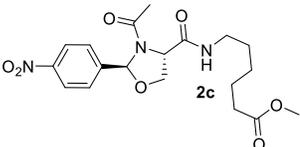
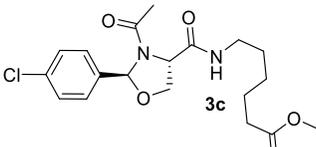
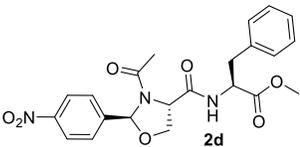
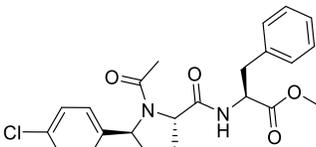


Figure 4. nOe of **2b**.

Table 2. Synthesis of dipeptide mimetics with oxazolidine moiety **2a-d** and **3a-d**

Entry	Amino acids	Product 2	Yield (%)	Product 3	Yield (%)
1	L-Val- OMe·HCl		99		76
2	L-Leu- OMe·HCl		81		99
3	Amino caproic- OMe·HCl		63		91
4	L-Phe- OMe·HCl		90		83

Conclusions

In conclusion, we have developed two efficient strategies to obtain series of dipeptide mimetics analogues using simple and cheap methods in good yields. Oxazolidinones **1a-b** were obtained in two steps from *N*-Boc-L-serine **4** (61 to 90%). Oxazolidines **2a-d** and **3a-d** were synthesized in three steps from *N*-acetyl-L-serine **7** (63 to 99%). These products are useful scaffolds to be introduced in peptide mimetics.

Experimental Section

General. All reagents were purchased from commercial suppliers and used without further purification. The reactions were monitored by TLC. TLC analyses were performed using aluminum plates coated with silica gel 60F 254 from Macherey-Nagel and revealed under ultraviolet light (254 nm) and with a 5% ethanolic phosphomolybdic acid bath and a solution of 1% sulfuric vanillin in ethanol. Common silica gel (40–70 mesh) was used for column chromatography purifications. On a Bruker Avance spectrometer operating at 300 or 600 MHz for ^1H and ^{13}C . For ^1H and ^{13}C NMR spectra analyses, CHCl_3 (7.26 ppm) and $^{13}\text{CDCl}_3$ (77.0 ppm), CH_3OH (3.31 - 4.78 ppm) and $^{13}\text{CH}_3\text{OH}$ (49.1 ppm), Dimethyl sulfoxide (2.50 ppm) and (39.5 ppm) for ^{13}C were used as the internal references, respectively. High-resolution mass spectra (HRMS) were performed on a Bruker maXis mass spectrometer by the "Fédération de Recherche" ICOA/CBM (FR2708) platform or on a LCT premier

Waters. Optical rotation data were obtained on a Perkin Elmer 541 polarimeter at ambient temperature using a 100 mm cell with a 1 mL capacity.

General procedure for amino acid coupling. *N*-Boc-L-serine (500 mg, 2.4 mmol), EDC (550 mg, 2.9 mmol), and hydroxybenzotriazole (HOBt) (520 mg, 3.9 mmol) were dissolved in CH₂Cl₂ (50 mL). After 1 h the opportune amino acid; for valine (450 mg, 2.6 mmol) and *N*-methylmorpholine (800 μL, 7.3 mmol) were added and the reaction mixture was stirred for 24 h at room temperature. The solution was washed with 10% NaHCO₃ (2×10 mL), 5% KHSO₄ (2×10 mL), then dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The crude product was used without further purification.

Methyl (*tert*-butoxycarbonyl)-L-seryl-L-valinate (5a).³³ Yield 716 mg, 92%, yellow oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H 0.93 (d, *J* 6.9 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* 6.9 Hz, 3H), 1.48 (s, 9H), 2.00 (s, 1H) 2.19-2.29 (m, 1H), 3.63-3.72 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), , 4.10 (d, *J* 9.2 Hz, 1H), 4.53 (t, *J* 3.4 Hz, 1H), 5.71 (NH, 1H), 7.31 (NH, 1H). ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_C 19.05, 28.3, 30.8, 52.3, 54.6, 57.4, 62.7, 80.5, 156.2, 171.7, 172.3.

Methyl (*tert*-butoxycarbonyl)-L-seryl-L-leucinate (5b)³³ was prepared from 500 mg (2.4 mmol) of *N*-Boc-L-serine, 550 mg (2.9 mmol) of EDC, 520 mg (3.9 mmol) of HOBt, 490 mg (2.7 mmol) of L-leucine methyl ester hydrochloride and 800 μL (7.3 mmol) of *N*-methyl morpholine in 50 mL of CH₂Cl₂ to provide 671 mg, 83% as yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H 0.96 (d, *J* 1.7 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* 1.9 Hz, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.53 (s, 1H), 1.57-1.65 (m, 1H), 1.67-1.74 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.23 (t, *J* 6.1 Hz, 1H), 4.50-4.70 (m, 2H), 5.63 (NH, 1H), 7.07 (NH, 1H). ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_C 22.9, 24.8, 28.3, 40.8, 50.9, 52.5, 53.4, 62.9, 80.5, 156.1, 171.6, 173.5.

Methyl (S)-6-(2-((*tert*-butoxycarbonyl) amino)-3-hydroxypropanamido)hexanoate (5c) was prepared from 1.006 g (4.9 mmol) of *N*-Boc-L-serine, 1.4 g (7.3 mmol) of EDC, 1.04 g (7.7 mmol) of HOBt, 960 mg (5.3 mmol) of methyl 6-aminohexanoate hydrochloride and *N*-methyl morpholine (1.6 mL, 14.7 mmol) in 80 mL of CH₂Cl₂ to provide 1.582 g, 98% as yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H 1.25-1.30 (m, 2H), 1.35-1.43 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.59 (s, 1H), 1.65-1.72 (m, 2H), 2.34 (t, *J* 7.2 Hz, 2H), 3.29 (t, *J* 6.0 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.08-4.16 (m, 2H), 5.34 (NH, 1H), 6.81 (NH, 1H). ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_C 24.3, 26.2, 28.3, 29.0, 33.8, 39.2, 51.6, 54.8, 62.9, 80.5, 156.3, 171.4, 174.1.

Methyl (*tert*-butoxycarbonyl)-L-seryl-L-phenylalaninate (5d)³³ was prepared by reacting 500 mg (2.4 mmol) of *N*-Boc-L-serine, 550 mg (2.9 mmol) of EDC, 520 mg (3.9 mmol) of HOBt, 580 mg (2.6 mmol) of L-phenylalanine methyl ester hydrochloride and (800 μL, 7.3 mmol) of *N*-methyl morpholine in 50 mL of CH₂Cl₂ to provide 765 mg, 86% as yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H 1.47 (s, 9H) , 2.80 (s, 1H), 3.10 (q, *J* 7.4, 6.8 Hz, 1H), 3.19 (q, *J* 8.2, 5.6 Hz, 1H), 3.61-3.67 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.96-4.05 (m, 1H), 4.21 (d, *J* 9.2 Hz, 1H), 4.87 (q, *J* 7.6, 6.4 Hz, 1H), 5.57 (NH, 1H), 7.10-7.31 (m, 5H, Ar), 7.32 (NH, 1H). ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_C 28.3, 37.7, 52.5, 53.4, 55.1, 62.9, 80.4, 127.2-128.6-129.2-135.7 (Ar), 155.9, 171.0, 171.9.

General procedure for oxazolidinone cyclisation

To **5a** (100 mg, 0.3 mmol) dissolved in 10 mL of absolute THF, was added dropwise thionyl chloride (180 μL, 2.5 mmol) at room temperature. The mixture was refluxed for 5 h. The reaction mixture was washed with NaHCO₃ 10%, the aqueous phase was extracted twice by EtOAc. The organic phase was dried with MgSO₄ and concentrated under vacuum, thereafter the residue was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc, 100%).

Methyl ((S)-2-oxooxazolidine-4-carbonyl)-L-valinate (1a). Yield 69 mg, 90%, yellow oil, R_f = 0.29 (AcOEt 100%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H 0.94 (d, *J* 1.6 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* 1.6 Hz, 3H), 2.16-2.28 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.44 (q, *J* 5.6, 2.6 Hz, 1H), 4.53 (q, *J* 5.8, 3.0 Hz, 2H), 4.70 (t, *J* 8.4 Hz, 1H), 7.34 (NH, 1H), 7.60 (NH, 1H). ¹³C NMR

(300 MHz, CDCl₃): δ_c 19.0, 31.0, 52.3, 55.3, 57.3, 68.5, 160.1, 170.6, 172.4. $[\alpha]^{20}_D = -26.5$ (c = 0.15, CH₂Cl₂). HRMS (ES⁻: m/z [M-H]⁻): Calcd for C₁₀H₁₅N₂O₅ 243.0981 Found 243.0978.

Methyl ((S)-2-oxooxazolidine-4-carbonyl)-L-leucinate (1b) was prepared from 378 mg (1.1 mmol) of **5b** and 660 μ L (9.1 mmol) of Thionyl chloride in 36 mL of tetrahydrofuran to provide 208 mg, 72% as yellow oil. $R_f = 0.34$ (AcOEt 100%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H 0.94 (d, *J* 1.5 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* 1.7 Hz, 3H), 1.58-1.65 (m, 1H), 1.71-1.76 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.40 (dd, *J* 5.5, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (t, *J* 9.7, 5.5 Hz, 2H), 4.69 (q, *J* 8.7 Hz, 2H), 7.37 (NH, 1H), 7.68 (NH, 1H). ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_c 22.8, 24.9, 40.6, 50.6, 52.5, 55.3, 68.6, 160.2, 170.7, 173.8.

$[\alpha]^{20}_D = -45.1$ (c = 0.25, CH₂Cl₂). HRMS (ES⁻: m/z [M-H]⁻): Calcd for C₁₁H₁₇N₂O₅ 257.1137 Found 257.1145.

Methyl (S)-6-(2-oxooxazolidine-4-carboxamido)hexanoate (1c) was prepared from 393 mg (1.2 mmol) of **5c** and 700 μ L (9.5 mmol) of Thionyl chloride in 37 mL of tetrahydrofuran to provide 185 mg, 61% as yellow oil. $R_f = 0.25$ (AcOEt/MeOH 99.9/0.1). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H 1.131-1.41 (m, 2H), 1.51-1.59 (m, 2H), 1.62-1.69 (m, 2H), 2.33 (t, *J* 7.3 Hz, 2H), 3.28 (t, *J* 6.1 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.43 (q, *J* 7.0, 5.3 Hz, 2H), 4.66 (t, *J* 7.5 Hz, 1H), 7.23 (NH, 1H), 7.26 (NH, 1H). ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_c 24.3, 26.1, 28.7, 33.7, 39.3, 51.6, 54.9, 68.6, 160.1, 170.3, 174.3.

$[\alpha]^{20}_D = -41.0$ (c = 0.3, CH₂Cl₂). HRMS (ES⁻: m/z [M-H]⁻): Calcd for C₁₁H₁₇N₂O₅ 257.1137 Found 257.1144.

Methyl ((S)-2-oxooxazolidine-4-carbonyl)-L-phenylalaninate (1d) was prepared by reacting 325 mg (0.9 mmol) of **5d** and 510 μ L (7.1 mmol) of Thionyl chloride in 28 mL of tetrahydrofuran to provide 173 mg, 62% as yellow oil. $R_f = 0.43$ (AcOEt 100%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H 3.08 (dd, *J* 10.6, 2.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* 9.0, 4.4 Hz, 1H), 3.69 (t, *J* 1.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.46 (q, *J* 7.9, 5.1 Hz, 2H), 5.00 (dt, *J* 6.0, 4.3 Hz, 1H), 7.26-7.38 (m, 5H, Ar), 7.65 (NH, 1H), 8.10 (NH, 1H). ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_c 38.3, 52.5, 52.6, 55.7, 68.8, 127.0-128.3-129.5-136.6 (Ar), 160.6, 170.5, 172.1. $[\alpha]^{20}_D = +7.2$ (c = 0.5, CH₂Cl₂). HRMS (ES⁺: m/z [M+Na]⁺): Calcd for C₁₄H₁₆N₂O₅Na 315.0957 Found 315.0956.

Methyl acetyl-L-serinate (7). To a solution of serine methyl ester hydrochloride (4g, 25.7 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (40 mL) and triethylamine (6.9 mL, 51.4 mmol) was added dropwise acetyl chloride (1.7 mL, 24.4 mmol) at -5°C, reaction mixture was stirred at -5°C for 3h. Precipitated Et₃N, HCl has been filtered and the solvent was removed under reduce pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/ MeOH, 97:3, $R_f = 0.76$) to afford 4.1 g of desired product as colorless oil (99%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H 1.96 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.75 (dd, *J* 8.0, 3.2 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* 7.9, 3.3 Hz, 1H), 4.50 (t, *J* 3.9 Hz, 1H), 7.29 (NH, 1H). ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_c 22.6, 52.5, 54.7, 62.3, 171.1, 171.4.

Methyl (2S,4S)-3-acetyl-2-(4-nitrophenyl)oxazolidine-4-carboxylate (8). A solution of **7** (253 mg, 1.6 mmol), 4-nitro benzaldehyde dimethyl acetal (960 mg, 4.8 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid (6 mg, 0.03 mmol) in toluene (10 mL) was refluxed for 2h30 and then the solvent was evaporated to a volume of 2 mL. The residue was dissolved in ethyl acetate (50 mL), washed with NaHCO₃ saturated, and then the collected organic layer was dried over MgSO₄. After evaporation, the residue was purified by chromatography column ethyl acetate/cyclohexane (7:3) to afford 298 mg of **8** as orange oil (64%). $R_f = 0.79$ (ethyl acetate/cyclohexane 7/3). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H 1.87 (s, 3H, rotamer 1), 2.12 (s, 3H, rotamer 2), 3.82 (s, 3H, rotamer 1), 3.89 (s, 3H, rotamer 2), 4.18 (q, *J* 6.0, 4.5 Hz, 2H, rotamer 1), 4.32 (q, *J* 8.3, 6.1 Hz, 2H, rotamer 2), 4.70 (d, *J* 5.9 Hz, 1H, rotamer 1), 4.84 (t, *J* 4.3 Hz, 1H, rotamer 2), 6.40 (s, 1H, rotamer 1), 6.48 (s, 1H, rotamer 2), 7.55-7.63, 8.19-8.32 (m, 8H, Ar). ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_c 22.8 (rotamer 1), 23.1 (rotamer 2), 52.8 (rotamer 1), 53.3 (rotamer 2), 58.5 (rotamer 1), 59.5 (rotamer 2), 67.8 (rotamer 1), 69.8 (rotamer 2), 89.2 (rotamer 1), 89.4 (rotamer 2), 123.6-124.3-127.6-127.8-144.5-145.1-148.0-148.7, (Ar) 168.0 (rotamer 1), 169.4 (rotamer 2) 170.0 (rotamer 1), 170.3 (rotamer 2).

(2S,4S)-3-acetyl-2-(4-nitrophenyl)oxazolidine-4-carboxylic acid (10). Oxazolidine **8** (129 mg, 0.4 mmol) was dissolved in THF (2 mL). At 0°C the mixture was cooled to 0°C and then 0.2 N LiOH (2 mL, 0.4 mmol) was added dropwise. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The solution was extracted by ethyl acetate, then acidified aqueous layer with KHSO₄ (5%) till pH 1–2, and then extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with 2 N NaCl, dried and concentrated to give 53 mg (44%) of **10** as light yellow oil. The crude product was used without further purification. ¹H NMR (300 MHz, MeOD): δ_H 1.86 (s, 3H, rotamer 1), 2.15 (s, 3H, rotamer 2), 4.26 (q, *J* 9.7, 6.6 Hz, 2H, rotamer 1), 4.36 (q, *J* 8.7, 3.0 Hz, 1H, rotamer 2), 4.84 (d, *J* 8.3 Hz, 1H, rotamer 1), 4.96 (d, *J* 5.8 Hz, 1H, rotamer 2), 6.38 (s, 1H, rotamer 1), 6.55 (s, 1H, rotamer 2), 7.65–7.75, 8.25–8.36 (m, 8H, Ar). ¹³C NMR (300 MHz, MeOD): δ_C 7.6 (rotamer 1), 9.6 (rotamer 2) 46.8 (rotamer 1), 48.6 (rotamer 2), 56.0 (rotamer 1), 57.9 (rotamer 2), 77.5 (rotamer 1), 77.7 (rotamer 2), 111.4–112.0–115.8–116.2–133.6–135.8–136.4–138.0 (Ar), 157.3 (rotamer 1), 159.1 (rotamer 2), 159.8 (rotamer 1), 161.3 (rotamer 2).

Methyl ((2S,4S)-3-acetyl-2-(4-nitrophenyl)oxazolidine-4-carbonyl)-L-valinate (2a) was prepared from 49 mg (0.18 mmol) of **10**, 60 mg (0.31 mmol) of EDC, 37.8 mg (0.28 mmol) of HOBT, 32 mg (0.2 mmol) of L-valine methyl ester hydrochloride and 57 μL (0.5 mmol) of *N*-methyl morpholine in 4 mL of CH₂Cl₂ to provide 70 mg, 99% as yellow oil.

R_f = 0.69 (ethyl acetate 100%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H 0.95 (d, *J* 6.8 Hz, 6H, rotamer 1), 0.99 (d, *J* 6.8 Hz, 6H, rotamer 2), 1.85 (s, 3H, rotamer 1), 2.17 (s, 3H, rotamer 2), 1.89–1.96 (m, 1H, rotamer 1), 2.23–2.27 (m, 1H, rotamer 2), 3.18 (d, *J* 6.4 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* 5.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 6H), 4.11 (q, *J* 8.8, 5.3 Hz, 2H, rotamer 1), 4.36 (d, *J* 9.7 Hz, 1H, rotamer 1), 4.51 (q, *J* 4.8, 3.0 Hz, 2H, rotamer 2), 4.89 (d, *J* 5.5 Hz, 1H, rotamer 2), 6.41 (s, 1H, rotamer 1), 6.60 (s, 1H, rotamer 2), 7.05 (NH, 1H, rotamer 1), 7.24 (NH, 1H, rotamer 2), 7.31–7.59, 8.20–8.31 (m, 8H, Ar). ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_C 17.7 (rotamer 1), 19.0 (rotamer 2), 22.7 (rotamer 1), 23.3 (rotamer 2), 30.7 (rotamer 2), 31.1 (rotamer 1), 52.2 (rotamer 1), 52.3 (rotamer 2), 57.4 (rotamer 1), 57.6 (rotamer 2), 59.5 (rotamer 2), 60.6 (rotamer 1), 67.4 (rotamer 1), 70.5 (rotamer 2), 89.5 (rotamer 1), 89.6 (rotamer 2), 123.6–124.3–127.6–127.8–144.5–145.1–148.0–148.7 (Ar), 168.5 (rotamer 2), 169.0 (rotamer 1), 169.5 (rotamer 1), 169.8 (rotamer 2), 172.0 (rotamer 1), 172.2 (rotamer 2).

[α]_D²⁰ = -86.9 (c = 0.7, CH₂Cl₂). HRMS (ES⁺: *m/z* [M+H]⁺): Calcd for C₁₈H₂₄N₃O₇ 394.1609 Found 394.1607.

Methyl ((2S,4S)-3-acetyl-2-(4-nitrophenyl)oxazolidine-4-carbonyl)-L-leucinate (2b) was prepared from 48 mg (0.17 mmol) of **10**, 59 mg (0.3 mmol) of EDC, 37 mg (0.27 mmol) of HOBT, 34 mg (0.18 mmol) of L-leucine methyl ester hydrochloride and *N*-methyl morpholine (94 μL, 0.5 mmol) in 4 mL of CH₂Cl₂ to provide 65 mg, 81% as yellow oil.

R_f = 0.74 (ethyl acetate 100%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H 0.89 (d, *J* 5.7 Hz, 6H, rotamer 1), 0.93 (d, *J* 6.2 Hz, 6H, rotamer 2), 1.55–1.63 (m, 2H), 1.66 (t, *J* 4.1 Hz, 4H), 1.85 (s, 3H, rotamer 2), 2.25 (s, 3H, rotamer 1), 3.75 (s, 6H), 4.08 (q, *J* 9.0, 6.9 Hz, 2H, rotamer 2), 4.23 (q, *J* 9.9, 7.1 Hz, 2H, rotamer 1), 4.38 (d, *J* 5.3 Hz, 1H, rotamer 1), 4.65 (dd, *J* 10.6, 5.1 Hz, 2H), 4.85 (d, *J* 8.8 Hz, 1H, rotamer 2), 6.41 (s, 1H, rotamer 1), 6.59 (s, 1H, rotamer 2), 7.11 (NH, 1H, rotamer 1), 7.14 (NH, 1H, rotamer 2), 7.51–7.59, 8.22–8.32 (m, 8H, Ar). ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_C 21.3 (rotamer 1), 21.9 (rotamer 2), 22.7 (rotamer 1), 22.8 (rotamer 2), 24.9 (rotamer 1), 29.6 (rotamer 2), 40.2 (rotamer 1), 41.1 (rotamer 2), 51.0 (rotamer 1), 51.2 (rotamer 2), 52.4 (rotamer 1), 52.5 (rotamer 2), 59.5 (rotamer 2), 60.7 (rotamer 1), 67.3 (rotamer 2), 70.3 (rotamer 1), 89.5 (rotamer 2), 89.6 (rotamer 1), 123.8–124.3–127.5–127.7–144.4–144.6–148.1–148.6 (Ar), 168.5 (rotamer 1), 168.9 (rotamer 2), 169.7 (rotamer 1), 169.8 (rotamer 2), 172.9 (rotamer 1), 173.2 (rotamer 2).

[α]_D²⁰ = -101.8 (c = 0.4, CH₂Cl₂). HRMS (ES⁺: *m/z* [M+H]⁺): Calcd for C₁₉H₂₅N₃O₇ 408.176527 Found 408.176580.

Methyl 6-((2S,4S)-3-acetyl-2-(4-nitrophenyl)oxazolidine-4-carboxamido)hexanoate (2c) was prepared from 100 mg (0.36 mmol) of **10**, 130 mg (0.68 mmol) of EDC, 77 mg (0.57 mmol) of HOBT, 71 mg (0.39 mmol) of

methyl 6-aminohexanoate hydrochloride and 110 μL (1.07 mmol) of *N*-methyl morpholine in 8 mL of CH_2Cl_2 to provide 91.7 mg, 63%, as yellow oil.

$R_f = 0.76$ (ethyl acetate 100%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} 1.21-1.31 (m, 4H), 1.36-1.45 (m, 4H), 1.69-1.80 (m, 4H), 1.98 (s, 3H, rotamer 1), 2.17 (s, 3H, rotamer 2), 2.34 (t, J 7.3 Hz, 4H), 2.48 (t, J 5.7 Hz, 2H, rotamer 1), 3.24 (t, J 3.8 Hz, 2H, rotamer 2), 3.68 (s, 6H), 4.15 (q, J 8.3, 7.4 Hz, 2H rotamer 1), 4.54 (d, J 9.7 Hz, 1H, rotamer 1), 4.67 (q, J 5.2, 3.4 Hz, 2H, rotamer 2), 4.82 (d, J 6.5 Hz, 1H, rotamer 2), 6.17 (s, 1H, rotamer 1), 6.41 (s, 1H, rotamer 2), 7.23 (NH, 1H, rotamer 1), 7.31 (NH, 1H, rotamer 2), 7.69-7.86, 8.22-8.31 (m, 8H, Ar). ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3): δ_{C} 23.0 (rotamer 1), 23.2 (rotamer 2), 24.3 (rotamer 1), 26.3 (rotamer 2), 29.1 (rotamer 1), 29.7 (rotamer 2), 30.6 (rotamer 1), 33.6 (rotamer 2), 33.8 (rotamer 1), 36.6 (rotamer 2), 39.5 (romater 1), 42.9 (rotamer 2), 51.6 (rotamer 1), 51.7 (rotamer 2), 58.8 (rotamer 1), 60.9 (rotamer 2), 67.5 (rotamer 1), 70.9 (rotamer 2), 89.6 (rotamer 1), 90.2 (rotamer 2), 123.5-123.6-124.1-128.5-144.2-148.1-148.6-148.7 (Ar), 168.6 (rotamer 2), 168.8 (rotamer 1), 170.1 (rotamer 1), 171.0 (rotamer 2), 174.0 (rotamer 1), 179.0 (rotamer 2).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -12.6$ ($c = 0.2$, CH_2Cl_2). HRMS (ES+: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$): Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_7$ 408.1765 Found 408.1766.

Methyl ((2*S*,4*S*)-3-acetyl-2-(4-nitrophenyl)oxazolidine-4-carbonyl)-L-phenylalaninate (2d) was prepared by reacting 50 mg (0.17 mmol) of **10**, 60 mg (0.32 mmol) of EDC, 38 mg (0.28 mmol) of HOBT, 40 mg (0.2 mmol) of L-phenylalanine methyl ester hydrochloride and (100 μL , 0.53 mmol) of *N*-methyl morpholine in 4 mL of CH_2Cl_2 to provide 71 mg, 90% as yellow oil.

$R_f = 0.55$ (ethyl acetate 100%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ_{H} 1.66 (s, 3H, rotamer 1), 1.68 (s, 3H, rotamer 2), 2.94 (q, J 10.8, 3.0 Hz, 2H, rotamer 1), 3.15 (dd, J 9.3, 4.6 Hz, 2H, rotamer 1), 3.60 (s, 3H, rotamer 1), 3.68 (s, 3H, rotamer 2), 3.93 (dd, J 8.5, 0.9 Hz, 2H, rotamer 2), 4.15 (q, J 6.7, 2.6 Hz, 2H, rotamer 2), 4.65 (t, J 8.4, 4.5 Hz, 2H), 4.71 (d, J 6.5 Hz, 1H, rotamer 1), 4.76 (d, J 6.6 Hz, 1H, rotamer 2), 6.29 (s, 1H, rotamer 1), 6.56 (s, 1H, rotamer 2), 7.21-7.31 (m, 10H, Ar), 7.66-7.76, 8.19-8.29 (m, 8H, Ar), 8.84 (NH, 1H, rotamer 1), 8.86 (NH, 1H, rotamer 2). ^{13}C NMR (300 MHz, DMSO): δ_{C} 22.5 (rotamer 1), 26.8 (rotamer 2), 36.7 (rotamer 1), 36.8 (rotamer 2), 52.6 (rotamer 1), 52.7 (rotamer 2), 53.6 (rotamer 1), 53.7 (rotamer 2), 59.7 (rotamer 1), 59.8 (rotamer 2), 70.5 (rotamer 1), 70.6 (rotamer 2), 88.9 (rotamer 1), 89.5 (rotamer 2), 123.8-124.4-126.9-127.0-128.4-128.6-128.7-128.8-129.5-129.6-137.6-137.8-146.5-146.7-147.9 (Ar), 168.9 (rotamer 1), 169.7 (rotamer 2), 169.9 (rotamer 1), 170.0 (rotamer 2), 172.1 (rotamer 1), 172.2 (rotamer 2).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -43.3$ ($c = 0.25$, CH_2Cl_2). HRMS (ES+: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$): Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_7$ 442.1608 Found 442.1606.

Methyl (2*S*,4*S*)-3-acetyl-2-(4-chlorophenyl)oxazolidine-4-carboxylate (9). The oxazolidine **9** was obtained by reacting 320 mg (2 mmol) of **7**, 4-chloro benzaldehyde dimethyl acetal (1.12 g, 5.9 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid (7.8 mg, 0.045 mmol) in toluene (13 mL) to provide 351 mg, 62% as yellow oil. $R_f = 0.83$ ethyl acetate/cyclohexane (7/3). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} 1.85 (s, 3H, rotamer 1), 2.11 (s, 3H, rotamer 2), 3.82 (s, 3H, rotamer 1), 3.88 (s, 3H, rotamer 2), 4.15 (d, J 2.6 Hz, 1H, rotamer 1), 4.20 (q, J 6.6, 2.8 Hz, 2H, rotamer 1), 4.30 (d, J 5.6 Hz, 1H, rotamer 2), 4.82 (q, J 4.0, 2.6 Hz, 2H, rotamer 2), 6.28 (s, 1H, rotamer 1), 6.44 (s, 1H, rotamer 2), 7.32-7.35, 7.42-7.45 (m, 8H, Ar). ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3): δ_{C} 22.8 (rotamer 1), 23.0 (rotamer 2) 52.7 (rotamer 1), 53.2 (rotamer 2), 58.4 (rotamer 1), 59.5 (rotamer 2), 67.5 (rotamer 1), 69.3 (rotamer 2), 89.8 (rotamer 1), 89.9 (rotamer 2), 127.8-128.1-128.6-129.3-134.6-135.8-136.3-136.6 (Ar), 168.3 (rotamer 1), 169.0 (rotamer 2) 170.2 (rotamer 1), 170.5 (rotamer 2).

(2*S*,4*S*)-3-acetyl-2-(4-chlorophenyl)oxazolidine-4-carboxylic acid (11). The product **11** was obtained by reacting of **9** (300 mg, 1 mmol) and 6.3 mL of lithium hydroxide (1.2 mmol) in 6.3 mL of tetrahydrofuran/ H_2O (1:1) to give carboxylic acid as yellow oil (173 mg, 62%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} 1.90 (s, 3H, rotamer 1), 2.20 (s, 3H, rotamer 2), 4.24 (q, J 6.1, 2.7 Hz, 2H), 4.36 (d, J 9.3Hz, 1H, rotamer 1), 4.65 (d, J 6.0 Hz, 1H, rotamer 2), 4.84 (q, J 3.2, 2.4 Hz, 2H, rotamer 2), 6.32 (s, 1H, rotamer 1), 6.46 (s, 1H, rotamer 2), 7.30-7.47 (m, 8H, Ar), 7.71 (s, 1H). ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3): δ_{C} 22.8 (rotamer 1), 22.9 (rotamer 2), 58.5 (rotamer 1), 59.4

(rotamer 2), 67.5 (rotamer 1), 69.3 (rotamer 2), 89.8 (rotamer 1), 89.9 (rotamer 2), 127.8-128.1-128.6-129.4-134.7-135.8-135.9-136.3 (Ar), 169.7 (rotamer 1), 170.6 (rotamer 2) 171.9 (rotamer 1), 172.1 (rotamer 2).

Methyl ((2S,4S)-3-acetyl-2-(4-chlorophenyl)oxazolidine-4-carbonyl)-L-valinate (3a) was prepared from 52 mg (0.19 mmol) of **11**, 66 mg (0.35 mmol) of EDC, 42 mg (0.30 mmol) of HOBt, 35 mg (0.21 mmol) of L-valine methyl ester hydrochloride and 64 μ L (0.58 mmol) of *N*-methyl morpholine in 4.3 mL of CH₂Cl₂ to provide 56 mg, 76% as yellow oil. R_f = 0.73 (ethyl acetate 100%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H 0.94 (d, *J* 7.0 Hz, 6H, rotamer 1), 1.01 (d, *J* 6.8 Hz, 6H, rotamer 2), 1.84 (s, 3H, rotamer 1), 2.07 (s, 3H, rotamer 2), 2.14-2.29 (m, 2H), 3.48 (d, *J* 7.0 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* 7.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 6H), 3.78 (s, 6H), 4.09 (q, *J* 6.8, 2.1 Hz, 2H, rotamer 1), 4.38 (d, *J* 9.5 Hz, 1H, rotamer 1), 4.57 (q, *J* 5.1, 3.7 Hz, 2H, rotamer 2), 4.85 (d, *J* 5.4 Hz, 1H, rotamer 2), 6.29 (s, 1H, rotamer 1), 6.59 (s, 1H, rotamer 2), 7.31-7.59, 8.20-8.31 (m, 8H, Ar), 7.46 (NH, 1H, rotamer 1), 7.66 (NH, 1H, rotamer 2). ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_C 17.7 (rotamer 1), 19.1 (rotamer 2), 30.7 (rotamer 1), 31.1 (rotamer 2), 52.2 (rotamer 1), 52.5 (rotamer 2), 57.3 (rotamer 1), 57.9 (rotamer 2), 59.5 (rotamer 1), 60.9 (rotamer 2), 66.7 (rotamer 1), 68.1 (rotamer 2), 89.9 (rotamer 1), 90.1 (rotamer 2), 127.7-128.0-128.7-128.8-129.0-129.3-135.7-136.1 (Ar), 168.8 (rotamer 1), 169.1 (rotamer 2), 170.0 (rotamer 1), 170.1 (rotamer 2), 171.9 (rotamer 1), 172.2 (rotamer 2).

$[\alpha]^{20}_D = -61.9$ (*c* = 0.25, CH₂Cl₂). HRMS (ES+: *m/z* [M+H]⁺): Calcd for C₁₈H₂₄ClN₂O₅ 382.1368 Found 383.1362.

Methyl ((2S,4S)-3-acetyl-2-(4-chlorophenyl)oxazolidine-4-carbonyl)-L-leucinate (3b) was prepared from 51 mg (0.19 mmol) of **11**, 65 mg (0.34 mmol) of EDC, 41 mg (0.3 mmol) of HOBt, 38 mg (0.2 mmol) of L-leucine methyl ester hydrochloride and *N*-methyl morpholine (100 μ L, 0.57 mmol) in 4.3 mL of CH₂Cl₂ to provide 75 mg, 99% as yellow oil.

R_f = 0.78 (ethyl acetate 100%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H 0.97 (d, *J* 5.4 Hz, 6H, rotamer 1), 1.15 (d, *J* 7.1 Hz, 6H, rotamer 2), 1.60-1.71 (m, 2H), 1.82 (s, 3H, rotamer 1), 1.88-2.15 (m, 2H, rotamer 1), 2.23 (s, 3H, rotamer 2), 2.32-2.50 (m, 2H, rotamer 2), 3.74 (s, 6H), 4.05 (d, *J* 6.9 Hz, 1H, rotamer 1), 4.10 (d, *J* 6.9 Hz, 1H, rotamer 2), 4.35 (d, *J* 9.1 Hz, 1H, rotamer 1), 4.59 (dd, *J* 8.4 Hz, 2H, rotamer 1), 4.64 (dd, *J* 6.6 Hz, 2H, rotamer 2), 4.82 (d, *J* 6.3 Hz, 1H, rotamer 2), 6.28 (s, 1H, rotamer 1), 6.54 (s, 1H, rotamer 2), 7.14-7.31 (m, 8H, Ar), 7.68 (NH, 1H, rotamer 1), 8.00 (NH, 1H, rotamer 2). ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_C 22.0 (rotamer 1), 22.8 (rotamer 2), 23.3 (rotamer 1), 24.9 (rotamer 2), 40.2 (rotamer 1), 41.2 (rotamer 2), 50.9 (rotamer 1), 51.0 (rotamer 2), 51.2 (rotamer 1), 51.8 (rotamer 2), 52.3 (rotamer 1), 52.4 (rotamer 2), 59.4 (rotamer 1), 60.8 (rotamer 2), 66.9 (rotamer 1), 69.8 (rotamer 2), 90.1 (rotamer 1), 90.2 (rotamer 2), 127.8-128.0-128.7-129.3-135.7-135.8-136.2-136.3 (Ar), 168.8 (rotamer 1), 169.0 (rotamer 2), 169.3 (rotamer 1), 169.4 (rotamer 2), 173.1 (rotamer 1), 173.2 (rotamer 2).

$[\alpha]^{20}_D = -69.8$ (*c* = 0.25, CH₂Cl₂). HRMS (ES+: *m/z* [M+H]⁺): Calcd for C₁₉H₂₆ClN₂O₅ 397.1524 Found 397.1521.

Methyl 6-((2S,4S)-3-acetyl-2-(4-chlorophenyl)oxazolidine-4-carboxamido)hexanoate (3c) was prepared from 38 mg (0.14 mmol) of **11**, 48 mg (0.25 mmol) of EDC, 30 mg (0.23 mmol) of HOBt, 28 mg (0.16 mmol) of methyl 6-aminohexanoate hydrochloride and 46 μ L (0.42 mmol) of *N*-methyl morpholine in 3.2 mL of CH₂Cl₂ to provide 51 mg, 91% as yellow oil.

R_f = 0.80 (ethyl acetate 100%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H 1.35-1.42 (m, 4H), 1.53-1.58 (m, 4H), 1.61-1.69 (m, 4H), 1.82 (s, 3H, rotamer 1), 2.17 (s, 3H, rotamer 2), 2.34 (t, *J* 7.1 Hz, 4H), 3.24 (t, *J* 5.9 Hz, 4H), 3.68 (s, 3H, rotamer 1), 3.69 (s, 3H, rotamer 2), 4.07 (q, *J* 6.5, 2.5 Hz, 2H, rotamer 1), 4.40 (d, *J* 6.3 Hz, 1H, rotamer 1), 4.55 (q, *J* 5.0 Hz, 2H, rotamer 2), 4.77 (d, *J* 9.0 Hz, 1H, rotamer 2), 6.30 (s, 1H, rotamer 1), 6.56 (s, 1H, rotamer 2), 7.23-7.41 (m, 8H, Ar), 7.43 (NH, 1H, rotamer 1), 7.46 (NH, 1H, rotamer 2). ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_C 23.0 (rotamer 1), 23.1 (rotamer 2), 23.4 (rotamer 1), 24.4 (rotamer 2), 26.2 (rotamer 1), 28.9 (rotamer 2), 29.7 (rotamer 1), 30.5 (rotamer 2), 33.8 (rotamer 1), 36.4 (rotamer 2), 39.5 (rotamer 1), 42.9 (rotamer 2), 51.6 (rotamer 1), 51.7 (rotamer 2), 59.6 (rotamer 1), 61.0 (rotamer 2), 66.8 (rotamer 1), 66.9 (rotamer 2), 89.9

(rotamer 1), 90.1 (rotamer 2), 110.8-117.7-125.8-126.6-128.0-129.3-135.7-136.1 (Ar), 169.1 (rotamer 1), 169.3 (rotamer 2), 171.5 (rotamer 1), 171.6 (rotamer 2), 174.1 (rotamer 1), 174.2 (rotamer 2). $[\alpha]^{20}_D = -60.0$ (c = 0.2, CH₂Cl₂). HRMS (ES+: m/z [M+H]⁺): Calcd for C₁₉H₂₆ClN₂O₅ 396.1523 Found 396.1524.

Methyl ((2S,4S)-3-acetyl-2-(4-chlorophenyl)oxazolidine-4-carbonyl)-L-phenylalaninate (3d) was prepared by reacting 55 mg (0.2 mmol) of **11**, 71 mg (0.36 mmol) of EDC, 44 mg (0.32 mmol) of HOBt, 48 mg (0.22 mmol) of L-phenylalanine methyl ester hydrochloride and (62 μL, 0.61 mmol) of *N*-methyl morpholine in 4.6 mL of CH₂Cl₂ to provide 73 mg, 83% as yellow oil.

$R_f = 0.62$ (ethyl acetate 100%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H 1.77 (s, 3H, rotamer 1), 2.14 (s, 3H, rotamer 2), 3.17 (dd, *J* 8.2, 6.0 Hz, 2H, rotamer 1), 3.26 (dd, *J* 8.5, 5.4 Hz, 2H, rotamer 2), 3.79 (s, 6H), 4.03 (q, *J* 6.8, 1.3 Hz, 2H, rotamer 1), 4.15 (d, *J* 7.1 Hz, 1H, rotamer 1), 4.42 (t, *J* 9.3, 6.9 Hz, 2H), 4.81 (d, *J* 5.4 Hz, 1H, rotamer 2), 4.95 (q, *J* 6.7, 5.9 Hz, 2H, rotamer 2), 6.17 (s, 1H, rotamer 1), 6.47 (s, 1H, rotamer 2), 7.10 (NH, 1H, rotamer 1), 7.21-7.43 (m, 18H, Ar), 7.46 (NH, 1H, rotamer 2). ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_C 23.3 (rotamer 1), 23.4 (rotamer 2), 37.5 (rotamer 1), 37.7 (rotamer 2), 52.4 (rotamer 1), 52.6 (rotamer 2), 53.3 (rotamer 1), 53.4 (rotamer 2), 59.4 (rotamer 1), 59.5 (rotamer 2), 66.4 (rotamer 1), 66.3 (rotamer 2), 89.8 (rotamer 1), 89.9 (rotamer 2), 127.0-127.1-127.3-127.5-127.7-127.8-127.9-128.0-128.5-128.6-128.7-128.9-129.1-129.2-129.4-129.5 (Ar), 168.6 (rotamer 1), 168.8 (rotamer 2), 171.2 (rotamer 1), 171.3 (rotamer 2), 171.5 (rotamer 1), 171.6 (rotamer 2). $[\alpha]^{20}_D = -54.2$ (c = 0.4, CH₂Cl₂). HRMS (ES+: m/z [M+H]⁺): Calcd for C₂₂H₂₄ClN₂O₅ 431.1368 Found 431.1189.

Acknowledgements

The authors are grateful to Université de Tlemcen and Université de Paris for providing facilities.

Supplementary Material

Copies of ¹H and ¹³C NMR spectra of compounds, noe of **2b** and HRMS of oxazolidinones and oxazolidines are given in the Supplementary Material file associated with this manuscript.

References

1. Fosgerau, K. ; Hoffmann, T. *Drug Discov. Today* **2015**, *20*, 122.
<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.10.003>
2. Lenci, E. ; Trabocchi, A. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 3262.
<https://doi.org/10.1039/D0CS00102C>
3. D'Annessa, I. ; Di Leva, F. S. ; Teana, A. L., Novellino, E. ; Limongelli, V. ; Marino, D. D. *Front. Mol. Biosci.* **2020**, *7*, 1.
<https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00066>
4. Serra, M.; Tambini, S. M.; Di Giacomo, M.; Peviani, E. G.; Belvisi, L.; Colombo, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 7557.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201501003>
5. Reese, H. R.; Shanahan, C. C.; Proulx, C.; Menegatti, S. *Acta Biomater.* **2020**, *102*, 35.

- <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.10.045>
6. Marshall, G. R. ; Ballante, F. *Drug Dev. Res.* **2017**, *78*, 245.
<https://doi.org/10.1002/ddr.21406>
 7. Ko, E.; Liu, J.; Perez, L. M.; Lu, G. G.; Schaefer, A.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 462.
<https://doi.org/10.1021/ja1071916>
 8. Kim, S. J.; Lin, C. C.; Pan C. M.; Rananaware, D. P.; Ramsey, D. M.; Mc Alpine, S. R. *Med. Chem. Comm.* **2013**, *4*, 406.
<https://doi.org/10.1039/C2MD20291C>
 9. Wipf, P.; Miller, C. P. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2115.
<https://doi.org/10.1021/cr00038a013>
 10. Roy, R. S.; Gehring, A. M.; Milne, J. C.; Belshaw, P. J.; Walsh, C. T. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 249.
<https://doi.org/10.1039/a806930a>
 11. Plant, A.; Stieber, F.; Scherkenbeck, J.; Lösel, P.; Dyker, H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3427.
<https://doi.org/10.1021/ol016269k>
 12. Falorni, M.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A.; Dettori, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *2000*, 3217.
[https://doi.org/10.1002/1099-0690\(200009\)2000:18<3217::AID-EJOC3217>3.0.CO;2-#](https://doi.org/10.1002/1099-0690(200009)2000:18<3217::AID-EJOC3217>3.0.CO;2-#)
 13. Singh, Y.; Stoermer, M. J.; Lucke, A. J.; Glenn, M. P.; Fairlie, D. P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3367.
<https://doi.org/10.1021/ol026463m>
 14. De Marco, R. ; Tolomelli, A. ; Campitiello, M. ; Rubini, P. ; Gentilucci, L. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2307.
<https://doi.org/10.1039/c2ob07172j>
 15. Ali, A. ; Reddy, G. S. ; Nalam, M. N. ; Anjum, S. G. ; Cao, H. ; Schiffer, C. A. ; Rana, T. M. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7699.
<https://doi.org/10.1021/jm1008743>
 16. Luppi, G. ; Lanci, D. ; Trigari, V. ; Garavelli, M. ; Garrelli, A. ; Tomasini, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1982.
<https://doi.org/10.1021/jo026233l>
 17. Garcia-Olaiz, G. D.; Alcantar-Zavala, E.; Ochoa-Teran, A.; Cabrera, A.; Muniz-Salazar, R.; Montes-Avila, J.; Salazar-Medina, A. J.; Alday, E.; Velazquez, C.; Medina-Franco, J. L.; Laniado-Laborin, R. *Bioorg. Chem.* **2020**, *95*, 103483.
<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103483>
 18. Wu, Y.; Ding, X.; Yang, Y.; Li, Y. ; Qi, Y. ; Hu, F. ; Qin, M. ; Liu, Y. ; Sun, L. ; Zhao, Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *185*, 111781.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111781>
 19. Zheng, Z. ; Bergmeier, S. C. *Arkivoc* **2019**, *iii*, 40.
<https://doi.org/10.24820/ark.5550190.p010.812>
 20. De Marco, R. ; Greco, A. ; Rupiani, S. ; Tolomelli, A. ; Tomasini, C. ; Pieraccini, S. ; Gentilucci, L. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4316.
<https://doi.org/10.1039/c3ob40357b>
 21. Lewis, N.; Mc Killop, A.; Taylor, R. J. K.; Watson, R. J. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 561.
<https://doi.org/10.1080/00397919508011390>
 22. Vani, P. V. S. N., Chida, A. S.; Srinivasan, R.; Chandrasekharam, M.; Singh A. K. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2043.
<https://doi.org/10.1081/SCC-100104422>
 23. Foo, S. W.; Takada, Y.; Yamazaki, Y.; Saito, S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4717.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.06.100>

24. Diaz, G.; de Freitas, M. A. A.; Ricci-Silva, M. E.; Diaz, M. A. N. *Molecules* **2014**, *19*, 7429.
<https://doi.org/10.3390/molecules19067429>
25. Tussetschläger, S.; Baro, A. Laschat, S.; Frey, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 5590.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.200700443>
26. Agami, C.; Couty, F.; Iiamon, L.; Venier, O. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4509.
[https://doi.org/10.1016/0040-4039\(93\)88071-P](https://doi.org/10.1016/0040-4039(93)88071-P)
27. Marcantoni, E.; Petrini, M.; Profeta, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2133.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.01.040>
28. Neri, C.; Williams, J. M. J. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 835.
<https://doi.org/10.1002/adsc.200303006>
29. Toum, V.; Bolley, J.; Lalatonne, Y.; Barbey, C.; Motte, L.; Lecouvey, M.; Royer, J.; Dupont, N.; Perard-Viret, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *93*, 360.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.02.017>
30. Miyata, O.; Ozawa, Y.; Ninomiya, I.; Naito, T. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6199.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(00\)00579-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(00)00579-2)
31. Bedürftig, S.; Weigl, M.; Wünsch, B. *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12*, 1293.
[https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(01\)00208-7](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(01)00208-7)
32. Salomé, C.; Salomé-Grosjean, E.; Park, K. D.; Morieux, P.; Swendiman, R.; DeMarco, E.; Stables, J. P.; Kohn, H. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 1288–1305.
<https://doi.org/10.1021/jm901563p>
33. Tsuji, H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14218–14221.
<https://doi.org/10.1021/jacs.6b09482>

This paper is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)