

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université de Tlemcen
Faculté des Sciences
Département de Chimie

MEMOIRE

En vue de l'obtention du

DIPLOME DE MASTER EN CHIMIE

Option : Catalyse et Chimie Verte

Présenté par :

Mr. *Abdelnasser ABIDLI*

THÈME

“Nouveau linker à base de D-glucose pour la synthèse organique en phase solide (S.O.P.S), et l'application à la synthèse d'un antivirus général ciblant les plasmides cellulaires”

Soutenu le 30 juin 2013

Devant le jury composé de :

Président : Mr. Redouane BACHIR

Examineur : Mr. Noureddine CHOUKCHOU-BRAHAM

Mr. Mohammed BENABDALLAH

Encadreur : Mr. Chewki ZIANI-CHERIF

Professeur à l'Université de Tlemcen

Professeur à l'Université de Tlemcen

M.C.B. à l'Université de Tlemcen

Professeur à l'Université de Tlemcen

Année Universitaire : 2012-2013

"New versatile glucose-based linker for solid-phase organic synthesis (SPOS), and the synthesis of a general plasmid-targeted anti-virus"

Abstract :

The massive increase in the number of papers describing the use of polymeric supports in organic synthesis over the past two decades is a vivid demonstration of its impact on the chemical community. Carbohydrates and amino acids are very abundant renewable molecules, naturally chiral and polyfunctional. Many of them are, in fact, much more accessible than other starting materials. The high solubility of most carbohydrates in water, the most environmentally benign solvent, is a decided plus from a "green chemistry" perspective.

Since glycopeptides have been reported to exhibit a pivotal role in processes as diverse as fertilization, neuronal development, hormone activities, immune surveillance, and inflammatory responses, we became interested in the synthesis of a new generation of glycopeptides with an antiviral activity based on a new methodology and new coupling reactions, using the advantages of both solid-phase synthesis and the availability of carbohydrate and amino acids. The targeted glycopeptide have the following advantages : that is not going to be recognized by the organism enzymes due to the original conjugate skeleton, and also the advantage of being able for further synthetic modifications which is not the case of the natural immune defense system constituents. This new compound appears to be an interesting substrate worth testing, *in vitro* and *in vivo* against a diversity of viruses. We conjectured that the interactions between the synthesized glycopeptide and the oligosaccharides, the glycolipides and the glycoproteins present in the viral envelope (lectine), in a similar way by comparison to the defensive mechanism of antibodies against pathogen cells surface antigens.

Keywords : Glycoproteins, SPOS, antiviral drugs, viral envelope, lectin, carbohydrate, amino acids, antibody, antigen.

Résumé :

L'augmentation massive du nombre des articles décrivant l'utilisation de la synthèse organique sur support solide, au cours des deux dernières décennies est une démonstration éclatante de son impact dans le domaine de la synthèse. Les glucides et les acides aminés sont des molécules très abondantes, renouvelables et naturellement chirales et polyfonctionnelles. Beaucoup d'entre eux sont, en effet, plus accessibles que d'autres matières premières. La grande solubilité de la plupart des glucides dans l'eau, le solvant le moins nocif pour l'environnement, est un plus dans une perspective d'une «chimie verte».

Depuis que les glycopeptides ont été signalé pour leur rôle central dans divers processus, notamment la fécondation, le développement neuronal, les activités hormonales, la surveillance immunitaire et les activités anti-inflammatoires, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'une nouvelle génération de glycopeptides supposés avoir une activité antivirale, une synthèse basée sur une nouvelle méthodologie et de nouvelles réactions de couplage, en profitant en même temps, des avantages de la synthèse en phase solide et la disponibilité des glucides et des acides aminés. Le glycopeptide ciblé présente des avantages : d'un coté il ne va pas être reconnu par les enzymes de l'organisme à cause du squelette conjugué original, et également l'avantage d'être en mesure de modifications synthétiques ultérieures, ce qui n'est pas le cas des constituants du système de défense immunitaire naturel. Ce nouveau composé semble être un substrat intéressant à tester *in vitro* et *in vivo* contre une variété de virus. Notre raisonnement est basé sur l'interaction entre le glycopeptide synthétisé et les oligosaccharides, les glycolipides et les glycoprotéines présents dans l'enveloppe virale (lectine), de manière similaire par comparaison avec le mécanisme défensif de l'anticorps contre les antigènes situés sur la surface des cellules pathogènes.

Mots-clés : Glycoprotéines, SOPS, antiviraux, l'enveloppe virale, lectine, glucides, acides aminés, anticorps, antigène.

ملخص:

التزايد الهائل لعدد المقالات التي تصف استخدام التركيب العضوي على دعائم صلبة، خلال العقدتين الأخيرين هو دليل واضح على أثرها في مجال الكيمياء العضوية و في المجتمع الكيميائي. الكربوهيدرات والأحماض الأمينية وفيرة جدا ومتجددة بشكل طبيعي. في الواقع يمكن الوصول إليها أكثر بكثير من المواد الأولية الأخرى. القابلية للذوبان العالية للكربوهيدرات في الماء، الذي يعتبر أحد المذيبات الأكثر حميدة بيئيا هي من منظور "الكيمياء الخضراء".

منذ أن اشتهرت البروتينات السكرية بدورها المحوري في عمليات مختلفة، بما في ذلك التخصيب، وتطوير الخلايا العصبية، والأنشطة الهرمونية، والمراقبة المناعية والأنشطة المضادة للالتهابات. اهتمنا بتركيب جيل جديد من البروتينات السكرية لها دور مضاد للفيروسات، بالاعتماد على منهجية جديدة وتفاعلات جديدة، وذلك باستغلال مزايا التركيب العضوي على دعائم صلبة وتوفر الكربوهيدرات والأحماض الأمينية في نفس الوقت. هذا البروتين السكري له مزايا : من ناحية لن يتم التعرف عليه من قبل الإنزيمات في الجسم بسبب الهيكل الأصلي للتركيبية، وأيضا ميزة كونها قابلة لمزيد من التعديلات التي ليس هو حال من المكونات الطبيعية للنظام الدفاع المناعي. هذا المركب الجديد يبدو أن تجربته ضد مجموعة متنوعة من الفيروسات المختبرية والحية مثيرة للاهتمام. ويستند لدينا الاستدلال على التفاعل بين هذه البروتينات السكرية والجليكوساكاريد، البروتينات والبروتينات سكرية الموجودة في غلاف الفيروس (لكتين)، بطريقة مشابهة مقارنة بالآلية الدفاعية للأجسام المضادة ضد المستضدات الموجودة على سطح الخلايا المسببة للأمراض.

الكلمات المفتاحية : بروتينات سكرية، التركيب العضوي على دعائم صلبة، الأدوية المضادة للفيروسات، غلاف الفيروس، لكتين، الكربوهيدرات، الأحماض الأمينية، للأجسام المضادة، المستضدات.