



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

**UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID - TLEMCEM**

# ***MEMOIRE***

*Présenté à :*

*FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE*

Pour l'obtention du diplôme de :

***MASTER EN CHIMIE***

*Spécialité : Chimie Pharmaceutique*

*Par :*

**Melle. OULDALI FATIMA ZAHRA IMANE**

**Melle. TABET ILHEM**

Sur le thème

---

**Conception et Synthèse de Mimes de Peptides à**

**Motif Hétérocyclique**

---

Soutenu publiquement le 04 juin 2023 à Tlemcen devant le jury composé de :

Mr ZIANI-CHERIF Chewki	Professeur	Université de Tlemcen	Président.
Mme DRICI Wassila	Professeur	Université de Tlemcen	Encadrante.
Mme BOUKLI HACENE Faiza	Maitre de Conférences B	Université de Tlemcen	Examinatrice.

**2022-2023**

*Dédicace*

*Ouldali Fatima Zohra Imane*

*À ma chère Maman*

*À mon cher papa*

*À ma petite sœur Aya Kawter Mouna*

*Dédicace*

*Tabet Ilhem*

*À ma chère Maman*

*À mon cher papa*

*À mes sœurs et frères*

*À Mon mari qui m'a toujours soutenue*

*À toutes les mains qui nous ont été tendues . . . .*

*À notre encadrante Mme Drici Wassila.*

## **REMERCIEMENTS**

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Chimie organique, Substances naturelles et Analyses COSNA de l'Université Abou-bekr Belkaïd Tlemcen, Département de Chimie, Faculté des Sciences, sous la direction de Monsieur DJABOU Nassim.

Tout d'abord, nous tenons à remercier notre encadrante, Mme **Wassila Drici**, pour tout le soutien, l'aide, les conseils et la discipline qu'elle nous a apporté pendant le travail de ce mémoire.

Nous tenons à remercier Monsieur **ZIANI CHERIF Chewki** pour l'honneur qu'il nous a fait de présider le jury de ce mémoire, nous remercions également Madame **BOUKLI HACENE Faiza** d'avoir accepté de lire et examiner ce travail.

Un grand merci aux Professeurs : le **Doyen de la faculté des Sciences** et le **Chef du département de chimie** pour les nombreux services qu'ils nous ont rendu durant la réalisation de ce travail, sans oublier de remercier **Mr Khaldi Boumediène**.

Un grand merci à l'équipe du Laboratoire **LCSCO** et **LRM** à la faculté des sciences pour les analyses spectrales IR et RMN.

Enfin, nous exprimons nos remerciements à notre très chère amie **KAOUADJI Niaama** qui a toujours été là pour nous. Son soutien inconditionnel et son encouragement.

## **SOMMAIRE**

Liste des figures.

Liste des tableaux.

Liste des schémas.

<b>INTRODUCTION GENERALE</b> .....	1
Problématique.....	2
Objectif.....	2

### *CHAPITRE I: Etude bibliographique*

<b>I. Introduction</b> .....	4
<b>II. Peptides et peptidomimétiques</b> .....	5
1. Peptides naturels .....	6
2. Peptidomimétiques synthétiques.....	6
<b>III. Intérêt biologique des peptides et dérivés</b> .....	7
1. Activité antioxydante.....	7
2. Activité antimicrobienne.....	8
3. Activité anticancéreuse .....	8
4. Autres activités.....	9
<b>IV. Stratégies de synthèse des peptides et dérivés</b> .....	10
1. Synthèse en solution.....	10
2. Synthèse sur support solide.....	11

### *CHAPITRE II : Résultats et discussions*

<b>I. Introduction</b> .....	14
<b>II. <math>\gamma</math>-lactames- <math>\alpha</math>, <math>\beta</math>-insaturés</b> .....	15
1. Intérêts synthétiques.....	15
2. Synthèses .....	15
3. Préparations des $\gamma$ -lactames- $\alpha$ , $\beta$ -insaturés à partir des amines.....	17
a) A partir des acides aminés .....	18
b) A partir des amines aromatiques.....	19
c) Analyse spectrale.....	20
4. Hydrolyse et couplage des $\gamma$ -lactames- $\alpha$ $\beta$ -insaturés.....	23
a) Hydrolyse de la fonction ester.....	23
b) Couplage .....	24
c) Analyse spectrale .....	26

**CHAPITRE III : Partie expérimentale**

<b>I.</b>	<b>Solvants et réactifs</b> .....	30
<b>II.</b>	<b>Chromatographie sur couche mince (CCM)</b> .....	30
<b>III.</b>	<b>Spectrométrie infrarouge (IR)</b> .....	30
<b>IV.</b>	<b>Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN)</b> .....	30
<b>V.</b>	<b>Protocoles expérimentaux</b> .....	30
	1. Réaction de condensation.....	30
	2. Réaction d'hydrolyse .....	35
	3. Couplage.....	36
	<b>CONCLUSION GENERALE</b> .....	40
	<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	42

### *Liste des figures*

**Figure 1 :** Peptides naturels et analogues peptidomimétiques.

**Figure 2 :** Liaison peptidique.

**Figure 3 :** Structures secondaires des peptides.

**Figure 4 :** Peptides naturels.

**Figure 5 :** Peptidomimétiques synthétiques (inhibiteurs de la protéase du VIH-1).

**Figure 6 :** Un antioxydant peptidique.

**Figure 7 :** Peptidomimétiques antimicrobiens.

**Figure 8 :** Peptidomimétique anticancéreux.

**Figure 9 :** Antagonistes peptidomimétiques.

**Figure 10 :** Spectre IR composé 2b.

**Figure 11 :** RMN  $^1\text{H}$  du composé 2b.

**Figure 12 :** Spectre IR composé 2f.

**Figure 13 :** RMN  $^1\text{H}$  du composé 2f.

**Figure 14 :** IR du composé 3b.

**Figure 15 :** RMN  $^1\text{H}$  du composé 3b.

**Figure 16 :** IR du composé 4a.

**Figure 17 :** RMN  $^1\text{H}$  du composé 4a.

### *Liste des tableaux*

**Tableau 1 :** Conditions opératoires.

**Tableau 2 :**  $\gamma$ -lactames des aides  $\alpha$ -aminés.

**Tableau 3 :**  $\gamma$ -lactames des amines aromatiques.

**Tableau 4 :**  $\gamma$ -lactames- $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés hydrolysés.

**Tableau 5 :** Mimes de peptides obtenus.

### *Liste des schémas*

**Schéma 1 :** Exemple de synthèses en solution.

**Schéma 2 :** Synthèse peptidique en phase solide.

**Schéma 3 :** Objectif du travail.

**Schéma 4 :** Sites réactifs des  $\gamma$ -lactames-  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés.

**Schéma 5 :** Synthèse des  $\gamma$ -lactames-  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés.

**Schéma 6 :** Réaction de condensation

### ***Liste des abréviations***

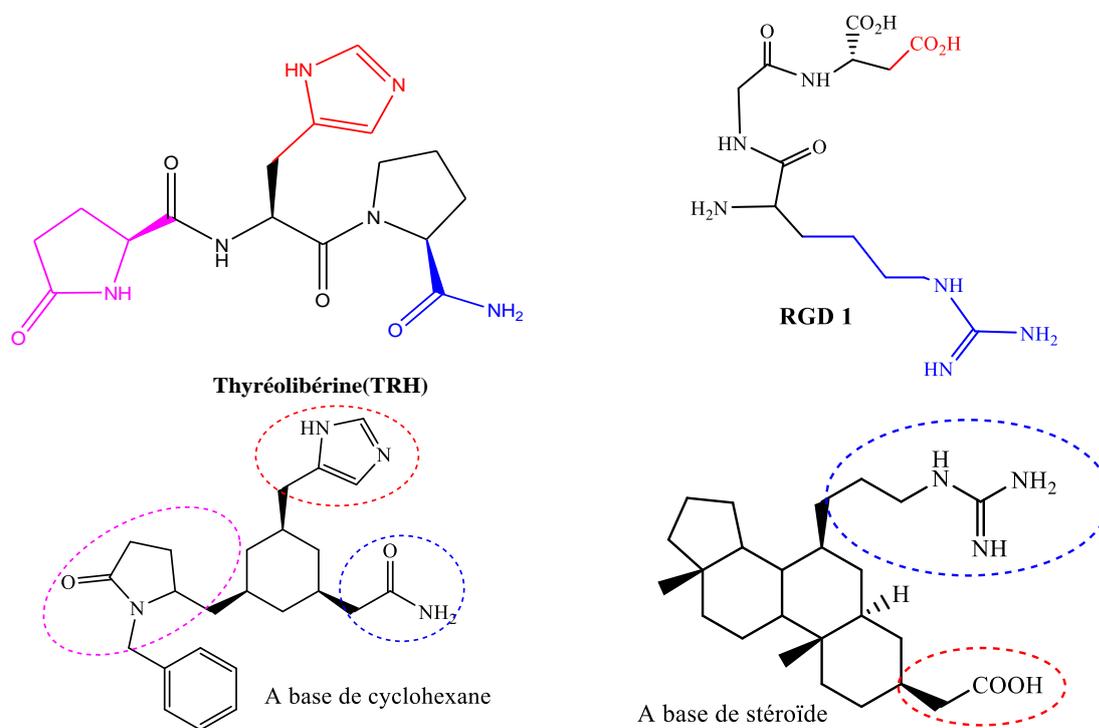
- ATR** : Attenuated Total Reflectance (Anglais).
- ADN** : acide désoxyribonucléique.
- AMP** : antimicrobial peptide (Anglais).
- APN** : acide peptido-nucléique.
- Br<sub>2</sub>** : dibrome.
- CO** : monoxyde de carbone.
- CCl<sub>4</sub>** : tétrachlorométhane.
- CDCl<sub>3</sub>** : chloroforme deutéré.
- CCM** : chromatographie sur couche mince.
- DCC** : dicyclohexyle carbodiimide.
- EDC** : 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide.
- Et<sub>2</sub>O** : éther diéthylique.
- Et<sub>3</sub>N** : triéthylamine ou N, N-diéthyléthanamine.
- HCl** : acide chlorhydrique.
- H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>** : acide sulfurique.
- H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>** : acide phosphorique.
- H<sub>2</sub>O** : eau.
- HOBT** : hydroxybenzotriazole.
- IR** : infrarouge.
- LDA** : diisopropylamidure de lithium.
- LiOH** : hydroxyde de lithium.
- MHz** : l'unité dérivée de fréquence des ondes radios (Mégahertz)
- Nu** : nucléophile.
- Ppm** : nombre de parties de soluté dissous dans un million de parties de solution.
- PMA** : acide phosphomolibdique.
- PhBr** : bromobenzène.
- RMN** : résonance magnétique nucléaire.
- SIDA** : syndrome d'immunodéficience acquise.
- SPS** : Synthèse sur support solide
- TMS** : tétraméthylsilane.
- UV-Visible** : ultraviolet-visible.

# ***INTRODUCTION GENERALE***

## INTRODUCTION GENERALE

Les peptides interviennent dans de nombreux mécanismes physiologiques importants et contrôlent la majorité des fonctions dans le monde vivant. Ils représentent d'excellents modèles moléculaires dans le développement de nouveaux agents thérapeutiques <sup>(1)</sup>. Au cours de ces dernières années, une diversité de structures chimiques de nature peptidique a été mise au point en chaîne linéaire et cyclique, ce qui a permis le développement de plusieurs axes de recherches ainsi la découverte de nouveaux médicaments dans le traitement de diverses maladies.<sup>(2)</sup>

Cependant, l'utilisation des peptides comme agents thérapeutiques heurte à des limites à cause de leur hydrolyse par les protéases ainsi à leur faible affinité membranaire <sup>1</sup>. Pour résoudre ces problèmes tout en conservant les effets thérapeutiques des peptides, le concept de composés peptidomimétiques est apparu dans les recherches scientifiques et médicales. Les peptidomimétiques sont des composés conçus pour imiter un peptide biologiquement actif, mais à des différences structurales qui donnent plus d'avantages pour sa fonction en tant que médicament. Ils gardent leurs affinités avec la cible biologique et produisent les mêmes effets biologiques que les composés bioactifs <sup>1, 3</sup>. La **Figure 1** montre deux exemples des peptidomimétiques synthétisés sur la base de structures peptidiques d'origine naturelle <sup>2, 4, 5</sup>.



**Figure 1.** Peptides naturels et analogues peptidomimétiques.

## ***Problématique***

La transformation des peptides en principes actifs constitue une des stratégies les plus exploitées. En plus, la synthèse de mimes de peptides est d'une importance fondamentale, notamment pour améliorer la biodisponibilité et l'activité biologique des peptides.

Le développement des peptidomimétiques à structure rigide permet de fixer la conformation des composés et d'améliorer l'affinité et la sélectivité des interactions. D'autre part, l'accumulation des informations structurales permet de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans le ligand-récepteur, ce qui devrait guider les recherches vers la conception des molécules de plus en plus actives et faciliter la découverte de nouveaux agents thérapeutiques.

## ***Objectif***

Dans le domaine de la synthèse peptidique, l'élaboration de molécules rigides avec un poids moléculaire faible et en peu d'étapes permet la découverte et le développement de nouvelles méthodes rapides et efficaces. A cet égard, notre recherche s'intéresse à la conception et synthèse de mimes de peptides à motif hétérocyclique.

L'objectif de notre étude est de préparer quelques dérivés peptidomimétiques avec un motif hétérocyclique à cinq chaînons pouvant mimer la structure ou l'activité d'un peptide naturel. Les  $\gamma$ -lactames  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés sont des molécules facilement accessibles à partir des amines notamment les acides aminés qui permet d'introduire dans ces molécules une chiralité et des sites à caractère basique ou acide. Toutes ces données permettent l'octroi d'un mime de peptide avec un hétérocycle  $\gamma$ -lactamique comportant plusieurs sites de fonctionnalisation.

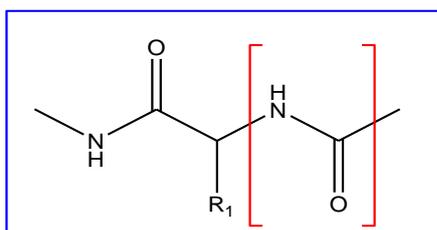
Ce mémoire dans son ensemble, comporte trois chapitres, le premier est destiné à une étude bibliographique. Un deuxième chapitre expose les différents résultats et discussions du travail réalisé. Dans le troisième chapitre nous présentons une description de la partie expérimentale.

***Chapitre I :***  
***ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE***

## ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

### I. Introduction

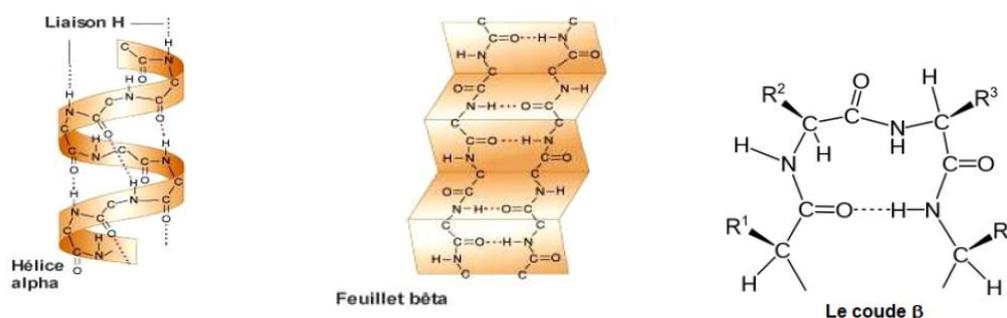
Les peptides et les protéines représentent plus de la moitié du poids sec des cellules dans le monde vivant. Ils possèdent de nombreuses fonctions : ils rentrent dans les processus biologiques et physiologiques pour assurer les fonctions des cellules comme la structuration, la catalyse, la compaction de l'ADN et l'expression des gènes<sup>1, 6</sup>. Les peptides et protéines sont formés à partir des aminoacides, unis les uns aux autres par une fonction amide, appelée liaison peptidique<sup>7</sup>.



**Figure 2.** Liaison peptidique.

Les peptides montrent une grande flexibilité due à la liberté rotationnelle de certaines liaisons. Cependant, on peut rencontrer au sein d'un peptide des contraintes spatiales dues à l'encombrement stérique des chaînes latérales. Dans certains cas, l'établissement de liaisons hydrogène intermoléculaires et surtout intramoléculaires impose au peptide une structure secondaire qui régule son activité biologique<sup>8</sup>.

Les molécules adaptent alors une conformation privilégiée en hélice, en feuillet ou en coude (**Figure 3**). Ce sont des structures peptidiques secondaires responsables de la reconnaissance moléculaire par le biais de laquelle les cellules véhiculent et échangent de l'information<sup>9</sup>.



**Figure 3.** Structures secondaires des peptides.

Les peptides jouent un rôle important dans tous les domaines, cependant leurs utilisations en tant qu'agents thérapeutiques restent gênées et restreintes par des facteurs limitatifs qui relèvent de leurs propriétés intrinsèques. Face à ces limitations de nombreux chercheurs sont intéressés à la synthèse des peptidomimétiques pour améliorer le potentiel thérapeutique des peptides <sup>1,3</sup>.

## II. Peptides et Peptidomimétiques

Un peptidomimétique est une molécule qui présente des similitudes structurelles et ou biologique avec le peptide naturel reconnu par les récepteurs membranaires dans l'organisme vivant. La définition d'un peptidomimétique a été donnée la première fois par Gant en 1994 <sup>10</sup>. Ces analogues peptidiques représentent plusieurs avantages, tels que :

- ❖ Structure rigide et conformation limitée.
- ❖ Résistance face aux enzymes protéolytiques.
- ❖ Grande affinité aux cibles biologiques.
- ❖ Moins d'effets secondaires.
- ❖ Grand intérêt thérapeutique.

Dans la littérature, différentes méthodes sont décrites sur la synthèse des analogues peptidiques, notamment les mimes de peptides <sup>11,14</sup>. Ces composés sont obtenus par des réactions de bases de la chimie organique selon différentes modifications, comme par exemple :

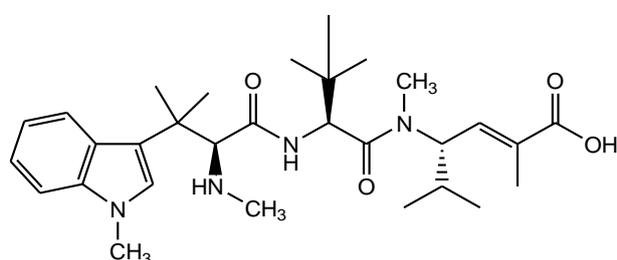
- ❖ Incorporation d'un cycle ou hétérocycle sur le squelette peptidique.
- ❖ Modification des résidus d'acides aminés du peptide.
- ❖ Couplage entre des acides aminés non naturels ou autres molécules organiques.
- ❖ Utilisation des réactions de condensation et de cyclisation.

Dans le domaine de la recherche en synthèse organique, différentes transformations sont possibles sur les structures peptidiques ce qui permet de mettre en évidence de nombreux dérivés peptidomimétiques. Ces molécules sont obtenues en se basant sur un savoir-faire du laboratoire, ce qui engendre différents composés tels que : les peptoïdes, les *D*-peptides, Les  $\beta$ - peptides, les azapeptides etc...

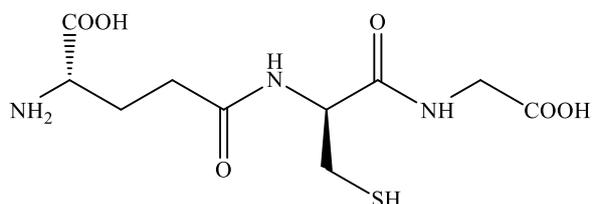
## II.1 Peptides naturels

La nature représente une source importante de molécules bioactives. Elle est très riche en composés organiques tels que : les alcaloïdes, les terpènes, les flavonoïdes et les peptides. Dans ce travail nous nous sommes intéressés par les dérivés peptidiques qui sont les molécules de choix en chimie thérapeutique.

Comme exemple illustratif, nous présentons ci-dessous deux produits naturels, un composé de la famille des Hemiasterlines utilisé pour l'inhibition de la polymérisation de la tubuline <sup>15</sup> et le Glutathion un antioxydant naturel.



Tripeptide de la famille des Hemiasterlines



**Glutathione (GSH)**

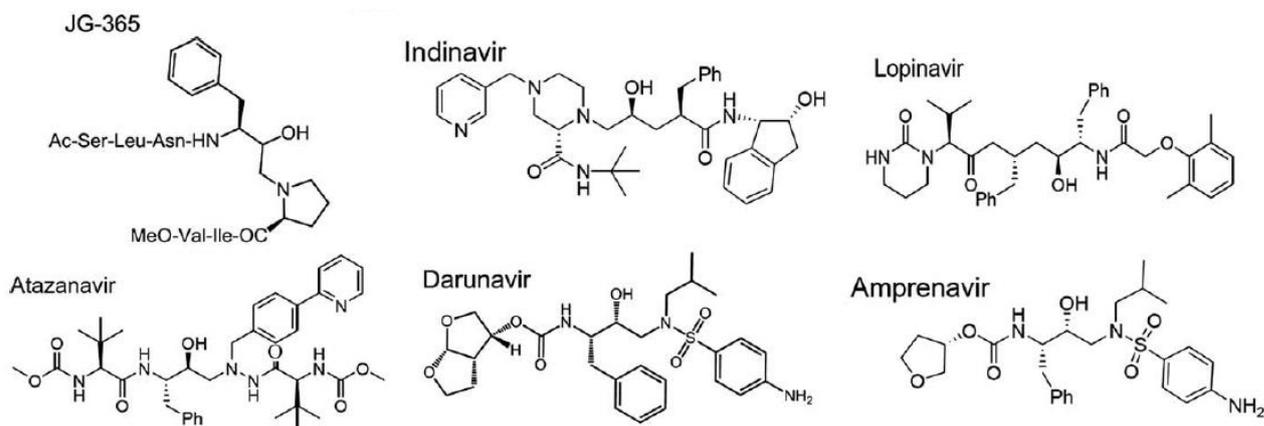
Pseudo-Tripeptide de la famille des antioxydants naturels

**Figure 4.** Peptides naturels.

## II.2. Peptidomimétiques synthétiques

Les produits naturels sont toujours obtenus en faible quantité, et par conséquent leurs structures sont étudiées et développées en synthèse à fin d'élaborer des analogues avec le même intérêt ou par fois une meilleure activité biologique.

En se basant sur les données bibliographiques, il existe différents peptidomimétiques découverts avec une large application, ce qui permet d'améliorer la santé humaine et résoudre les problèmes environnementaux ainsi répondre aux besoins industriels <sup>3</sup>. Le développement d'inhibiteurs de la protéase du VIH-1, (**Figure 5**), pour le traitement du SIDA représente d'excellents exemples dans la synthèse des peptidomimétiques à intérêt thérapeutique <sup>16</sup>.



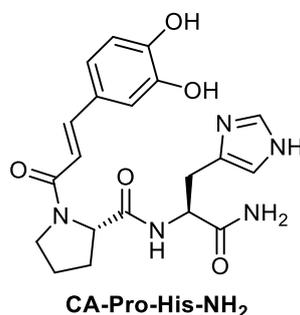
**Figure 5.** Peptidomimétiques synthétiques (Inhibiteurs de la protéase du VIH-1)

### III. Intérêt biologique des peptides et dérivés

#### III.1. Activité antioxydante

Les espèces oxygénées sont impliquées dans des phénomènes physiologiques à des faibles quantités. Cependant, l'augmentation de la production des radicaux libres dans les cellules devient toxique, et par conséquent donne lieu au stress oxydatif qui sera impliqué dans diverses pathologies à savoir les maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson), le cancer, le diabète, les maladies inflammatoires, le vieillissement<sup>17</sup> etc...

D'autre part, pour lutter les phénomènes oxydatifs, la cellule fait appel à des systèmes antioxydants. Un antioxydant est une substance ayant la capacité de prévenir, de retarder, ou de réparer un dommage oxydatif d'une molécule. Comme exemple des peptides à forte activité antioxydante, le dipeptide CA-Pro-His-NH<sub>2</sub> représenté ci-dessous<sup>18</sup>.



**Figure 6.** Un antioxydant peptidique.

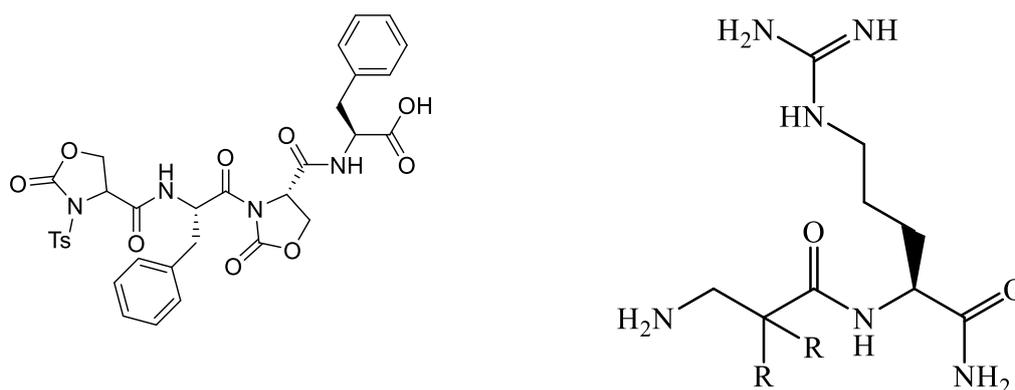
### III.2. Activité antimicrobienne

Le terme antimicrobien indique les différents agents qui tuent (Microbicides), ou arrêtent (Microbiostatiques) la croissance des microorganismes, telles que : les bactéries (activité antibactérienne), les mycètes ou les champignons (activité antimycosique ou antifongique), les virus (activité antivirale) et les parasites (activité antiparasitaire) <sup>19</sup>.

L'apparition de pathogènes multi-résistants n'a pas de limites et présente un problème majeur de santé publique. La recherche de nouveaux agents antimicrobiens considérée comme solutions de remplacement des antibiotiques conventionnels. Une des alternatives prometteuses est l'utilisation des peptides comme nouveaux agents antimicrobiens.

Les AMP (Antimicrobien peptide), sont des molécules multifonctionnelles jouant un rôle biologique fondamental, spécialement dans l'élimination de micro-organismes pathogènes. La découverte de la classe de  $\beta$ -peptidomimétiques antimicrobiens <sup>20</sup> (**Figure7**) a résolu des problèmes associés aux médicaments peptidiques en concevant de nouveaux composés antimicrobiens basés sur le modèle pharmacophore pour l'activité anti-staphylococcique.

La fonctionnalisation de cette classe a démontré une efficacité pour la préparation de nouveaux composés antimicrobiens avec une puissance particulièrement élevée contre les bactéries Gram-positives. La **Figure 7** représente les structures des deux dérivés ayant des activités antibactériennes importantes <sup>20, 21</sup>.



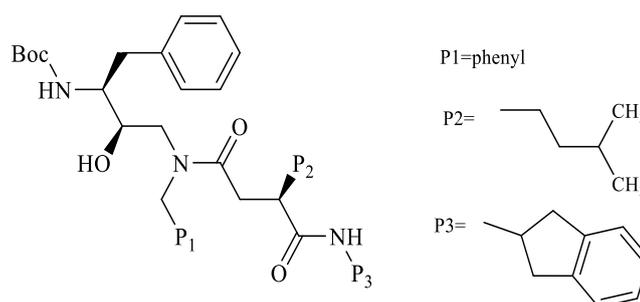
**Figure 7.** Peptidomimétiques antimicrobiens.

### III.3. Activité anticancéreuse

Les cellules tumorales sont caractérisées par une prolifération illimitée et résistance à l'apoptose. Elles ont la capacité à induire l'angiogénèse et l'invasion tissulaire ce qui

provoque la diffusion métastatique. Ces processus impliquent une anomalie de récepteurs membranaires, un affaiblissement du système immunitaire et une modification des enzymes membranaires.

Les tendances thérapeutiques actuelles consistent à inhiber la réplication de l'ADN et les enzymes protéolytiques appelés : peptidases ou protéases. Elles visent aussi un blocage de la signalisation intracellulaire comme l'inhibition de la liaison des intégrines avec leurs ligands naturels<sup>22</sup>.



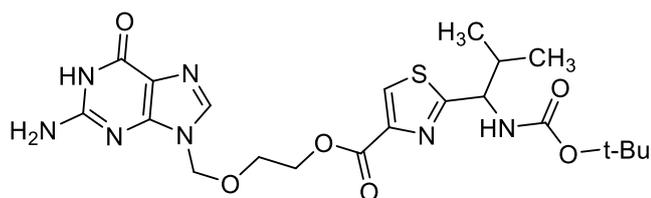
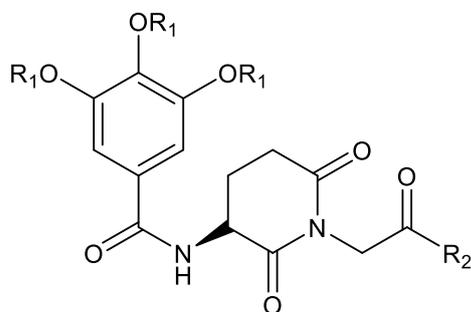
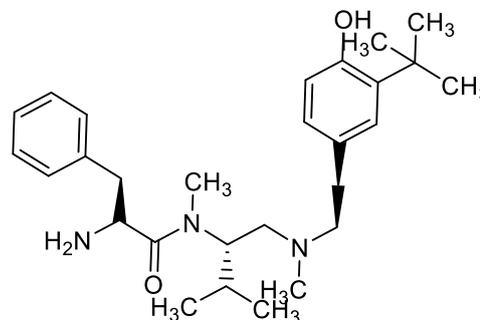
**Figure 8.** Peptidomimétiques anticancéreux.

#### III.4. Autres activités

Dans la recherche de nouveaux pro-médicaments efficaces contre le virus de l'herpès simplex, Georgi et collaborateurs ont étudié une série d'analogues de l'acyclovir avec un cycle thiazole contenant des acides aminés (glycine, alanine, valine, leucine), (**Figure9**)<sup>23</sup>.

Qianbin et ses collaborateurs ont réalisé une caractérisation biologique des analogues peptidomimétiques de la pipéridinedione et ont montré que la plupart des composés avaient une forte activité inhibitrice contre l'aminopeptidase N (APN), (**Figure 9**). Cette intéressante activité pourra guider au développement de nouveaux inhibiteurs spécifiques des aminopeptidases des mammifères.<sup>24</sup>

D'autre part, deux antagonistes peptidomimétiques de la motiline ont été découverts avec succès par Naoki et collaborateurs<sup>25</sup> en améliorant les propriétés physicochimiques de l'antagoniste tétra peptidique (**Figure 9**). De plus, les deux composés ont supprimé la motilité colique et gastrique induite par la motiline chez les chiens conscients.

*Peptidomimétique à activité antivirale**Inhibiteur de l'aminopeptidase N**Antagoniste peptidomimétique de la motiline***Figure 9.** Antagonistes peptidomimétiques.

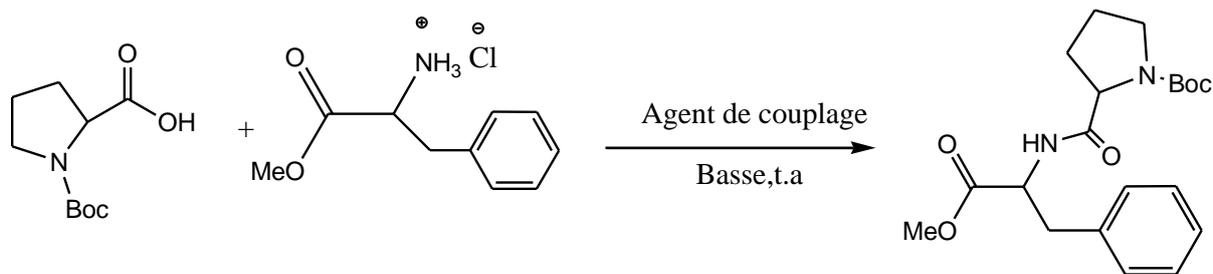
#### IV. Stratégies de synthèse des peptides et dérivés

La synthèse peptidique en chimie organique consiste à lier des acides aminés, les uns aux autres, par une liaison peptidique, cette liaison représente une fonction amide qui peut être obtenus selon différentes techniques.

##### IV.1. Synthèse en solution

La synthèse des peptides en solution admet à placer en contact les acides aminés avec un agent de couplage dans un solvant organique, généralement le dichlorométhane ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). L'agent de couplage permet d'activer la fonction que l'on veut coupler au niveau de l'extrémité C terminale, les plus utilisés sont : le dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et le N-(3-diméthylamino-propyl)-N-éthylcarbodiimide (EDC). Il est donc nécessaire d'envisager des méthodes de protection et de déprotection afin de préparer les peptides désirés<sup>14, 26</sup>.

De nombreuses méthodes permettent l'activation de la fonction acide carboxylique pour effectuer le couplage en utilisant un halogène, un azide, un imidazole, un anhydride ou un ester activé. L'exemple suivant montre la synthèse d'un dipeptide en solution<sup>26</sup>.



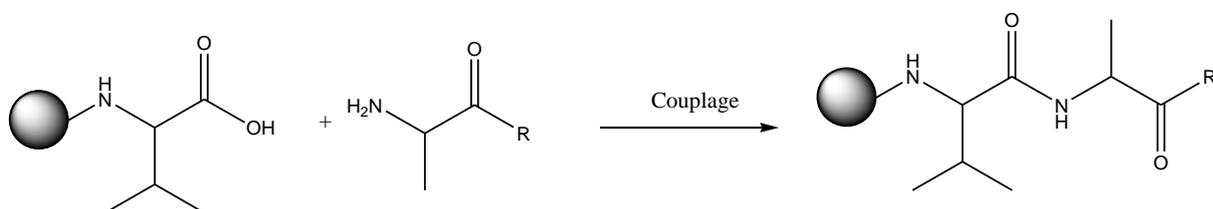
**Schéma 1.** Exemple de synthèses en solution.

#### IV.2. Synthèse sur support solide

La synthèse sur support solide (SPS) est une technique dans laquelle les molécules sont liées par des liaisons covalentes à un support insoluble et réagissent avec un réactif en solution. Cette technique permet d'éliminer plus facilement le produit supporté par la phase solide du réactif en excès ou des impuretés en solution.

La phase solide est constituée d'une matrice de polymère, d'un bras espacé et d'une fonction d'ancrage. Le principe de la synthèse sur support solide repose sur l'immobilisation d'un substrat sur le support grâce à la fonction d'ancrage. Ce substrat supporté réagit ensuite avec un réactif en solution. A la fin de la réaction, le produit immobilisé sur le support est aisément séparé par filtration.

Pour mieux comprendre le principe de la synthèse des peptides sur support solide, nous représentons ci-contre un schéma simplifié. Le produit désiré est séparé directement après filtration sans la nécessité d'une méthode de purification, laquelle peut diminuer le rendement de la réaction <sup>27</sup>.



**Schéma 2.** Synthèse peptidique en phase solide.

La synthèse sur support solide représente une technique, facile et efficace avec plusieurs avantages <sup>28</sup>.

- ❖ Les produits sont séparés et purifiés uniquement par filtration.
- ❖ Les rendements des réactions sont importants en utilisant des réactifs en excès.
- ❖ Les groupements protecteurs des deux fonctions amine ou acide peuvent être utilisés par le support à travers le groupe d'ancrage.
- ❖ L'automatisation des réactions est possible.
- ❖ La réactivité du produit ou du catalyseur instable peut être affaiblie sur le support.
- ❖ La manipulation des substances toxiques est moins dangereuse.

Néanmoins, des inconvénients sont aussi à percevoir lors de l'utilisation de la synthèse sur support solide, tels que<sup>28</sup> :

- ❖ Le coût
- ❖ Le temps est très lent
- ❖ Le clivage est incomplet par fois et il peut endommager le support.
- ❖ La stabilité thermique du support ainsi la capacité en sites actifs est limitée.
- ❖ L'identification des produits supportés peut être difficile.

Les peptides sont des polymères d'acide aminés reliés entre eux par des liaisons peptidiques, ils sont des molécules de choix en chimie thérapeutique à cause de leurs nombreuses propriétés biologiques.

Dans le but d'élaborer des composés stables en milieu biologique ou des antagonistes sélectifs, de nombreux peptidomimétiques ont été décrits dans la littérature. Les analogues cycliques ont montré une forte rigidité et sélectivité vis-à-vis des récepteurs membranaires.

L'utilisation des acides aminés dans la synthèse des peptidomimétiques reste toujours originale parce que ces derniers sont reconnus par l'organisme ce qui limite ou réduit les effets secondaires du mime de peptide.

***Chapitre II :***  
***Résultats et discussions***

## RESULTATS ET DISCUSSIONS

### I. Introduction

Dans le présent travail, nous avons réalisé la synthèse de quelques composés de la famille de peptidomimétique qui peuvent avoir un intérêt biologique et thérapeutique important à l'égard de diverses intéressantes structures obtenues. Ces dernières ont une certaine rigidité imposée par la présence d'un hétérocycle de type  $\gamma$ -lactame, reconnu dans la littérature par des espèces douées d'une puissance neuroactives capable d'interagir avec le Pyroglutamate<sup>29</sup>.

La préparation de ces analogues peptidomimétiques a été envisagée selon trois étapes. Une première réaction de condensation entre différentes amines et un réactif spécifique a été menée. Les produits obtenus à partir des esters d'acides aminés ont été ensuite impliqués dans un chemin synthétique comportant une étape d'hydrolyse de la fonction ester et un couplage peptidique avec un autre ester d'acide  $\alpha$ -aminé.

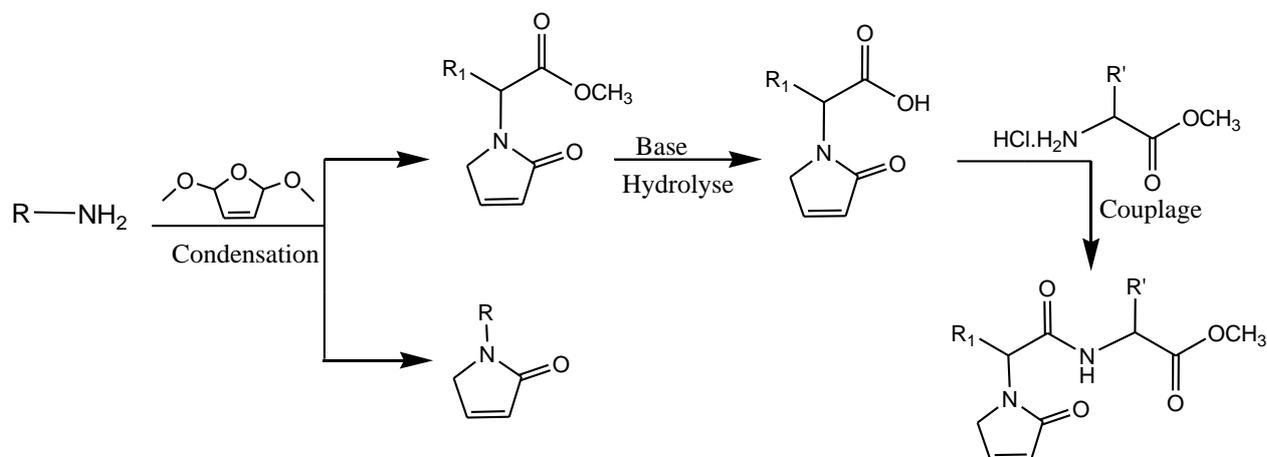
Les  $\gamma$ -lactames- $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés obtenus par la réaction de condensation possèdent plusieurs sites réactifs et représentent des intermédiaires réactionnels très utiles en synthèse organique grâce aux différentes transformations possibles. L'hydrolyse de la fonction ester provenant de l'acide  $\alpha$ -aminé permet l'obtention d'une fonction acide carboxylique. Cette fonction pourrait être utilisée dans des réactions de couplage avec des :

- Peptides ou des acides aminés naturels ou synthétiques.
- Amines aliphatiques ou aromatiques
- Produits naturels.

Dans ce chapitre, nous exposons la stratégie de synthèse suivie avec les résultats obtenus dans le développement des dérivés peptidomimétiques. Une description détaillée des différents schémas réactionnels est menée afin de mettre en évidence la méthodologie du travail dans l'élaboration de nouvelles molécules en trois étapes selon un processus simple et rapide dans des conditions douces et facile à réaliser.

Le travail de ce mémoire comporte aussi des analyses spectrales IR et RMN proton, réalisés pour certains produits dans le but de confirmer les structures obtenues et de valider la

stratégie de synthèse mise au point. Ce travail dans son ensemble présente une contribution à la chimie des peptidomimétiques.

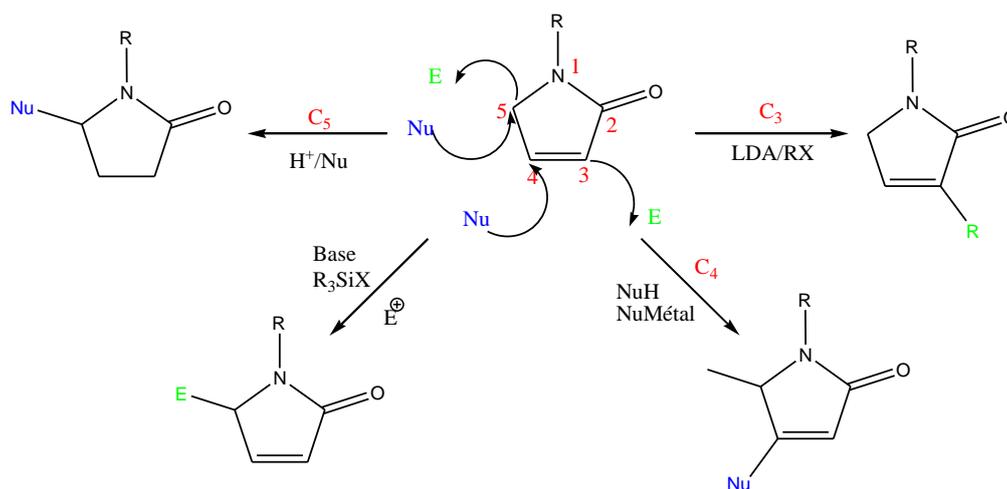


**Schéma 3.** Objectif du travail.

## II. $\gamma$ -lactames- $\alpha$ , $\beta$ -insaturés :

### 1. intérêt synthétique :

D'après l'étude bibliographique, les  $\gamma$ -lactames-  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés peuvent subir une transformation en diénolate en présence d'une base forte (LDA). Ces lactames peuvent être substituées dans différentes positions C3, C4 et C5, ce qui donne lieu à des réactions d'aldolisation, d'alkylation ou bien d'addition de Michaël.<sup>30</sup>

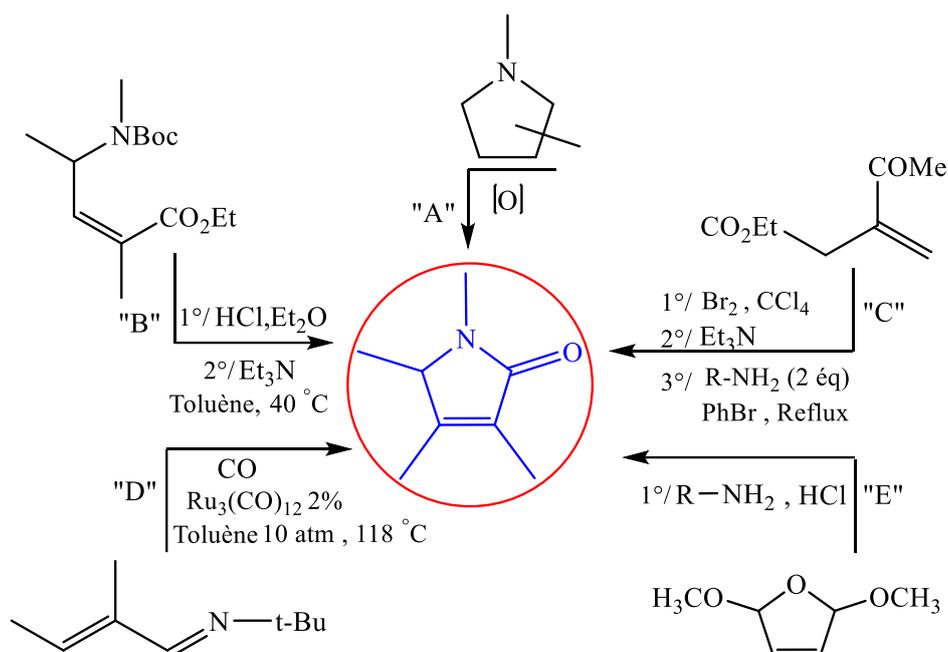


**Schéma 4.** Sites réactifs des  $\gamma$ -lactames-  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés.

### 2. Synthèses :

La préparation des  $\gamma$ -lactames- $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés appelés aussi 3-pyrrolin-2-one peut être réalisées par plusieurs méthodes ainsi :

- \* Une oxydation du pyrrolidine et ses dérivés « A »<sup>31</sup>.
- \* Une cyclisation intramoléculaire des amino-esters et de l'acétylviny ester « B » et « C »<sup>31,32</sup>.
- \* Réaction de cycloaddition catalysée par un métal de transition « D »<sup>33,34</sup>.
- \* Une condensation avec le diméthoxydihydrofurane « E »<sup>35</sup>.



**Schéma 5.** Synthèse des  $\gamma$ -lactames- $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés.

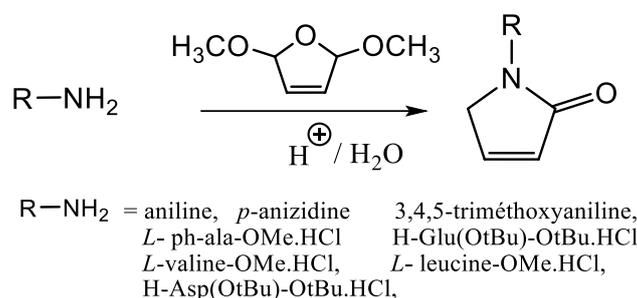
La stratégie de synthèse la plus importante dans la synthèse des  $\gamma$ -lactames- $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés est celle de la condensation du diméthoxydihydrofurane avec les amines primaires c'est la méthode « E » d'après le (**Schéma 6**). Elle est réalisée dans un milieu acide et dans l'eau comme solvant, c'est une réaction en one-pot qui nécessite des conditions douces et simples à manipuler. Elle a été découverte et validée avec son mécanisme dans un laboratoire à Paris- France par *F. Souquet et al* en 2020<sup>35</sup>.

En se basant sur les résultats des travaux antérieures, nous nous sommes intéressés à l'application de cette approche pour réaliser notre projet de recherche en effectuant quelques transformations structurales sur la chaîne latérale des  $\gamma$ -lactames- $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés obtenus à partir des acides  $\alpha$ -aminés naturels de la série *L*. La réalisation de notre travail était conditionnée par les moyens et les réactifs disponibles dans le laboratoire COSNA et

département de chimie de notre faculté. Dans le but de concevoir une variété de structures, l'hétérocycle  $\gamma$ -lactamique a été préparé aussi à partir des amines aromatiques.

### 3. Préparations des $\gamma$ -lactames- $\alpha$ , $\beta$ -insaturés à partir des amines :

La première partie qui a été envisagée dans notre travail est l'étude des conditions opératoires de la réaction de condensation des chlorhydrates d'ester méthylique de la L-Leucine et le diméthoxydihydrofurane en jouant sur le temps de la réaction avec et sans chauffage ainsi la nature de l'acide utilisé tels que : HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. C'est une réaction qui demande un milieu acide et H<sub>2</sub>O comme solvant.



**Schéma 6.** Réaction de condensation.

Les rendements de la réaction de condensation de l'étude des conditions opératoires sont regroupés dans le tableau suivant :

**Tableau 1 :** Conditions opératoires.

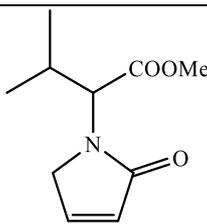
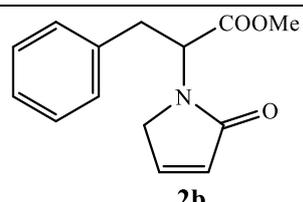
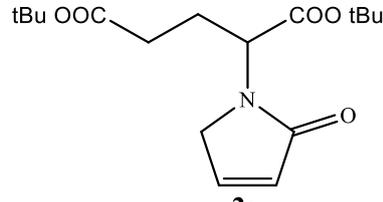
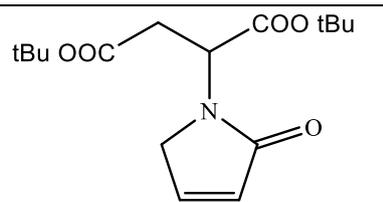
$\gamma$ -lactame du Leucine.	Acide	Aspect	Rf AcOEt/C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> (7/3)	Temps (min) + T (°C)	Rdt (%)
<p>2a</p>	HCl	Huile visqueuse de couleur rouge	0,6	24 h à t.a	76%
				5h à t.a	59 %
				20min à 40 °C 2h à t.a	91%
	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Huile visqueuse de couleur rouge	0,7	20min à 40 °C 2h à t.a	80%
	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Huile visqueuse de couleur rouge	0,6	20min à 40 °C 2h à t.a	38%

D'après les résultats du **Tableau 1**, représenté ci-dessus, et par comparaison avec les résultats des travaux antérieurs, la réaction de condensation fournit un bon rendement de 91 % en présence d'une solution acidifiée par HCl. Ce rendement a été obtenu sous agitation de 2 h à température ambiante après un léger chauffage de 20 min à 40 °C pour activer la réaction. Ces mêmes conditions ont été adaptées pour les autres manipulations.

a) Synthèse à partir des acides  $\alpha$ -aminés :

Différents acides  $\alpha$ -aminés de la série *L* ont été engagés dans la réaction de condensation afin de concevoir différentes structures pour l'élaboration de mimes de peptides en utilisant les conditions qui ont donné de bon rendement. Le tableau suivant représente un récapitulatif des résultats obtenus par la méthode de condensation qui ne nécessite pas une purification pour poursuivre les autres étapes de la séquence réactionnelle envisagée.

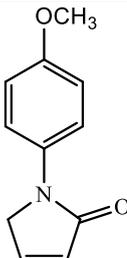
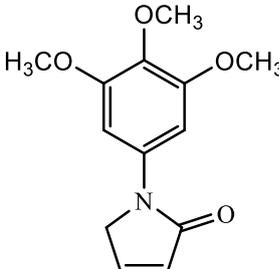
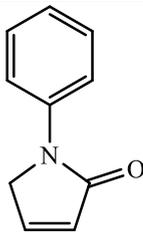
**Tableau 2 :**  $\gamma$ -lactames des acides  $\alpha$ -aminés.

$\gamma$ -lactames- $\alpha$ , $\beta$ -insaturés.	Aides $\alpha$ -aminés.	Aspect	Rf AcOEt/C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> (7/3)	Rdt (%)
 <p><b>2c</b></p>	<i>L</i> -Val.OMe, HCl	Huile marron- rouge	0,6	98%
 <p><b>2b</b></p>	<i>L</i> -Ph.al.OMe, HCl	Huile marron- rouge	0,6	66%
 <p><b>2e</b></p>	<i>L</i> -Glu.OtBu, HCl	Huile marron- rouge	0,7	77%
 <p><b>2d</b></p>	<i>L</i> - Asp.OtBu, HCl	Huile marron- rouge	0,8	93 %

b) Synthèse à partir des amines aromatiques :

Le même protocole de la réaction précédente a été suivi avec les amines aromatiques. Les résultats par rapport aux produits obtenus sont résumés dans le (**Tableau 3**) suivant :

**Tableau 3 :  $\gamma$ -lactames des amines aromatiques**

$\gamma$ -lactames- $\alpha$ , $\beta$ – insaturés	Amines aromatiques.	Aspect	Rf AcOEt/C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> (7/3)	Rdt (%)
 <p><b>2g</b></p>	<i>p</i> -Anizidine	Huile Rougemarron	0,6	79%
 <p><b>2f</b></p>	3,4,5-triméthoxyaniline	Huile Rougemarron	0,4	78%
 <p><b>2h</b></p>	Aniline	Huile Rougemarron	0,5	95%

c) Analyse spectrale

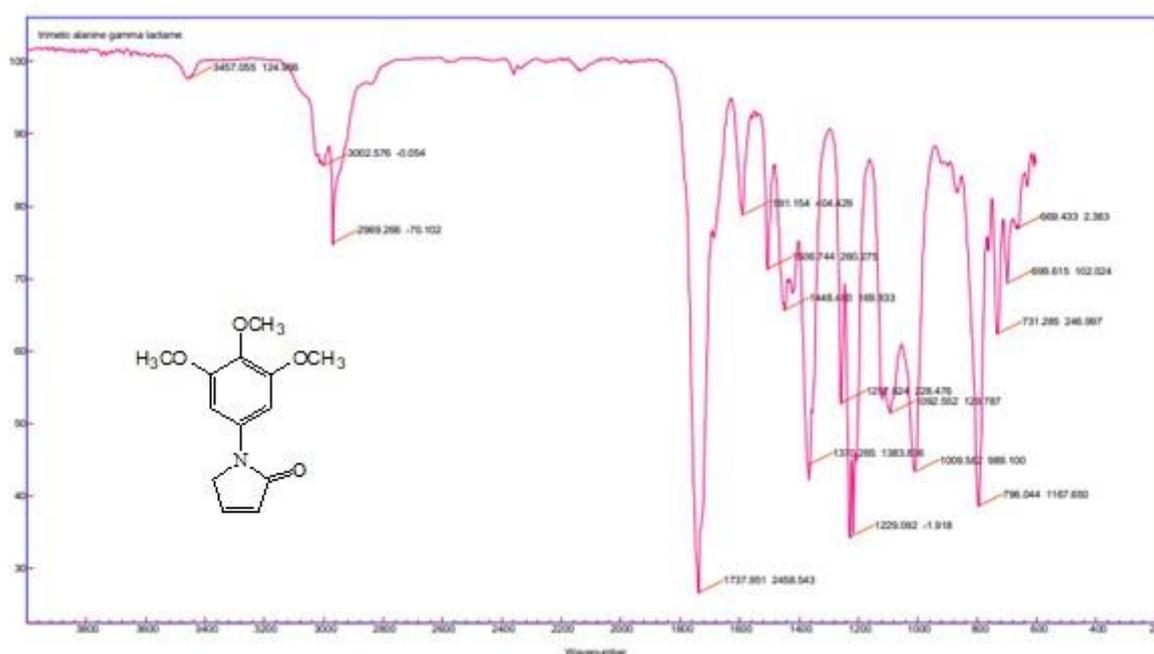
Les produits obtenus dans cette étape de synthèse ont été analysés par IR (cm<sup>-1</sup>) et RMN <sup>1</sup>H (ppm) dans le but de vérifier l'apparition des fonctions caractéristiques sur les spectres IR, ainsi observer les protons de l'hétérocycle formé sur un spectre RMN <sup>1</sup>H. Deux produits ont été purifiés sur colonne chromatographique, le  $\gamma$ -lactame de la phénylalanine et celui obtenu de l'acide aspartique avec acétate d'éthyle/cyclohexane (7/3) comme éluant. Les autres échantillons ont été analysés avec le produit brut. Comme toutes les structures obtenues comportent le même hétérocycle  $\gamma$ -lactamique nous présentons ci-dessous les spectres du  $\gamma$ -lactame préparé de la phénylalanine (**composé 2b**).



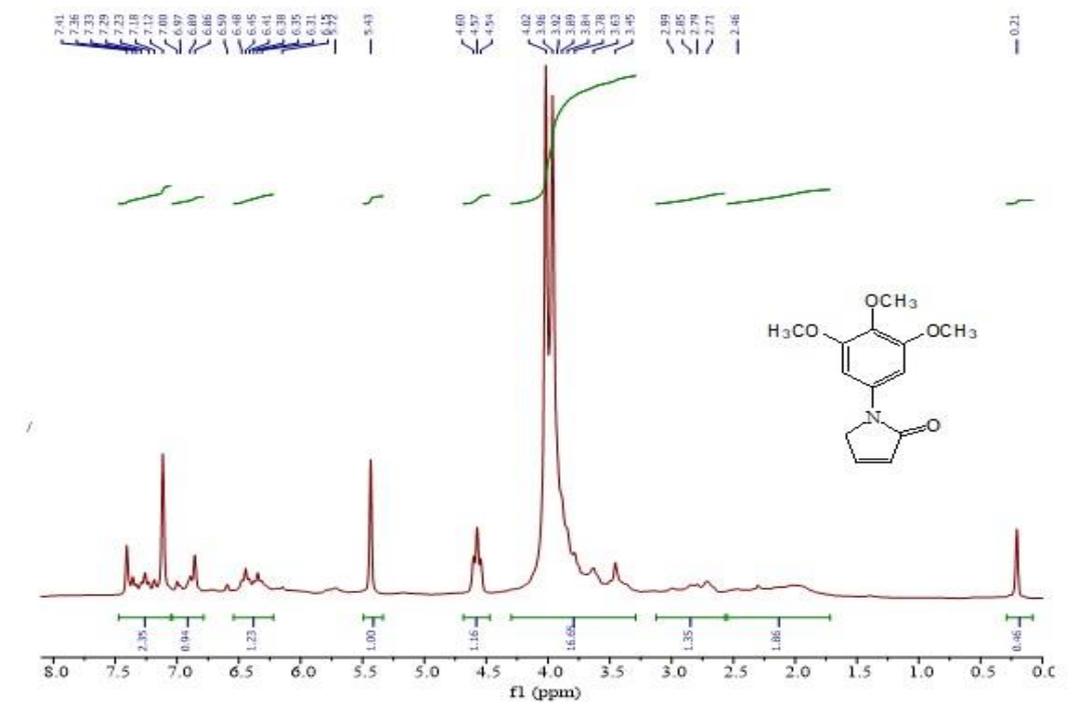
Le spectre RMN  $^1\text{H}$  sur un appareil de 60 MHz du  $\gamma$ -lactame de la phénylalanine analysé dans le  $\text{CDCl}_3$  montre la présence des signaux suivant :

- H aromatiques : 7, 30-7, 01 (m, 5H),
- H  $\gamma$ -lactame-  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturé : 6,16 (dt, 1H), 5, 25 (dt, 1H), 4, 10(dt, 1H).
- H du  $\text{O-CH}_3$  ester: 3, 75(s, 3H)
- H du CH phényle alanine 3.45 (dd, 1H)
- H du  $\text{CH}_2$  phényle alanine 3.29-3.04 (dd, 2H).

Dans la série des dérivés obtenus à partir des amines aromatiques, nous présentons ci-dessous les spectres RMN  $^1\text{H}$  et IR du  $\gamma$ -lactame-  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturé obtenu du 3,4,5-triméthoxyaniline (**Composé 2f**).



Dans le spectre IR du  $\gamma$ -lactame du 3,4,5-triméthoxyaniline nous observons les bandes qui montrent la présence d'une fonction amide du cycle  $\gamma$ -lactame à  $1737\text{ cm}^{-1}$  et des bandes supplémentaires du noyau aromatique.



**Figure 13.** RMN  $^1\text{H}$  du composé 2f.

Le spectre RMN proton du  $\gamma$ -lactame obtenu du 3,4,5-triméthoxyaniline obtenu dans le  $\text{CDCl}_3$  à 60 MHz montre la présence des signaux suivants

- H aromatique : 7.15 ppm.
- H du  $\gamma$ -lactame-  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturé : 6,5 ppm, 5,5 ppm et 4,6 ppm.
- H du  $\text{O-CH}_3$  : 3,75 ppm.

#### 4. Hydrolyse et couplages des $\gamma$ -lactames- $\alpha$ $\beta$ -insaturés :

##### a) Hydrolyse de la fonction ester des $\gamma$ -lactames- $\alpha$ $\beta$ -insaturés

La réaction d'hydrolyse de la fonction ester des  $\gamma$ -lactames- $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés préparés à partir des acides  $\alpha$ -aminés libère une fonction acide carboxylique sur ces molécules, lesquelles peuvent être engagées dans des couplages peptidiques avec les amines utilisées comme produits de départ.

La réaction d'hydrolyse d'un ester peut être réalisée dans un milieu acide ou bien basique. Néanmoins, elle donne un bon rendement en présence d'une base selon une réaction de saponification en utilisant l'hydroxyde de lithium (LiOH) dans le THF.<sup>36</sup> Le produit obtenu est d'un aspect pâteux de couleur rouge-brune.

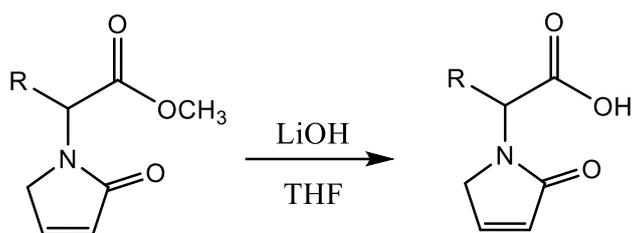


Schéma 7. Réaction d'hydrolyse.

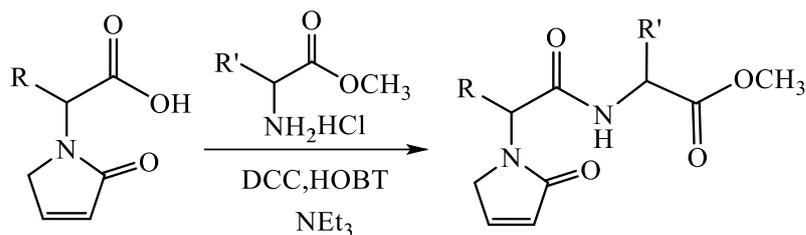
Le **Tableau 4**, ci-dessous comporte les rendements obtenus des  $\gamma$ -lactames- $\alpha, \beta$ -insaturés après hydrolyse des quatre dérivés  $\gamma$ -lactamiques du : L-Leu-OMe, L-phe.ala.OMe, L-Glu.OtBu et L-Asp.OtBu.

Tableau 4 :  $\gamma$ -lactames- $\alpha, \beta$ -insaturés hydrolysés.

$\gamma$ -lactames- $\alpha, \beta$ -insaturés hydrolysés.	$\gamma$ -lactame- $\alpha, \beta$ -insaturé	Aspect	Rdt (%)
<p style="text-align: center;">3d</p>	<p style="text-align: center;">2d</p>	Pâte de couleur rouge-brune	50%
<p style="text-align: center;">3a</p>	<p style="text-align: center;">2a</p>	Pâte de couleur rouge-brune	67%
<p style="text-align: center;">3b</p>	<p style="text-align: center;">2b</p>	Pâte de couleur rouge-brune	56%
<p style="text-align: center;">3e</p>	<p style="text-align: center;">2e</p>	Pâte de couleur rouge-brune	83%

***b) Couplage peptidique avec les esters d'acides  $\alpha$ -aminés :***

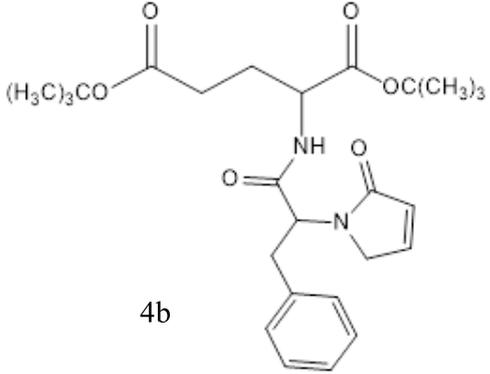
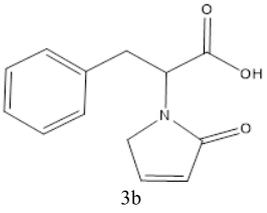
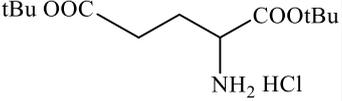
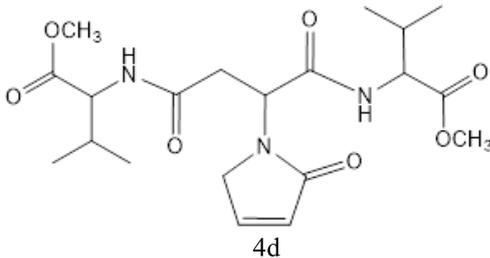
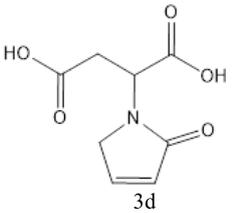
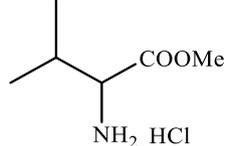
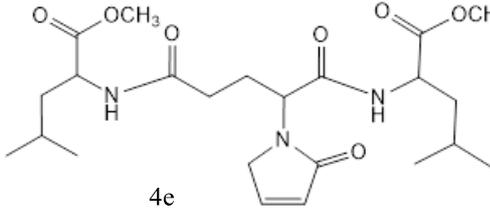
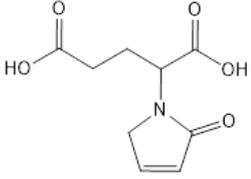
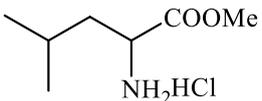
Les produits résultants de la réaction d'hydrolyse sont soumis dans cette étape à un couplage peptidique avec le chlorhydrate de l'ester méthylique d'un acide  $\alpha$ -aminé. La méthode consiste à mettre un acide carboxylique en présence d'une amine avec un agent de couplage comme le DCC avec HOBT dans le dichlorométhane contenant la triéthylamine comme base <sup>37</sup>. Après agitation à température ambiante pendant 24h une pâte marron est obtenue avec un rendement convenable.

**Schéma 8.** Couplage peptidique.

Les structures des peptides obtenus avec leurs rendements sont données dans le tableau ci-contre :

**Tableau 5.** Mimes de peptides obtenus.

Peptides	Dérivés de couplage	Aspect	Rdt (%)
 4a	 3a  NH <sub>2</sub> HCl	Produit marron d'un aspect pâteux	43%

 <p>4b</p>	 <p>3b</p>  <p>tBu OOC-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(NH<sub>2</sub>)-COOtBu</p>	Produit marron d'un aspect pâteux	33%
 <p>4d</p>	 <p>3d</p>  <p>Me-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(NH<sub>2</sub>)-COOMe</p>	Produit marron d'un aspect pâteux	60%
 <p>4e</p>	 <p>3e</p>  <p>Me-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH(NH<sub>2</sub>)-COOMe</p>	Produit marron d'un aspect pâteux	50%

### c) Analyse spectrale

La caractérisation des produits issus de l'hydrolyse et couplage a été menée par IR et RMN <sup>1</sup>H. Le spectre ci-dessous montre la bande caractéristique du OH entre 3000-3500 cm<sup>-1</sup> après hydrolyse du  $\gamma$ -lactame obtenu de la phénylalanine (**composé 3b**).

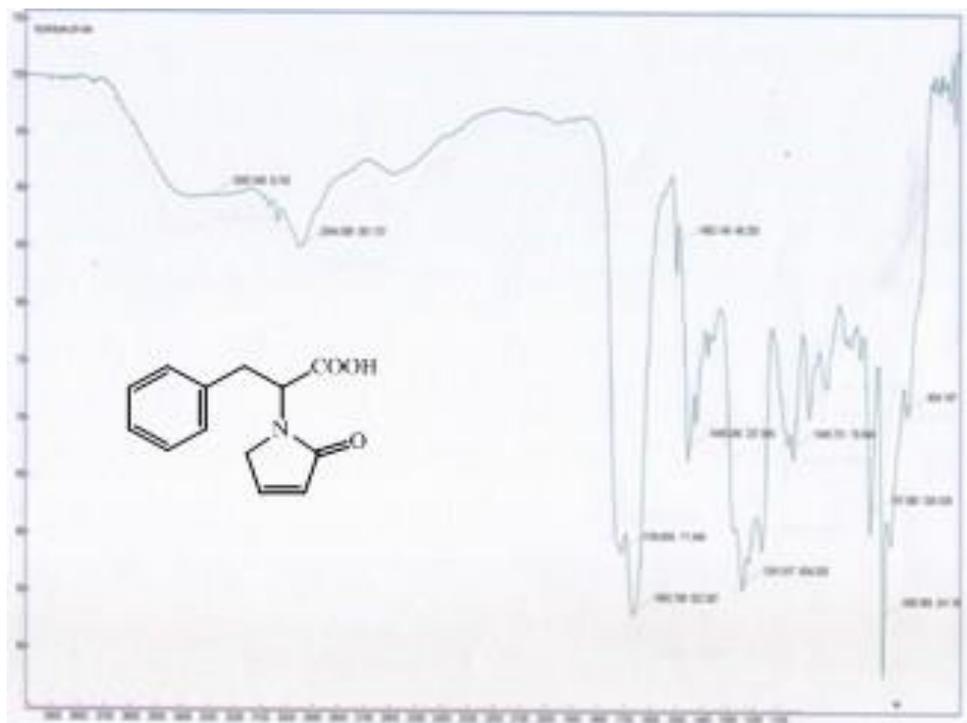


Figure 14. IR du composé 3b.

Les résultats de l'analyse IR du  $\gamma$ -lactame de la phénylalanine donnent aussi des valeurs montrant la présence d'une fonction amide du cycle  $\gamma$ -lactamique à  $1737\text{ cm}^{-1}$  et une bande du C=O de la fonction acide carboxylique à  $1709\text{ cm}^{-1}$ .

La **Figure** ci-dessous montre le spectre RMN proton du  $\gamma$ -lactame de la phénylalaninehydrolysée.

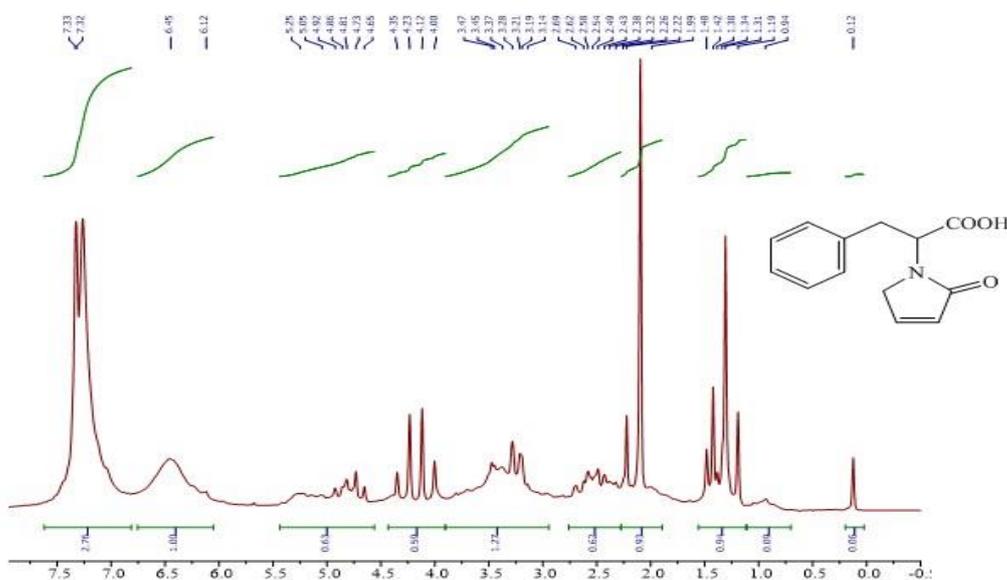


Figure 15. RMN 1H du composé 3b.

D'après l'analyse RMN du  $\gamma$ -lactame de la phénylalanine hydrolysée dans le  $\text{CDCl}_3$  nous observant la présence des signaux cités ci-dessous et la disparition du pic caractéristique du  $\text{CH}_3$  de la fonction ester située entre 3,5 et 4 ppm sous forme singulet ce résultat confirme l'hydrolyse de cette fonction.

- H aromatique : 7-7,5 ppm
- H du  $\gamma$ -lactame-  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturé : 6,50 ppm, 4,80 ppm et 4,30ppm.
- H du  $\text{CH}_2$  phényle alanine : 3,5-3,0 ppm.

Pour l'étape de couplage nous exposons les spectres obtenus du peptide **4a** mentionné dans le (Tableau 5).

Nous observant la disparition de la bande OH en IR. Aussi, la présence d'une fonction amide à  $1680\text{ cm}^{-1}$  et une fonction ester à  $1737\text{ cm}^{-1}$ . Nous remarquons ainsi une bande de la liaison C-N à  $1663\text{ cm}^{-1}$ , une bande des aromatique C=C à  $1450\text{ cm}^{-1}$ , C-O à  $1205\text{ cm}^{-1}$  et la bande caractéristique du noyau aromatique mono-substitué à  $727\text{ cm}^{-1}$ .

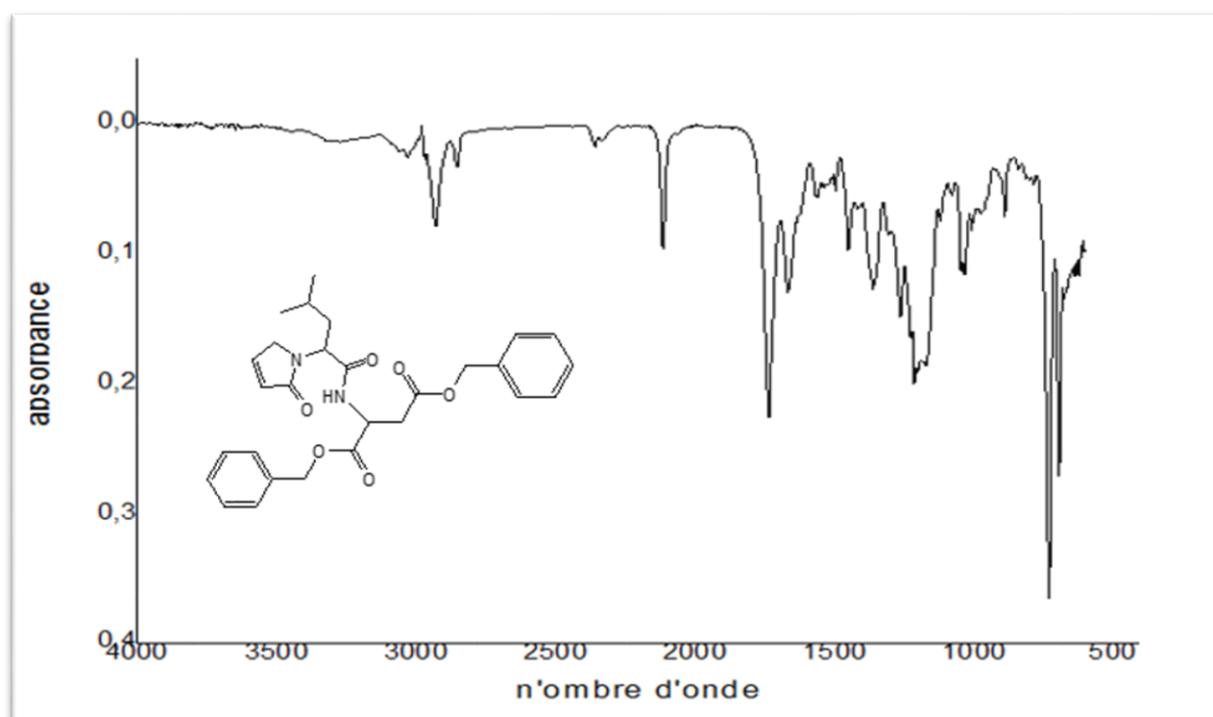
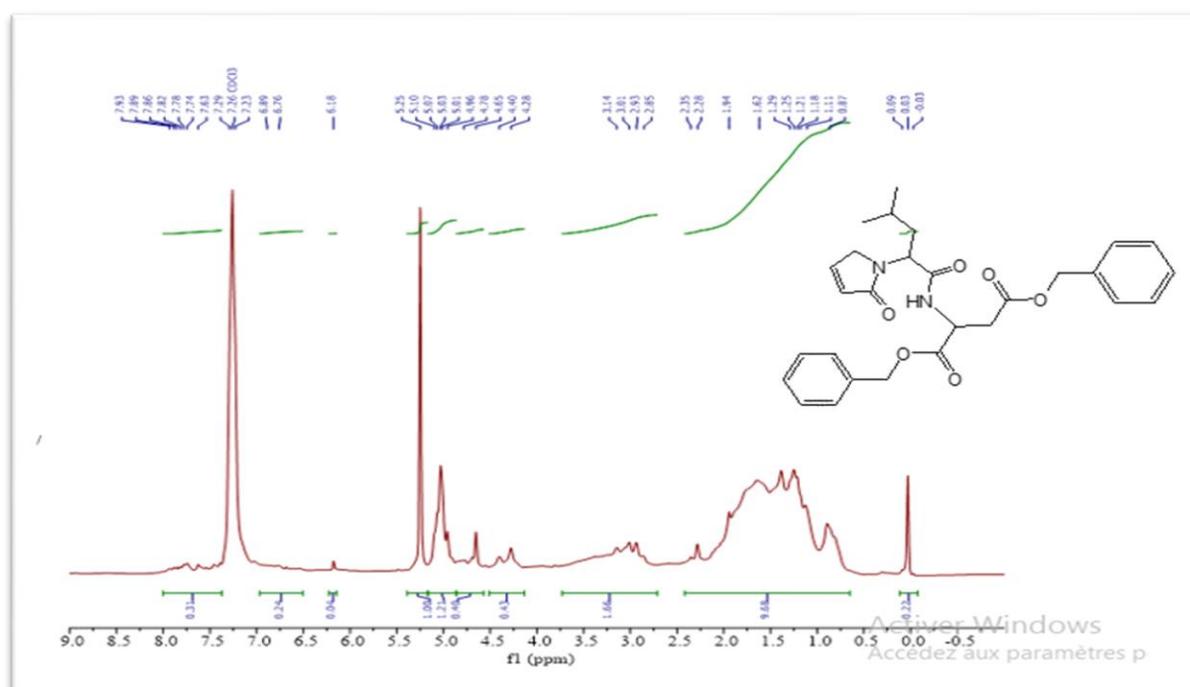


Figure 16. IR du composé 4a.

L'interprétation des spectres RMN  $^1\text{H}$  des peptides à 60 MHz n'a pas été simple, ce qui demande une résolution beaucoup plus importante. La RMN du composé **4a** qui présente un spectre plus au moins simple montre la présence des signaux suivant :

- H aromatiques: 7,55-7,25 ppm.
- H du  $\gamma$ -lactame-  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturé: 6,5-4,25 ppm.
- Les autres protons de la chaîne: 3.25-1.50 ppm.



**Figure 17.** RMN  $^1\text{H}$  du composé **4a**.

***Chapitre III :***  
***Partie Expérimentale***

## PARTIE EXPERIMENTALE

### I. Solvants et Réactifs :

Les solvants et les réactifs ont été fournis par le Département de Chimie et le Laboratoire COSNA, ils sont tous des produits commerciaux utilisés sans purification.

### II. Chromatographie sur couche mince (CCM) :

La Chromatographie sur couche mince (CCM) a été réalisée sur des plaques en plastiques recouvertes de gel de silice. Les plaques ont été révélées sous une lampe UV ou à l'aide d'une solution de PMA ou encore une solution de ninhydrine en utilisant un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane comme éluant.

### III. Spectrométrie infrarouge (IR) :

Les résultats des spectres IR ont été enregistrés avec un spectrophotomètre de technologie Agilent (Cary 600 FTIR) ; les composés ont été placés sur ATR. Les fréquences d'absorption sont données en nombres d'onde (4000-400)  $\text{cm}^{-1}$ .

### IV. Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) :

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  ont été enregistrés sur un Magritek un Spinsolve 60 Carbon (60 MHz) à l'Université de Abou Bekr Belkaid Tlemcen au niveau de laboratoire LCSCO, les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont exprimés en ppm par rapport au TMS. Pour les analyses du proton ( $^1\text{H}$ ) le solvant est le chloroforme deutérié  $\text{CDCl}_3$ . La multiplication des signaux est représentée par les abréviations suivantes : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiple), dd (doublet de doublet), dt (doublet de triplet).

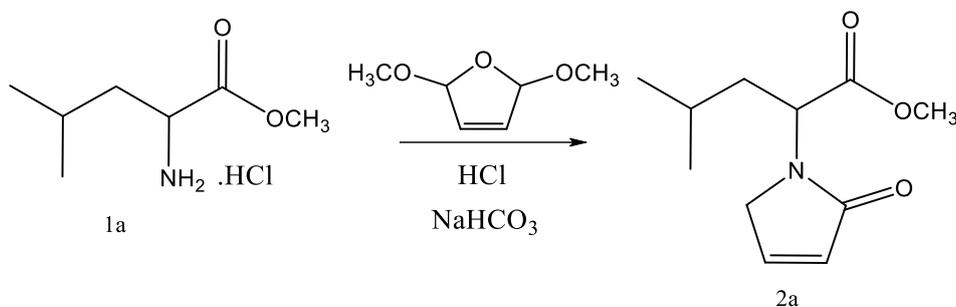
### V. Protocoles expérimentaux :

#### 1) Réaction de condensation :

Dans un ballon à fond rond, dissoudre 5 mmol de l'ester d'amine dans 5 ml d'eau, ajustés le pH à 1 avec quelque goutte d'une solution d'acide chlorhydrique (5 mmol), puis le diméthoxydihydrofurane a été ajouté après que la solution est maintenue à  $40^\circ\text{C}$ . Laisser la réaction agitée 7-20 min, ensuite refroidir à  $0^\circ\text{C}$  dans un bain de glace. On neutralise le milieu réactionnel (pH=7) avec 12 ml d'une solution saturée du

bicarbonate de soude pour retirer ensuite du bain de glace et le mettre sous une agitation durant 2h à température ambiante. Le produit brut est obtenu par une extraction avec du dichlorométhane (3×30ml) suivie par un séchage avec MgSO<sub>4</sub> et après évaporation du solvant sous vide.

### a. Condensation de la L-Leucine



**Formule brute:** C<sub>11</sub> H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>.

**Aspect:** huile rouge-marron.

**Masse molaire:** 211,12g/mol.

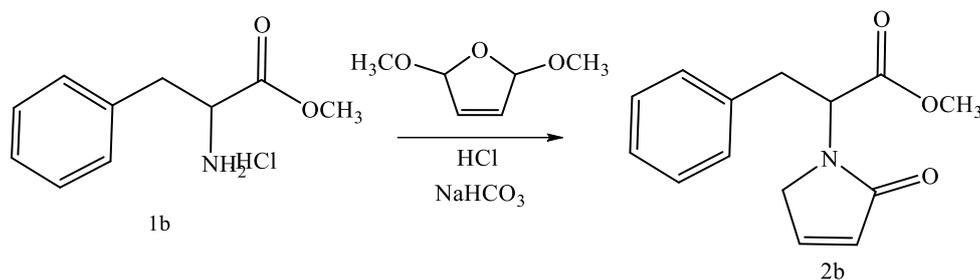
**Rdt:** 91%.

**Rf:** 0,61 (AcOEt/Hexane: 7/3).

**IR (ATR):** 2954, 1740, 1672, 1435, 1270, 1198 cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H(60 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 5.95(d,1H), 5.50-4.30(m,1H), 4.10(t,1H), 3.75(s,3H), 3.30(d,2H), 2.75-1.40(m,3H), 1.20(d,6H).

### b. Condensation de la L-Phénylalanine



**Formule brute:** C<sub>14</sub> H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>.

**Aspect:** huile rouge-marron.

**Masse molaire:** 245,11g/mol.

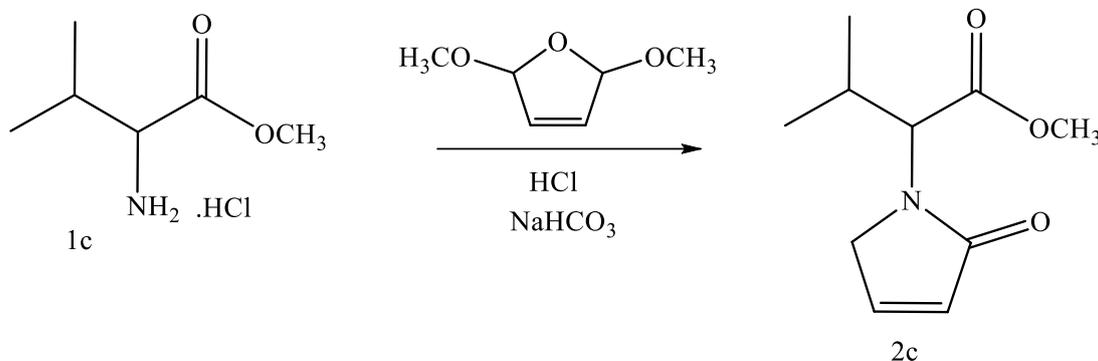
**Rdt:** 66%.

**Rf:** 0,61 (AcOEt/Hexane: 7/3).

**IR (ATR):** 2951, 1737, 1681, 1437, 1240, 1207  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 7.30-7.01(m, 5H), 6.16(d, 1H), 5.25(dt, 1H), 4.10(t, 1H), 3.75(s, 3H), 3.45(d, 2H), 3.29-3.04(m, 2H).

**c. Condensation de la L-valine**



**Formule brute:**  $\text{C}_{10} \text{H}_{15}\text{NO}_3$ .

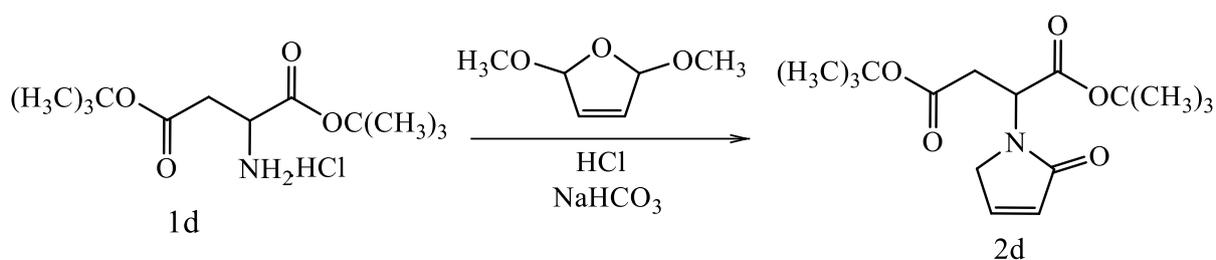
**Aspect:** huile rouge-marron.

**Masse molaire :** 197,11g/mol.

**Rdt :** 98%.

**Rf :** 0,58 (AcOEt/Hexane : 7/3).

**d. Condensation de la H-Asp(OtBu)-OtBu**



**Formule brute:**  $\text{C}_{16} \text{H}_{25}\text{NO}_5$ .

**Aspect:** huile rouge-marron.

**Masse molaire :** 311,17g/mol.

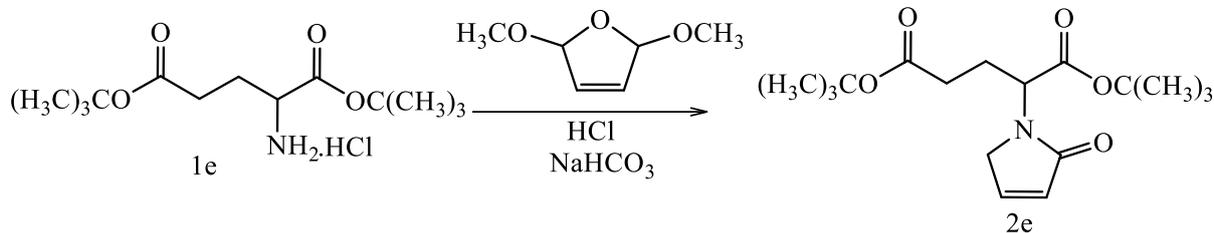
**Rdt :** 93%.

**Rf :** 0,8 (AcOEt/Hexane : 7/3).

**IR (ATR):** 2973, 1727, 1694, 1453, 1257, 1144  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN <sup>1</sup>H (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**6.60(d,1H), 6.15(m,1H), 4.98(t,1H), 4.15(d,2H), 2.75(m,2H), 1.40(s,18H).

**e. Condensation de la H-Glu(OtBu)-OtBu**



**Formule brute:** C<sub>17</sub> H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>.

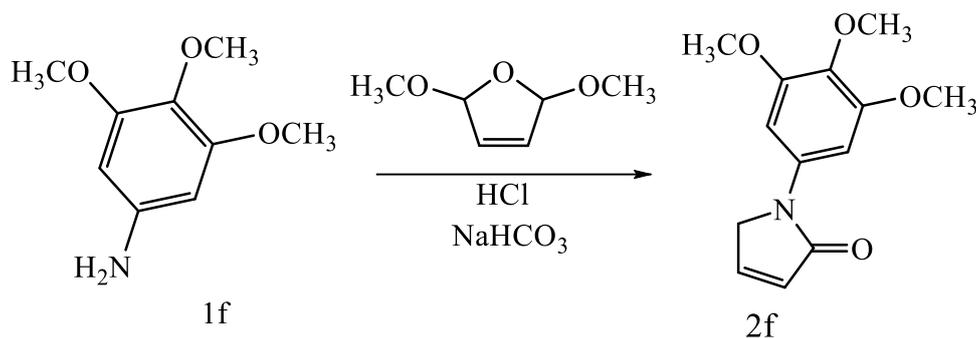
**Aspect:** huile rouge-marron.

**Masse molaire :** 325,19g/mol.

**Rdt :** 77%.

**Rf :** 0,71 (AcOEt/Hexane : 7/3).

**f. Condensation de la 3,4,5-triméthoxyaniline**



**Formule brute:** C<sub>13</sub> H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>.

**Aspect:** huile rouge-marron.

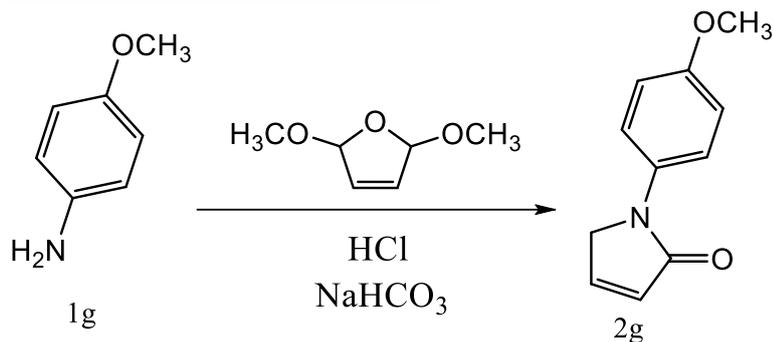
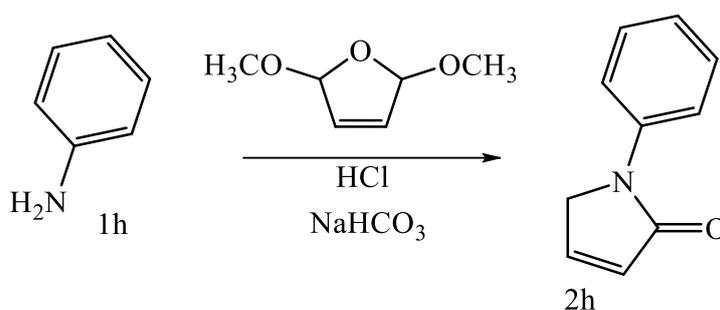
**Masse molaire:** 249,1g/mol.

**Rdt:** 78%.

**Rf:** 0,39 (AcOEt/Hexane: 7/3).

**IR (ATR):** 1591 ,1674 ,1737,2969 cm<sup>-1</sup>.

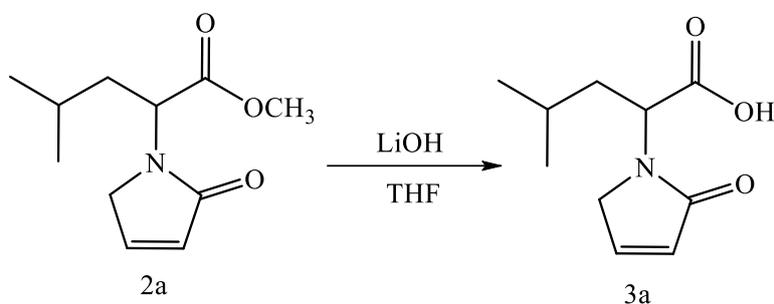
**RMN <sup>1</sup>H (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**7.15(s,2H), 6.88(d,1H), 6.39(m,1H), 3.75(s,9H), 3.50(d,2H),

**g. Condensation de la P-Anizidine****Formule brute** : C<sub>11</sub> H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>.**Aspect**: huile rouge-marron**Masse molaire** : 189,08g/mol.**Rdt** : 79%.**Rf** : 0,69 (AcOEt/Hexane : 7/3).**IR (ATR)**: 3002, 2969, 1737, 1640, 1508, 827-797 cm<sup>-1</sup>.**RMN <sup>1</sup>H (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 7.75(d,2H), 7.55(d,2H), 7.15(d,1H), 6.53(m,1H), 4.10(s,3H), 3.51(d,2H).**h. Condensation de l'aniline****Formule brute**: C<sub>10</sub> H<sub>9</sub>NO.**Aspect**: huilerouge-marron.**Masse molaire** : 159,07g/mol.**Rdt** : 95%.**Rf** : 0,8 (AcOEt/Hexane : 7/3).

## 2) Hydrolyse :

Dissoudre le  $\gamma$ -lactame (129 mg, 0,4 mmol) dans du THF(2ml). Ajouter goutte à goutte LiOH 0.2N (2ml, 0,4mmol) dans le mélange à une température de 0°C. Le mélange a été laissé remonter à température ambiante et agiter pendant une nuit. L'extraction de la solution a été réalisée avec de l'acétate d'éthyle, puis la couche aqueuse a été acidifiée à pH 1-2 avec du NaHSO<sub>4</sub> (5 %), puis extraite avec de l'acétate d'éthyle. Les couches organiques rassemblés ont été lavées avec du NaCl, séchées et concentrées pour donner le composé hydrolysé sous la forme d'une huile rouge-marron. Le produit brut a été utilisé sans purification.

### a. Hydrolyse de l'ester du $\gamma$ -Leucine



**Formule brute:** C<sub>10</sub> H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>.

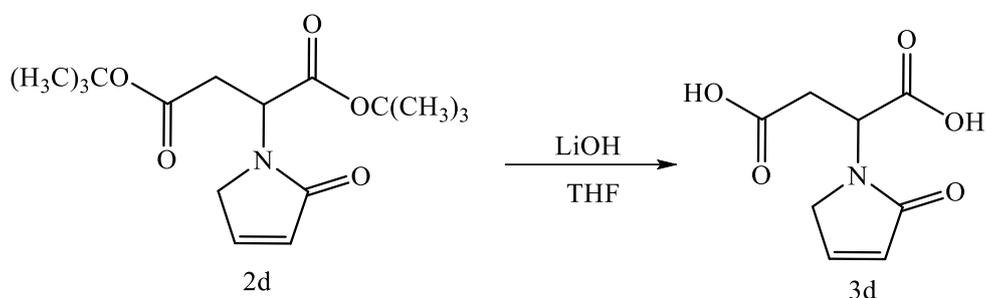
**Aspect:** pâte rouge-brun.

**Masse molaire:** 197,11g/mol.

**Rdt:** 67%.

**RMN <sup>1</sup>H (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7.25(s,1H), 5.55(d,1H), 5.00-4.25(m,1H), 4.10(t,1H), 2.45(d,2H), 2.00-1.50(m,3H), 1.25(d,6H).

### b. Hydrolyse de l'ester du $\gamma$ -Asp(OtBu)-OtBu



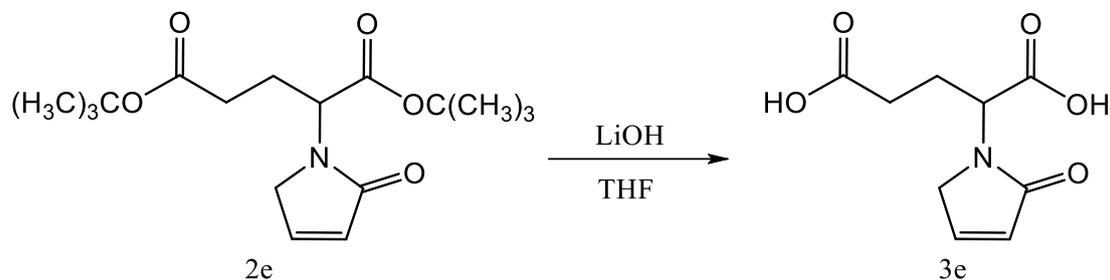
**Formule brute:** C<sub>8</sub> H<sub>9</sub>NO<sub>5</sub>.

**Aspect:** pâte rouge-brun.

**Rdt :** 50%. **Masse molaire :** 199,05g/mol.

**RMN <sup>1</sup>H (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7.25(s,2H) 6.10(d,1H), 5.30(m,1H), 4.50(t,1H), 3.10(d,2H), 2.00-1.25(m,2H).

### c. Hydrolyse de l'ester du $\gamma$ -Glu(OtBu)-OtBu



**Formule brute:** C<sub>9</sub> H<sub>11</sub>NO<sub>5</sub>.

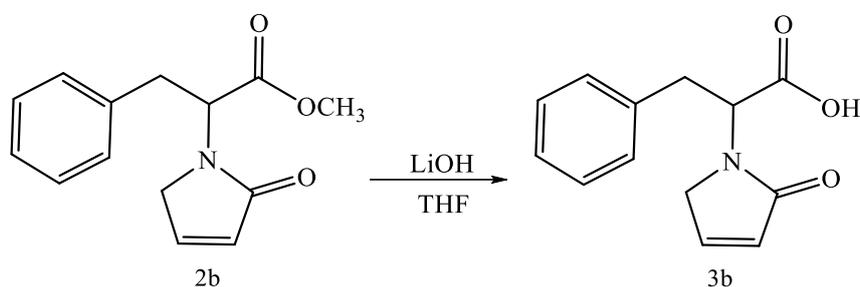
**Aspect:** pâte rouge-brun.

**Masse molaire :** 213,06g/mol.

**Rdt :** 83%.

**IR(ATR):** 3200-2500, 2981, 1718, 1680, 1372, 1253, 1156 cm<sup>-1</sup>.

### d. Hydrolyse de l'ester du $\gamma$ -phénylalanine



**Formule brute:** C<sub>13</sub> H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>.

**Aspect:** pâte rouge-brun.

**Masse molaire:** 231,09g/mol.

**Rdt:** 56%.

**IR(ATR):** 3200-2500, 1700, 1680, 1663, 1492cm<sup>-1</sup>.

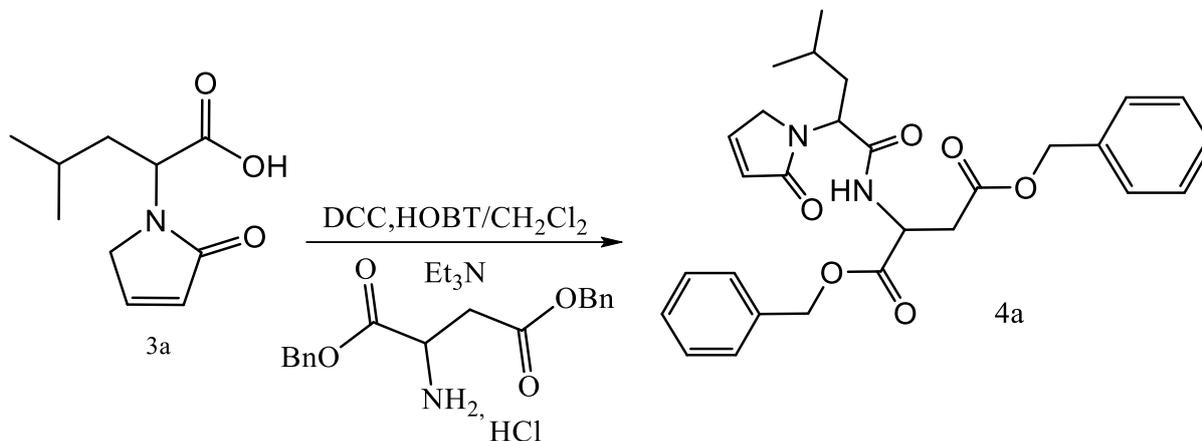
**RMN <sup>1</sup>H (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7,5-6.45(s,1H), 5.45-4.45(m,5H), 4.20(d,1H), 3.45(m,1H), 2.50(t,1H), 2.10(d,2H), 1.30(m,2H).

## 3) Couplage :

Dans 50ml du dichlorométhane on dissout le  $\gamma$ -lactame hydrolysé (500 mg. 2,4 mmol), le DCC (550 mg. 2,9 mmol) et l'hydroxy-benzotriazole (HOBt) (520 mg. 3,9 mmol).Après 1 heure on ajoute l'acide aminé approprié(450 mg. 2,6 mmol) et de la

triéthylamine (800  $\mu$ L, 7,3 mmol) avec une agitation durant les 24 h à température ambiante. La solution a été lavée avec 10% de bicarbonate de sodium (2 x 10 mL) à 10 °C et avec 5% d'hydrogénosulfate de sodium (2 x 10 mL) à 5 °C, puis séchée sur  $MgSO_4$  filtrée et évaporée sous pression réduite.

### a. Couplage du $\gamma$ -Leucine-OH avec H-Asp(OBzl)-OBzl



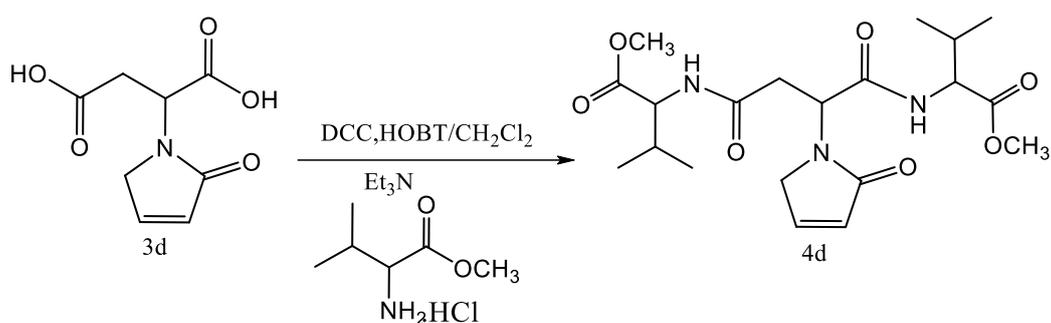
**Formule brute :**  $C_{28}H_{32}N_2O_6$ .

**Aspect :** pâte marron.

**Masse molaire :** 492,23g/mol.

**Rdt :** 43%.

### b. Couplage du $\gamma$ -Asp-OH avec L-valine



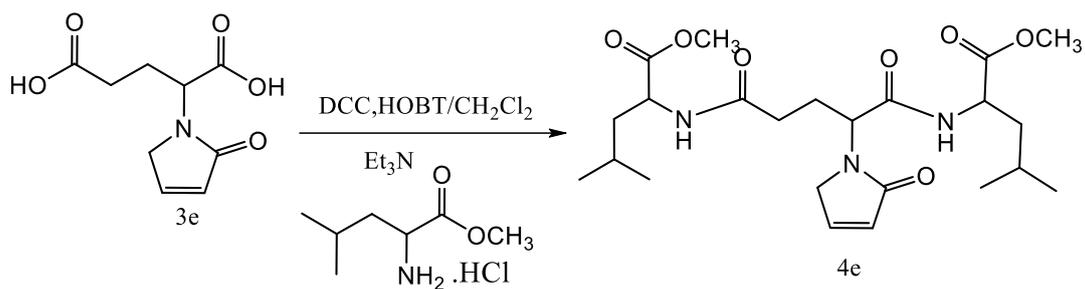
**Formule brute :**  $C_{20}H_{31}N_3O_7$ .

**Aspect :** pâte marron.

**Masse molaire :** 425,22g/mol.

**Rdt :** 60%.

**c. Couplage du  $\gamma$ -Glu-OH avec L-leucine**



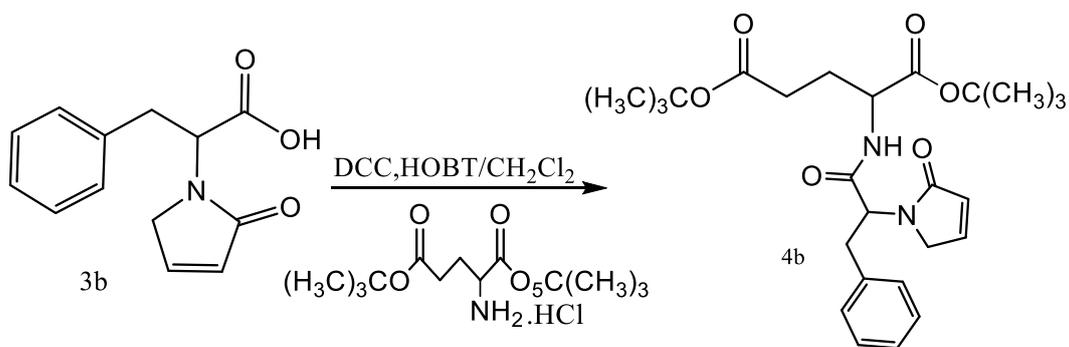
**Formule brute :**  $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{NO}_7$ .

**Aspect :** pâte marron.

**Masse molaire :** 467,56g/mol.

**Rdt :** 50%.

**d. Couplage du  $\gamma$ -phénylalanine-OH avec H-Glu(OtBu)-OtBu**



**Formule brute :**  $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_1$

**Aspect :** pâte marron.

**Masse molaire :** 536,24 g/mol.

**Rdt :** 33%

# ***CONCLUSION GENERALE***

## CONCLUSION GENERALE

Les protéines et les peptides sont des biomolécules très répandus dans la nature. Ils jouent un rôle important dans les systèmes de l'organisme vivant en contrôlant les communications inter et intracellulaires.

Un nombre important des peptides dont le squelette de base a été modifié, ou synthétisé ont conduits à des substances potentiellement bioactives qui pourraient représenter un nouveau chemin dans le développement de nouveaux agents thérapeutiques, et qui sont efficaces dans le traitement d'un large éventail de troubles et maladie, tels que les tumeurs, les maladies métaboliques, cardiovasculaire et infectieuses.

Dans l'avenir, une meilleure compréhension des mécanismes de reconnaissance et de communication des récepteurs biologiques devrait permettre un meilleur développement d'agents antagonistes offrant de nombreuses applications et des perspectives prometteuses.

Signalons que l'examen des structures secondaires des peptides et protéines, et notamment celui des coudes inverses a été à l'origine d'une stimulation de recherches pour la conception de peptides de masse moléculaire plus petite et de structure conformationnelle contrainte. Cela était dû au fait que de grosses structures posent souvent le problème de leur transport dans l'organisme et d'une certaine toxicité.

L'objectif principale de notre travail est achevé, une série de  $\gamma$ -lactames- $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés à partir des acides  $\alpha$ -aminés et des amines aromatiques est obtenue avec de très bons rendements en optimisant les conditions opératoires de la première étape de condensation. La synthèse des peptidomimétiques à motif hétérocyclique à cinq chaînons a été réalisée avec les moyens disponibles, ce qui nous a permis d'avoir des structures intéressantes de mime de peptides. En plus de la synthèse, une analyse spectrale IR et RMN  $^1\text{H}$  a été mise au point pour confirmer les structures des molécules obtenues et valider un protocole simple, rapide et efficace dans la synthèse de mimes de peptides.

Notre recherche est attachée à la synthèse des mimes de peptides à motif hétérocyclique, qui peuvent être utilisés comme précurseurs dans la préparation des molécules biologiquement actives. Une des perspectives serait l'évaluation de l'activité biologiques des molécules obtenues.

***REFERENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES***

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) E. Lenci; A. Trabocchi. Peptidomimetic toolbox for drug discovery. *Chem Soc Rev.* **2020**, 49, 3262.
- (2) I. D'Annessa ; F. S. Di Leva ; A. La Teana ; E. Novellino ; V. Limongelli, D. Di Marino. "Bioinformatics and Biosimulations as Toolbox for Peptides and Peptidomimetics Design: Where Are We?" *Front Mol Biosci.* **2020**, 7, 66.
- (3) H. R. Reese; C.C. Shanahan; C. Proulx; S. Menegatti. A rule model for new generations of peptidomimetics. *Peptide science Acta Biomater.* **2020**, 102, 35.
- (4) Ko, Eunhwa; Liu, Jing; Perez, Lisa M; Lu, Genliang ; Schaefer, Amber ; Burgess, Kevin.: Universal peptidomimetics. *Journal of the American Chemical Society.* **2011**, 133, 462.
- (5) E. Ko; J. Liu; K. Burgess. Minimalist and universal peptidomimetics. *Chem Soc Rev.* **2011**, 40, 4411.
- (6) E. Fischer, E. Ber. Fourneau. *GM.Them.* **1901**, 34, 2868.
- (7) C.R. Harington, H. Mead. *J. Biochem.* **1935**, 29, 1602.
- (8) M. Serra, S. M. Tambini, M. Di Giacomo, E. G. Peviani, L. Belvisi, L. Colombo. Synthesis of easy-to-functionalize azabicycloalkane scaffolds as dipeptide turn mimics en route to cRGD-based bioconjugates. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 7557.
- (9) D.C. Horwell, W. Howson, D. Naylor, H. M. G. Willems. The design of polar  $\beta$ -turn dipeptide mimetics. *Bio. Org. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 1445.
- (10) J. Gant, *Angew.Chem.Ed.* **1994**, 33, 1699.
- (11) A. D. Abell. Heterocyclic-based peptidomimetics. *Letters in Peptide Science.* **2001**, 8, 267.
- (12) K. Burgess ; I. Javier ; L.D. Scott ; R. David H ; S. Hunwoo ; S. Aroonsiri ; T. Reiko, Z. Alex. Solid phase syntheses of oligopeptides. *Journal of the American Chemical Society.* **1997**, 119, 1556.
- (13) C. Bolm; K. Moll G. Synthesis of pseudopeptides with sulfoximines as chiral backbone modifying elements. *Chemistry—A European Journal.* **2001**, 7, 1118.
- (14) Y. Li; Y. Yu; M. Giulianotti ; R.A. Houghten. One-Pot High-Throughput Synthesis of  $\beta$ -Turn Cyclic Peptidomimetics via "Volatilizable" Supports. *The Journal of organic chemistry.* **2009**, 74, 2183.
- (15) G. Kuznetsov, K. Ten Dyke, M. Towle, H. Cheng, J. Liu, J.P. Marsh, S.E.R. Schiller, M.R. Spivey, H. Yang, B.M. Seletsky, C.J. Shaffer, V. Marceau, Y. Yao, E.M. Suh, S. Campagna, F.G. Fang, J.J. Kowalczyk, & B.A. Littlefield. Tubulin-based antimitotic mechanism of E7974, a novel analogue of the marine spongenatural product thiomasterlin. *Molecular Cancer Therapeutics.* **2009**, 8, 2852.
- (16) G. R. Marshall; F. Ballante. Limiting Assumptions in the Design of Peptidomimetics. *Drug Dev Res.* **2017**, 78, 245.

- (17) G. Benzi, & A. Moretti. Are reactive oxygen species involved in Alzheimer's disease? *Neurobiology of Aging*. **1995**, *16*, 661.
- (18) H. S. Seo, S. Y. Kwak, & Y. S. Lee. Antioxidative activities of histidine-dipeptides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2010**, *20*, 4266.
- (19) S. Pham. Développement de peptidomimétiques antimicrobiens et leurs perspectives dans l'industrie pharmaceutique. *Université de Lorraine*. **2017**.
- (20) T. Hansen; T. Alst; M. Havelkova; M. B. Strøm. Antimicrobial activity of small  $\beta$ -peptidomimetics based on the pharmacophore model of short cationic antimicrobial peptides. *Journal of medicinal chemistry* **2010**, *53*, 595.
- (21) 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.
- (22) Y. F. Lia; B.J. Wang; W.M. Hsu; H. Lee; C.Y. Liao; S.Y. Wu; H.T. Cheng; M.K. Hu. Unnatural amino acid-substituted (hydroxyethyl) urea peptidomimetics inhibit  $\gamma$ -secretase and promote the neuronal differentiation of neuroblastoma cells. *Molecular pharmacology*. **2007**, *71*, 588.
- (23) G. Hristov; I. Stankova. Chemical stability of new acyclovir analogues with peptidomimetics. *Scientia Pharmaceutica*. **2011**, *79*, 259.
- (24) Q. Li; H. Fang; X. Wang; L. Hu; W. Xu. Novel cyclic-imide peptidomimetics as aminopeptidase N inhibitors. Design, chemistry and activity evaluation, Part I. *European journal of medicinal chemistry*. **2009**, *44*, 4819.
- (25) N. Taka; H. Matsuoka; T. Sato; H. Yoshino; I. Imaoka; H. Sato; K. Kotake; Y. Kumagai; K. Kamei; K. Ozaki. Discovery of novel motilin antagonists: Conversion of tetrapeptide leads to orally available peptidomimetics. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2009**, *19*, 3426.
- (26) N. Narendra; H.S. Lalithamba; V.V. Sureshbabu. An efficient one-pot access to trithiocarbonate-tethered peptidomimetics. *Tetrahedron Letters*. **2010**, *51*, 6169.
- (27) J. Farrera-Sinfreu; F. Albericio; M. Royo. Solid-phase synthesis of sulfamate peptidomimetics. *Journal of Combinatorial Chemistry*. **2007**, *9*, 501.
- (28) T. W. Greene, P. G. M. Wuts. Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis. A Practical Approach. *Oxford university press*. **2000**.
- (29) I. Baussanne; A. Chiaroni; H. P. Husson; C. Riche; J. Royer. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3931.
- (30) M. Toffano; B. Dudot; A. Zapparucha; J. Royer; M. Sevrin; P. George; A. Chiaroni. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2003**, *14*, 3365.
- (31) C. Grison; S. Genève; P. Coutrot. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3831.
- (32) T. Morimoto; N. Chatani; S.J. Murai. *Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1758.
- (33) S. Spiess; C. Berthold; R. Weihofen; G. Helmchen. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2357.

- (34) K. Jebali; A. Arfaoui; F. Saâdi; J. Lebreton; H. Amri. *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 3400.
- (35) F. Souquet ; W. Drici ; S. Abi Faissal ; I. Lazouni ; S. Thueillon ; J. Perart-Viret. *Synthesis.* **2020**, *52*, A-I.
- (36) I.Lazouni ; J .Pérard-Viret ; K. Hammad ; W. Drici. *Arkivok.* **2022**, *2022*, 23.
- (37) V. Toum; J. Bolley; Y. Lalatonne; C. Barbey; L. Motte; M. Lecouvey; J. Royer; N. Dupont; J.Perard-Viret. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *93*, 360.

## Résumé :

Nous intéressons dans ce manuscrit sur la synthèse de mimes de peptides avec une structure rigide à partir d'acides  $\alpha$ -aminés ou amines comme produits de départ.

Le procédé utilise une réaction simple de condensation pour former des dérivés rigides de type  $\gamma$ -lactame  $\alpha,\beta$ -insaturés, comme précurseurs, dans des conditions douces et facile à mettre en évidence.

Une série de réactions a été appliquée aux divers  $\gamma$ -lactames  $\alpha,\beta$ -insaturés obtenus pour ensuite élaborer d'intéressantes structures en synthèse peptidomimétique. Les rendements des réactions ont été satisfaisants.

**Mots clés :** aminoacides, amines, peptides, peptidomimétiques, hétérocycles, synthèse.

## Abstract:

We are interested in this manuscript on the synthesis of peptidomimetics with a rigid structure obtained from  $\alpha$ -amino acids or amines as starting materials.

The process uses a simple reaction of condensation form rigid products:  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\gamma$ -lactam derivatives, as precursors, under mild and soft conditions.

A series of reactions were applied to the various  $\gamma$ -lactams  $\alpha,\beta$ -unsaturated obtained to develop interesting structures in peptidomimetic synthesis. The reaction yields were satisfactory.

**Keywords:** aminoacids, amines, peptides, peptidomimetics, heterocycles, synthesis.

## ملخص:

موضوع هذه الأطروحة يهتم بتركيب بعض التقليد للبيتيد من الأحماض الأمينية ألفا والأحماض الأمينية العطرية كمنتجات أولية. تستخدم العملية تفاعل التكتيف للحصول على مشتقات لاكتام ألفا و بيتا غير المشبعة في ظروف معتدلة. تم إجراء سلسلة من تفاعلات التحلل المائي باستخدام العديد من لاكتام ألفا و بيتا غير المشبعة ثم تبعها تفاعلات اقتران مع الأحماض الأمينية ألفا. كانت عوائد التفاعل جيدة.

**الكلمات المفتاحية:** الأحماض الأمينية، البيبتيدات، البيبتيدوميتيكس، الحلقات غير المتجانسة، التركيب.